

Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение

Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, К.В. Шамтиева, М.М. Цыпуштанова, А.Г. Макарова, В.В. Трубицына, Э.Т. Бициева, А.С. Филатов, А.А. Бырочкина, М.В. Кротенкова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Церебральная микроангиопатия (ЦМА) является распространённым заболеванием старшего и пожилого возраста с высоким вкладом в инвалидизацию и смертность.

Цель исследования: изучить пятилетнюю динамику выживаемости, когнитивных и МРТ-изменений у пациентов с ЦМА и когнитивными расстройствами (КР).

Материалы и методы. Проспективно в течение 5 лет наблюдали 54 пациента (средний возраст — $60,51 \pm 6,76$ года; из них 37 женщин) с ЦМА, КР и гиперинтенсивностью белого вещества (ГИБВ) в стадии Fazekas 2–3. Расширенное обследование прошли 22 пациента с интервалом 5 лет. Оценивали когнитивные функции с определением типа КР, диагностические МРТ-признаки ЦМА, объём ГИБВ, белого и серого вещества, цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), микроструктурные изменения мозга; уточняли взаимосвязи между когнитивными и МРТ-показателями.

Результаты. За 5 лет умерли 14% пациентов, деменция развилась у 14%. Пациенты, прошедшие двукратное обследование, имели контролируемую артериальную гипертензию. Усиление тяжести КР отмечено в домене управляющих функций мозга и памяти, с неуклонным нарастанием смешанного типа КР. Выявлено увеличение объёма ГИБВ, ЦСЖ, уменьшение объёма белого вещества, нарастание аксиальной диффузии в мозолистом теле. Объём ЦСЖ коррелировал с результатами теста Струпа и отсроченной памяти ($r = 0,803$ и $r = -0,701$ соответственно), атрофией белого вещества ($r = -0,256$), а последняя — с аксиальной диффузией в мозолистом теле ($r = -0,560$).

Выводы. ЦМА с распространённой ГИБВ сопряжена с высокой смертностью и прогрессированием деменции. Общий когнитивный уровень и МРТ-признаки имеют недостаточную чувствительность в оценке прогрессирования заболевания за 5-летний период. Показатели теста Струпа, отсроченного воспроизведения теста заучивания 10 слов и переход к смешанному типу КР отражают нарастание тяжести КР и могут использоваться для динамической оценки состояния пациентов. Ухудшение когнитивных функций в развёрнутой стадии ЦМА опосредуется атрофией и изменением циркуляции ЦСЖ.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия; болезнь мелких сосудов; когнитивные расстройства; артериальная гипертензия; проспективное исследование; смертность; деменция

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00183 (<https://rscf.ru/project/22-15-00183>).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: dobrla@mail.ru. Добрынина Л.А.

Для цитирования: Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Шамтиева К.В., Цыпуштанова М.М., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Бициева Э.Т., Филатов А.С., Бырочкина А.А., Кротенкова М.В. Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(4): 18–28.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.3>

Поступила 06.09.2022 / Принята в печать 10.10.2022 / Опубликовано 25.12.2022

Survival, cognitive functions, and brain MRI in patients with cSVD: 5-year observation

Larisa A. Dobrynina, Zukhra Sh. Gadzhieva, Elena I. Kremneva, Kamila V. Shamtieva, Maria M. Tsypushtanova, Angelina G. Makarova, Victoria V. Trubitsyna, Elina T. Bitsieva, Alexey S. Filatov, Aleksandra A. Byrochkina, Marina V. Krotenkova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Contributing to high disability and mortality, cerebral small vessel disease (cSVD) is a common condition in senior and elderly individuals.

Objective: to assess the 5-year survival as well as cognitive and MRI changes in patients with cSVD and cognitive impairment (CI).

Materials and methods. A prospective 5-year study included 54 patients (of them 37 women; mean age: 60.51 ± 6.76 years) with cSVD, CIs, and white matter hyperintensities (WMHs; Fazekas 2–3). Twenty-two subjects were followed up to assess cognitive functions and a type of CI, cSVD MRI features, WMH, white and grey matter, and cerebrospinal fluid (CSF) volume as well as microstructural brain changes and correlate cognitive and MRI parameters at 5 years timepoint after the baseline.

Results. Dementia developed in 14% of the subjects and 14% of the subjects died over a 5-year period. The subjects assessed twice had controlled hypertension (HTN). CIs worsened in the domain of executive functions and memory with mixed-type CI worsening. The follow-up showed that the WMH and CSF volume increased while the white matter volume decreased and axial diffusivity increased in the corpus callosum. The CSF volume correlated with the Stroop Test results and delayed memory ($r = 0.803$ and $r = -0.701$, respectively) and with white matter atrophy ($r = -0.256$) while the latter correlated with the axial diffusivity increased in the corpus callosum ($r = -0.560$).

Conclusion. cSVD with advanced WMHs is associated with high mortality and dementia progression. General cognition assessment and MRI scan are not enough sensitive to assess disorder progression over a 5-year period. Stroop Test and Delayed 10-Word Recall Test results and transition to mixed-type CI indicate CI worsening and, therefore, can be used for the follow-up assessment. Cognitive decline in extensive cSVD is mediated by the brain matter atrophy and altered CSF circulation.

Keywords: cerebral small vessel disease; small vessel disease; cognitive disorders; hypertension; prospective study; mortality; dementia

Source of funding. The study was supported by the Russian Science Foundation (Grant 22-15-00183; <https://rscf.ru/project/22-15-00183/>).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 1125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: dobrla@mail.ru. Dobrynina L.A.

For citation: Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kremneva E.I., Shamtieva K.V., Tsypushtanova M.M., Makarova A.G., Trubitsyna V.V., Bitsieva E.T., Filatov A.S., Byrochkina A.A., Krotenkova M.V. Survival, cognitive functions, and brain MRI in patients with cSVD: 5-year observation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(4): 18–28. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.3>

Received 06.09.2022 / Accepted 10.10.2022 / Published 25.12.2022

Введение

Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия (ЦМА; син. — болезнь мелких сосудов) — прогрессирующее заболевание, характеризующееся широким спектром патологических процессов в мелких сосудах и развитием ишемических, геморрагических и воспалительных повреждений в мозге [1].

Дифференцирование в широкой клинической практике МРТ-изменений с учётом критериев диагностики ЦМА (STRIVE) [2] показало, что ЦМА является одним из наиболее частых заболеваний у лиц старшего возраста и пожилых [3]. Распространённость её МРТ-признаков возрастает по мере старения и у лиц в возрасте 60–90 лет составляет для ГИБВ — 50–98% с темпом нарастания в среднем $0,25 \text{ см}^3$ в год, для лакун — 8–28%, для микро кровоизлияний — 5–23% [4, 5].

