

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005:616.13



Интракраниальный атеросклероз: современное состояние проблемы (обзор литературы)

М. М. Танашян, А. С. Мазур, А. А. Раскуражев
Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Научный центр неврологии»,
Москва, Россия

Контактная информация:
Мазур Андрей Сергеевич,
ФГБНУ «НЦН»,
Волоколамское ш.,
д. 80, Москва,
Россия, 125367.
E-mail: A1699466@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
25.03.24 и принята к печати 27.05.24.*

Резюме

В настоящем обзоре представлены современные данные, посвященные эпидемиологии, патогенезу, диагностике и лечению интракраниального атеросклероза — одного из наиболее актуальных направлений сосудистой неврологии последнего десятилетия. Интракраниальный атеросклероз является распространенной причиной ишемического инсульта во всем мире, на долю которого в странах Южно-Восточной Азии, Латинской Америки и Африки приходится до половины всех ишемических инсультов. Активно ведутся исследовательские работы, посвященные оценке распространенности интракраниального атеросклероза среди европеоидной расы. Арсенал диагностических методов исследования интракраниального атеросклероза с каждым годом растет: внедрение магнитно-резонансной томографии сосудистой стенки с высоким разрешением, поиск специфических биомаркеров крови открывают новые горизонты исследований в этой области даже на самых ранних этапах бессимптомного течения заболевания. Неоднозначным остается вопрос лечения и профилактики у данной когорты пациентов, учитывая высокий риск рецидива ишемического инсульта. Большинство исследований (SAMMPRIS, VISSIT, VAST) касаются сравнения агрессивного медикаментозного лечения с эндоваскулярными методиками хирургического лечения. Согласно последним результатам проведенных исследований, значительное преимущество в предотвращении развития инсульта отдается антитромбоцитарной терапии.

Ключевые слова: интракраниальный атеросклероз, ишемический инсульт, цереброваскулярная патология, биомаркеры, антитромботическая терапия

Для цитирования: Танашян М. М., Мазур А. С., Раскуражев А. А. Интракраниальный атеросклероз: современное состояние проблемы (обзор литературы). Артериальная гипертензия. 2024;30(4):354–363. doi:10.18705/1607-419X-2024-2425. EDN: HGAFKH

Intracranial atherosclerosis: the current state of the problem (literature review)

M. M. Tanashyan, A. S. Mazur, A. A. Raskurazhev
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Corresponding author:
Andrey S. Mazur,
Research Center of Neurology,
80, Volokolamskoye highway, Moscow,
125367 Russia.
E-mail: A1699466@yandex.ru

*Received 25 March 2024;
accepted 27 May 2024.*

Abstract

This review presents current data on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of intracranial atherosclerosis — one of the most relevant areas of vascular neurology of the last decade. Intracranial atherosclerosis is a common cause of ischemic stroke worldwide, accounting for up to half of all ischemic strokes in South-East Asia, Latin America and Africa. Research is actively underway to assess the prevalence of intracranial atherosclerosis among the Caucasian race. New diagnostic methods for the study of intracranial atherosclerosis appear every year, in particular, the introduction of high-resolution magnetic resonance imaging of the vascular wall, the search for specific blood biomarkers broaden horizons of research in this field even at the earliest asymptomatic stages of the disease. Treatment and prevention in this cohort of patients remain ambiguous, given the high risk of recurrence of ischemic stroke. Most studies (SAMMPRIS, VISSIT, VAST) relate to the comparison of aggressive drug treatment with endovascular surgical treatment techniques. According to the latest research results, antiplatelet therapy has a significant advantage in preventing stroke.

Key words: intracranial atherosclerosis, ischemic stroke, cerebrovascular pathology, biomarkers, antithrombotic therapy

For citation: Tanashyan MM, Mazur AS, Raskurazhev AA. Intracranial atherosclerosis: the current state of the problem (literature review). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(4):354–363. doi:10.18705/1607-419X-2024-2425. EDN: HGAFKH

Введение

Одним из наиболее актуальных направлений сосудистой неврологии последнего десятилетия является изучение интракраниального атеросклероза (ИА). ИА является распространенной причиной ишемического инсульта во всем мире, причем на долю этого процесса в странах Южно-Восточной Азии, Латинской Америки и Африки приходится до половины всех ишемических инсультов, а при рецидиве инсульта в некоторых группах населения — до 20% через 1 год [1]. Активно ведутся исследовательские работы, посвященные оценке распространенности ИА среди европеоидной расы [2]. Кроме того, ряд авторов в своих эпидемиологических

и корреляционных исследованиях продемонстрировали тесную взаимосвязь между атеросклеротическим поражением сосудов на интракраниальном уровне и риском развития болезни Альцгеймера (БА) [3, 4]. При анализе аутопсийного материала у лиц с БА значительно чаще отмечалось атеросклеротическое сужение интракраниальных артерий [5]. Вышеописанные данные подчеркивают всю необходимость и важность разработки адекватных методов профилактики и лечения ИА.

Арсенал диагностических методов исследования ИА с каждым годом растет, в частности, внедрение магнитно-резонансной томографии сосудистой стенки с высоким разрешением открывает

новые горизонты исследований в этой области даже на самых ранних этапах бессимптомного течения заболевания [6]. Неоднозначным остается вопрос лечения и профилактики у данной когорты пациентов, учитывая высокий риск рецидива ишемического инсульта.

