

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

## ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ДЛИТЕЛЬНОМ ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Хрулев А.Е.<sup>1</sup>, Шиянова Н.А.<sup>1</sup>, Григорьева В.Н.<sup>1</sup>, Власов Г.Н.<sup>2</sup>, Козулина Л.С.<sup>2</sup>, Егорская А.Т.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации», Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

### Резюме

**Введение.** Церебральная микроангиопатия (ЦМА), являясь ведущей причиной развития сосудистых когнитивных нарушений и инсультов, имеет целый ряд причин, среди которых наименее изучены хроническая болезнь почек (ХБП) и программный гемодиализ (ПГД).

**Цель исследования:** определить частоту встречаемости нейровизуализационных признаков ЦМА и факторы риска ее развития у пациентов с ХБП, длительное время получающих заместительную почечную терапию методом ПГД.

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 70 пациентов, в течение 10 мес. и более находившихся на ПГД. Проводились клиническо-неврологическое и лабораторное обследование, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Анализ нейровизуализационных признаков ЦМА проводился в соответствии с рекомендациями STRIVE. Количественная оценка общей выраженности МР-изменений, характерных для ЦМА, проводилась по шкале болезни церебральных малых сосудов (БЦМС) (Cerebral Small Vessel Disease Score).

**Результаты.** Среди 70 обследованных (29 мужчин и 41 женщина) в возрасте  $53,0 \pm 14,2$  года и средним стажем гемодиализа  $70,0 \pm 39,5$  мес. основными клиническими проявлениями ЦМА явились когнитивные нарушения (82,9%,  $n = 58$ ), эмоциональные расстройства (61,4%,  $n = 43$ ), расстройства сна (38,6%,  $n = 27$ ), псевдобульбарный синдром (17,1%,  $n = 12$ ), нарушения ходьбы (8,6%,  $n = 6$ ), острые лакунарные синдромы (7,1%,  $n = 5$ ) и нарушения тазовых функций (4,3%,  $n = 3$ ). Нейровизуализационные признаки ЦМА различной степени выраженности встречались в 100% случаев. В структуре МР-признаков ЦМА преобладали расширение периваскулярных пространств (ПВП) (100%,  $n = 70$ ) и гиперинтенсивность белого вещества (ГИВВ) (81,4%,  $n = 57$ ). Несколько реже встречались кортикальная атрофия (67%,  $n = 47$ ), церебральные микрокровоизлияния (47%,  $n = 33$ ), асимптомные лакуны (35,7%,  $n = 25$ ) и малые субкортикальные инфаркты (2,9%,  $n = 3$ ). Легкая ЦМА (1–2 балла по шкале БЦМС) определялась у 38 пациентов (54,3%), тяжелая ЦМА (3–4 балла по шкале БЦМС) — у 32 больных (45,7%). Прогностическую значимость для развития тяжелой ЦМА у диализных пациентов имели наличие неконтролируемой артериальной гипертензии (ОШ 1,85,  $p < 0,05$ ), интрадиализной гипертензии (ОШ 2,8,  $p < 0,05$ ), диализной вегетативной полиневропатии (ОШ 2,75,  $p < 0,05$ ), сахарного диабета 2-го типа (ОШ 5,7,  $p < 0,05$ ) и стаж ПГД более 50 мес. (ОШ 3,1,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Всем пациентам с терминальной стадией ХБП, длительное время находящимся на ПГД, показано проведение МРТ головного мозга с целью своевременной диагностики признаков ЦМА и возможной коррекции терапии.

**Ключевые слова:** церебральная микроангиопатия; ХБП; программный гемодиализ; когнитивные нарушения; STRIVE; шкала оценки болезни церебральных малых сосудов; CSVDS

**Для цитирования:** Хрулев А.Е., Шиянова Н.А., Григорьева В.Н., Власов Г.Н., Козулина Л.С., Егорская А.Т. Церебральная микроангиопатия по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов, находящихся на длительном программном гемодиализе. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(2):43–52. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-43-52

**Для корреспонденции:** Хрулев Алексей Евгеньевич — канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ, Нижний Новгород, Россия; e-mail: alexey\_khrulev@mail.ru

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Информация об авторах

Хрулев А.Е., <https://orcid.org/0000-0003-0169-3956>; e-mail: alexey\_khrulev@mail.ru

Шиянова Н.А., <https://orcid.org/0000-0001-8346-9354>; e-mail: nataliashiianova@gmail.com

Григорьева В.Н., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>; e-mail: vrgr@yandex.ru

Власов Г.Н., <https://orcid.org/0000-0003-4527-5203>; e-mail: grigoriivlasov3358@mail.ru

Козулина Л.С., <https://orcid.org/0000-0002-7674-1732>; e-mail: ludmiko@yandex.ru

Егорская А.Т., <https://orcid.org/0000-0002-1594-9572>; e-mail: egorskaya00@mail.ru

## CEREBRAL MICROANGIOPATHY ACCORDING TO MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BRAIN IN PATIENTS UNDERGOING LONG-TERM PROGRAMMED HEMODIALYSIS

Khrulev A.E.<sup>1</sup>, Shiyanova N.A.<sup>1</sup>, Grigorieva V.N.<sup>1</sup>, Vlasov G.N.<sup>2</sup>, Kozulina L.S.<sup>2</sup>, Egorskaya A.T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia

### Abstract

**Introduction.** Cerebral microangiopathy (CMA), being the leading cause of vascular cognitive impairment and strokes, has a number of causes, among which chronic kidney disease (CKD) and programmed hemodialysis (HD) are the least studied.

**Purpose of the study:** to determine the frequency of CMA neuroimaging markers and risk factors for its development in patients receiving renal replacement therapy for a long time using the programmed HD.

**Material and methods:** the study involved 70 patients who had been on programmed HD for 10 months or more. Clinical neurological examination, laboratory tests and brain MRI were performed. The analysis of CMA neuroimaging markers was carried out in accordance with the STRIVE recommendations. Cerebral Small Vessel Disease Score (CSVDS) was used to quantify the overall severity of MR imaging markers of CMA.