ЦМА вносит чрезвычайно высокий вклад в инвалидизацию и смертность [6]. ЦМА является причиной до 45% когнитивных расстройств (КР) — сосудистых и смешанных с нейродегенерацией, а также четверти инсультов, она более

чем в 2 раза увеличивает риск повторного цереброваскулярного события [2]. Оценка темпа прогрессирования ЦМА на большой когорте (1650 пациентов, средний возраст 65 лет) в додементной стадии с отсутствием инсульта показала наступление в интервале 7 лет смерти у 18,5% пациентов, деменции — у 5%, инсульта — у 4%. МРТ-сопоставления установили нарастание рисков при исходном наличии у пациентов комбинации МРТ-признаков [7]. Исследование по темпу конверсии умеренных КР (УКР) в деменцию установило годовой прирост на уровне 5,8%, т.е. 35% за 6 лет наблюдения [8].

ЦМА является заболеванием с отсутствием патогенетического лечения [9]. Профилактика ЦМА на основе контроля артериальной гипертензии (АГ) — основного фактора риска — привела к снижению частоты инсультов, но не распространённости КР [10, 11]. Сопоставление в рамках рандомизированного исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) установило отсутствие влияния лечения АГ на риск деменции [11] и сомнительное влияние на отсроченное поражение мозга — меньшее поражение белого вещества при нарастании общей атрофии [12]. Антитромботическая терапия также не показала эффективно-

сти при ЦМА и при этом повышала риск геморрагических осложнений [13].

В связи с этим крайне актуальной проблемой ЦМА является доступность чувствительных суррогатных маркеров для мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности новых методов лечения. Использование скрининговых когнитивных шкал и тестов показало их низкую чувствительность в кратко- и среднесрочной перспективе [14]. Среди МРТ-признаков наиболее близким эквивалентом КР является ГИБВ, что закреплено в классификации сосудистых КР [15]. Хотя ГИБВ чаще других МРТ-признаков используется в интервенционных исследованиях, она не имеет полных прямых причинно-следственных связей с АГ и КР. ГИБВ отсутствует в значительном числе случаев АГ и прогрессирует даже при полном контроле артериального давления (АД), хотя и в меньшей степени, чем при недостаточном контроле [11, 12, 16]. Особое место занимает «молчащая» распространённая (сливная) ГИБВ сосудистого происхождения без клинических проявлений. Её статус определён как состояние, сопряжённое с увеличенным риском будущего инсульта, КР и смертности [17], но очевидно, что ГИБВ — недостаточно чувствительный эквивалент прогрессирования клинических проявлений.

При ЦМА более сильная корреляция КР была обнаружена с изменениями микроструктуры неизменённого белого вещества (НИБВ) по результатам диффузионно-тензорной МРТ [18–20]. Ранее проведённый нами ROI-анализ в стратегических для КР областях мозга позволил уточнить

предикторы КР — аксиальную диффузию в перивентрикулярной НИБВ заднеобочной области, заднесреднем отделе мозолистого тела и среднем отделе правой цингулярной извилины — и вычислить на их основе интегративный показатель [21, 22]. Другим суррогатным маркером прогрессирования КР может быть церебральная атрофия. В критериях STRIVE (2013) [2] данный показатель впервые указан как равноправный МРТ-признак ЦМА. Это отражает высокую значимость ЦМА в развитии нейродегенерации и коморбидности с болезнью Альцгеймера [23–26] и возможности их профилактики на основе управления ЦМА [24, 27]. Недавно закончившееся 5-летнее исследование пациентов с ЦМА без инсультов показало, что атрофия является чувствительным эквивалентом прогрессирования КР [28].

Проспективное наблюдение за пациентами с ЦМА и КР с оценкой в динамике смертности, когнитивного статуса, зависимости от окружающих в повседневной жизни и установленных МРТ-маркеров КР, включая ГИБВ, состояние микроструктуры НИБВ и атрофии, позволит более точно определить чувствительные суррогатные точки прогрессирования заболевания и КР. Это является крайне важным для контроля действия факторов риска и разрабатываемых подходов в лечении ЦМА.

Цель исследования: изучить пятилетнюю динамику выживаемости, когнитивных и МРТ-изменений по диагностическим МРТ-признакам и волюмометрическим показателям компонентов мозга у пациентов с ЦМА и КР.

