

© Коллектив авторов, 2021
УДК 616.13.002.2-004.6
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16080>
ISSN – 2073-8137

АСИМПТОМНЫЕ КАРОТИДНЫЕ СТЕНОЗЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

М. Л. Поспелова¹, Д. Е. Зайцев¹, А. С. Лепёхина¹, А. Ю. Ефимцев¹,
Т. М. Алексеева¹, Н. Е. Иванова¹, М. П. Топузова¹, В. В. Жильцов²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

ASYMPTOMATIC CAROTID STENOSIS. PROBLEM STATUS AND PROSPECTIVE DIRECTIONS FOR ISCHEMIC STROKE PREDICTION

Pospelova M. L.¹, Zaitsev D. E.¹, Lepekhina A. S.¹, Efimtsev A. Yu.¹,
Alexeeva T. M.¹, Ivanova N. E.¹, Topuzova M. P.¹, Jiltsov V. V.²

¹ V. A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg,
Russian Federation

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является чрезвычайно высокая смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в целом и ишемических инсультов в частности. По прогнозам ВОЗ данный показатель увеличится в 1,5 раза за следующие 10 лет. В связи с этим на первый план выходят вопросы профилактики и тактики ведения пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Общепринятым является назначение хирургического лечения асимптомным пациентам с гемодинамически значимым стенозом более 75 %. При этом «асимптомность» подразумевает отсутствие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторных ишемических атак (ТИА). Данный подход не учитывает наличия у больных когнитивных нарушений, снижения перфузии головного мозга, изменения функциональной связанности нейронных сетей (коннектопатии), увеличения уровня маркеров дисфункции эндотелия, снижения уровня нейромедиаторов, нарушения некоторых нейрофизиологических показателей. Комплексность и мультифакторность данных изменений диктуют необходимость создания нового алгоритма ведения пациентов с каротидными стенозами.

Ключевые слова: асимптомный каротидный стеноз, коннектом, когнитивные нарушения, нейронные сети, функциональная МРТ

One of the most actual problems of modern world medicine is the extremely high mortality rate due to diseases of the cardiovascular system in general and ischemic strokes in particular. This indicator will increase 1.5 times according to WHO forecasts over the next 10 years. Therefore, the foreground are the questions of prevention and management the patients with atherosclerotic lesions of the carotid arteries. Surgical treatment of asymptomatic patients with hemodynamically significant stenosis of more than 75 % is generally accepted. However, «asymptomatic» is a patient without stroke and TIA. Such tactics

without detecting cognitive impairment, reducing cerebral perfusion, changing the functional connectivity of neural networks (connectopathy), increasing the level of endothelial dysfunction markers, reducing the level of neuromediators, impairment of some neurophysiological indicators. The complexity and multifactorial nature of these changes dictate the need to create a new algorithm for managing patients with carotid stenosis.

Keywords: asymptomatic carotid stenosis, connectivity, cognitive impairment, neural networks, functional MRI

Для цитирования: Поспелова М. Л., Зайцев Д. Е., Лепёхина А. С., Ефимцев А. Ю., Алексеева Т. М., Иванова Н. Е., Топузова М. П., Жильцов В. В. АСИМПТОМНЫЕ КАРОТИДНЫЕ СТЕНОЗЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):332-338. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16080>

For citation: Pospelova M. L., Zaitsev D. E., Lepekhina A. S., Efimtsev A. Yu., Alexeeva T. M., Ivanova N. E., Topuzova M. P., Jiltsov V. V. ASYMPTOMATIC CAROTID STENOSIS. PROBLEM STATUS AND PROSPECTIVE DIRECTIONS FOR ISCHEMIC STROKE PREDICTION. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(3):332-338. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16080> (In Russ.)

АСБ – атеросклеротическая бляшка
ВСА – внутренняя сонная артерия
КАС – каротидная ангиопластика со стентированием
КТ – компьютерная томография
КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия
МАГ – магистральные артерии головы
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТА – мультиспиральная КТ-ангиография
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПКТ – перфузионная компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
СА – сонная артерия
СП – сети покоя
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ФК – функциональная коннективность
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
ХИМ – хроническая ишемия мозга
ЭЭГ – электроэнцефалография
MMSE – Mini-Mental State Examination (шкала оценки деменции)

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) продолжает оставаться наиболее распространенной причиной смертности и инвалидизации в развитых странах, при этом у 70 % пациентов с подтвержденным ишемическим инсультом отсутствуют указания на какую-либо неврологическую симптоматику в анамнезе до наступления ОНМК, что говорит об асимптомности этиологических факторов [1]. Доминирующей причиной в развитии ишемического инсульта как по данным международных исследований – Trial of Org in Acute Stroke Treatment (TOAST) [2], так согласно национальным статистическим данным является атеротромботическая [3–5], т. е. асимптомный или симптомный каротидный стеноз.

