

Состояние брахиоцефальных артерий, белого вещества и коры головного мозга у асимптомных лиц с артериальной гипертензией

Бердалин А. Б., Вишнякова А. Ю., Губский И. Л., Головин Д. А., Лелюк В. Г.

Научно-исследовательский центр радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Цель. Оценка состояния брахиоцефальных артерий (БЦА), белого вещества и коры головного мозга у асимптомных лиц с артериальной гипертензией (АГ) по данным мультимодального обследования.

Материал и методы. В исследование были включены результаты обследования 147 асимптомных лиц (без ишемического инсульта в анамнезе) с установленным диагнозом АГ (43 пациента, 29,3%) и без таковой. Всем участникам проводили дуплексное сканирование БЦА, транскраниальное дуплексное сканирование, микроэмболдетекцию в средних мозговых артериях и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Выполнен статистический анализ собранных данных с поправкой на возраст и индекс массы тела.

Результаты. У пациентов с АГ чаще выявлялись атеросклеротические бляшки — 37,2 vs 14,4% справа ($p=0,027$) и 41,9 vs 13,5% слева ($p=0,001$), изменения комплекса интима-медиа, больше была степень сужения просвета общих сонных артерий. Была более выражена регионарная атрофия височных долей головного мозга ($p=0,044$ справа и $p=0,046$ слева), центральная атрофия ($p=0,045$), очаговые изменения в перивентрикулярном белом веществе головного мозга ($p=0,004$). Не было выявлено связи между АГ и наличием микрокровоизлияний в головном мозге, а также общим баллом по данным шкалы МОСА (Montreal Cognitive Assessment).

Заключение. У асимптомных лиц с АГ относительно лиц без таковой, при урвненных индексе массы тела и возрасте, более выражены изменения БЦА, но только крупных — общая сонная артерия; более выражены изменения белого вещества и коры головного мозга.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, региональная корковая атрофия, изменения белого вещества головного мозга, профилактика инсульта, болезнь малых сосудов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 056-00171-19-01. Регистрационный номер темы АААА-А19-119042590018-0 от 29 марта 2019г.

Поступила 30/12-2020

Рецензия получена 04/02-2021

Принята к публикации 02/04-2021



Для цитирования: Бердалин А. Б., Вишнякова А. Ю., Губский И. Л., Головин Д. А., Лелюк В. Г. Состояние брахиоцефальных артерий, белого вещества и коры головного мозга у асимптомных лиц с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2768. doi:10.15829/1728-8800-2021-2768

State of intra- and extracranial arteries, white matter and cerebral cortex in asymptomatic hypertensive patients

Berdalin A. B., Vishnyakova A. Yu., Gubsky I. L., Golovin D. A., Lelyuk V. G.

Research Center for Radiology and Clinical Physiology, Federal Center for Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Aim. To assess the state of intra- and extracranial arteries, white matter and cerebral cortex in asymptomatic hypertensive (HTN) patients according to multimodal examination.

Material and methods. The study included data from 147 asymptomatic individuals (without prior ischemic stroke) with an established HTN ($n=43$; 29,3%) and without it. All participants underwent extracranial duplex ultrasound, transcranial duplex sonography, detection of middle cerebral artery microembolism, and brain magnetic resonance imaging. We performed a statistical analysis of the data obtained, adjusted for age and body mass index.

Results. In patients with HTN, atherosclerotic plaques were more often detected — 37,2 vs 14,4% on the right ($p=0,027$) and 41,9 vs 13,5% on the

left ($p=0,001$). In these patients, intima-media abnormalities and common carotid artery narrowing were also more common. Regional temporal lobe atrophy ($p=0,044$ on the right and $p=0,046$ on the left), central atrophy ($p=0,045$), focal periventricular white matter abnormalities ($p=0,004$) were more pronounced in hypertensive patients. There was no association between HTN and the presence of cerebral microbleeds, as well as the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score.

Conclusion. In asymptomatic hypertensive patients relative to those without HTN, with comparable body mass index and age, head arterial abnormalities are more pronounced, but this regards only large ones — the common carotid artery. In these patients, more pronounced white matter and cerebral cortex changes were revealed.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alex_berdalin@mail.ru

Тел.: +7 (926) 276-88-32

[Бердалин А. Б.* — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии, ORCID: 0000-0001-5387-4367, Вишнякова А. Ю. — к.м.н. центра, ORCID: 0000-0002-7112-6749, Губский И. Л. — с.н.с. центра, ORCID: 0000-0003-1726-6801, Головин Д. А. — к.м.н., с.н.с. центра, ORCID: 0000-0002-8645-9765, Лелюк В. Г. — д.м.н., профессор, руководитель центра, ORCID: 0000-0002-9690-8325].

