

Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией

Л.А. Добрынина¹, З.Ш. Гаджиева¹, Л.А. Калашникова¹, Б.М. Ахметзянов¹, Е.И. Кремнева¹, М.В. Кротенкова¹,
Д.Ю. Лагода¹, М.Р. Забитова¹, А.А. Поддубская², А.Б. Бердалин³

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Введение. Церебральная микроангиопатия (ЦМА) является одной из ведущих причин когнитивных расстройств (КР). В 2013 г. были приняты международные стандарты МРТ-диагностики ЦМА при старении и нейродегенерации (STRIVE), направленные на стандартизацию исследований при ЦМА. **Цель исследования:** уточнить тяжесть и структуру КР и их связь с сосудистыми факторами риска при ЦМА, диагностированной по критериям STRIVE.

Материалы и методы. Обследованы 96 пациентов (31 мужчина и 65 женщин в возрасте $61,0 \pm 6,6$ года) с ЦМА и жалобами со стороны когнитивной сферы. Тяжесть КР определяли по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (КФ) и независимости в повседневной жизни: при сумме баллов <26 и независимости – как умеренные КР, при зависимости от окружающих – как деменция; при сумме баллов ≥ 26 – по состоянию отдельных КФ. У всех больных оценивали нарушение КФ по отклонению от нормы – $1-2\sigma$ – умеренное, $>2\sigma$ – выраженное. Тип КР определяли по изолированно/преимущественно нарушенной КФ, при равном нарушении нескольких КФ он квалифицировался как смешанный.

Результаты. По степени тяжести структура КР была следующей: деменция – 15,5%, умеренные КР – 66,7%, субъективные КР – 17,7%. Умеренные КР были представлены изолированным (21,3%), преимущественно дисрегуляторным (24,3%), преимущественно амнестическим (28,3%), смешанным (26,1%) типами; при деменции – смешанным (80%), преимущественно дисрегуляторным (13,3%), преимущественно амнестическим (6,7%). Выявлена тенденция к нарастанию тяжести КР с возрастом. Среди факторов риска только артериальная гипертензия 3 степени была значимой для развития деменции.

Выводы. Деменция у пациентов 46–69 лет с ЦМА представлена в основном полифункциональными КР и связана с артериальной гипертензией 3 степени. Умеренные КР характеризуются вариабельностью типов КР и отсутствием четкой связи с сосудистыми факторами риска, что обосновывает необходимость уточнения причин и факторов риска ЦМА и механизмов развития КР.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия, дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистые когнитивные нарушения, критерии STRIVE.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: gadjieva@neurology.ru. Гаджиева З.Ш.

Для цитирования: Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А., Ахметзянов Б.М., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В., Лагода Д.Ю., Забитова М.Р., Поддубская А.А., Бердалин А.Б. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 5–15.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1

Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy

Larisa A. Dobryнина¹, Zukhra Sh. Gadzhieva¹, Lyudmila A. Kalashnikova¹, Bulat M. Akhmetzyanov¹, Elena I. Kremneva¹,
Marina V. Krotenkova¹, Dmitriy Yu. Lagoda¹, Maryam R. Zabitova¹, Anna A. Poddubskaya², Alexandr B. Berdalín³

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia;

³M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Introduction. Cerebral microangiopathy (CMA) is one of the leading causes of cognitive impairment (CI). Recently proposed international standards for MRI diagnosis of SVD in aging and neurodegeneration (STRIVE, 2013) are aimed at standardization of SVD research.

Objective: to clarify the severity and structure of CI and their relationships with vascular risk factors in SVD diagnosed with the STRIVE criteria.

Materials and methods. Ninety-six patients with SVD and cognitive complaints (31 men and 65 women, mean age 61.0 ± 6.6 years) were examined. The severity of CI was assessed with the MoCA scale and Activities of Daily Living Scale: patients with MoCA <26 points and independent in their daily life were graded as having mild CI (MCI), and those who was dependent were graded as having dementia; in patients with MoCA ≥ 26 , the assessment of separate cognitive functions (CF) was

made. Impairment of CF was assessed by a deviation from the normal test parameters: $1-2\sigma$ – mild and $\geq 2\sigma$ – severe. The type of CI was determined according to isolated or predominantly impaired CF, and in case of equal impairment of several CFs the type was classified as mixed..

Results. The severity structure of CI was as follows: dementia, 15.5%, MCI, 66.7% and subjective CI, 17.7%. Neuropsychological profile of MCI included: isolated (21.3%) and predominantly (24.3%) executive dysfunction, predominantly amnesic dysfunction (28.3%), and mixed dysfunction (26.1%); in dementia we observed mixed dysfunction (80%), predominantly executive dysfunction (13.3%) and predominantly amnesic dysfunction (6.7%). A tendency to increase in the CI severity with age was revealed. Among the risk factors, only grade 3 arterial hypertension was significant for the development of dementia.

Conclusions. Dementia in SVD patients aged 46–69 is characterized by mainly mixed profile of CI and associated with grade 3 arterial hypertension. MCI is characterized by variability of the CI types and the lack of a clear link with vascular risk factors, which justifies the need for clarifying the causes and risk factors of SVD and mechanisms of the development of CI.

Keywords: cerebral microangiopathy, small vessel disease, vascular cognitive impairment, STRIVE criteria.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: gadjieva@neurology.ru. Gadzhieva Z.Sh.

For citation: Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kalashnikova L.A., Akhmetzyanov B.M., Kremneva E.I., Krotenkova M.V., Lagoda D.Yu., Zabitova M.R., Poddubskaya A.A., Berdalin A.B. [Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 5–15. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1

Введение

В последние десятилетия уточнение роли мелких сосудов в развитии когнитивных расстройств (КР) вновь стало одной из наиболее обсуждаемых проблем ангионеврологии. Начиная с конца XIX в. и до 1970-х гг., артериолосклероз, приводящий к гипоперфузии головного мозга, считался наиболее распространенной причиной КР в пожилом возрасте. В серии клинично-морфологических работ 1960-х гг. С. Fisher показал ведущую роль артериальной гипертензии (АГ) в поражении мелких церебральных артерий, приводящем к лакунарным инфарктам и диффузному повреждению белого вещества головного мозга. Исследования, проведенные в нашей стране и за рубежом, установили особенности КР при АГ – преимущественное нарушение управляющих (регулирующих, исполнительных) функций мозга (УФМ), а также изменения мозга, выявляемые при нейровизуализации, – лакунарные инфаркты и лейкоареоз [1–10]. Данный вид КР был обозначен как *субкортикальные сосудистые КР*, а ишемический характер поражения проводящих путей с разобщением функционирования структур мозга признан ведущим механизмом их развития [2, 5, 11]. Однако вскоре было показано, что АГ является не единственной причиной возрастзависимого поражения мелких сосудов [12]. Для обозначения данной патологии за рубежом стал использоваться термин *церебральная микроангиопатия* (ЦМА) или *болезнь мелких сосудов* (англ.: *small vessel disease/cerebral microangiopathy*), его близким эквивалентом в России служит термин «дисциркуляторная энцефалопатия». К концу XX в. были накоплены данные о частой коморбидности сосудистой патологии головного мозга и болезни Альцгеймера – другой частой причиной деменции в пожилом возрасте [13–15]. Последние нейробиологические исследования убедительно продемонстрировали, что значительная часть случаев деменций являются смешанными, обусловленными дегенеративной и сосудистой патологией, связанной с поражением мелких сосудов [16, 17].