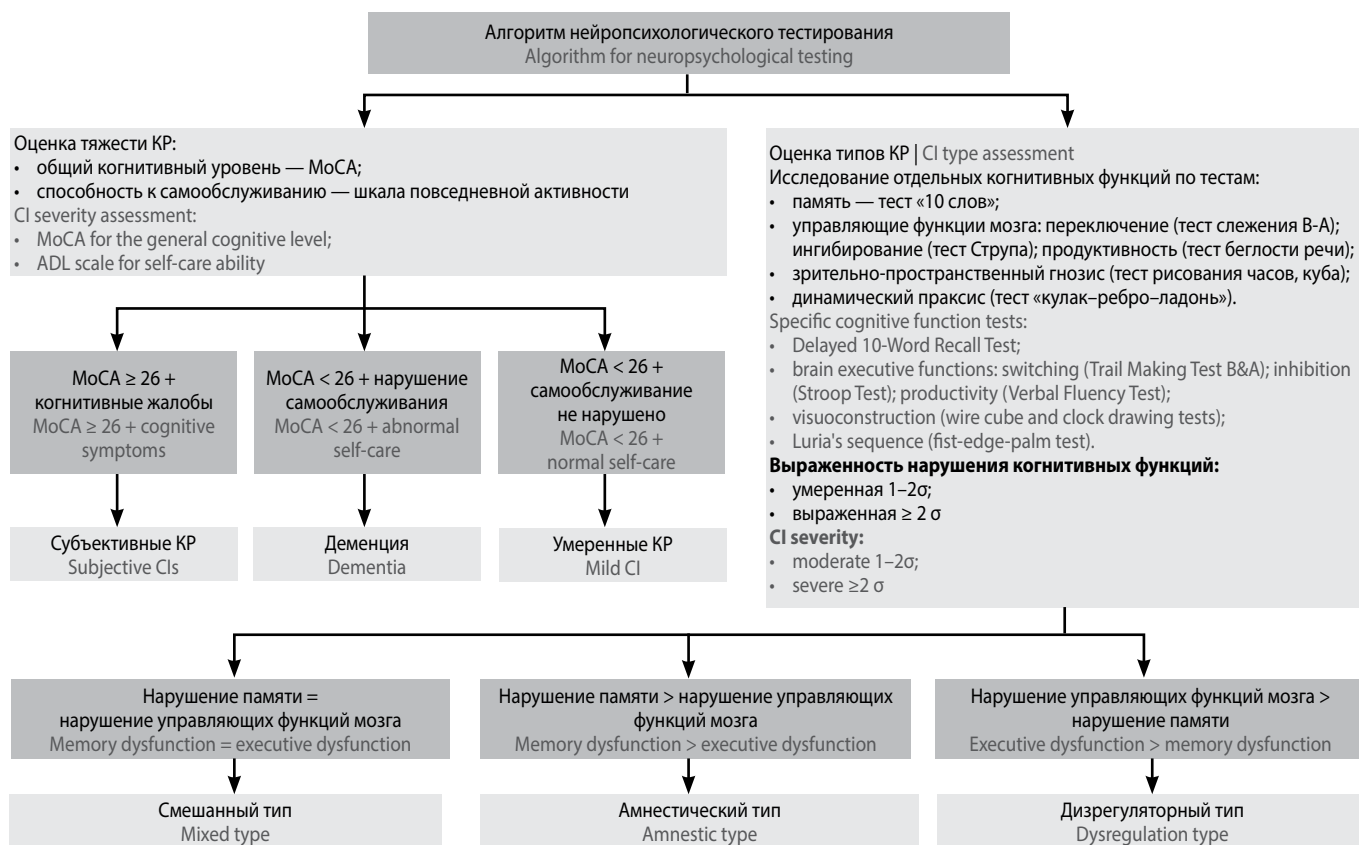


Рис. 1. Алгоритм нейропсихологического обследования и выделения тяжести и типов КР.

Fig. 1. Neuropsychological assessment and CI severity and type assessment.

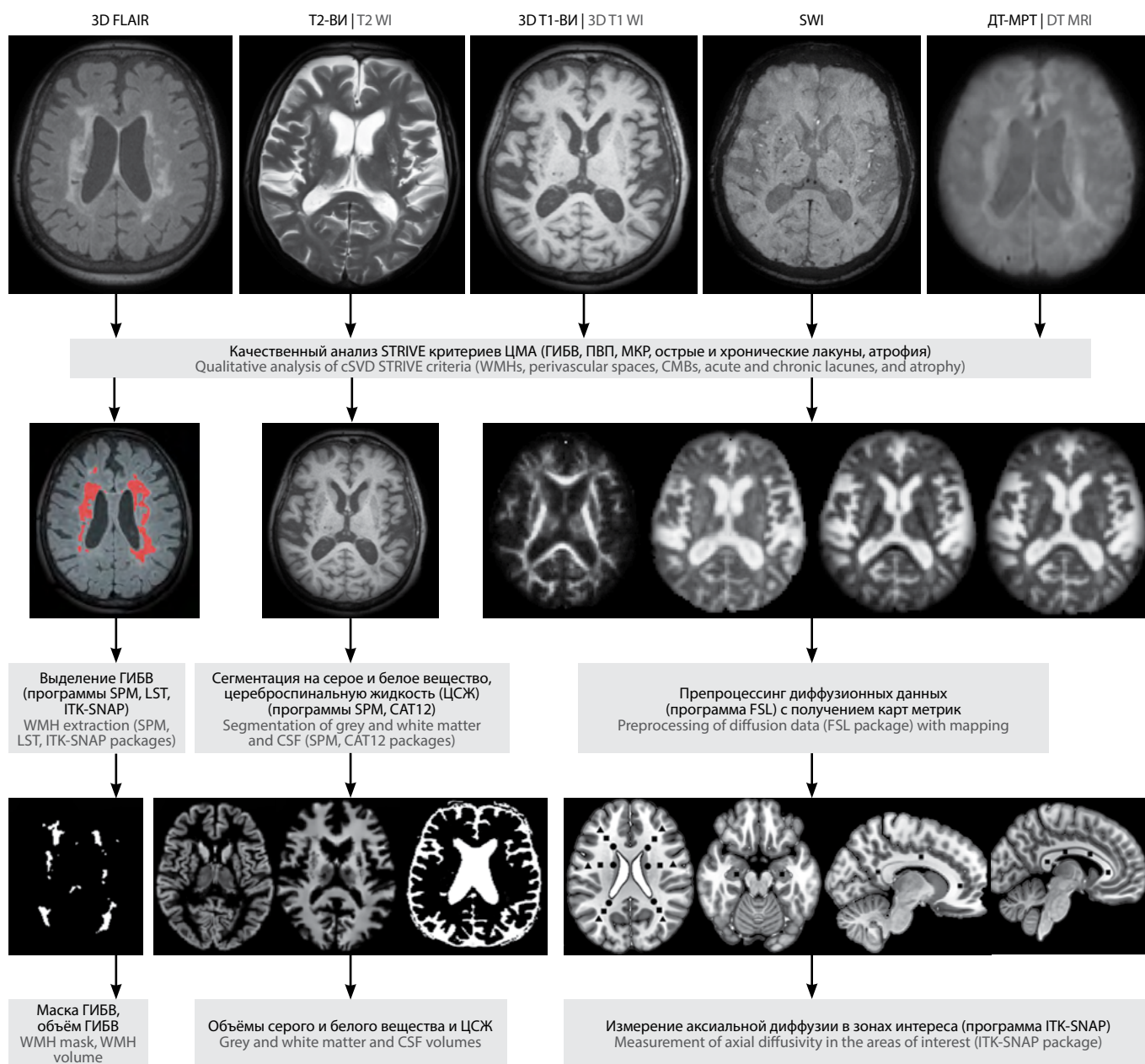


Рис. 2. Алгоритм мультимодального МРТ-обследования.

Fig. 2. Multimodal MRI scanning algorithm.

Материал и методы

Исходно 54 пациента (в том числе 37 женщин; средний возраст — $60,51 \pm 6,76$ года) с ЦМА и КР разной степени тяжести с распространённой ГИБВ стадии Fazekas (F) 2–3 в 2016–2017 гг. прошли расширенное общее обследование, включая суточное мониторирование АД (СМАД), неврологическое, нейропсихологическое и мультимодальное МРТ-обследования [29, 30].

В последующем пациенты с периодичностью в 2–3 года проходили телефонный или очный опрос. Пациентам, пришедшим на очный опрос, проводили контроль АД,

СМАД при наличии показаний, неврологическое обследование, оценку общего когнитивного уровня по тесту MoCA и зависимости от окружающих, при ухудшении состояния пациенты госпитализировались. У пациентов с УКР, установленным на предыдущем осмотре, при появлении зависимости от окружающих из-за КР диагностировалась деменция. Если пациенты по каким-либо причинам не могли приехать для осмотра, по телефону у них и их родственников уточнялись самочувствие и изменение статуса зависимости от окружающих из-за КР и возможности самостоятельного проживания. В случае смерти пациента у родственников уточнялись изменение статуса его зависимости от окружающих и возможность самостоятель-

