

ГИПЕРИНТЕНСИВНОСТЬ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ 40–59 ЛЕТ И ФАКТОРЫ РИСКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Гнедовская Е.В., Кравченко М.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н., Загидуллин Т.Р., Байдина Е.В., Пирадов М.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Резюме. Введение. Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) — нейровизуализационный возраст-зависимый феномен, наличие которого у лиц с артериальной гипертензией (АГ) ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска. Распространенность ГИБВ, его взаимосвязь с факторами риска цереброваскулярной патологии (ЦВП) в среднем возрасте требует уточнения. **Цель:** оценить частоту встречаемости феномена ГИБВ у трудоспособных лиц в возрасте 40–59 лет и установить факторы риска цереброваскулярных нарушений, ассоциирующихся с его развитием. **Материал и методы.** Обследована когорта из 376 лиц — 156 (41,5%) мужчин и 220 (58,5%) женщин; средний возраст $49,7 \pm 5,0$ лет, сформированная при скрининге открытой популяции в возрасте 40–59 лет. Изучена частота встречаемости факторов сердечно-сосудистого и цереброваскулярного риска с помощью анкеты-опросника и по результатам клинко-лабораторного и инструментального обследования, включая МРТ головного мозга (1 Тл). Рассчитывали отношение шансов (ОШ) наступления события и 95% доверительный интервал. **Результаты.** Отмечена значительная распространенность факторов риска в популяции лиц 40–59 лет, в том числе АГ — 46,7%, повышенный индекс массы тела (ИМТ) — 60,6%, дислипидемия (до 39%), метаболический синдром — 21,5%, увеличение комплекса интима-медиа — 57,2%, атеросклеротические бляшки — 49,7%. ГИБВ выявлена у 32% (120) обследованных. Установлена ассоциация наличия и выраженности ГИБВ с возрастом, наличием и тяжестью АГ, а также суммарной обремененностью факторами сосудистого риска. Наиболее значимыми факторами, сопряженными с формированием ГИБВ у лиц 40–59 лет, являются АГ (ОШ 3,35), атеросклероз брахиоцефальных артерий (ОШ 1,79) и гипергликемия (ОШ 1,36). **Заключение.** У трудоспособного населения мегаполиса (Москва) в возрасте 40–59 лет наблюдается широкая распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, что ассоциируется с ускоренным формированием ГИБВ. Значимыми факторами, ассоциированными с ГИБВ, являются АГ, атеросклероз брахиоцефальных артерий, гипергликемия, а также дислипидемия, метаболический синдром. Раннее выявление и коррекция перечисленных модифицируемых факторов риска необходимы для предотвращения развития и прогрессирования церебрального поражения.

Ключевые слова: гиперинтенсивность белого вещества, цереброваскулярные факторы риска, артериальная гипертензия, гипергликемия, метаболический синдром, цереброваскулярная патология.

Для цитирования: Гнедовская Е.В., Кравченко М.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н., Загидуллин Т.Р., Байдина Е.В., Пирадов М.А. Гиперинтенсивность белого вещества головного мозга у лиц в возрасте 40–59 лет и факторы риска цереброваскулярной патологии. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(5):36–44. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-5-36-44

Для корреспонденции: Гнедовская Е.В. — e-mail: gnedovskaya@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Гнедовская Е.В., <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>; e-mail: gnedovskaya@mail.ru

Кравченко М.А., <https://orcid.org/0000-0001-5187-5518>; e-mail: e-mailik@yandex.ru

Кротенкова М.В., <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>; e-mail: krotenkova_mrt@mail.ru

Сергеева А.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2481-4565>; e-mail: lavrentevan@mail.ru

Загидуллин Т.Р., <https://orcid.org/0000-0002-9152-2247>; e-mail: timur-z@yandex.ru

Байдина Е.В., <https://orcid.org/0000-0001-5911-5855>; e-mail: kbaydina@mail.ru

Пирадов М.А., <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>; e-mail: dir@neurology.ru

WHITE MATTER HYPERINTENSITY IN MIDDLE-AGE ADULTS (40–59 YEARS) AND RISK FACTORS FOR CEREBROVASCULAR DISEASE

Gnedovskaya E.V., Kravchenko M.A., Krotenkova M.V., Sergeeva A.N., Zagidullin T.R., Baydina E.V., Piradov M.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. White matter hyperintensity (WMH) is a neuroimaging age-related phenomenon associated with an increased cardiovascular risk in people with arterial hypertension (AH). The prevalence of WMH and its relationship with risk factors for cerebrovascular disease (CVD) in middle-age population requires clarification. **Aim:** to assess the prevalence of the WMH phenomenon in people of working age (40–59 years) and to establish cerebrovascular risk factors associated with its development. **Material and methods.** Study cohort ($n = 376$; 156 (41.5%) men and 220 (58.5%) women; mean age 49.7 ± 5.0 years) was formed by screening an open population (40–59 years of age). Using a questionnaire and clinical, laboratory and instrumental findings, including brain MRI (1T), the prevalence of cardiovascular and cerebrovascular risk factors was analyzed. The odds ratio (OR) of the event occurring and a

95% confidence interval were calculated. Results. High prevalence of risk factors was revealed in the age group of 40–59 years, including AH in 46.7%, increased body mass index (BMI) in 60.6%, dyslipidemia (up to 39%), metabolic syndrome in 21.5%, thickening of the intima-media complex in 57.2%, atherosclerotic plaques in 49.7% of all cases. WMH was identified in 32% (120/376) of the subjects examined. An association between presence, severity of WMH and age, presence and severity of AH, as well as total burden of vascular risk factors was established. The most significant factors associated with the development of WMH in people aged 40–59 were found to be AH (OR 3.35), atherosclerosis of the brachiocephalic arteries (OR 1.79), and hyperglycemia (OR 1.36). **Conclusion.** Thus, there is a high prevalence of risk factors for cardiovascular and cerebrovascular diseases in the working-age population of the megalopolis (Moscow) at the age of 40–59 years, which is associated with accelerated WMH formation. Significant factors that are associated with WMH are AH, atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, hyperglycemia, as well as dyslipidemia and metabolic syndrome. Early detection and management of the listed modifiable risk factors are necessary to prevent the development and progression of cerebral injury.