**Results.** Among 70 examined (29 men and 41 women) aged  $53.0 \pm 14.2$  years, average HD experience —  $70.0 \pm 39.5$  months, the main clinical manifestations of CMA were cognitive impairment (82.9%,  $n = 58$ ), emotional disorders (61.4%,  $n = 43$ ), sleep disorders (38.6%,  $n = 27$ ), pseudobulbar syndrome (17.1%,  $n = 12$ ), walking disorders (8.6%,  $n = 6$ ), acute lacunar syndromes (7.1%,  $n = 5$ ) and pelvic dysfunction (4.3%,  $n = 3$ ). CMA neuroimaging markers of varying severity were found in 100% of cases. Expansion of perivascular spaces (100%,  $n = 70$ ) and white matter hyperintensities (81.4%,  $n = 57$ ) prevailed in the structure of CMA imaging markers. Cortical atrophy (67%,  $n = 47$ ), cerebral microbleeds (47%,  $n = 33$ ), asymptomatic lacunae (35.7%,  $n = 25$ ) and minor subcortical infarctions (2.9%,  $n = 3$ ) were less common. Mild CMA (1–2 points on the CSVDS scale) was determined in 38 patients (54.3%), severe CMA (3–4 points on the CSVDS scale) — in 32 patients (45.7%). The presence of uncontrolled arterial hypertension (OR 1.85,  $p < 0.05$ ), intradialysis hypertension (OR 2.8,  $p < 0.05$ ), dialysis vegetative polyneuropathies (OR 2.75,  $p < 0.05$ ), type 2 diabetes mellitus (OR 5.7,  $p < 0.05$ ) and the experience of programmed HD (more than 50 months) (OR 3.1,  $p < 0.05$ ) were prognostic significance for the development of severe CMA in dialysis patients.

**Conclusion.** All patients with end-stage CKD who have been on programmed HD for a long time are shown to undergo the brain MRI in order to timely diagnose CMA imaging markers and possible correction of therapy.

**Key words:** cerebral microangiopathy; CKD; programmed hemodialysis; HD; cognitive impairment; STRIVE; Cerebral Small Vessel Disease Score

**For citation:** Khrulev A.E., Shiyanova N.A., Grigorieva V.N., Vlasov G.N., Kozulina L.S., Egorskaya A.T. Cerebral microangiopathy according to magnetic resonance imaging of the brain in patients undergoing long-term programmed hemodialysis. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(2):43–52. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-43-52

**For correspondence:** Aleksey E. Khrulev — Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: alexey\_khrulev@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

### Information about authors

Khrulev A.E., <https://orcid.org/0000-0003-0169-3956>; e-mail: alexey\_khrulev@mail.ru

Shiyanova N.A., <https://orcid.org/0000-0001-8346-9354>; e-mail: nataliashianova@gmail.com

Grigorieva V.N., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>; e-mail: vrgr@yandex.ru

Vlasov G.N., <https://orcid.org/0000-0003-4527-5203>; e-mail: grigoriivlasov3358@mail.ru

Kozulina L.S., <https://orcid.org/0000-0002-7674-1732>; e-mail: ludmiko@yandex.ru

Egorskaya A.T., <https://orcid.org/0000-0002-1594-9572>; e-mail: egorskaya00@mail.ru

Received 26.08.2021

Accepted 14.02.2022

**Сокращения:** БЦМС — болезнь церебральных малых сосудов; ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества; ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения; КН — когнитивные нарушения; МРТ — магнитно-резонансная томография; ОШ — отношение шансов; ПВП — периваскулярные пространства; ПГД — программный гемодиализ; ПНП — полиневропатия; ХБП — хроническая болезнь почек; ЦАА — церебральная амилоидная ангиопатия; ЦМА — церебральная микроангиопатия; CSVDS

scale — Cerebral Small Vessel Disease Score (шкала оценки болезни церебральных малых сосудов); FLAIR — fluid-attenuated inversion recovery imaging (режим инверсии-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости); GCA — Global Cortical Atrophy scale (шкала глобальной кортикальной атрофии); mIP — maximum intensity projection (проекция максимальной интенсивности); MPR — multiplanar reconstruction (многоплоскостные реконструкции); OR — odds ratio; STRIVE — Standards

for Reporting Vascular changes on neuroimaging (стандарты представления изменений сосудистого генеза при нейровизуализации); SWI — susceptibility weighted imaging (режим изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости); TE — time echo (время эхо); TR — time repetition (время повторения).

**Введение.** Термин «церебральная микроангиопатия» (ЦМА) используется в зарубежной и отечественной литературе для описания клинических, нейровизуализационных и морфологических нарушений, в основе которых лежит поражение перфорирующих церебральных артериол, капилляров, венул, приводящее к повреждению белого вещества и ядер головного мозга [1]. Основными нейровизуализационными эквивалентами морфологических проявлений ЦМА являются недавние малые субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), расширенные периваскулярные пространства (ПВП), микрокровоизлияния различной локализации [2]. Предполагается, что в основе развития описанных морфологических изменений лежит воздействие на церебральное микроциркуляторное русло различных факторов метаболически ангиогенного характера, в том числе и специфических факторов, формирующихся при терминальной почечной недостаточности [3].

Терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП) является одной из малоизученных, но весьма значимых причин развития ЦМА, что определяется неуклонным ростом числа больных, находящихся на программном гемодиализе (ПГД), негативным влиянием на микроциркуляторное русло как самой почечной недостаточности, так и процедуры диализа. По прогнозам к 2040 г. ХБП окажется на пятом месте среди наиболее частых причин сокращения продолжительности жизни во всем мире. В общей структуре заместительной почечной терапии в России прослеживается отчетливая тенденция к увеличению доли ПГД, удельный вес которого в настоящее время составляет 77,6% [4].

Наиболее точным неинвазивным методом диагностики ЦМА является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. В 2013 г. данный тезис был подтвержден международными экспертами, которые признали и закрепили роль МРТ-признаков в диагностике ЦМА, утвердив МРТ-стандарты описания нейровизуализационных признаков ЦМА при старении и нейродегенерации (англ. Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE) — стандарты представления изменений сосудистого генеза при нейровизуализации) [5].

**Цель исследования:** определить частоту встречаемости нейровизуализационных признаков ЦМА и факторы риска ее развития у пациентов, длительное время получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 70 пациентов (29 мужчин, 41 женщина) с терминальной стадией ХБП С5Д (уровень скорости клубочковой фильтрации 0–15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), в течение 10 мес. и более находившихся на ПГД

(диализные центры ГБУЗ НОКБ им. Н.А. Семашко, «Нефролайн», «Фесфарм», Нижний Новгород).

