

Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии

Л.А. Добрынина¹, Б.М. Ахметзянов², З.Ш. Гаджиева¹, Е.И. Кремнева¹, Л.А. Калашникова¹, М.В. Кротенкова¹

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

²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ, Москва, Россия

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) является главной причиной сосудистых когнитивных расстройств (КР), ведущей причиной смешанных деменций и основным модифицируемым фактором риска болезни Альцгеймера.

Цель исследования — изучить роль артериального, венозного кровотока и ликворотока, а также их взаимоотношений в развитии КР у пациентов с ЦМА. Материал и методы. Исследовано 96 пациентов (32 мужчины и 64 женщины, средний возраст 60,6±6,3 года) с когнитивными жалобами и ЦМА, диагностированной по МРТ-критериям STRIVE. Оценивали тяжесть КР по общему когнитивному уровню (шкала MoCA и независимость в повседневной жизни), результатам тестов на память («Заучивание 10 слов») и управляющие функции мозга («ТМТ В-А»). Методом фазово-контрастной МРТ измеряли кровотоки во внутренних сонных и позвоночных артериях (общий артериальный кровоток), внутренних яремных венах, прямом и верхнем сагиттальном синусах, а также ликвороток на уровне водопровода мозга. Рассчитывали индексы артериальной пульсации и интракраниального комплаенса.

Результаты. Деменция и выраженные нарушения памяти связаны с повышением индекса артериальной пульсации, индекса интракраниального комплаенса и ударного объема ликвора на уровне водопровода мозга; выраженные нарушения управляющих функций мозга дополнительно — со снижением общего артериального кровотока, венозного кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусах. Показатели кровотока и ликворотока взаимосвязаны, индекс артериальной пульсации оказывает влияние на все исследуемые показатели.

Заключение. Тяжесть КР при ЦМА определяется повышением индекса артериальной пульсации, индекса интракраниального комплаенса, ударного объема ликвора на уровне водопровода мозга, а тяжесть дисрегуляторных расстройств — одновременным снижением общего артериального кровотока и венозного кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусах. Особенности изменений кровотока и ликворотока и их взаимосвязанность у пациентов с КР вследствие ЦМА позволяют предполагать патогенетическую значимость в повреждении мозга и развитии КР при ЦМА нарушений гидродинамических процессов в мозге.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия, болезнь мелких сосудов, когнитивные нарушения, деменция, дисрегуляторные нарушения, фазово-контрастная МРТ, индекс артериальной пульсации.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: dobrla@mail.ru. Добрынина Л.А.

Для цитирования: Добрынина Л.А., Ахметзянов Б.М., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 19–31.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.3

The role of arterial and venous blood flow and cerebrospinal fluid flow disturbances in the development of cognitive impairments in cerebral microangiopathy

Larisa A. Dobrynina¹, Bulat M. Akhmetzyanov², Zukhra Sh. Gadzhieva¹, Elena I. Kremneva¹, Lyudmila A. Kalashnikova¹, Marina V. Krotenkova¹

¹Research Center of Neurology, Moscow; ²Medical and Rehabilitation Center, Moscow

Cerebral microangiopathy (CMA) is the main cause of vascular cognitive disorders, the leading cause of mixed dementia, and the main modifiable risk factor in Alzheimer's disease.

Study objective. To investigate the role of arterial and venous blood flow and cerebrospinal fluid flow, as well as their interrelation in the development of cognitive disorders in patients with CMA.

Materials and methods. Ninety-six patients (32 men and 64 women, mean age 60.6±6.3 years) with cognitive complaints and CMA, diagnosed according to the STRIVE international MRI criteria, were examined. The severity of cognitive disturbance was assessed based on the overall cognitive level (MoCA scale and independence in daily life), the results of memory tests (10 words memory test) and executive brain function tests (TMT B-A). Phase contrast MRI was used to measure blood flow in the internal carotid and vertebral arteries (total arterial blood flow), the internal jugular veins and the straight and superior sagittal sinuses, as well as the aqueductal cerebrospinal fluid flow. Arterial pulsation and intracranial compliance indices were calculated.

Results. Dementia and severe memory impairment were statistically significantly associated with an increase in the arterial pulsation index, intracranial compliance index and the aqueductal CSF stroke volume. Significant disturbances in brain executive function were also associated with a decrease in the total arterial blood flow, as well as the venous blood flow in the straight and superior sagittal sinuses. The characteristics of blood flow and cerebrospinal fluid are closely related, and the arterial pulsation index affects all the studied parameters.

Conclusion. The severity of cognitive disturbance in CMA is determined by an increase in the arterial pulsation index, the intracranial compliance index and the aqueductal CSF stroke volume, while the severity of dysregulation disorders is determined by a concurrent decrease in the total arterial blood flow and venous blood flow in the straight and superior sagittal sinuses. The specific changes in blood flow and CSF flow and their interrelation in patients with cognitive impairment due to CMA suggest the pathogenetic importance of cerebral hydrodynamic disturbances in the aetiology of brain damage and the development of cognitive impairment in CMA.

Keywords: cerebral microangiopathy, small vessel disease, cognitive impairment, dementia, dysregulation disorders, phase contrast MRI, arterial pulsation index.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. Research Center of Neurology. E-mail: dobrla@mail.ru. Dobrynina L.A.

For citation: Dobrynina L.A., Akhmetzyanov B.M., Gadzhieva Z.Sh., Kremneva E.I., Kalashnikova L.A., Krotenkova M.V. [The role of arterial and venous blood flow and cerebrospinal fluid flow disturbances in the development of cognitive impairments in cerebral microangiopathy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(2): 19–31. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.3

Введение

Церебральная микроангиопатия (ЦМА), или болезнь мелких сосудов¹, связанная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является главной причиной сосудистых когнитивных расстройств (КР), ведущей причиной смешанных деменций и основным модифицируемым фактором болезни Альцгеймера (БА) [1–5]. КР при ЦМА долго обозначались как ишемические субкортикальные КР [6–8]. Основанием для этого были данные аутопсий больных с тяжелой артериальной гипертензией (АГ) — главным фактором риска ЦМА. Гистологические изменения указывают на определяющую роль стенозирующе-окклюзирующего поражения интрацеребральных артерий и артериол в диффузно-очаговом поражении белого вещества головного мозга [9–12]. В то же время исследования мозгового кровотока у пациентов с поражением головного мозга вследствие АГ свидетельствуют о неоднозначности данных взаимоотношений [13–17], что согласуется с заключением последнего метаанализа (2016 г.), основанного на результатах 38 исследований, о невозможности прогнозирования прогрессирования ЦМА по снижению кровотока и его соответствию поражению головного мозга [18].

Отсутствие ожидаемого снижения частоты КР в популяции в условиях современного лечения АГ и убедительных данных о значении снижения кровотока в развитии ЦМА являются основанием для поиска иных патофизиологических объяснений развития ЦМА. Указания на существование неишемических механизмов повреждения головного мозга при АГ были сделаны в ФГБНУ НЦН (ранее НИИ неврологии АМН и РАМН) ещё во второй половине XX в. [9–19]. В эксперименте при острой и хронической АГ у животных показана самостоятельная, не связанная с ишемией, значимость повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в развитии вазогенного отёка и повреждения белого вещества головного мозга [19]. При нейроморфологическом исследовании больных с гипертензивной энцефалопатией выявлены признаки

персистирующего отёка с деструкцией миелина и спонгиозом, повреждения эпендимы с субэпендимальным отёком и облитерацией перивентрикулярных вен, указывающих на нарушения вено- и ликворциркуляции [9]. Позже за рубежом облитерация вен (венозный коллапоз) и отёк головного мозга также были признаны характерными проявлениями ЦМА [20, 21], а гипотеза ранней дисфункции эндотелия с высокой проницаемостью ГЭБ в последние годы все чаще обсуждается в качестве одного из основных в иницировании и поддержании ЦМА [3, 22].

Данные о роли вено- и ликворотока при ЦМА немногочисленны. В нашей стране с помощью ультразвуковых методов исследования было показано нарушение веноциркуляции у больных с гипертензивной энцефалопатией [23, 24]. Вено- и ликвороток при КР, дифференцированных как соответствующие патологии мелких сосудов [25], а также при ЦМА, диагностированной по критериям ее МРТ-диагностики [3], не изучены. Интерес представляют результаты исследований роли нарушений крово- и ликворотока в развитии лейкоареоза (гиперинтенсивности белого вещества)² методом фазово-контрастной МРТ, позволяющей одновременно количественно оценивать артериальный, венозный кровоток и ликвороток, синхронизированные с сердечным циклом. Гиперинтенсивность белого вещества является основным МРТ-признаком ЦМА, ассоциированным с КР [26]. Она также выявляется при других заболеваниях нервной системы, характеризующихся КР, — БА и нормотензивной гидроцефалии. G.A. Bateman и соавт. [27–29], изучая кровоток и ликвороток у пациентов с БА, сосудистой деменцией (не дифференцируемой по патогенезу) и нормотензивной гидроцефалией, сделали заключение о ведущем значении в развитии лейкоареоза повышения пульсации артерий, ликвора, венозных синусов и кортикальных вен, нарушающих виндкессел-эффект³

² — В стандартах МРТ-диагностики ЦМА (STRIVE, 2013) термин «лейкоареоз» заменен на «гиперинтенсивность белого вещества».