Key words: white matter hyperintensity, cerebrovascular risk factors, arterial hypertension, hyperglycemia, metabolic syndrome, cerebrovascular pathology.

For citation: Gnedovskaya E.V., Kravchenko M.A., Krotchenkova M.V., Sergeeva A.N., Zagidullin T.R., Baydina E.V., Piradov M.A. White matter hyperintensity in middle-age adults (40–59 years) and risk factors for cerebrovascular disease. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(5):36–44. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-5-36-44

For correspondence: Gnedovskaya E.V. — e-mail: gnedovskaya@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Gnedovskaya E.V., <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>; e-mail: gnedovskaya@mail.ru
Kravchenko M.A., <https://orcid.org/0000-0001-5187-5518>; e-mail: e-mailik@yandex.ru
Krotchenkova M.V., <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>; e-mail: krotchenkova_mrt@mail.ru
Sergeeva A.N., <https://orcid.org/0000-0002-2481-4565>; e-mail: lavrentevan@mail.ru
Zagidullin T.R., <https://orcid.org/0000-0002-9152-2247>; e-mail: timur-z@yandex.ru
Baydina E.V., <https://orcid.org/0000-0001-5911-5855>; e-mail: kbaydina@mail.ru
Piradov M.A. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>; e-mail: dir@neurology.ru

Received 30.01.20
Accepted 26.02.20

Использованные сокращения

АГ — артериальная гипертензия
АСБ — атеросклеротическая бляшка
БЦА — брахиоцефальные артерии
ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
ДАД — диастолическое артериальное давление
ИКД — измеряемый коэффициент диффузии
ИМТ — индекс массы тела
КИМ — комплекс интима-медиа
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОБА — общие бедренные артерии
ОХС — общий холестерин
ОШ — отношение шансов
САД — систолическое артериальное давление
СД — сахарный диабет
ТГ — триглицериды
ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания
ЦВП — цереброваскулярная патология

Abbreviations used

AH — arterial hypertension
BMI — body mass index
CVD — cerebrovascular disease
OR — odds ratio
RF — risk factor
WMH — white matter hyperintensity

Введение

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что ежегодно регистрируемое число инсультов неуклонно увеличивается [1, 2]. Это обусловлено не только улучшением диагностики, увеличением продолжительности жизни населения, но и недостаточной приверженностью к лечению, и в целом — несовершенством системы профилактики. Традиционно профилактику нарушений мозгового кровообращения, в частности инсульта, рассматривают в рамках популяционной стратегии и стратегии высокого риска, которая подразумевает выделение группы лиц, наиболее подверженной развитию инсульта [3]. В настоящее время одним из направлений совершенствования системы профилактики является разработка и внедрение новых критериев — маркеров высокого риска. Особенно острым этот вопрос остается для категории лиц трудоспособного возраста, еще не имеющих клинически выраженных нарушений, так как обремененность факторами риска в среднем возрасте тесно взаимосвязана с клинически значимыми событиями в более позднем возрастном периоде.

Асимптомные церебральные изменения в виде гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ), выявляемые при нейровизуализации методом МРТ, сегодня признаны маркером, наличие которого у лиц с артериальной гипертензией (АГ) ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска [4, 5]. ГИБВ является возраст-зависимым феноменом, встречае-

мость которого увеличивается по мере старения [6, 7]. Значение других факторов сердечно-сосудистого риска в формировании ГИБВ у лиц среднего возраста требует уточнения. Учитывая неблагоприятное прогностическое значение ГИБВ в отношении развития цереброваскулярных осложнений, раннее выявление факторов, сопряженных с ГИБВ, позволит усовершенствовать превентивный подход и повысить эффективность профилактики цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) у трудоспособных лиц.

Цель исследования: оценить частоту встречаемости феномена ГИБВ у трудоспособных лиц в возрасте 40–59 лет и установить факторы риска цереброваскулярных нарушений, ассоциирующихся с его развитием.

Материал и методы

В исследовании участвовали 376 человек в возрасте 40–59 лет. Включение в исследование осуществлялось методом сплошного скрининга открытой популяции лиц указанного возраста, проживающих на территории двух терапевтических участков одной из поликлиник Северо-Западного административного округа г. Москвы. Когорта была представлена 156 (41,5%) мужчинами и 220 (58,5%) женщинами. Средний возраст обследованных составил $49,7 \pm 5,0$ лет. Подавляющее число участников были работающими, на пенсии находились 37/376 (9,8%) человек.

Подготовленным персоналом, владеющим эпидемиологическими методами исследования, выполнялось клиническое обследование участников с заполнением унифицированной карты-опросника, разработанной в ФГБНУ НЦН для структурированного анкетирования с оценкой возраста, пола, факторов сосудистого риска, осложнений сосудистых заболеваний [3].

Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2$. $\text{ИМТ} > 24,9 \text{ кг/м}^2$ определяли как повышенный.

Наличие и степень АГ оценивали в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» и рекомендациями по лечению артериальной гипертензии Европейского сообщества гипертензии/Европейского сообщества кардиологов (ESH/ESC) 2018 г. [4,5]. За критерий АГ принимали уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или АД $< 140/90$ мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии. АГ 1-й степени соответствовала АД 140–159/90–99 мм рт. ст., АГ 2-й степени — АД 160–179/100–109 мм рт. ст., АГ 3-й степени — АД $> 180/110$ мм рт. ст.