По данным популяционных скрининговых исследований, асимптомные каротидные стенозы встречаются достаточно широко и часто являются случайной диагностической находкой [6]. До 82 % острых тандемных окклюзий происходят из-за тромбоза в месте расположения нестабильной атеросклеротической бляшки на экстракраниальном уровне с последующей интракраниальной эмболией [7]. А. И. Ершова с соавт. указывают на данные, согласно которым в России атеросклеротическое поражение экстракраниального отдела сонных артерий в возрасте 40–64 лет было выявлено у 74,5 % мужчин и 58 % женщин, при этом стенозы более 50 % составили 2,6 % [8]. По данным большого многоцентрового исследования The European Carotid Surgery Trial (ECST) определено соотношение процента стенозирования внутренней сонной артерии (ВСА) и риска развития ОНМК. Для стеноза в 60 % вероятность возникновения ОНМК составляет до 11 % в течение 5 лет, для стеноза 70–79 % – до 6 % в год, для стеноза 80–89 % – до 10 % в год, 90–99 % – до 14 % в год, 100 % – до 40 % в течение первого года, затем до 7 % в год [9]. По данным North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), частота ОНМК и транзиторных ишемических атак (ТИА) у больных со стенозами более 70 % достигает 40 % в течение ближайших 2 лет [10]. При наличии асимптомного каротидного шума (аускультативные признаки турбулентности кровотока) риск

ТИА и ОНМК повышается в 3 раза за 5 лет в сравнении с пациентами без такового [11]. Несмотря на достижения в нейровизуализации, на сегодняшний день не решено несколько важных клинических вопросов:

– Организация скрининга пациентов из групп риска, направленного на выявление атеросклеротических бляшек (АСБ) каротидных артерий, стенозирующих просвет на 70–75 % и более.

– Отсутствие общепризнанной тактики ведения асимптомных пациентов с АСБ сонных артерий, стенозирующими просвет до 75–80 %: операция или консервативная терапия?

– Является ли стеноз асимптомным при возникновении когнитивных нарушений?

Когнитивные нарушения

При асимптомных каротидных стенозах в анамнезе пациента отсутствуют эпизоды ТИА и ОНМК, но, как правило, выявляются различные когнитивные расстройства, вызванные сосудистыми (локальные морфофункциональные нарушения: артерио-артериальные микроэмболии из изъязвляющейся бляшки и/или тромбоцитарные агрегаты), дегенеративными (изменения холинергической, глутаматергической, дофаминергической нейромедиаторных систем) или смешанными причинами [12, 13]. При этом у пациентов с асимптомными каротидными стенозами и когнитивными нарушениями происходит нарушение синхронизации между различными областями головного мозга, снижение спонтанной осцилляторной активности в различных диапазонах в «состоянии покоя», нарушение феномена «предугадывания» по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [14, 15].

Более 75 % пациентов с гемодинамически значимыми стенозами ВСА, но без инсультов, имеют когнитивные нарушения различной степени выраженности с быстрой истощаемостью когнитивных функций [16]. Описано ухудшение качества выполнения заданий на память, внимание, быстроту реакции, мышления, креативности, выявлены эмоциональные нарушения в виде раздражительности или лабильности настроения у больных с асимптомным атеросклерозом МАГ в сравнении с контрольными группами. У половины па-

циентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) и умеренными когнитивными расстройствами в течение 5 лет развивается деменция [17].

Отмечено снижение среднего балла у больных с асимптомным атеросклеротическим стенозом экстракраниального отдела ВСА по Монреальской шкале когнитивных функций (MoCa) (память, внимание, речь, мышление, связанность оптико-пространственных действий, ориентированность в пространстве, счет), что говорит о лёгкой и умеренной когнитивной дисфункции. При этом в большинстве случаев изменения когнитивных функций проявляются ухудшением краткосрочной памяти на недавние события и нарушением зрительно-пространственного восприятия (высшие корковые функции). А у больных с выявленным снижением перфузии на стороне атеросклеротического поражения МАГ по данным перфузионной МРТ оценка по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) выявляла уже наличие деменции легкой степени [18]. По данным А. Р. Текоевой (2011), у пациентов с асимптомными атеросклеротическими стенозами ВСА развиваются не только когнитивные, но и психические нарушения в виде аффективных эпизодов. В 5 % случаев определяются изменения статолокомоторных функций средней степени по шкале Тинетти, характеризующиеся нарушением хейрокинеза, позы, ритма и темпа ходьбы [17].

Нейровизуализация и электрофизиологические методы диагностики

В настоящее время высокая информативность методов нейровизуализации позволяет получить данные как об анатомических особенностях, так и о функциональном состоянии головного мозга пациента при асимптомном каротидном стенозе: визуализация церебральной гемодинамики, определение церебральной перфузионной территории, изучение когнитивных нарушений, исследование рабочих сетей головного мозга (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), перфузионная МРТ и перфузионная компьютерная томография (ПКТ), функциональная МРТ и др.) [19, 20]. Это дает возможность определить индивидуальные механизмы развития хронического нарушения мозгового кровообращения, когнитивных расстройств, скорректировать тактику лечения и первичную профилактику ишемического инсульта.