³ — Виндкессел-эффект (нем. windkessel-effekt — воздухоборник, воздушная камера) — механизм обеспечения непрерывной перфузии мозга благодаря возможности эластических артерий и корковых вен депонировать часть крови в систолу.

¹ — В России входит в более широкое понятие «дисциркуляторная энцефалопатия».

и изменяющих направленность пульсовой волны в глубокие зоны мозга с его повреждением («энцефалопатия пульсовой волны»). М.С. Ненгу-Feugeas и соавт. [30, 31] на группе больных с БА показали приоритетность в формировании лейкоареоза затруднений венозного и ликворного оттока из полости черепа («резистивная пульсовая энцефалопатия»). Актуальность изучения кровотока и ликворотока у пациентов с КР при ЦМА резко возросла после описания глимфатического пути очистки мозга от биологических шлаков [32]. Установлено, что пульсация артерий обеспечивает конвективный ток цереброспинальной жидкости от периваскулярных пространств через интерстиций к перивенозным пространствам и далее к шейным лимфатическим узлам. Показано значение нарушений данного механизма с блокированием периваскулярных пространств β -амилоидом в иницировании БА [32–35]. Учитывая высокую коморбидность ЦМА с БА [2], нельзя исключить значение данного механизма в развитии смешанных деменций, как и роль нарастающего в данных условиях дисбаланса кровотока и ликворотока в прогрессировании КР при ЦМА.

Цель исследования: изучить роль артериального, венозного кровотока и ликворотока и их взаимоотношения в развитии КР у пациентов с ЦМА.

Материалы и методы

Отбор пациентов. В исследование включено 96 пациентов (32 мужчины и 64 женщины, 45–70 лет; средний возраст $60,6 \pm 6,3$ года) с ЦМА, диагностированной в соответствии с МРТ-критериями STRIVE [3]. Всем пациентам проводилась МРТ в отделении лучевой диагностики ФГБНУ НЦН с января 2016 г. по декабрь 2017 г. в связи с когнитивными жалобами. Критерии проведения исследования указаны в работе [36]. Группу контроля составили 23 здоровых добровольца (8 мужчин и 15 женщин, средний возраст 58 ± 6 лет), сопоставимых по возрасту, полу и уровню образования, без МРТ-признаков поражения головного мозга и когнитивных жалоб. Всем больным проводились общее, неврологическое и нейропсихологическое обследование, оценка независимости в повседневной жизни и МРТ головного мозга. Исследование и его протокол были одобрены Этическим комитетом ФГБНУ НЦН, все больные подписали согласие на участие в исследовании.

При *неврологическом обследовании* оценивали нарушения походки, не связанные с гемипарезом, наличие гемипареза, нарушение функции тазовых органов.

Нейропсихологическое обследование включало определение тяжести КР по общему когнитивному уровню (по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, MoCA) [37] при учете независимости в повседневной жизни (DSM-5) [38]. В соответствии с результатами больные были разделены на 3 группы: 1-я группа — деменция ($MoCA < 26$, утрата независимости в повседневной жизни); 2-я группа — умеренные КР ($MoCA < 26$, независимость в повседневной жизни); 3-я — субъективные КР ($MoCA \geq 26$, когнитивные жалобы) [37]. У всех участников исследования оценивали тяжесть нарушений управляющих функций мозга (УФМ, дисрегуляторные нарушения) по результатам Trail Making Test B-A (ТМТ В-А) [39] и памяти по тесту «Заучивание 10 слов» в отсроченном воспроизведении (мнестические нарушения) [40]. Тяжесть нарушений УФМ и памяти в соответствии с критериями Международной ассоциации

сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств VASCOG оценивали в отклонениях (в σ) от результатов группы контроля: 1–2 σ — умеренные, >2 σ — выраженные нарушения когнитивных функций [25].

МРТ-исследование головного мозга проводили на магнитно-резонансном томографе «Siemens MAGNETOM Verio» с магнитной индукцией 3 Тл. Стандартная МРТ включала режимы, необходимые для оценки МРТ-признаков ЦМА в соответствии с критериями SRTIVE [3]: T2-взвешенные изображения (ВИ), T1-ВИ, FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging), DWI (Diffusion-Weighted Imaging), SWI (Susceptibility Weighted Imaging). Изображения анализировали в программе для работы с медицинскими изображениями «RadiAnt DICOM Viewer, v. 3.0.2».

Для оценки кровотока и ликворотока на различных уровнях применяли метод фазово-контрастной МРТ (рис. 1). Данные собирали синхронно с сердечным циклом с использованием датчика периферического пульса. Сердечный цикл охватывался за 32 кадра. Параметры сканирования: TR=28,7 мс, TE=8 мс, толщина среза 5,0 мм, поле обзора 101×135 мм, матрица 256×192 пикселей, число возбуждений 1, скорость кодирования для ликворотока 5–20 см/с, для кровотока — 60–80 см/с. Плоскость среза была ориентирована строго перпендикулярно направлению кровотока во внутренних сонных и позвоночных артериях, а также во внутренних яремных венах на шейном уровне (уровень С2–С3 позвонков), направлению ликворотока на уровне водопровода мозга, а также перпендикулярно кровотоку в прямом и верхнем сагиттальном синусах. Время исследования зависело от частоты сердечных сокращений пациента и варьировало от 15 до 20 мин. Изображения обрабатывали с помощью программы «Bio Flow Image, v. 04.12.16». Программа использует быстрый и воспроизводимый полуавтоматический метод сегментации ликворотока или кровотока в зоне интереса с возможностью их последующей количественной оценки.

Рассчитывали:

- общий церебральный артериальный кровоток во внутренних сонных и позвоночных артериях;
- кровоток во внутренних яремных венах;
- кровоток по верхнему сагиттальному синусу;
- кровоток по прямому синусу;
- ударный объем ликвора на уровне водопровода;
- индекс артериальной пульсации (Pi), характеризующий жесткость стенки, по формуле: $Pi = (V_{max} - V_{min}) / V_{mean}$, где V_{mean} — среднее значение кровотока в течение сердечного цикла, V_{max} , V_{min} — максимальное и минимальное значение кровотока соответственно;
- индекс интракраниального комплаенса (ICC) по формуле: $ICC^4 = \text{ударный объем ликвора (мм}^3\text{/с)}^3 \text{ на уровне водопровода мозга/артериальный пульсовый объем (мм}^3\text{/с)}$, где артериальный пульсовый объем — площадь под кривой артериального кровотока выше среднего значения кровотока в течение всего сердечного цикла;
- площадь водопровода мозга.

Методом повоксельной морфометрии в предварительно отсегментированных на вещество головного мозга и ликвор T1-MPR изображениях головного мозга пациентов (пакет программ «SPM12») проводили полуавтоматический расчет объема боковых желудочков (программа «ITK-SNAP»).