Определяли в плазме крови уровень общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), триглицеридов (ТГ), гликемии натощак. Признаки дислипидемии регистрировали при уровне ОХС > 5 ммоль/л, по уровню ЛПНП > 3 ммоль/л, по ТГ $> 1,7$ ммоль/л, при уровне ЛПВП < 1 ммоль/л. Для диагностики метаболического синдрома использовали следующие критерии [8]: 1) абдоминальное ожирение: талия у мужчин ≥ 94 см, талия у женщин ≥ 80 см; 2) повышение уровня ТГ $> 1,7$ ммоль/л или прием гиполипидемических средств по поводу дислипидемии; 3) снижение уровня холе-

стерина ЛПВП у мужчин $< 1,03$ ммоль/л, у женщин $< 1,29$ ммоль/л или прием гипохолестеринемических средств по поводу гиперхолестеринемии; 4) повышенное АД: систолическое артериальное давление (САД) ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 85 мм рт. ст., или прием антигипертензивных средств; 5) повышение уровня глюкозы: уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или диагноз сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Инструментальная диагностика включала электрокардиографию и проведение трансторакальной эхокардиографии для верификации гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Также осуществляли цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) и общих бедренных артерий (ОБА) по стандартному протоколу. Значимым считалось увеличение усредненной толщины комплекса интима-медиа (КИМ) по данным измерений в 6 точках более 0,9 мм; увеличение КИМ более 1,5 мм расценивалось как наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) [9, 10].

Нейровизуализация методом МР-томографии выполнялась на аппарате Philips Panorama (1 Тл). Оценивали наличие признаков поражения головного мозга в соответствии с международными рекомендациями и стандартами STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging, 2013) исследования церебральной микроангиопатии [11].

Протокол обследования: 1) T1-взвешенные изображения в аксиальной проекции (время повторения (TR) = 25 мс, время эхо (TE) = 6900 мс, поле обзора (FOV) — 250 мм, размер вокселя — $1,0 \times 1,0 \times 1,0$ мм); 2) T2-взвешенные изображения в аксиальной проекции (TR = 4300 мс, TE_z = 100 мс, FOV_{read} = 230 мм, размер вокселя — $5,0 \times 5,0 \times 5,0$ мм); 3) FLAIR в сагиттальной проекции (TR = 11000 мс, TE = 140 мс); 3) диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) в аксиальной проекции (значения b₀, b₅₀₀ и b₈₀₀ сек/мм²; 5-миллиметровых срезов; матрица 128 × 128) с дополнительным расчетом карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Качественный анализ нейровизуализационных признаков проводился в соответствии с рекомендациями STRIVE [11]:

- 1) ГИБВ анализировалась в областях мозга разной функциональной профильности — лобной доли (условно обозначено как переднее белое вещество), теменной и височной долей (условно обозначено как среднее белое вещество), затылочной доли (условно обозначено как заднее белое вещество) и в пределах каждой из выделенных областей в зоне кровоснабжения коротких, средних и длинных кортикосубкортикальных артерий, соответствующих юкстакортикальным, глубоким и перивентрикулярным отделам белого вещества. Степень выраженности ГИБВ определялась количеством очагов: < 5 — единичные очаги, 5–10 очагов и более — множественные с/без тенденции к слиянию;
- 2) лакуны (локализация, количество);

Таблица 1

Факторы сердечно-сосудистого риска у лиц в возрасте 40–59 лет

Характеристика	n (%), N = 376
Возраст, годы	49,7 ± 5,0
Пол, м/ж	156 (41,5%)/ 220 (58,5%)
Повышенный индекс массы тела	228 (60,6%)
избыточная масса тела	109 (29,0%)
ожирение 1-й степени	81 (21,5%)
ожирение 2–3-й степени	38 (10,1%)
Низкая физическая активность	184 (48,9%)
Курение (в настоящее время или бросил < 1 года назад)	120 (31,9%)
Злоупотребление алкоголем	25 (6,6%)
Наследственная отягощенность	
Инсульт/инфаркт миокарда у родственников	183 (48,7%)
Артериальная гипертензия у родственников	266 (70,7)
Артериальная гипертензия	175 (46,7%)
АГ 1-й степени	89 (23,7%)
АГ 2-й степени	60 (16,0%)
АГ 3-й степени	26 (7,0%)
Фибрилляция предсердий	2 (0,5%)
Ишемическая болезнь сердца	23 (6,1%)
Дислипидемия	
↑ общего холестерина	146 (38,8%)
↑ липопротеинов низкой плотности	45 (12,0%)
↑ триглицеридов	69 (18,4%)
↓ липопротеинов высокой плотности	85 (22,6%)
Гипергликемия	31 (8,2%)
Сахарный диабет	14 (3,7%)
Метаболический синдром	81 (21,5%)
Утолщение комплекса «интима-медиа» > 0,9 мм	
Любой локализации (брахиоцефальные или общие бедренные артерии)	215 (57,2%)
Только в брахиоцефальных артериях	162 (43,1%)
В сонных артериях	122 (32,4%)
Только в общих бедренных артериях	16 (4,3%)
Сочетанное поражение брахиоцефальных и общих бедренных артерий	34 (9,0%)
Наличие атеросклеротической бляшки	
Любой локализации (брахиоцефальные или общие бедренные артерии)	187 (49,7%)
В сонных артериях	89 (23,7%)
Только в брахиоцефальных артериях	97 (25,8%)
Только в общих бедренных артериях	36 (9,6%)
Сочетанное поражение брахиоцефальных и общих бедренных артерий	55 (14,6%)
Стеноз более 30% любой локализации (брахиоцефальные или общие бедренные артерии)	36 (9,6%)

