



## АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ СТЕНОЗИРОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИСХОДЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Э.К. Сидорович, С.А. Лихачев, Н.И. Черненко

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск. E-mail: emili\_sidor@tut.by, sergeilikhachev@mail.ru, chernenko\_n@list.ru

УДК 616.12-009.72

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, атеросклеротическое стенозирование внутренних сонных артерий, упруго-эластические свойства, жесткость сонных артерий, цереброваскулярная реактивность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Э.К. Сидорович, С.А. Лихачев, Н.И. Черненко. Атеросклеротическое стенозирование внутренних сонных артерий: клинические проявления и исходы хронической ишемии головного мозга. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018, Т. 2. № 2. С. 377–381.

**Цель** – анализ клинических проявлений, упруго-эластических свойств сонных артерий, исходов у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) при двустороннем атеросклеротическом стенозировании внутренней сонной артерии (ВСА).

**Методы.** Обследовано 148 пациентов с ДЭП с наличием атеросклероза ВСА, наблюдавшихся в отделениях Государственного учреждения «РНПЦ неврологии и нейрохирургии». Проводились клиническое неврологическое обследование, включавшее оценку двигательных, когнитивных функций, активности повседневной жизни, магнитнорезонансную томографию головного мозга (1,5–3,0 Тл), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и транскраниальную доплерографию с оценкой упруго-эластических свойств сонных артерий (показателей эластичности, растяжимости, модулей эластичности Петерсона, Юнга), индексов сопротивления средней мозговой артерии, цереброваскулярной реактивности с применением гиперкапнической и гипokaпнической проб. Применяли методы статистической обработки с использованием пакета прикладных программ компьютерной программной системы «Statistica 8» (Version 8.0 Stat Soft Inc., США).

**Результаты.** В подгруппе пациентов с двусторонним атеросклеротическим стенозированием ВСА в отличие от лиц с односторонним поражением отмечен более высокий удельный вес пациентов с ДЭП П стадии ( $p=0,012$ ), паттерном психомоторного замедления ( $p=0,005$ ) с соответственно более выраженными двигательными по шкале Тиннети ( $p=0,018$ ), данным Рег-теста ( $p=0,03$ ) и когнитивными (по шкале MMSE,  $p=0,009$ , тесту «Таблицы Шульте»,  $p=0,018$ ) расстройствами, снижением индекса активностей повседневной жизни ( $p<0,0001$ ), кумулятивной трехлетней выживаемости ( $p=0,05$ ). У пациентов с двусторонним атеросклерозом ВСА в отличие от лиц с односторонним поражением выявлено значимое снижение эластических свойств с повышением жесткости ВСА по данным УЗИ сонных артерий, повышение индексов резистивности и пульсаторного индекса средних мозговых артерий. Установлены корреляции показателей повышения жесткости артерий с выраженностью нейровизуализационных проявлений микроангиопатии, повышение индекса вазоконстрикторной цереброваскулярной реактивности у пациентов со стенозами ВСА более 50 %.

**Заключение.** Полученные данные подтверждают взаимоотношающую связь атеросклероза ВСА и микроангиопатии головного мозга, которая осуществляется с включением механизмов снижения упруго-эластических свойств экстракраниальных артерий, повышения индексов резистивности и пульсаторного индекса констрикторной цереброваскулярной реактивности интракраниальных артерий, что определяет более значительную выраженность клинических и нейровизуализационных проявлений, неблагоприятные исходы ДЭП у пациентов с двусторонним атеросклерозом ВСА.

## ATHEROSCLEROTIC INTERNAL CAROTID ARTERIES STENOSIS: CLINICAL MANIFESTATIONS AND OUTCOMES OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

E.K. Sidorovich, S.A. Likchachev, N.I. Chernenko

Republican Research and Practical Centre of Neurology and Neurosurgery

**Key words:** chronic cerebral ischemia, internal carotid arteries atherosclerotic stenosis, elastic properties, carotid artery hardening, cerebrovascular reactivity.