Контроль факторов риска, в частности артериальной гипертензии у пациентов даже с небольшим процентом стеноза на интракраниальном уровне, является важной задачей, направленной на профилактику ишемического события [7]. Кроме того, интракраниальный атеросклероз, а именно специфические изменения сосудистой стенки, может объяснять взаимосвязь артериальной гипертензии и болезни мелких сосудов [8]. Большинство исследований (SAMMPRIS, VISSIT, VAST) касаются сравнения агрессивного медикаментозного лечения с эндоваскулярными методиками хирургического лечения [9–11]. Согласно результатам последних исследований, значительное преимущество в предотвращении развития инсульта отдается антитромбоцитарной терапии [12]. Однако остается дискуссионным вопрос продолжительности приема (в определенных ситуациях возобновления лечения), дозирования препаратов, а также рациональной комбинации разных классов антитромботических средств. В настоящем обзоре представлены современные данные, посвященные эпидемиологии, патогенезу, диагностике и лечению интракраниального атеросклероза.

Эпидемиология

Оценивая распространенность ИА, важно отметить, что результаты будут значительно варьировать в зависимости от используемых методов диагностики и критериев выборки среди когорты пациентов. Распространенность ИА по географическому принципу за последние десятилетия представлена следующим образом: на долю азиатских стран при-

ходится наибольший процент распространенности (9–65 %) [13, 14], следом идут страны Латинской Америки (39 %) [15], затем Европа и США (10–16 %) [16, 17]. Различия распространенности среди стран можно трактовать как особенности влияния патогенетических факторов у населения стран Азии, а более низкие показатели распространенности ИА среди пациентов европеоидной расы — как отсутствие единого алгоритма диагностики, а также возможное превалирование бессимптомных форм у данной группы пациентов.

Большинство исследований оценивали симптоматическую форму ИА, распространенность которой превышала показатели распространенности бессимптомной формы в 5–10 раз, 62–69 % и 6–13 % соответственно [16]. Согласно результатам крупного рандомизированного контролируемого исследования THALES, распространенность атеросклеротического процесса на экстра- и интракраниальном уровнях среди пациентов европеоидной и азиатской рас представлена в таблице 1 [2]. Beibei Liu et al. (2020) в своем исследовании, посвященном оценке распространенности атеросклеротического процесса на трех анатомических уровнях (коронарный, экстра- и интракраниальный), выявили положительную корреляцию: оказалось, что количество пораженных экстра- и интракраниальных сосудов увеличивалось соразмерно увеличению протяженности и степени стеноза коронарных артерий [18].

Своевременное выявление, адекватная профилактика и лечение сосудистых факторов риска, ассоциированных с ИА, представляют собой перспективное направление сосудистой неврологии — снижение частоты развития и рецидива ишемического инсульта [19–21]. К модифицируемым сосудистым факторам риска, связанным с ИА, относят артериальную гипертензию [16, 22], сахарный диабет [16, 20], гиперхолестеринемию [19, 23] и курение [24]. Распространенность и степень ИА среди пациентов

Таблица 1

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО СТЕНОЗА ПО ГЕОГРАФИЧЕСКИМ РЕГИОНАМ [2]

Уровень поражения	Европа	Азия
Стеноз $\geq 30\%$		
Экстракраниальный	87 %	55 %
Интракраниальный	26 %	70 %
Стеноз $\geq 50\%$		
Экстракраниальный	47 %	31 %
Интракраниальный	20 %	51 %

Таблица 2

**НАИБОЛЕЕ ВОСПРИИМЧИВЫЕ К АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМУ
ПОРАЖЕНИЮ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЕ СОСУДЫ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ
С ПОМОЩЬЮ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ [31]**

Артерии	Встречаемость	«Излюбленные» сегменты
Средняя мозговая артерия	37 % (n = 101)	M1
Задняя мозговая артерия	5 % (n = 14)	P1
Позвоночная артерия	33 % (n = 90)	V4
Базиллярная артерия	25 % (n = 71)	дистальные отделы

мужского и женского пола сопоставимы по данным многочисленных исследований [25, 26], тогда как более высокие показатели распространенности экстракраниального атеросклероза отмечались у лиц мужского пола [27]. С возрастом встречаемость ИА увеличивается, а у пациентов моложе 80 лет распространенность ИА была аналогична распространенности стеноза проксимального отдела внутренней сонной артерии и экстракраниального отдела позвоночной артерии, согласно данным OXVASC [28].

За последние несколько лет была обнаружена ассоциация ИА с болезнью Альцгеймера (БА) [29], однако точных данных, является ли атеросклеротический процесс причинным фактором развития БА или возникает параллельно с тяжелым нейродегенеративным заболеванием, на сегодняшний день нет.

Огромный вклад в оценку распространенности атеросклеротического процесса на интракраниальном уровне по отношению к сосудистому бассейну за последние несколько лет принадлежит магнитно-резонансной томографии (МРТ) сосудистой стенки с высоким разрешением (vessel wall magnetic resonance; VW-MR). При исследовании интракраниальных артерий на небольшой выборке из 18 пациентов с симптоматическим ишемическим инсультом (атеротромботический подтип по классификации SSS-TOAST) или ТИА с использованием МРТ 7 Тл группа исследователей обнаружила, что наиболее подвержены атеросклеротическому процессу M1/M2-сегменты средней мозговой артерии (СМА), интракраниальный отдел внутренней сонной артерии (ВСА) и задние соединительные артерии (ЗСА) [30]. Стоит отметить, что в данном исследовании оценивался передний отдел мозгового кровообращения.