Table 1

Cardiovascular risk factors in middle-age adults (40–59 years old)

Characteristics	n (%), N = 376
Age, years	49.7 ± 5.0
Sex, male/female	156 (41.5%)/ 220 (58.5%)
Increased body mass index	228 (60.6%)
Overweight	109 (29.0%)
Class I obesity	81 (21.5%)
Class II/class III obesity	38 (10.1%)
Low physical activity	184 (48.9%)
Smoking (current or quit smoking less than 1 year ago)	120 (31.9%)
Alcohol abuse	25 (6.6%)
Family history	
Stroke/Myocardial infarction	183 (48.7%)
Arterial hypertension in relatives	266 (70.7)
Arterial hypertension grade	175 (46.7%)
1	89 (23.7%)
2	60 (16.0%)
3	26 (7.0%)
Atrial fibrillation	2 (0.5%)
Ischemic heart disease	23 (6.1%)
Dyslipidemia	
↑ total cholesterol	146 (38.8%)
↑ low-density lipoproteins	45 (12.0%)
↑ triglycerides	69 (18.4%)
↓ high-density lipoproteins	85 (22.6%)
Hyperglycemia	31 (8.2%)
Diabetes mellitus	14 (3.7%)
Metabolic syndrome	81 (21.5%)
Thickening of the intima-media complex > 0.9 mm	
Any location (brachiocephalic or common femoral arteries)	215 (57.2%)
Only brachiocephalic arteries	162 (43.1%)
In the carotid arteries	122 (32.4%)
Only common femoral arteries	16 (4.3%)
Combined involvement of the brachiocephalic and common femoral arteries	34 (9.0%)
Atherosclerotic plaque	
Any location (brachiocephalic or common femoral arteries)	187 (49.7%)
In the carotid arteries	89 (23.7%)
Only in brachiocephalic arteries	97 (25.8%)
Only in common femoral arteries	36 (9.6%)
Combined involvement of the brachiocephalic and common femoral arteries	55 (14.6%)
Stenosis more than 30% in any location (brachiocephalic or common femoral arteries)	36 (9.6%)

- расширенные семиовальные и базальные периваскулярные пространства (степень выраженности 1–3);
- расширение ликворных пространств (желудочки мозга и субарахноидальные пространства), микрокровоизлияния, атрофия.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы STATISTICA 10.0 с использованием непараметрических методов. Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для количественных переменных — среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для выявления связи между признаками выполняли корреляционный анализ по Spearman.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель ОШ, определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Для оценки предсказательной способности отдельных показателей в развитии ожидаемых исходов

использовали унивариантную бинарную логистическую регрессию. Для одновременного уточнения предсказательной способности многих признаков в развитии ожидаемого исхода использовался метод множественной логистической регрессии (анализ оценок максимального правдоподобия). Статистическая значимость принималась при $p < 0,05$.

Результаты

При обследовании популяционной выборки обращала на себя внимание значительная отягощенность по факторам сердечно-сосудистого и цереброваскулярного риска трудоспособных лиц в возрасте 40–59 лет (табл. 1).

Избыточная масса тела или ожирение, низкая физическая активность выявлены более чем у половины обследованных. Каждый третий участник исследования курил на момент анкетирования. Наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии имела у половины обследованных.

Артериальная гипертензия — ведущий фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных нарушений зарегистрирована у 46,7%, преимущественно АГ 1-й и 2-й степени. Гипергликемия имела место у 8,2% лиц, однако СД верифицирован лишь у 3,7%. Фибрилляция предсердий в данной возрастной когорте была редким состоянием.

Дислипидемия имела у трети обследованных. Метаболический синдром диагностирован у 82 (21,5%) обследованных.

Ожидается часто на этом неблагоприятном фоне при ультразвуковом исследовании выявлены такие изменения сосудистого русла, как утолщение КИМ и атеросклеротические бляшки (см. табл. 1). Важно отметить, что изолированное утолщение КИМ или наличие АСБ в сонных и в целом БЦА наблюдалось чаще, чем в бедренных артериях. Стеноз БЦА или ОБА более 30% был выявлен только у 9,6% обследованных, при этом из них только у 5 пациентов наблюдалась окклюзия и/или стеноз более 60%, а в остальных случаях стеноз не превышал 50%. Отсутствие

Таблица 2

МРТ-феномены церебральных изменений у лиц в возрасте 40–59 лет

МРТ-признаки	n (%), N = 376
Гиперинтенсивность белого вещества	120 (32%)
Единичные очаги (1–5)	53 (14%)
Множественные очаги (> 5 и сливные)	67 (18%)
Расширенные периваскулярные пространства	195 (52%)
Расширение ликворных пространств	120 (32%)
Лакуны	11 (3%)
«Свежие» субкортикальные инфаркты	3 (0.7%)
Другие структурные изменения	36 (9.6%)

Table 2

MRI phenomena of the cerebral changes in middle-age adults (40–59 years)

MRI signs	n (%), N = 376
White matter hyperintensity	120 (32%)
Solitary lesions (1–5)	53 (14%)
Multiple lesions (> 5 and confluent)	67 (18%)
Enlarged perivascular spaces	195 (52%)
Enlargement of cerebrospinal fluid spaces	120 (32%)
Lacunes	11 (3%)
Recent subcortical infarcts	3 (0.7%)
Other structural changes	36 (9.6%)

каких-либо изменений по всем исследуемым артериям было определено только у 18,4% лиц.