Всё более широко применяется фМРТ с регистрацией BOLD-сигнала (Blood Oxygen Level Dependent) от вокселей головного мозга при выполнении пациентами специального задания (парадигмы). Метод основан на выявлении изменения гемодинамики с увеличением объема оксигемоглобина и уменьшением дезоксигемоглобина в определенных областях головного мозга, что вызывает усиление сигнала на E2-изображениях [21]. Благодаря данной методике изучение связи анатомических и функциональных особенностей разных отделов головного мозга вышло на новый уровень, что позволило начать изучение функциональной коннективности (ФК). Данный термин означает сопоставимость временных параметров нейрональной активности и различных анатомических центров головного мозга [22, 23]. Данные функциональные взаимоотношения являются основой для дальнейшего реагирования при получении какого-либо внешнего сигнала, то есть для выполнения всех когнитивных функций. Соответственно изучение ФК позволит понять соотношение различных участков мозга в покое (сети покоя, СП) и их одновременную активацию общими внешними задачами. Небольшое количество исследований показало, что разные СП пересекаются между собой. Сети покоя, имеющие точки пересечения, как прави-

ло, находятся в областях, отвечающих за важные когнитивные функции. Так, например, определены точки пересечения зрительных областей и теменно-лобных сетей покоя поддержания внимания [24–26].

Исследования показывают, что при болезни Альцгеймера изменяются крупномасштабные функциональные сети с равной силой. При анализе взаимосвязи функциональных сетей и поведенческого варианта фронтотемпоральной деменции выявлено снижение функциональной коннективности между регионами, отличающимися от зон мозга, связанных с болезнью Альцгеймера [27].

Мультиспиральная КТ-ангиография (МСКТА) – это высокоинформативный метод выявления изменений СА, благодаря которому возможно получение диагностического изображения сосудов на значительном протяжении (от дуги аорты до мозговых артерий) [28]. Анализ послеоперационных данных показал, что МСКТА позволяет наиболее достоверно оценить степень атеросклеротического стеноза артерий любой локализации. Сочетание МСКТА и ультразвукового триплексного исследования экстракраниального отдела сонных артерий позволяет исключить рентгеновскую ангиографию из плана обследования пациента, снижая тем самым риск осложнения на диагностическом этапе. Ультразвуковое исследование, как самостоятельный метод, позволяет не только оценить анатомические и функциональные особенности экстракраниального отдела каротидных артерий, степень атеросклеротического поражения МАГ, но и выявить наличие процессов дестабилизации в структуре АСБ, определить её эмболоопасность, что является крайне важным в прогнозировании течения заболевания [29, 30]. В проведенных работах степень стенозирования просвета каротидных артерий в симптомной и асимптомной группах существенно не различалась. Можно сделать вывод о том, что возникновение клинической симптоматики связано в основном со структурой АСБ и состоянием ее поверхности, а процент стенозирования просвета артерии не является достоверным прогностическим фактором, определяющим риск развития ОНМК. Переход асимптомного атеросклероза в симптомный с развитием клиники ОНМК сочетается, в том числе, и с появлением признаков дестабилизации АСБ. Асимптомность атеросклеротического поражения в брахиоцефальных артериях характеризуется отсутствием признаков нестабильности АСБ, что подтверждается данными как ультразвукового триплексного исследования, так и морфологического изучения послеоперационного материала [31].

Ввиду того что локальное снижение церебральной перфузии неминуемо приводит к гипоксии ткани мозга, а значит, и к структурно-функциональным нарушениям, наблюдаемым при ишемическом инсульте, особый интерес представляют диагностические методы, позволяющие визуализировать мозговой кровотоки. Наиболее информативным методом изучения мозгового кровотока является перфузионная компьютерная томография (ПКТ). В зарубежных публикациях отмечен тот факт, что когнитивные нарушения у больных с асимптомными стенозами являются следствием длительной перфузионной недостаточности и тесно взаимосвязаны с деменцией на патогенетическом уровне [32–35]. По данным А. Н. Сергеевой, при динамической КТ-перфузии определяется изменение перфузии в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии и задней зоны смежного кровоснабжения уже при стенозе ВСА 50–69 % [36]. В другом проспективном исследовании с участием 89 пациентов с асимптомным стенозом экстракраниального отдела сонных артерий

было отмечено значимо более частое возникновение эпизодов острых сосудистых нарушений (в том числе с летальными исходами) у больных с исходным снижением скорости мозгового кровотока (CBF) и уменьшением отношения скорости к объему мозгового кровотока (CBF/CBV) [37].

Кроме того, имеются работы по выявлению нарушений в некоторых нейрофизиологических показателях. Изменения P-300 наблюдаются у большинства (75 %) пациентов с асимптомными каротидными стенозами свыше 60 %, что говорит о снижении у больного способности к определению внешнего стимула и концентрации на нем, сосредоточенности и внимания [38, 39]. У пациентов с асимптомными стенозами наблюдается увеличение латентностей N20, N30 соматосенсорных вызванных потенциалов – объективное подтверждение нарушения взаимоотношений подкорково-корковых структур [40, 41], а также изменение мощности альфа-ритма, бета-активности, дельта-волн на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [40, 42, 43].

Нейромедиаторная и эндотелиальная дисфункция

В единичных работах описано статистически достоверное снижение количества медиаторов холинергической, глутаматергической и дофаминергической систем у пациентов старших возрастных групп с установленным фактом наличия атеросклероза МАГ более 60 % в отличие от пациентов такого же возраста без грубого атеросклеротического стенозирования. У больных с сочетанием стенозирования каротидных артерий и преддементных изменений высших психических функций по шкале MMSE выявлено увеличение гаммаглутамилтрансферазы в совокупности со снижением дофамина и холинэстеразы, что можно использовать как объективный признак ухудшения состояния систем, играющих важную роль в осуществлении когнитивных функций [12]. Помимо этого, у больных с асимптомным атеросклерозом МАГ и значительными когнитивными нарушениями определяется уменьшение количества нейротрофина [44].