J. Sun и соавторы (2022) проанализировали 276 идентифицированных интракраниальных атеросклеротических бляшек, относящихся как к переднему, так и к заднему отделам мозгового кровообращения. Наиболее восприимчивыми к атеросклеротическому поражению оказались следующие интракраниальные сосуды: M1-сегмент

СМА, V4-сегмент позвоночной артерии (ПА) и базилярная артерия (БА) (таблица 2) [31].

Патогенез

Интракраниальный атеросклероз — это хроническое воспалительное фибропролиферативное заболевание артерий мышечно-эластического типа, которое приводит к ишемическому поражению ткани головного мозга. Атеросклеротическое поражение сосудов на интракраниальном уровне необходимо рассматривать как многофакторный процесс, сочетающий в себе факторы риска повреждения эндотелия и отложения липидов в артериальной стенке с воспалительными изменениями, приводящими к динамическим изменениям стабильности атеросклеротической бляшки. Сравнивая патогенез атеросклеротических изменений на разных анатомических уровнях (коронарный, экстракраниальный и интракраниальный), можно отметить следующие характерные для ИА особенности: учитывая уникальный метаболизм сосудистой стенки и выраженную активность антиоксидантных ферментов, клинический дебют ИА отмечается лишь на пятом-шестом десятилетии жизни. Процессы старения в интракраниальных артериях приводят к утрате эластических и мышечных компонентов сосудистой стенки, с преобладанием процессов фиброза и гиалинизации меди и адвентиции [32].

В основе патофизиологии ишемического инсульта, обусловленного интракраниальным атеросклерозом, лежит множество различных механизмов, среди которых выделяют четыре основных: артерио-артериальная эмболия, тромбоз *in situ*; атероматоз перфорирующих артерий и гипоперфузия с нарушением вымывания микроэмболов. В отдельных клинических случаях может наблюдаться комбинация вышеупомянутых патологических механизмов [33].

Разрыв интракраниальной атеросклеротической бляшки с миграцией тромба в более дистальные отделы пораженной артерии приводит к ишемии ткани головного мозга по артерио-артериальному эмболи-

ческому механизму. Как правило, на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) МРТ при данном механизме ИИ визуализируются множественные рассеянные мелкие очаги (инфаркты) [34]. Для атероматоза перфорирующих артерий чаще всего характерно вовлечение в патологический процесс М1-сегмента СМА и срединных отделов базилярной артерии. При данном варианте развития ишемического инсульта наблюдаются изолированный/изолированные лакунарные инфаркты без признаков церебральной микроангиопатии с характерными изменениями на ДВИ МРТ в виде глубоких субкортикальных инфарктов [35]. Гипоперфузия с нарушением вымывания микроэмболов представляет собой синергизм стеноза интракраниальных артерий и микроэмболии. Гемодинамическая гипоперфузия, возникающая дистальнее стеноза высокой степени выраженности ($>70\%$), препятствует выведению микроэмболов из мозгового кровообращения, что приводит к их накоплению в областях с низким перфузионным давлением. Характерной локализацией очагов ИИ на МРТ-изображениях будут зоны «водораздела» [36]. Самые крупные инфаркты наблюдаются при тромбозе *in situ*, особенно при вовлечении крупных интракраниальных артерий (интракраниальный отдел внутренней сонной артерии, М1-сегмент СМА, V4-сегмент позвоночной артерии). При дифференциальной диагностике вышеописанных очагов с очагами кардиоэмболической природы отмечается меньший объем поражения головного мозга первых, в связи с хроническим течением атеросклеротического поражения на интракраниальном уровне, что способствует адаптации мозгового кровообращения за счет развития коллатерального кровообращения [37].

Диагностика

Современная диагностика ИА включает следующие инструментальные методы ангионейровизуализации: церебральная субтракционная ангиография (ЦСА), компьютерно-томографическая ангиография (КТА), магнитно-резонансная ангиография (МРА), транскраниальная доплерография (ТКД) и магнитно-резонансная томография сосудистой стенки с высоким разрешением (VW-MR).

ЦСА остается «золотым» стандартом диагностики ИА, благодаря точности верификации степени стеноза артерии. Недостатками данного метода являются его инвазивность, облучение (воздействие рентгеновских лучей), отсутствие возможности анализа структуры бляшки и риск неврологических осложнений [38]. Чаще всего на сегодняшний день пациентам проводят как КТА, так и МРА, а в некоторых специализированных медицинских

центрах — VW-MR. Хотя КТА обеспечивает хорошее пространственное разрешение и оценку степени стеноза просвета сосуда, данный метод, как и ЦСА, подвергает пациента облучению, а также введению йодсодержащего контрастного вещества, что сопряжено с риском нефропатии и аллергических реакций, вызванных контрастированием. МР-ангиография, обладая хорошим контрастным разрешением для оценки просвета, сильно зависит от тока крови. Так, при медленном кровотоке или стенозе высокой степени выраженности, степень стеноза часто переоценивается из-за артефактов дефазирования потока [39].

ТКД, являясь неинвазивным ультразвуковым методом исследования, позволяет определить скорость и направление потока крови и оценить коллатеральный кровоток, а при определенных условиях выявить микроэмболические сигналы. Однако данный метод сопряжен с большим количеством недостатков: отсутствие данных о характеристике бляшки, интерпретация данных зависит от опыта оператора и наличия «акустических окон» у пациента [40].