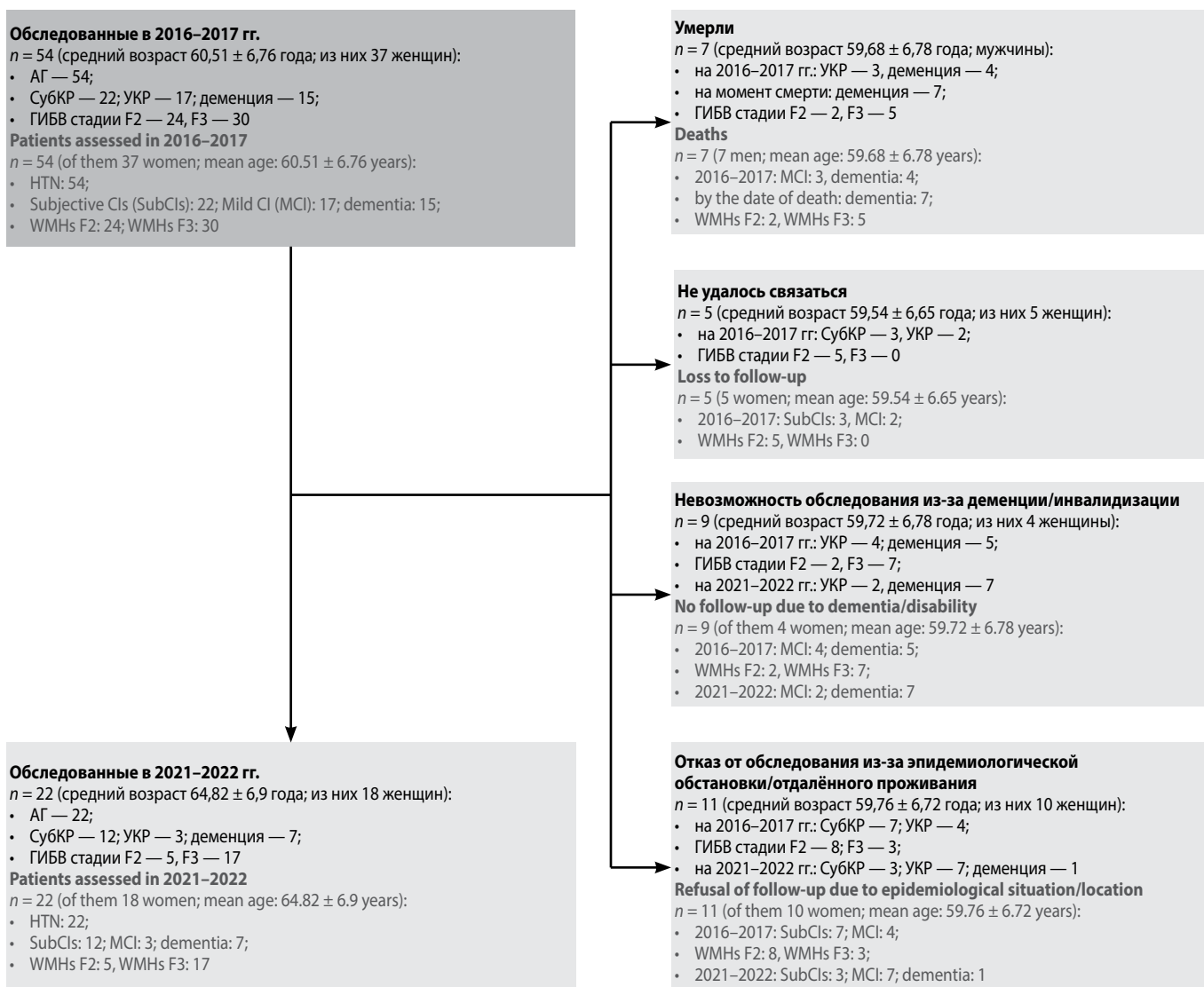


Рис. 3. Блок-схема формирования группы пациентов с ЦМА для динамического исследования.

Fig. 3. The flowchart of cSVD patient selection for follow-up.

ного проживания из-за КР на протяжении не менее 3 мес до смерти.

В 2021–2022 гг. с интервалом 5 лет от первого обследования пациенты вновь прошли телефонный опрос, был проведён сбор информации по умершим и изменившим статус зависимости от окружающих, аналогично тому, как это проводилось ранее. Способные к транспортировке и давшие информированное согласие пациенты были госпитализированы и прошли полное обследование по протоколу 2016–2017 гг.

Алгоритм нейропсихологического обследования и критерии оценки КР представлены на рис. 1.

Условия проведения МРТ-исследований были аналогичны таковым в 2016–2017 гг. [29, 30]. Методы анализа изображений представлены на рис. 2.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 2-3/16 от 27.01.2016). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения «IBM SPSS Statistics v. 23.0» («IBM Corp.») и «R v. 3.4.3» («R Foundation for Statistical Computing»). Данные представлены как *n* (%) для категориальных переменных или как среднее и его стандартное отклонение для количественных показателей. Различия между группами определяли с помощью критерия χ^2 или критерия Фишера для категориальных показателей, Т-критерия или критерия Вилкоксона для количественных показателей. Во всех случаях использовали двусторонние статистические критерии. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи показателей использовали корреляционный анализ Пирсона и Спирмена.

Результаты

Проспективное наблюдение за 54 пациентами с ЦМА и КР разной степени выраженности (субъективные КР (СубКР) — 22, УКР — 17, деменция — 15) с ГИБВ стадии F2–F3 проходило на протяжении 5 лет (рис. 3). Из наблюдения выбыли 5 пациентов из-за смены места жительства и утраты контактов. Среди 49 пациентов у 7 (14%) наступила смерть вследствие инсульта и кардиальных причин, деменция развилась у 7 (14%), что соответствует темпу смертности и прироста деменции — 2,8% в год, начиная с 60 лет.

Повторное полное расширенное обследование прошли 22 пациента из 49. Рассчитанная статистическая мощность, оценённая по критерию χ^2 , для данной группы по распределению тяжести КР составила 0,73, что указывает на возможность проведения сопоставлений для выявления закономерностей в данной группе.

Анализ амбулаторных измерений АД, дневников пациентов и двукратного СМАД на протяжении 2016–2022 гг. показал наличие у пациентов контролируемой АГ. В табл. 1 указаны демографические данные и сосудистые факторы риска у пациентов с ЦМА при включении в исследование и в динамике.

Сопоставление клинических и нейропсихологических данных, МРТ-признаков в интервале 5 лет показало ухудшение управляющих функций мозга в компоненте ингибирования (тест Струпа) и памяти (тест «10 слов», отсроченное воспроизведение) (табл. 2), что отразилось в нарастании смешанных типов КР (рис. 4).

Сопоставление МРТ-волюмометрических показателей компонентов мозга и микроструктурных предикторов КР в интервале 5 лет установило уменьшение объёма всего белого вещества и аксиальной диффузии в мозолистом теле, нарастание объёма ГИБВ и ЦСЖ (табл. 3).

Таблица 1. Демографические данные и сосудистые факторы риска у пациентов с ЦМА при динамической оценке

Table 1. Demographic data and vascular risk factors in cSVD patients based on follow-up

Показатель Parameter	Набор 2016–2017	Набор 2020–2021
	Recruitment 2016–2017 (n = 22)	Recruitment 2020–2021 (n = 22)
Возраст, годы (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Age, years (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	59,3 ± 6,4	64,8 ± 6,9
Пол, <i>n</i> (%) Sex, <i>n</i> (%)		
женский female	18 (81,8%)	
мужской male	4 (18,2%)	
АГ, <i>n</i> (%) HTN, <i>n</i> (%)	22 (100%)	
1 степени Grade 1	3 (13,6%)	
2 степени Grade 2	9 (40,9%)	
3 степени Grade 3	10 (45,5%)	
Длительность АГ, <i>n</i> (%) HTN duration, <i>n</i> (%)		
< 10 лет < 10 years	6 (27,3%)	5 (22,7%)
10–25 лет 10–25 years	11 (50%)	10 (45,5%)
> 25 лет > 25 years	5 (22,7%)	7 (31,8%)
Раннее начало АГ (< 40 лет), <i>n</i> (%)		8 (36,4%)
Early HTN onset (<40 years), <i>n</i> (%)		
Гипертонические кризы не реже 2 раз в год, <i>n</i> (%)	12 (54,5%)	0 (0%)
Hypertensive crises 2 or more times a year, <i>n</i> (%)		
Приверженность к лечению АГ после установления диагноза, <i>n</i> (%)		
Therapy compliance following HTN diagnosis, <i>n</i> (%)		
ежедневный приём daily	13 (59,1%)	19 (86,4%)
при повышении АД in BP spikes	3 (13,6%)	3 (13,6%)
короткими курсами (3–4 мес в год) short courses (3–4 times a year)	2 (9,1%)	0 (0%)
не лечился no	4 (18,2%)	0 (0%)
Количество препаратов при ежедневном приёме, <i>n</i> (%)		
Number of daily drugs, <i>n</i> (%)		
1–2	11 (50%)	7 (31,8%)
3 и более 3 or more	2 (9,1%)	12 (54,5%)
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%) Type 2 diabetes mellitus, <i>n</i> (%)		2 (9,1%)
Холестерин, ммоль/л (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Cholesterol, mmol/L (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	6,4 ± 1,0	5,8 ± 1,4
Курение, <i>n</i> (%) Smoking, <i>n</i> (%)		6 (27,3%)
Ожирение 1–2 степени, <i>n</i> (%) Obesity grades 1/2, <i>n</i> (%)	13 (59,1%)	10 (45,5%)

Таблица 2. Клинические и МРТ-проявления ЦМА в динамике

Table 2. Changes of cSVD clinical signs/symptoms and MRI signs over time

Показатель Parameter	Набор 2016–2017	Набор 2020–2021	p
	Recruitment 2016–2017 (n = 22)	Recruitment 2020–2021 (n = 22)	
МоСА, баллы (M ± SD) MoCA, points (M±SD)	25,7 ± 2,59	24,4 ± 4,29	0,17
КР, n (%) CI, n (%)	22 (100%)	22 (100%)	0,15
деменция dementia	3 (13,6%)	6 (27,3%)	
УКР MCI	6 (27,3%)	5 (22,7%)	
СубКР SubCI	13 (59,1%)	11 (50%)	
Когнитивные функции (M ± SD): Cognitive functions (M±SD):			
управляющие функции мозга: brain executive functions:			
ингибирование — тест Струпа, с inhibition: Stroop Test, sec	169,9 ± 83,7	187,0 ± 111,3	< 0,05
переключение — тест слежения В-А, с switching: Trail Making Test B&A, sec	77,8 ± 57,1	109,2 ± 93,0	0,06
продуктивность — тест беглости речи, слова productivity: Verbal Fluency Test, words	11,7 ± 3,5	13,1 ± 4,9	0,56
память — тест «10 слов», отсроченное количество memory: Delayed 10-Word Recall Test, words	6,9 ± 2,6	5,6 ± 3,0	< 0,05
зрительно-пространственный гнозис и праксис (тест рисования часов), баллы visuoconstruction: Clock Drawing Test, points	9,09 ± 1,11	8,91 ± 1,06	0,47
Психоэмоциональные нарушения, n (%): Mental disorders, n (%):			
депрессия клиническая clinical depression	9 (40,1%)	8 (36,4%)	0,97
тревога клиническая clinical anxiety	9 (40,1%)	3 (13,6%)	< 0,05
Нарушения ходьбы, n (%) Gait disorders, n (%)			
без гемипареза without hemiparesis	14 (63,6%)	15 (68,2%)	0,35
с гемипарезом with hemiparesis	1 (4,5%)	1 (4,5%)	
ГИБВ, стадии по шкале Fazekas, n (%) WMHs (Fazekas), n (%)			
F2	9 (40,9%)	5 (22,7%)	0,10
F3	13 (59,1%)	17 (77,3%)	
Лакуны, n (%) Lacunes, n (%)	17 (77,3%)	17 (77,3%)	> 0,05
Микрокровоизлияния, n (%) Cerebral microbleeds, n (%)	11 (50%)	12 (54,5%)	> 0,05

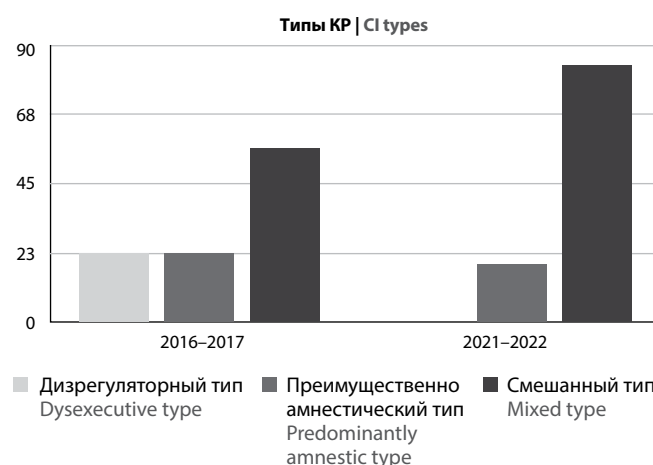
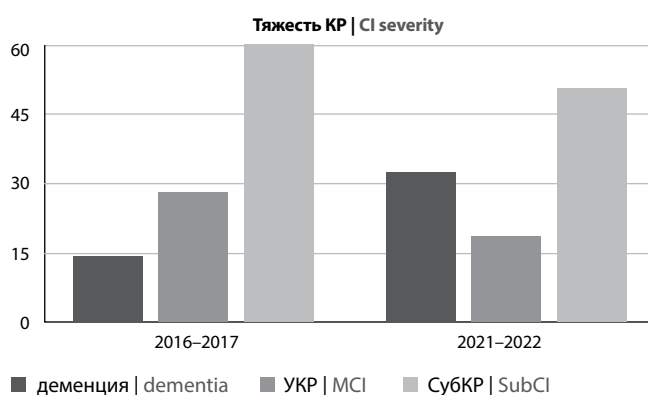


Рис. 4. Тяжесть КР и типы КР в динамике.