**FOR REFERENCES.** E.K. Sidorovich, S.A. Likchachev, N.I. Chernenko. Atherosclerotic Internal Carotid Arteries Stenosis: Clinical Manifestations and Outcomes of Chronic Cerebral Ischemia. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018, vol. 2, № 2, pp. 377–381.



**The aim:** to study the clinical manifestations, elastic properties of the carotid arteries and the outcomes in the patients with chronic cerebral ischemia (CCI) and the internal carotid artery (ICA) bilateral atherosclerotic stenosis.

**Methods.** 148 patients with CCI and ICA atherosclerosis were at the Republican Research and Practical Centre of Neurology and Neurosurgery departments. Assessment of motor and cognitive functions, daily life activity, cerebral magnetic resonance tomography (1.5–3.0 T), ultrasound examination of the brachiocephalic arteries and transcranial dopplerography data was carried out. Middle cerebral artery resistance and cerebrovascular reactivity indices using hypercapnic and hypocapnic tests were evaluated. The information was analyzed using a computer program for statistical processing Statistica 8 (Version 8.0 Stat Soft Inc., USA).

**Results.** A higher proportion of patients with CCI II stage ( $p=0,012$ ) and psychomotor slowing pattern ( $p=0,005$ ) with pronounced motor and cognitive impairment was identified in the group of patients with bilateral ICA stenosis versus the patients with unilateral ICA atherosclerosis. The everyday life activity index and cumulative three-year survival rate were decreased ( $p > 0,05$ ) in the patients with bilateral ICA stenosis. A significant decrease in the carotid arteries elastic properties and the increase in middle cerebral arteries resistance indices were found in the patients with ICA bilateral atherosclerosis. Increased ICA hardening correlated with the severity of microangiopathy neuroimaging manifestations. An increase in the vasoconstrictive cerebrovascular reactivity index in patients with ICA stenosis over 50 % was established.

**Conclusion** The obtained data confirm the relationship between ICA atherosclerosis and cerebral microangiopathy which is attributable to extracranial carotid artery hardening and intracranial arteries resistance increase. Mutual aggravation of macro- and microangiopathy may be one of the explanations of more expressed clinical and neuroimaging manifestations, unfavorable outcomes in the CCI patients with ICA bilateral atherosclerosis.

Хроническая ишемия головного мозга (ГМ) (далее – дисциркуляторная энцефалопатия – ДЭП по классификации, разработанной в Институте неврологии АМН СССР [14]) представляет значимую медико-социальную проблему в связи с распространенностью, высоким риском развития деменции, двигательных нарушений, что приводит к выраженному нарушению жизнедеятельности, повышению смертности лиц пожилого возраста [10]. ДЭП характеризуется прогрессирующим многоочаговым и /или диффузным поражением ГМ [10, 15].

Основными патогенетическими механизмами ДЭП при атеросклерозе внутренних сонных артерий (ВСА) являются гипоперфузия ткани ГМ и артерио-артериальная микроэмболия [8]. Данные о роли микроэмболических сигналов из нестабильных атеросклеротических бляшек ВСА в развитии поражения белого вещества при хронической ишемии ГМ противоречивы [1]. Многоочаговое поражение, обусловленное гипоперфузией ГМ при атеросклероз артерий крупного и среднего калибра, заключается в развитии ИМ в зонах водоразделов бассейнов кровоснабжения артерий ГМ, которые в зависимости от локализации могут проявляться клинически – эпизодами инсультов или оставаться «немыми». Гипоперфузия по данным ПЭТ определяет также диффузное поражение белого вещества ГМ [3].

Установлено, что наиболее ранним фактором патогенеза хронической ишемии ГМ является индуцированная гипоксией и оксидантным стрессом эндотелиальная дисфункция, которая в свою очередь приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, нарушению цереброваскулярной реактивности (ЦВР) [11]. Вследствие нарушения ЦВР глубокие перфорирующие и пиальные артерии не могут адаптировать церебральную перфузию под метаболические нужды ткани ГМ. При этом снижается возможность микрососудов к функциональной вазодилатации при увеличении гипоперфузионных нарушений, а также при когнитивной нагрузке,

требующей так называемой функциональной гиперемии, что играет важную роль в формировании клинических и морфологических нарушений при ДЭ [6].

Однако механизмы развития гипоперфузии ГМ при стенозах ВСА остаются не до конца изученными. По мнению большинства исследователей когнитивные нарушения у пациентов с каротидным стенозом связаны преимущественно с микроангиопатией (МАП) ГМ, обусловленной в первую очередь артериальной гипертензией [15].

Связь атеросклероза (АС) ВСА и МАП до сих пор остается предметом дискуссии: от мнения о том, что АС ВСА – «невинный свидетель» проявлений МАП в ГМ до понимания важной роли сочетанного влияния обоих факторов. Особый интерес представляют результаты немногочисленных исследований о связи атеросклеротического поражения с повышением упруго-эластических свойств/жесткости сонных артерий и гиперинтенсивностью белого вещества при МРТ ГМ [2, 5].

Целью настоящего исследования явился анализ клинических проявлений, упруго-эластических свойств сонных артерий, исходов у пациентов с ДЭП с двусторонним атеросклеротическим стенозированием ВСА.

## Методы

За период с 2009 по 2012 год обследовано 148 пациентов с ДЭП с наличием АС ВСА (87 мужчин, 61 женщин в возрасте 62,5 /58,0; 69,0/ лет), наблюдавшихся в амбулаторно-поликлиническом и стационарных отделениях Государственного учреждения «РНПЦ неврологии и нейрохирургии». ДЭП I стадии диагностировали у 83 (56,1 %), ДЭП II стадии – у 65 (43,9 %) пациентов. Дизайн исследования – рандомизированное, продольное, проспективное, контролируемое в параллельных группах.

Пациентам с ДЭП проводилось клиническое неврологическое обследование, включавшее оценку двигательных функций, в том числе с применением шкалы двигательной активности пожилых Тиннети,



определением быстроты движений кисти и пальцев с выполнением теста с 9-ю кольшками (nine-hole peg test – «Peg-тест», выявлением постуральных нарушений при выполнении динамической стабильности. Психологическое тестирование включало использование краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), методик запоминания 10 слов (Лурия), отыскивания чисел на таблицах Шульте, простую реакцию выбора, тест рисования часов, сокращенный аналог части Б Trail Making теста (TMT-Б), оценку мышления (концептуализацию) в тесте «Выделение существенных признаков»; беглости речи. Для оценки активности повседневной жизни применяли Ноттингемский расширенный индекс активностей повседневной жизни.

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий выполнялось на аппаратах HD11XE (Philips), Acuson Cypress (Siemens) по стандартной методике. Исследовали локальную жесткость общей сонной артерии (ОСА). Артериальное давление (АД) измеряли методом Короткова на плече, рассчитывали пульсовое давление  $\Delta P$  ( $\Delta P = САД - ДАД$ , где  $\Delta P$  разность между систолическим артериальным давлением – САД и диастолическим артериальным давлением – ДАД). Общую сонную артерию (ОСА) сканировали в В – режиме на участке 20 мм до бифуркации ОСА при перпендикулярном расположении датчика к артерии. При оптимальной визуализации ОСА в продольном сечении производили измерение систолического (Ds) и диастолического (Dd) диаметров ОСА в М – режиме, рассчитывали разницу диаметров ( $\Delta D$ ) по формуле  $\Delta D = D_s - D_d$ . С учетом полученных данных рассчитывали показатели локальной жесткости артерий: эластичность ( $E = \Delta D / \Delta P$ ), растяжимость ( $D - \text{distensibility}$ ,  $D = \Delta D / (\Delta P \times Dd)$ ), модули эластичности Петерсона ( $E_p = (\Delta P \times Dd) / \Delta D$ ) и Юнга ( $E_y = (\Delta P \times Dd) / (\Delta D \times h$ , где  $h$  – толщина стенки сосуда) [12].

При проведении транскраниального дуплексного сканирования использовали секторный датчик с частотой сканирования 2–4 МГц, Автоматически определялись стандартные гемодинамические параметры средних мозговых артерий (СМА), в том числе RI – индекс резистивности, PI – пульсаторный индекс. Для оценки ЦВР использовали функциональные дилататорные и вазоконстрикторные нагрузочные тесты: гиперкапническую пробу с задержкой дыхания и гипокапническую пробу с гипервентиляцией (выполнением форсированных дыхательных движений) в течении 1 минуты. Рассчитывали

индексы реактивности (ИР) для вазодилататорного и вазоконстрикторного тестов по формулам  $ИР_1 = TAMX_2 / TAMX_1$  и  $ИР_2 = TAMX_1 / TAMX_2$ , где  $ИР_1$  – индекс вазодилататорной реактивности,  $ИР_2$  – индекс вазоконстрикторной реактивности СМА,  $TAMX_1$  – исходная усредненная по времени максимальная скорость кровотока по СМА,  $TAMX_2$  – повторная регистрация TAMX после выполнения тестов [4].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) ГМ (1,5 Тл и 3,0 Тл) проводилась с соблюдением стандартного протокола исследования ГМ. Гиперинтенсивность белого вещества при МРТ/КТ ГМ оценивалась с учетом шкалы Fazekas (1993). Степень выраженности и распространенности очагов повышенной интенсивности сигнала глубинного вещества ГМ оценивали в баллах [7].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием параметрических и непараметрических методов, в том числе методов описательной статистики. Количественные признаки характеризовали медианой (Me), нижним (25 процентиль) и верхним (75 процентиль) квартилями [LQ; UQ] в

**Таблица 1 – Основные клинические характеристики и кумулятивная трехлетняя выживаемость пациентов с ДЭП в зависимости от распространенности атеросклероза ВСА**

Показатели	Подгруппы пациентов		p
	С односторонним стенозированием ВСА, n=65	С двусторонним стенозированием ВСА, n=83	
Удельный вес пациентов с ДЭП II стадии, абс. (%)	21 (32,3)	44 (53,0)	$\chi^2=6,34$ $p=0,012^1$
Ноттингемский расширенный индекс активностей повседневной жизни (баллы), Me (LQ; UQ)	20,0 (20,0; 20,0)	20,0 (17,0; 20,0)	U=1564,0 $p<0,0001^2$
Оценка двигательной активности			
Шкала Тиннети (баллы), Me (LQ; UQ)	28,0 (26,0; 28,0)	27,0 (25,0; 28,0)	U=1965,0 $p=0,018^2$
Peg – тест (сек.), Me (LQ; UQ)	24,5 (23,0; 28,0)	27,5 (24,5; 31,0)	U=165,0 $p=0,03^2$
Число пациентов с паттерном психомоторного замедления, абс. (%)	20/51 (39,2)	30/44 (68,2)	$\chi^2=7,95$ $p=0,005^1$
Показатели психометрического тестирования			
Среднее время, затраченное на таблицы Шульте (сек.), Me (LQ; UQ)	51,6 (44,4; 60,8)	60,0 (47,4; 65,2)	U=803,0 $p=0,018^2$
MMSE (баллы), Me (LQ; UQ)	27,0 (26,0; 28,0)	27,0 (25,0; 28,0)	U=1926,0 $p=0,009^2$
Результаты проспективного наблюдения			
Кумулятивная трехлетняя выживаемость (%)	92,2	84,2	$p_{\text{LogRank}}=0,05^3$

Примечания: 1 – статистическая значимость различия по критерию  $\chi^2$ ; 2 – статистическая значимость различия по Mann-Whitney U Test. 3 – статистическая значимость различия по Log-Rank test WW.



случае распределения отличного от нормального. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ компьютерной программной системы «Statistica 8» (Version 8.0 Stat Soft Inc., США).

## Результаты

В подгруппе пациентов с двусторонним атеросклеротическим стенозированием ВСА отмечен более высокий удельный вес лиц с ДЭП II стадии ( $p=0,012$ ), было статистически значимо снижена двигательная активность согласно данным шкалы Тиннети ( $p=0,018$ ), отмечено замедление движений кисти и пальцев при выполнении Ред – теста левой рукой ( $p=0,03$ ), был более высоким удельный вес лиц с паттерном психомоторного замедления согласно увеличению среднего времени пострального ответа при динамической стабилотметрии ( $p=0,005$ ). Это нашло отражение в значимом снижении баллов Ноттингемского расширенного индекса активности повседневной жизни у пациентов с двусторонним стенозированием ВСА ( $p<0,0001$ ).

При проведении тестирования по шкале MMSE у пациентов с двусторонним стенозированием ВСА отмечено более значимое снижение суммарного балла шкалы ( $p=0,009$ ), причем согласно результатам оценки времени, затраченного на таблицы Шульте, наиболее значимо нарушалось внимание ( $p=0,018$ ).

Как видно из таблицы 2, у пациентов с двусторонним стенозированием ВСА отмечено значимое снижение эластичности и растяжимости, повышение жесткости сонных артерий (модулей эластичности Петерсона и Юнга) при проведении дуплексного сканирования общей сонной артерии, повышены индекс резистивности (RI) и пульсаторный индекс (PI) СМА при транскраниальной доплерографии ( $p<0,05$ ). Удельный вес пациентов с артериальной гипертензией (АГ), в том числе с различными степенями АГ, не различался в подгруппах с одно- и двусторонним стенозированием ВСА ( $p>0,05$ ) соответственно, что подтверждает связь повышения жесткости сонных артерий с распространенностью атеросклеротического поражения ВСА.

В то же время проведение корреляционного анализа Спирмена (Spearman rank correlation,  $r_s$ ) позволило выявить связь повышения упруго-эластических свойств сонных артерий и индекса резистивности и пульсаторного индекса СМА с проявлениями МАП на МРТ ГМ. Установлена корреляционная взаимосвязь степени выраженности и распространенности очагов повышенной интенсивности сигнала на МРТ ГМ (в баллах) с

индексом пульсации ( $r_s=-0,50$ ,  $p=0,0003$ ), показателями эластичности экстракраниальных артерий (ЭКА) ( $r_s=-0,48$ ,  $p=0,0006$ ), растяжимости ( $r_s=-0,43$ ,  $p=0,002$ ), модулем эластичности Петерсона ( $r_s=0,43$ ,  $p=0,002$ ), модулем эластичности Юнга ( $r_s=0,48$ ,  $p=0,0003$ ). Выраженность лейкоареоза ГМ (в баллах) коррелировала с индексами RI ( $r_s=0,51$ ,  $p=0,026$ ) и PI ( $r_s=0,51$ ,  $p=0,025$ ). При сравнении вазодилататорного индекса ЦВР – ИР<sub>1</sub> у пациентов с уровнем стеноза ВСА более 50 % (1,26 / 1,22; 1,29/) и менее 30 % (1,26 / 1,22; 1,35/) не было выявлено статистически значимых различий ( $U=27,0$ ,  $p=0,74$ ). В то же время вазоконстрикторный индекс ЦВР-ИР<sub>2</sub> был значимо выше у пациентов с уровнем стеноза ВСА более 50 % (1,75/1,498; 1,79/ в сравнении с 1,37 / 1,28; 1,47/ у пациентов с менее выраженным стенозированием ВСА ( $U=21,0$ ,  $p=0,039$ ).

## Обсуждение

Таким образом, у пациентов с ДЭП установлена связь двустороннего атеросклероза стенозирования ЭКА с более выраженными двигательными и когнитивными нарушениями, снижением упруго-эластических свойств ЭКА, которые, в свою очередь, коррелировали с нейровизуализационными проявлениями МАП в ГМ. Полученные результаты подтверждают данные ряда последних исследований о снижении упруго-эластических свойств крупных артерий при их атеросклерозном поражении, связи жесткости ЭКА с

Таблица 2 – Результаты анализа показателей упруго-эластических свойств общей сонной артерии у пациентов с ДЭП в зависимости от распространенности атеросклероза ВСА

Показатель	Подгруппы пациентов		p
	С односторонним стенозированием ВСА, n=65	С двусторонним стенозированием ВСА, n=83	
Эластичность ОСА (E), Me /LQ; UQ/	0,01 /0,008; 0,013/	0,007 /0,005; 0,01/	U=177,0, p=0,036 <sup>2</sup>
Растяжимость (D), Me /LQ; UQ/	0,06 /0,04; 0,078/	0,04 /0,03; 0,05/	U=171,0, p=0,018 <sup>2</sup>
Модуль эластичности Петерсона, мм рт. ст., Me /LQ; UQ/	583,0 /412,0; 758,9/	890,0 /694,0; 1048,1/	U=180,0, p=0,036 <sup>2</sup>
Модуль эластичности Юнга, мм рт. ст./см, Me /LQ; UQ/	483,4 /369,8; 594,2/	773,7 /605,0; 092,9/	U=157,0, p=0,01 <sup>2</sup>
СМА IR, Me /LQ; UQ/	0,53 /0,5; 0,59/	0,57 /0,5; 0,7/	U=174,0, p=0,026 <sup>2</sup>
СМА PI, Me /LQ; UQ/	0,79 /0,67; 0,89/	0,93 /0,75; 1,14/	U=176,0, p=0,03 <sup>2</sup>
ИР <sub>1</sub>	1,24 /1,18; 1,36/	1,31 /1,24; 1,35/	U=121,5, p=0,35 <sup>2</sup>
ИР <sub>2</sub>	1,47 /1,37; 1,65/	1,41 /1,21; 1,67/	U=109,0, p=0,31 <sup>2</sup>

Примечания: 1 – статистическая значимость различия по критерию Yates corrected Chi-square  $\chi^2$ , 2 – статистическая значимость различия по Mann-Whitney U Test, 3 – статистическая значимость различия по критерию Fisher exact p, one-tailed, 4 – статистическая значимость различия по критерию  $\chi^2$ .



повышением интенсивности белого вещества ГМ при нейровизуализации [2, 5]. Механизмы данной связи продолжают обсуждаться. Большое внимание уделяется гемодинамическому стрессу при ускорении пульсовой волны в интракраниальных артериях вследствие снижения упруго-эластических свойств ЭКА («эффект цунами»), приводящему к усилению МАП в головном мозге [13]. Определенное влияние оказывает также обратное воздействие гипертрофического ремоделирования, увеличения тонуса, повышения амплитуды отраженной волны малых сосудов на снижение упруго-эластических свойств крупных артерий [2]. У пациентов с атеросклеротическим стенозированием ВСА более 50 % отмечено более выраженное нарушение ЦВР в направлении повышения вазоконстрикторного  $IP_2$  при относительно сохранном вазодилататорном резерве церебральных артерий, что вероятно отражает характер ремоделирования церебральных артерий при атеросклерозе ЭКА, подобно тому, как это описано у пациентов с АГ [9].

Таким образом, установлена зависимость выраженности клинических проявлений, повседневной жизненной активности и кумулятивной трехлетней

выживаемости пациентов с ДЭП от распространенности АС ВСА. Подтверждено влияние распространенного атеросклерозного поражения артерий на повышение жесткости сонных артерий, а жесткости артерий, в свою очередь, на состояние микрососудов с усугублением МАП. Взаимоотягощающее влияние жесткости сонных артерий при атеросклерозе и повышения сосудистого сопротивления интракраниальных артерий при МАП может быть одним из факторов, определяющих более значительную выраженность клинических и нейровизуализационных проявлений, неблагоприятные исходы ДЭП у пациентов с двусторонним атеросклерозом ВСА.

**Источник финансирования:** Исследование выполнено в рамках инновационного проекта по теме: «Разработать и внедрить способ ранней диагностики, схемы дифференцированного лечения сосудистой деменции» (№ гос. регистрации 20093127 от 17.11.2009).

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### References:

- [1] Berman S.E., Wang X., Mitchell C.C., Kundu B., Jackson D.C., Wilbrand S.M., Varghese T., Hermann B.P., Rowley H.A., Johnson S.C., Dempsey R.J. The relationship between carotid artery plaque stability and white matter ischemic injury. *Neuroimage Clin*, 2015, vol. 9, pp 216–222. doi: 10.1016/j.nicl.2015.08.011.
- [2] Brisset M., Boutouyrie P., Pico F. Large-vessel correlates of cerebral small-vessel disease. *Neurology*, 2013, vol. 80, № 7, pp. 662–669. doi: 10.1212/WNL.0b013e318281ccc2.
- [3] De Reuck J., Santens P., Strijckmans K., Lemahieu I. European task force on age related white matter changes. Cobalt-55 positron emission tomography in vascular dementia: significance of white matter changes. *J Neurol Sci*, 2001, vol. 193, № 1, pp. 1–6.
- [4] Gajdar B.V., Parfenov V.E., Svistov D.E. Ocenka reaktivnosti mozgovogo krovotoka s primeneniem ul'trazvukovykh metodov diagnostiki [Evaluation of cerebral blood flow reactivity using ultrasound diagnostic methods]. *Ul'trazvukovaja dopplerovskaja diagnostika sosudistykh zabolevanij* [Doppler ultrasound diagnosis of vascular diseases]. M.: Vidar, 1998. pp. 241–248. (in Russian).
- [5] Hajdarević D.S., Pavlović A.M., Smajlović D., Podgorac A., Jovanović Z., Medjedović T.S., Sternić N.C. Carotid artery wall stiffness is increased in patients with small vessel disease: A case-control study. *Srp Arh Celok Lek*. 2016, vol. 44, № 1–2, pp. 6–9.
- [6] Isozaki M., Kataoka H., Fukushima K., Ishibashi-Ueda H., Yamada N., Iida H., Iihara K. Silent ischemic lesion laterality in asymptomatic internal carotid artery stenosis relates to reduced cerebral vasoreactivity. *Surg Neurol Int*. 2017, vol. 8, № 6. doi: 10.4103/2152-7806.198733.
- [7] Jahno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Sopostavlenie klinicheskikh i mpt-dannykh ppi discirkuljatornoj jencefalopatii. soobshhenie 2: kognitivnye narusheniya [Comparison of clinical and MRI data in the discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment]. *Nevrol zhurnal*, 2001, № 3, pp. 10–19. (in Russian).
- [8] Jellinger K. A. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment—a critical update. *Front Aging Neurosci*, 2013, vol. 5, pp. 1–19. doi: 10.3389/fnagi.2013.00017.
- [9] Kulikov V.P., Kuznecova D.V., Zarja A.N. Cerebrovaskuljarnaja i kardiovaskuljarnaja SO2-reaktivnost' v patogeneze arterial'noj gipertenzii [Role of cerebrovascular and cardiovascular CO<sub>2</sub>-reactivity in the pathogenesis of arterial hypertension]. *Arterial'naja gipertenzija*, 2017, vol. 23, № 5, pp. 433–446. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-433-446. (in Russian).
- [10] Levin O. S. Discirkuljatornaja jencefalopatija: anahronizm ili klinicheskaja real'nost'? [Discirkuljatorny encephalopathy: anachronism or clinical reality?]. *Sovrem terapija v psihiatrii i nevrologii*, 2012, № 3. pp. 40–46. (in Russian).
- [11] Lin J., Wang D., Lan L., Fan Y. Multiple Factors Involved in the Pathogenesis of White Matter Lesions [electronic resource]. *Biomed Res Int*, 2017, 9372050. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5339523/>. doi: 10.1155/2017/9372050.
- [12] Nikitin Ju.P., Lapickaja I.V., Arterial'naja zhestkost': pokazateli, metody opredelenija i metodologicheskie trudnosti [Arterial stiffness: indicators, methods of determination and methodological difficulties]. *Kardiologija*, 2005, vol. 45, № 11. pp. 113–120. (in Russian).
- [13] Saji N., Toba K., Sakurai T. Cerebral Small Vessel Disease and Arterial Stiffness: Tsunami Effect in the Brain? *Pulse*, 2016, vol. 3, № 3–4, pp.182–189. doi: 10.1159/000443614.
- [14] Shmidt E.V., Maksudov G.A. Klassifikacija sosudistykh porazhenij golovnogo i spinnogo mozga [Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord]. *Jurn nevrologii i psihiatrii im S.S. Korsakova*, 1971, № 1. pp. 3–11. (in Russian).
- [15] Thal D.R., Grinberg L.T., Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Exp Gerontol*, 2012, vol. 47, № 11, pp. 816–824.

Поступила 18.07.2018