Многообещающим методом ангионейровизуализации ИА является VW-MR. Благодаря данному методу стало возможно детализировать морфологию атеросклеротической бляшки, выявлять изменения в сосудистой стенке на самых ранних этапах атеросклероза (бессимптомная форма ИА), дифференцировать атеросклероз от альтернативных стено-окклюзионных васкулопатий [41]. Диагностическая ценность определения симптомности интракраниальной атеросклеротической бляшки, позволяющая избежать проведение ненужных диагностических исследований, своевременно назначить специфическую терапию и снизить риск рецидива ИИ, побудила исследователей к выявлению специфических биомаркеров сосудистой стенки по данным VW-MR. Согласно результатам метаанализа, симптоматический стеноз интракраниальных артерий был связан с увеличением, положительным ремоделированием, гиперинтенсивностью в T1-режиме и неровностью поверхности атеросклеротической бляшки [42].

Большинство клинических исследований, посвященных лабораторным методам диагностики атеросклеротического процесса на интракраниальном уровне, направлены на выявление специфических биомаркеров, ассоциированных с ИА. Данные молекулы могут служить ключом к разгадке патогенетических особенностей, лежащих в основе развития ишемического инсульта, что позволит модернизировать имеющиеся схемы профилактики сосудистых осложнений. Кроме того, эти биомар-

керы могут использоваться для разработки таргетных методов лечения. Хорошо изученными и применяемыми на практике при лечении атеросклероза являются липидные и воспалительные биомаркеры [32]. Активно изученными являются биомаркеры дисфункции эндотелия и повреждения сосудистой стенки (оксид азота, VCAM-1, ICAM-1), биомаркеры, относящиеся к семействам факторов роста, участвующих в процессе ангиогенеза (FGF, VEGF), биомаркеры деградации внеклеточного матрикса, воспаления, ассоциированные с прогрессированием атеросклероза (MMP, TIMP-1, IL-1,6, АДМА, виментин) и микро-РНК (miR-21, miR-29, miR-33, miR-100, miR-126, miR-155, miR-183-5, miR-216) [43–51].

Лечение

Достижения современных ангионейровизуализационных технологий позволяют детализировать лежащие в основе ишемического инсульта патофизиологические механизмы, что в будущем может быть использовано для модифицирования и пересмотра рекомендаций по вторичной профилактике ИИ у пациентов с ИА. Большинство исследований, посвященных лечению ИА, сконцентрированы на трех основных направлениях: контроль факторов риска, медикаментозная и эндоваскулярная терапии. Если в отношении применения антитромбоцитарной терапии и контроля сосудистых факторов риска есть убедительная доказательная база, включенная в актуальные европейские рекомендации, то с хирургическим лечением все еще остается много вопросов. Исследования SAMMPRIS, VISSIT, VIST, VAST и CASSISS отчетливо продемонстрировали преимущество медикаментозной терапии в сравнении с хирургическими методами лечения. Так, в исследовании SAMMPRIS [9] сообщалось о более высоком 30-дневном и годовом риске развития инсульта у группы пациентов с симптоматическим 70–99% ИА, перенесших транслюминальную баллонную ангиопластику со стентированием (ТБА со стентированием) совместно с проводимой агрессивной медикаментозной терапией по сравнению только с медикаментозной терапией. Аналогичные результаты были получены в исследовании VISSIT [52] и в одноцентровом рандомизированном контролируемом исследовании в Китае [53]. Исследования VIST [10] и VAST [11], которые были сосредоточены на ИА заднего отдела мозгового кровообращения, не показали никакой пользы (снижения риска инсульта) от ТБА со стентированием у пациентов с ИА по сравнению с агрессивной медикаментозной терапией. Крупное исследование CASSISS, проходящее на базе 8 медицинских центров Китая, посвященное исследо-

ванию преимуществ комбинированного лечения (оптимальная медицинская терапия и стентирование) в сравнении с оптимальной медицинской терапией у пациентов с симптоматической формой ИА 70–99%, аналогично предыдущим исследованиям, продемонстрировало преимущество оптимальной медикаментозной терапии над комбинированным лечением [54]. Однако есть мнение экспертов, что пациенты с симптоматическим интракраниальным стенозом, гипоперфузией и плохим коллатеральным кровотоком в дистальной части стенозированной артерии могут извлечь больше пользы от эндоваскулярного лечения, чем при других механизмах развития ишемического инсульта [55]. Кроме того, в случае развития рецидивирующих ишемических событий на фоне полноценного медикаментозного лечения в бассейне гемодинамически значимо стенозированной артерии либо остро развившейся окклюзии на уровне стеноза интракраниальной артерии (учитывая механизм развития ИИ) необходимо своевременное использование возможностей эндоваскулярного (при стенозе на интракраниальном уровне предпочтение отдается саморасширяющимся стентам) или микрохирургического лечения [56]. Многообещающие результаты, благодаря мультимодальному действию, демонстрирует ингибитор фосфодиэстеразы — цилостазол. Ряд исследований демонстрируют превосходство комбинации цилостазола с аспирин/клопидогрелом над монотерапией в профилактике повторных нарушений мозгового кровообращения при минимизации нежелательных геморрагических осложнений [57, 58]. В исследованиях CSPS и CSPS-II продемонстрировано значимое снижение частоты инсульта по сравнению с плацебо (3,37 vs 5,78%) и ацетилсалициловой кислотой (АСК) (2,76 vs 3,71%). В исследовании CATHARSIS (n = 165) комбинация антиагрегантов (цилостазол 200 мг + АСК 100 мг) показала более низкую частоту повторного инсульта в когорте пациентов с симптомным стенозом интракраниальной артерии (> 50%). Таким образом, возможно рассмотрение добавления цилостазола 200 мг к АСК или клопидогрелу у пациентов с симптомным стенозом интракраниальной артерии (50–99%).