При нейровизуализации только у 117 (31,1%) обследованных не было выявлено каких-либо изменений в веществе головного мозга. У остальных лиц исследуемой когорты выявлены различные изменения (табл. 2). Наиболее частыми МРТ феноменами были ГИБВ в глубоких и юкстакортикальных отделах больших полушарий, расширенные периваскулярные пространства базальной локализации и в области семиовальных центров и расширение ликворных пространств, преимущественно легкой и умеренной степени выраженности. Лакуны визуализировались редко — у 11 (3%) лиц, в области глу-

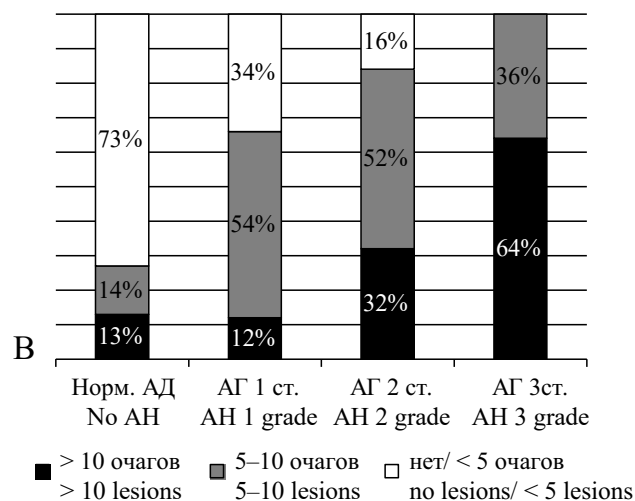
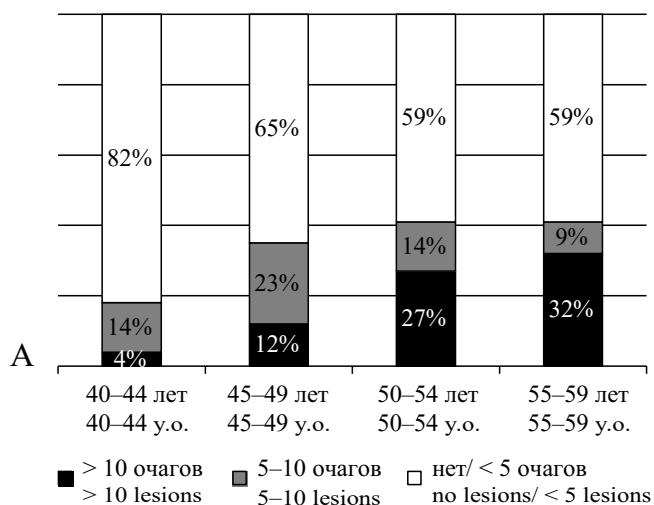


Рис. 1. Распределение по выраженности гиперинтенсивности белого вещества в зависимости от возраста (А), наличия и степени артериальной гипертензии (АГ) (В)

Fig. 1. Distribution of the severity depending on age (A), the presence and grade of arterial hypertension (AH) (B)

Таблица 3

Факторы, ассоциирующиеся с формированием гиперинтенсивности белого вещества у лиц 40–59 лет (унивариантный регрессионный анализ)

Анализируемая переменная	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал для ОШ
Артериальная гипертония	4,479	2,361–8,498
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	2,642	1,437–4,858
Стеноз сонных артерий	2,642	1,437–4,858
Метаболический синдром	2,145	1,114–4,129
Дислипидемия	1,970	1,056–3,673
Гипергликемия	1,887	1,052–3,384
Отягощенная наследственность	1,802	0,918–3,537
Повышенный индекс массы тела	1,740	0,955–3,171
Гипертрофия миокарда левого желудочка	1,537	0,847–2,790
Низкая физическая активность	1,317	0,741–2,338
Курение	1,029	0,550–1,927

Table 3

Factors associated with white matter hyperintensity development in middle-age adults (40–59 years) (univariate regression analysis)

Analyzed variable	Odds ratio (OR)	95% confidence interval for OR
Arterial hypertension	4.479	2.361–8.498
Atherosclerosis of brachiocephalic arteries	2.642	1.437–4.858
Carotid stenosis	2.642	1.437–4.858
Metabolic syndrome	2.145	1.114–4.129
Dyslipidemia	1.970	1.056–3.673
Hyperglycemia	1.887	1.052–3.384
Family history	1.802	0.918–3.537
Increased body mass index	1.740	0.955–3.171
Left ventricular hypertrophy	1.537	0.847–2.790
Low physical activity	1.317	0.741–2.338
Smoking	1.029	0.550–1.927

боких отделов белого вещества больших полушарий мозга и мозжечке, а у 3 (0,7%) выявлены асимптомные «свежие» малые субкортикальные инфаркты.

Кроме того, при скрининге популяции 40–59 лет выявлены другие структурные церебральные изменения: очаговые посттравматические изменения ($n = 7$, 2%), арахноидальная киста ($n = 4$, 1%), кавернома ($n = 2$, 1%), венозная ангиома ($n = 5$, 1,5%), киста шишковидной железы ($n = 5$, 1,5%), объемные образования ($n = 4$, 1%). Также обнаружены церебральные изменения, требующие динамического наблюдения для дифференцировки с демиелинизирующим процессом ($n = 6$, 1,5%), внутренняя гидроцефалия ($n = 1$, 0,2%), очаги неясной этиологии, также требующие проспективного наблюдения ($n = 2$, 0,5%).