У больных с асимптомными каротидными стенозами при выполнении биохимического анализа сыворотки крови определяется увеличение количества молекул межклеточной адгезии (sICAM-1, sPECAM-1) на различных типах эндотелиальных клеток, в отличие от больных без атеросклеротического поражения СА [44].

Коннектом

В настоящее время при разработке патофизиологических моделей церебральной патологии оценивается не только патология специфических отделов мозга, но и характеристики нарушений нейронных сетей [45]. Около 20 лет назад возникло новое направление – картографирование и анализ архитектуры нейрональных связей (коннектома), что меняет представление функциональности нейронов в зависимости от их местоположения на определяющую роль межнейронных связей в функции нейронов [45]. При ряде заболеваний доказаны нарушения в нейронных сетях, которые можно выявить с использованием техники мультимодального нейроимиджинга. Эти изменения в функционировании нейронных сетей рассматриваются в качестве ключевого механизма патогенеза когнитивной дисфункции и других неврологических проявлений органических заболеваний головного мозга, что обозначается термином коннектопатии [46]. С позиции коннектомики активно проводятся исследования различных неврологических заболеваний, включая инсульт. Нарушения

связей между нейронами головного мозга происходят уже спустя три минуты после возникновения инсульта. Нарушение функциональных связей вызвано как потерей нейронов, так и непрямыми эффектами в отдаленных областях мозга (диашизом). Коннектом отвечает на любые повреждения нервной системы определенными функциональными перестройками. Способность нервной ткани к структурным и функциональным изменениям, возникающим в ответ на повреждение (нейропластичность), является основой восстановления нарушенных функций центральной нервной системы. Описано несколько механизмов коннектомной перестройки, которые лежат в основе нейропластичности: изменение удельного веса существующих связей, рекомбинация, переподраспределение и регенерация.

По мере прогрессирования когнитивных расстройств происходит последовательное угнетение меж- и внутрислошарных связей между структурами сетей выявления значимости и управляющего контроля, что является функциональным МРТ-эквивалентом феномена разобщения. Происходит угасание связей дорсолатеральной префронтальной коры, дополнительной моторной и передней цингулярной коры между собой и с задними отделами мозга, сверхактивация структур задних отделов мозга [47]. Структурный и межрегионарный коннектомный нейроимиджинг может продемонстрировать высокий клинический потенциал при ишемическом поражении головного мозга [48].

Субклинически симптомный стеноз

Всё вышесказанное позволяет говорить о наличии у таких пациентов не асимптомного, а субклинически симптомного стеноза. Данный термин был введен Американской кардиологической ассоциацией. Для его использования требуется наличие следующих критериев: факторы риска сосудистой патологии; временно возникающие неспецифические жалобы без очаговой неврологической симптоматики; мягкие когнитивные нарушения, определяемые по нейропсихологическим тестам; утолщение интимы, атеросклеротические бляшки и стеноз сонной артерии; КТ и МРТ – гиперинтенсивность белого вещества, атрофии; снижение регионарной гипоперфузии (выше ишемического порога) [49–53].

Хирургическое лечение

По данным отечественных [54–56] и рандомизированных клинических исследований ESCT, NASCET, посвященных хирургическим методам лечения (реваскуляризации) у пациентов с асимптомными стенозами, вопрос проведения каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) или каротидной ангиопластики со стентированием (КАС) пациентам без очаговых церебральных симптомов (I степень по классификации сосудистой мозговой недостаточности А. В. Покровского) продолжает оставаться нерешенным. На данный момент показаниями для проведения КЭАЭ являются: риск эмболии – изъязвление поверхности АСБ, кровоизлияние в АСБ, стеноз сонной артерии на 60–75 %, а также стеноз СА на 50 % при быстром прогрессировании [57–59]. По данным NASCET, мужчинам со стенозом ВСА более 80 % и ожидаемой продолжительностью жизни более 5 лет показана КЭАЭ в клиниках, имеющих летальность менее 3 %. Напротив, в ряде проспективных контролируемых исследованиях выявлена профилактическая эффективность КЭАЭ при симптомных и бессимптомных АСБ каротидных артерий, в связи с чем КЭАЭ является методом выбора первичной и вторичной профилактики инсульта, связанного с наличием АСБ в данной локализации

[56, 57]. Однако роль оперативной коррекции асимптомного каротидного стеноза в клинико-неврологических и нейропсихологических функциях противоречива: от незначительного или полного отсутствия влияния хирургического лечения на когнитивные функции [60] до умеренного и полного восстановления функции [61].

Заключение. При асимптомном каротидном стенозе у подавляющего большинства пациентов выявляются когнитивные расстройства легкой и умеренной степени выраженности, тесно взаимосвязанные с деменцией на патогенетическом уровне. При этом происходит реорганизация рабочих сетей головного мозга – угнетение меж- и внутрислобковых связей и появления феномена функционального разобщения. Отмечается снижение региональной перфузии головного мозга, даже при 50–60 % стенозах сонных артерий. В этой группе пациентов описано достоверное изменение количества нейромедиаторов, возрастает содержание маркеров дисфункции эндотелия. На фоне асимптомного каротидного стеноза меняются нейрофизиологические показатели как объективное

подтверждение нарушения взаимоотношений подкорково-корковых структур. Это обуславливает необходимость всестороннего изучения компенсаторных механизмов (нейропластичности) в центральной нервной системе на фоне хронической ишемии, что может способствовать улучшению эффективности лечебных мероприятий, разработке новых методов прогнозирования ОНМК и осуществлению первичной профилактики инсульта, используя персонализированный подход.

Дальнейшие исследования позволят разработать единый диагностический алгоритм для оценки риска развития ишемического инсульта и деменции у больных с асимптомным атеросклеротическим поражением каротидных артерий, совмещающий клинико-неврологическое и нейро-психологическое исследования, оценку степени стенозирования сонной артерии и структуры атеросклеротической бляшки по данным нейровизуализации, а также состояния коннектома и перфузии головного мозга.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Багин С. А., Шугушев З. Х., Максимкин Д. А., Крайнюков П. Е., Борисов И. А. [и др.]. Результаты каротидного стентирования при асимптомных стенозах сонных артерий. *Медицинская наука и образование Урала*. 2021;1(105):71-77. [Bagin S. A., Shugushev Z. Kh., Maksimkin D. A., Krainyukov P. E., Borisov I. A. [et al.]. Results of carotid stenting in asymptomatic carotid artery stenosis. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala*. – *Medical science and education of the Urals*. 2021;1(105):71-77. (In Russ.).]
2. Răzvan A. R., Elena O. T., Ovidiu A. B., Cristina T. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017;159:93-106. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.05.019>
3. Коваленко В. Н., Талаева Т. В., Братусь В. В. Холестерин и атеросклероз: традиционный взгляд и современные представления. *Украинский кардиологический журнал*. 2016;26(289):6-13. [Kovalenko V. N., Talaeva T. V., Bratus V. V. Cholesterol and atherosclerosis: traditional views and modern ideas. *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal*. – *Ukr. J. Cardiol.* 2016;26(289):6-13. (In Russ.).]
4. Суслина З. А., Гулевская Т. С., Максимова М. Ю., Моргунов В. А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. Москва: МЕДпресс-информ, 2016. [Suslina Z. A., Gulevskaya T. S., Maksimova M. Yu., Morgunov V. A. Circulatory disorders: diagnosis, treatment, prevention. Moscow: «MEDpress-inform», 2016. (In Russ.).]
5. Танащян М. М., Аблякимов Р. Э., Гулевская Т. С., Ануфриев П. Л., Евдокименко А. Н. Клиноморфологические особенности гемодинамических инсультов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(1):12-18. [Tanashyan M. M., Ablyakimov R. E., Gulevskaya T. S., Anufriev P. L., Evdokimenko A. N. Clinical and morphological features of hemodynamic strokes. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. – *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018;12(1):12-18. (In Russ.).]
6. Andrew J. Z., Parth D., Philip C., Caitlin B., Jonathan K. [et al.]. Systematic Literature Review of Patients With Carotid Web and Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018;49(12):2872-2876. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021907>
7. Бухтояров А. Ю., Оганесян О. А., Лясковский К. О., Никитин С. П., Чехоев С. В., Дурлештер В. М. Эндovasкулярное лечение острого ишемического инсульта при тандемной окклюзии внутренней сонной артерии. *Эндovasкулярная хирургия*. 2019;1:69-75. [Bukhtoyarov A. Yu., Oganesyanyan O. A., Lyaskovskiy K. O., Nikitin S. P., Chekhoev S. V., Durlshster V. M. Endovascular treatment of acute ischemic stroke in tandem occlusion of the internal carotid artery. *Endovaskulyarnaya khirurgiya*. – *Endovascular surgery*. 2019;1:69-75. (In Russ.).]
8. Ершова А. И., Балахонова Т. В., Иванова А. А., Мешков А. Н., Бойцов С. А., Драпкина О. М. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):75-81. [Ershova A. I., Balakhonova T. V., Ivanova A. A., Meshkov A. N., Boytsov S. A., Drapkina O. M. The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of atherosclerosis of the carotid and femoral arteries. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. – *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;19(2):75-81. (In Russ.).]
9. Richard B., Alison H. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2 (ACST-2): an ongoing randomised controlled trial comparing carotid endarterectomy with carotid artery stenting to prevent stroke. *Health Technol. Assess.* 2017;21(57):1-40. <https://doi.org/10.3310/hta21570>
10. Coney B., Mauricio S., John B. C. Comparative Review of the Treatment Methodologies of Carotid Stenosis. *Int. J. Angiol.* 2015;24(3):215-222. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1545073>
11. David S., Philippe L. Auskultation der Karotiden – Bedeutung eines Geräusches. *Ther. Umsch.* 2013;70(5):275-277. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000402>
12. Кардаш А. М., Коровка С. Я., Кардаш В. П. Оценка когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией головного мозга. *Университетская клиника*. 2020;3(36):18-23. [Kardash A. M., Korovka S. Ya., Kardash V. P. Assessment of cognitive impairments in patients with chronic cerebral ischemia. *Universitetskaya klinika*. – *University clinic*. 2020;3(36):18-23. (In Russ.).]
13. Абрамова В. Н. Структура когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга старческого возраста. *Медицинский алфавит*. 2018;1:57-58. [Abramova V. N. The structure of cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia of senile age. *Medicinskij alfavit*. – *Medical alphabet*. 2018;1:57-58. (In Russ.).]
14. Butz M., Timmermann L., Gross J., Pollok B., Südmeyer M. [et al.]. Cortical activation associated with asterix in manifest hepatic encephalopathy. *Acta Neurol. Scand.* 2014;130(4):260-7. <https://doi.org/10.1111/ane.12217>
15. Montoliu C., Felipo V. Current state of knowledge of hepatic encephalopathy (part II): changes in brain white matter tracts integrity are associated with cognitive deficits in minimal hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2016;31(6):1359-1360.
16. Раскуражев А. А. Асимптомные стенозы внутренних сонных артерий: биомаркеры атерогенеза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2015. [Raskurazhev A. A. Asymptomatic stenosis of the internal carotid arteries: biomarkers of atherogenesis [dissertation]. Moscow, 2015. (In Russ.).]
17. Пышкина Л. И., Кабанов А. А., Текоева А. Р., Пирцхалашвили З. К., Дарвиш Н. А., Игнатенко А. В. Изменения