Отдельно хочется отметить продолжающиеся на данный момент во всем мире клинические исследования. Исследование, посвященное комбинированной антитромботической терапии (комбинации низких доз ривароксабана в сочетании с АСК и монотерапия АСК) для профилактики повторного ИИ у пациентов с ИА (NCT04142125). Исследование CAPTIVA, посвященное предотвращению развития ИИ, внутримозгового кровоизлияния и сосудистой смерти в течение 1 года у пациентов

с симптоматической формой ИА (NCT05047172). Сравниваются три линии терапии: низкие дозы ривароксабана в комбинации с АСК, тикагрелор с АСК и клопидогрел с АСК. Два клинических исследования (NCT04573777, NCT05001984), посвященных применению ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9) при ИА [59]. Исследование ERSIAS, посвященное сравнению энцефалодуоартериосинангиоза с оптимальным медикаментозным лечением у пациентов с высоким риском инсульта при ИА (NCT01819597). Результаты второй фазы клинического исследования показали, что такое лечение значительно снижает риски рецидива и очень эффективно у пациентов с тяжелым ИА [60].

Проведенный анализ имеющихся литературных данных позволил сформулировать алгоритм ведения пациентов с интракраниальным атеросклерозом (рис.).

Заключение

На сегодняшний день проблема интракраниального атеросклероза представляется недостаточно разрешенной — как в клиническом (малая осведомленность врачей-ангионеврологов, необходимость дополнительного ангионейровизуализационного обследования, неоднозначность рекомендаций по лечению), так и в фундаментальном (нет четких патогенетических и морфологических критериев, отсутствие надежных биомаркеров) аспектах. Вместе с тем интенсификация исследований в этом направлении в предшествующее десятилетие обнадёживает и дает возможность по-новому взглянуть на (по всей видимости) не такую уж редкую патологию, которая при своевременной диагностике и адекватной профилактике может не осложниться развитием ишемических нарушений мозгового кровообращения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Gutierrez J, Turan TN, Hoh BL, Chimowitz MI. Intracranial atherosclerotic stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2022;21(4):355–368. doi:10.1016/S1474-4422(21)00376-8
2. Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M et al. Ticagrelor added to aspirin in acute nonsevere ischemic stroke or transient ischemic attack of atherosclerotic origin. *Stroke.* 2020;51(12):3504–3513. doi:10.1161/STROKEAHA.120.032239
3. Roher AE, Tyas SL, Maarouf CL, Dauts ID, Kokjohn TA, Emmerling MR et al. Intracranial atherosclerosis as a contributing factor to Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement.* 2011;7(4):436–444. doi:10.1016/j.jalz.2010.08.228

4. Dearborn JL, Zhang Y, Qiao Y, Suri MFK, Liu L, Gottesman RF et al. Intracranial atherosclerosis and dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Neurology.* 2017;88(16):1556–1563. doi:10.1212/WNL.0000000000003837
5. Beach TG, Wilson JR, Sue LI, Newell A, Poston M, Cisneros R et al. Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol.* 2007;113(1):13–21. doi:10.1007/s00401-006-0136-y
6. Wang E, Shao S, Li S, Yan P, Xiang Y, Wang X et al. A high-resolution MRI study of the relationship between plaque enhancement and ischemic stroke events in patients with intracranial atherosclerotic stenosis. *Front Neurol.* 2019;9:1154. doi:10.3389/fneur.2018.01154
7. Shi Z, Zhao M, Li J, Meddings Z, Shi Y, Jiang T et al. Association of hypertension with both occurrence and outcome of symptomatic patients with mild intracranial atherosclerotic stenosis: a prospective higher resolution magnetic resonance imaging study. *J Magn Reson Imaging.* 2021;54(1):76–88. doi:10.1002/jmri.27516
8. Melgarejo JD, Vernooij MW, Ikram MA, Zhang ZY, Bos D. Intracranial carotid arteriosclerosis mediates the association between blood pressure and cerebral small vessel disease. *Hypertension.* 2023;80(3):618–628. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20434.
9. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2011;365(11):993–1003. doi:10.1056/NEJMoa1105335
10. Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, Vos JA, Boiten J, Nederkoorn PJ et al. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):606–614. doi:10.1016/S1474-4422(15)00017-4
11. Markus HS, Larsson SC, Kuker W, Schulz UG, Ford I, Rothwell PM et al. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: The Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial. *Neurology.* 2017;89(12):1229–1236. doi:10.1212/WNL.0000000000004385.
12. de Havenon A, Turan TN. Past, present, and future of intracranial atherosclerosis treatment. *Stroke.* 2024;55(2):471–473. doi:10.1161/STROKEAHA.123.044270
13. Wang Y, Zhao X, Liu L, Soo YO, Pu Y, Pan Y et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. *Stroke.* 2014;45(3):663–669. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003508
14. Kim YD, Choi HY, Cho HJ, Cha MJ, Nam CM, Han SW et al. Increasing frequency and burden of cerebral artery atherosclerosis in Korean stroke patients. *Yonsei Med J.* 2010;51(3):318–325. doi:10.3349/ymj.2010.51.3.318
15. Lange MC, Ribas G, Scavasine V, Ducci RD, Mendes DC, Zétola VHF et al. Stroke recurrence in the different subtypes of ischemic stroke. The importance of the intracranial disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(10):649–653. doi:10.1590/0004-282X20180095
16. Gutierrez J, Khasiyev F, Liu M, DeRosa JT, Tom SE, Rundek T et al. Determinants and outcomes of asymptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(6):562–571. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.041
17. Suri MF, Qiao Y, Ma X, Guallar E, Zhou J, Zhang Y et al. Prevalence of Intracranial atherosclerotic stenosis using high-resolution magnetic resonance angiography in the general population: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke.* 2016;47(5):1187–93. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011292
18. Liu B, Zhou F, Hua Y, Liu Y, Ji X. Evaluation of intracranial and extracranial atherosclerotic lesions in patients with symptomatic