⁴ — Повышение ICC отражает снижение интракраниального комплаенса

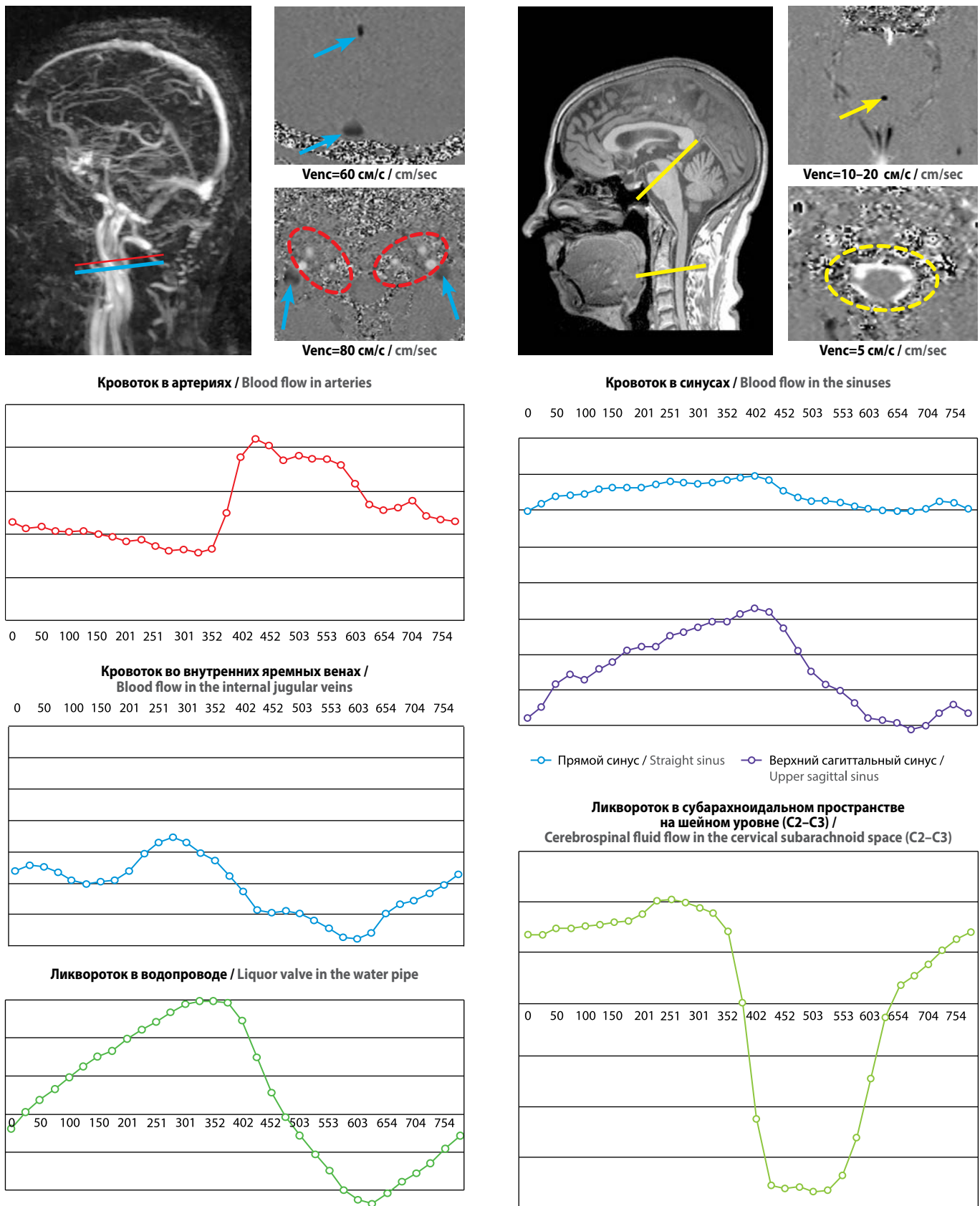


Рис. 1. Алгоритм ФК-МРТ исследования: выбор уровня и зоны интереса, построения кривых кровотока и ликворотока

Fig. 1. Algorithm of phase contrast MRI studies: the choice of the level and area of interest, the construction of curves of blood flow and liquor flow

Таблица 1. Характеристика 96 обследованных пациентов с ЦМА

Table 1. Characteristics of the examined patients with CMA

Показатель / Indicator	Пациенты / Patients	
	абс. / abs.	%
Возраст, годы / Age, years	60,6±6,3	
Пол: / Gender:		
мужчины / male	32	33
женщины / female	64	67
АГ: / Arterial hypertension:	82	85,4
1-й степени / grade I	9	9,4
2-й степени / grade II	20	20,8
3-й степени / grade III	53	55,2
Стадия гиперинтенсивности белого вещества: / Stage of white matter hyperintensity:	96	100
Fazekas 1	26	27,1
Fazekas 2	31	32,3
Fazekas 3	39	40,6
Лакуны в подкорковых структурах: / Lacunes in subcortical structures:	32	33,3
<5	11	11,5
5–10	9	9,4
>10	12	12,5
Лакуны в белом веществе полушарий мозга: / Lacunes in the white matter of the cerebral hemispheres:	42	43,8
<5	16	16,7
5–10	9	9,4
>10	17	17,7
Микрокровоизлияния в подкорковых структурах: / Microbleeds in the subcortical structures:	28	29,2
<5	12	12,5
5–10	5	5,2
>10	11	11,5
Микрокровоизлияния в белом веществе: / Microbleeds in the white matter:	28	29,2
<5	13	13,5
5–10	4	4,2
>10	11	11,5
Периваскулярные пространства: / Perivascular spaces:		
в проекции подкорковых структур (>3 мм) / in the subcortical structures (>3 mm)	26	27,1
в семиовальных центрах (>2 мм) / in the semioval centres (>2 mm)	41	42,7
Наружная атрофия: / External atrophy:	57	59,4
слабая / weak	51	53,1
умеренная / moderate	6	6,3
выраженная / severe	0	0
Нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом: / Walking disturbances not associated with hemiparesis:	51	53,1
легкие / mild	26	27,1
умеренные / moderate	11	11,5
выраженные / severe	12	12,5
грубые / gross	2	2,1
Гемипарезы / Hemipareses	8	8,3
Тазовые нарушения: / Pelvic disorders:	35	36,5
учащение мочеиспускание / frequent urination	20	20,8
недержание мочи / urinary incontinence	15	15,6
КР: / Cognitive disturbances:	96	100
субъективные / subjective	35	36,5
умеренные / moderate	46	47,9
деменция / dementia	15	15,6
Нарушения УФМ: / Uroflowmetry disturbances:	51	53,1
умеренные / moderate	19	19,8
выраженные / severe	32	33,4
Нарушения памяти: / Memory disturbances:	47	49
умеренные / moderate	24	25,0
выраженные / severe	23	23,9

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS 23.0 и R 3.4.3. Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для нормально распределенных количественных переменных — среднее и 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. Количественные показатели сравнивали одномерным дисперсионным анализом с последующим попарным сравнением (между уровнями группирующей переменной) с поправкой по методу наименьшей значимой разницы. Корреляции между отдельными количественными переменными оценивали по методу Пирсона с оценкой значимости корреляции.

Результаты

У большинства обследованных пациентов с ЦМА диагностирована АГ разной степени выраженности (табл. 1). МРТ-признаки ЦМА включали гиперинтенсивность белого вещества, лакуны и микрокровоизлияния в подкорковых структурах и в белом веществе, расширенные периваскулярные пространства в проекции подкорковых структур, в семиовальных центрах.

При однофакторном дисперсионном анализе ANOVA выявлены различия показателей церебрального кровотока и

ликворотока, нарушений УФМ и памяти между группами контроля и пациентов с разной тяжестью КР (табл. 2).

В отношении показателей со статистически значимыми различиями были проведены апостериорные попарные сравнения средних с поправкой по методу наименьшей значимой разности (рис. 2). Артериальный кровоток у пациентов с КР разной тяжести не имел статистически значимых отличий от контроля, выявлены только значимые отличия группы с субъективными КР от групп с умеренными КР и деменцией. Индекс пульсации артерий был статистически значимо выше при деменции по сравнению с группой контроля и с субъективными КР, а при умеренных КР — по сравнению с субъективными КР. Ударный объем ликвора и индекс интракраниального комплаенса нарастали с увеличением тяжести КР и были статистически значимо выше у больных с деменцией по сравнению с остальными группами.

Результаты сравнительного анализа показателей кровотока и ликворотока у пациентов с разной степенью тяжести нарушений УФМ представлены на рис. 3, с разной степенью тяжести нарушений памяти — на рис. 4.

С помощью корреляционного анализа по методу Пирсона установлены статистически значимые корреляции разной степени выраженности исследованных показателей кровотока и ликворотока (таблица 3). Индекс артериальной пульсации имел статистически значимые корреляции со всеми исследованными показателями — обратную с артериальным и венозным кровотоком при разных уровнях оценки, прямую — с ударным объемом ликвора. Показате-

Таблица 2. Значимость различий (p) показателей кровотока и ликворотока между группами контроля и пациентов с разной тяжестью КР и нарушений когнитивных функций

Table 2. The statistical significance of differences (p) in blood flow and CSF flow between the control groups and patients with varying degree of cognitive disorder and cognitive impairment

Показатель / Indicator	Тяжесть КР / Cognitive impairment severity	Тест «Заучивание 10 слов», отсроченное воспроизведение / 10 words test	Тест TMT B-A / TMT B-A test
Общий церебральный артериальный кровоток во внутренних сонных и позвоночных артериях, мл/мин / Total cerebral arterial blood flow in the internal carotid and vertebral arteries, ml/min	0,032	0,172	0,003
Индекс артериальной пульсации / Arterial pulsation index	0,001	0,026	0,001
Объемный кровоток во внутренних яремных венах, мл/мин / Volumetric blood flow in the internal jugular veins, ml/min	0,384	0,305	0,098
Кровоток по прямому синусу, мл/мин / Straight sinus blood flow, ml/min	0,148	0,061	0,001
Кровоток по верхнему сагитальному синусу, мл/мин / Superior sagittal sinus blood flow, ml/min	0,202	0,099	0,009
Ударный объем ликвора на уровне водопровода, мм ³ /с / Aqueductal CSF stroke volume, mm ³ /sec	0,001	0,002	0,115
Индекс интракраниального комплаенса / Intracranial compliance index	0,001	0,001	0,051
cervLF	0,676	0,751	0,097

Примечание. Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA.

Note. ANOVA univariate dispersion analysis.