Морфологические данные подтверждают мнение ведущих зарубежных исследователей, оценивающих участие ЦМА в развитии деменции на уровне 45% [10, 18]. Значительным шагом в консолидации усилий ученых и стандартизации исследований по уточнению роли ЦМА в развитии КР стали принятые в 2013 г. международной экспертной группой МРТ-стандарты исследования ЦМА при старении и нейродегенерации (STandards for Reporting Vascular changes

on nEuroimaging – STRIVE) [10]. Помимо классических проявлений ЦМА – гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) (ранее – лейкоареоз) и лакун, – стандарты включают острые и подострые (недавние) малые субкортикальные инфаркты, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния, поверхностный корковый сидероз и атрофию головного мозга, а также предлагают унифицирование терминологии и оценки признаков. В настоящее время прижизненная верификация смешанных форм КР, обусловленных нейродегенерацией и ЦМА, затруднена, как и понимание механизмов взаимного влияния на развитие КР [19, 20]. Предположение об их коморбидности, как правило, основывается на особенностях КР, а именно – на одновременном присутствии характерных для болезни Альцгеймера амнестических нарушений [21] и характерных для ЦМА дисрегуляторных нарушений [22], а также на несоответствии тяжести КР и выраженности сосудистых изменений в мозге по данным МРТ.

Цель исследования: изучить структуру и тяжесть КР и сосудистые факторы риска у больных с когнитивными жалобами и МРТ-изменениями, соответствующими ЦМА по критериям STRIVE.

Материалы и методы

В исследование включались все больные, прошедшие МРТ-обследование в отделе лучевой диагностики ФГБНУ НЦН с января 2016 г. по декабрь 2017 г. и удовлетворяющие следующим критериям:

- возраст больных 46–69 лет;
- обоснование проведения МРТ – наличие жалоб на КР (снижение памяти, внимания, замедление мышления и др.);
- изменения на МРТ, соответствующие ЦМА по критериям STRIVE [10]. Больных с ГИБВ стадии Fazekas 1 включали в исследование при наличии АГ 2 и 3 степеней и/или ≥ 1 лакунарного инфаркта;
- отсутствие ЦМА вследствие других самостоятельных причин (генетических, воспалительных, тромбофилических, системных, токсических, тяжелой мигрени в анамнезе).

Критерии исключения:

- деменция, выраженность которой затрудняет проведение исследования;
- вероятная болезнь Альцгеймера по критериям NIA-AA

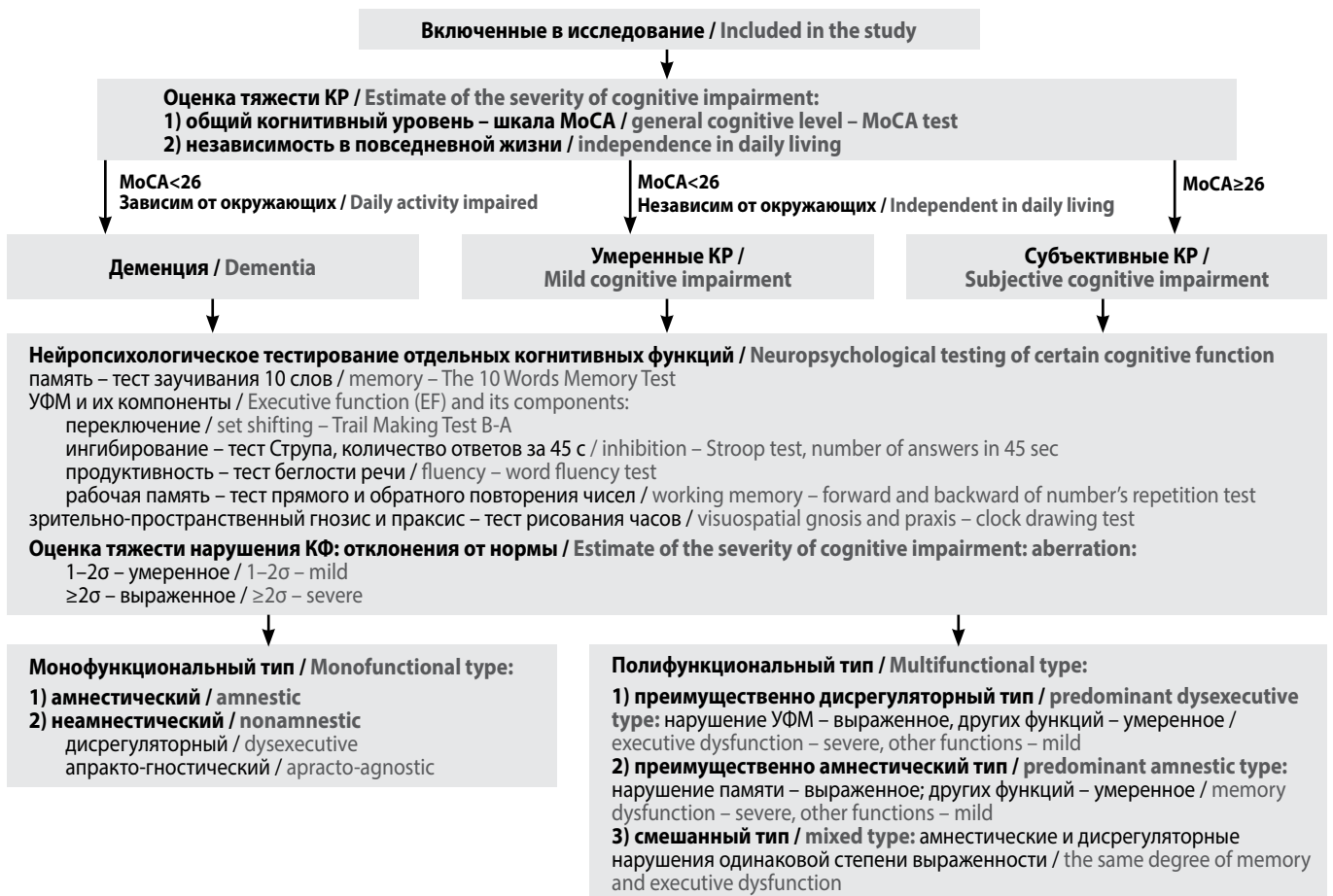


Рис. 1. Дизайн исследования структуры и тяжести КР у пациентов с ЦМА

Fig. 1. Design of the study of structure and severity of cognitive impairment in patients with small vessel disease

для умеренных КР (УКР) [21] и деменции [23];

- иные причины инсульта и поражения мозга;
- наличие афазии;
- атеросклеротическое поражение экстра- или интракраниальных артерий >50%;
- тяжелая соматическая патология – кардиальная (фракция выброса <50%), метаболическая (сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа с тяжелыми сосудистыми осложнениями и инсулинотерапией), почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин), некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы и т.д.;
- противопоказания для МРТ-исследования.

В исследование было включено 96 больных (31 мужчина, 65 женщин, средний возраст 61,0±6,6 года). Группу контроля составили 23 здоровых добровольца, сопоставимых по полу (8 мужчин, 15 женщин), возрасту (58±6 лет) и уровню образования, без МРТ-признаков патологии головного мозга и когнитивных жалоб.

Всем больным проводились общее, неврологическое и нейропсихологическое обследования, оценка независимости в повседневной жизни, депрессии и тревоги, МРТ головного мозга. Исследование и его протокол были одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Общее обследование включало оценку возраста, пола, образования, наличие факторов риска, обшклинических проявлений, основных лабораторных показателей. У всех больных анализировали наличие классических факторов риска цереброваскулярных заболеваний: АГ, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, ожирения и курения. Степень АГ оценивали согласно рекомендациям рабочей группы по лечению АГ Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC 2013): АГ 1 степени – систолическое артериальное давление (САД) 140–159 и/или диастолическое АД (ДАД) 90–99 мм рт. ст., АГ 2 степени – САД 160–179 и/или ДАД 100–109 мм рт. ст., АГ 3 степени – САД ≥180 и/или ДАД ≥110 мм рт. ст. Сахарный диабет оценивали по его наличию/отсутствию. Гиперхолестеринемия определяли как случайно выявленное лабораторное повышение холестерина (>6,2 ммоль/л) или компенсированные цифры на фоне лечения. Ожирение диагностировали на основании результатов измерения индекса массы тела.