В период с сентября 2019 г. по март 2020 г. всем обследованным диализным больным, наряду с клинико-неврологическим осмотром, оценкой когнитивных функций с применением Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, проводилась нейровизуализация головного мозга и лабораторное обследование. Отдельно фиксировался факт наличия у пациента вегетативной диализной полиневропатии (ПНП) (кардиоваскулярной формы) в случаях регистрации у пациента хотя бы одного из следующих показателей: ортостатической гипотензии (снижение АД > 30 мм рт. ст.), отсутствия ускорения частоты сердечных сокращений (ЧСС) на вдохе и его урежения на выдохе более чем на 10 уд/мин, постоянной тахикардии в покое, фиксированного сердечного ритма по предоставленным данным ЭКГ-мониторирования (разница между максимальным и минимальным ЧСС < 14 уд/мин) или отсутствии ночного снижения АД при проведении суточного мониторинга. При анализе лабораторных данных в историях болезни и амбулаторных картах диализных пациентов уделялось внимание наличию сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии (согласно стандартам оказания помощи данной категории пациентов оценивался уровень общего холестерина), а также  $\beta_2$ -микроглобулина. В диализных листах отдельное внимание уделялось факту наличия за последние 6 мес. эпизодов интрадиализной гипертензии (повышение систолического АД > 10 мм рт. ст. после процедуры гемодиализа более чем в 4 из 6 сеансов) или интрадиализной гипотонии (снижение систолического АД больше чем на 20 мм рт. ст. или снижение среднего артериального давления АД более чем на 10 мм рт. ст.).

МР-сканирование проводилось на МР-томографе GE Signa HD с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла с использованием 8-канальной катушки HD 8ch NV Array. МР-сканирование головного мозга включало в себя режимы для оценки признаков ЦМА в соответствии с критериями STRIVE и выполнялось в следующих последовательностях: T2-взвешенное изображение, измерение спин-спиновой релаксации с использованием длинных времен TR и TE (TR 5500 мс; TE 105 мс, матрица 352 × 224, толщина среза 5,0 мм, аксиальный и сагиттальный срезы); FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery imaging), режим инверсии-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости (TR 9502 мс; TE 121 мс, матрица 256 × 192, толщина среза 5 мм, аксиальный срез); T1 (TR 460 мс; TE 10 мс, матрица 256 × 192, толщина среза 5 мм, коронарный срез); DWI (ДВИ, диффузионно-взвешенная МРТ) (TR 6000 мс, TE 79,5 мс, матрица 96 × 128, толщина среза 5 мм, индекс коэффициента диффузии 1000, аксиальный срез); T2\* GRE для оценки продуктов дегидратации гемоглобина (TR 300 мс, TE 15 мс, матрица 256 × 192, толщина среза 5 мм, аксиальный срез) и FSPGR Coherent Gradient Echo (TR 8,6 мс; TE 3,4 мс, матрица 256 × 256, толщина среза 1 мм).

Анализ нейровизуализационных признаков ЦМА проводился в соответствии с рекомендациями STRIVE, а именно: у всех обследованных пациентов, длительное время получающих ПГД, оценивались наличие следующих магнитно-резонансных (МР) проявлений ЦМА:

- 1) наличие недавних малых субкортикальных инфарктов;
- 2) наличие постишемических лакун предположительно сосудистого генеза;
- 3) наличие, характер и степень выраженности ГИБВ по количеству очагов (< 3 — единичные очаги, 3–10 очагов — немногочисленные, > 10 — множественные с/без тенденции к слиянию);
- 4) наличие и локализация микрокровоизлияний (супратенториальные, инфратенториальные, в области подкорковых ядер) и их количество (единичные, немногочисленные, множественные);
- 5) наличие кортикальной атрофии и степень ее выраженности по шкале GCA (Global Cortical Atrophy scale) — шкала глобальной кортикальной атрофии);
- 6) наличие расширений ПВП и их количество [5, 6].

Согласно А. Charidimou и соавт., приведенные критерии STRIVE занимают центральную роль в прижизненной диагностике церебральной болезни малых сосудов, оставаясь актуальными и в настоящее время [7].

Количественная оценка выраженности ЦМА проводилась по шкале «Болезни церебральных малых сосудов» (БЦМС) (Cerebral Small Vessel Disease Score), также основанной на анализе церебральных МРТ-изменений [8]. Общий балл по данной 5-балльной шкале (от 0 до 4) рассчитывался путем определения наличия (1 балл) или отсутствия (0 баллов) у пациента каждого из четырех МРТ-маркеров ЦМА (ГИБВ, лакуны, микрокровоизлияния и расширения ПВП) и последующего суммирования оценок для всех четырех указанных маркеров. В соответствии с результатами ранее проведенного исследования Р. Yilmaz и соавт. [8], в нашей работе по результатам суммарного балла шкалы БЦМС также диагностировалось отсутствие ЦМА (0 баллов), легкая ЦМА (1–2 балла) или тяжелая ЦМА (3–4 балла).

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие.

Выбор критериев проверки гипотез проводился в зависимости от типа распределения. Соответствие нормальному распределению проверялось с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для нормально распределенных данных приведены средние значения и среднеквадратичные отклонения с указанием доверительного интервала ( $M \pm \delta$ , ДИ 95%). Для попарного сравнения независимых групп использовался критерий Манна–Уитни. Анализ

корреляций между показателями осуществлялся с помощью критерия Пирсона. Прогностическая значимость признаков, выраженных в бинарном виде, оценивалась путем определения отношения шансов (odds ratio). Статистический анализ данных производился с применением программы PSPP (2020). В качестве уровня статистической значимости принято  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Средний возраст пациентов составил  $53,0 \pm 14,2$  года (от 24 до 70 лет), средний стаж гемодиализа —  $70,0 \pm 39,5$  мес. (от 10 до 165 мес.). Основными клиническими проявлениями ЦМА явились когнитивные нарушения различной степени выраженности (82,9%,  $n = 58$ ), эмоциональные расстройства (61,4%,  $n = 43$ ), расстройства сна (38,6%,  $n = 27$ ), псевдобульбарный синдром (17,1%,  $n = 12$ ), нарушения ходьбы (8,6%,  $n = 6$ ), острые лакунарные синдромы (чисто двигательный, чисто чувствительный, сенсомоторный, атактический варианты), а также вариант «дизартрия — неловкая рука» (7,1%,  $n = 5$ ) и нарушения тазовых функций (4,3%,  $n = 3$ ).