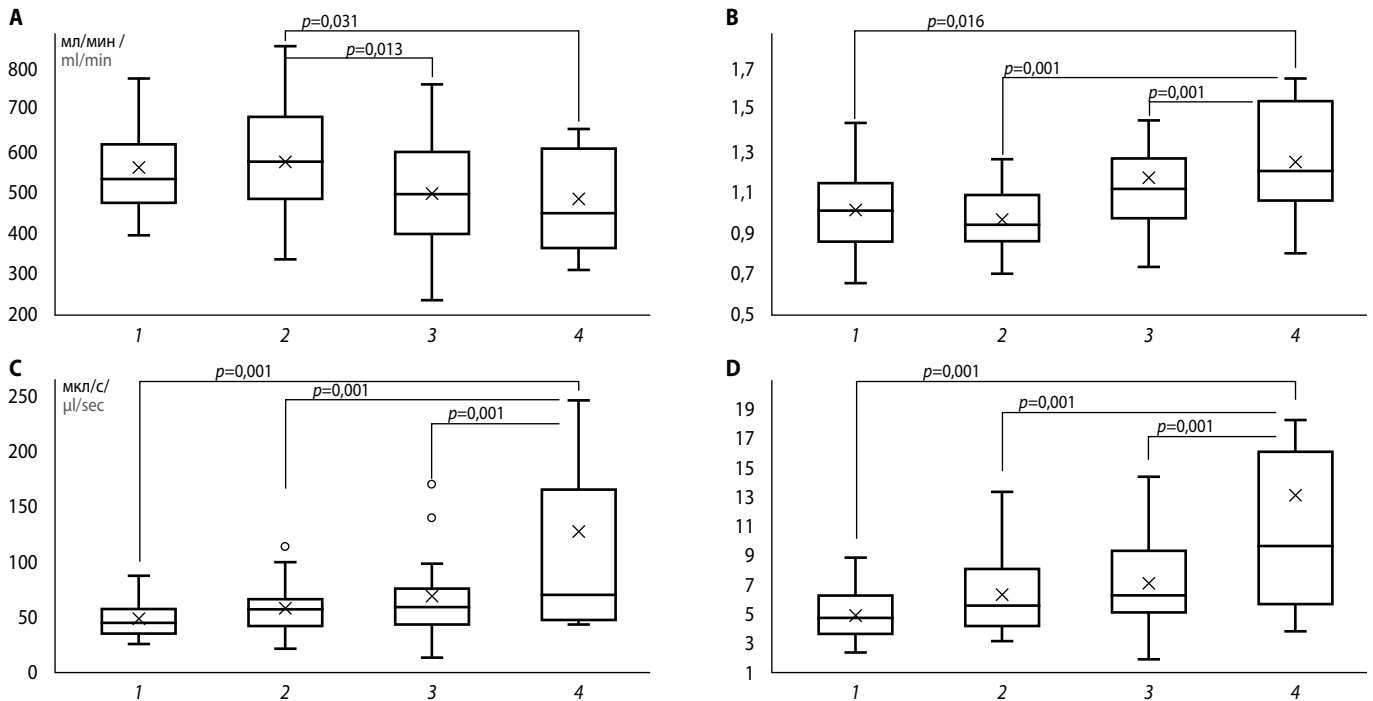


Рис. 2. Сравнительный анализ артериального кровотока (А), индекса артериальной пульсации (В), ударного объема ликвора (С), индекса интракраниального COMPLAENS (D) в группах больных с КР разной тяжести и в контроле.
1 — контроль; 2 — субъективные КР; 3 — умеренные КР; 4 — деменция

Fig. 2. Comparative analysis of arterial blood flow (A), arterial pulsation index (B), CSF stroke volume (C) and intracranial compliance index (D) in groups of patients with varying degree of cognitive disturbance and in controls.

1 — control; 2 — subjective cognitive disturbance; 3 — moderate cognitive disturbance; 4 — dementia

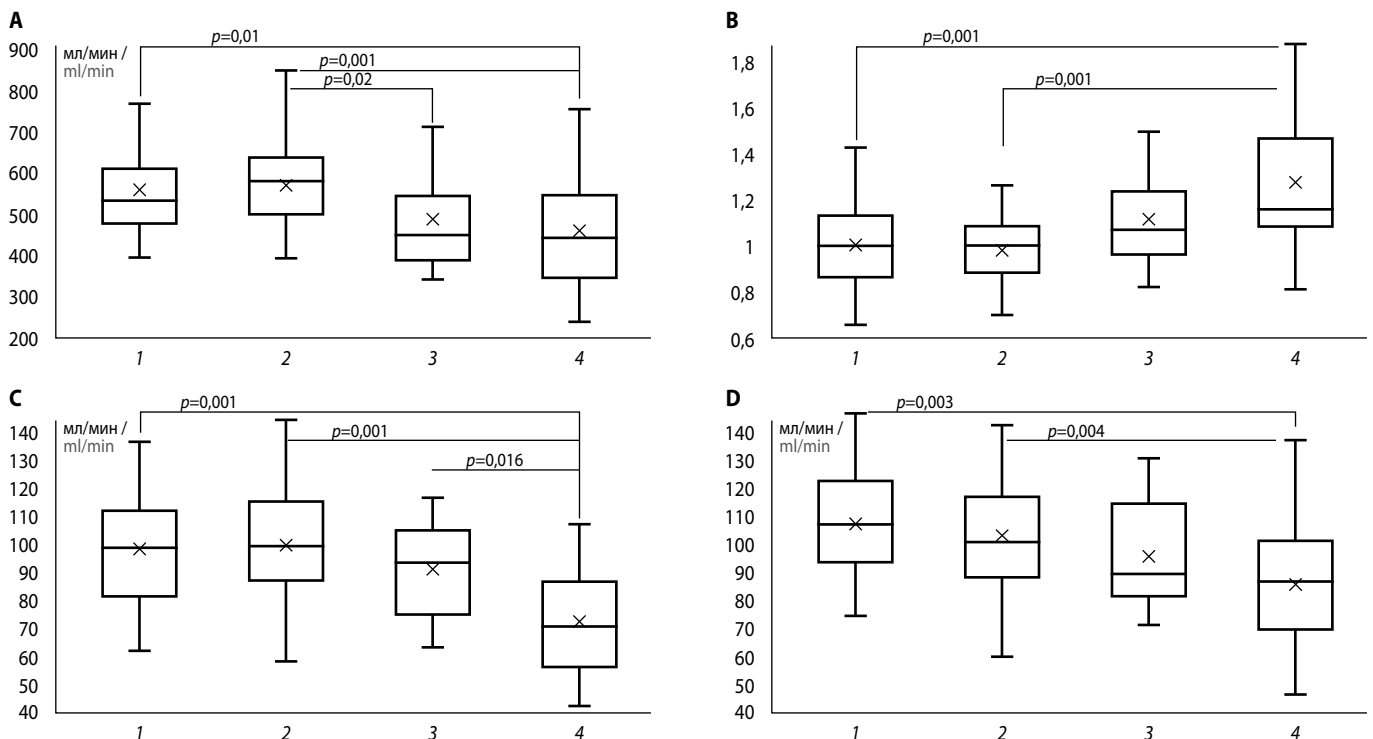


Рис. 3. Сравнительный анализ артериального кровотока (А), индекса артериальной пульсации (В), кровотока в прямом синусе (С), кровотока в верхнем сагитальном синусе (D) в группах больных с нарушениями УФМ разной тяжести и в контроле.
1 — контроль; 2 — нет нарушений; 3 — умеренные нарушения; 4 — выраженные нарушения

Fig. 3. Comparative analysis of arterial blood flow (A), arterial pulsation index (B), straight sinus blood flow (C) and superior sagittal sinus blood flow (D) in groups of patients with varying degree of uroflowmetry disturbances and in controls.