Нейропсихологическое обследование основывалось на применении шкал и тестов, наиболее часто используемых в практике невролога (рис. 1).

Тяжесть КР определяли по следующим критериям:

- 1) общий когнитивный уровень по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) – с наличием или отсутствием КР (соответственно, менее или более 26 баллов) [24];
- 2) независимость в повседневной жизни [25].

Таблица 1. Нормальные значения использованных когнитивных тестов
Table 1. Normal values of the used cognitive tests

Тест / Test	Норма / Norm	Умеренное нарушение / Mild impairment (1–2σ)	Выраженное нарушение / Severe impairment (≥2σ)
Тест «заучивания 10 слов» Лурии, отсроченное воспроизведение (количество слов) / The Luria test of «memorizing 10 words», delayed playback (the number of words)	10–7	6	≤5
Тест ТМТ В-А, с / TMT B-A, s	≤75	76–96	≥97
Струп-тест за 45 с (количество ответов) / Stroop test for 45 sec (number of answers)	≥30	29–21	≤20
Тест на беглость речи за 60 с (количество слов) / Speech fluency test in 60 s (number of words)	≥10	9–7	≤6
Прямое и обратное повторение чисел, баллы / Direct and reverse number repetition, points	2	1	0
Тест рисования часов, баллы / The test of drawing hours, points	≥8	7–5	≤4

Больные были разделены на 3 группы: 1-я группа – деменция (MoCA<26 и утрата независимости в повседневной жизни; при этом утрата сложной инструментальной деятельности оценивалась как легкая деменция и утрата основной повседневной деятельности – как умеренная деменция); 2-я группа – УКР (MoCA<26, независимость в повседневной жизни); 3-я группа – субъективные КР (СубКР) КР (MoCA≥26) [25].

У всех участников исследования оценивали когнитивные функции (КФ):

- 1) память – тест заучивания 10 слов [26];
- 2) УФМ и ее компоненты: переключаемость (Trail Making Test В-А, ТМТ В-А) [27], ингибирование (тест Струпа, количество ответов за 45 с) [28], продуктивность (тест беглости речи, количество слов за 60 с) [26], рабочая память (тест прямого и обратного повторения чисел) [29]. Тяжесть нарушения УФМ определяли по тесту с более низким результатом;
- 3) зрительно-пространственный гнозис и праксис – тест рисования часов: оценивали конструктивный праксис (самостоятельное изображение рисунка по инструкции) и зрительно-пространственный гнозис (правильное расставление стрелок с заданным исследователем временем) [30].

Продолжительность обследования одного пациента составила 40–60 мин. В случаях, когда пациент не мог выполнить задание, ему присваивалось минимальное для данного теста значение. Тяжесть нарушения каждой КФ определяли по отклонению от нормы в соответствии с критериями Международной ассоциации сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (VASCOG): отклонение 1–2σ соответствовало умеренному нарушению, >2σ – выраженному нарушению КФ [22].

В качестве нормы использовались данные, полученные в группе контроля (табл. 1).

По результатам тестирования КР, имевшиеся у пациентов, были разделены на моно- и полифункциональные [31]. При определении типа КР учитывались рекомендации VASCOG (2014) о равнозначности нарушений памяти и других КФ [22].

Среди монофункциональных типов КР были выделены:

- дисрегуляторный (нарушение УФМ по любому из использованных тестов);

- амнестический;
- апракто-гностический.

Среди полифункциональных типов КР:

- преимущественно дисрегуляторный (выраженное нарушение УФМ по любому из использованных тестов, умеренное – остальных функций);
- преимущественно амнестический тип (выраженное нарушение памяти, умеренное – остальных функций);
- смешанный (равная степень нарушения памяти и УФМ).

У всех больных оценивали выраженность тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS с выделением клинической (>11 баллов), субклинической (8–10 баллов) тревоги/депрессии и с отсутствием эмоциональных нарушений (<8 баллов) [32].

MPT-исследование головного мозга проводили на томографе «Siemens MAGNETOM Verio» с величиной магнитной индукции 3 Тл. Для обеспечения стандартов исследования STRIVE в протокол сканирования включены следующие режимы:

- 1) T2-спиновое эхо в аксиальной проекции, TR – 4000 мс, TE – 118 мс, толщина среза – 5 мм, межсрезовый интервал – 1,5 мм; время исследования – 2 мин 2 с;
- 2) 3D FLAIR с изотропным вокселем (1×1×1 мм) в сагитальной проекции с последующей реконструкцией изображений во всех трех плоскостях, TR – 6000 мс, TE – 395 мс; время исследования – 7 мин 12 с;
- 3) 3D T1-mpr в сагитальной проекции для получения изотропных анатомических данных, TR – 1900 мс, TE – 2,5 мс; толщина среза – 1 мм; межсрезовый интервал – 1 мм; время исследования – 4 мин 16 с;
- 4) диффузионно-взвешенные изображения в аксиальной плоскости, TR – 4000 мс, TE – 100 мс, толщина среза – 4 мм, межсрезовый интервал – 1,2 мм, время исследования – 1 мин 20 с;
- 5) SWI (Susceptibility Weighted Imaging) – режим изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости для оценки наличия и распространенности микрокровоизлияний с получением 88 аксиальных срезов фазовых и магнитудных изображений с толщиной среза 1,2 мм, а также mIP-изображений (minimum intensity projection, проекции минимальных интенсивностей) с толщиной среза 9,6 мм; TR – 28 мс, TE – 20 мс, поле обзора – 179×230 мм, матрица – 448×297 пикселей, время исследования – 8 мин 12 с.

При анализе МРТ оценивали основные проявления ЦМА в соответствии с критериями STRIVE: острые и подострые (недавние) малые субкортикальные инфаркты, лакуны, ГИБВ, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния, поверхностный корковый сидероз и атрофия головного мозга. Качественный анализ данных МРТ проводили два опытных нейрорентгенолога, в случае расхождения результатов окончательное решение принималось совместно с независимым нейрорентгенологом с опытом работы по специальности более 20 лет.

В оцениваемой группе отсутствовали больные с острыми и подострыми (недавними) малыми субкортикальными инфарктами, поэтому в качестве характеристики группы будут представлены только следующие основные признаки: лакуны, ГИБВ, микрокровоизлияния и атрофия головного мозга. Лакуны подсчитывали отдельно в подкорковых структурах и в белом веществе полушарий головного мозга. В соответствии с их количеством (<5, 5–10, >10) больные были разделены на подгруппы. ГИБВ оценивали качественно по шкале Fazekas (стадии 0–3) и количественно полуавтоматическим методом с использованием пакетов SPM8 и LST [33] на базе MATLAB 2013a (8.1.0.604) и ИТК-SNAP. Микрокровоизлияния подсчитывали в передней лобной, задней лобной, теменной, височной, затылочной долях правого полушария головного мозга и подкорковых структурах. В соответствии с их количеством (<5, 5–10, >10) больные были разделены на подгруппы. Общую атрофию головного мозга оценивали методом повоксельной морфометрии. Анатомические 3D-T1 данные обрабатывали автоматически с помощью пакета программ SPM12. Маркером атрофии головного мозга служило отношение общего объема мозга к общему интракраниальному объему.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения IBMSPSS 23.0 и R3.4.3. Основными показателями для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для нормально распределенных количественных переменных – среднее и его стандартное отклонение, для количественных переменных, распределение которых не соответствовало нормальному, – медиана, 1-й и 3-й квартили. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия χ^2 или точного критерия Фишера. В случае таблиц сопряженности более 2×2 проводили дополнительные сравнения во вложенных таблицах с последующей поправкой на множественность сравнений по Бонферрони.