Наиболее частыми нейровизуализационными признаками ЦМА явились расширения ПВП и ГИБВ. Расширение ПВП было выявлено у всех пациентов, единичные мелкие расширения наблюдались у 3 пациентов (4,3%), немногочисленные — у 3 пациентов (4,3%), множественные расширения — у 64 пациентов (91,4%). ГИБВ определялась в 81,4% случаев ( $n = 57$ ), из них в 25,7% случаев ( $n = 18$ ) имелось не более 3 очагов, в 10,0% ( $n = 7$ ) — от 3 до 10 очагов, в 45,7% случаев ( $n = 32$ ) — более 10 очагов. Сливные очаги ГИБВ наблюдались у 22 пациентов (31,4%). Диффузная ГИБВ в перивентрикулярных отделах обнаруживалась у 37 пациентов (52,9%), из них у 24 человек (64,9%) — незначительно выраженная, у 9 пациентов (24,3%) — умеренно выраженная и у 4 пациентов (10,8%) — выраженная.

Кортикальная атрофия была выявлена у 47 пациентов (67,1%); степень выраженности кортикальной атрофии по шкале GCA составила: 1-я степень — 42 пациента (60,0%), 2-я степень — 5 пациентов (7,1%). Микрокровоизлияния различной локализации определялись у 33 пациентов (47,1%), из них супратенториальной локализации (36,4%,  $n = 12$ ), в области подкорковых ядер (45,5%,  $n = 15$ ) и инфратенториальной локализации (18,1%,  $n = 6$ ). Постишемические лакуны предположительно сосудистого генеза были обнаружены в 35,7% случаев ( $n = 25$ ). Недавние малые субкортикальные инфаркты были выявлены у 2 пациентов (2,9%).

Подробная характеристика обследованных пациентов и обнаруженных нейровизуализационных признаков ЦМА приведена в табл. 1.

Распределение количества нейровизуализационных признаков ЦМА наблюдалось в следующем соотношении: 1 из 6 признаков имели 4 пациента (5,7%), 2 из 6 признаков — 15 пациентов (21,4%), 3 признака из 6 — 26 пациентов (37,1%), 4 из 6 признаков — 17 пациентов (24,3%), 5 из 6 признаков — 6 пациентов (8,6%), 6 из 6 признаков — 2 пациента (2,9%).

Таблица 1

Характеристики МРТ-признаков церебральной микроангиопатии в группе обследованных пациентов, длительно получающих программный гемодиализ

Характеристики	Количество
Возраст, годы	53,0 ± 14,2
<i>Пол</i>	
Мужской	41,4% (n = 29)
Женский	58,6% (n = 41)
Стаж гемодиализа, мес.	70,0 ± 39,5
Сахарный диабет 1-го типа	11,4% (n = 8)
Сахарный диабет 2-го типа	22,9% (n = 16)
Артериальная гипертензия (первичная и вторичная (реноваскулярная))	100% (n = 70)
1-я степень (САД 140–159 мм рт. ст.)	24,3% (n = 17)
2-я степень (САД 160–179 мм рт. ст.)	40,0% (n = 28)
3-я степень (САД > 180 мм рт. ст.)	35,7% (n = 25)
Контролируемая артериальная гипертензия	20,0% (n = 14)
Неконтролируемая артериальная гипертензия	80,0% (n = 56)
<b>Наличие недавних малых субкортикальных инфарктов</b>	2,9% (n = 2)
<b>Наличие постишемических лакун предположительно сосудистого генеза</b>	35,7% (n = 25)
<b>Наличие, характер и степень выраженности ГИБВ по количеству очагов</b>	
<i>Очаговая ГИБВ:</i>	
Единичные очаги (n < 3)	25,7% (n = 18)
Немногочисленные очаги (n = 3–10)	10,0% (n = 7)
Множественные очаги (n > 10)	45,7% (n = 32)
<i>Сливные очаги</i>	31,4% (n = 22)
<i>Диффузная ГИБВ в перивентрикулярных отделах:</i>	
Незначительная	64,9% (n = 24)
Умеренно выраженная	24,3% (n = 9)
Выраженная	10,8% (n = 4)
<b>Наличие и локализация микрокровоизлияний</b>	47,1% (n = 33)
<i>Супратенториальные:</i>	
Единичные (n < 3)	83,3% (n = 10)
Немногочисленные (n = 3–10)	0
Множественные (n > 10)	16,7% (n = 2)
<i>В области подкорковых ядер:</i>	
Единичные (n < 3)	80,0% (n = 12)
Немногочисленные (n = 3–10)	20,0% (n = 3)
Множественные (n > 10)	0
<i>Инфратенториальные:</i>	
Единичные (n < 3)	66,7% (n = 4)
Немногочисленные (n = 3–10)	0
Множественные (n > 10)	33,3% (n = 2)
<b>Наличие кортикальной атрофии</b>	67,1% (n = 47)
<i>Степень выраженности кортикальной атрофии по шкале GCA</i>	
0 степень	32,9% (n = 23)
1-я степень	60,0% (n = 42)
2-я степень	7,1% (n = 5)
3-я степень	0
<b>Наличие расширений периваскулярных пространств и их количество</b>	100% (n = 70)
Единичные мелкие (< 0,5 мм, n < 3)	4,3% (n = 3)
Немногочисленные (< 0,5 мм, n = 3–10)	4,3% (n = 3)
Множественные (< 0,5 мм, n > 10)	91,4% (n = 64)

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества, GCA (англ. Global Cortical Atrophy scale) — шкала глобальной кортикальной атрофии.

Table 1

Characteristics of cerebral microangiopathy neuroimaging markers in the group of examined patients receiving long-term programmed hemodialysis