- когнитивных функций у больных с окклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий после реконструктивных операций на сонных артериях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011;111(1):16-20. [Pyshkina L. I., Kabanov A. A., Tekoeva A. R., Pirtskhalishvili Z. K., Darvish N. A., Ignatenko A. V. Changes in cognitive functions in patients with occlusive lesions of brachiocephalic arteries after reconstructive surgery on carotid arteries. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova. – Journal of Neurology and Psychiatry named C. C. Korsakov*. 2011;111(1):16-20. (In Russ.)].
18. Максимова П. А. Психические расстройства у пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий до и после каротидной эндартерэктомии. Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2011. [Maksimova P. A. Mental disorders in patients with atherosclerotic stenosis of the carotid arteries before and after carotid endarterectomy [dissertation]. Moscow, 2011. (In Russ.)].
19. Spence J. D., Song H., Cheng G. Appropriate management of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke Vasc. Neurol.* 2016;1(2):64-71. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000016>
20. Hosoda K. The Significance of Cerebral Hemodynamics Imaging in Carotid Endarterectomy: A Brief Review. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2015;55(10):782-778. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2015-0090>
21. Carsten M. K., Stefan B., Otto W. W. The importance of the negative blood-oxygenation-level-dependent (BOLD) response in the somatosensory cortex. *Rev. Neurosci.* 2015;26(6):647-653. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0002>
22. Rong-Lin C., Guo-Ming S., Hao W., Yuan-Yuan G. Brain functional connectivity network studies of acupuncture: a systematic review on resting-state fMRI. *J. Integr. Med.* 2018;16(1):26-33. <https://doi.org/10.11016/j.joim.2017.12.002>
23. Mario S. B., Ennio I., Luana G., Diego C., Fabio B. Synaptic Plasticity Shapes Brain Connectivity: Implications for Network Topology. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(24):6193. <https://doi.org/10.3390/ijms20246193>
24. Sol L., Filippo R., Martijn P. H., Olaf S. Discordant attributes of structural and functional brain connectivity in a two-layer multiplex network. *Sci. Rep.* 2019;9(1):2885. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39243-w>
25. Jie L. J., Marjolein S., Kaustubh K., Grega R., Alan A., Michael W. C. Mapping the human brain's cortical-subcortical functional network organization. *Neuroimage*. 2019;185:35-57. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.006>
26. Seyedeh N. M. A., Hamid B., Mohammad R. D., Gholam-Ali H. Z., Masoud M. Analysis of brain functional connectivity network in MS patients constructed by modular structure of sparse weights from cognitive task-related fMRI. *Australas Phys. Eng. Sci. Med.* 2019;42(4):921-938. <https://doi.org/10.1007/s13246-019-00790-1>
27. Agosta F., Pievani M., Geroldi C., Copetti M., Frisoni G. B., Filippi M. Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiol. Aging*. 2012;33(8):1564-1578. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.007>
28. Jauch E. C., Saver J. L., Adams H. P. Jr., Bruno A., Connors J. J. [et al.]. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>
29. Salem M. K., Bown M. J., Sayers R. D., West K., Moore D. [et al.]. Identification of patients with a histologically unstable carotid plaque using ultrasonic plaque image analysis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2014;48(2):118-125. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.05.015>
30. Picano E., Paterni M. Ultrasound Tissue Characterization of Vulnerable Atherosclerotic Plaque. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:10121-10133.
31. Кунцевич Г. И. Ультразвуковая и морфологическая характеристика атеросклеротических бляшек, удаленных при каротидной эндартерэктомии. *Функциональная диагностика*. 2011;4:3-10. [Kuntsevich G. I. Ultrasonic and morphological characteristics of atherosclerotic plaques removed during carotid endarterectomy. *Funkcional'naya diagnostika. – Functional diagnostics*. 2011;4:3-10. (In Russ.)].
32. Wang T., Xiao F., Wu G., Fang J., Sun Z. [et al.]. Impairments in Brain Perfusion, Metabolites, Functional Connectivity, and Cognition in Severe Asymptomatic Carotid Stenosis Patients: An Integrated MRI Study. *Neural. Plast.* 2017;2017:8738714. <https://doi.org/10.1155/2017/8738714>
33. Lin C. J., Chang F. C., Chou K. H., Tu P. C., Lee Y. H. [et al.]. Intervention versus Aggressive Medical Therapy for Cognition in Severe Asymptomatic Carotid Stenosis. *Am. J. Neuroradiol.* 2016;37(10):1889-1897. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4798>
34. Lin C. J., Tu P. C., Chern C. M., Hsiao F. J., Chang F. C. [et al.]. Connectivity features for identifying cognitive impairment in presymptomatic carotid stenosis. *PLoS One*. 2014;15(9):85441. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085441>
35. Cheng H. L., Lin C. J., Soong B. W., Wang P. N., Chang F. C. [et al.]. Impairments in cognitive function and brain connectivity in severe asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2012;43(10):2567-2573. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.645614>
36. Сергеева А. Н. Церебральная гемодинамика при стенозирующем поражении внутренних сонных артерий (клинико-кт-перфузионное исследование). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2013. [Sergeeva A. N. Cerebral hemodynamics with stenotic lesions of the internal carotid arteries (clinical-CT perfusion study) [dissertation]. Moscow; 2013. (In Russ.)].
37. Yamauchi H., Higashi T., Kagawa S., Kishibe Y., Takahashi M. Chronic hemodynamic compromise and cerebral ischemic events in asymptomatic or remote symptomatic large-artery intracranial occlusive disease. *Am. J. Neuroradiol.* 2013;34(9):1704-1710. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3491>
38. Дуданов И. П., Стафеева И. В. Особенности когнитивных вызванных потенциалов у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию в остром периоде ишемического инсульта. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:375. [Dudanov I. P., Stafeeva I. V. Features of cognitive evoked potentials in patients undergoing carotid endarthrectomy in the acute period of ischemic stroke. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – Modern problems of science and education*. 2015;5:375. (In Russ.)].
39. Стафеева И. В., Вознюк И. А., Дуданов И. П. Функциональная активность головного мозга – биоэлектрический маркер эффективности каротидной эндартерэктомии, выполненной в остром периоде ишемического инсульта. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017;16(3):15-20. [Stafeeva I. V., Voznyuk I. A., Dudanov I. P. Functional activity of the brain – a bioelectric marker of the effectiveness of carotid endarterectomy performed in the acute period of ischemic stroke. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkulyaciya. – Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(3):15-20. (In Russ.)].
40. Tomohiro I., Kazuhiro O., Akira T., Kazuo T., Isamu S., Nobuhito S. Subclinical ischemia verified by somatosensory evoked potential amplitude reduction during carotid endarterectomy: negative effects on cognitive performance. *J. Neurosurg.* 2013;118(5):1023-1029. <https://doi.org/10.3171/2013.1.JNS121668>
41. Лысиченкова О. В., Кравцов Ю. И. Соматосенсорные вызванные потенциалы в диагностике хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов с патологией брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2009;15(1):24-28. [Lysichenkova O. V., Kravtsov Yu. I. Somatosensory evoked potentials in the diagnosis of chronic cerebrovascular insufficiency in patients with pathology of the brachiocephalic arteries. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya. – Angiology and vascular surgery*. 2009;15(1):24-28. (In Russ.)].
42. Volker H., Maurice J.C. Neuronal On- and Off-type heterogeneities improve population coding of envelope signals in the presence of stimulus-induced noise. *Sci. Rep.* 2021;10(1):10194. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67258-1>
43. Fanny Q., Felix F., Julian S., Marlene H., Simon S. K. [et al.]. Normalization of reduced functional connectivity

- after revascularization of asymptomatic carotid stenosis. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2020;40(9):1838-1848. <https://doi.org/10.1111/0271678X19874338>
44. Танашян М. М., Лагода О. В., Клименко Н. А., Глотова Н. А., Чечеткин А. О. [и др.]. Асимптомные стенозы сонных артерий: еще один взгляд на проблему. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2009;2:17-20. [Tanashyan M. M., Lagoda O. V., Klimenko I. S., Glotova N. A., Chechetkin A. O. [et al.]. Asymptomatic stenosis of the carotid arteries: another look at the problem. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2009;2:17-20. (In Russ.)].
 45. Van den Heuvel M. P., Bullmore E. T., Sporns O. Comparative Connectomics. *Trends Cogni. Sci.* 2016;20(5):345-361. <https://doi.org/10.11016/j.tics.2016.03.001>
 46. Сеунг С. Коннектом. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. [Seung S. Connectom. Moscow: «BINOM. Knowledge laboratory», 2014. (In Russ.)].
 47. Добрынина Л. А., Гаджиева З. Ш., Морозова С. Н., Кремнева Е. И., Кротенкова М. В. [и др.]. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2018;3:64-71. [Dobrynina L. A., Gadzhieva Z. Sh., Morozova S. N., Kremneva E. I., Krotenkova M. V. [et al.]. Control functions of the brain: functional magnetic resonance tomography with the Stroop test and the serial account test in healthy people *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2018;3:64-71. (In Russ.)].
 48. Fornito A., Bullmore E. T. Connectomics: a new paradigm for understanding brain disease. *Eur. Neuropsychopharmacology.* 2015;25(5):733-748.
 49. Jorge J. G. M., Marta N. N., Enrique C. A., José L. C. A., Ofelia C. [et al.]. Endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in patients with systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020;38 Suppl 125(3):48-52.
 50. Burgess J. L., Kurzius-Spencer M., Gerkin R. D., Fleming J. L., Peate W. F., Allison M. Risk factors for subclinical atherosclerosis in firefighters. *J. Occup. Environ. Med.* 2012;54(3):328-335. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e318243298c>
 51. Urazalina S. Zh., Boitsov S. A., Balakhonova T. V., Kukharchuk V. V., Karpov Iu. A. Trends in the risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in subjects at low and moderate risk according to the SCORE scale in different medical management tactics: two-year follow-up results. *Ter. Arkh.* 2012;84(9):58-64.
 52. Gao S., Zhao D., Qi Y., Wang W., Wang M. [et al.]. Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein Levels Independently Predict 10-Year Progression of Subclinical Carotid Atherosclerosis: A Community-Based Cohort Study. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018;1;25(10):1032-1043. <https://doi.org/10.5551/jat.43299>
 53. Shin Y. Y., Ha S. H., Woo H. G., Heo S. H., Chang D. I., Kim B. J. Subclinical Peripheral Arterial Disease in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Study with Ultrasonography. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* 2019;28(11):104370. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104370>
 54. Виноградов Р. А., Тимченко Л. В., Торгашова А. Н., Бондарович К. А., Капран Т. И., Селедцов В. В. Динамика высших психических функций у больных со стенозирующим поражением внутренних сонных артерий до и после хирургической реваскуляризации головного мозга. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского.* 2017;6(3):221-227. [Vinogradov R. A., Timchenko L. V., Torgashova A. N., Bondarovich K. A., Kapran T. I., Seledtsov V. V. Dynamics of higher mental functions in patients with stenosing lesions of the internal carotid arteries before and after surgical revascularization of the brain. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch. Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo. – Emergency medical care. Journal them. N. V. Sklifosovskiy.* 2017;6(3):221-227. (In Russ.)].
 55. Бахарев А. В. Диагностика стенозирующих поражений магистральных артерий головы минимально инвазивными методами. Дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2011. [Bakharev A. V. Diagnosis of stenotic lesions of the main arteries of the head using minimally invasive methods [dissertation]. St. Petersburg; 2011. (In Russ.)].
 56. Дуданов И. П., Васильченко Н. О., Лаптев К. В., Белинская В. Г., Коблов Е. С. Неврологические исходы у пациентов, перенесших реконструктивные операции на сонных артериях, выполненных в остром периоде ишемического инсульта. *Российский биомедицинский журнал.* 2011;12:873-885. [Dudanov I. P., Vasilchenko N. O., Laptev K. V., Belinskaya V. G., Koblov E. S. Neurological outcomes in patients undergoing reconstructive operations on the carotid arteries performed in the acute period of ischemic stroke. *Rossiiskij biomeditsinskij zhurnal. – Russian Biomedical Journal.* 2011;12:873-885. (In Russ.)].
 57. Steven V., Sachinder S. H. Carotid endarterectomy in patients with high plaque. *Surgery.* 2019;166(4):601-606. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.06.017>
 58. Enzo B., Antonio T., Anna D. R., Renata L., Giacomo P., Claudio B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis in the very elderly. *J. Vasc. Surg.* 2015;61(2):382-388. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.07.090>
 59. Ball S., Rogers S., Kanesalingam K., Taylor R., Katsogridakis E., McCollum C. B. Carotid plaque volume in patients undergoing carotid endarterectomy. *Br. J. Surg.* 2018;105(3):262-269. <https://doi.org/10.1002/bjs.10670>
 60. Jun Y., Fumio Y., Makoto S., Kunihiro Y., Shunrou F. [et al.]. Adverse effects of pre-existing cerebral small vessel disease on cognitive improvement after carotid endarterectomy. *Int. J. Stroke.* 2020;15(6):657-665. <https://doi.org/10.1177/1747493019874732>
 61. Mario Z., Susanna H., Jorge A. R., Carlos M. A., David K. K. [et al.]. Cognitive and cerebral hemodynamic effects of endovascular recanalization of chronically occluded cervical internal carotid artery: single-center study and review of the literature. *J. Neurosurg.* 2019;29;132(4):1158-1166. <https://doi.org/10.3171/2019.1.JNS183337>

Сведения об авторах:

Поспелова Мария Львовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации; тел.: 89111769084; e-mail: pospelovaml@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3553-6537>

Зайцев Дмитрий Евгеньевич, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации; тел.: 89117543619; e-mail: d005d@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4991-9774>

Лепёхина Анна Станиславовна, ординатор; тел.: 89211877881; e-mail: anna20.04.1994@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3805-8430>

Ефимцев Александр Юрьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ лучевой визуализации; тел.: 89046113159; e-mail: atralf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2249-1405>

Алексеева Татьяна Михайловна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии; тел.: 89111395559; e-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

Иванова Наталия Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом; тел.: 89112187149; e-mail: ivamel@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

Топузова Мария Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии, старший научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии; тел.: 89213137583; e-mail: marcun@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>

Жильцов Всеволод Владимирович, студент; тел.: 89213238969; e-mail: Zhilcov-vsevolod@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1955-974X>