Количественные показатели сравнивали одномерным дисперсионным анализом с последующим попарным сравнением (между уровнями группирующей переменной) с поправкой по методу наименьшей значимой разницы. В случае показателей, распределенных не нормально, проводили сравнения критерием Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манну–Уитни с поправкой Бонферрони.

Результаты

КР соответствовали легкой и умеренной деменции у 15 (15,5%) пациентов, УКР выявлены у 46 (48%) пациентов; у 35 (36,5%) пациентов СубКР. Сравнение пациентов с ЦМА и лиц из группы контроля по исследованным параметрам представлено в табл. 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных ЦМА с разной тяжестью КР и лиц группы контроля

Table 2. Characteristics of patients with small vessel disease with different severity of CI and control (fraction (%))

Показатель / Index	Контроль / Control (n=23)	СубКР / SubCI (n=35)	УКР / MCI (n=46)	Деменция / Dementia (n=15)	p
Возраст, годы / Age, years, $M \pm SD$	58±6	59,7±7,2	61,5±6,2	62,3±5,9	>0,05
Женский пол / Female, n (%):	15 (68,2)	27 (77,1)	32 (69,6)	5 (33,3)	0,031
Образование, годы / Education, years, $M \pm SD$	15,8±2,1	15,1±1,9	13,4±2,4	14,9±2,7	0,002
Тревога / Anxiety, n (%):					
нет / no	18 (81,8)	19 (55,9)	26 (59,1)	12 (85,7)	0,047
субклиническая / subclinical	4 (18,2)	8 (23,5)	6 (13,6)	1 (7,1)	
клиническая / clinical	0	7 (20,6)	12 (27,3)	1 (7,1)	
Депрессия / Depression, n (%):					
нет / no	20 (90,9)	23 (67,6)	21 (47,7)	8 (57,1)	0,014
субклиническая / subclinical	2 (9,1)	8 (23,5)	11 (25)	3 (21,4)	
клиническая / clinical	0	3 (8,8)	12 (27,3)	3 (21,4)	
АГ / Arterial hypertension, n (%):					
нет / no	13 (56,5)	6 (17,6)	7 (15,2)	0	<0,0005
1 степень / grade 1	5 (21,7)	6 (17,6)	4 (8,7)	2 (13,3)	
2 степень / grade 2	4 (17,4)	10 (29,4)	11 (23,9)	2 (13,3)	
3 степень / grade 3	1 (4,3)	12 (35,3)	24 (52,2)	11 (73,3)	
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%):	0	4 (11,4)	10 (21,7)	3 (20)	0,055
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia, n (%):	–	12 (46,2)	21 (56,7)	5 (41,6)	0,81
Ожирение / Obesity, n (%):	3 (23)	15 (50)	12 (38,7)	6 (54,5)	0,71
Курение / Smoking, n (%):	7 (30,4)	14 (40)	7 (15,2)	4 (26,7)	0,098
Фибриноген / Fibrinogen, n (%):	–	11 (42,3)	13 (38,3)	5 (41,6)	0,23

Таблица 3. Сравнительные МРТ-данные пациентов с ЦМА с разной тяжестью КР
Table 3. Comparative MRI data of patients with small vessel disease with different severity of CI and control

Показатель / Index	СубКР / SubCI (n=35)	УКР / MCI (n=46)	Деменция / Dementia (n=15)	p
Выраженность ГИБВ / Severity of white matter hyperintensity (WMH), n (%):				0,004
стадия 1 Fazekas / Fazekas grade 1	12 (35,3)	10 (22,2)	0	
стадия 2 Fazekas / Fazekas grade 2	11 (32,4)	18 (40)	2 (13,3)	
стадия 3 Fazekas / Fazekas grade 3	11 (32,4)	17 (37,8)	13 (86,7)	
Средний объем ГИБВ, мм ³ / Mean volume of WMH, mm ³	19150,50	19537,39	40465,30	0,006
Лакуны в подкорковых структурах / Lacunas in the subcortical structures, n (%):				0,008
нет / no	27 (79,4)	30 (66,7)	4 (26,7)	
<5	4 (11,8)	5 (11,1)	3 (20)	
5–10	2 (5,9)	3 (6,7)	4 (26,7)	
>10	1 (2,9)	7 (15,6)	4 (26,7)	
Лакуны в белом веществе полушарий мозга / Lacunas in the subcortical white matter, n (%)				0,001
нет / no	22 (64,7)	25 (55,6)	4 (26,7)	
<5	8 (23,5)	8 (17,8)	0	
5–10	1 (2,9)	6 (13,3)	2 (13,3)	
>10	3 (8,8)	6 (13,3)	9 (60)	
Микрокровоизлияния в подкорковых структурах / Microbleeds in the subcortical structures, n (%):				0,003
нет / no	27 (81,8)	28 (70)	4 (30,7)	
<5	3 (9,1)	6 (15)	1 (7,7)	
5–10	2 (6,1)	2 (5)	2 (15,4)	
>10	1 (3)	4 (10)	6 (46,2)	
Микрокровоизлияния в белом веществе полушарий мозга / Microbleeds in the subcortical white matter, n (%)				0,0001
нет / no				
лобная доля / frontal lobe	28 (84,8)	35 (85,4)	4 (30,8)	
теменная доля / parietal lobe	28 (84,8)	34 (82,9)	4 (30,8)	
височная доля / temporal lobe	29 (87,9)	32 (78)	4 (30,8)	
<5				0,001
лобная доля / frontal lobe	4 (12,1)	5 (12,2)	4 (30,8)	
теменная доля / parietal lobe	2 (6,1)	4 (9,8)	2 (15,4)	
височная доля / temporal lobe	1 (3,0)	6 (14,6)	2 (15,4)	
5–10				0,001
лобная доля / frontal lobe	1 (3)	1 (2,4)	2 (15,4)	
теменная доля / parietal lobe	0	1 (2,4)	1 (7,7)	
височная доля / temporal lobe	1 (3)	1 (2,4)	1 (7,7)	
>10				0,0001
лобная доля / frontal lobe	0	0	3 (23,1)	
теменная доля / parietal lobe	3 (9,1)	2 (4,9)	6 (46,2)	
височная доля / temporal lobe	2 (6,1)	2 (4,9)	6 (46,2)	
Общая атрофия мозга / Total brain atrophy, M±SD	0,69±0,05	0,67±0,06	0,62±0,045	0,0001

Имелась тенденция нарастания тяжести КР с возрастом, однако различия не были достоверными. Продолжительность образования была ниже у пациентов с УКР и деменцией. У больных с СубКР чаще развивалась тревога, при деменции – депрессия, тогда как при УКР в равной степени имели место тревога и депрессия. Среди классических сосудистых факторов риска выявлено преобладание АГ 3 степени (73,3%) у больных с деменцией.

Результаты МРТ головного мозга у больных с ЦМА и разным состоянием КФ представлены в табл. 3.

У больных с СубКР с одинаковой частотой отмечались 1-я, 2-я и 3-я стадии поражения белого вещества головного мозга по Fazekas, у больных с УКР преобладали 2-я и 3-я стадии (40% и 37,8% соответственно), при деменции у большинства больных (86,7%) выявлялась АГ 3 степени и у остальных пациентов – 2 степени (13,3%). Преобладание АГ 3 степени, как и более тяжелое поражение белого вещества по Fazekas, статистически значимо были ассоциированы только с группой деменции. Объем ГИБВ на МРТ при деменции двукратно превышал таковой у больных с СубКР и с УКР. Лакуны в подкорковых структурах и/или в белом веществе полушарий головного мозга выявлены у 46 (48,4%) больных с ЦМА. У больных с деменцией, в отличие от больных с СубКР и пациентов с УКР, статистически значимо чаще имелось более 5 лакун в подкорковых структурах (53,4%) и в белом веществе полушарий головного мозга (73,3%). Больные с деменцией статистически значимо чаще имели более 10 микрокровоизлияний как в подкорковых структурах (46,2%), так и в белом веществе разных долей головного мозга (23,1–46,2%) преимущественно юкстакортикального расположения (т.е. без вовлечения U-образных волокон).