Characteristics	Quantity
Age, years	53.0 ± 14.2
<i>Gender</i>	
Male	41.4% (n = 29)
Female	58.6% (n = 41)
Hemodialysis experience, months	70.0 ± 39.5
Type 1 diabetes mellitus	11.4% (n = 8)
Type 2 diabetes mellitus	22.9% (n = 16)
Arterial hypertension (primary and secondary (renovascular))	100% (n = 70)
Stage 1 (Systolic, 140–159 mmHg)	24.3% (n = 17)
Stage 2 (Systolic, 160–179 mmHg)	40.0% (n = 28)
Stage 3 (Systolic, > 180 mmHg)	35.7% (n = 25)
Controlled hypertension	20.0% (n = 14)
Uncontrolled hypertension	80.0% (n = 56)
<b>The presence of recent minor subcortical infarctions</b>	2.9% (n = 2)
<b>The presence of postischemic lacunae of presumably vascular genesis</b>	35.7% (n = 25)
<b>The presence, pattern and severity of white matter hyperintensities by the number of foci</b>	
<i>Focal white matter hyperintensity:</i>	
Single foci (n < 3)	25.7% (n = 18)
Few foci (n = 3–10)	10.0% (n = 7)
Multiple foci (n > 10)	45.7% (n = 32)
<i>Confluent foci</i>	
<i>Diffuse periventricular white matter hyperintensity:</i>	31.4% (n = 22)
Mild	52.9% (n = 37)
Moderate	64.9% (n = 24)
Severe	24.3% (n = 9)
10.8% (n = 4)	10.8% (n = 4)
<b>Presence and localization of microbleeds</b>	47.1% (n = 33)
<i>Supratentorial:</i>	
Single (n < 3)	83.3% (n = 10)
Few (n = 3–10)	0
Multiple (n > 10)	16.7% (n = 2)
<i>In the area of subcortical nuclei:</i>	
Single (n < 3)	45.5% (n = 15)
Few (n = 3–10)	80.0% (n = 12)
Multiple (n > 10)	20.0% (n = 3)
<i>Infratentorial:</i>	
Single (n < 3)	18.1% (n = 6)
Few (n = 3–10)	66.7% (n = 4)
Multiple (n > 10)	0
33.3% (n = 2)	33.3% (n = 2)
<b>The presence of cortical atrophy</b>	67.1% (n = 47)
<i>The severity of cortical atrophy on the GCA scale</i>	
0 stage	32.9% (n = 23)
1st stage	60.0% (n = 42)
2nd stage	7.1% (n = 5)
3rd stage	0
<b>The presence of expansion of perivascular spaces and their number</b>	100% (n = 70)
Single small (< 0.5 mm, n < 3)	4.3% (n = 3)
Few (< 0.5 mm, n = 3–10)	4.3% (n = 3)
Multiple (< 0.5 mm, n > 10)	91.4% (n = 64)

Note: GCA — Global Cortical Atrophy scale.

Была выявлена прямая корреляция между наличием микрокровоизлияний подкорковой локализации и микрокровоизлияний супратенториальной локализации ( $r = 0,716$ ,  $p = 0,57$ ), наличием микрокровоизлияний подкорковой и инфратенториальной локализации ( $r = 0,609$ ,  $p = 0,044$ ). Прямая корреляционная зависимость выявлена между наличием постишемических лакун предположительно сосудистого генеза и наличием диффузной ГИБВ ( $r = 0,684$ ,  $p < 0,0001$ ), наличием постишемических лакун предположительно сосудистого генеза и очаговой ГИБВ ( $r = 0,546$ ,  $p < 0,0001$ ), степенью кортикальной атрофии и возрастом пациентов ( $r = 0,631$ ,  $p < 0,0001$ ), а также наличием диффузной ГИБВ и степенью кортикальной атрофии ( $r = 0,581$ ,  $p = 0,81$ ). Корреляции между стажем гемодиализа и выраженностью ЦМА по шкале БЦМС выявлено не было ( $r = 0,01$ ,  $p = 0,5$ ).

Поскольку стандарты STRIVE не предназначены для диагностики ЦМА в целом, то для выяснения наличия ЦМА и степени ее выраженности у обследованных пациентов мы использовали шкалу БЦМС. Ее оценки распределились следующим образом: 0 баллов — 0% ( $n = 0$ ), 1 балл — 14,29% ( $n = 10$ ), 2 балла — 40% ( $n = 28$ ), 3 балла — 31,42% ( $n = 22$ ), 4 балла — 14,29% ( $n = 10$ ). Иначе говоря, МР-признаки ЦМА по шкале БЦМС были обнаружены у всех обследованных пациентов. По шкале БЦМС легкая ЦМА была диагностирована у 38 пациентов (54,3%), тяжелая ЦМА — у 32 (45,7%).

Для оценки прогностической значимости факторов риска развития тяжелой ЦМА у пациентов, длительное время получающих ПГД, мы определили отношения шансов (ОШ) (odds ratio) развития тяжелой ЦМА при разных градациях изучавшихся нами количественных признаков, а именно: контролируемая артериальная гипертензия (выявляется/не выявляется), неконтролируемая артериальная гипертензия (выявляется/не выявляется), интрадиализная гипертензия (выявляется/не выявляется), интрадиализная гипотония (выявляется/не выявляется), общий холестерин ( $> 5$  ммоль/л/ $< 5$  ммоль/л), бета-2-микроглобулин (2,0–9,99 нг/мл/ $> 10$  нг/мл), диализная вегетативная полиневропатия (выявляется/не выявляется), сахарный диабет 1-го типа (есть/нет), сахарный диабет 2-го типа (есть/нет), возраст (старше 55 лет/младше 55 лет), стаж программного гемодиализа (менее 50 мес./более 50 мес.). Проведенный анализ показал, что для прогноза развития тяжелой ЦМА у диализных пациентов имели значение наличие неконтролируемой артериальной гипертензии (ОШ 1,85,  $p < 0,05$ ), интрадиализной гипертензии (ОШ 2,8,  $p < 0,05$ ), диализной вегетативной полиневропатии (ОШ 2,75,  $p < 0,05$ ), сахарного диабета 2-го типа (ОШ 5,7,  $p < 0,05$ ) и стаж ПГД более 50 мес. (ОШ 3,1,  $p < 0,05$ ).

**Обсуждение.** ЦМА является ведущей причиной развития сосудистых когнитивных нарушений и острой цереброваскулярной патологии вследствие поражения церебрального микроциркуляторного русла (перфорирующих церебральных артериол, капилляров и венул), повреждения белого вещества

и ядер головного мозга [2, 9]. Установлено, что ХБП является одной из причин развития ЦМА [10].

Несмотря на признание роли почечной патологии в развитии структурных и функциональных цереброваскулярных расстройств, исследований, посвященных нейровизуализации и описанию структурных нарушений в головном мозге у диализных пациентов, крайне мало. Большинство работ, описывающих МР-признаки ЦМА, выполнены на пациентах додиализного периода ХБП либо описывают структурные нарушения в головном мозге пациентов, находящихся на ПГД, в остром периоде манифестации неврологической симптоматики [11, 12].

Нами впервые определена частота встречаемости нейровизуализационных признаков ЦМА по данным МРТ головного мозга у пациентов, длительное время получающих заместительную почечную терапию методом ПГД, в соответствии с общепринятыми критериями STRIVE. Определены степень выраженности ЦМА у пациентов, получающих ПГД, с использованием шкалы БЦМС, а также факторы риска развития тяжелой ЦМА в данной группе пациентов.