Выраженность ГИБВ ожидаемо увеличивалась с возрастом, а также была взаимосвязана с наличием и тяжестью АГ (рис. 1). Так, у лиц, страдающих АГ, частота выявления ГИБВ была существенно выше по сравнению с лицами с нормальными показателями АД: 45,7% (80/175) vs 20% (40/201) соответственно ($p < 0,001$). Помимо этого, установлена сопряженность наличия и выраженности ГИБВ с суммарной обремененностью факторами сосудистого риска ($r = 0,27$, $p < 0,05$), то есть их количеством у конкретного обследуемого (рис. 2).

Для определения ведущих факторов, ассоциирующихся с формированием множественных очагов ГИБВ (5 и более), включая сливные, выполнен регрессионный анализ данных 317 обследованных, среди которых множественные очаги встречались в 57 (18,0%) случаях. В анализ включались следующие факторы риска цереброваскулярных нарушений: АГ, атеросклероз БЦА, стеноз сонных артерий, дислипидемия, гипергликемия, повышенный ИМТ, метаболический синдром, ГЛЖ, отягощенная

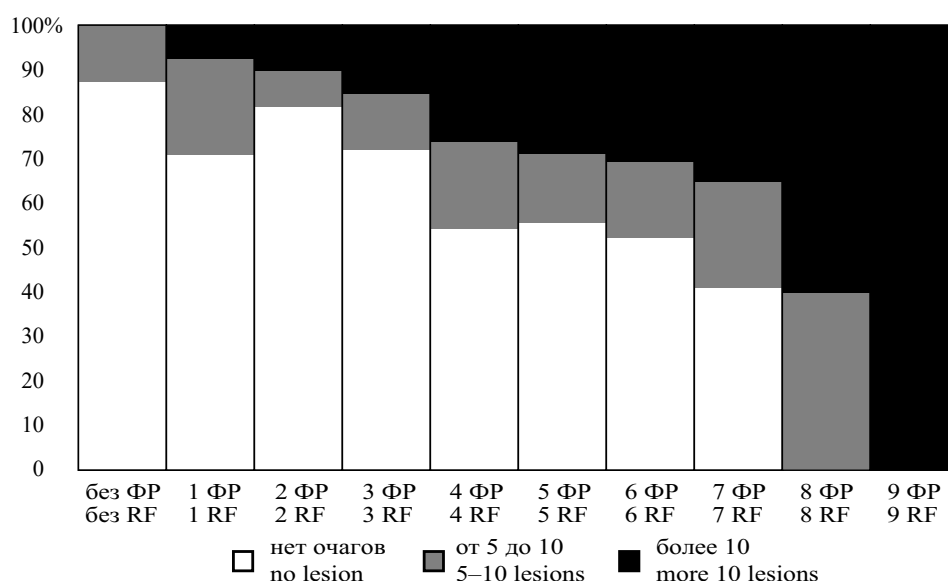


Рис. 2. Распределение гиперинтенсивности белого вещества по выраженности в зависимости от обремененности по факторам сердечно-сосудистого и цереброваскулярного риска (ФР)

Fig. 2. Distribution of the white matter hyperintensity severity depending on the burden of cardiovascular and cerebrovascular risk factors (RF)

Таблица 4

Факторы, ассоциирующиеся с формированием гиперинтенсивности белого вещества у лиц 40–59 лет (многофакторный регрессионный анализ)

Анализ оценок максимального правдоподобия						
Параметр	Степени свободы	Оценка	Стандартная ошибка	хи-квадрат статистика	<i>p</i>	Exp (Оценка)
Свободный член	1	–1,4479	0,1810	63,9828	<,0001	0,235
Артериальная гипертензия	1	0,6336	0,1748	13,1336	0,0003	1,884
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	1	0,2914	0,1660	3,0811	0,0792	1,338
Гипергликемия	1	0,1548	0,1595	0,9413	0,3320	1,167

Table 4

Factors associated with white matter hyperintensity development in middle-age adults (40–59 years) (multivariate regression analysis)

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	Degrees of freedom	Estimate	Standard error	chi-square statistics	<i>p</i>	Exp (Estimate)
Intercept	1	–1.4479	0.1810	63.9828	<.0001	0.235
Arterial hypertension	1	0.6336	0.1748	13.1336	0.0003	1.884
Atherosclerosis of brachiocephalic arteries	1	0.2914	0.1660	3.0811	0.0792	1.338
Hyperglycemia	1	0.1548	0.1595	0.9413	0.3320	1.167

наследственность, низкая физическая активность, курение. Метаболический синдром рассматривался как интегративный показатель [12]. Для каждого фактора риска были рассчитаны ОШ и 95% доверительные интервалы к ОШ с помощью унивариантной логистической регрессии (табл. 3). Статистически значимыми отношения шансов оказались у следующих факторов (по убыванию ОШ): АГ, атеросклероз БЦА, стеноз сонных артерий, метаболический синдром, дислипидемия, гипергликемия.

Очевидно, что некоторые из перечисленных факторов риска являются композитными. В частности, критерии диагностики метаболического синдрома включают наличие АГ, дислипидемии (триглицеридемии), нарушение углеводного обмена. Стеноз сонных артерий является следствием атеросклероза БЦА. Учитывая патогенетическую сопряженность многих исследованных факторов, для выделения независимых предикторов ГИБВ далее был выполнен многофакторный анализ.

В процессе построения модели множественной логистической регрессии были отобраны 3 фактора, которые позволяют провести оценку вероятности развития множественных очагов ГИБВ по данным МРТ с максимальными информационными критериями AIC и $-2\text{Log}(L)$ с учетом ковариат. В результате в рамках построенной модели множественной регрессии ($p < 0,0001$ для модели в целом) значимыми факторами оказались АГ и атеросклероз БЦА с уровнем значимости 10%. Гипергликемия хотя и не оказалась значимым фактором ($p = 0,3320$), но добавление этого фактора в модель существенно улучшает ее качество, оцениваемое с помощью информационного критерия и конкордантности. Эффекты взаимодействия факторов оказались незначимыми и не улучшали модель, поэтому были исключены из модели. Таким образом, при совокупном рассмотрении факторов риска наибольшее внимание следует уделять именно этим трем показателям, которые увеличивают шансы развития множественных очагов ГИБВ,

а именно: АГ в 3,55 (95% ДИ 1,79–7,05), атеросклероз БЦА в 1,79 (95% ДИ 0,93–3,43) и гипергликемия в 1,36 (95% ДИ 0,73–2,55) раза.