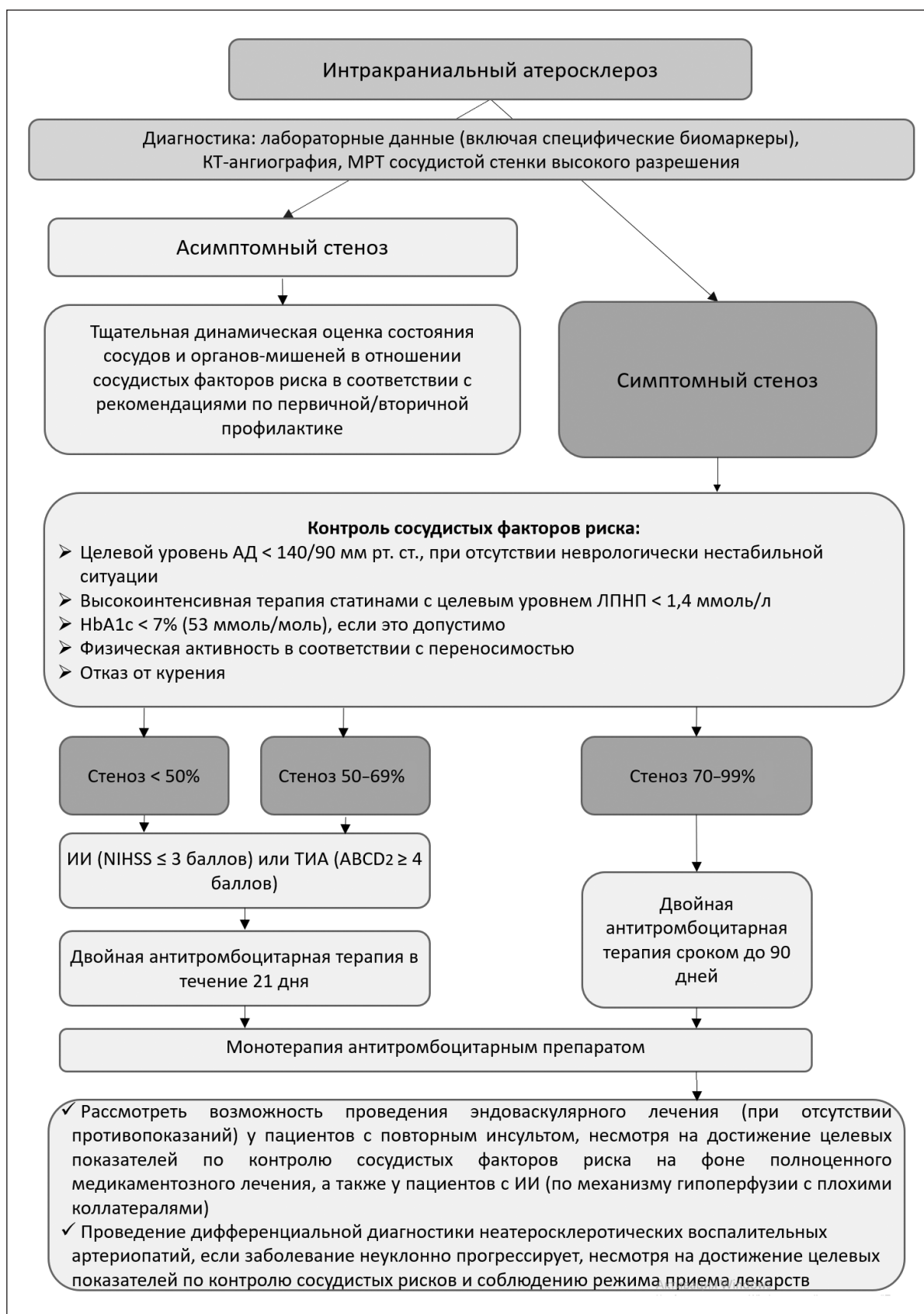


Рисунок. Алгоритм ведения пациентов с интракраниальным атеросклерозом

Примечание: АД — артериальное давление, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, МРТ — магнитно-резонансная томография, ТИА — транзиторная ишемическая атака, HbA1c — гликированный гемоглобин.