Keywords: hypertension, regional cortical atrophy, cerebral white matter abnormalities, stroke prevention, small vessel disease.

Relationships and Activities. The work was carried out within the State Assignment № 056-00171-19-01. Theme registration number AAAA-A19-119042590018-0 dated March 29, 2019.

Berdalin A. B.* ORCID: 0000-0001-5387-4367, Vishnyakova A. Yu. ORCID: 0000-0002-7112-6749, Gubsky I. L. ORCID: 0000-0003-1726-6801, Golovin D. A. ORCID: 0000-0002-8645-9765, Lelyuk V. G. ORCID: 0000-0002-9690-8325.

*Corresponding author: alex_berdalin@mail.ru

Received: 30/12-2020

Revision Received: 04/02-2021

Accepted: 02/04-2021

For citation: Berdalin A. B., Vishnyakova A. Yu., Gubsky I. L., Golovin D. A., Lelyuk V. G. State of intra- and extracranial arteries, white matter and cerebral cortex in asymptomatic hypertensive patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2768. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2768

АГ — артериальная гипертензия, БМС — болезнь малых сосудов, БЦА — брахиоцефальные артерии, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИМТ — индекс массы тела, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОСА — общая сонная артерия, МОСА — Montreal Cognitive Assessment.

Введение

Связь между артериальной гипертензией (АГ) и геморрагическими и ишемическими инсультами не подвергается сомнениям, поражение брахиоцефальных артерий (БЦА), к которым приводит АГ, могут обуславливать нарушения кровообращения или кровоизлияние в головной мозг. При АГ ускоряется прогрессирование атеросклероза, прежде всего за счет увеличения вероятности повреждения интимы сосудов высоким артериальным давлением, особенно при его резких перепадах [1]. Характерные деструктивные изменения стенок сосудов при гипертонии — фибриноидный некроз и гиалиноз, плазморрагии, геморрагии, приводят к сужению сосудов мелкого и, возможно, среднего калибра [2]. Не исключено развитие на измененной стенке сосуда тромбозов. АГ считается одной из основных причин развития лакунарных ишемических инсультов [3]. Поскольку размеры инфаркта мозга, соответствующие лакунарному инульту, являются достаточно условной величиной, нельзя исключать, что более крупные очаги инфарктов головного мозга также могут быть следствием сосудистых изменений при АГ, особенно если другие очевидные причины развития острой фокальной церебральной ишемии — выраженное поражение сердца и (или) атеросклероз БЦА отсутствуют [4].

Длительное течение АГ постепенно приводит к “накоплению” характерных изменений в веществе мозга. Так, совокупность фиксируемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга микрокровоизлияний, очагов гиперинтенсивности в белом веществе, лакунарных инфарктов в сочетании с постепенно прогрессирующими когнитивными расстройствами принято называть “болезнью малых сосудов” (БМС) головного мозга. Процесс связывают с изменениями мелких перфорирующих артерий, артериол, капилляров, венул и мелких вен диаметром от 5 мкм до 2 мм, расположенных в веществе головного мозга (паренхиматозные) и субарахноидальном пространстве (лептоменингеальные) [2]. БМС

является сборной группой патологических изменений разной этиологии, однако именно сопряженный с АГ вариант встречается в большей доле случаев. С морфологической точки зрения изменения сосудов головного мозга при этом характеризуются потерей гладкомышечных клеток меди, отложениями фиброгиалинового материала, сужениями просветов и утолщением стенки. Другие морфологические проявления данной формы микроангиопатии — дистальные проявления атеросклероза (микроатеромы) и микроаневризмы [5]. БМС гипертензивной этиологии не только является частой причиной возрастной деменции, но и существенно увеличивает риск инсультов и других сердечно-сосудистых осложнений [6].

Одновременно, выявление конкретных черт, характерных именно для гипертензивной БМС, является достаточно сложной задачей, поскольку и сама АГ и отдельные МРТ-признаки (микрокровоизлияния, очаги гиперинтенсивности в глубоком и перивентрикулярном белом веществе головного мозга и т. п.) ассоциированы с возрастом, наличием другой сопутствующей патологии. В литературе нет единого мнения относительно связи АГ с атрофией коры головного мозга, очагами в белом веществе, микрокровоизлияниями; ряд авторов считает их связанными с возрастом или наличием выраженно-го атеросклероза БЦА [2, 6-8].