Обсуждение

Гиперинтенсивность белого вещества — это МРТ-феномен, обозначающий зоны повышенной интенсивности МР-сигнала на изображениях, взвешенных по T2, по протонной плотности и в режиме FLAIR [11,13]. Гистологическими коррелятами ГИБВ являются потеря миелина, разрыхление и утрата волокон, глиоз различной степени, неравномерные участки неполного некроза и в случае выраженных сливных очагов ГИБВ — с переходом к истинным инфарктам [6].

В общей популяции распространенность ГИБВ варьирует в пределах 11–21% среди взрослых и достигает 64–95% у лиц в возрасте 82 лет [7]. Именно поэтому длительное время ГИБВ считалась нейровизуализационным феноменом нормального старения мозга. Однако в последующих многочисленных популяционных и клинических исследованиях была установлена связь ГИБВ не только с возрастом, но и такими факторами сосудистого риска, как АГ, СД, курение, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые заболевания [14–16]. Таким образом, формирование и утяжеление ГИБВ во времени зависит не только от возраста, но также определяется совокупностью множества факторов риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Важным представляется вопрос о приоритетном значении факторов риска, ассоциированных с формированием ГИБВ у трудоспособных лиц в возрасте 40–59 лет. Это связано с известным неблагоприятным влиянием ГИБВ как предиктора развития когнитивных нарушений, деменции, инсульта в пожилом и старческом возрасте, а также ранней смертности [6, 7, 17–22].

В нашем исследовании установлена существенная распространенность ГИБВ в популяции трудоспособных лиц среднего возраста. В целом ГИБВ выявлена у 32% обследованных, не имеющих цереброваску-

лярных нарушений. Причем у 18% ГИБВ может быть охарактеризована как выраженная. Учитывая возраст-зависимый характер данного МРТ-феномена, высокая частота встречаемости ГИБВ в среднем возрасте, на наш взгляд, может рассматриваться как маркер ускоренного сосудистого старения.

В нашей популяционной когорте наличие и выраженность ГИБВ были напрямую взаимосвязаны с возрастом, а также с наличием АГ. Другими словами, общие закономерности формирования ГИБВ обнаруживаются даже в пределах ограниченного среднего возрастного диапазона обследованных лиц.

Связь ГИБВ с длительностью, профилем и управляемостью АГ была убедительно доказана в большом количестве исследований [23]. При этом изменения в белом веществе развиваются уже на ранних стадиях АГ. Так, ранее была показана зависимость выраженности ГИБВ от тяжести АГ у асимптомных впервые диагностированных больных [24]. В нашем исследовании у подавляющего большинства лиц имела АГ 1–2-й степени, однако только не более чем у трети из них не было выявлено ГИБВ. Это доказывает существование различных патофизиологических механизмов, опосредующих формирование ГИБВ, отличных от собственно повышения АД.

При этом среди лиц с нормальным АД частота выявления ГИБВ также оказалась существенной (27%), что связано со значительной отягощенностью обследованной популяции факторами сердечно-сосудистого и цереброваскулярного риска. Мы обнаружили прямую зависимость индивидуальной выраженности ГИБВ от совокупной обремененности факторами риска. Тесная взаимосвязь формирования ГИБВ была установлена с такими факторами риска, как АГ, атеросклероз БЦА, стеноз сонных артерий, метаболический синдром, дислипидемия и гипергликемия; наиболее значимыми из них оказались АГ, атеросклероз БЦА и гипергликемия. Необходимо акцентировать внимание на том, что атеросклеротические изменения БЦА в подавляющем числе наблюдений были представлены утолщением КИМ либо формированием плоских атеросклеротических бляшек, а гемодинамически незначимый стеноз сонных артерий в пределах 30–50% выявлен лишь у 30 (7,9%) пациентов. Поэтому мы полагаем, что формирование ГИБВ связано не с гемодинамическим фактором (в виде редукции мозгового кровотока, церебральной ишемии), а с иными механизмами — нейрогуморальными влияниями, эндотелиальной дисфункцией, нарушением проницаемости гемато-энцефалического барьера [25, 26].

Следует отметить, что ГИБВ была выявлена у лиц, не имевших анамнеза цереброваскулярных нарушений и в большинстве случаев, активно не обращавшихся за медицинской помощью в лечебные учреждения, следовательно, не включенных в программы профилактики. При этом нужно подчеркнуть, что многие признаки, ассоциированные с формированием ГИБВ у лиц 40–59 лет, являются модифицируемыми факторами сосудистого риска. Это относится не только к АГ, но и к гипергликемии и дислипидемии.

а также другим факторам образа жизни — низкой физической активности, курению, повышенной массе тела. Раннее выявление, начиная с четвертой-пятой декады жизни, и адекватная коррекция перечисленных нарушений с помощью модификации образа жизни, активизации медикаментозной профилактики с помощью гипотензивных, гиполипидемических средств должны рассматриваться как важнейшие превентивные стратегии с целью предупреждения развития цереброваскулярной патологии.