Нарушения УФМ и памяти преобладали как на стадии УКР, так и на стадии деменции (рис. 2). Нарушения праксиса и гнозиса встречались реже и имели тенденцию к нарастанию по мере усиления КР. Нарушения УФМ при УКР были представлены трудностями переключаемости, ингибирования, вербальной продуктивности и снижением рабочей памяти. На стадии деменции нарушения всех компонентов УФМ нарастали с сохранением преобладания трудностей переключаемости.

Изолированное нарушение отмечено только для УФМ, одновременное нарушение всех исследованных функций (УФМ + память + праксис и гнозис) – у 24,6% пациентов; у остальных больных отмечено их различное сочетание (рис. 3). Типы КР отличались при УКР и деменции ($p=0,001$). УКР были представлены изолированным дисрегуляторным типом, преимущественно дисрегуляторным типом, преимущественно амнестическим типом и смешанным типом. В структуре деменции преобладали смешанный, преимущественно дисрегуляторный и преимущественно амнестический типы.

Анализ встречаемости разных типов КР в различных возрастных периодах (46–50, 51–55 и т.д.) не выявил достоверных различий ($p=0,7$). Среди всех исследованных КФ и компонентов УФМ достоверное нарастание КР с увеличением возраста на 5 лет выявлено только в переключаемости УФМ (тест ТМТ В-А) ($p=0,001$).

У пациентов с нормальными результатами скринингового исследования по шкале МоСа дополнительно было проведено тестирование отдельных КФ. У 18 (51,4%) из 35 больных выявлены отклонения 1–2σ от нормальных значений

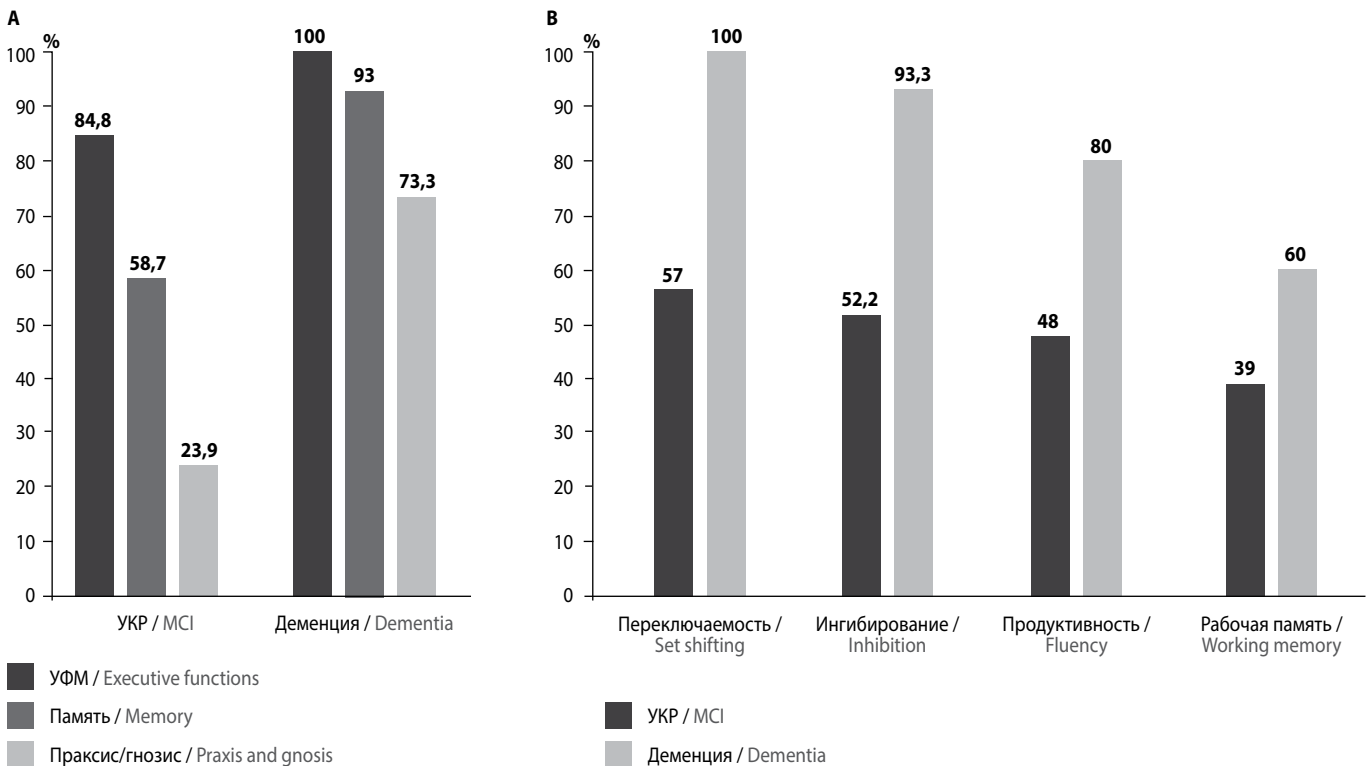


Рис. 2. Нарушения КФ (А) и компонентов УФМ (В) при УКР и деменции

Fig. 2. Impairment of cognitive function (A) and components of the executive functions (B) in patients with MCI and dementia

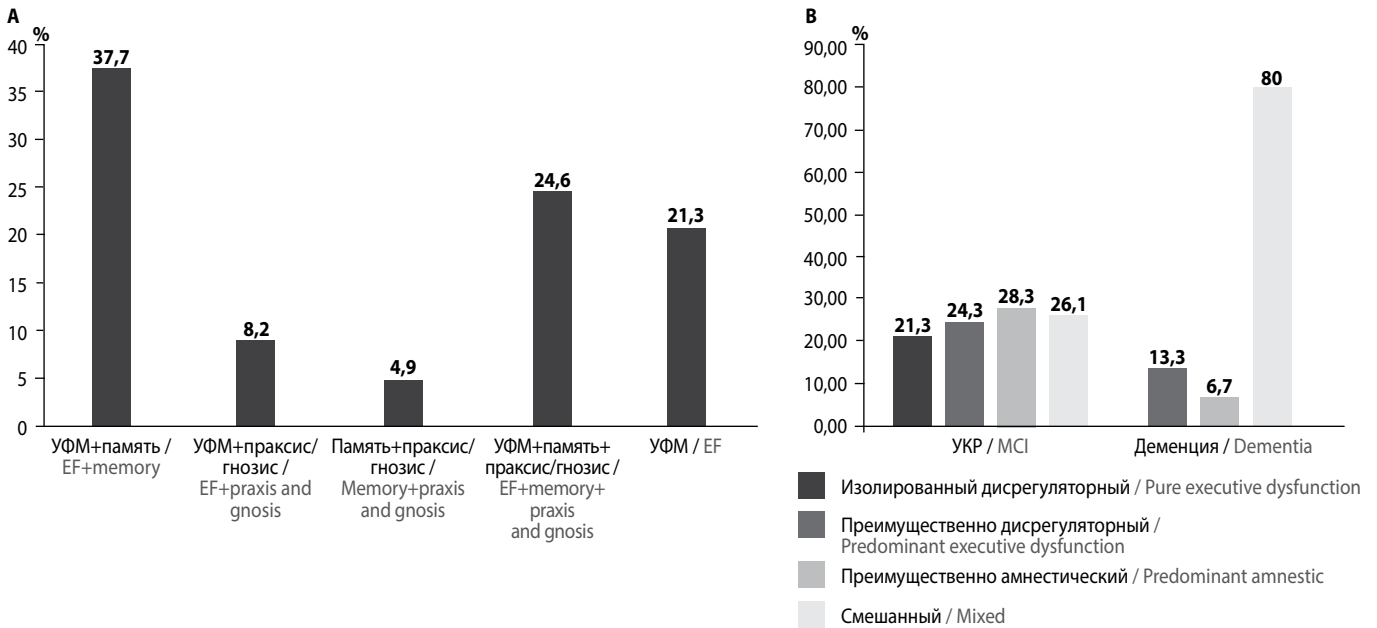


Рис. 3. Сочетанное нарушение КФ (А) и типы КР (В) при УКР и деменции

Fig. 3. Combined impairment of cognitive function (A) and types of CI (B) in patients with MCI and dementia