В Научно-исследовательском центре радиологии и клинической физиологии осуществляется когортное проспективное исследование по разработке и совершенствованию перспективных направлений первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. Для решения основной задачи этой работы крайне важными являются результаты мультимодального обследования асимптомных лиц с АГ. Это позволит сравнить популяцию исследования с данными других исследовательских групп, получить дополнительные сведения о течении БМС головного мозга у асимптомных лиц, получить базисные данные для анализа субпопуляции перенесших инульт и решить

вопрос о необходимости введения статистических поправок на наличие АГ при проведении обработки данных в дальнейшем.

Целью настоящей работы явилась оценка состояния БЦА, белого вещества и коры головного мозга у асимптомных лиц с АГ.

Материал и методы

В настоящее проспективное исследование были включены данные 147 асимптомных лиц, обследованных в Научно-исследовательском центре радиологии и клинической физиологии в течение 2019–2020 гг. Критериями невключения были:

- наличие геморрагического или ишемического инсульта;
- наличие транзиторных ишемических атак в анамнезе;
- наличие противопоказаний к проведению МРТ головного мозга;
- наличие онкологического заболевания;
- тяжелое общесоматическое состояние.

Всего обследовано 60 (40,8%) мужчин в возрасте 20–78 лет (средний возраст — 48,3 лет) и 87 (59,2%) женщин в возрасте 24–78 лет (средний возраст — 50,9 лет). У 43 (29,3%) обследованных имелся установленный диагноз АГ. У 2 (1,4%) пациентов имел место инфаркт миокарда в анамнезе, у 2 (1,4%) пациентов диагностировалась мерцательная аритмия, у 13 (8,8%) — сахарный диабет 2 типа.

Диагноз АГ устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями “Артериальная гипертензия у взрослых”, разработанными Российским кардиологическим обществом [9]. Длительность течения АГ у пациентов составила от нескольких месяцев до 10 лет. Все пациенты с АГ получали гипотензивную терапию: 29 пациентов — препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, 7 пациентов — блокаторы рецепторов ангиотензина и 7 пациентов — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента + диуретик.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Всем пациентам было подробно объяснена суть проводимого исследования, после чего участники подписывали добровольное информированное согласие.

Всем участникам исследования проводили осмотр эксперта-невролога с изучением неврологического статуса и оценкой по различным шкалам: модифицированной шкале Пенкин, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), МОСА (Montreal Cognitive Assessment), высоко разрешающее дуплексное сканирование экстракраниальных отделов БЦА, транскраниальное дуплексное сканирование артерий основания головного мозга по стандартным методикам на ультразвуковых системах экспертного класса EPIQ7 и EPIQ5 (Philips, США). Собирали данные по наличию, локализации, свойствам атеросклеротических бляшек и степени сужения просвета подключичных, сонных, позвоночных артерий, средних, передних и задних мозговых артерий на уровне разных сегментов, оценивали состояние сосудистой стенки сонных артерий (комплекса интима-медиа), измеряли диаметр, пиковые систолические и конечные диастолические скорости в вышеописанных сосудах, регистрировали наличие деформаций и других изменений. Атеросклеротические

бляшки при ультразвуковом исследовании определяли по стандартной методике [10].

Также проводили транскраниальное доплеровское мониторирование (билатерально) в средних мозговых артериях в течение 1 часа с последующей ручной обработкой данных на сканерах Ангиодин-Универсал (БИОСС, Россия) и регистрацией количества микроэмболических сигналов в единицу времени.