Заключение

У трудоспособного населения мегаполиса в возрасте 40–59 лет наблюдается широкая распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, что ассоциируется с ускоренным формированием ГИБВ, выявляемой у каждого третьего в популяции лиц данного возрастного диапазона. Лидирующие позиции среди сосудистых факторов риска, ассоциированных с ГИБВ, занимают АГ, атеросклероз брахиоцефальных артерий, гипергликемия, а также дислипидемия, метаболический синдром. Раннее выявление и коррекция перечисленных модифицируемых факторов риска необходимы для предотвращения развития и прогрессирования церебрального поражения.

Перспективным направлением дальнейших исследований может быть оценка феномена ГИБВ с точки зрения определения его потенциала для включения в оценочные шкалы с целью опережающего выявления трудоспособных лиц среднего возраста с высоким риском цереброваскулярных нарушений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Дашьян В.Г. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(3):5–12. [Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boyko E.L., Dashyan V.G. et al. Healthcare system for patients with stroke in Russia results of 10 years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018;12(3):5–12. (In Russian)]. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.3.1>
2. Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016;15:913–924. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30073-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30073-4)
3. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 380 с. [Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. Klinicheskoe rukovodstvo po ranney diagnostike, lecheniyu i profilaktike sosudistyx zabolevaniy golovnogo mozga. [Clinical guidelines for the early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular diseases M.: MEDpress-inform, 2015;380. (In Russ)]. ISBN 978-5-00030-244-6.

4. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russian)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
5. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39,3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
6. Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J., Loitfelder M., Weis S., Cavalieri M. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* 2011;122:171–85. PMID: 21706175. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0851-x>
7. Debette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
9. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., Hoffman A., Grobbee D.E. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation*. 1997;96:1432–1437. PMID: 9315528. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.5.1432>
10. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., Adams H., Amarenco P., Bornstein N. et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc. Dis.* 2007;23(1):75–80. PMID: 17108679. <https://doi.org/10.1159/000097034>
11. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822–38. PMID: 23867200. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
12. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Цереброваскулярная патология и метаболический синдром. М.: «АСТ 345», 2019, 376 с. [Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. Cerebrovascular pathology and metabolic syndrome. M.: «AST 345», 2019, 376 p. (In Russian)] DOI: 10.33901/978-5-6041430-2-5-2019-1-370
13. Raina A., Zhao X., Grove M.L., Bressler J., Gottesman R.F., Guan W.H. et al. Cerebral white matter hyperintensities on MRI and acceleration of epigenetic aging: the atherosclerosis risk in communities study. *Clinical Epigenetics*. 2017;14:9:21. PMID: 28289478. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0302-6>
14. Fazekas F. White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. *Stroke*. 1988;19(10):1285–1288. PMID: 3051534. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.10.1285>
15. Lechner H., Schmidt R., Bertha G., Justich E., Offenbacher H., Schneider G. Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. *Stroke*. 1988;19(2):263–265. PMID: 3344543. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.2.263>
16. Lazarus R., Prettyman R., Cherryman G. White matter lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders. *International journal of geriatric psychiatry*. 2005;20(3):274–279. PMID: 3344543. <https://doi.org/10.1002/gps.1283>
17. Wardlaw J.M., Valdes Hernandez M.C., Munoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(6):001140. PMID: 26104658. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001140>
18. Raman M.R., Kantarci K., Murray M.E., Clifford R Jack Jr., Prashanthi V. Imaging markers of cerebrovascular pathologies: Pathophysiology, clinical presentation, and risk factors. *Alzheimers Dement. (Amst)*. 2016;5:5–14. PMID: 28054023. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.12.006>
19. LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (LeukoaraiosisAndDISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc. Dis.* 2011;32(6):577–88. PMID: 22277351. <https://doi.org/10.1159/000334498>
20. Herrmann L.L., Le Masurier M., Ebmeier K.P. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008;79:619–24. PMID: 17717021. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.124651>
21. Wright C.B., Dong C., Perez E.J., De Rosa J., Yoshita M., Rundek T. et al. Subclinical Cerebrovascular Disease Increases the Risk of Incident Stroke and Mortality: The Northern Manhattan Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(9). PMID: 28847914. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004069>
22. Windham B.G., Deere B., Griswold M.E., Wang W.M., Bezerra D.C., Shibata D. et al. Small brain lesions and incident stroke and mortality: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2015;163(1):22–31. PMID: 26148278. <https://doi.org/10.7326/M14-2057>
23. Verhaaren B.F., Vernooij M.W., de Boer R., Hofman A., Niessen W.J., van der Lugt A. et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension*. 2013;61:1354–9. PMID: 23529163. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430>
24. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Сергеева А.Н., Кротенкова М.В., Пирадов М.А. Субклинические церебральные проявления и поражение головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016;10(3):33–39. [Dobrynina L.A., Gnedovskaya E.V., Sergeeva A.N., Krotenkova M.V., Piradov M.A. Subclinical cerebral manifestations and brain damage in newly diagnosed asymptomatic arterial hypertension. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016;10(3):33–39. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812223>
25. Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(1):61–68. [Gnedovskaya E.V., Dobrynina L.A., Krotenkova M.V., Sergeeva A.N. MRI in the assessment of cerebral small vessel disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018;12(1):61–68. (In Russian)]. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.1.9>
26. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Шабалина А.А., Сергеева А.Н., Кравченко М.А., Николаева Н.С. Биомаркеры и механизмы раннего повреждения сосудистой стенки. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуск. 2018;118(12):23–32. [Dobrynina L.A., Gnedovskaya E.V., Shabalina A.A., Sergeeva A.N., Kravchenko M.A., Nikolaeva N.S. Biomarkers and mechanisms of early vascular damage. *Zh. Nevrol. Psikiatr Im S S Korsakova*. 2018;118(12):23–32. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812223>