Анализ МРТ головного мозга пациентов, длительное время получающих ПГД, показал, что нейровизуализационные признаки ЦМА различной степени выраженности наблюдались у 100% обследованных пациентов, из них подавляющее большинство (72,9%) имело 3 и более МР-признака из 6 возможных.

Необходимо отметить, что единого мнения о структуре и частоте встречаемости МР-признаков ЦМА у пациентов, получающих ПГД, до сих пор нет. В немногочисленных работах приводится противоречивая информация, что, по-видимому, связано с отсутствием в них общих подходов к описанию МР-признаков ЦМА. Часть авторов отмечает преимущественное поражение серого вещества и корковую атрофию как основные МР-находки при проведении нейровизуализации данной категории больных [13, 14]. Другие считают поражение белого вещества и ГИБВ, церебральные микрокровоизлияния, лакунарные инсульты и субклинические инфаркты наиболее вероятными субклиническими феноменами МРТ головного мозга пациентов, находящихся на ПГД. Авторы признают, что все перечисленные структурные изменения головного мозга сосудистого генеза встречались чаще у диализных больных по сравнению с лицами того же возраста, имевшими только сосудистые факторы риска и не получавшими диализ [13, 14].

По результатам нашего исследования наиболее частыми признаками ЦМА у пациентов, находящихся на ПГД, явились расширенные ПВП и ГИБВ.

Расширение ПВП (преимущественно множественное) наблюдалось у всех обследованных пациентов (100% случаев). Данный МР-признак ЦМА как лидирующий в структуре нейровизуализационных признаков ЦМА у диализных больных описан нами впервые. В предыдущих работах авторы не акцентировали внимание на столь частом выявлении данного МР-признака у пациентов, получающих ПГД.

Множественное расширение ПВП (пространств Вихрова–Робена) у пациентов, находящихся на ПГД, по-видимому, обусловлено более частыми срывами ауторегуляции микроциркуляторного церебрального кровотока во время регулярных процедур ПГД (3 раза в неделю по 4 ч и более), нарушением дренажной функции мозга на фоне стаза интерстициальной жидкости, усугубляющегося при осмотических и электролитных диализных расстройствах, и нарушениями функционирования лимфатической системы. Высокая вероятность развития гемодинамической нестабильности и срыва ауторегуляции микроциркуляторного церебрального кровотока у данной категории пациентов может быть обусловлена как факторами, общими для всех лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском, так и специфическими факторами, связанными с почечной патологией и проведением гемодиализа. В частности, во время процедуры ПГД у ряда пациентов возможно развитие интрадиализной гипотензии, формирующейся вследствие различных патогенетических механизмов: эффекта ультрафильтрации, гиповолемии и понижения объема внеклеточной жидкости, увеличения массы тела в междиализном периоде, электролитных и осмолярных нарушений, частой вегетативной дисфункции диализных больных. Также у больных, получающих ПГД, возможно развитие интрадиализной гипертензии из-за завышенной оценки «сухого веса» пациента, интрадиализного падения уровня калия, флуктуации уровня кальция, а также применения бета-блокаторов и других специфических факторов во время процедуры ПГД. Полученные данные о частом множественном расширении ПВП могут свидетельствовать о целесообразности и важности активного контроля за описанными специфическими показателями и состояниями диализных пациентов, необходимости своевременной профилактики или коррекции интрадиализной гипо-/гипертензии.

На втором месте по частоте обнаружения при нейровизуализации у пациентов, находящихся на ПГД, были выраженные изменения в головном мозге по типу ГИБВ. Очаговая ГИБВ с преобладанием множественных очагов определялась у 81,4% пациентов, находящихся на ПГД, диффузная ГИБВ в перивентрикулярных отделах — у 52,9% пациентов, сливные очаги ГИБВ регистрировались в 31,4% случаев. Полученные данные свидетельствуют о тотальном поражении церебрального микроциркуляторного русла у данной категории больных и согласуются с данными М.С. Chou и Н. Guo [13, 14]. Высокая частота развития ГИБВ у пациентов, получающих ПГД, может быть объяснена тем, что при ХБП происходит ремоделирование сосудистой стенки под воздействием различных «традиционных (классических)» (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия) и «специфических» (ассоциированных с почечной патологией) факторов сердечно-сосудистого риска (таких как нарушение фосфорно-кальциевого обмена, повышение уровней в крови  $\beta_2$ -микроглобулина, гомоцистеина, малонового диальдегида и супероксиддисмутазы,

снижение уровня метаболитов оксида азота (II), накопление уремических токсинов и токсинов кишечных бактерий), развитие нефрогенной анемии, особенности диеты пациентов с почечной патологией и др.) [3, 14].

Известно, что степень выраженности ГИБВ повышает вероятность развития у пациента сосудистых когнитивных расстройств, инсульта, сосудистой депрессии [15], что необходимо учитывать в клинической практике ведения пациентов, находящихся на ПГД. Необходимо отметить, что согласно проведенному Роттердамскому популяционному исследованию 95% всех субъектов старше 60 лет имеют ГИБВ той или иной степени выраженности [16]. Однако большинство обследованных нами больных еще не достигло 60 лет (их средний возраст составил 53 года), при этом у них уже отмечалась выраженная ГИБВ (очаговая ГИБВ с преобладанием множественных очагов, диффузный характер ГИБВ в перивентрикулярных отделах и/или сливной характер очагов ГИБВ).

Высокая частота встречаемости и степень выраженности ГИБВ у диализных больных могут свидетельствовать о низкой управляемости либо недостаточном контроле за «традиционными (классическими)» и «специфическими» факторами, негативно влияющими на их микроциркуляторное русло. Полученные данные указывают на важность проведения превентивных мероприятий, направленных на профилактику развития ЦМА у пациентов, находящихся на ПГД.

Среди остальных выявленных МР-признаков ЦМА следует особенно отметить кортикальную атрофию и церебральные микрокровоизлияния. В нашем исследовании кортикальная атрофия у диализных пациентов регистрировалась в 67% случаев. Полученные данные о высокой частоте встречаемости поражения серого вещества головного мозга в целом согласуются с работой L.J. Zhang и соавт. [17]. Однако указанные авторы в своей работе акцентировали внимание на преимущественном поражении серого вещества над белым у пациентов, находящихся на ПГД, что не подтвердилось в нашем исследовании. Кортикальная атрофия действительно часто диагностировалась при проведении МРТ головного мозга (67%), однако находилась на третьем месте по частоте встречаемости после расширенных ПВП и ГИБВ. По нашим данным, степень кортикальной атрофии у пациентов, находящихся на ПГД, коррелировала с наличием диффузной ГИБВ в перивентрикулярных отделах и возрастом пациентов, что объясняется усугублением нейродегенеративных процессов на фоне церебральных микрососудистых нарушений [16].

Высокая частота встречаемости церебральных микрокровоизлияний (47%) преимущественно в области подкорковых ядер и супратенториальной локализации может быть объяснена развитием у данной категории больных как спорадической неамилоидной ЦМА, так и вторичной церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА), в том числе на фоне

персистирующей  $\beta_2$ -микроглобулинемии у пациентов с ХБП [18, 19]. Считается, что развитие вторичной ЦАА высоковероятно у пациентов с ХБП. Вторичная ЦАА у них формируется как на фоне «традиционных (классических)» факторов сердечно-сосудистого риска, так и на фоне персистирующего снижения функции почек, нарушения элиминации  $\beta_2$ -микроглобулина из организма естественным нефрогенным путем, дальнейшим осаждением амилоида в стенках микроциркуляторного русла, формированием вторичного амилоидоза и ЦАА с риском церебральных микрокровоизлияний [3].

Использование в нашей работе международных (Бостонских) клинических и нейровизуализационных критериев диагностики вероятной и возможной ЦАА не представлялось возможным из-за того, что у многих больных возраст был менее 55 лет, а также в силу высоковероятного наличия у них других причин церебральных микрокровоизлияний (хронические персистирующие коагулопатии на фоне применения нефракционированного или фракционированного гепарина во время процедур диализа, возможных нарушений в системе свертывания крови и МНО > 3, вероятных сопутствующих аутоиммунных васкулитов у пациентов с терминальной стадией ХБП). К причинам более частого развития церебральных микрокровоизлияний у пациентов, находящихся на ПГД, можно также отнести эпизоды гемодинамической нестабильности и интрадиализной гипертензии, описанных выше.

Полученные данные о высокой частоте развития (35,7% случаев) выявленных асимптомных лакун и недавних малых бессимптомных субкортикальных инфарктов (2,9% случаев) у пациентов, находящихся на ПГД, согласуются с ранее проведенными работами других авторов.

На наш взгляд, заслуживают внимания полученные в работе данные о наличии тяжелой степени ЦМА по шкале БЦМС почти у половины обследованных (45,7%), поскольку высокий балл по этой шкале ассоциирован с увеличением риска развития инсульта и деменции [8]. Шкала БЦМС может быть использована в практической деятельности врача для оценки выраженности ЦМА у пациентов, находящихся на ПГД. Обнаруженная высокая частота развития и степень выраженности ЦМА у пациентов, получающих ПГД, могут быть объяснены неблагоприятным профилем цереброваскулярного риска данной категории больных.

В этой связи отдельным этапом работы стал поиск потенциальных факторов риска развития тяжелой степени ЦМА у диализных пациентов. В частности, в нашей работе показано, что наличие неконтролируемой артериальной гипертензии, интрадиализной гипертензии, диализной вегетативной полиневропатии, сахарного диабета 2-го типа и стажа ПГД более 50 мес. имеют неблагоприятное прогностическое значение более тяжелого течения ЦМА у пациентов, находящихся на ПГД. Достижение целевых цифр АД вне диализного центра, профилактика и терапия интрадиализной гипертензии во время процедуры

диализа, эффективное лечение сахарного диабета 2-го типа и профилактика лечения диализной вегетативной полиневропатии представляются наиболее перспективными превентивными и терапевтическими стратегиями в развитии ЦМА тяжелой степени. Подчеркивается негативная роль стажа ПГД в развитии тяжелой степени ЦМА.

В отличие от общей популяции возраст диализных больных не усугублял риск развития тяжелой ЦМА, что, по-видимому, связано с коморбидным характером самой нозологии терминальной почечной недостаточности, длительным стажем ХБП, предшествовавшим диализу, а также феноменом суммации и кросс-модуляции факторов цереброваскулярного риска уже в молодом и среднем возрасте данной категории пациентов.

Также в работе получены данные об отсутствии прогностической роли связи между развитием тяжелой ЦМА и высокими уровнями общего холестерина. Полученные результаты согласуются с позицией международных и российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с ХБП, находящихся на ПГД. В настоящее время считается, что у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе и не имеющих атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, начинать терапию статинами не рекомендуется. У пациентов же, уже получающих липидснижающую терапию и направленных на ПГД, не рекомендуется прерывать проводимую терапию, при этом преимущественно используются низкие или умеренные дозировки липидснижающих препаратов [20, 21]. В нашем исследовании наблюдались обе вышеописанные группы пациентов, часть больных при наличии показаний получали липидснижающую терапию в течение длительного времени, другие нет.

В проведенном анализе выявлено отсутствие влияния высоких уровней  $\beta_2$ -микроглобулина крови на риск развития тяжелой степени ЦМА. Данный факт, по-видимому, можно объяснить длительной персистенцией данного метаболита на додиализных стадиях ХБП и продолжительным негативным влиянием  $\beta_2$ -микроглобулина на цереброваскулярное русло в додиализном периоде, а также постепенным его снижением в крови на фоне проводимой заместительной почечной терапии методом ПГД. В целом это не опровергает потенциальную негативную роль  $\beta_2$ -микроглобулинеми в развитии вторичной ЦАА и ЦМА у диализных пациентов.

Отсутствие влияния интрадиализной гипотонии на риск развития тяжелой ЦМА, на наш взгляд, связано с низкой диагностикой данного состояния в первичной медицинской документации диализных центров.

Результаты проведенного анализа подчеркивают системность, специфичность и полифакторность патологии церебрального микроциркуляторного русла, формирующейся у лиц молодого и среднего возраста уже на ранних стадиях ПГД, а также необходимость активного контроля за вышеописанными

метаболическими факторами риска развития ЦМА у пациентов, находящихся на ПГД, профилактики эпизодов гемодинамической нестабильности во время каждой процедуры ПГД.

**Выводы.** 1. Нейровизуализационные признаки ЦМА различной степени выраженности встречались у 100% обследованных пациентов, длительное время получавших заместительную почечную терапию методом ПГД. В структуре МР-признаков ЦМА преобладали расширение ПВП (100%) и ГИБВ (81,4%). Несколько реже встречались кортикальная атрофия (67%), церебральные микрокровоизлияния (47%), асимптомные лауны (35,7%) и малые субкортикальные инфаркты (2,9%).

2. Всем пациентам с терминальной стадией ХБП, длительно (более 10 мес.) находящимся на ПГД, показано проведение МРТ головного мозга с целью своевременной диагностики признаков ЦМА и возможной коррекции терапии.

3. Наличие неконтролируемой артериальной гипертензии, интрадиализной гипертензии, диализной вегетативной полиневропатии, сахарного диабета 2-го типа и стажа ПГД более 50 мес. у пациентов, находящихся на ПГД, имеет неблагоприятное прогностическое значение в развитии тяжелой степени ЦМА.

4. Для профилактики развития ЦМА и сердечно-сосудистых катастроф у диализных пациентов важен не только контроль за «традиционными (классическими)» факторами сердечно-сосудистого риска, но и управление «специфическими» факторами, связанными с почечной патологией и проведением процедуры гемодиализа (в частности, предупреждение развития гемодинамической нестабильности, интрадиализной гипо-/гипертензии).

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 (Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj neurologii)*. 2018;12(1):61–68. (In Russian)]. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.1.9>
2. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurology*. 2019;18(7):684–696. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1)
3. Хрулёв А.Е., Никитина А.А., Хрулёва Н.С. Специфические факторы риска развития цереброваскулярных нарушений у пациентов хронической болезнью почек в додиализный период. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(3):88–93. [Khrulev A.E., Nikitina A.A., Khruleva N.S. Specific risk factors for cerebrovascular disorders in patients with chronic kidney disease in the pre-dialysis period. *Cardiovascular therapy and prevention (Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika)*. 2019;18(3):88–93. (In Russian)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-88-93>
4. Андрусев А.М., Томила Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014–2018 гг. Отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2020;22(1):1–71. [Andrusev A.M., Tomilina N.A., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian federation, 2014-2018. Russian national renal replacement therapy registry report of Russian national public organization of nephrologists Russian dialysis society. *Nephrology and dialysis (Nefrologiya i dializ)*. 2020;22(1):1–71. (In Russian)]. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-1-suppl-1-71>
5. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R. et al.; SStandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurology*. 2013;12(8):822–838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
6. Griffanti L., Jenkinson M., Suri S., Zsoldos E., Mahmood A., Filippini N. et al. Classification and characterization of periventricular and deep white matter hyperintensities on MRI: A study in older adults. *NeuroImage*. 2018;170:174–181. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.024>
7. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *International Journal of Stroke*. 2016;11(1):6–18. <https://doi.org/10.1177/1747493015607485>
8. Yilmaz P., Ikram M.K., Niessen W.J., Ikram M.A., Vernooij M.W. Practical small vessel disease score relates to stroke, dementia, and death: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2018;49(12):2857–2865. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022485>
9. Хрулев А.Е., Толбузова Д.Д., Плохенко Е.А., Егорова П.А., Сорокоумова С.Н., Суворова О.В., Янкевич Д.С. Когнитивный статус и факторы риска когнитивных нарушений у диализных пациентов. *Общая реаниматология*. 2020;16(4):21–31. [Khrulev A.E., Tolbuzova D.D., Plokhenko E.A., Egorova P.A., Sorokoumova S.N., Suvorova O.V., Yankevich D.S. Cognitive Status and Risk Factors for Cognitive Impairment in Dialysis Patients. *General Reanimatology (Obshchaya Reanimatologiya)*. 2020;16(4):21–31. (In Russian)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-21-31>
10. Tsai Y.-H., Lee M., Lin L.-C., Chang S.-W., Weng H.-H., Yang J.-T. et al. Association of Chronic Kidney Disease with Small Vessel Disease in Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in neurology*. 2018;9:284. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00284>
11. Makin S.D., Cook F.A.B., Dennis M.S., Wardlaw J.M. Cerebral small vessel disease and renal function: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovascular Diseases*. 2015;39(1):39–52. <https://doi.org/10.1159/000369777>
12. Moodalibail D.G., Reiser K.A., Detre J.A., Schultz R.T., Herrington J.D., Davatzikos C. et al. Systematic review of structural and functional neuroimaging findings in children and adults with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(8):1429–1448. <https://doi.org/10.2215/CJN.1160111216>
13. Chou M.C., Hsieh T.J., Lin Y.L., Hsieh Y.T., Li W.Z., Chang J.M. et al. Widespread white matter alterations in patients with end-stage renal disease: A voxelwise diffusion tensor imaging study. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(10):1945–1951. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3511>
14. Guo H., Liu W., Li H., Yang J. Structural and Functional Brain Changes in Hemodialysis Patients with End-Stage Renal Disease: DTI Analysis Results and ALFF Analysis Results. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2021;14:77–86. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S295025>
15. Herrmann L.L., Le Masurier M., Ebmeier K.P. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79:619–24. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.124651>

16. de Leeuw F.-E., de Groot J.C., Achten E., Oudkerk M., Ramos L.M.P., Heijboer R. et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001;70(1):9–14. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.1.9>
17. Zhang L.J., Wen J., Ni L., Zhong J., Liang X., Zheng G., Lu G.M. Predominant gray matter volume loss in patients with end-stage renal disease: a voxel-based morphometry study. *Metabolic brain disease*. 2013;28(4):647–654. <https://doi.org/10.1007/s11011-013-9438-710>
18. Новосадова О.А., Григорьева В.Н. Церебральная амилоидная ангиопатия и гипертензивная церебральная микроангиопатия. Дифференциальный диагноз. *Неврологический вестник*. 2019;51(2):72–79. [Novosadova O.A., Grigorjeva V.N. Cerebral amyloid angiopathy and hypertensive cerebral microangiopathy. Differential diagnosis. *Neurology Bulletin (Nevrologicheskij vestnik)*. 2019;51(2):72–79. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/nb15666>
19. Корнилова А.А., Лагода О.В., Танащян М.М. Церебральная амилоидная ангиопатия в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(4):31–37. [Kornilova A.A., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. Cerebral Amyloid Angiopathy in Combination with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Russian neurological journal*. 2020;25(4):31–37. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-4-31-37>
20. Tonelli M., Wanner C. Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Ann. Intern. Med.* 2014;160(3):182–189. <https://doi.org/10.7326/m13-2453>
21. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7–42. [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7–42. (In Russian)]. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>

Поступила 26.08.2021  
Принята к печати 14.02.2022