Включенным в исследование лицам также выполняли МРТ головного мозга на томографе с индукцией магнитного поля 3,0 Тл (Discovery 750, GE, США). Степень корковой атрофии оценивали по T1-взвешенным изображениям. Изображения головного мозга каждого из испытуемых анализировались тремя опытными нейрорадиологами независимо друг от друга. Степень атрофии каждой доли больших полушарий (лобной, теменной, височной, затылочной для правого и левого полушария отдельно) оценивали по шкале от 0 до 3, где “0” соответствует отсутствию признаков атрофии, а “3” — выраженным атрофическим изменениям. В качестве итогового балла, характеризующего степень корковой атрофии каждой доли, использовали медиану трех оценок, выставленных разными нейрорадиологами. Степень атрофии структур лимбической системы оценивали по шкале МТА (Medial temporal lobe atrophy score) [11]. При анализе состояния белого вещества головного мозга применяли шкалу Fazekas [12].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных пакетов SPSS Statistics 23.0 (IBM) и R software 3.3.2. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$. Описательную статистику приводили в виде частоты и доли для качественных показателей и среднего \pm стандартное отклонение для количественных. В случае порядковых показателей и количественных показателей с распределением, не соответствующим нормальному, использовали медиану и квартили. Оценку нормальности распределения количественных переменных осуществляли методом построения частотных гистограмм и тестом Холмогорова-Смирнова. При сравнении частоты категорий качественных переменных между пациентами с АГ и без нее с поправкой на индекс массы тела (ИМТ) и возраст, использовали тест Кохрана-Мантеля-Хензеля. При сравнении значений количественных переменных применяли общую линейную модель с ИМТ и возрастом в качестве ковариат. Для порядковых зависимых переменных использовали порядковую регрессию, также с поправкой на ИМТ и возраст. Чтобы оценить степень вмешивающегося влияния ИМТ и возраста отдельно, дополнительно проводили анализ вышеуказанными методами только с поправкой на ИМТ или только с поправкой на возраст.

Результаты

При сопоставлении пациентов с АГ и без таковой по демографическим и фоновым показателям не было обнаружено статистически значимых различий по полу, наличию вредных привычек. Пациенты с АГ, чего и следовало ожидать, были значимо старше ($p < 0,0005$) и имели больший вес (по ИМТ, $p < 0,0005$). Вследствие этого последующие сравнения проводили с поправками на возраст и ИМТ, как вмешивающиеся факторы (таблица 1).

Таблица 1

Основные характеристики включенных в исследование пациентов (n=147)

		АГ		Уровень значимости (p)
		Нет (n=104)	Да (n=43)	
Пол	Женский	57 (54,8%)	30 (69,8%)	0,101
	Мужской	47 (45,2%)	13 (30,2%)	
Курение	Да	21 (20,2%)	10 (23,3%)	0,824
	Нет	83 (79,8%)	33 (76,7%)	
Употребление алкоголя	Да	53 (51,0%)	20 (46,5%)	0,718
	Нет	51 (49,0%)	23 (53,5%)	
Возраст на момент обследования		46,13±14,42	58,77±11,97	<0,0005
ИМТ		26,11±4,79	30,43±5,51	<0,0005

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Частота наличия атеросклеротических бляшек в ОСА

		АГ		Уровень значимости (p)
		Нет	Да	
Справа	Да	15 (14,4%)	16 (37,2%)	0,027
	Нет	89 (85,6%)	27 (62,8%)	
Слева	Да	14 (13,5%)	18 (41,9%)	0,001
	Нет	90 (86,5%)	25 (58,1%)	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

Между группами не было получено достоверных отличий по частоте микроэмболических сигналов в средних мозговых артериях по данным транскраниального доплеровского мониторинга. Микроэмболические сигналы были зарегистрированы у одного пациента с наличием АГ и двоих пациентов без АГ.

По данным дуплексного сканирования БЦА при введении поправки на ИМТ и возраст у асимптомных лиц с АГ статистически значимо чаще выявлялись атеросклеротические бляшки в правой и левой общих сонных артериях (ОСА) ($p=0,027$ и $p=0,001$, соответственно) (таблица 2). По внутрисосудистым образованиям во внутренних сонных артериях (ВСА) и других сосудах подобных различий получено не было. При АГ статистически значимо чаще встречалось нарушение дифференцировки комплекса интима-медиа на слои как в правой, так и в левой ОСА ($p=0,037$ и $p=0,048$). Степень сужения просветов ОСА также оказалась выше у лиц с АГ, но только после введения поправки на возраст ($p=0,033$ и $p=0,046$ — слева и справа, введение поправки на ИМТ не отразилось на данной закономерности). При этом по скоростям кровотока в БЦА статистически значимых различий получено не было.

Статистически значимых различий при сравнении данных, полученных при транскраниальном дуплексном сканировании, получено не было.

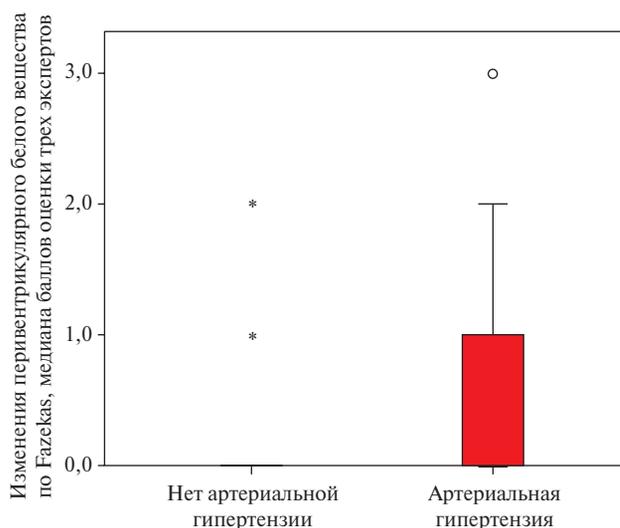


Рис. 1 Балл выраженности изменений белого вещества головного мозга по шкале Fazekas, медиана экспертной оценки (см. материал и методы). Различия статистически значимы с поправкой на возраст и ИМТ ($p=0,004$).

По данным МРТ головного мозга у асимптомных лиц с АГ значимо чаще обнаруживали изменения, характерные для центральной атрофии — 22,6 vs 4,5% ($p=0,045$). При АГ была более выражена регионарная корковая атрофия в височных долях ($p=0,044$ справа и $p=0,046$ слева). Изменения перивентрикулярного белого вещества по Fazekas (после введения поправки на ИМТ и возраст) оказались значимо ассоциированы с АГ (рисунок 1) ($p=0,004$). При этом частота микрокровоизлияний у асимптомных лиц с АГ не была значимо выше (таблица 3) ($p=0,381$ для глубоких и $p=0,089$ для юкстакортикальных). Все изменения, характерные для болезни мелких сосудов головного мозга, были значимо связаны с возрастом (очаги гиперинтенсивности в белом веществе головного мозга, микрокровоизлияния и регионарная атрофия в разных долях головного мозга).

Несмотря на регистрируемые по данным настоящего исследования изменения у асимптомных

Частота обнаружения различных вариантов и выраженности микрокровоизлияний в веществе головного мозга по данным МРТ

		АГ		Уровень значимости (p)
		Отсутствует	Имеется	
Имеются ли глубокие микрокровоизлияния?	Единичные	4 (5,7%)	1 (3,2%)	0,381
	Множественные	0 (0%)	1 (3,2%)	
	Нет	66 (94,3%)	29 (93,5%)	
Имеются ли юкстакортикальные микрокровоизлияния?	Единичные	1 (1,4%)	0 (0%)	0,089
	Множественные	0 (0%)	2 (6,5%)	
	Нет	69 (98,6%)	29 (93,5%)	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

лиц с АГ, по суммарному баллу шкалы МОСА группы значимо не отличались между собой ($p=0,175$), средний балл в группе без АГ составил $27,18 \pm 2,31$, в группе с АГ — $26,52 \pm 2,15$.

Обсуждение

В соответствии с полученными результатами можно констатировать следующее. У асимптомных лиц нашей когорты, изменения, регистрируемые при мультимодальном обследовании, оказались выражены незначительно, что, вероятно, говорит о достаточности компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы (как анатомических, так и функциональных) на данном этапе развития инволюционных и (или) патологических процессов.

Подтвержден ряд ранее опубликованных закономерностей — об ассоциации АГ с возрастом и наличием метаболического синдрома — возраст и ИМТ, по нашим данным, были статистически значимо больше у пациентов с АГ [5]. Введение поправки на эти показатели позволило выявить ряд феноменов, связанных непосредственно с наличием АГ.

Исследователи, работавшие над изучением соотношения АГ и атеросклероза, не пришли в этом вопросе к единому мнению. Тем не менее, ряд из них вполне обоснованно считает, что АГ ускоряет прогрессирование атеросклероза [1, 7]. Это подтверждается и нашими данными, причем статистически значимые различия частоты выявления атеросклеротических бляшек, нарушений комплекса интима-медиа наблюдались для ОСА, но не для ВСА. Установлено, что атеросклероз в первую очередь поражает сосуды более крупного калибра (начиная с аорты) [13]. Вероятно, на данной стадии процесса, у включенных в исследование асимптомных лиц, изменения во ВСА еще не успели в достаточной мере развиться, чтобы быть обнаруженными. По той же причине не было отличий по состоянию интракраниальных артерий и частоте микроэмболических сигналов в средних мозговых артериях.

Одновременно, несмотря на достаточную сохранность структуры и нормальный уровень ско-

ростей потоков в крупных экстра- и интракраниальных БЦА, изменения микрососудистого русла по-видимому оказались уже достаточно выраженными, о чем свидетельствовали регионарная атрофия височных долей, центральная атрофия, наличие очагов гиперинтенсивности в перивентрикулярном белом веществе, существенно отличавших лиц с АГ от пациентов без нее.

Обращает на себя внимание отсутствие различий по частоте микрокровоизлияний. С одной стороны, далеко не все авторы считают связь между ними и АГ бесспорной [6, 8], с другой, нельзя исключать, что микроаневризмы, по мнению многих исследователей, ответственные за развитие таких патоморфологических изменений, появляются в интракраниальных сосудах мелкого калибра на более поздних стадиях процесса. Косвенным подтверждением этого может служить небольшая частота регистрации микрокровоизлияний в данной группе пациентов и отсутствие статистически значимой разницы по общему баллу шкалы МОСА между пациентами с АГ и без нее.

Заключение

Таким образом, в данном исследовании обнаружено, что у асимптомных пациентов с АГ относительно пациентов без АГ (с поправкой на возраст и ИМТ) более выражен атеросклероз ОСА (частота обнаружения атеросклеротических бляшек, состояние комплекса интима-медиа, степень сужения просвета), при этом АГ не была ассоциирована с изменениями в сосудах более мелкого калибра, в т.ч. интракраниальных. У пациентов с АГ, по данным МРТ головного мозга, также чаще наблюдались явления центральной атрофии, регионарной корковой атрофии в области височных долей, изменения в перивентрикулярном белом веществе, но не микрокровоизлияния.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 056-00171-19-01, регистрационный номер темы АААА-А19-119042590018-0 от 29 марта 2019г.

Литература/References

1. Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *J Atheroscl Thromb.* 2018;25:27-39. doi:10.5551/jat.RV17014.
2. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9:689-701. doi:10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
3. Maksimova MY, Gulevskaya TS. Lacunar stroke. *Zhurnal Nevrol i Psihiatr Im SS Korsakova.* 2019;119(8):13-27. (In Russ.) Максимова М. Ю., Гулевская Т. С. Лакунарный инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(8-2):13-27. doi:10.17116/jnevro201911908213.
4. Conijn MMA, Kloppenborg RP, Algra A, et al. Cerebral Small Vessel Disease and Risk of Death, Ischemic Stroke, and Cardiac Complications in Patients With Atherosclerotic Disease. *Stroke.* 2011;42(11):3105-9. doi:10.1161/STROKEAHA.110.594853.
5. Liu Y, Dong YH, Lyu PY, et al. Hypertension-Induced Cerebral Small Vessel Disease Leading to Cognitive Impairment. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(5):615-9. doi:10.4103/0366-6999.226069.
6. Meissner A. Hypertension and the brain: A risk factor for more than heart disease. *Cerebrovascular Diseases.* 2016;42:255-62. doi:10.1159/000446082.
7. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol.* 2018;68:335-52. doi:10.1016/j.jhep.2017.09.021.
8. Ungvari Z, Tarantini S, Kirkpatrick AC, et al. Cerebral microhemorrhages: Mechanisms, consequences, and prevention. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312:H1128-43. doi:10.1152/ajpheart.00780.2016.
9. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda S, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
10. Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(8):917-33. doi:10.1016/j.echo.2020.04.021.
11. Ramusino MC, Altomare D, Bacchin R, et al. Medial temporal lobe atrophy and posterior atrophy scales normative values. *NeuroImage Clin.* 2019;24:101936. doi:10.1016/j.nicl.2019.101936.
12. Berdalin AB, Nikogosova AK, Gubskiy IL, et al. Brain Changes in the White Matter of the Brain White Matter Changes and Cognitive Functions in Asymptomatic Patients. *Bull Exp Biol Med.* 2020;169(5):630-4. doi:10.1007/s10517-020-04942-2.
13. Kälsch H, Lehmann N, Moebus S, et al. Aortic Calcification Onset and Progression: Association With the Development of Coronary Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4):e005093. doi:10.1161/JAHA.116.005093.