1 — control; 2 — no disturbances; 3 — moderate disturbances; 4 — severe disturbances

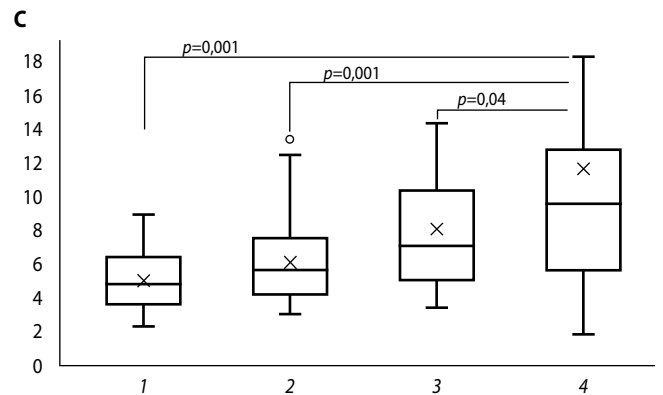
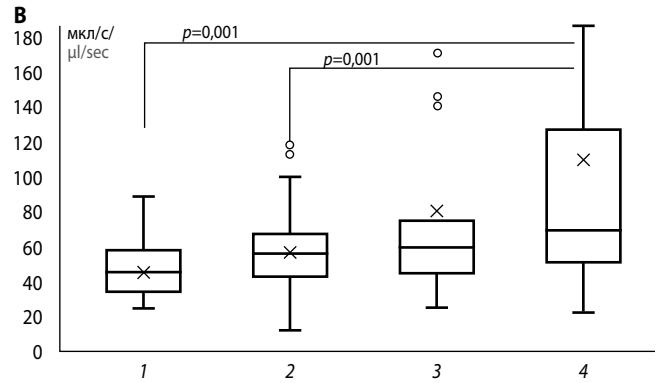
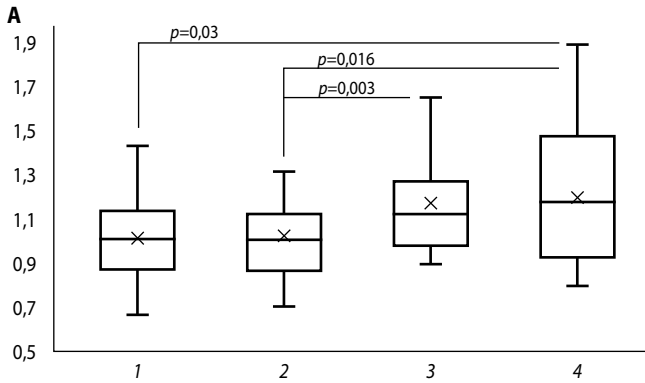


Рис. 4. Сравнительный анализ индекса артериальной пульсации (А), ударного объема ликвора (В), индекса интракраниального комплаенса (С) между группами больных с разной тяжестью нарушений памяти и контролем.

1 – контроль; 2 – нет нарушений; 3 – умеренные нарушения; 4 – выраженные нарушения

Fig. 4. Comparative analysis of arterial pulsation index (A), CSF stroke volume (B) and intracranial compliance index (C) between groups of patients with varying degree of memory impairment and controls.

1 – control; 2 – no disturbances; 3 – moderate disturbances; 4 – severe disturbances

Таблица 3. Взаимосвязь показателей кровотока и ликворотока

Table 3. Correlation between blood flow and CSF flow

Показатель / Parameter	Индекс интракраниального комплаенса / Intracranial compliance index	Ударный объем ликвора / CSF stroke volume	Индекс артериальной пульсации / Arterial pulsation index	Кровоток по верхнему сагиттальному синусу / Superior sagittal sinus blood flow	Кровоток по прямому синусу / Straight sinus blood flow	Объемный кровоток во внутренних яремных венах / Volumetric blood flow in the internal jugular veins
Общий церебральный артериальный кровоток во внутренних сонных и позвоночных артериях / Total cerebral arterial blood flow in the internal carotid and vertebral arteries	-0,258*	-0,07	-0,558*	0,544*	0,512*	0,434*
Объемный кровоток во внутренних яремных венах / Volumetric blood flow in the internal jugular veins	-0,071	0,042	-0,265*	0,502*	0,374*	
Кровоток по прямому синусу / Straight sinus blood flow	-0,179	-0,122	-0,458*	0,694*		
Кровоток по верхнему сагиттальному синусу / Superior sagittal sinus blood flow	-0,161	-0,050	-0,347*			
Индекс артериальной пульсации / Arterial pulsation index	0,193	0,220*				
Ударный объем ликвора / CSF stroke volume	0,911*					

Примечание. * $p < 0,05$ (корреляционный анализ по методу Пирсона).

Note. * $p < 0.05$ (Pearson's correlation coefficient).

ли венозного кровотока имели взаимосвязь между собой и с артериальным кровотоком. Ударный объем ликвора был взаимосвязан с индексом интракраниального комплаенса.

Корреляционный анализ по методу Пирсона позволил также установить статистически значимые корреляции ударного объема ликвора с площадью водопровода ($r=0,69$, $p<0,05$) и объемом боковых желудочков ($r=0,56$, $p<0,05$).

Обсуждение

Проведенное исследование по уточнению роли нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока и их взаимоотношений в развитии КР у больных с ЦМА основано на диагностировании ЦМА в соответствии с международными стандартами диагностики ЦМА при старении и дегенерации STRIVE (2013) и на использовании метода фазово-контрастной МРТ, позволяющего оценивать одновременно кровотоки и ликворотоки, синхронизированные с фазами сердечного цикла. В исследовании установлена взаимосвязанность изменений артериального, венозного кровотока и ликворотока, что позволило нам использовать доктрину Монро–Келли для объяснения патогенетической значимости нарушений кровотока и ликворотока и их нарушенных взаимоотношений в развитии КР при ЦМА. Ранее исследователи использовали данную доктрину для обоснования гипотезы связи церебральной атрофии/гидроцефалии с нарушением взаимодействия кровотока и ликворотока [41].

Согласно доктрине Монро–Келли, постоянство внутричерепного давления в неспособном изменять свои размеры черепе определяется постоянными адаптивными изменениями объема трёх гидросред: артериальной и венозной крови, ликвора. Мгновенный приток артериальной крови в мозг в систолу приводит к транзиторному повышению внутричерепного давления, что незамедлительно компенсируется последовательно оттоком ликвора из субарахноидальных пространств в цервикальный дуральный мешок, снижением давления в субарахноидальных пространствах головного мозга с венозным оттоком через кортикальные вены и дуральные синусы из полости черепа, далее — выходом ликвора из желудочков мозга. В диастолу те же события происходят в обратной последовательности [42–45]. Биологическое значение баланса гидросред, описываемого доктриной Монро–Келли, — обеспечение непрерывного и непрерывного потока крови через капиллярное русло мозга, т.е. перфузии [46, 47]. Механизм обеспечения получил названия виндкессел-эффекта и связан со способностью к растяжению (податливости) гидросреды при повышении в ней давления вследствие увеличения объема. Резерв податливости мозга и его гидросред обозначается интракраниальным комплаенсом. Он обеспечивается в систолу в основном упруго-эластическими свойствами аорты и крупных артерий, а в диастолу — кортикальных вен [29, 46–49].

Дизайн исследования предполагал проведение последовательного сопоставления показателей артериального, венозного кровотока и ликворотока с результатами когнитивного обследования — тяжестью КР (по шкале MoCA и независимости в повседневной жизни), выраженностью нарушений памяти — мнестических нарушений (по тесту «Заучивание 10 слов», отсроченное воспроизведение) и УФМ — дисрегуляторных нарушений (по тесту TMT B-A).

Общими для деменции, выраженных мнестических и дисрегуляторных нарушений были повышение индекса артериальной пульсации, индекса интракраниального комплаенса, ударного объема ликвора в водопроводе мозга, тогда как для выраженных дисрегуляторных нарушений дополнительное значение имело снижение венозного и артериального кровотока. Поскольку при корреляционном анализе между показателями фазово-контрастной МРТ индекса артериальной пульсации единственный имел связи со всеми исследуемыми характеристиками кровотока и ликворотока, с большой долей вероятности можно утверждать, что среди установленных общих показателей для деменции, выраженных мнестических и дисрегуляторных нарушений ведущее значение в поражении мозга с развитием КР имело повышение артериальной пульсации, которая, в свою очередь, была определяющим в снижении интракраниального комплаенса (в исследовании — повышение индекса интракраниального комплаенса) и приводило к высокой пульсации ликвора на уровне водопровода мозга. Комплекс данных изменений свидетельствует о наличии при деменции, выраженных мнестических и дисрегуляторных нарушениях пульсирующего кровотока и сопряженных с ним нарушений перфузии мозга. Правомерность данного предположения определяется тем, что выход ликвора из инфратенториального субарахноидального пространства — первый и самый быстрый компенсаторный механизм амортизации артериального интракраниального притока крови в систолу [48], а высокая пульсация магистральных артерий, указывающая на снижение их эластических свойств, не возможна без поражения мелких сосудов у пациентов с ЦМА. Проведенные нейроморфологами ФГБНУ НЦН исследования в целом мозге и на всех участках сосудов при гипертонической энцефалопатии показали, что изменения в магистральных артериях головы (мышечно-эластические утолщения внутренней оболочки, склероз внутренней и средней оболочки с деструкцией, фрагментацией и обызвествлением эластических волокон вплоть до их полного отсутствия) являются лишь адаптивным процессом в ответ на деструктивно-репаративные изменения в мелких церебральных сосудах [9].

Тяжесть КР по общему когнитивному уровню и мнестических сложностей не имела статистически значимой связи со снижением общего артериального кровотока по сравнению с контролем. Полученные нами данные косвенно совпадают с заключением последнего метаанализа (2016 г.) о невозможности прогнозировать прогрессирование ЦМА по снижению артериального кровотока [18]. В то же время установлена связь выраженных дисрегуляторных нарушений со снижением общего артериального и венозного кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусах по сравнению с группами с умеренными дисрегуляторными нарушениями, пациентами, имеющими когнитивные жалобы без отклонений в УФМ, и группой контроля.