Fig. 4. CI severity and types based on follow-up.

Таблица 3. Количественные МРТ-изменения у больных с ЦМА в динамике ($M \pm SD$)

Table 3. Quantitative MRI changes in cSVD patients based on follow-up ($M \pm SD$)

Показатель Parameter	Набор 2016–2017 Recruitment 2016–2017 (n = 22)	Набор 2020–2021 Recruitment 2020–2021 (n = 22)	p
Объем ГИБВ, см ³ WMHs volume, cm ³	29,80 ± 20,40	36,57±21,83	<0,05
Объем всего серого вещества, см ³ Total grey matter volume, cm ³	608,88 ± 44,55	609,91±47,55	0,76
Объем всего белого вещества, см ³ Total white matter volume, cm ³	493,36 ± 41,27	460,12±45,31	<0,05
Объем цереброспинальной жидкости, см ³ CSF volume, cm ³	343,04 ± 74,50	374,57±83,71	<0,05
Аксиальная диффузия, 10 ⁻³ , мм ² /с Axial diffusivity, 10 ⁻³ , mm ² /s			
мозолистое тело corpus callosum	2,191±0,25	2,017±0,20	<0,05
цингулярная извилина cingulate gyrus	1,306±0,20	1,307±0,17	0,217

Таблица 4. Взаимосвязь значений когнитивных тестов и количественных МРТ-показателей при динамической оценке

Table 4. Correlation between the cognitive test results and the quantitative MRI findings based on follow-up

	Тест «10 слов» отсроченное воспроизведение Delayed 10-Word Recall Test	Тест Струпа Stroop Test	Объем белого вещества White matter volume	Объем ЦСЖ CSF volume	Объем ГИБВ WMH volume	Аксиальная диффузия мозолистое тело Axial diffusivity: corpus callosum
Тест «10 слов», отсроченное воспроизведение Delayed 10-Word Recall Test	1					
Тест Струпа Stroop Test	-0,792**	1				
Объем белого вещества White matter volume	0,315	-0,138	1			
Объем ЦСЖ CSF volume	-0,701**	0,803**	-0,256*	1		
Объем ГИБВ WMH volume	-0,353	0,444	-0,215	0,420	1	
Аксиальная диффузия: мозолистое тело Axial diffusivity: corpus callosum	-0,393	0,289	-0,560*	0,336	0,407	1

Примечание. *p = 0,05; **p = 0,01.
 Note. *p = 0,05; **p = 0,01.

Уточнены взаимосвязи показателей когнитивных функций и МРТ, продемонстрировавших значимые различия в интервале 5 лет (табл. 4). Установлены сильные корреляции между ухудшением когнитивных функций по тестам Струпа, отсроченному воспроизведению теста «10 слов» и объемом ЦСЖ. Также получены корреляции объема ЦСЖ с атрофией белого вещества и последней — с аксиальной диффузией в мозолистом теле.

Обсуждение

Настоящее исследование было посвящено оценке темпа прогрессирования ЦМА за 5 лет по числу умерших, приросту числа случаев деменции, а также расчёту изменений в состоянии микроструктуры НИБВ и волюмометрических показателей: ГИБВ, белого и серого вещества, ЦСЖ. За 5-летний период количество умерших

и число новых случаев деменции составили по 14%, что соответствует ежегодному приросту 2,8%. Этот показатель несколько ниже указанных в зарубежных исследованиях, где на больших выборках за 5–7 лет установлен прирост случаев деменции до 35% и смертности до 18,5%, что объясняется исходно более тяжёлым спектром КР [7, 8].

Анализ клинических данных, результатов биохимических измерений и СМАД показал, что больные на протяжении 5 лет имели контролируемую АГ. Наблюдение за изменениями когнитивного статуса и МРТ-данных пациентов с контролируемой АГ является сильной стороной нашей работы, поскольку ранее выполненные исследования в основном были нацелены на сопоставление данных пациентов с контролируемой, неконтролируемой и недостаточно контролируемой АГ [31, 32].

Продолженное наблюдение за пациентами с контролируемой АГ позволяет уточнить возможность сдерживания ЦМА при приверженности антигипертензивной терапии, а также обнаружить изменения тяжести и типов КР и изменения в мозге, не связанные с основным фактором риска механизмов прогрессирования ЦМА.

За 5 лет наблюдения пациенты не перенесли клинически значимых инсультов, число пациентов с лакунами осталось неизменённым, а у пациентов с лакунами при первом исследовании их количество в динамике не увеличилось. Осталось неизменённым и число пациентов с микрокровоизлияниями. Наши данные отличаются от результатов других авторов о нарастании числа лакун на 12–19% [33–35], а микрокровоизлияний — на 6,8–10,2% [36, 37], что, в первую очередь, может объясняться хорошим контролем АГ у наших пациентов.

Когнитивные показатели у пациентов за рассматриваемый период ухудшились. Однако статистически значимые различия установлены только в отношении компонента ингибирования управляющих функций мозга (по тесту Струпа) и памяти (тест «10 слов», отсроченное воспроизведение), что привело к увеличению доли пациентов со смешанным типом КР.

Ранее нами установлено, что формирование нейропсихологического профиля и типа КР при ЦМА зависит от степени дисбаланса между артериальным, венозным кровотоком и током ЦСЖ в рамках поддержания гомеостаза Монро–Келли [38]. Смешанный тип КР характеризуется наибольшим замедлением венозного и артериального кровотока, максимальными индексом интракраниального комплаенса, площадью водопровода и желудочков. Данные отклонения соответствуют стадии резко ограниченного комплаенса сосудов. В этих условиях поддержание гомеостаза Монро–Келли в соответствии с фазами сердечного цикла может происходить только за счёт усиленной пульсации ЦСЖ по оси сильвиев водопровод–желудочки, что может быть причиной развития внутренней атрофии и повреждения отделов мозга, расположенных вокруг [38]. Таким образом, переход к смешанному типу КР, отражая нарастание дисбаланса взаимодействия гидросред мозга, обеспечивает потенциальное взаимодействие ЦМА и дегенерации [38].

Данное предположение получило серьёзную поддержку в нынешнем проспективном наблюдении. Связь ухудшений когнитивных функций установлена только в отношении объёма ЦСЖ с тестами «10 слов», отсроченное воспроизведение ($r = -0,701$) и Струпа ($r = 0,803$). Поскольку объём серого вещества не изменился за период наблюдения, увеличенный объём ЦСЖ свидетельствует о внутренней атрофии и значимости механизмов усиленной пульсации ЦСЖ по оси сильвиев водопровод–желудочки в её развитии и повреждении окружающих отделов мозга. Выявленная слабая отрицательная корреляция объёмов ЦСЖ и белого вещества ($r = -0,256$) может также соответствовать гибели белого вещества вследствие ишемии и вклада данного процесса в развитие внутренней атрофии. Полученные нами связи указывают на опосредующую роль атрофии, что созвучно с выводами R. Ми и соавт. (2022), установивших независимую роль церебральной атрофии в развитии КР при ЦМА [28].

Установленная прямая связь между нарастанием КР у пациентов с ЦМА и объёмом ЦСЖ в условиях характерного для данной категории пациентов увеличения ударного объёма ЦСЖ на уровне водопровода мозга, повышения давления ЦСЖ в определённые фазы сердечного цикла и замедления кровотока предполагает застой периваскулярной жидкости. Это, в свою очередь, может стать причиной накопления патологических белков и снижения глимфатического транспорта, т.е. создавать условия для развития коморбидности с нейродегенеративными заболеваниями, в первую очередь болезнью Альцгеймера. Недавно была описана роль глимфатической системы в нормальном функционировании мозга [39], получены подтверждения вклада её дисфункции в развитие нейродегенеративной патологии [40], изучается её участие в развитии ЦМА [41, 42]. Мы предполагаем, что данный механизм имеет существенное значение в развитии именно смешанных форм патологии, доминирующих в структуре деменций [25, 43].

Ещё одним фактом, заслуживающим обсуждения, является выявленная обратная взаимосвязь объёма белого вещества и аксиальной диффузии в мозолистом теле ($r = -0,560$). Аксиальная диффузия характеризует степень аксонального повреждения мозга [44, 45]. Ранее нами установлена связь значений в данной зоне с нарушениями баланса кровотока и ликворотока и возможность расчета по её показателям тяжести КР [30]. В настоящем исследовании не выявлено прямой связи показателей микроструктурной целостности с результатами когнитивных тестов, что может быть обусловлено малым размером выборки. Однако нами продемонстрирована опосредованная связь показателей микроструктурной целостности с уменьшением объёма белого вещества, который снижался по мере нарастания объёма ЦСЖ. Это позволяет обсуждать роль единых механизмов в развитии атрофии белого вещества и аксональной дегенерации в мозолистом теле. Поскольку в поражении мозолистого тела ведущая роль отводится перивентрикулярной транссуляции ЦСЖ [46], можно предполагать значение нарушений гомеостаза ЦСЖ и в гибели белого вещества. Роль отёка белого вещества в поражении мозга при ЦМА с развитием его демиелинизации и дегенерации неоднократно обсуждалась в литературе [47–49], а полученные нами данные о связи увеличения объёма ЦСЖ с прогрессированием КР позволяют предполагать значение данного механизма в повреждении всего белого вещества.

Заключение

ЦМА с распространённой ГИБВ сопряжена с ростом смертности и числа случаев деменции. Общий когнитивный уровень и МРТ-признаки имеют недостаточную чувствительность в оценке прогрессирования заболевания за 5-летний период. Тест Струпа, тест «10 слов» (отсроченное воспроизведение) и переход к смешанному типу КР отражают нарастание КР и могут использоваться для динамической оценки. Количественной оценкой нарастания КР может служить изменение показателей аксиальной диффузии в мозолистом теле. ЦМА в развёрнутой стадии влияет на ухудшение когнитивных функций через церебральную атрофию и изменение циркуляции ЦСЖ.

Список источников / References

- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9(7): 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
- 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(8): 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
- Cannistraro R.J., Badi M., Eidelman B.H. et al. CNS small vessel disease: a clinical review. *Neurology.* 2019; 92(24): 1146–1156. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007654
- Maillard P., Crivello F., Dufouil C. et al. Longitudinal follow-up of individual white matter hyperintensities in a large cohort of elderly. *Neuroradiology.* 2009; 51(4): 209–220. DOI: 10.1007/s00234-008-0489-0
- Hilal S., Mok V., Youn Y.C. et al. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2017; 88(8): 669–674. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315324
- Inzitari D., Pracucci G., Poggesi A. et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ.* 2009; 339: b2477. DOI: 10.1136/bmj.b2477
- Yilmaz P., Ikram M.K., Niessen W.J. et al. Practical small vessel disease score relates to stroke, dementia, and death. *Stroke.* 2018; 49(12): 2857–2865. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022485
- Wallin A., Nordlund A., Jonsson M. et al. The Gothenburg MCI study: design and distribution of Alzheimer's disease and subcortical vascular disease diagnoses from baseline to 6-year follow-up. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36(1): 114–131. DOI: 10.2147/NDT.S352651
- Bath P.M., Wardlaw J.M. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int. J. Stroke.* 2015; 10(4): 469–478. DOI: 10.1111/IJS.12466
- Weber R., Weimar C., Blatchford J. et al. Telmisartan on top of antihypertensive treatment does not prevent progression of cerebral white matter lesions in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) MRI substudy. *Stroke.* 2012; 43(9): 2336–2342. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.648576
- Williamson J.D., Pajewski N.M., Auchus A.P. et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321(6): 553–561. DOI: 10.1001/JAMA.2018.21442
- Nasrallah I.M., Pajewski N.M., Auchus A.P. et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions. *JAMA.* 2019; 322(6): 524–534. DOI: 10.1001/JAMA.2019.10551
- Kwan J., Hafdi M., Chiang L.W. et al. Antithrombotic therapy to prevent cognitive decline in people with small vessel disease on neuroimaging but without dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; 7(7): CD012269. DOI: 10.1002/14651858.CD012269.pub2
- Lawrence A.J., Brookes R.L., Zeestraten E.A. et al. Pattern and rate of cognitive decline in cerebral small vessel disease: a prospective study. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0135523. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0135523
- 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
- Dufouil C., Chalmers J., Coskun O. et al. PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation.* 2005; 112(11): 1644–1650. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501163
- Wardlaw J.M., Debette S., Jokinen H. et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Eur. Stroke J.* 2021; 6(2): CXI–CLXII. DOI: 10.1177/23969873211027002
- Кремнева Е.И., Максимов И.И., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии: возможности и клиническое применение на примере церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020; 14(1): 33–43. Kremneva E.I., Maximov I.I., Dobrynina L.A., Krotchenkova M.V. The assessment of cerebral white matter microstructure in cerebral small vessel disease based on the diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Annals of Clinical and experimental Neurology.* 2020; 14(1): 33–43. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.4
- Pasi M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. White matter microstructural damage on diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: clinical consequences. *Stroke.* 2016; 47(6): 1679–1684. DOI: 10.1161/strokeaha.115.012065
- Raja R., Rosenberg G., Caprihan A. Review of diffusion MRI studies in chronic white matter diseases. *Neurosci. Lett.* 2019; 694: 198–207. DOI: 10.1016/J.NEULET.2018.12.007
- Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.S., Shamtieva K.V. et al. Microstructural predictors of cognitive impairment in cerebral small vessel disease and the conditions of their formation. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(9): 720. DOI: 10.3390/DIAGNOSTICS10090720
- Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К.В. и др. Прединдикторы и интегративный показатель тяжести когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122(4): 52–60.
- Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Shamtieva K.V. et al. Predictors and integrative index of severity of cognitive disorders in cerebral microangiopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022; 122(4): 52–60. (In Russ.) DOI: 10.17116/JNEURO202212204152
- 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
- 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
- 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
- Scott T.M., Bhadelia R.A., Qiu W.Q. et al. Small vessel cerebrovascular pathology identified by magnetic resonance imaging is prevalent in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a potential target for intervention. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 65(1): 293–302. DOI: 10.3233/JAD-180366
- Barnes D., Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011; 10(9): 819–828. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2
- Mu R., Qin X., Guo Z. et al. Prevalence and consequences of cerebral small vessel diseases: a cross-sectional study based on community people plotted against 5-year age strata. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2022; 18: 499–512. DOI: 10.2147/NDT.S352651
- 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; 12(4): 5–15.
- Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kalashnikova L.A. et al. 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
- Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К.В. и др. Связь нарушенной кровотока и ликворотока с повреждением стратегических для когнитивных расстройств зон мозга при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(2): 25–35.
- Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Shamtieva K.V. et al. Relations of impaired blood flow and cerebrospinal fluid flow with damage of strategic for cognitive impairment brain regions in cerebral small vessel disease. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2022; 16(2): 25–35. (In Russ.) DOI: 10.54101/ACEN.2022.2.3
- Verhaaren B.F., Vernooij M.W., de Boer R. et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension.* 2013; 61(6): 1354–1359. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430
- Godin O., Tzourio C., Maillard P. et al. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon magnetic resonance imaging study. *Circulation.* 2011; 123(3): 266–273. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961052
- Gouw A.A., van der Flier W.M., Fazekas F. et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke.* 2008; 39(5): 1414–1420. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.498535
- van Dijk E.J., Prins N.D., Vrooman H.A. et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke.* 2008; 39(10): 2712–2719. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.513176
- Schmidt R., Seiler S., Loitfelder M. Longitudinal change of small-vessel disease-related brain abnormalities. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36(1): 26–39. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.72
- Poels M.M., Ikram M.A., van der Lugt A. et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2011; 42(3): 656–661. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.607184
- Lee S.H., Lee S.T., Kim B.J. et al. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: long-term follow-up MRI study. *PLoS One.* 2011; 6(10): e25930. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0025930
- Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Ахметзянов Б.М. и др. Роль нарушенного артериального, венозного кровотока и ликворотока в формировании когнитивных расстройств при возрастзависимой церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119 (12 вып. 2): 81–88.

- Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Akhmetzyanov B.M. et al. The role of arterial, venous blood and cerebrospinal fluid flow disturbances in forming cognitive impairment in age-related cerebral microangiopathy. S.S. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119 (12vyp2): 81–88. (In Russ.) DOI: 10.17116/JNEURO201911912281
39. 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/SCITRANLMED.3003748
40. Reeves B.C., Karimy J.K., Kundishora A.J. et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Trends Mol. Med.* 2020; 26(3): 285–295. DOI: 10.1016/J.MOLMED.2019.11.008
41. Koundal S., Elkin R., Nadeem S. et al. Optimal mass transport with Lagrangian workflow reveals advective and diffusion driven solute transport in the glymphatic system. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 1990. DOI: 10.1038/s41598-020-59045-9
42. Benveniste H., Nedergaard M. Cerebral small vessel disease: a glymphopathy? *Curr. Opin. Neurobiol.* 2022; 72: 15–21. DOI: 10.1016/J.CONB.2021.07.006
43. Custodio N., Montesinos R., Lira D. et al. Mixed dementia: a review of the evidence. *Dement. Neuropsychol.* 2017; 11(4): 364–370. DOI: 10.1590/1980-57642016dn11-040005

Информация об авторах

Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., г.н.с., зав. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Гаджиева Зухра Шарипудиновна — к.м.н., н.с. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7498-4063>

Кремнева Елена Игоревна — к.м.н., врач-рентгенолог, с.н.с. отд. лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>

Шамтиева Камила Витальевна — к.м.н., н.с. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

Цыпуштанова Мария Михайловна — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4231-3895>

Макарова Ангелина Геннадьевна — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8862-654X>

Трубицына Виктория Владимировна — аспирант, врач-рентгенолог отд. лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/00000-0001-7898-6541>

Бицьева Элина Таймуразовна — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1464-0722>

Филатов Алексей Сергеевич — аспирант, врач-рентгенолог отд. лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5706-6997>

Бырочкина Александра Андреевна — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2285-2533>

Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., зав. отд. лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

44. Williams O.A., Zeestraten E.A., Benjamin P. et al. Diffusion tensor image segmentation of the cerebrum provides a single measure of cerebral small vessel disease severity related to cognitive change. *Neuroimage Clin.* 2017; 16: 330–342. DOI: 10.1016/J.NICL.2017.08.01621
45. Williams O.A., Zeestraten E.A., Benjamin P. et al. Predicting dementia in cerebral small vessel disease using an automatic diffusion tensor image segmentation technique. *Stroke*. 2019; 50(10): 2775–2782. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025843
46. Winkowski P.J., Sabisz A., Naumczyk P. et al. Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes — what do we know? *Front. Neurol.* 2018; 9: 92. DOI: 10.3389/FNTUR.2018.00092
47. Kalaria R.N., Erkinjuntti T. Small vessel disease and subcortical vascular dementia. *J. Clin. Neurol.* 2006; 2(1): 1–11. DOI: 10.3988/JCN.2006.2.1.1
48. Bardehle S., Rafalski V.A., Akassoglou K. Breaking boundaries-coagulation and fibrinolysis at the neurovascular interface. *Front. Cell Neurosci.* 2015; 9: 354. DOI: 10.3389/fncel.2015.00354
49. Shi Y., Wardlaw J.M. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vascular Neurol.* 2016; 1(3): 83–92. DOI: 10.1136/svn-2016-000035

Information about the authors

Larisa A. Dobrynina — D. Sci. (Med.), chief researcher, Head, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Zukhra Sh. Gadzhieva — Cand. Sci. (Med.), researcher, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7498-4063>

Elena I. Kremneva — Cand. Sci. (Med.), radiologist, senior researcher, Neuroradiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>

Kamila V. Shamtieva — Cand. Sci. (Med.), researcher, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

Maria M. Tsyupshanova — postgraduate student, neurologist, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4231-3895>

Angelina G. Makarova — postgraduate student, neurologist, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8862-654X>

Victoria V. Trubitsyna — postgraduate student, radiologist, Neuroradiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/00000-0001-7898-6541>

Elina T. Bitsieva — postgraduate student, neurologist, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1464-0722>

Alexey S. Filatov — postgraduate student, radiologist, Neuroradiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5706-6997>

Aleksandra A. Byrochkina — postgraduate student, neurologist, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2285-2533>

Marina V. Krotenkova — D. Sci. (Med.), Head, Neuroradiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.