- coronary artery disease. *Neurol Res.* 2020;42(7):547–553. doi:10.1080/01616412.2020.1754653
19. Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, Egan BM, Le NA, Lopes-Virella MF et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. *Neurology.* 2017; 88(4):379–385. doi:10.1212/WNL.0000000000003534
 20. Ma YH, Leng XY, Dong Y, Xu W, Cao XP, Ji X et al. Risk factors for intracranial atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2019;281:71–77. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.015
 21. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS et al. Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9914):333–341. doi:10.1016/S0140-6736(13)62038-3
 22. Kim JS, Nah HW, Park SM, Kim SK, Cho KH, Lee J et al. Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke: intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease. *Stroke.* 2012;43(12):3313–3318. doi:10.1161/STROKEAHA.112.658500
 23. Puig N, Jiménez-Xarrié E, Camps-Renom P. Search for reliable circulating biomarkers to predict carotid plaque vulnerability. *Internal J Mol Sci.* 2020;21(21):8236. doi:10.3390/ijms21218236
 24. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995;26:14–20.
 25. Voigt S, van Os H, van Walderveen M, van der Schaaf IC, Kappelle LJ, Broersen A et al. Sex differences in intracranial and extracranial atherosclerosis in patients with acute ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2021;16(4):385–391. doi:10.1177/1747493020932806
 26. Kim JS, Bonovich D. Research on intracranial atherosclerosis from the East and west: why are the results different? *J Stroke.* 2014;16(3):105–13. doi:10.5853/jos.2014.16.3.105
 27. van Dam-Nolen DHK, van Egmond NCM, Koudstaal PJ, van der Lugt A, Bos D. Sex differences in carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2023;54(2):315–326. doi:10.1161/STROKEAHA.122.041046
 28. Hurford R, Wolters FJ, Li L, Lau KK, Küker W, Rothwell PM; Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence, predictors, and prognosis of symptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: a population-based cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):413–421. doi:10.1016/S1474-4422(20)30079-X
 29. Dearborn JL, Zhang Y, Qiao Y, Suri MFK, Liu L, Gottesman RF et al. Intracranial atherosclerosis and dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Neurology.* 2017;88(16):1556–1563. doi:10.1212/WNL.0000000000003837
 30. Dieleman N, van der Kolk AG, Zwanenburg JJM, Brundel M, Hartevel AA, Biessels GJ et al. Relations between location and type of intracranial atherosclerosis and parenchymal damage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(7):1271–1280. doi:10.1177/0271678X15616401
 31. Sun J, Feng XR, Feng PY, Liu YB, Yang HX, Yang X et al. HR-MRI findings of intracranial artery stenosis and distribution of atherosclerotic plaques caused by different etiologies. *Neurol Sci.* 2022;43(9):5421–5430. doi:10.1007/s10072-022-06132-6
 32. Танашян М. М., Лагода О. В., Раскуражев А. А., Аннушкин В. А., Мазур А. С., Синицын И. А. Экстра- versus интракраниальный атеросклероз: две грани одной проблемы. *Российский неврологический журнал.* 2022;27(3):11–19. doi:10.30629/2658-7947-2022-27-3-11-19 [Tanashyan MM, Lagoda OV, Raskurazhev AA, Annushkin VA, Mazur AS, Sinitsyn IA. Extra- versus intracranial atherosclerosis: two facets of the same problem. *Russian Neurological Journal.* 2022;27(3):11–19. doi:10.30629/2658-7947-2022-27-3-11-19. In Russian].
 33. Luo J, Wang T, Gao P, Krings T, Jiao L. Endovascular treatment of intracranial atherosclerotic stenosis: current debates and future prospects. *Front Neurol.* 2018;9:666. doi:10.3389/fneur.2018.00666
 34. Gorelick P, Wong KS, Liu L. Epidemiology. In: Kim JS, Caplan LR, Wong KS, editors. *Intracranial atherosclerosis: pathophysiology, diagnosis and treatment.* Basel: Karger. 2016; 40:34–46.
 35. Wong KS, Gao S, Chan YL, Hansberg T, Lam WW, Droste DW et al. Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: a diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study. *Ann Neurol.* 2002; 52(1):74–81. doi:10.1002/ana.10250
 36. Wang Y, Meng R, Liu G, Cao C, Chen F, Jin K et al. Intracranial atherosclerotic disease. *Neurobiol Dis.* 2019;124:118–132. doi:10.1016/j.nbd.2018.11.008
 37. Krasteva MP, Lau KK, Mordasini P, Tsang ACO, Heldner MR. Intracranial atherosclerotic stenoses: pathophysiology, epidemiology, risk factors and current therapy options. *Adv Ther.* 2020;37(5):1829–1865. doi:10.1007/s12325-020-01291-4
 38. Сергеева А. Н., Сергеев Д. В., Пирадов М. А. Интракраниальный атеросклероз: диагностика, клинические проявления, терапия. Эффективная фармакотерапия. 2014;6(52):44–50 [Sergeeva AN, Sergeev DV, Piradov MA. Intracranial atherosclerosis: diagnostics, clinical manifestations, therapy. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2014;6(52):44–50. In Russian].
 39. Sarikaya B, Colip C, Hwang WD, Hippe DS, Zhu C, Sun J et al. Comparison of time-of-flight MR angiography and intracranial vessel wall MRI for luminal measurements relative to CT angiography. *Br J Radiol.* 2021; 94(1118):20200743. doi:10.1259/bjr.20200743
 40. Beaman C, Yaghi S, Liebeskind D. A decade on: the evolving renaissance in intracranial atherosclerotic disease. *Stroke: Vasc Interv Neurol.* 2022;2(6). 10.1161/SVIN.122.000497.
 41. Schaafsma JD, Rawal S, Coutinho JM, Rasheedi J, Mikulis DJ, Jaigobin C et al. Diagnostic impact of intracranial vessel wall MRI in 205 patients with ischemic stroke or TIA. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(10):1701–1706. doi:10.3174/ajnr.A6202
 42. Song JW, Pavlou A, Xiao J, Kasner SE, Fan Z, Messé SR. Vessel wall magnetic resonance imaging biomarkers of symptomatic intracranial atherosclerosis: a meta-analysis. *Stroke.* 2021; 52(1):193–202. doi:10.1161/STROKEAHA.120.031480
 43. Jiang H, Toscano JF, Schiraldi M, Song SS, Schlick KH, Dumitrascu OM et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor-A165 isoforms between intracranial atherosclerosis and Moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(2):360–368. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.004
 44. Yu F, Lu J, Li Z, Zhou X, Zeng S, Zhan Q et al. Correlation of plasma vascular endothelial growth factor and endostatin levels with symptomatic intra- and extracranial atherosclerotic stenosis in a Chinese Han population. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(5):1061–1070. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.021
 45. Dordoe C, Chen K, Huang W, Chen J, Hu J, Wang X et al. Roles of fibroblast growth factors and their therapeutic potential in treatment of ischemic stroke. *Front Pharmacol.* 2021;12:671131. doi:10.3389/fphar.2021.671131
 46. Chang Y, Kim J, Woo HG, Ryu DR, Oh HJ, Song TJ. Plasma fibroblast growth factor 23 concentration is associated with intracranial cerebral atherosclerosis in acute ischemic stroke patients. *J Clin Neurol.* 2020;16(1):29–36. doi:10.3988/jcn.2020.16.1.29

47. Romero JR, Vasan RS, Beiser AS, Polak JF, Benjamin EJ, Wolf PA et al. Association of carotid artery atherosclerosis with circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling: the Framingham Offspring Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008;17(6):412–7. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.06.002
48. Jeon SB, Chun S, Choi-Kwon S, Chi HS, Nah HW, Kwon SU et al. Biomarkers and location of atherosclerosis: matrix metalloproteinase-2 may be related to intracranial atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):442–7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.013
49. Li J, Li K, Chen X. Inflammation-regulatory microRNAs: valuable targets for intracranial atherosclerosis. *J Neurosci Res.* 2019;97(10):1242–1252. doi:10.1002/jnr.24487
50. Volný O, Kašičková L, Coufalová D, Cimřlová P, Novák J. microRNAs in cerebrovascular disease. *Adv Exp Med Biol.* 2015;888:155–95. doi:10.1007/978-3-319-22671-2_9
51. Танащян М. М., Раскуражев А. А., Кузнецова П. И., Мазур А. С., Шабалина А. А. Определение микроРНК при каротидном атеросклерозе: перспективы клинического применения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(1):69–74. doi:10.54101/ACEN.2023.1.8 [Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Kuznetsova PI, Mazur AS, Shabalina AA. MicroRNA detection in carotid atherosclerosis: prospects for clinical use. *Ann Clin Exp Neurol.* 2023;17(1):69–74. doi:10.54101/ACEN.2023.1.8. In Russian].
52. Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2015;313(12):1240–8. doi:10.1001/jama.2015.1693
53. Miao Z, Jiang L, Wu H, Bao Y, Jiao L, Li S et al. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population. *Stroke.* 2012;43(12):3284–90. doi:10.1161/STROKEAHA.112.662270
54. Gao P, Wang T, Wang D, Liebeskind DS, Shi H, Li T et al. Effect of stenting plus medical therapy vs medical therapy alone on risk of stroke and death in patients with symptomatic intracranial stenosis: The CASSISS Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc.* 2022;328(6):534–542. doi:10.1001/jama.2022.12000
55. Banerjee C, Chimowitz MI. Stroke caused by atherosclerosis of the major intracranial arteries. *Circ Res.* 2017;120(3):502–513. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308441
56. Nordmeyer H, Chapot R, Haage P. endovascular treatment of intracranial atherosclerotic stenosis. *Rofo.* 2019;191(7):643–652. doi:10.1055/a-0855-4298
57. Shah J, Liu S, Yu W. Contemporary antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: a narrative review of current literature and guidelines. *Stroke Vasc Neurol.* 2022;7(5):406–414. doi:10.1136/svn-2021-001166
58. Uchiyama S, Toyoda K, Omae K, Saita R, Kimura K, Hoshino H et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol in patients with stroke and intracranial arterial stenosis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(20): e022575. doi:10.1161/JAHA.121.022575
59. Huang YC, Chang CH, Tsai YH, Weng HH, Lin LC, Lee JD. PCSK9 inhibition in patients with acute stroke and symptomatic intracranial atherosclerosis: protocol for a prospective, randomised, open-label, blinded end-point trial with vessel-wall MR imaging. *BMJ Open.* 2022;12(4): e060068. doi:10.1136/bmjopen-2021-060068
60. Gonzalez NR, Jiang H, Lyden P, Song S, Schlick K, Dumitrescu O et al. Encephaloduroarteriosynangiosis (EDAS) revascularization for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis (ERSIAS) Phase-II objective performance criterion trial. *Int J Stroke.* 2021;16(6):701–709. doi:10.1177/1747493020967256

Информация об авторах

Танащян Маринэ Мовсесовна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, ORCID: 0000-0002-5883-8119, e-mail: A1699466@yandex.ru;

Мазур Андрей Сергеевич — врач-невролог, аспирант 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, ORCID: 0000-0001-8960-721X, e-mail: A1699466@yandex.ru;

Раскуражев Антон Алексеевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 1-го неврологического отделения, ФГБНУ НЦН, ORCID: 0000-0003-0522-767X, e-mail: A1699466@yandex.ru.

Author information

Marine M. Tanashyan, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, Head, 1st Neurological Department, Research Center of Neurology, ORCID: 0000-0002-5883-8119, e-mail: A1699466@yandex.ru;

Andrey S. Mazur, MD, Neurologist, Postgraduate Student, 1st Neurological Department, Research Center of Neurology, ORCID: 0000-0001-8960-721X, e-mail: A1699466@yandex.ru;

Anton A. Raskurazhev, MD, PhD, Senior Researcher, 1st Neurological Department, Research Center of Neurology, ORCID: 0000-0003-0522-767X, e-mail: A1699466@yandex.ru.