Дисрегуляторные расстройства являются ведущим проявлением синдрома КР у больных с ЦМА [25, 36, 50–52], и именно их наличие, наряду с распространенной гиперинтенсивностью белого вещества на МРТ (стадии Fazekas 2 и 3), определяется Международной ассоциацией сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств VASCOG (2014) в качестве диагностических критериев сосудистых КР, связанных с ЦМА [25]. Амнестические КР — основной диагностический признак БА [53] — являются нетипичным проявлением ЦМА [36, 54, 55], но могут наблюдаться в синдромокомплексе тяжелых КР [36, 56–58]. Одним

из объяснений последнего может быть коморбидность ЦМА и БА, которая, согласно морфологическим исследованиям, является наиболее общей причиной деменций у пожилых [2, 58, 59]. Снижение артериального и венозного кровотока при выраженных дисрегуляторных расстройствах согласуется с результатами морфологических исследований, указывающих на стенозирующе-окклюзирующее поражение интрацеребральных сосудов как причину диффузно-очаговых изменений головного мозга [9, 20, 21, 60, 61]. В этом случае отсутствие связи тяжести КР и мнестических нарушений при ЦМА со снижением кровотока может быть объяснено большей чувствительностью и специфичностью оценки УФМ для характеристики тяжести КР при ЦМА. Шкала MoCA включает тесты для разных КФ, большинство из которых связаны с работой разных отделов коры, а тест «Заучивание 10 слов» отсроченное воспроизведение ориентирован на оценку кратковременной памяти и функцию преимущественно лобных отделов левого полушария. При ЦМА кора является относительно сохранной, тогда как диффузно-очаговое поражение белого вещества приводит к разобщению структурных связей головного мозга, что и рассматривается как причина КР при ЦМА [6–8, 62, 63]. Выраженные дисрегуляторные нарушения — основное клиническое проявление ЦМА — показали связь не только со снижением артериального кровотока, но и со снижением венозного кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусах. Хотя показатели артериального и венозного кровотока были взаимосвязаны, значения корреляций указывали на их многозвеньевую опосредованность.

Сходные с нашими данные о роли нарушений кровотока и ликворотока в развитии выраженных дисрегуляторных нарушений за исключением отсутствия снижения артериального кровотока были получены группой исследователей под руководством G.A. Bateman (2002–2008). Серия их работ была посвящена изучению роли нарушений кровотока и ликворотока в формировании лейкоареоза при деменциях различного генеза. Авторами было установлено, что при сосудистой деменции с умеренным лейкоареозом (без уточнения причины) по сравнению с больными с деменцией без лейкоареоза отмечается увеличение индекса пульсации артерий, ликвора, сагиттального и прямого синусов, кортикальных вен и водопровода мозга [27–29]. Отмечено также снижение кровотока в синусах, обусловленное повышением в нём давления [29]. Для обозначения повреждения ткани мозга в результате изменений артериальной и венозной пульсации авторами был предложен термин «энцефалопатия пульсовой волны» [27]. Следует отметить, что еще в начале 1990-х гг. F. Fazekas и соавт. [64] указывали на способность жёстких артерий распространять пульсовую волну вглубь мозга на мелкие артерии и вены с рассеиванием энергии в тканях мозга и их повреждением, что было обозначено как «эффект гидравлического удара». Недавно было показано, что повышение индекса артериальной пульсации, ассоциированного с «гидравлическими ударами», создает условия для вторичного повреждения эндотелия, ГЭБ, олигодендроцитов, что, в свою очередь, приводит к микроструктурным изменениям белого вещества [65]. Эффект распространения энергии пульсовой волны на глубокие вены мозга считается одной из при-

чин ремоделирования вен (венозного коллагеноза) и снижения их упругости [29]. Среди возможных механизмов, приводящих к снижению кровотока в венозных синусах, рассматривается низкая сопряжённость между венозным оттоком по дуральным синусам и ликворотоком, которая может наступать и при нормальной артериальной пульсации [30–31], что в первую очередь зависит от изменения венозного давления, изменяющих градиент всасывания ликвора [66].

Установленное у пациентов с выраженными дисрегуляторными нарушениями снижение кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусах, указывающее на повышение в них давления, позволяет предполагать, с одной стороны, развитие венозного застоя с трансудацией плазмы, что, учитывая особенности ангиоархитектоники и повышения индекса артериальной пульсации, должно происходить в глубоких отделах мозга. С другой стороны, можно предположить ухудшение всасывания ликвора из-за изменения градиента давления, что потенциально увеличивает внутричерепное давление и ударный объем ликвора в систолу и диастолу. Последнее предполагает увеличение давления в водопроводе мозга и боковых желудочках и именно этим, главным образом, можно объяснить корреляции ударного объема ликвора с площадью водопровода и объема боковых желудочков. Таким образом, при выраженных дисрегуляторных нарушениях в развёрнутой стадии ЦМА имеются нарушения венооттока из полушарий и увеличение ударного объема ликвора с пульсирующим давлением на стенки боковых и, вероятно, третьего желудочков и водопровода, что создает условия для повреждения структур мозга, окружающих боковые желудочки и водопровод (глубоких отделов полушарий мозга, промежуточного мозга и верхних отделов ствола). Очевидно, что в данных условиях наряду с трансудацией ликвора — признанным механизмом повреждения с формированием гиперинтенсивности белого вещества, не менее актуальным может быть повреждение микроструктуры описанных структур. Среди них наиболее актуальным для развития дисрегуляторных нарушений представляется повреждение длинных проводников мозга перивентрикулярного расположения (мозолистого тела и поясной извилины, обеспечивающих интегративную составляющую УФМ), а также промежуточного мозга и проводников ствола (бугорно-подбугорных структур и ретикулярной формации), связанных с регуляцией общей и психической активности мозга, памяти, внимания, энергетического и информационного обеспечения динамичного протекания УФМ, мотиваций и эмоций.

Таким образом, полученные нами результаты указывают на патогенетическую значимость в повреждении мозга и развитии КР при ЦМА нарушений гидродинамических процессов. Уточнение связи данного механизма с развитием определенных МРТ-признаков ЦМА и формированием клинического профиля может стать основой принципиально новых подходов в ведении пациентов с ЦМА и оценке эффективности проводимого лечения.

*Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

- 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.
- Deramcourt 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.
- Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8. PMID: 23867200.
- Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390: 2673–2734. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. PMID: 28735855.
- Smith E.E., Beaudin A.E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 36–43. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000513. PMID: 29084064.
- Калашникова Л.А., Кадыков А.С., Гулевская Т.С. Когнитивные нарушения и деменция при субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии в пожилом и старческом возрасте. *Клиническая геронтология* 1996; 1: 22–26.
- Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал* 2001; 6(3): 10–19.
- 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.
- Гулевская Т.С. Патология белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертензии с нарушениями мозгового кровообращения: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994.
- Fisher C.M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1969; 12: 1–15. PMID: 5708546.
- Гулевская Т.С., Людковская И.Г. Артериальная гипертензия и патология белого вещества головного мозга. *Архив патологии* 1992; 2: 53–59.
- Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 2009. 296 с.
- Ibayashi S., Nagao T., Kuwabara Y. et al. Mechanism for decreased cortical oxygen metabolism in patients with leukoariosis: Is disconnection the answer? *Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 22–26. DOI: 10.1016/S1052-3057(00)19327-9.
- Машин В.В. Гипертензионная энцефалопатия: клинические проявления и церебральная гемодинамика у больных хронической сердечной недостаточностью: дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
- Гераскина Л.А., Шарыпова Т.Н., Машин В.В. и др. Кровоснабжение головного мозга при гипертензионной энцефалопатии и хронической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; (5): 28–32.
- ten Dam V.H., van den Heuvel D.M., de Craen A.J. et al. Decline in total cerebral blood flow is linked with increase in periventricular but not deep white matter hyperintensities. *Radiology*; 2007; 243: 198–203. DOI: 10.1148/radiol.2431052111. PMID: 17329688.
- van der Veen P.H., Muller M., Vincken K.L. et al. Longitudinal relationship between cerebral small-vessel disease and cerebral blood flow: the second manifestations of arterial disease — magnetic resonance study. *Stroke* 2015; 46: 1233–1238. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008030. PMID: 25804924.
- Shi Y., Thrippleton M.J., Makin S.D. et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 1653–1667. DOI: 10.1177/0271678X16662891. PMID: 27496552.
- Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертензионная энцефалопатия. М., 1987.
- Moody D.M., Brown W.R., Challa V.R., Anderson R.L. Periventricular venous collagenosis: association with leukoariosis. *Radiology* 1995. 194: 469–76. DOI: 10.1148/radiology.194.2.7824728. PMID: 7824728.
- Brown W.R., Moody D.M., Challa V.R. et al. Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoariosis. *J Neurol Sci* 2002; 203–204: 159–163. PMID: 12417376.
- Shim Y.S., Yang D.W., Roe C.M. et al. Pathological correlates of white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 39: 92–104. DOI: 10.1159/000366411. PMID: 25401390.
- Машин В.В., Белова Л.А., Кадыков А.С. Венозная дисциркуляция головного мозга при гипертензионной энцефалопатии. *Неврологический вестник* 2005; (2–3): 17–21.
- Белова Л.А. Роль артериовенозных взаимоотношений в формировании клинико-патогенетических вариантов гипертензионной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; (6): 8–12.
- Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 206–218. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034. PMID: 24632990.
- Pantoni L., Fierini F., Poggesi A.; LADIS Study Group. Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: An overview of the LADIS Study results and future directions. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15 Suppl 1: 10–6. DOI: 10.1111/ggi.12665. PMID: 26671152.

References

- 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.
- Deramcourt 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.
- Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8. PMID: 23867200.
- Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390: 2673–2734. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. PMID: 28735855.
- Smith E.E., Beaudin A.E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 36–43. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000513. PMID: 29084064.
- Kalashnikova L.A., Kadykov A.S., Gulevskaya T.S. [Cognitive impairment and dementia in subcortical arteriosclerotic encephalopathy in elderly and senile adults.] *Klinicheskaya gerontologiya* 1996; 1: 22–26. (In Russ.)
- Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. [Comparison of clinical and MRI data with discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment]. *Neurologicheskiy zhurnal* 2001; 6(3): 10–19. (In Russ.)
- 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.
- Gulevskaya T.S. [Pathology of the white matter of the cerebral hemispheres in arterial hypertension with cerebral circulation disorders: med. sci. diss.]. Moscow, 1994. (In Russ.)
- Fisher C.M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1969; 12: 1–15. PMID: 5708546.
- Gulevskaya T.S., Lyudkovskaya I.G. [Arterial hypertension and white matter pathology]. *Arkhiv patologii* 1992; (2): 53–59. (In Russ.)
- Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. [Pathology of stroke in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow, 2009. 296 p. (In Russ.)
- Ibayashi S., Nagao T., Kuwabara Y. et al. Mechanism for decreased cortical oxygen metabolism in patients with leukoariosis: Is disconnection the answer? *Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 22–26. DOI: 10.1016/S1052-3057(00)19327-9.
- Mashin V.V. [Hypertensive encephalopathy: clinical manifestations and cerebral hemodynamics in patients with chronic heart failure: med. sci. diss.]. Moscow, 2004. (In Russ.)
- Geraskina L.A., Sharypova T.N., Mashin V.V. et al. [Blood supply of the brain in hypertensive encephalopathy and chronic heart failure]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009. 8 (5): 28–32. (In Russ.)
- ten Dam V.H., van den Heuvel D.M., de Craen A.J. et al. Decline in total cerebral blood flow is linked with increase in periventricular but not deep white matter hyperintensities. *Radiology*; 2007; 243: 198–203. DOI: 10.1148/radiol.2431052111. PMID: 17329688.
- van der Veen P.H., Muller M., Vincken K.L. et al. Longitudinal relationship between cerebral small-vessel disease and cerebral blood flow: the second manifestations of arterial disease — magnetic resonance study. *Stroke* 2015; 46: 1233–1238. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008030. PMID: 25804924.
- Shi Y., Wardlaw J. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol* 2016. 2: 83–92. DOI: 10.1136/svn-2016-000035. PMID: 28959468.
- Gannushkina I.V., Lebedeva N.V. [Hypertensive encephalopathy]. Moscow, 1987. (In Russ.)
- Moody D.M., Brown W.R., Challa V.R., Anderson R.L. Periventricular venous collagenosis: association with leukoariosis. *Radiology* 1995. 194: 469–76. DOI: 10.1148/radiology.194.2.7824728. PMID: 7824728.
- Brown W.R., Moody D.M., Challa V.R. et al. Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoariosis. *J Neurol Sci* 2002; 203–204: 159–163. PMID: 12417376.
- Shim Y.S., Yang D.W., Roe C.M. et al. Pathological correlates of white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 39: 92–104. DOI: 10.1159/000366411. PMID: 25401390.
- Mashin V.V., Belova L.A., Kadykov A.S. [Venous discirculation of the brain in hypertensive encephalopathy]. *Neurologicheskiy vestnik* 2005. (3–4): 17–21. (In Russ.)
- Belova L.A. [The role of arteriovenous relationships in the formation of clinical and pathogenetic variants of hypertensive encephalopathy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2012; (6): 8–12. (In Russ.)
- Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 206–218. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034. PMID: 24632990.
- Pantoni L., Fierini F., Poggesi A.; LADIS Study Group. Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: An overview of the LADIS Study results and future directions. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15 Suppl 1: 10–6. DOI: 10.1111/ggi.12665. PMID: 26671152.

27. Bateman G.A. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 2002; 44: 740–748. DOI: 10.1007/s00234-002-0812-0. PMID: 12221445.
28. Bateman G.A. Pulse wave encephalopathy: a spectrum hypothesis incorporating Alzheimer's disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus. *Med Hypotheses* 2004; 62: 182–187. DOI: 10.1016/S0306-9877(03)00330-X. PMID: 14962623.
29. Bateman G.A., Levi C.R., Schofield P. et al. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology* 2008; 50: 491–497. DOI: 10.1007/s00234-008-0374-x. PMID: 18379767.
30. Henry-Feugeas M.C., De Marco G., Idy-Peretti I. et al. Age-related cerebral white matter changes and pulse-wave encephalopathy: observations with three-dimensional MRI. *Magn Reson Imaging* 2005; 23: 929–37. DOI: 10.1016/j.mri.2005.09.002. PMID: 16310108.
31. Henry-Feugeas M.C., Roy C., Baron G., Schouman-Claeys E. Leukoaraiosis and pulse-wave encephalopathy: observations with phase contrast MRI in mild cognitive impairment. *J Neuroradiol* 2009; 36: 212–218. DOI: 10.1016/j.neurad.2009.01.003. PMID: 19250677.
32. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci Transl Med* 2012; 4: 1–11. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748. PMID: 22896675.
33. Iliff J.J., Wang M., Zeppenfeld D.M. et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci* 2013; 33: 18190–18199. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013. PMID: 24227727.
34. Zlokovic B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 723–738. DOI: 10.1038/nrn3114. PMID: 22048062.
35. Mestre H., Kostrikov S., Mehta R.I., Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin Sci (Lond.)* 2017; 131: 2257–2274. DOI: 10.1042/CS20160381. PMID: 28798076.
36. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А. и др. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; (4): 5–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1.
37. 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; 4: 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
38. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). Arlington, 2013. 970 p. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596.
39. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W. et al. Neuropsychological assessment (4th ed.). New York, 2004.
40. Лурья А.Р. Высшие корковые функции человека. М., 1969.
41. El Sankari S., Gondry-Jouet C., Fichten A. et al. Cerebrospinal fluid and blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a differential diagnosis from idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* 2011; 8: 12. DOI: 10.1186/2045-8118-8-12. PMID: 21349149.
42. Balédent O., Henry-Feugeas M.C., Idy-Peretti I. Cerebrospinal fluid dynamics and relation with blood flow: a magnetic resonance study with semi-automated cerebrospinal fluid segmentation. *Invest Radiol* 2001; 36: 368–377. PMID: 11496092.
43. Mokri B. The Monro–Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001; 56: 1746–1748. PMID: 11425944.
44. Ambarki K., Baledent O., Kongolo G. et al. A new lumped-parameter model of cerebrospinal hydrodynamics during the cardiac cycle in healthy volunteers. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54: 483–491. DOI: 10.1109/TBME.2006.890492. PMID: 17355060.
45. Frydrychowski A.F., Winklewski P.J., Guminski W. Influence of acute jugular vein compression on the cerebral blood flow velocity, pial artery pulsation and width of subarachnoid space in humans. *PLoS One* 2012; 7: e48245. DOI: 10.1371/journal.pone.0048245. PMID: 23110218.
46. Schaller B. Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 46: 243–260. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2004.04.0057. PMID: 15571768.
47. Vignes J.R., Dagain A., Guérin J., Liguoro D. A hypothesis of cerebral venous system regulation based on a study of the junction between the cortical bridging veins and the superior sagittal sinus. Laboratory investigation. *J Neurosurg* 2007; 107: 1205–1210. DOI: 10.3171/JNS-07/12/1205. PMID: 18077958.
48. Egnor M., Rosiello A., Zheng L. A model of intracranial pulsations. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35: 284–298. DOI: 10.1159/000050440. PMID: 11786696.
49. Williams H. A unifying hypothesis for hydrocephalus, Chiari malformation, syringomyelia, anencephaly and spina bifida. *Cerebrospinal Fluid Res* 2008; 5: 7. DOI: 10.1186/1743-8454-5-7. PMID: 18405364.
50. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005; (2): 13–7.
51. 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.
27. Bateman G.A. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 2002; 44: 740–748. DOI: 10.1007/s00234-002-0812-0. PMID: 12221445.
28. Bateman G.A. Pulse wave encephalopathy: a spectrum hypothesis incorporating Alzheimer's disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus. *Med Hypotheses* 2004; 62: 182–187. DOI: 10.1016/S0306-9877(03)00330-X. PMID: 14962623.
29. Bateman G.A., Levi C.R., Schofield P. et al. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology* 2008; 50: 491–497. DOI: 10.1007/s00234-008-0374-x. PMID: 18379767.
30. Henry-Feugeas M.C., Roy C., Baron G., Schouman-Claeys E. Leukoaraiosis and pulse-wave encephalopathy: observations with phase contrast MRI in mild cognitive impairment. *J Neuroradiol* 2009; 36: 212–218. DOI: 10.1016/j.neurad.2009.01.003. PMID: 19250677.
31. Henry-Feugeas M.C., Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins. *Curr Aging Sci* 2012; 5: 157–167. PMID: 22894741.
32. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci Transl Med* 2012; 4: 1–11. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748. PMID: 22896675.
33. Iliff J.J., Wang M., Zeppenfeld D.M. et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci* 2013; 33: 18190–18199. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013. PMID: 24227727.
34. Zlokovic B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 723–738. DOI: 10.1038/nrn3114. PMID: 22048062.
35. Mestre H., Kostrikov S., Mehta R.I., Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin Sci (Lond.)* 2017; 131: 2257–2274. DOI: 10.1042/CS20160381. PMID: 28798076.
36. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А. et al. [Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; (4): 5–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1 (In Russ.)
37. 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; 4: 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
38. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). Arlington, 2013. 970 p. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596.
39. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W. et al. Neuropsychological assessment (4th ed.). New York, 2004.
40. Лурья А.Р. [Higher cortical functions of man.] Moscow, 1969. (In Russ.)
41. El Sankari S., Gondry-Jouet C., Fichten A. et al. Cerebrospinal fluid and blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a differential diagnosis from idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* 2011; 8: 12. DOI: 10.1186/2045-8118-8-12. PMID: 21349149.
42. Balédent O., Henry-Feugeas M.C., Idy-Peretti I. Cerebrospinal fluid dynamics and relation with blood flow: a magnetic resonance study with semi-automated cerebrospinal fluid segmentation. *Invest Radiol* 2001; 36: 368–377. PMID: 11496092.
43. Mokri B. The Monro–Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001; 56: 1746–1748. PMID: 11425944.
44. Ambarki K., Baledent O., Kongolo G. et al. A new lumped-parameter model of cerebrospinal hydrodynamics during the cardiac cycle in healthy volunteers. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54: 483–491. DOI: 10.1109/TBME.2006.890492. PMID: 17355060.
45. Frydrychowski A.F., Winklewski P.J., Guminski W. Influence of acute jugular vein compression on the cerebral blood flow velocity, pial artery pulsation and width of subarachnoid space in humans. *PLoS One* 2012; 7: e48245. DOI: 10.1371/journal.pone.0048245. PMID: 23110218.
46. Schaller B. Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 46: 243–260. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2004.04.0057. PMID: 15571768.
47. Vignes J.R., Dagain A., Guérin J., Liguoro D. A hypothesis of cerebral venous system regulation based on a study of the junction between the cortical bridging veins and the superior sagittal sinus. Laboratory investigation. *J Neurosurg* 2007; 107: 1205–1210. DOI: 10.3171/JNS-07/12/1205. PMID: 18077958.
48. Egnor M., Rosiello A., Zheng L. A model of intracranial pulsations. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35: 284–298. DOI: 10.1159/000050440. PMID: 11786696.
49. Williams H. A unifying hypothesis for hydrocephalus, Chiari malformation, syringomyelia, anencephaly and spina bifida. *Cerebrospinal Fluid Res* 2008; 5: 7. DOI: 10.1186/1743-8454-5-7. PMID: 18405364.
50. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. [Mild cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2005; (2): 13–7. (In Russ.)
51. 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.

52. 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 140 stroke (SCANS) study. *PLoS One* 2013; 8: e61014. DOI: 10.1371/journal.pone.0061014. PMID: 23613774.
53. 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. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. PMID: 21514249.
54. Prins N.D., van Dijk E.J., den Heijer T. et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 2005; 128: 2034–2041. DOI: 10.1093/brain/awh553. PMID: 15947059.
55. Nordahl C.W., Ranganath C., Yonelinas A.P. et al. Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2005; 43: 1688–1697. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.01.003. PMID: 16009250.
56. 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: 731–739. DOI: 10.1093/brain/awl385. PMID: 17267522.
57. Vasquez B.P., Zakzanis 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.
58. McAleese K.E., Alafuzoff I., Charidimou A. et al. Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations. *BMC Med* 2016; 14: 129. DOI: 10.1186/s12916-016-0676-5. PMID: 27600683.
59. Grinberg L.T., Nitirini R., Suemoto C.K. et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics* 2013; 68: 1140–1145. DOI: 10.6061/clinics/2013(08)13. PMID: 24037011.
60. Колтовер А.Н., Людковская И.Г., Тулевская Т.С. и др. Гипертоническая ангиоэнцефалопатия в патоморфологическом аспекте. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1984; 84: 1016–1020.
61. Fisher C.M. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32: 871–871. DOI: 10.1212/WNL.32.8.871. PMID: 7048128.
62. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. II. *Brain* 1965; 88: 585–644. PMID: 5318824.
63. O'Sullivan M., Morris R.G., Huckstep B. et al. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 441–447. DOI: 10.1136/jnnp.2003.014910. PMID: 14966162.
64. Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H. et al. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *Am J Neuroradiol* 1991. 12: 915–921. PMID: 1950921.
65. Jolly T.A., Bateman G.A., Levi C.R. et al. Early detection of microstructural white matter changes associated with arterial pulsatility. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 782. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00782. PMID: 24302906.
66. Ekstedt J. CSF hydrodynamic studies in man. 2. Normal hydrodynamic variables related to CSF pressure and flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 345–353. DOI: 10.1136/jnnp.41.4.345. PMID: 650242.
52. 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 140 stroke (SCANS) study. *PLoS One* 2013; 8: e61014. DOI: 10.1371/journal.pone.0061014. PMID: 23613774.
53. 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. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. PMID: 21514249.
54. Prins N.D., van Dijk E.J., den Heijer T. et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 2005; 128: 2034–2041. DOI: 10.1093/brain/awh553. PMID: 15947059.
55. Nordahl C.W., Ranganath C., Yonelinas A.P. et al. Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2005; 43: 1688–1697. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.01.003. PMID: 16009250.
56. 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: 731–739. DOI: 10.1093/brain/awl385. PMID: 17267522.
57. Vasquez B.P., Zakzanis 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.
58. McAleese K.E., Alafuzoff I., Charidimou A. et al. Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations. *BMC Med* 2016; 14: 129. DOI: 10.1186/s12916-016-0676-5. PMID: 27600683.
59. Grinberg L.T., Nitirini R., Suemoto C.K. et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics* 2013; 68: 1140–1145. DOI: 10.6061/clinics/2013(08)13. PMID: 24037011.
60. Koltover A.N., Lyudkovskaya I.G., Gulevskaya T.S. et al. [Hypertensive angiоencephalopathy in the pathological aspect]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 1984. 84: 1016–1020. (In Russ.)
61. Fisher C.M. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32: 871–871. DOI: 10.1212/WNL.32.8.871. PMID: 7048128.
62. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. II. *Brain* 1965; 88: 585–644. PMID: 5318824.
63. O'Sullivan M., Morris R.G., Huckstep B. et al. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 441–447. DOI: 10.1136/jnnp.2003.014910. PMID: 14966162.
64. Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H. et al. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *Am J Neuroradiol* 1991. 12: 915–921. PMID: 1950921.
65. Jolly T.A., Bateman G.A., Levi C.R. et al. Early detection of microstructural white matter changes associated with arterial pulsatility. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 782. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00782. PMID: 24302906.
66. Ekstedt J. CSF hydrodynamic studies in man. 2. Normal hydrodynamic variables related to CSF pressure and flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 345–353. DOI: 10.1136/jnnp.41.4.345. PMID: 650242.

Поступила 01.02.2019
Принята в печать 04.03.2019

Received 01.02.2019
Accepted 04.03.2019

Информация об авторах: Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., рук. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Ахметзянов Булат Митхатович — врач-рентгенолог отд. томографии Центра лучевой диагностики ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ, Москва, Россия;
Гаджиева Зухра Шарапудиновна — врач-невролог, лаборант-исследователь 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Кремнева Елена Игоревна — к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Калашникова Людмила Андреевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Larisa A. Dobrynina, D. Sci. (Med.), Head of the 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Bulat M. Akhmetzyanov, radiologist, Tomography department, Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia;
Zukhra Sh. Gadzhieva, resident in neurology, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Elena I. Kremneva, PhD (Med.), researcher, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Lyudmila A. Kalashnikova, D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, 3rd Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Marina V. Krotchenkova, D. Sci. (Med.), Head of Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia