

## КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ЛАКУНАРНЫМ ИНСУЛЬТОМ

*М.П. Топузова, Е.Г. Ключева, Т.В. Вавилова, О.В. Сироткина*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

## CLINICAL MANIFESTATIONS AND LABORATORY PARAMETERS OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH LACUNAR STROKE

*M.P. Topuzova, E.G. Klocheva, T.V. Vavilova, O.V. Sirotkina*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Проведена оценка клинических и лабораторных данных 149 пациентов в остром периоде лакунарного инсульта. Подтверждено достоверное улучшение состояния пациентов к 10–14 дню заболевания независимо от клинического варианта и основного заболевания. Определено влияние выраженности атеросклеротического процесса магистральных артерий головы на тяжесть функционального неврологического дефицита у больных в остром периоде лакунарного инсульта. Выявлено значимое повреждение эндотелия в остром периоде лакунарного инсульта по количеству циркулирующих эндотелиоцитов, определенных методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител CD45<sup>+</sup> и CD146<sup>+</sup>. Высказано предположение о возможном, более высоком риске развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с менее выраженными нарушениями липидного обмена и структурным изменением сосудистой стенки.

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, лакунарный инсульт, циркулирующие эндотелиоциты.

The clinical and laboratory data of 149 patients with acute lacunar stroke was performed. The significant clinical improvement during 10–14 day of the disease was confirmed, regardless of the clinical variant and the underlying disease. The influence of the severity of atherosclerosis in the main arteries of the head to the functional neurological deficiency in patients with acute lacunar stroke was detected. The significant damage of endothelium takes place in acute period of lacunar stroke according to the circulating endothelial cells number counted by flow cytometry using monoclonal antibodies CD45<sup>+</sup> and CD146<sup>+</sup>. Suggested the possibility of a higher risk of endothelial dysfunction in patients with less severe lipid disturbances and structural changes in the vascular wall.

**Key words:** endothelial dysfunction, lacunar stroke, circulating endothelial cells.

Лакунарным инсультом (ЛИ) принято называть ишемический инфаркт головного мозга, ограниченный территорией кровоснабжения одной из малых перфорантных артерий, расположенный в глубинных отделах полушарий и ствола головного мозга [1–3]. Изменения этих сосудов наиболее типичны для артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза и складываются из плазморрагии, фибриноидного некроза, гиалиноза и липогиалиноза, нередко и тромбоза артериолярного звена сосудистого русла. В более крупных интрацеребральных артериях диаметром 400–900 мкм выявляются «микрo-атеромы». В результате развиваются малые (до 2 см) глубинные инфаркты, с локализацией преимущественно в подкорковых ядрах, белом веществе головного мозга и в стволе мозгасхарактернымиморфологическими,нейро-

визуализационными признаками и клиническими проявлениями [4, 2, 5].

ЛИ наиболее часто проявляется следующими синдромами: гемипарезом («чисто двигательный инсульт»), гемиянестезией («чисто сенсорный инсульт»), гемипарезом с преобладанием в ноге и атаксией («атактический гемипарез») или нечеткостью речи и легкой атаксией в руке (синдром «дизартрия/неловкая кисть») [2, 6, 7].

Частота летальных исходов у больных ЛИ составляет 9,8%, а повторные инсульты развиваются у 11,8% пациентов в течение первого года [8]. Функциональные исходы заболевания у пациентов с ЛИ в большинстве случаев удовлетворительные. Так, по данным J.M. Bamford и соавт., 66% больных через год после инсульта не нуждались в посторонней помощи [8]. Одна-

ко риск развития повторных острых сердечно-сосудистых событий у данных пациентов является очень высоким [9–11]. Повторные ЛИ развиваются у 23,5% пациентов течение первых 3 лет [12].

Широкое внедрение в рутинную клиническую практику методов нейровизуализации позволило значительно совершенствовать диагностику ЛИ, а также улучшить понимание механизмов его развития. Стало ясно, что в основе развития ЛИ лежит окклюзия перфорантной артерии [2, 11].

Работы других авторов также указывают на гетерогенность причин развития ЛИ [5]. Выделены 2 основных механизма развития ЛИ: микроангиопатия вследствие гипертонической болезни (тяжелые плазморрагии, фибриноидный некроз стенок артерий, облитерирующий гиалиноз и склероз сосудистых стенок, образование милиарных аневризм, пристеночных тромбов, кровоизлияний) и пролиферация внутренней оболочки перфорантных артерий на фоне системного атеросклеротического процесса. Ряд авторов считает, что эшелонированное поражение экстра- и интракраниальных артерий является одной из самых частых причин развития ЛИ [2, 13, 14]. В этих случаях цереброваскулярная недостаточность на фоне стеноокклюзирующего процесса брахиоцефальных артерий приводит к возникновению ЛИ [2, 14–16].

Исследования последних лет показывают, что активация эндотелия микроциркуляторного русла головного мозга может быть основным механизмом в патогенезе ЛИ, что впоследствии приводит к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера. Повышение проницаемости ведет к проникновению продуктов крови в периваскулярные пространства и вызывает глиальные и нейрональные повреждения [17–19].

В развитии сосудистых заболеваний головного мозга важное значение имеют не только структурные изменения церебрального сосудистого русла, но и нарушения эндотелиально-гемостатических взаимодействий и функциональных свойств сосудистой стенки. В настоящее время основным объектом внимания исследователей стал эндотелий сосудов, который считается как органом-мишенью для гипертонии и атеросклероза, так и эффектором в патогенезе данных состояний [20].

**Цель исследования** – изучение клинических данных и лабораторных показателей функции

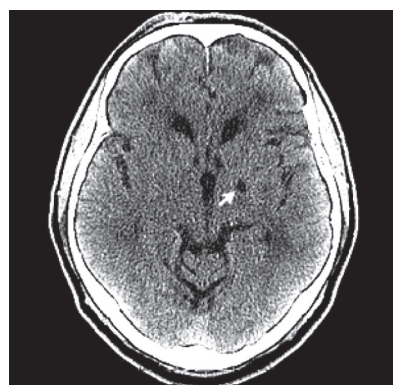
эндотелия у больных в остром периоде лакунарного инсульта.

### Материал и методы

Работа выполнена на базах ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» и ГУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» в период с 2010 по 2013 гг.

Обследовано 149 больных с ЛИ вследствие микроангиопатии головного мозга (84 женщин и 65 мужчин) в возрасте от 40 до 85 лет (средний возраст обследованных  $67,1 \pm 0,9$  лет).

Диагноз ЛИ подтверждался данными нейровизуализационного исследования (МРТ или КТ) (рис. 1).



**Рис. 1.** КТ головного мозга пациента Л. (стрелкой указан очаг ЛИ)

Состояние церебрального кровотока оценивалось с помощью транскраниальной ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) магистральных артерий головы (МАГ) и ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий.

В исследование не включались пациенты с наличием потенциальных источников кардиоэмболии (наличие механических протезов клапанов сердца, мерцательной аритмии, трепетания предсердий, свежего инфаркта миокарда (<4 недель), пороков клапанного аппарата сердца, инфекционного или небактериального эндокардита) или стеноза ипсилатеральной мозговой артерии более 50%, подтвержденных ультразвуковым методом, тяжелых соматических состояний: сахарного диабета 1 типа, хронических заболеваний почек, выраженной анемии, дыхательной недостаточности, указаний в анамнезе на наличие онкологических заболеваний.

Контрольную группу составили 83 клинически здоровых добровольца без тромботических эпизодов в анамнезе, соотносимых по полу и возрасту.

Всем пациентам проводили комплексное клинико-инструментальное обследование. Выполнялся поиск факторов риска развития ишемического инсульта. Оценивалась клиническая картина по жалобам, анамнезу, соматическому и неврологическому статусу. Неврологический осмотр проводился по стандартной методике [21, 22]. Также использовалась шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [23], позволяющая описать тяжесть неврологического дефицита и основные неврологические симптомы у больных инсультом; индекс Barthel [24] – индекс независимости в сфере повседневной жизнедеятельности – высоконадёжный тест для описания функционального дефицита больных. Оценка состояния пациентов проводилась в первые 48 ч и на 10–14 день заболевания.

Лабораторное обследование включало: клинический анализ крови; биохимический анализ крови (липидный профиль, концентрация глюкозы, билирубина, креатинина, аминотрансфераз). В исследование свертывающей системы крови входило определение протромбинового индекса, активированного частичного тромбинового времени, международного нормализованного отношения, фибриногена.

Лицам, включенным в исследование, было выполнено определение уровня циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭ) (как маркера повреждения эндотелия) в венозной крови методом проточной цитометрии с использова-

нием флуоресцентно-меченых моноклональных антител CD45<sup>+</sup> и CD146<sup>+</sup> на проточном цитометре CYTOMICS FC 500 (Beckman Coulter, US) в первые 48 ч от начала заболевания и не позднее 2 ч с момента забора крови.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel 2010 и пакета компьютерных прикладных программ Statistica 10 Enterprise (StatSoft, 2011). Проверка нормальности распределения значений количественных признаков проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для оценки количественных показателей определялись стандартные статистические характеристики: среднее значение и ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Показатель достоверности ( $p$ ) рассчитывали на основе параметрических ( $t$ -критерия Стьюдента для независимых и связанных выборок) или непараметрических (Манна – Уитни, Вилкоксона), критерия Фишера для частотных распределений. Для установления зависимости между признаками использовался дисперсионный анализ, вычисление парных коэффициентов корреляции Пирсона при нормальном распределении и Спирмена при непараметрическом распределении. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Наблюдаемые нами клинические симптомы у больных с ЛИ представлены на гистограмме (рис. 2).



Рис. 2. Распределение клинических симптомов ( $n = 149$ )

У 5 (3,4%) больных с гипертензивными глубинными ЛИ при КТ и МРТ были обнаружены небольшие (диаметром до 10 мм) очаговые изменения, без соответствующей клинической картины. В анамнезе у этих больных не было указаний на перенесенное нарушение мозгового кровообращения или черепно-мозговую травму. При клиническом обследовании также не было выявлено какой-либо очаговой неврологической симптоматики, поэтому такие глубинные инфаркты были расценены как асимптомные или «немые». У этих пациентов были жалобы на головную боль, шум в голове.

Все пациенты были разделены на группы по основным клиническим синдромам (рис. 3)

Синдромы «сенсомоторного инсульта» и «чисто двигательного инсульта» встречались значительно чаще, чем синдром «атактического гемипареза» ( $p = 0,01$ ), а также синдромы «чисто чувствительного инсульта», «дизартрии с неловкостью руки» и «немой инсульта» ( $p = 0,00001$ ). Синдром «атактического гемипареза» встречался значительно чаще, чем синдромы

«чисто чувствительного инсульта», «немой инсульта» ( $p = 0,00001$ ) и «дизартрии с неловкостью руки» ( $p = 0,0002$ ).

«Чисто двигательный инсульт» встречался у 50 человек (мужчин – 27, женщин – 23, средний возраст –  $67,5 \pm 1,3$  лет), «сенсомоторный инсульт» – у 49 (мужчин – 22, женщин – 28, средний возраст –  $69,7 \pm 1,4$  лет), синдром «атактического гемипареза» – у 32 (мужчин – 14, женщин – 18, средний возраст –  $65,3 \pm 2,2$  лет), синдром «дизартрии с неловкостью руки» – у 10 (мужчин – 4, женщин – 6, средний возраст –  $68,1 \pm 3,7$  лет), синдром «немой инсульта» – у 5 (мужчин – 1, женщин – 4, средний возраст –  $62,2 \pm 3,9$  лет) и синдром «чисто чувствительного инсульта» – у 3 (мужчин – 0, женщин – 3, средний возраст –  $69,7 \pm 4,7$  года). Обращал на себя внимание более молодой возраст пациентов в группе «немой инсульта», однако значимых различий по возрасту в данных группах не было ( $p > 0,05$ ).

Значения клинических шкал у пациентов с различными вариантами ЛИ представлены в таблице 1.

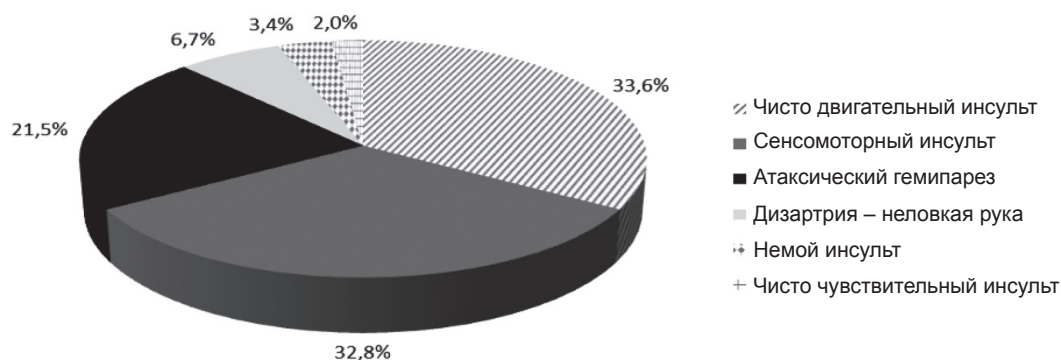


Рис. 3. Распределение клинических синдромов ( $n = 149$ )

Таблица 1

**Показатели клинических шкал у пациентов с различными вариантами ЛИ,  $M \pm m$**

| Варианты | NIHSS, баллы    |               | Bartel, баллы    |                 |
|----------|-----------------|---------------|------------------|-----------------|
|          | первые 48 ч     | 10–14 день    | первые 48 ч      | 10–14 день      |
| ЧДИ      | $5,4 \pm 0,4^*$ | $3,4 \pm 0,3$ | $74,1 \pm 1,9^*$ | $89,7 \pm 1,2$  |
| СМИ      | $7,4 \pm 0,5^*$ | $5,0 \pm 0,4$ | $66,8 \pm 2,6^*$ | $83,8 \pm 2,3$  |
| АГП      | $3,5 \pm 0,4^*$ | $2,2 \pm 0,3$ | $74,1 \pm 2,1^*$ | $91,1 \pm 1,9$  |
| ДНР      | $2,5 \pm 0,4$   | $1,8 \pm 0,3$ | $87,0 \pm 2,8^*$ | $96,0 \pm 1,9$  |
| Немой    | 0               | 0             | $96,0 \pm 1,9$   | $100,0 \pm 0,0$ |
| ЧЧИ      | $1,3 \pm 0,3$   | $1,0 \pm 0,0$ | $86,6 \pm 13,3$  | $98,3 \pm 1,7$  |

Примечание: \*  $p < 0,05$  – при сравнении показателей в группах ЧДИ – «чисто двигательный инсульт»; СМИ – «сенсомоторный инсульт»; АГП – синдром «атактического гемипареза»; ДНР – синдром «дизартрии с неловкостью руки»; немой – «немой инсульт»; ЧЧИ – «чисто чувствительный инсульт» в первые 48 ч на 10–14 день.



Наиболее выраженный неврологический дефицит в первые 48 ч и на 10–14 день был в группах больных с «сенсомоторным инсультом» и «чисто двигательным инсультом», тогда как наиболее легко протекали «чисто чувствительный инсульт» и синдром «дизартрии с неловкостью руки» ( $p < 0,05$ ). Пациенты с «немой инсультом» при поступлении отмечали легкое ограничение трудоспособности из-за умеренных общемозговых проявлений, к 10–14 дню не имели каких-либо жалоб.

Следует отметить, что у пациентов с ЛИ наблюдалось нетяжелое течение со значимым улучшением к 10–14 дню ( $p < 0,05$ ).

Согласно основному заболеванию, на фоне которого произошло развитие ЛИ, все пациенты были разделены на две группы: 1-я – больные с АГ без верифицированного атеросклероза МАГ – 82 (55 %) пациента; 2-я – больные с сочетанием АГ и атеросклеротического поражения церебральных артерий (АГ и АС) – 67 (45%) пациентов. Под атеросклеротическим поражением церебральных артерий подразумевалось наличие стенозов, подтвержденных ультразвуковым методом.

Клинические синдромы у пациентов с АГ без верифицированного атеросклероза МАГ и с сочетанием АГ и АС представлены на рисунке 4.

Выявлено, что у пациентов с АГ синдром «дизартрия с неловкостью руки» встречался

чаще, чем в группе пациентов с сочетанием АГ и АС ( $p = 0,02$ ), тогда как у пациентов с сочетанием АГ и АС «атактический гемипарез» ( $p = 0,02$ ) и «немой инсульт» ( $p = 0,04$ ) наблюдались чаще, чем в группе пациентов с АГ.

В группе больных с сочетанием АГ и АС степень тяжести функционального неврологического дефицита, оцененная по шкалам NIHSS и Barthel, составила  $5,7 \pm 0,4$  и  $72,7 \pm 2,2$  баллов в первые 48 ч и  $3,9 \pm 0,3$  и  $87,2 \pm 1,7$  баллов на 10–14 день соответственно ( $p = 0,00001$ ). У больных с АГ показатели по шкалам NIHSS и Bartel в первые 48 ч составили  $4,8 \pm 0,4$  и  $74,3 \pm 1,6$  баллов, на 10–14 день  $3,1 \pm 0,3$  и  $90,1 \pm 1,2$  баллов соответственно ( $p = 0,00001$ ). Таким образом, в исследуемых группах отмечена положительная динамика состояния пациентов.

С помощью транскраниальной УЗДГ МАГ и ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий оценивалась гемодинамика и степень поражения атеросклерозом исследуемых сосудов. Утолщением стенки общей сонной артерии считали толщину комплекса интима-медиа более 1,0 мм [25]. При наличии локальных изменений в сосуде более 20% определяли атеросклеротические бляшки. Степень стеноза рассчитывали по диаметру сосуда как отношение разности максимального диаметра к величине свободного просвета в месте максимального стеноза, выраженное в процентах (табл. 2).

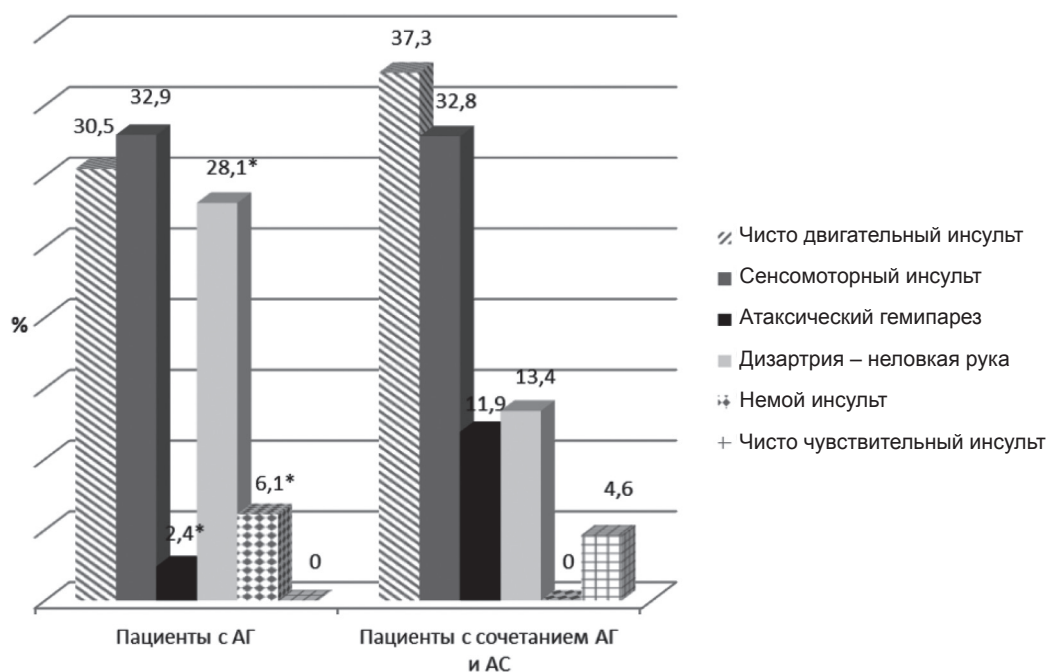


Рис. 4. Клинические синдромы у пациентов с ЛИ в зависимости от основного заболевания, \*  $p < 0,05$

Таблица 2

## Изменения МАГ у пациентов с ЛИ по данным ультразвукового исследования, n (%)

| Заболевание | Нет изменений | Утолщение интимы | Стеноз до 15 % | Стеноз от 15 до 30 % | Стеноз более 30 % |
|-------------|---------------|------------------|----------------|----------------------|-------------------|
| ЛИ          | 59 (39,6 %)   | 23 (15,4 %)      | 5 (3,4 %)      | 23 (15,4%)           | 39 (26,2%)        |

При проведении дисперсионного анализа обнаружено влияние степени выраженности атеросклеротического процесса МАГ на степень тяжести функционального неврологического дефицита, оцененного по шкале Bartel в первые 48 часов ( $p = 0,005$ ) и на 10–14 сутки ( $p = 0,033$ ).

Учитывая наличие сопутствующего хронического поражения белого вещества в виде лейкоареоза, выявленного методами нейровизуализации, пациенты были разделены на две группы: 1-я – пациенты с лейкоареозом (48 человек, средний возраст –  $66,7 \pm 1,5$ ) и 2-я – пациенты без лейкоареоза (101 человек, средний возраст –  $67,9 \pm 1,1$ ).

Клинические синдромы у пациентов с лейкоареозом и без лейкоареоза представлены на рисунке 5. В группе больных с лейкоареозом «чисто двигательный инсульт» встречался значительно чаще, чем у пациентов без лейкоареоза ( $p = 0,04$ ). Показатели по шкалам NIHSS и Bartel у пациентов с лейкоареозом в первые 48 ч составили  $4,8 \pm 0,5$  и  $73,8 \pm 2,2$  баллов, на 10–14 день  $2,8 \pm 0,3$  и  $88,8 \pm 1,6$  баллов соответствен-

но ( $p = 0,00001$ ). У пациентов без лейкоареоза показатели по шкалам NIHSS и Bartel в первые 48 ч составили  $5,4 \pm 0,3$  и  $73,5 \pm 1,7$  баллов, на 10–14 день  $3,7 \pm 0,3$  и  $88,7 \pm 1,3$  баллов соответственно ( $p = 0,00001$ ). Таким образом, в исследуемых группах наблюдалась положительная динамика состояния пациентов.

В группе пациентов с АГ феномен лейкоареоза встречался в 36,6 % случаев, тогда как у больных с сочетанием АГ и АС в 26,9 %. Однако уровень значимости достигнут не был ( $p = 0,138$ ).

При определении уровня ЦЭ в группе контроля в большинстве случаев количество клеток не превышало 3 в мкл (то есть находилось в пределах нормальных значений), в группе больных с ЛИ выявлялось от 0 до 48 кл./мкл, что существенно превышало нормальные значения.

Среднее значение ЦЭ у пациентов с микроангиопатией в остром периоде ишемического инсульта составило  $7,2 \pm 1,3$  кл./мкл, в группе контроля –  $2,9 \pm 1,9$  кл./мкл ( $p = 0,001$ ), что свидетельствует о значимом повреждении эндотелия в остром периоде ЛИ.

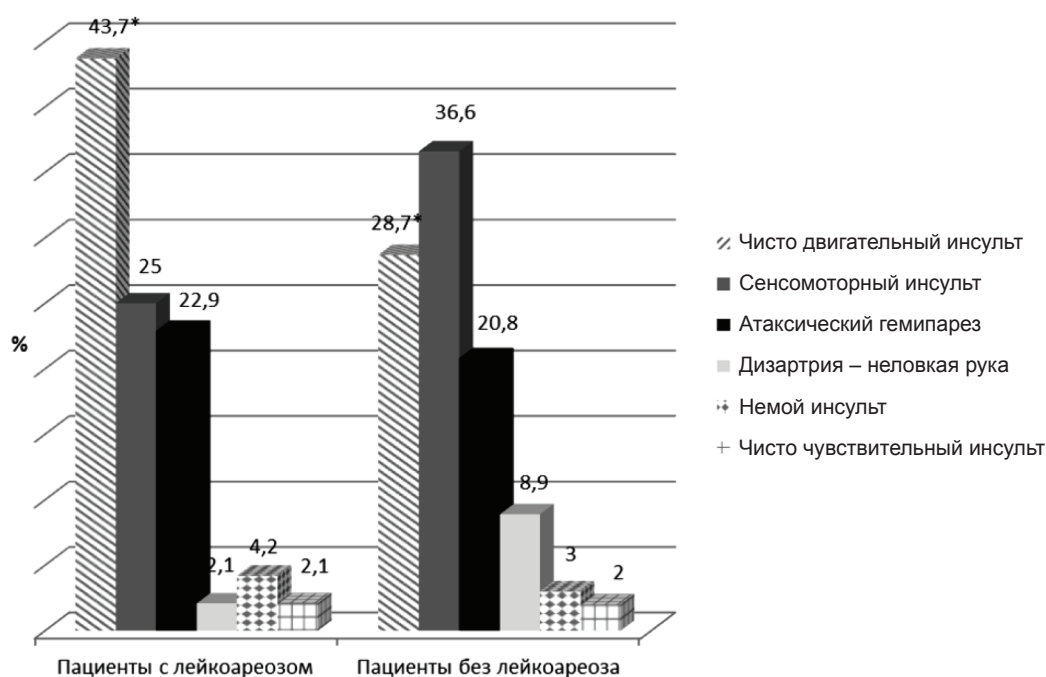


Рис. 5. Клинические варианты ЛИ у пациентов с лейкоареозом и без лейкоареоза, \*  $p < 0,05$

Выявлено достоверное различие по уровню ЦЭ между пациентами с «чисто двигательным инсультом», «немым инсультом» и пациентами с «сенсомоторным инсультом», синдромом «дизартрия с неловкостью руки» и «чисто чув-

ствительным инсультом» ( $p < 0,05$ ), синдромом «атактического гемипареза» и «чисто чувствительным инсультом» ( $p < 0,05$ ), «сенсомоторным инсультом» и «чисто чувствительным инсультом» ( $p < 0,05$ ) (рис. 6).

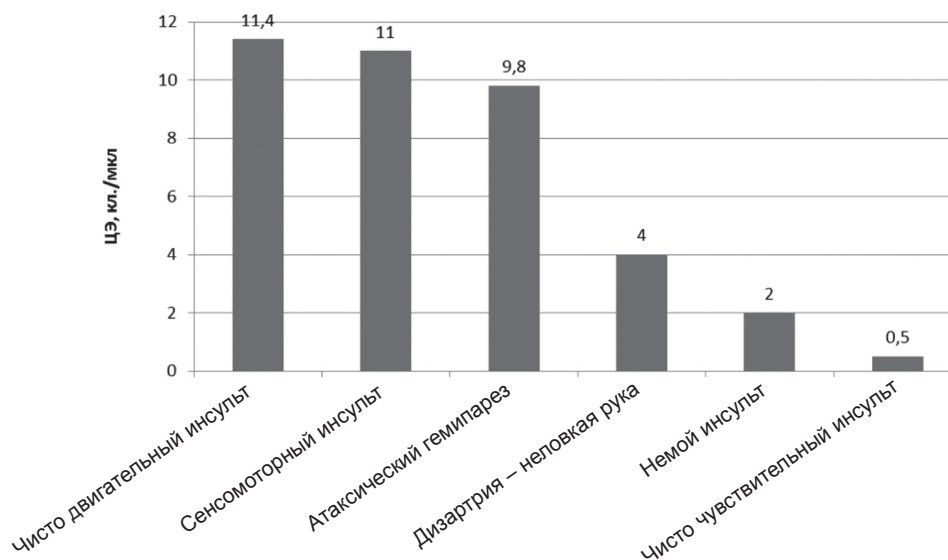


Рис. 6. Уровень ЦЭ у пациентов с различными вариантами ЛИ

В группе больных с лейкоареозом среднее значение ЦЭ было меньше, чем в группе больных без лейкоареоза –  $3,7 \pm 0,9$  кл./мкл и  $8,1 \pm 1,6$  кл./мкл соответственно, но уровень значимости достигнут не был ( $p = 0,166$ ). Следовательно, наличие или отсутствие лейкоареоза существенного значения на степень повреждения эндотелия не оказывает. Тем не менее, можно предположить, что при наличии хронической сосудистой недостаточности, приводящей к изменению белого вещества, сосудистая стенка постепенно адаптировалась к повреждению и при остром нарушении кровотока ее реакция менее выражена по сравнению со здоровой мозговой тканью.

Ранее нами обнаружено у больных с АГ без верифицированного атеросклеротического поражения церебральных артерий достоверно большее ( $p = 0,04$ ) количество ЦЭ, чем у больных с сочетанием АГ и АС в остром периоде ЛИ, что также может быть следствием некоторой адаптации сосудистой стенки к повреждению при структурном изменении сосудов в условиях наличия атеросклеротической бляшки.

Средний уровень общего холестерина и триглицеридов в крови у больных в остром периоде ЛИ составил  $5,2 \pm 0,1$  ммоль/л и  $1,5 \pm 0,1$  ммоль/л соответственно, то есть находился в преде-

лах нормальных значений. Средний уровень  $\beta$ -липопротеидов превышал нормальные значения и составил  $518,8 \pm 9,7$  мг%.

Была обнаружена обратная корреляционная связь между уровнем ЦЭ и уровнем общего холестерина крови, а также между уровнем ЦЭ и уровнем  $\beta$ -липопротеидов ( $r = -0,3$ ;  $p < 0,05$ ) в остром периоде ЛИ. Возможно, при нарушении липидного обмена, неизбежно приводящего к структурным изменениям сосудистой стенки, степень повреждения эндотелия менее выражена в остром периоде ЛИ, чем у больных без существенных нарушений липидного спектра.

### Выводы

1. У всех пациентов с ЛИ, независимо от клинического варианта и основного заболевания, наблюдалось нетяжелое течение со значимым улучшением к 10–14 дню.

2. Степень выраженности атеросклеротического процесса МАГ влияет на тяжесть функционального неврологического дефицита у больных в остром периоде ЛИ.

3. У пациентов с ЛИ выявлено значимое повреждение эндотелия, определяемое методом проточной цитометрии.

4. Более высокий уровень ЦЭ у больных с менее выраженными нарушениями липидного

обмена и структурным изменением сосудистой стенки предполагает наличие более высокого риска развития ЭД и, как следствие, ЛИ у данных пациентов.

### Литература

1. *Donnan, G.A.* Subcortical infarction: classification and terminology / G.A. Donnan [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 1993. – Vol. 3. – P. 248–251.
2. *Верещагин, Н.В.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н.В. Верещагин [и др.]. – М., 1997. – 228 с.
3. *Кадыков, А.С.* Профилактика повторного ишемического инсульта / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова // *Consilium medicum*. – 2006. – № 2. – С. 96–99.
4. *Калашникова, А.* Инфаркты мозга (клинико-компьютерно-томографическое исследование) : автореф. ... дисс. канд. мед. наук / А. Калашникова. – М., 1981. – 23 с.
5. *Максимова, М.Ю.* Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе : автореф. ... дисс. д-р мед. наук / М.Ю. Максимова. – М., 2002. – 50 с.
6. *Хинтон, Р.* Инсульт / Р. Хинтон, М. Самуэльс // *Неврология*. – М. : Практика, 1997. – С. 293–315.
7. *Ferro, J.M.* Cardioembolic stroke: an update / J.M. Ferro // *Lancet Neurology*. – 2003. – Vol. 2. – P. 177–188.
8. *Bamford, J.* Evolution and testing of the lacunar hypothesis / J. Bamford, C. Warlow // *Stroke*. – 1988. – Vol. 19, № 9. – P. 1074–1082.
9. *Виленский, Б.С.* Инсульт: профилактика, диагностика и лечение / Б.С. Виленский. – СПб., 1999. – 336 с.
10. *Скворцова, В.И.* Проблема инсульта в Российской Федерации / В.И. Скворцова [и др.] // *Сердце*. – 2005. – Т. 4. – № 6. – С. 309–311.
11. *Суслина, З.А.* Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / М.А. Пирадова ; под ред. З.А. Суслиной. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.
12. *Staaf, G.* Pure motor stroke from presumed lacunar infarct: Long-term prognosis for survival and risk of recurrent stroke / G. Staaf [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, № 11. – P. 2592–2596.
13. *Eskin, S.G.* Hemodynamic effect on atherosclerosis and thrombosis / S.G. Eskin, L.V. McIntire // *Seminars In Thromb. and Haemostasis*. – 1988. – Vol. 14. – P. 170–174.
14. *Uehara, T.* Occlusive lesions of carotid and intracranial arteries in patients with symptomatic lacunar infarction – evaluation by MR angiography / T. Uehara [et al.] // *Rinsho Shinkeigaku*. – 1997. – Vol. 37. – № 9. – P. 796–801.
15. *Джибладзе, Д.Н.* Основные неврологические синдромы при закупорке экстракраниального отдела сонной артерии и механизм их возникновения / Д.Н. Джибладзе // *Журнал невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. – 1986. – № 1. – С. 19–23.
16. *Пирадов, М.А.* Гемодинамические факторы риска повторных инфарктов мозга у больных с закупоркой ВСА / М.А. Пирадов [и др.] // *Журнал невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. – 1986. – № 1. – С. 11–14.
17. *Lammie, A.* The role of oedema in lacune formation / A. Lammie // *Cerebrovasc. Dis.* – 1998. – Vol. 8. – P. 246.
18. *Wardlaw, J.M.* Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis and dementia? / J.M. Wardlaw [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 806–812.
19. *Wardlaw, J.M.* What causes lacunar stroke? / J.M. Wardlaw // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 76. – P. 617–619.
20. *Домашенко, М.А.* Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта : дисс. ... канд. мед. наук / М.А. Домашенко. – М., 2006. – 131 с.
21. *Триумфов, А.В.* Топическая диагностика заболеваний нервной системы / А.В. Триумфов ; под ред. А.И. Шварева. – 5-е изд., – Л. : Медицина, 1964. – 259 с.
22. *Скоромец, А.А.* Топическая диагностика заболеваний нервной системы: руководство для врачей. – 8-е изд., перераб. и доп. / А.А. Скоромец [и др.]. – СПб. : Политехника, 2012. – 623 с.
23. *Brott, T.* Measurements of acute cerebral infarction – a clinical examination scale / T. Brott [et al.] // *Stroke*. – 1989. – Vol. 20. – P. 864–870.
24. *Mahoney, F.I.* Functional evaluation: the Barthel Index / F.I. Mahoney, D. Barthel // *Maryland State Medical Journal*. – 1965. – Vol. 14. – P. 56–61.
25. *Heiss, G.* Carotid atherosclerosis measured by Bmode ultrasound in populations: association with cardiovascular risk factors in the ARIC study / G. Heiss [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 34. – P. 250–256.