Таблица 4. Нарушения КФ и компонентов УФМ у 35 больных с суммой баллов по шкале МоСА ≥ 26

Table 4. Impairment of cognitive function and components of the executive functions in 35 patients with MoCA ≥ 26

КФ / Cognitive function	Больные / Patients	
	n	%
УФМ / Executive functions, в том числе / including:	16	45,7
переключаемость / set shifting	8	22,8
ингибирование / inhibition	8	22,8
продуктивность / fluency	4	11,4
рабочая память / working memory	8	22,8
Память / Memory	6	17,2
Праксис и гнозис / Praxis and gnosis	0	0

в одной или нескольких КФ, что позволяло диагностировать у них УКР. У остальных 17 больных отклонения от нормы не превышали 1σ, что при наличии когнитивных жалоб соответствовало СубКР. У большинства больных выявлено нарушение УФМ, в основном представленное трудностями переключаемости и ингибирования или одновременным отклонением в разных компонентах (табл. 4).

Разные подгруппы этих пациентов с суммой баллов по шкале МоСА ≥ 26 не различались по уровню тревоги и депрессии. После дополнительного тестирования КФ у больных с суммой баллов по МоСА ≥ 26 структура состояния КФ у больных с ЦМА изменилась следующим образом: УКР – 66,7%, деменция – 15,5%, СубКР – 17,7%.

Обсуждение

Впервые в России было проведено исследование с использованием международных стандартов диагностики ЦМА, принятых для старения и нейродегенерации (STRIVE, 2013) [10],

с целью изучения структуры и тяжести КР, связанных с признаками поражения мелких сосудов у больных с жалобами на КР. Выполнение данного исследования потребовало некоторых методических уточнений по включению в группу и определению типа КР, поскольку в настоящее время нет рекомендаций по диагностике смешанных форм, характеризующихся одновременным дегенеративным и сосудистым поражением (ЦМА), кроме МРТ-критериев, используемых в данном исследовании.

Выбранный возрастной диапазон (46–69 лет) позволял исключить ЦМА, связанную с более ранней наследственной патологией. Включение более старших больных могло бы привести к нивелированию особенностей КР, связанных с ЦМА и имеющих место в среднем и пожилом возрасте. Поскольку исследование предполагало оценку нейропсихологического профиля больных с МРТ-признаками ЦМА вне зависимости от того, является ли вариант чисто сосудистым или смешанным, критерии для сосудистых КР использоваться не могли. Так, в соответствии с критериями Международной ассоциации сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств VASCOG (2014), диагностика сосудистых КР, связанных с поражением мелких сосудов, основывается на наличии дисрегуляторных КР и изменений на МРТ, соответствующих стадиям 2 и 3 Fazekas [22]. В данном исследовании были включены больные с ранней ЦМА, соответствующей стадии 1 Fazekas, при наличии у них когнитивных жалоб и лакун – специфического маркера ЦМА и/или такого фактора риска ЦМА, как АГ 2 и 3 степеней. Ранее нами у больных 40–59 лет с впервые выявленной асимптомной АГ была показана связь МРТ-изменений, соответствующих ранней ЦМА, с субклинической депрессией, тревогой и трудностями запоминания [34, 35], что обосновывает включение ранних форм для исследования их нейропсихологического профиля.

Особенностью дизайна исследования была оценка тяжести КР с помощью общепринятого скринингового теста МоСА (при одновременном учете самостоятельности в повсе-

дневной жизни) и тестов для определенных КФ. Данный подход показал свою состоятельность, поскольку позволил объективизировать жалобы больных и диагностировать в значительной части случаев УКР у больных, показавших нормальные значения в скрининговом исследовании. Это указывает на необходимость использования у пациентов с когнитивными жалобами наряду со скрининговой шкалой также и тестирования КФ, соответствующих профилю жалоб. Среди обследованных пациентов соотношение деменции, УКР и СубКР составило 15,5, 66,7 и 17,7%. Трудности сопоставления этих результатов с другими исследованиями состоят в неоднородности критериев включения и различиях в дизайнах исследований, в том числе в возрасте пациентов и критериях КР. Наши данные о встречаемости деменции у пациентов с ЦМА близки к таковым, полученным в международных исследованиях, – 14% [8] и 22% [36], а также в российском исследовании ПРОМЕТЕЙ (2006) – 25,2% пожилых больных с КР [37]. В то же время в нашем исследовании выявлено большее количество пациентов с недементными КР по сравнению с приведенными исследованиями – 66,7% против 23% [8], 42% [36] и 43% [37]. В исследовании с оценкой типа КР среди больных с УКР, как и в нашей работе, преобладали дисрегуляторные нарушения, а при деменции – смешанные [9, 38, 39].

Нами показано отсутствие достоверной связи возраста как немодифицируемого фактора риска с КР. Это может быть объяснено как верхним возрастным ограничением, так и невключением случаев с тяжелой деменцией. С другой стороны, это свидетельствует о доминировании в данном возрастном диапазоне потенциально модифицируемых факторов риска, что требует их уточнения и контроля с целью сдерживания прогрессирования ЦМА и КР. В исследовании установлено, что уровень образования был ниже у пациентов с УКР и деменцией по сравнению обследуемыми с неизменными КФ, что согласуется с данными о протективной роли образования в создании когнитивного резерва [40].

Не было получено достоверной связи классических сосудистых факторов риска (сахарного диабета, гиперхолестеринемии, курения) с развитием ЦМА и КР. Данные литературы в отношении их влияния на развитие ЦМА противоречивы [41]. Среди классических сосудистых факторов риска лишь наличие АГ 3 степени оказалось значимым для развития деменции. Однако обращает внимание, что у 27% пациентов с деменцией была АГ 1 или 2 степени, имелись случаи УКР без АГ или с АГ легкой степени и в целом отсутствовали различия в тяжести АГ у больных с УКР или с СубКР. Ранее в многочисленных исследованиях были уточнены особенности АГ, ассоциированные с поражением мозга [3, 7, 42–45]. Однако, в соответствии с результатами данного исследования, особенности АГ, вероятно, не являются единственным фактором поражения мозга. В связи с этим интерес представляют результаты Оксфордского проекта по изучению памяти и старения (ОРТІМА). При анализе 161 аутопсий была подтверждена роль ЦМА в развитии деменции у пожилых, но в то же время связь ее выраженности с тяжестью АГ отсутствовала при одновременном наличии морфологических признаков болезни Альцгеймера [46]. С другой стороны, у больных без АГ или с легкой АГ изменения, соответствующие ЦМА, могут свидетельствовать о значении (нейро)гуморальных факторов регуляции сосудистой стенки на уровне микроциркуляторного церебрального русла, оказывающих повреждающее действие на сосудистую стенку и способствующих развитию ЦМА. Эти

же факторы могут лежать в основе различных гемодинамических вариантов АГ.

Хотя целью данного исследования не являлось уточнение связи МРТ-признаков с КР, а лишь оценка их наличия для диагностики ЦМА, следует отметить, что по их выраженности (преобладание стадии 3 Fazekas, большой объем ГИБВ, число лакун >10 и более 10 микрокровоизлияний в подкорковых структурах и белом веществе полушарий головного мозга) достоверно выделялась лишь группа пациентов с деменцией, что совпадает с результатами предыдущих исследований [3–5, 39, 47–50]. В то же время выраженность признаков ЦМА у больных с УКР и СубКР не различалась. Это может объясняться разным расположением ГИБВ по отношению к проводящим путям, разными выраженностью и сочетанием признаков повреждения мозга, спецификой механизмов микроструктурного повреждения у конкретных пациентов или иных механизмов, что требует отдельного анализа.

В приведенном исследовании использовался модифицированный подход в определении типов КР. В настоящее время в большинстве клинических исследований он основывается на приоритете нарушений памяти над другими КФ и учете этиопатогенеза: амнестический (моно- и полифункциональный тип) с нарушением памяти любой степени выраженности соответствует дегенеративному генезу КР, неамнестический – сосудистому [21, 23, 51, 52]. Использование рекомендаций VASCOG (2014) [22] о равнозначности нарушений памяти и других КФ и оценки тяжести КР по степени отклонений от нормы позволило нам количественно оценить функции и определить тип КР, исходя из преимущественно или изолированно нарушенной КФ по отношению к другим КФ.

Структура типов КР различалась при УКР и деменции. При деменции у большинства пациентов отмечались смешанные типы КР (80%), что при наличии ранее описанной связи деменции с АГ 3 степени может быть объяснено распространенностью поражения с нарушением интегративной деятельности мозга. Кроме того, для больных с деменцией был характерен меньший уровень тревожности, чем для больных с УКР и СубКР, что связано, по-видимому, с выраженностью снижения критики и интеллекта при деменции и невозможностью осознать и оценить свой дефект и общую личную ситуацию. С другой стороны, исключение из исследования больных с тяжелой деменцией не позволяет однозначно делать заключение об отсутствии роли дегенерации в развитии деменций со смешанными КР у больных с признаками ЦМА. При УКР только в половине случаев выявлялись изолированные или преимущественно дисрегуляторные нарушения, описанные для сосудистой субкортикальной ЦМА [5, 22, 37, 39, 53–60]. В случае нарушений в компонентах УФМ они совпадали с результатами других исследований, указывающих на трудности переключаемости и ингибиторного контроля [59]. Используемый нами для оценки переключаемости тест ТМТ В-А ранее показал наибольшую чувствительность в оценке как переключаемости, так и УФМ в целом при ЦМА [61]. Данные особенности УКР, учитывая отсутствие их связи с сосудистыми факторами риска, позволяют предполагать значение в их развитии разных структурных и функциональных механизмов. Результаты нашего исследования созвучны с выводами метаанализа 47 исследований КР при субкортикальной ЦМА [62]. Авторы делают заключение о гораздо более сложном нейropsychологическом профиле ЦМА, чем это считалось ранее, что объясняют перекрытием нейрон-

ных сетей, участвующих в выполнении разных когнитивных задач. Однако очевидной необходимостью является также уточнение роли в снижении памяти при ЦМА дегенеративного компонента. Это согласуется с результатами нейроморфологических исследований деменции, свидетельствующими о доминировании смешанных форм (альцгеймеровская патология и патология мелких сосудов) [16, 17], а также с данными о высоком соответствии прижизненной диагностики амнестических нарушений морфологически выявляемым признакам болезни Альцгеймера (71% случаев); напротив, при дисрегуляторных нарушениях совпадение прижизненной диагностики и морфологических изменений субкортикальной ЦМА отмечено только в 45% случаев [38].

Проведенное нами исследование нейропсихологического профиля и классических сосудистых факторов риска у больных с когнитивными жалобами и изменениями на МРТ, соответствующими ЦМА, позволило уточнить структуру КР и их профиль, обозначив актуальность проведения исследований иных факторов риска, биомаркеров и механизмов прогрессирующего поражения мозга. Использование единых стандартов диагностики ЦМА может консолидировать усилия исследователей в изучении данных аспектов и выработке стратегии профилактики.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.*

Список литературы/References

1. Kalashnikova L.A. [Infarcts of the brain: clinical-computer tomography study: med. sci. diss.]. Moscow, 1981. (In Russ.)
2. Kalashnikova L.A., Kadykov A.S., Gulevskaya T.S. et al. [Cognitive impairment and dementia in subcortical arteriosclerotic encephalopathy in elderly and senile adults]. *Klinicheskaya gerontologiya* 1996; (1): 22–26 (In Russ.)
3. Kalashnikova L.A., Kulov B.B. [Risk factors for subcortical arteriosclerotic encephalopathy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Insult* 2002; 7: 3–8. (In Russ.)
4. Gulevskaya T.S., Popova S.A. [Hypertensive dyscirculatory encephalopathy: pathomorphological and neuroradiologic diagnostics]. *Klinicheskii vestnik* 1995; (2): 60–63. (In Russ.)
5. Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. [Comparison of clinical and MRI data with discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment]. *Nevrologicheskii zhurnal* 2001; 6(3): 10–19. (In Russ.)
6. O'Brien J.T., Wiseman R., Burton E.J. et al. Cognitive associations of subcortical white matter lesions in older people. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977: 436–444. DOI: j.1749-6632.2002.tb04849.x. PMID: 12480784.
7. Starchina Yu.A., Parfenov V.A., Chazova I.E. et al. [Cognitive impairment in patients with arterial hypertension]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2008; 108(4): 19–23. (In Russ.)
8. LADIS Study Group. 2001–2011: A decade of the LADIS (leukoaraiosis and DISability) study: What have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 577–588. DOI: 10.1159/000334498. PMID: 22279631.
9. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS One* 2013; 8: e61014. DOI: 10.1371/journal.pone.0061014. PMID: 23613774.
10. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013; 12: 483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7. PMID: 23602162.
11. O'Sullivan M., Jones D.K., Summers P.E. et al. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology* 2001; 57: 632–638. DOI: 10.1212/WNL.57.4.632. PMID: 11524471.
12. Lammie G.A., Brannan F., Slattery J., Warlow C. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. *Stroke* 1997; 28: 2222–2229. PMID: 9368569.
13. Kalaria R.N., Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(Suppl 3): S115–S123. DOI: 10.1097/00002093-199912003-00017. PMID: 10609690.
14. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 287–296. DOI: 10.1007/s00401-010-0718-6. PMID: 20623294.
15. Attems J., Jellinger K.A. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease – lessons from pathology. *BMC Med* 2014; 12: 206. DOI: 10.1186/s12916-014-0206-2. PMID: 25385447.
16. Deramacourt V., Slade J.Y., Oakley A.E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology* 2012; 78: 1043–1050. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f. PMID: 22377814.
17. Grinberg L.T., Nitrini R., Suemoto C.K. et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics (San Paulo)* 2013; 68: 1140–1145. DOI: 10.6061/clinics/2013(08)13. PMID: 24037011.
18. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672–2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496. PMID: 21778438.
19. Damulin I.V. The problem of mixed dementia: "vascularization" of Alzheimer's disease and "Alzheimerization" of vascular dementia. In: *Cognitive disorders: modern aspects of diagnosis and treatment*. Moscow, 45–46. (In Russ.)
20. Bogolepova A.N. [The modern concept of mixed dementia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2015; 115(5): 120–126. DOI: 10.17116/jnevro201511551120-126. (In Russ.)
21. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* 2011; 7: 270–279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. PMID: 21514249.
22. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 206–218. DOI: 10.1097/WAD.000000000000034. PMID: 24632990.
23. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* 2011; 7: 263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. PMID: 21514250.
24. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
25. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5™)*. Arlington, 2013. 992 p.
26. Luriya A.R. *Vysshnye korykovyye funktsii cheloveka* [Higher cortical functions of man] Moscow: Pub. Moscow University, 1969. 503 p. (In Russ.)
27. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.J. et al. *Neuropsychological Assessment*. N.Y.: Oxford University Press, 2004. 1016 p.
28. Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643–662. DOI: 10.1037/h0054651.
29. Wechsler D., Coalsen D.L., Raiford S.E. *WAIS-IV Technical and Interpretive Manual*. San Antonio: Pearson, 2008. 218 p.
30. Sunderland T., Hill J.L., Mellow A.M. et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 725–729. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb02233.x. PMID: 2754157.
31. Petersen R.C. Conceptual overview. In: Petersen R.C. (ed.) *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. N.Y.: Oxford University Press, Inc., 2003: 1–14.
32. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.
33. Schmidt P., Wink L. LST: A lesion segmentation tool for SPM. Manual/Documentation for version 2.0.15 June 2017. URL: https://www.applied-statistics.de/LST_documentation.pdf
34. Dobrynina L.A., Gnedovskaya E.V., Sergeeva A.N. et al. [MRI changes in the brain for asymptomatic first-time diagnosed arterial hypertension]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2016; 10(3): 25–32. (In Russ.)
35. Dobrynina L.A., Gnedovskaya E.V., Sergeeva A.N. et al. [Subclinical cerebral manifestations and brain damage for asymptomatic first-time diagnosed arterial hypertension]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2016; 10(3): 33–39. (In Russ.)
36. Pavlovic A.M., Pekmezovic T., Tomic G. et al. Baseline predictors of cognitive decline in patients with cerebral small vessel disease. *J Alzh Dis* 2014; 42: S37–S43.
37. Zakharov V.V. [Russian program for the study of epidemiology and therapy of cognitive disorders in old age (Prometheus)]. *Nevrologicheskii zhurnal* 2006; 11(2): 27–32. (In Russ.)
38. Reed B.R., Mungas D.M., Kramer J.H. et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain* 2007; 130(Pt3): 731–739. DOI: 10.1093/brain/awl385. PMID: 17267522.
39. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. [Mild cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2005; 105(2): 13–7. (In Russ.)
40. Livingston G., Sommerlad A., Orgetta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390: 2673–2734. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. PMID: 28735855.

41. Dichgans M., Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circ Res* 2017; 120: 573–591. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426. PMID: 28154105.
42. Vereshchagin N.V., Suslina Z.A., Maksimova M.Yu. [Arterial hypertension and cerebrovascular pathology: a modern view of the problem]. *Kardiologiya* 2004; 44(3): 4–8. (In Russ.)
43. Suslina Z.A., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. [Actual questions and rational approach to the treatment of arterial hypertension in the vascular pathology of the brain]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2005; 4(3): 82–87. (In Russ.)
44. Geraskina L.A., Mashin V.V., Fonyakin A.V. [Hypertensive encephalopathy, cardiac remodeling and chronic heart failure]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2006; 5(3): 22–27. (In Russ.)
45. White W.B., Wolfson L., Wakefield D.B. et al. Average daily blood pressure, not office blood pressure, is associated with progression of cerebrovascular disease and cognitive decline in older people. *Circulation* 2011; 124: 2312–2319. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037036. PMID: 22105196.
46. Esiri M.M., Joachim C., Sloan C. et al. Cerebral subcortical small vessel disease in subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease: A clinico-pathological study in the Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 35–40. DOI: 10.1097/WAD.0b013e31829b72f1. PMID: 23842286.
47. Miyao S., Takano A., Teramoto J., Takahashi A. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke* 1992; 23: 1434–1438. PMID: 1412580.
48. Levin O.S. [Clinical-magnetic resonance tomography study of dyscirculatory encephalopathy with cognitive impairment: med. sci. diss.]. Moscow, 1996. (In Russ.)
49. Konovalov R.N. [Neurovisualization aspects of cognitive impairment in subcortical arteriosclerotic encephalopathy: med. sci. diss.]. Moscow, 2007. (In Russ.)
50. Bombois S., Debette S., Bruandet A. et al. Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients *Stroke* 2008; 39: 2046–2051. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.505206. PMID: 18436882.
51. Petersen R.C., Doody R., Kurz A. et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985–1992. DOI: 10.1001/archneur.58.12.1985. PMID: 11735772.
52. Gauthier S., Reisberg B., Zaudig M. et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006; 367: 1262–1270. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68542-5. PMID: 16631882.
53. Román G.C., Royall D.R. Executive control function: A rational basis for the diagnosis of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(Suppl 3): 69–80. PMID: 10609685.
54. Cohen R.A., Paul R.H., Ott B.R. et al. The relationship of subcortical MRI hyperintensities and brain volume to cognitive function in vascular dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 743–752. PMID: 12240738.
55. Libon D.J., Price C.C., Davis G.K., Giovannetti T. From Binswanger's disease to leukoaraiosis: What we have learned about subcortical vascular dementia. *Clin Neuropsychol* 2004; 18: 83–100. DOI: 10.1080/13854040490507181. PMID: 15595361.
56. Nordlund A., Rolstad S., Klang O. et al. Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease. *Neuropsychology* 2007; 21: 706–712. DOI: 10.1037/0894-4105.21.6.706. PMID: 17983284.
57. Preobrazhenskaya I.S., Yakhno N.N. [Vascular cognitive impairment: clinical manifestations, diagnosis, treatment]. *Neurologicheskiy zhurnal* 2007; 12(5): 45–50. (In Russ.)
58. Rosenberg G.A., Wallin A., Wardlaw J.M. et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 6–25. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.172. PMID: 26198175.
59. Sudo F.K., Amado P., Alves G.S. et al. A continuum of executive function deficits in early subcortical vascular cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Dement Neuropsychol* 2017; 11: 371–380. DOI: 10.1590/1980-57642016dn11-040006. PMID: 29354217.
60. Wallin A., Roman C.R., Esiri D.M., et al. Update on vascular cognitive impairment associated with subcortical small-vessel disease. *J Alzheimers Dis* 2018; 62: 1417–1441. DOI: 10.3233/JAD-170803. PMID: 29562536.
61. O'Sullivan M., Morris R.G., Markus H.S. Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1140–1145. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045963. PMID: 16024894.
62. Vasquez B.P., Zakzani K.K. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: a meta-analysis. *J Neuropsychol* 2015; 9: 109–136. DOI: 10.1111/jnp.12039. PMID: 24612847.

Поступила/Received 29.04.2018
Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., зав. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Гаджиева Зухра Шарапудиновна — асп. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Калашникова Людмила Андреевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Ахметзянов Булат Митхатович — асп. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Кремнева Елена Игоревна — к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., зав. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Лагода Дмитрий Юрьевич — асп. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Забитова Марьям Руслановна — асп. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Поддубская Анна Андреевна — клинический ординатор ФГБНУ НЦН, м.н.с. ФГАУ НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия;
Бердалин Александр Берикович — к.м.н., н.с. лаб. анализа изображения клеточных структур МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Information about the authors: Larisa A. Dobrynina, D. Sci. (Med.), Head of the 3rd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Zukhra S. Gadzhieva, PhD student, 3rd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Lyudmila A. Kalashnikova, D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, 3rd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Bulat M. Akhmetzyanov, PhD student, Department of neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Elena I. Kremneva, PhD (Med.), researcher, Department of neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Marina V. Krotchenkova, D. Sci. (Med.), Head of the Department of neuroradiology Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Dmitriy Yu. Lagoda, PhD student, Department of neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Maryam R. Zabitova, PhD student, 3rd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Anna A. Poddubskaya, resident in neurology, Research Center of Neurology; research associate, National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia;
Alexandr B. Beraldin, PhD, researcher, Laboratory of analysis of cell structure imaging, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia