

*На правах рукописи*

**КРЕМНЕВА ЕЛЕНА ИГОРЕВНА**

**ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМАЯ ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ  
МИКРОАНГИОПАТИЯ: МРТ-ЭКВИВАЛЕНТЫ  
КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ, ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ  
И МЕХАНИЗМОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ**

Специальности:

3.1.24 – Неврология

3.1.25 – Лучевая диагностика

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2023

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении  
«Научный центр неврологии»**

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук **Добрынина Лариса Анатольевна**  
доктор медицинских наук **Кротенкова Марина Викторовна**

**Официальные оппоненты:**

**Мартынов Михаил Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, начальник Управления по реализации функций национального медицинского исследовательского центра по неврологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Захаров Владимир Владимирович** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

**Пронин Игорь Николаевич** - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.186.01 при ФГБНУ «НЦН» по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НЦН».

Автореферат разослан

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.1.186.01,  
кандидат медицинских наук

Кузнецова Полина Игоревна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия (ЦМА) вносит высокий вклад в развитие деменции (до 45% новых регистрируемых случаев деменции ежегодно), инсультов, инвалидизацию и смертность пациентов (Gorelick P.B., 2011).

В последние годы отмечается беспрецедентный рост интереса к проблеме, что обусловлено высокой социальной значимостью заболевания при недостаточном его контроле. Стратегия профилактики и лечения, направленная на контроль артериальной гипертензии (АГ) – основного фактора риска развития ЦМА - не привела к снижению частоты связанных с ней когнитивных расстройств (КР) (Iadecola C., 2016; Katsi V., 2017). Двумя ведущими механизмами развития заболевания в настоящее время признаются гипоксия-ишемия вследствие нарастающего артериолосклероза и эндотелиальная дисфункция, запускающая повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с воспалением сосудистой стенки и последующими нейровоспалением (Rajani, R.M., 2018; Калашникова Л.А., 2018; Wardlaw J.M., 2022).

Сложности изучения ЦМА обусловлены, в первую очередь, ограничениями возможностей оборудования для оценки мелких сосудов, очевидной гетерогенностью форм заболевания и связанных с ними механизмов, что ограничивает прогноз течения и проведение патогенетического лечения. Диагностика ЦМА проводится по МРТ-признакам поражения мозга, косвенно указывающих на поражение мелких сосудов и установленных на основании сопоставления клиники с данными прижизненной и аутопсийной МРТ. Они включают в себя, в соответствии со стандартами описания STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging): недавние (острые или подострые) малые субкортикальные инфаркты, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), лакуны, расширенные периваскулярные пространства (ПВП), микрокровоизлияния (МКР), атрофию вещества головного мозга (Wardlaw J.M., 2013). Среди них только лакуна считается однозначным эквивалентом нарушения кровоснабжения в бассейне мелкой артерии, тогда как патофизиологическое значение других феноменов дискуссионно (Mungad D., 2001; Heringa S.M., 2014). Общим трендом в изучении ЦМА в мире становится поиск биомаркеров тяжести поражения мозга, основанных на интегративных показателях структурного и функционального коннектома, общей нагрузки МРТ-признаками (Turk M., 2015).

Отличным от этого подходом может стать выделение клинических вариантов ЦМА на основании диагностических МРТ-признаков – особенностей локализации, степени выраженности и сочетания (Kremneva E.I., 2021). Группирование МРТ-признаков наиболее тесно может отражать гетерогенность форм ЦМА, связанных с различиями в механизмах патологического процесса (Добрынина Л.А., 2020).

Сочетание МРТ-методик, прижизненно оценивающих как структурные и микроструктурные особенности головного мозга при ЦМА (диффузионная МРТ, МР-морфометрия), так и функционирование интракраниальных сосудов разного калибра и изменения ликворотока (фазово-контрастная МРТ, T1-динамическое контрастирование)

могут стать основанием для принципиально иной оценки роли ЦМА в развитии возраст-зависимых изменений в мозге и связанных с ними клинических проявлений, в том числе с развитием смешанных форм заболевания, а также для уточнения механизмов в основе выделенных группой исследователей ФГБНУ НЦН МРТ-типов ЦМА (Забитова М.Р., 2018; Добрынина Л.А., 2020; Kremneva E.I., 2021). Улучшение понимания развития различных форм ЦМА с доступностью биофизических маркеров тяжести и вариантов связанных с ними клинических проявлений, должно определить стратегию разработки дифференцированного патогенетического лечения. В мировой литературе практически отсутствуют работы данной направленности.

### **Цель исследования**

Провести мультимодальный МРТ-анализ структуры головного мозга и механизмов поражения мозга для уточнения предикторов развития возраст-зависимой церебральной микроангиопатии и связанных с ней когнитивных расстройств.

### **Задачи исследования**

1. Описать клинические проявления и макроструктурные МРТ-признаки поражения головного мозга с возраст-зависимой церебральной микроангиопатией (далее - ЦМА).
2. Оценить связи макроструктурных МРТ-признаков с нарастанием когнитивных расстройств и сосудистыми факторами риска у пациентов с ЦМА.
3. Оценить гетерогенность форм ЦМА на основе кластеризации ее диагностических МРТ-признаков, оцененных по единой шкале выраженности в разных отделах мозга.
4. Определить количественные показатели головного мозга с помощью нескольких МРТ-методик волно- и морфометрии и определить наиболее чувствительные и специфичные среди них к оценке тяжести когнитивных расстройств и выраженности МРТ-изменений у пациентов с ЦМА.
5. Разработать методологию анализа микроструктурной целостности вещества головного мозга по данным диффузионной МРТ у пациентов с ЦМА с разной тяжестью когнитивных расстройств.
6. Оценить проницаемость гематоэнцефалического барьера по картам МРТ T1-динамического контрастирования с использованием разных фармакокинетических моделей и уточнить значение высокой проницаемости в поражении мозга и развитии когнитивных расстройств при ЦМА.
7. Оценить церебральный артериальный и венозный кровоток, ликвороток методом фазово-контрастной МРТ и уточнить роль изменений в поражении мозга, развитии когнитивных расстройств.
8. Оценить выживаемость, изменения когнитивных функций и состояние головного мозга по данным МРТ у пациентов с возраст-зависимой ЦМА при проспективном наблюдении.

## **Научная новизна**

Научная новизна исследования состоит в комплексной мультимодальной МРТ-оценке структурных повреждений и патофизиологических механизмов при ЦМА. Данный инновационный подход в прижизненной МРТ-оценке поражения мозга, его атрофии и роли в их развитии ведущих патофизиологических механизмов повреждения мозга – ишемии и проницаемости ГЭБ - позволил выделить МРТ-эквиваленты когнитивных расстройств, тяжести течения и механизмы прогрессирования ранних и поздних стадий заболевания.

Установлены различия в механизмах повреждения мозга на разных стадиях ЦМА. Повышенная проницаемость ГЭБ является доминирующим механизмом для формирования ранней гиперинтенсивности белого вещества и повреждения микроструктурной целостности неизмененного белого вещества. Развернутая стадия характеризуется нарастающим снижением артериального и венозного кровотока в условиях повышения индекса пульсации крупных артерий, что обуславливает ишемию/гипоксию и венозный застой в мозге, и, следующее за ним увеличение ликворотока с развитием внутренней гидроцефалии (может рассматриваться в качестве МРТ-эквивалентов прогрессирующего поражения мозга и когнитивных расстройств при ЦМА).

Получены свидетельства приоритетной роли разных механизмов в формировании ранее установленных форм ЦМА, имеющих различия в группировании МРТ-признаков и тяжести когнитивных расстройств. Ведущим механизмом при МРТ типе-1 является ишемия, при МРТ-типе 2 – высокая проницаемость ГЭБ с вазогенным отеком и нейровоспалением.

Установлено, что изменения микроструктурной целостности поясных извилин, задних отделов мозолистого тела и больших щипцов/задней лучистости являются наиболее чувствительным МРТ-эквивалентом нарастающих когнитивных расстройств. Выделение количественных МР-эквивалентов когнитивных расстройств является крайне важным для клинических исследований по оценке эффективности лечения и поиска новых препаратов патогенетической направленности.

## **Теоретическая значимость работы**

Установлены МР-эквиваленты механизмов развития и прогрессирования возраст-зависимой ЦМА и связанных с ней когнитивных расстройств на основе разработки методологии прижизненной оценки макро- и микроструктурных, а также функциональных изменений мозга с использованием инновационных возможностей МРТ-методов различных модальностей.

Для оценки медленной проницаемости гематоэнцефалического барьера по данным T1-динамического контрастирования возможно применение не только фармакокинетической модели Patlak, но и Tofts – обе модели чувствительны к изменениям ГЭБ при ЦМА.

Оценка микроструктурных изменений по данным диффузионной МРТ целесообразна с использованием как сигнальных моделей (диффузионно-тензорная и

диффузионно-куртозисная МРТ), так и биофизических моделей (мультикомпарментная модель на основе сферического усреднения) с применением разных подходов анализа данных, показавших высокую чувствительность к выявлению и прогрессированию когнитивных расстройств при ЦМА.

Применение МР-морфометрии имеет меньшее значение в рамках ЦМА.

Для анализа функциональных резервов мозга и его комплаенса целесообразно использование фазово-контрастной МРТ с расчетом артериального и венозного объемного кровотока, индекса пульсации, изменения баланса которых показали значимость в оценке прогрессирования заболевания.

### **Практическая значимость работы**

Получены предикторы развития и прогрессирования когнитивных расстройств при возраст-зависимой ЦМА на основе интегративных показателей макро- и микроструктурной целостности мозга и ведущих механизмов поражения – нарушений церебрального кровотока и ликвородинамики, проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Установленные по данным модели диффузионно-тензорной МРТ предикторы (эквиваленты) когнитивных расстройств с последующим расчетом их интегративного показателя могут использоваться в качестве инструмента оценки когнитивных расстройств и эффективности проводимого лечения.

Выделенные по группированию диагностических МРТ-признаков формы ЦМА, имеющие различия в механизмах повреждения мозга и тяжести течения заболевания, позволят персонализированно подходить к прогнозу и тактике ведения пациентов.

Использование мультимодального МРТ-протокола с различными подходами к анализу данных позволило оценить применимость сложных МР-методик в клинической практике и составить рекомендации для дальнейшего практического их использования.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа - результат проспективного исследования, которое проводилось с 2016 по 2022 гг. на базе ФГБНУ Научный центр неврологии в сфере сохранения здоровья населения и улучшения качества жизни человека.

Гипотеза исследования: применение мультимодального МРТ-подхода в исследовании пациентов с ЦМА может помочь в выделении подтипов заболевания с различным течением и различным прогнозом, с выделением МРТ-маркеров прогрессирования заболевания и его клинических проявлений для использования в клинической практике. В соответствии с поставленными задачами, объектом исследования явились пациенты со спорадической возраст-зависимой формой ЦМА, а также здоровые добровольцы группы контроля. Клинические методы обследования включали подробный сбор анамнеза, оценку сосудистых факторов риска, оценку неврологического статуса, нейропсихологическое обследование с оценкой когнитивных нарушений. Из лабораторно-инструментальных методов в работе был использован стандартизированный МРТ-протокол, включавший в себя как рутинную МРТ головного мозга, так и режимы

диффузионной, фазово-контрастной, T1-динамической МРТ с последующим многоступенчатым анализом данных.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Прогрессирующая гиперинтенсивность белого вещества является облигатным МРТ-признаком заболевания и основным суррогатным макроструктурным МРТ-признаком тяжести когнитивных расстройств у пациентов с ЦМА и артериальной гипертензией. Однако для значительной части клинических случаев ЦМА данные связи отсутствуют, что указывает на сложность механизмов повреждения головного мозга при ЦМА и необходимость МРТ-изучения патофизиологических механизмов и визуально неизмененного белого вещества.
2. ЦМА характеризуется гетерогенностью форм. Группирование диагностических МРТ-признаков при оценке их выраженности в разных отделах мозга позволяет выделить два основных варианта, различающиеся агрессивностью течения и преобладающими механизмами: для МРТ-типа 1 по сравнению с МРТ-типом 2 характерны более раннее начало, тяжелые когнитивные расстройства, обусловленные доминированием ишемического поражения мозга, тогда как при МРТ-типе 2 отмечается высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера и ассоциированные с ней патофизиологические механизмы.
3. Наиболее важными моделями в оценке микроструктурной целостности белого вещества, ассоциированного с когнитивными расстройствами при ЦМА, являются диффузионно-тензорная, диффузионно-куртозисная модели и модель мультикомпарментного сферического усреднения, а областями анализа – поясная извилина, задние отделы мозолистого тела и большие щипцы/задняя лучистость. Расчет предикторной модели когнитивных расстройств на основании показателя аксиальной диффузии AD в данных трех областях с пороговым значением 0.53 может быть применен в клинической практике в качестве МР-эквивалента тяжести когнитивных расстройств при ЦМА и их прогрессирования.
4. Атрофия коры полушарий при ЦМА, согласно мультимодальной МР-морфометрии, носит вторичный характер по отношению к поражению белого вещества и формированию лакун и имеет более низкую чувствительность и специфичность в оценке заболевания и его клинических проявлений по сравнению с ГИБВ и микроструктурными изменениями.
5. Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера является доминирующим механизмом при ранних стадиях формирования гиперинтенсивности белого вещества, запускающим механизмы расширения периваскулярных пространств, развития вазогенного отека, повреждения микроструктурной целостности неизмененного белого вещества.
6. Фазово-контрастная МРТ является методом, наиболее полно отражающим патофизиологические механизмы развернутой стадии ЦМА. ЦМА с распространенной гиперинтенсивностью белого вещества характеризуется повышенным индексом пульсации крупных артерий, снижением как артериального, так и венозного кровотока,

увеличением ликворотока. Нарастающий дисбаланс кровотока по сосудам мозга и ликворотока служит фактором прогрессирования ЦМА на поздней стадии и приводит к нарастающей ишемии мозга, венозному застою с затруднением всасывания ликвора, увеличению ликворотока с нарастанием внутренней гидроцефалии. Усиление выраженности данных процессов является причиной нарастания диагностических МРТ-признаков и когнитивных расстройств.

7. Рекомендованный протокол для анализа МРТ-эквивалентов когнитивных расстройств при ЦМА и выделения ее форм: режимы T2-ВИ, 3D FLAIR, 3D T1-ВИ, SWI, диффузионная МРТ с несколькими высокими b-факторами (минимум два – 1000 и 2500 с/мм<sup>2</sup>) для расчета показателей ДТ-МРТ, ДК-МРТ, МС-SMT; T1-динамическое контрастирование с последующей оценкой фармакокинетической моделью Patlak (при возможности - и Tofts); фазово-контрастная МРТ с оценкой церебрального кровотока и ликворотока.
8. Общий когнитивный уровень и макроструктурные МРТ-признаки ЦМА имеют недостаточную чувствительность в оценке прогрессирования заболевания за 5-летний период. Количественной оценкой нарастания КР может служить изменение показателя аксиальной диффузии AD в мозолистом теле, увеличение объема ликвора и уменьшение объема белого вещества полушарий большого мозга, а также детальный анализ управляющих функций мозга по данным нейропсихологического тестирования.

### **Личный вклад автора**

Автором проведена оценка изучаемой научной проблемы на основании имеющихся литературных данных; сформулированы цель, задачи работы; разработан протокол исследования – в частности, лично разработан и апробирован протокол МРТ-исследования с последующим сканированием испытуемых лично или под контролем автора. Автор лично разрабатывал методологию анализа всех МРТ-методик с последующим ее применением к полученным исходным данным. Автором выполнена обработка необходимых сведений из всех историй болезни, проводился сбор и ведение базы данных пациентов и здоровых добровольцев, анализ данных, их статистическая обработка, систематизация полученных результатов. Автором интерпретированы полученные результаты исследования с учетом данных литературы и собственного опыта и знаний, сформулированы основные положения и выводы, теоретические и практические рекомендации касательно методологии МРТ-исследования и применения ее у пациентов с церебральной микроангиопатией. Результаты исследования были представлены в устных и постерных докладах, статьях и главах в книгах, патентах.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных в ходе исследования результатов, выносимых на защиту положений, выводов и рекомендаций определяются многолетним всесторонним изучением ЦМА с применением новейшего МРТ-оборудования и современных методов сканирования и анализа данных, достаточным количеством наблюдений, четкими задачами и целью



исследования, в соответствии с которыми были выбраны наиболее оптимальные методы статистической обработки данных. Результаты работы согласуются с опубликованными ранее данными по теме исследования, а также данными экспериментальных и патологических работ.

Апробация диссертации проведена в ФГБНУ Научный центр неврологии на заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го и 6-ого неврологических отделений, отдела лучевой диагностики, научно-консультативного отделения, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, отделения нейрохирургии, приемного отделения, отдела лабораторной диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований, Института нейрореабилитации и восстановительных технологий, лаборатории клинической нейрофизиологии, многопрофильного клиничко-диагностического центра ФГБНУ НЦН с рекомендацией к защите (Протокол № 1 от 03.02.2023 г.).

Основные результаты работы доложены на региональных, всероссийских и международных мероприятиях:

Ежегодный конгресс Европейского общества магнитного резонанса в медицине и биологии (ESMRMB) 2017 и 2019 (19-21 октября 2017 г., Барселона, Испания и 03-5 октября 2019 г., Роттердам, Нидерланды), 41-й и 42-й ежегодный конгресс Европейского общества нейрорадиологии (ESNR) 2018 (19-23 сентября 2018 г., Роттердам, Нидерланды, 18-22 сентября 2019 г., Осло, Норвегия), III Национальный Конгресс «Кардионеврология» (06-7 декабря 2018 г., г. Москва), Современные технологии контрастирования в диагностике сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний (25-26 октября 2018 г., г. Новосибирск), Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (08-10 ноября 2018 г., г. Москва и 09-11 ноября 2020 г., г. Москва), XIII и XIV Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2019», «Радиология 2020» (28-30 мая 2019 г., г. Москва и 16-18 сентября 2020 г., г. Москва), ECR 2019 – Европейский конгресс радиологии (27 февраля - 3 марта 2019 г., Вена, Австрия), 5-я конференция Европейской организации по инсульту (ESOC) (22-24 мая 2019 г., Милан, Италия), 11-ый Всероссийский съезд неврологов и 4-ый конгресс Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (15-19 июня 2019 г., г. Санкт-Петербург), 5<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup> и 7<sup>th</sup> Конгрессы европейской академии неврологии (EAN) (29 июня - 2 июля 2019 г., Осло, Норвегия; 23-26 мая 2020 г., Франция; 19-22 июня 2021 г., Онлайн, Австрия), 28-й Европейский конгресс по психиатрии (4-7 июля 2020 г., Мадрид, Испания), ESO-WSO 2020 (05-7 ноября 2020 г., онлайн), «Лучевая диагностика цереброваскулярной патологии» Научно-практическая конференция цикла «Академия неврологии» (30 марта 2021 г., г. Москва), Нейрофорум 2021 (29-30 июня 2021 г., г. Москва), V Съезд Национального общества нейрорадиологов (09-10 сентября 2021 г., онлайн).

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу отдела лучевой диагностики и клинических отделений ФГБНУ НЦН. Разработанный в ходе работы МРТ-протокол исследований и методология анализа данных используются в учебном процессе, включая проведение лекций и практических семинаров в период обучения клинических ординаторов и аспирантов ФГБНУ НЦН.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена на 315 листах машинописного текста и следующими разделами: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 8 глав результатов собственного исследования, обсуждение собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, приложения. Список литературы содержит ссылки на 19 работ отечественных и 243 работы зарубежных авторов. Приведены собственные публикации автора, подготовленные по теме диссертации. Диссертация содержит 66 таблиц и 48 рисунков.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 43 печатные работы, включая 16 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и 4 статьи в зарубежных журналах 1 и 2-ого квартиля базы Web of Science. Получены 2 патента на изобретение RU2691306/ 11.06.2019 и № RU2688993/ 23.05.2019.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Характеристика обследуемых**

Исследование было проведено в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) в 2016-2022 гг. на базе отдела лучевой диагностики и 3-его неврологического отделения. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБНУ НЦН №2-4/16 от 17.02.2016 г.

Отбор пациентов в основную группу (пациенты с ЦМА) проводился на основании МРТ-данных головного мозга. Суммарно были просмотрены заключения 8714 пациентов из базы отдела лучевой диагностики с заключением «сосудистые очаговые изменения головного мозга», из них в конечном итоге в исследование вошло 193 человека. При этом 22 пациента прошли исследование в динамике с разницей в 5 лет.

#### Критерии включения (основная группа):

- 1) возраст от 46 до 75 лет;
- 2) изменения на МРТ согласно критериям STRIVE для ЦМА (Wardlaw et al, 2013); при этом пациенты с ГИБВ стадии Фазекас 1 включались в исследование при наличии АГ 2 и 3 степени и/или  $\geq 1$  лакунарного инфаркта;
- 3) когнитивные жалобы (снижение памяти, концентрации, внимания и других);

#### Критерии невключения (основная группа):

- 1) выраженное снижение когнитивных функций (КФ), которое затрудняло участие в исследовании;

- 2) когнитивные расстройства (КР) вследствие болезни Альцгеймера;
- 3) другие самостоятельные причины ЦМА; тяжелая мигрень в анамнезе.
- 4) другая причина инсульта и сопутствующая патология головного мозга;
- 5) атеросклероз экстра- или интракраниальных артерий - стеноз >50%;
- 6) супратенториальные инфаркты >15 мм в диаметре;
- 7) тяжелая соматическая патология;
- 8) противопоказания для проведения МРТ-исследования.

Общую группу контроля составили 72 здоровых добровольца без патологии головного мозга по данным клинического и нейровизуализационного обследований, без тяжелой соматической патологии и с отсутствием противопоказаний для проведения МРТ. Из них 56 человек составили группу, сопоставимую по полу и возрасту с группой ЦМА, а 16 здоровых добровольцев молодого возраста (средний возраст  $24,13 \pm 7,78$  лет, 8 мужчин (50%) и 8 женщин (50%) – группу для оценки воспроизводимости результатов методик морфометрии и диффузионной МРТ на разных томографах, в связи с чем сканирование им проводилось и на Verio, и на Prisma в один день.

Общая и клиническая характеристика основных групп представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Основные демографические показатели, факторы риска в группах ЦМА и контроля.

Показатели	ЦМА (n=193)	Контроль (n=56)	p
<i>Возраст (Mean±SD)</i>	60,49±7,51	56,82±5,95	p=0,06
<i>Пол (n, %):</i>			
<i>Мужской</i>	89 (46,11%)	19 (33,93%)	p=0,07
<i>Женский</i>	104 (53,89%)	37 (66,07%)	
<i>АГ (n, %)</i>	172 (89,11%)	23 (50%)	<b>p=0,0001</b>
<i>Степень АГ (n, %):</i>			
<i>1</i>	18 (9,3%)	13 (23,2%)	
<i>2</i>	47 (24,4%)	8 (14,3%)	
<i>3</i>	107 (55,4%)	2 (3,6%)	
<i>Сахарный диабет 2 типа (n, %):</i>	37 (19,2%)	1 (1,8%)	<b>p=0,003</b>
<i>Гиперхолестеринемия (n,%):</i>	100 (51,8%)	32 (57,1%)	p=0,149
<i>Курение (n, %):</i>	51 (26,4%)	16 (28,6%)	p=0,8
<i>Ожирение (n, %):</i>	61 (31,6%)	9 (16,1%)	p=0,06
<i>MoCA (баллы) (mean±SD)</i>	23,1±4,5	28,2±1,4	<b>p=0,0001</b>
<i>КР (n, %)</i>	193 (100%)		
<i>Деменция</i>	43 (22,3%)		
<i>УКР</i>	88 (45,6%)		
<i>СубКР</i>	62 (32,1%)		

## Клиническое обследование

Клиническое обследование включало в себя:

- 1) сбор анамнестических сведений о течении ЦМА и перенесенных заболеваниях;
- 2) общий осмотр и оценка соматического статуса;
- 3) оценка основных сосудистых факторов риска:

- Артериальная гипертензия (АГ) – ее наличие определялось при повышении артериального давления (АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст. на правой руке дважды при утреннем измерении с интервалом 5 минут, сидя; данную процедуру проводили дважды. Также наличие АГ определялось по факту приема гипотензивных препаратов. Степень АГ указывалась согласно рекомендациям рабочей группы по лечению АГ Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общества Кардиологов (ESH/ESC 2013) (Mancia G. et al, 2013) и Клиническим рекомендациям 2020 Российского кардиологического общества (Кобалава Ж.Д. и соавт, 2020):

АГ 1 степени - АД 140-159/90–99 мм рт. ст.,

АГ 2 степени – АД 160-179/100-109 мм рт. ст.,

АГ 3 степени – АД  $>180/110$  мм рт. ст.

- Сахарный диабет (СД) – оценивалось наличие/отсутствие заболевания.

- Курение – оценивалось наличие/отсутствие привычки.

- Гиперхолестеринемия – ее наличие отмечалось при повышении уровня холестерина  $>6,2$  ммоль/л или в случае компенсированных цифр на фоне лечения.

- Ожирение – наличие или отсутствие оценивалось по индексу массы тела (ИМТ): ИМТ = масса тела (кг)/рост (м)<sup>2</sup> (нормальные значения – 18,5-24,99).

- 4) оценка неврологического и когнитивного статуса:

Оценивались основные клинические синдромы: когнитивные и психоэмоциональные расстройства, нарушение походки, пирамидный, тазовый, псевдобульбарный синдромы.

Оценка тяжести когнитивных расстройств (КР) проводилась по шкале МоСа (Montreal Cognitive Assessment) (Nasreddine et al, 2005) при учете независимости в повседневной жизни. Были выделены группы пациентов с:

- субъективными КР (субКР) – когнитивные жалобы, балл МоСа  $\geq 26$ ;
- умеренными КР (УКР) – балл МоСа  $< 26$ , независимость в повседневной жизни;
- деменцией – балл МоСа  $< 26$ , утрата независимости в повседневной жизни.

## МРТ-исследования головного мозга

МРТ головного мозга проводилась на томографах с величиной магнитной индукции 3 Тесла Siemens Magnetom Verio (Siemens AG, Erlangen, Германия) и Siemens Magnetom Prisma (Siemens AG, Erlangen, Германия). Распределение обследуемых по томографам и методикам представлено на Рисунке 1.

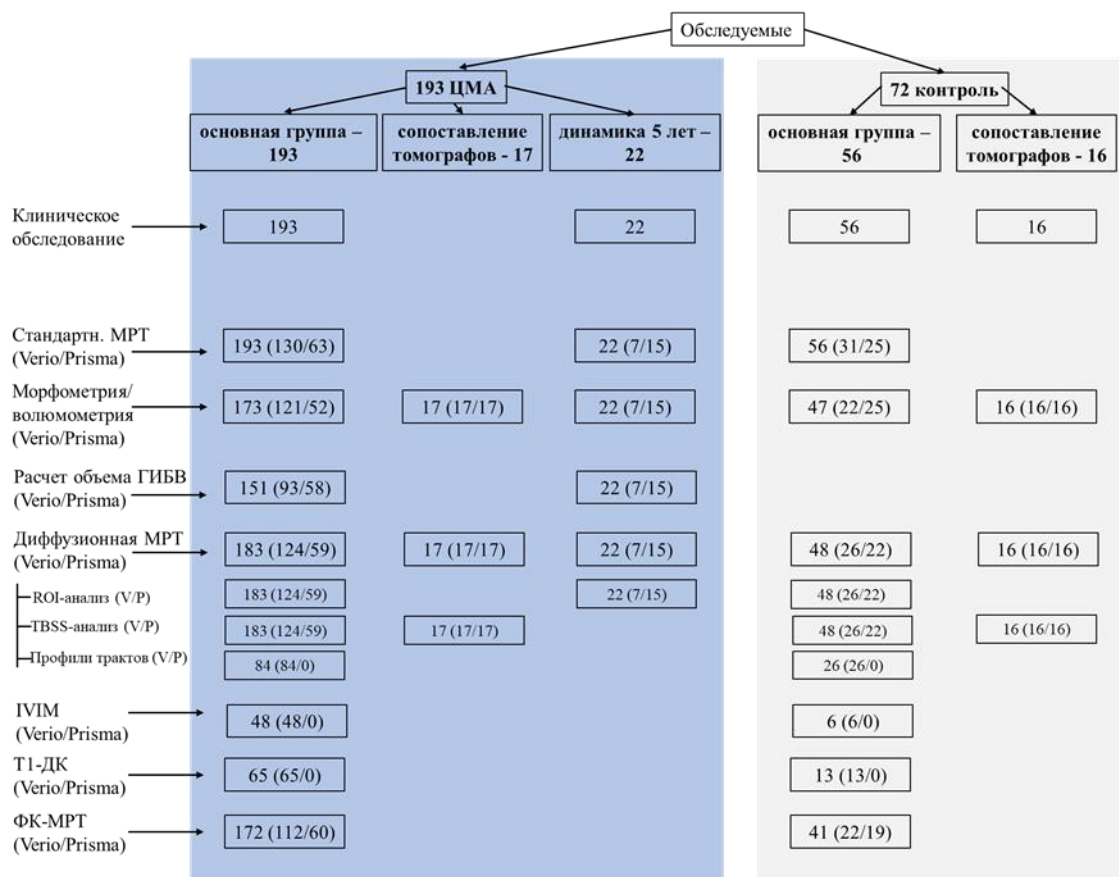


Рисунок 1. Распределение обследуемых по группам и методам исследований с указанием конечного числа исследований, включенных в статистический анализ для каждой методики – для МРТ в скобках представлено распределение исследований по томографам Verio (V) и Prisma (P).

Протокол МРТ-исследования включал в себя:

1) **Стандартная МРТ головного мозга** – режимы T2-ВИ, 3D T2 FLAIR, 3D T1

MPR, SWI и ДВИ. У всех пациентов проводилась качественная оценка МРТ-признаков ЦМА по данным стандартной МРТ головного мозга по критериям STRIVE (Wardlaw et al, 2013) в программе для работы с медицинскими изображениями eFilm Workstation 4.2.2 (IBM Watson Health, США), по четырехбалльной шкале для выраженности каждого признака – гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), лакуны, микрокровоизлияния (МКР), периваскулярные пространства (ПВП), атрофия (для оценки желудочков использовались вентрикуло-краниальные коэффициенты, ВКК). Недавние лакунарные инфаркты в нашей выборке пациентов с ЦМА не отмечались. Для ГИБВ для всего головного мозга указывался балл по модифицированной шкале Фазекас (Ф) (Ф0 –

отсутствие, Ф1 –единичные очаги, Ф2 – единичные и частично сливающиеся очаги, Ф3 – сливные очаги/лейкоареоз) (Pantoni et al, 2005). На Рисунке 2 проиллюстрированы МР-проявления ЦМА и приведены критерии присвоения баллов каждому из признаков для их качественного анализа.

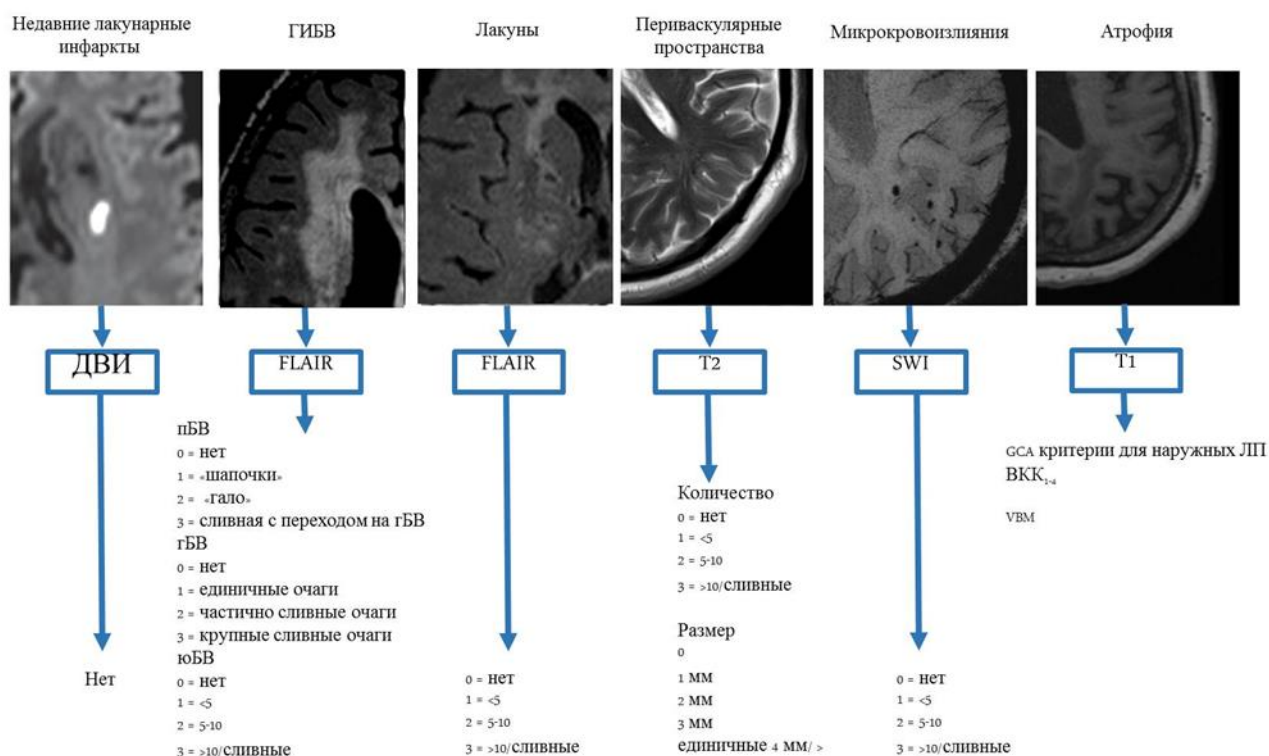


Рисунок 2. МР-проявления ЦМА и критерии их описания при качественном анализе (баллы и критерии их постановки). пБВ – перивентрикулярное белое вещество; гБВ – глубокое белое вещество; юБВ – юстакортикальное белое вещество; ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества; ЛП – ликворные пространства; GCA – global cortical atrophy – общая кортикальная атрофия; ВКК – вентрикуло-краниальные коэффициенты; VBM - voxel-based morphometry – повоксельная морфометрия.

Был рассчитан общий индекс ЦМА по сумме следующих признаков: для ГИБВ – наличие степени Фазекас 2 или 3; для МКР – наличие 1 или более МКР; для лакун – наличие 1 или более лакун; расширенные ПВП – наличие ПВП в подкорковых структурах диаметром от 2 мм и больше. Таким образом, общий индекс ЦМА учитывал четырехбалльную градацию, где 0 – отсутствие указанных параметров признаков, 4 – наличие всех четырех признаков с указанными параметрами (Staals et al, 2015).

## 2) МР-волюмометрия и морфометрия на основании режимов 3D T1 MPR и 3D FLAIR с оценкой:

- объема ГИБВ в полушариях большого мозга в группе ЦМА после предварительного выделения ГИБВ на 3D FLAIR изображениях в программах SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) и LST (Schmidt et al, 2019) с коррекцией вручную и последующим подсчетом объемов ГИБВ в программе ITK-SNAP (<http://itksnap.org>).

- объемов основных интракраниальных компонентов и применением морфометрических методов анализа коры полушарий. В программах SPM12 и CAT12 (Gaser et al, 2022) для каждого обследуемого после предварительной обработки 3D T1 MPR изображений были рассчитаны показатели: объемы серого, белого вещества, ликвора, а также весь интракраниальный объем (на который происходило в дальнейшем нормирование указанных объемов для предотвращения влияния межполовых различий); объемы отдельных регионов коры полушарий головного мозга при помощи метода воксельной морфометрии, ПВМ (VBM - voxel-based morphometry) согласно используемому атласу Neuromorphometrics (<http://www.neuromorphometrics.com/>); толщина отдельных регионов коры полушарий большого мозга при помощи метода поверхностной морфометрии, ПМ (SBM, surface-based morphometry) согласно используемому атласу Desikan-Killiany-40 (Desikan et al, 2006). Для оценки результатов ПМ группы пациентов в динамическом сравнении через 5 лет, использовался специальный модуль пакета CAT12 - Longitudinal Processing, предназначенный для анализа одних и тех же групп субъектов во времени.

3) **Диффузионная МРТ (Д-МРТ)** на основе спин-эхо эхо-планарной импульсной последовательности с 3 b-факторами ( $b = 0, 1000, 2500 \text{ с/мм}^2$ ) для 64 непараллельных направлений диффузионных градиентов и вокселя со стороной 2 мм. Предварительная обработка всего массива диффузионных данных была произведена с использованием оптимизированного алгоритма на базе библиотек алгоритмов Matlab и FSL (Kaden et al, 2016; Andersson et al, 2016; Veraart et al, 2013) с выделением карт показателей различных диффузионных моделей:

- диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ): фракционная анизотропия (fractional anisotropy, FA), средняя диффузия (mean diffusivity, MD), аксиальная диффузия (axial diffusivity, AD) и радиальная диффузия (radial diffusivity, RD);

- диффузионно-куртозисной МРТ (ДК-МРТ): средний куртозис (mean kurtosis, МК), аксиальный куртозис (axial kurtosis, АК), радиальный куртозис (radial kurtosis, РК);

- NODDI (Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging - модель картирования ориентационной дисперсии пучка нейритов и их плотности): индекс плотности нейритов NDI – neurite density index; доля цереброспинальной жидкости ISO - isotropic volume compartment; ориентационная дисперсия пучка аксонов ODI – orientation dispersion index;

- WMTI («White matter tract integrity», модель целостности трактов белого вещества): доля аксональной воды (axonal water fraction, AWF), внутриаксональная диффузия – intra-axonal diffusivity – axIAD; внеаксональная аксиальная диффузия (extra-axonal axial diffusivity, axEAD); внеаксональная радиальная диффузия (extra-axonal radial diffusivity, radEAD);

- MC-SMT («multi-compartment spherical mean technique», мультикомпарментная модель с использованием техники сферического усреднения): Mc-Diff – коэффициент

диффузии для внутриаксональной воды (вдоль аксонов); INTRA – объемная доля внутриаксональной воды (плотность аксонов); EXTRA\_MD – коэффициент средней диффузии для внеаксональной воды; EXTRA\_TRANS – коэффициент поперечной диффузии для внеаксональной воды.

Последующий анализ диффузионных карт проводился тремя методами:

- ROI (region-of-interest) – анализ для данных ДТ-МРТ в областях интереса, отмеченных на соответствующих картах вручную. Для этого в программу ITK-SNAP загружались b0-изображения каждого обследуемого, на которых под контролем FLAIR-изображений вручную выделены зоны интереса (каждая размером 2x2x1 вокселя), с сохранением бинарной ROI-маски, далее накладываемой на ДТ-карты с вычислением параметров в каждой из областей интереса. Области интереса включали в себя: зоны локализации ГИБВ (для пациентов с ЦМА) и рядом расположенного видимо неизмененного белого вещества (НИБВ) в левом полушарии большого мозга на аксиальных срезах вдоль условных осей - продолжений переднего (лобная доля) и заднего (височно-теменно-затылочная область) рогов боковых желудочков, а также по оси, перпендикулярной центральным отделам тела бокового желудочка - на каждой из осей отдельно рассматривались перивентрикулярные, юстакортикальные и глубокие отделы; центральные отделы передней, передне-средней, задне-средней и задней частей мозолистого тела на среднесагиттальном срезе, соответствующие колену, передней части ствола, перешейку и валику мозолистого тела; для каждого полушария - центральные отделы передней, средней и задней третей обеих поясных извилин; наиболее широкую часть свода; крючковидный пучок в области его лобного расширения; амигдалу (миндалевидное тело), головку и хвост гиппокампа.

- с использованием скелетонов проводящих путей для всех моделей Д-МРТ. Расчет проводился с использованием значений скелетонов (областей с максимальной вероятностью нахождения того или иного проводящего пути) в областях интереса по атласам пакета FSL: атлас JHU ICBM-DTI-81 White-Matter Labels (колени, тело и валик мозолистого тела; передняя, средняя и верхняя части лучистого венца) и атлас JHU White-Matter Tractography Atlas (все проводящие пути). Для каждой из областей рассчитывался средний показатель соответствующей метрики каждой из диффузионных моделей.

- методом прослеживания профилей трактов для сегментов мозолистого тела (области больших щипцов, малых щипцов и средней части мозолистого тела) с помощью интерпретатора Python 3 и модифицированных скриптов Dipy (<https://dipy.org>) (Garyfallidis et al, 2014).

### 3) IVIM - внутривоксельное некогерентное движение (медленная диффузия)

– спин-эхо это-планарная импульсная последовательность с b-факторами 0 50 100 150 200 500 1000 с/мм<sup>2</sup>). Полученные данные были предобработаны при помощи скриптов с



применением Байесовского метода анализа (Maximov et al, 2019) с получением карт метрик:

f- perfusion volume fraction – доля капиллярного кровотока (капиллярной перфузии), определяющего вклад в общую диффузию в вокселе;

pD – pseudodiffusion coefficient – коэффициент псевдодиффузии, отражающий вклад в сигнал от вокселя как диффузии тканевой воды, так и движение крови в капиллярах;

D – diffusion coefficient – отражает движение воды в тканях вокруг сосуда, т.е. ее вклад в сигнал от внесосудистых структур в вокселе.

Далее проводился анализ показателей в ROI, аналогичных таковым для ROI-анализа диффузионно-тензорных показателей (с использованием ранее сохраненных масок ROI) и оценкой полученных параметров на каждой из трех карт.

#### 4) T1-динамическое контрастирование (T1-ДК) для оценки проницаемости

ГЭБ выполнено в режиме T1\_VIBE с болюсным введением гадолиний-содержащего контрастного вещества и с непрерывным сбором данных в течение 15 минут. Препроцессинг и построение карт проводились с помощью программы NordicNeuroLab (NordicICE, Norway). Препроцессинг включал в себя: автоматическую коррекцию двигательных артефактов, выравнивание в пространстве пре- и постконтрастных серий изображений, вычисление концентрации контрастного агента в тканях мозга. Проницаемость ГЭБ рассчитывалась с помощью двух фармакокинетических моделей: Patlak, позволяющей оценивать низкую скорость проницаемости, характеризующую ЦМА, а также общепринятой в нейрорадиологии модели Tofts. Для каждой из моделей были получены карты:

- Ktrans - volume transfer coefficient – коэффициент, отражающий объем перенесенного через сосудистую стенку контрастного вещества ( $\text{мин}^{-1}$ );

- Vp - fractional blood plasma volume - фракционный (частичный) объем плазмы (мл/100 мл);

- AUC - area under curve - площадь под кривой динамического контрастирования, соответствующая задержке контрастного вещества в тканях мозга;

- а также дополнительно для модели Tofts - фракционный объем внеклеточного пространства ( $V_e$ ) (мл/100 мл) и коэффициент рефлюкса ( $K_{ep}$ ) ( $\text{мин}^{-1}$ ).

Затем карты подвергались дальнейшему препроцессингу в программах SPM12 и ИТК-SNAP наряду с данными 3D T1 MPR и 3D T2-FLAIR с наложением масок областей интереса – серое вещество (СВ), НИБВ и ГИБВ – на карты T1-ДК с вычислением соответствующих показателей проницаемости ГЭБ в областях интереса.

#### 5) Фазово-контрастная МРТ (ФК-МРТ) для оценки артериального, венозного

кровотока и ликворотока в режиме 2D fast cine phase-contrast выполнена с синхронизацией с сердечным ритмом для областей интереса (внутренние сонные,

позвоночные артерии и внутренние яремные вены на уровне С2-С3 позвонков, прямой и верхней сагиттальной синусы, водопровод мозга), диапазон Venc для оценки тока ликвора составил от 5 до 20 см/сек, для кровотока – от 60 до 80 см/сек. Анализ исходных данных осуществлялся в программе Bio Flow Image, Flow Analysis Software, Version 04.12.16, <http://tidam.fr/>, которая позволяет полуавтоматически сегментировать область потока с дальнейшим расчетом показателей интереса:

- суммарный церебральный артериальный объемный кровоток (сумма объемных кровотоков во внутренних сонных и позвоночных артериях) - total arterial blood flow, tABF, мл/мин;

- суммарный объемный венозный кровоток во внутренних яремных венах (отражение венозного оттока от головного мозга) - internal jugular venous blood flow, ijVBF, мл/мин;

- объемный венозный кровоток по верхнему сагиттальному синусу (superior sagittal sinus venous blood flow, sssVBF, мл/мин) и прямому синусу (straight sinus venous blood flow, stVBF, мл/мин) как отражение оттока крови от глубоких и поверхностных венозных бассейнов головного мозга, соответственно;

- систолический ударный объём ликвора – systolic aqueduct liquor flow, saqLF, мм<sup>3</sup>/сердечный цикл– рассчитывался как разница средней систолической скорости (мм/сек) и средней скорости за сердечный цикл (мм/сек), умноженная на время систолы (сек) и площадь водопровода (мм<sup>2</sup>);

- площадь водопровода мозга на уровне сканирования – Saq, мм<sup>2</sup>;

- индекс артериальной пульсации (pulsatility index, Pi), позволяющий оценить упруго-эластические свойства артериальной сосудистой стенки (ее жёсткость). Индекс равен  $Pi = (V_{max} - V_{min}) / V_{mean}$  ( $V_{mean}$  – это среднее значение кровотока за время сердечного цикла,  $V_{max}$ ,  $V_{min}$  – максимальные и минимальные значение кровотока за сердечный цикл, соответственно);

- индекс интракраниального комплаенса (index of intracranial compliance, ICC) – представляет собой отношение систолического ударного объёма ликвора (мм<sup>3</sup>) на уровне водопровода мозга к артериальному пульсовому объёму (мм<sup>3</sup>), последний представляет собой площадь под кривой артериального кровотока выше среднего значения кровотока в течение сердечного цикла. Повышение данного индекса отражает снижение внутричерепного комплаенса.

### **Статистический анализ полученных данных**

Статистические расчеты проводились в программе SPSS Statistics 26.0 (IBM). Частота и процентная доля использовались при описательной статистике для категориальных переменных; среднее и стандартное отклонение либо медиана и квартили - для количественных переменных. Применялись двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Проверка гипотезы о нормальности распределения признаков производилась с помощью критериев Шапиро – Уилка, Колмогорова-Смирнова, а также при помощи построения и оценки частотных

гистограмм. Учитывая объем выборки, предпочтение отдавалось параметрическим методам. Условие равенства дисперсий распределений признаков проверялось с помощью расчета критерия Левене.

Для сравнения качественных показателей по уровням группирующих переменных применяли критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Количественные показатели с нормальным типом распределения сравнивали при помощи t-критерия Стьюдента или одномерного дисперсионного анализа с последующим внутригрупповым анализом по методу Бонферони; с отличным от нормального распределения – при помощи критерия Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса с последующим внутригрупповым анализом по методу Манну-Уитни.

Для оценки взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ Пирсона. Для оценки предсказательных возможностей ряда показателей в развитии ожидаемых исходов применялась бинарная логистическая регрессия, с последующим ROC-анализом (Receiver Operator Characteristic) и определением площади под кривой (AUC), оптимального порога и его чувствительности и специфичности.

При сравнении группы пациентов в динамике через 5 лет различия определяли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона или критерия Фишера для категориальных показателей, T-критерия или критерия Вилкоксона для количественных показателей, с использованием двусторонних статистических критериев. Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

Результаты групповых сравнений на базе пакета SPSS12 или SAS12 приведены для FWE (family-wise error) с  $p < 0,05$  с поправкой на множественные сравнения.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Клиническая характеристика группы ЦМА в зависимости от тяжести когнитивных расстройств**

Все пациенты, вошедшие в группу ЦМА, имели КР разной степени выраженности. Возраст между подгруппами пациентов (субКР, УКР и деменция) и группой контроля не имел статистически значимых различий. По полу отмечались значимые различия между группами ( $p=0,001$ ), с преобладанием мужчин в группе с деменцией (69%), тогда как при всех других КР и в группе контроля мужчин было меньше (44,3% УКР, 31,6% СубКР, 34,6% контроль). Оценка групп с разной тяжестью КР по факторам риска представлена в Таблице 2. Отмечались значимые различия между группами по наличию артериальной гипертензии. Наличие тяжелой АГ было сопряжено с выраженными КР: АГ 3 степени в группе УКР составила 58,4% от всех пациентов с АГ, в группе с деменцией – 71,4%, тогда как в группе СубКР – 43,9 %. Отмечалось увеличение % от числа пациентов в каждой подгруппе с сахарным диабетом 2 типа по мере увеличения тяжести КР – от 12% при СубКР до почти 30% в группе с деменцией. По факторам курения и гиперхолестеринемии группы между собой не имели значимых

различий. Тяжесть общего бремени ЦМА была наиболее выражена в группе деменции, где максимальные 4 балла отмечались у 81% пациентов, тогда как при УКР менее половины пациентов (45%) имели 4 балла. Таким образом, деменция характеризовалась наличием у всех пациентов АГ, степень выраженности которой значимо отличалась от УКР и СубКР, более частым присутствием сахарного диабета, более тяжелыми ГИБВ (Ф3 у 92,9%) и баллом тяжести ЦМА.

Таблица 2. Общая и клиническая характеристика, факторы риска у пациентов с ЦМА с разной тяжестью когнитивных расстройств.

Показатели	Деменция (n=42)	УКР (n=88)	СубКР (n=57)	p
Возраст (лет)	62,3 (±7,5)	60,3 (±7,5)	59,4 (±7,6)	0,64
АГ (n, %)	42 ( <b>100%</b> )	81 (92%)	49 (86%)	<b>0,0001</b>
Степень АГ (n, %):				<b>0,0001</b>
1	3 (7,1%)	6 (6,7%)	9 (15,8%)	
2	9 (21,4%)	23 (25,8%)	15 (26,3%)	
3	30 ( <b>71,4%</b> )	52 (58,4%)	25 (43,9%)	
Сахарный диабет 2 типа (n, %):	12 ( <b>28,6%</b> )	18 (20,5%)	7 (12,3%)	<b>0,004</b>
Гиперхолестеринемия (n, %):	21 (50%)	54 (61,3%)	25 (43,9%)	0,14
Курение (n, %):	10 (23,8%)	22 (25%)	17 (29,8%)	0,49
Ожирение (n, %):	15 (35,7%)	27 (30,6%)	17 (29,8%)	0,493
ГИБВ, Фазекас 1/2/3 (%)	0/7,1%/ <b>92,9%</b>	11,4%/30,7%/58%	22,8%/33,3%/43,9%	<b>0,0001</b>
Общий балл ЦМА 0-1-2-3-4 (%)	0-2,4%-9,5%-7,1%- <b>81,0%</b>	4,5%-13,5%-19,1%-18%-44,9%	8,8%-24,6%-15,8%-28,1%-22,8%	<0,01

### Общая характеристика группы ЦМА по МРТ-признакам

В исследуемой группе ЦМА преобладала ГИБВ стадии Ф3 (60,6%) в белом веществе полушарий большого мозга (характер ее распределения представлен на Рисунке 3), тогда как в стволе и мозжечке ГИБВ преимущественно отсутствовала или отмечались единичные очаги (0-1 балла для ствола и мозжечка были у 90,2% и 96,4% пациентов, соответственно). Двусторонняя гиперинтенсивность в наружных капсулах,

занимавшая половину и более их объема (2-3 балла) отмечалась у 15,2% пациентов. Микровоизлияния (МКР) в белом веществе полушарий большого мозга локализовались в подавляющем большинстве случаев юстакортикально (распределение представлено на Рисунке 4), в подкорковых структурах МКР отмечались у 44% пациентов, при этом числом более 10 (3 балла) – у 17%. Множественные (более 5) лакуны чаще встречались в семиовальных центрах (32,6%), реже – в подкорковых структурах (12,5%); в стволе и мозжечке аналогичные множественные изменения были единичны (1% и 3,6%, соответственно). Периваскулярные пространства (ПВП) в подкорковых структурах и семиовальных центрах визуализировались у всех пациентов, преобладали небольшие их размеры – 1-2 мм (68,4% и 94,2%, соответственно), крупные (более 3 мм) ПВП отмечались преимущественно в подкорковых структурах (31,6% против 5,7% в семиовальных центрах). Изменения наружных ликворных пространств были представлены слабым их расширением преимущественно в лобных и теменных долях (52,8% - в передних отделах лобных долей, 52,3% - в задних их отделах, 47,2% - в теменных долях), в меньшей степени – в височных долях (36,3%). Умеренные изменения преобладали в лобных долях (18,1% и 13%), тогда как выраженные признаки атрофии на всей выборке пациентов были единичны (по 1 человеку для областей передних отделов лобных долей и теменных долей).

### МРТ-признаки ЦМА при разной выраженности ГИБВ

Проводился анализ каждого из МРТ-признаков ЦМА в зависимости от выраженности ГИБВ по стадиям Фазекас. Нарастание выраженности ГИБВ по мере прогрессирования ЦМА значимо отмечалось в глубоких и перивентрикулярных отделах белого вещества лобных и теменных долей, а также в подкорковых структурах ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 3).

Общее распределение для ЦМА

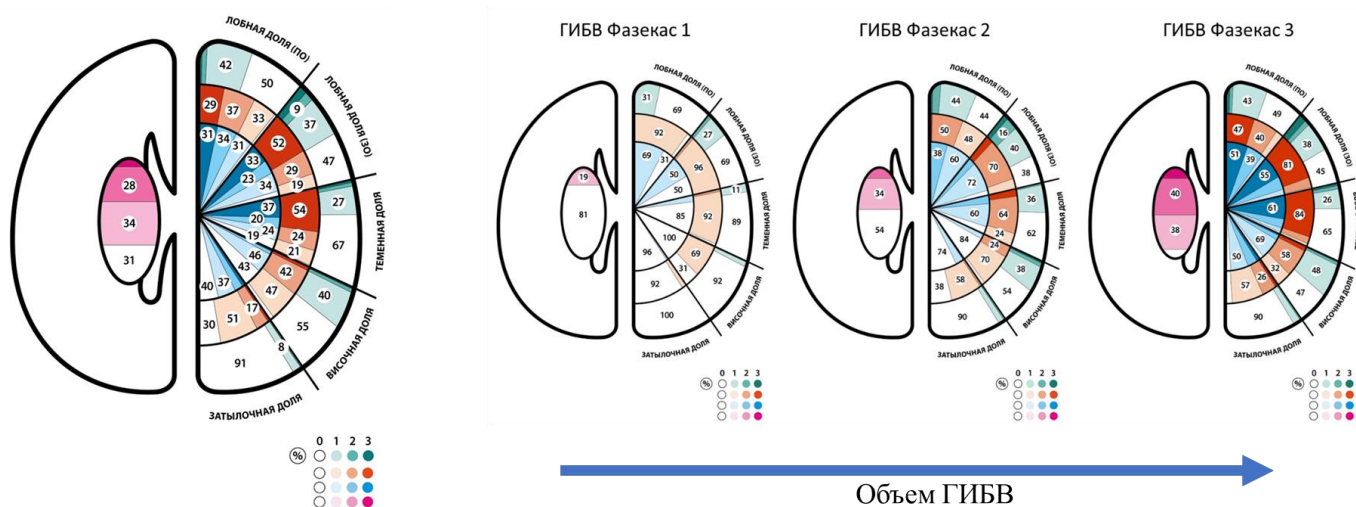


Рисунок 3. Распределение и выраженность ГИБВ в анатомических областях головного мозга супратенториально для всей группы ЦМА (слева) и в зависимости от стадии Фазекас (справа). В правой половине каждой диаграммы представлены цифровые данные (% соотношение баллов)

от общего числа пациентов с данной стадией Фазекас в данной локализации) для долей полушарий и отделов белого вещества, в левой – подкорковых структур. Для упрощения восприятия оттенками цветов закодирована 4-х балльная система выраженности ГИБВ (отсутствие – 0 баллов, максимальная выраженность – 3 балла), самим цветом – локализация: зеленый цвет – юкстакортикально, оранжевый – глубокое БВ, синий – перивентрикулярное БВ, розовый – в подкорковых структурах.

Для МКР, наоборот, в полушариях значимые межгрупповые различия заключались в юкстакортикальных отделах белого вещества для всех областей и подкорковых структурах ( $p < 0,0001$ ), а также в перивентрикулярном белом веществе задних лобных областей ( $p = 0,012$ ) и височных долей ( $p = 0,021$ ) (Рисунок 4).

Общее распределение для ЦМА

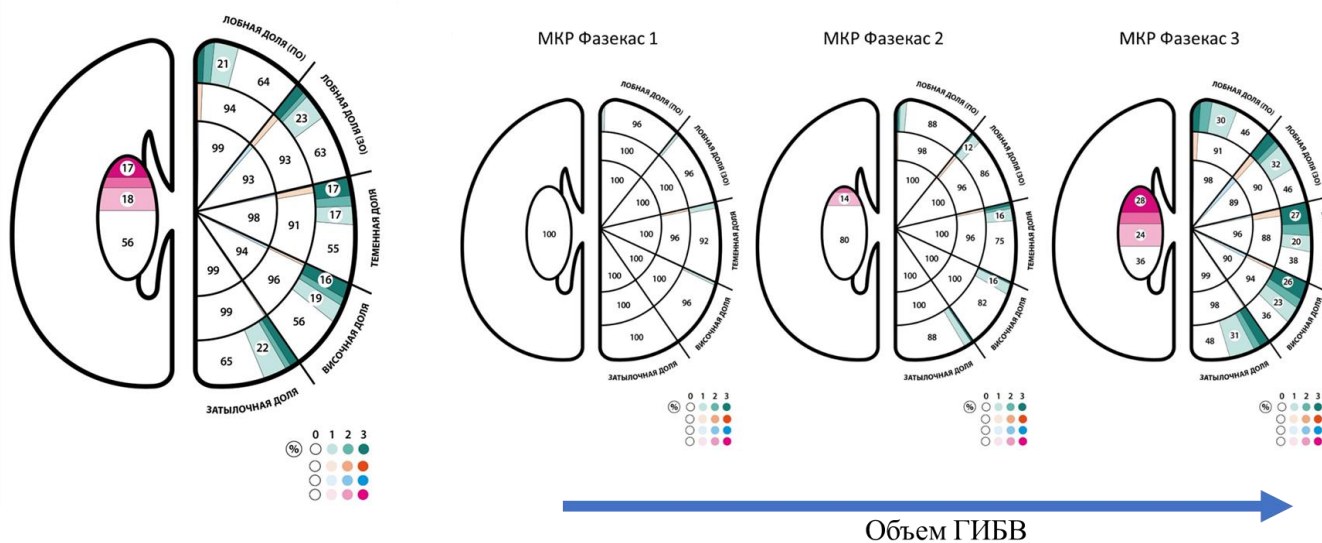
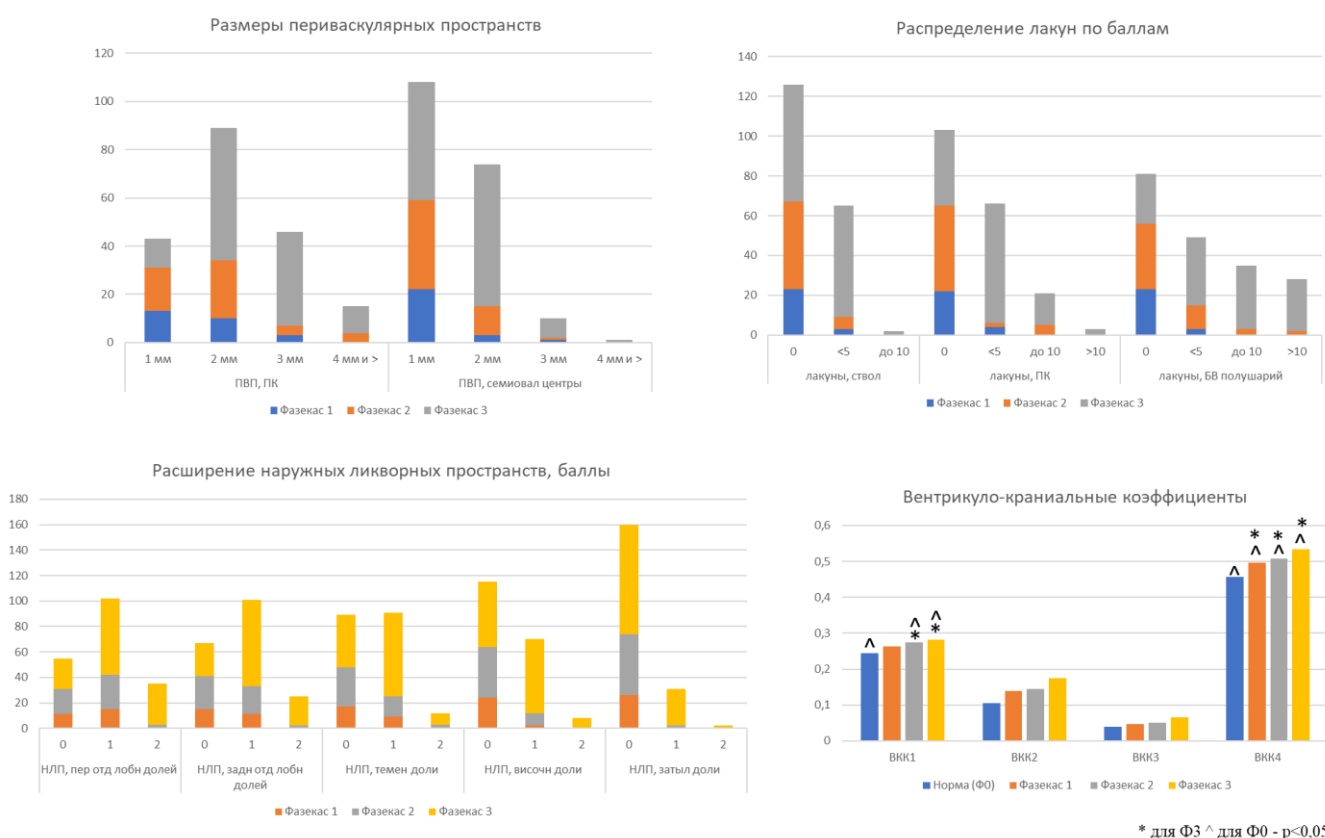


Рисунок 4. Распределение МКР по анатомическим областям головного мозга супратенториально для всей группы ЦМА (слева) и в зависимости от стадии Фазекас (справа). В правой половине каждой диаграммы представлены цифровые данные (% соотношение баллов для числа МКР от общего числа пациентов с данной стадией Фазекас в данной локализации) для долей полушарий и отделов белого вещества, в левой – подкорковых структур. Для упрощения восприятия оттенками цветов закодирована 4-х балльная система выраженности МКР (отсутствие – 0 баллов, максимальная выраженность – 3 балла), самим цветом – локализация: зеленый цвет – юкстакортикально, оранжевый – глубокое БВ, синий – перивентрикулярное БВ, розовый – в подкорковых структурах.

Периваскулярные пространства в подкорковых структурах значительно увеличивались в размерах по мере увеличения объема ГИБВ (размер 3 мм и более), тогда как в семиовальных центрах расширение также отмечалось, но менее выраженное (2 мм) (Рисунок 5).

По числу лакун группы достоверно различались между собой во всех областях интереса, с увеличением их числа по мере увеличения выраженности ГИБВ, однако лакуны числом более 10 отмечались только в семиовальных центрах. Аналогично получены достоверные различия ( $p = 0,011$  и менее) для расширения наружных ликворных пространств, объем которых нарастал по мере увеличения стадии Фазекас,

причем за счет слабых (в большей степени) и умеренных (в меньшей степени, преимущественно для лобных долей) форм. При оценке внутренних ликворных пространств наиболее значимые изменения касались расширения передних и задних рогов боковых желудочков: по ВКК1 и ВКК4 пациенты с ГИБВ стадии Ф3 значительно отличались от стадии Ф2; ВКК4 также статистически значимо отличался и между стадиями Ф1 и Ф3 ( $p < 0,0001$ ). При этом отличия от нормы при попарном сравнении с Ф1 показал только ВКК4, ВКК1 значимо отличался от нормы в группах Ф2 и Ф3 (Рисунок 5).



\* для Ф3 ^ для Ф0 -  $p < 0,05$

Рисунок 5. Распределение МРТ-признаков ЦМА в зависимости от тяжести ГИБВ.

### Клиническая характеристика группы ЦМА в зависимости от выраженности ГИБВ

Оценка для подгрупп ЦМА по факторам риска в зависимости от выраженности ГИБВ представлена в Таблице 3. Статистически значимых различий между группами по наличию гиперхолестеринемии, ожирения, СД 2 типа и курению не отмечалось, по артериальной гипертензии – были получены значимые отличия, с преобладанием АГ 3 степени (68,1%) в группе Ф3.

При сравнении групп по тяжести КР отмечается их наличие у 100% пациентов в каждой из подгрупп Фазекас (Таблица 3), по мере прогрессирования поражения БВ отмечается увеличение % пациентов с деменцией (с 0% при Ф1 до 33,6% при Ф3) и

снижение – с СубБКР (с 56,5% до 21,6 %, соответственно), при этом доля УКР во всех группах остается примерно на одном уровне, составляя около половины всех пациентов.

При сопоставлении клинических и МРТ-данных по АГ (Таблицы 2 и 3) обращает на себя внимание тот факт, что с нарастанием тяжести АГ возрастала выраженность ГИБВ и тяжесть КР, однако прямые причинно-следственные связи отсутствовали. АГ 3 степени отмечалась в 68% случаев стадии Ф3 и у 70% всех пациентов с деменцией, тогда как около трети всех случаев тяжелой АГ составляли более мягкие формы как стадий Фазекас, так и спектра КР.

Таблица 3. Факторы риска и тяжесть когнитивных расстройств для пациентов с ЦМА с разной выраженностью ГИБВ.

Показатели	Фазекас 1 (n=23)	Фазекас 2 (n=48)	Фазекас 3 (n=116)	p
АГ (n, %)	18 (78,3%)	42 (87,5%)	112 (96,6%)	<b>0,0001</b>
Степень АГ (n, %):				<b>0,0001</b>
1	4 (17,4%)	8 (16,3%)	6 (5,2%)	
2	6 (26,1%)	14 (28,6%)	27 (23,3%)	
3	8 (34,8%)	20 (40,8%)	79 (68,1%)	
Сахарный диабет 2 типа (n, %):	5 (21,7%)	8 (16,7%)	24 (20,7%)	0,801
Гиперхолестеринемия (n, %):	9 (39,1%)	26 (54,2%)	65 (56%)	0,280
Курение (n, %):	7 (30,4%)	13 (27%)	31 (26,7%)	0,984
Ожирение (n, %):	7 (30,4%)	10 (20,8%)	44 (37,9%)	0,076
КР (n, %):				<b>0,0001</b>
Деменция	0 (0%)	3 (6,1%)	39 (33,6%)	
УКР	10 (43,5%)	27 (55,1%)	52 (44,8%)	
СубБКР	13 (56,5%)	19 (38,8%)	25 (21,6%)	

### Кластерный анализ МРТ-признаков ЦМА

Данные по выраженности МРТ-признаков в разных отделах мозга были использованы для проведения иерархического кластерного анализа, дендрограмма приведена на Рисунке 6. Из-за неравномерного распределения пациентов по стадиям Фазекас между кластерами, дальнейший анализ осуществлялся между пациентами стадии Ф3. В 1 кластер - МРТ-тип 1 - вошло 70 человек, во второй кластер - МРТ тип 2 - 44 человека.

Отличительными признаками кластера Ф3-1 по сравнению с Ф3-2 (Рисунок 7) было преобладание более выраженной ГИБВ в перивентрикулярных и глубоких отделах полушарий большого мозга, подкорковых структурах, наружных капсулах, стволе, мозжечке; для данного МРТ-типа были характерны юстакортикальные МКР во всех отделах полушарий большого мозга, тогда как при типе Ф3-2 они были единичными и встречались редко. Более выраженное поражение вещества головного мозга для Ф3-1 также характеризовалось большим числом лакун в исследуемых отделах, более широкими ПВП в подкорковых структурах, более выраженной наружной атрофией.



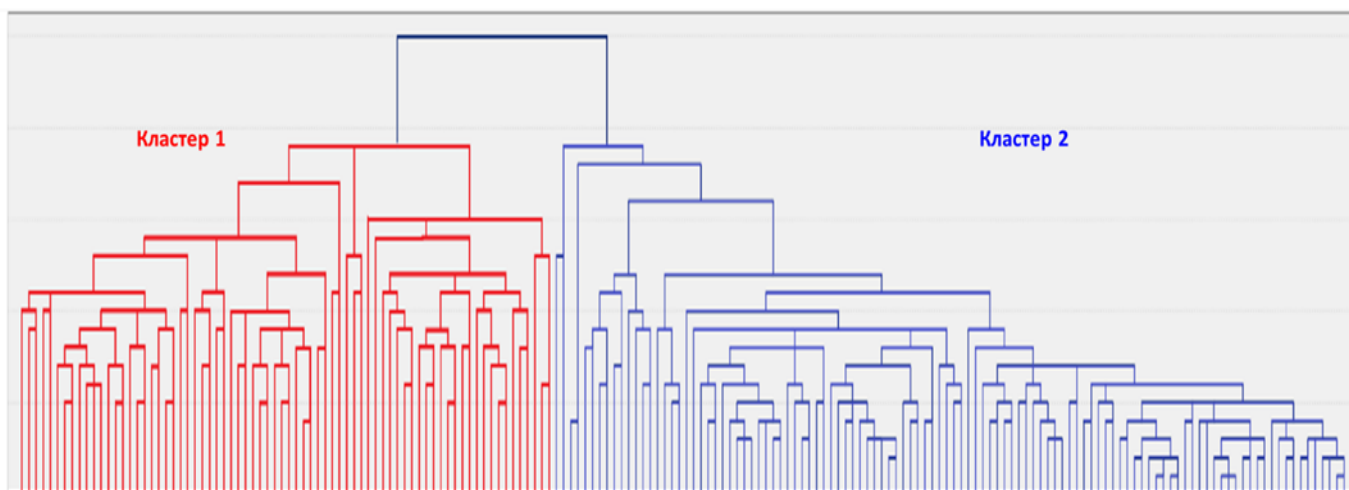


Рисунок 6. Дендрограмма иерархического кластерного анализа для всех пациентов ЦМА.

Сопоставительный анализ по ВКК показал значимые различия между кластерами для ВКК2 ( $p=0,0001$ ), ВКК3 ( $p=0,024$ ) и ВКК4 ( $p=0,0001$ ) с большими значениями коэффициентов для кластера Ф3-1. Максимальные значения общего балла ЦМА, отражающего тяжесть поражения головного мозга, преобладали в кластере Ф3-1: 4 балла у 95,7% пациентов против 20,5% пациентов в группе Ф3-2.

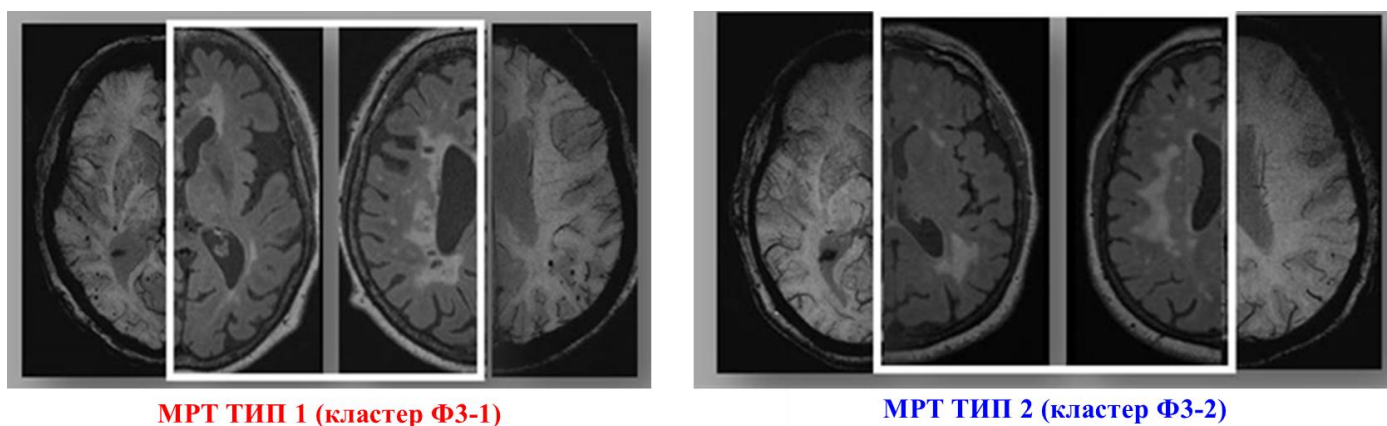


Рисунок 7. МРТ-типы ЦМА, полученные в результате кластерного анализа основных МРТ-признаков (режимы FLAIR и SWI).

Клинические различия между МРТ-типами касались более тяжелых КР в МРТ-типе 1 при более молодом возрасте и отсутствии различий по факторам риска (Таблица 4).

Таблица 4. Общие данные, факторы риска и КР при ЦМА для разных кластеров.

Показатели	Ф3-1 (n=70)	Ф3-2 (n=44)	p
<i>Пол, женщины (n, %)</i>	23 (33,8%)	26 (63,6%)	<b>0,003</b>
<i>Возраст (mean±SD)</i>	58,37 (±7,75)	64,46 (±6,39)	<b>0,000</b>
<i>АГ (n, %)</i>	68 (98,6%)	41 (93,2%)	0,297
<i>Сахарный диабет 2 типа (n, %):</i>	11 (15,9%)	12 (27,3%)	0,158
<i>Гиперхолестеринемия (n, %):</i>	38 (60,3%)	25 (61%)	1,000
<i>Курение (n, %):</i>	20 (31,7%)	11 (25%)	0,393
<i>Ожирение (n, %):</i>	25 (41,7%)	18 (47,4%)	0,677
<i>MoCA (баллы) (mean±SD)</i>	20,75±4,9	24,28±3,7	<b>0,000</b>
<b>КР (n, %)</b>	70 (100%)	40 (100%)	<b>0,000</b>
<i>Деменция</i>	33 (47,1%)	5 (12,5%)	
<i>УКР</i>	30 (42,9%)	19 (47,5%)	
<i>СубКР</i>	7 (10,0%)	16 (40%)	

### МР-волюмометрия и морфометрия при ЦМА с когнитивными расстройствами разной тяжести

Сопоставление основных объемных характеристик интракраниальных компонентов при разной тяжести когнитивных расстройств показало значимость только для объема ГИБВ в дифференцировке стадии тяжести КР: отмечались значимые различия для между группами с деменцией и УКР, деменцией и СубКР ( $p < 0,0001$ ). По показателям объема ЦСЖ значимые ( $p < 0,0001$ ) отличия получены только между группами деменции и СубКР с увеличением объема боковых желудочков и объема ЦСЖ при деменции.

Метод поверхностной морфометрии (ПМ) показал большую чувствительность по сравнению с методом повоксельной морфометрии (ПВМ) и позволил установить различия не только между группами с разной выраженностью КР и нормой, но и между УКР и деменцией. Паттерн различий для групп контроль-СубКР, контроль-УКР и контроль-деменция включал преимущественное вовлечение медиальной лобной коры, задних отделов поясных извилин, а также средних лобных извилин и височно-теменных областей с увеличением площади изменений по мере прогрессирования КР (Рисунок 8).

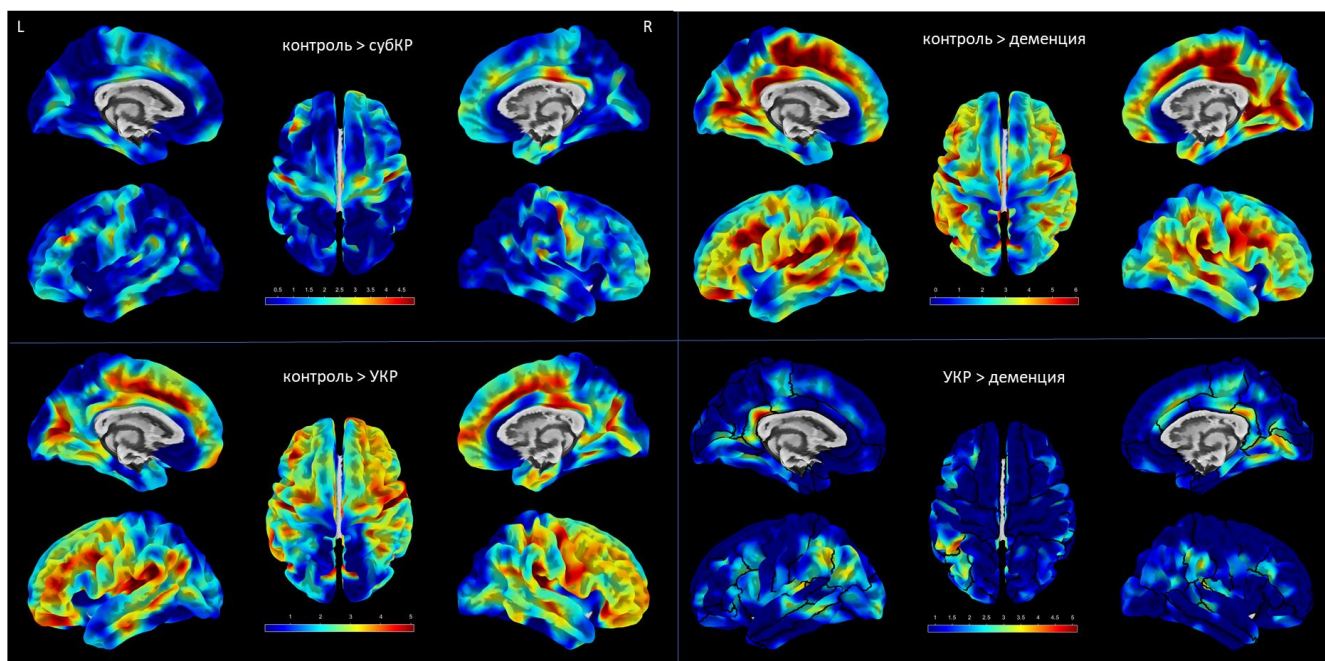


Рисунок 8. Результаты поверхностной морфометрии – попарное сравнение групп контроля и субКР, УКР и деменции, а также УКР и деменции. Желто-красным цветом закодированы регионы, где толщина коры достоверно больше для группы контроля (FWE,  $p_{\text{corr}} < 0,05$ , наиболее значимо отличающиеся зоны – темно-красные).

При сопоставлении внутри группы ЦМА пациентов с разной тяжестью КР методом ПМ отмечалось большее количество зон с достоверными отличиями по толщине коры между группами, включая различия между группами с деменцией и УКР, УКР и СубКР (что не наблюдалось при оценке методом ПВМ). При этом наиболее значимыми зонами, отличающими группу деменции от группы УКР, являлись задние отделы поясных извилин и надкраевая извилина слева (Рисунок 8).

Для показавших различия по толщине зон коры проведена бинарная логистическая регрессия. Лучшие характеристики с очень хорошим и хорошим качеством модели показали области перешейка поясной извилины слева (площадь под кривой составила 0,826, ДИ – 0,8– 0,9), и надкраевой извилины слева (площадь под кривой составила 0,778, ДИ – 0,7-0,9) (Рисунок 9), что указывает на хорошую предсказательную способность толщины коры в данных областях в прогнозировании развития деменции при ЦМА с пороговым значением 2,23 мм (чувствительность 73%, специфичность 85%) и 2,26 мм (чувствительность 77%, специфичность 73%), соответственно.

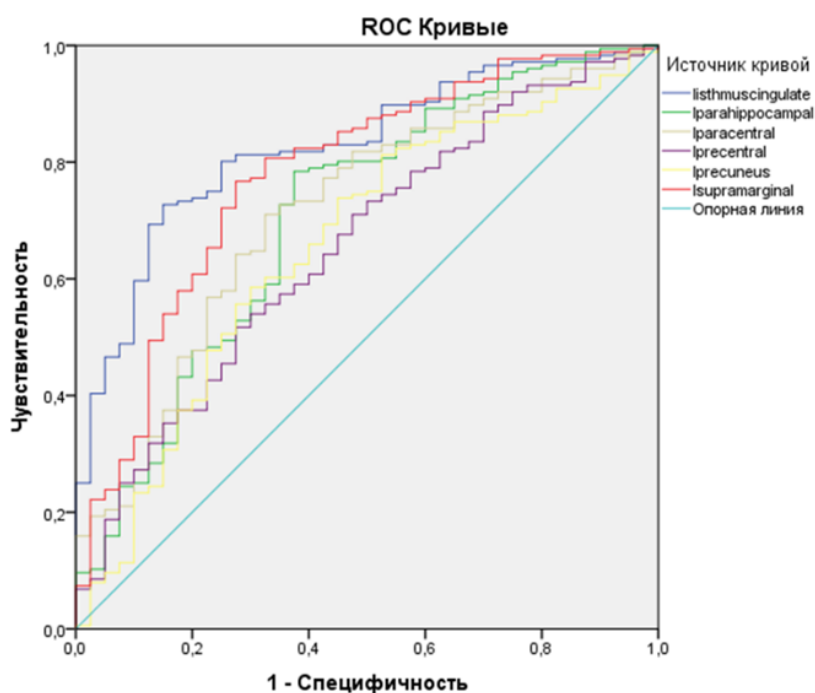


Рисунок 9. ROC-кривая участков коры полушарий большого мозга, изменения толщины которых ассоциированы с риском развития деменции у пациентов с ЦМА.

## Предикторы тяжести когнитивных расстройств при ЦМА по моделям диффузионной МРТ

### *ROI-анализ диффузионно-тензорной МРТ*

Анализ рассчитанных значений диффузионно-тензорных показателей (FA, MD, AD, RD) в 29 выбранных областях интереса (ROI) показал максимальное число участков со значимыми межгрупповыми различиями по максимальному числу показателей для белого вещества лобной доли левого полушария большого мозга, поясных извилин и мозолистого тела. Далее по полученным значениям был проведен поиск предикторов (диагностических эквивалентов) КР методом бинарной логистической регрессии, где в качестве бинарного исхода для СубКР применялось обозначение «0» для, а для УКР и деменции - «1». Наилучшую предсказательную способность для тяжести КР при ЦМА показала аксиальная диффузия - AD — в неизменном перивентрикулярном белом веществе (пНИБВ) задних отделов левой лобной доли, среднем отделе правой поясной извилины, заднесреднем отделе мозолистого тела ( $p < 0,05$ ).

В соответствии с моделью бинарной логистической регрессии прогнозируемая вероятность (P) КР при ЦМА может быть описана уравнением:  $P = 1/(1+e^{(-z)})$ , где  $e$  – основание натурального логарифма;  $z$  – линейная функция, которая рассчитывает по формуле  $constant + B1 \times \chi_1 + B2 \times \chi_2 + B3 \times \chi_3$ , где  $\chi_{1,2,3}$  – это значения AD в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли, среднем отделе правой поясной извилины и заднесреднем отделе мозолистого тела, соответственно, а  $B_{1,2,3}$  – коэффициенты этих предикторов. В соответствии с проведенным ROC-анализом (Рисунок 10), модель показала хорошую предсказательную способность развития КР

при ЦМА (площадь под кривой - 0,845 (0,740–0,950), 95% ДИ. Пороговое значение модели составило 0,53, чувствительность – 84%, специфичность – 76%.

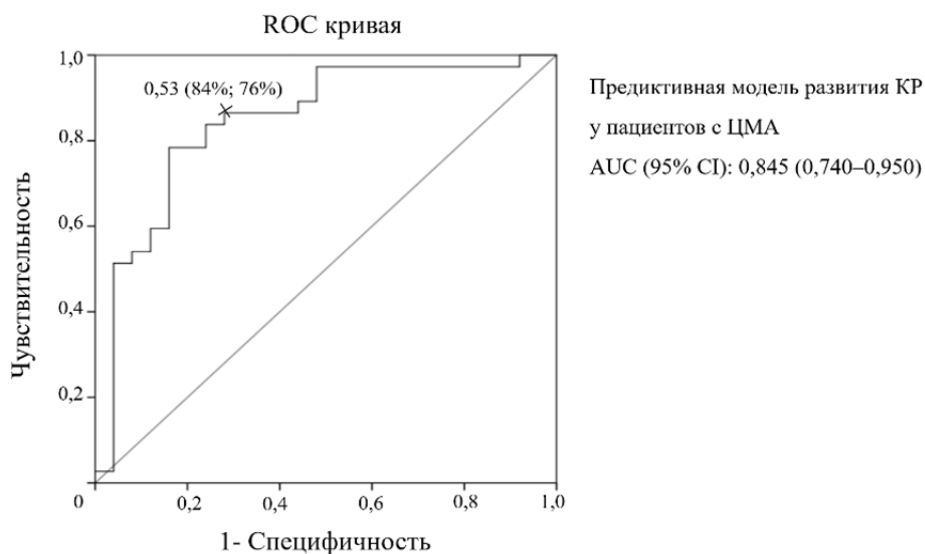


Рисунок 10. ROC-кривая предиктивной модели КР при ЦМА по данным анализа диффузионно-тензорных метрик в областях интереса.

Соответствие отобранных логистической регрессией AD-детерминант КР при ЦМА было подтверждено одинаковыми значениями уравнения и нейропсихологического тестирования как для пациентов с ЦМА, так и для здоровых добровольцев (контроль). Для решения уравнения подставляются полученные индивидуальные значения AD, при этом значение уравнения  $>0,53$  соответствует высокой вероятности КР, а  $<0,53$  – низкой.

#### *Диффузионные модели с оценкой по скелетонам проводящих путей*

Проведенный анализ метрик сигнальных и тканевых моделей диффузии по скелетонам трактов позволил получить более 1500 показателей на каждого обследуемого. Методом бинарной логистической регрессии были отобраны наиболее значимые в развитии КР: FA в поясной извилине справа, MD в кортикоспинальном тракте слева, MK в нижнем продольном пучке справа, RK в больших щипцах и нижнем лобно-затылочном пучке слева, EXTRA\_TRANS в валике мозолистого тела. В отношении данных показателей был проведен ROC-анализ для уточнения их пороговых величин (Рисунок 11).

Практически у всех показателей отмечается очень хорошее качество модели (AUC 0,8 и выше), при этом самые высокие показатели чувствительности и специфичности для тяжести КР при ЦМА имели пороговые показатели EXTRA\_TRANS в валике мозолистого тела  $0,719 \text{ мм}^2/\text{с} * 10^{-3}$  (90% и 74%), RK в больших щипцах 1,151 (85% и 76%) и MD в КСТ слева  $0,95 \text{ мм}^2/\text{с} * 10^{-3}$  (71% и 90%, соответственно).

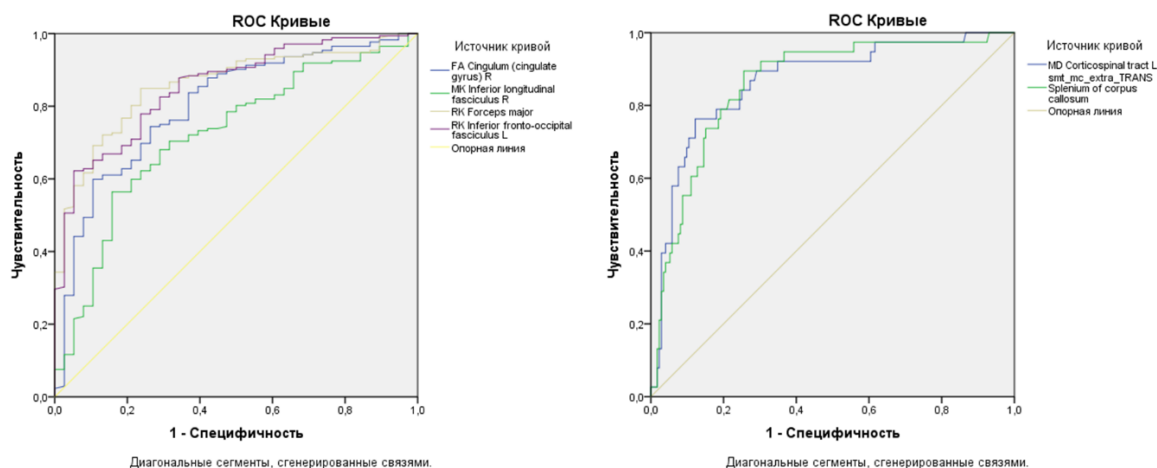


Рисунок 11. ROC-кривая метрик в трактах интереса, изменения которых ассоциированы с тяжестью КР при ЦМА; левый рисунок – FA в поясной извилине справа, МК в нижнем продольном пучке справа, РК в больших щипцах, РК в нижнем лобно-затылочном пучке слева; правый рисунок – MD КСТ слева и EXTRA\_TRANS в валике мозолистого тела.

### Проницаемость гематоэнцефалического барьера при ЦМА по T1-динамическому контрастированию

#### Проницаемость ГЭБ при разной выраженности ГИБВ

Сравнение показателей проницаемости для групп с разной тяжестью ГИБВ по шкале Фазекас (Таблица 5) показал различия только в области ГИБВ: внутри групп с разной степенью выраженности Фазекас отмечались более высокие значения AUC (обе модели), Vp (Patlak) при Ф1 по сравнению с Ф3, а также более высокие значения Ktrans (Tofts) для Ф1 по сравнению с Ф2 ( $p=0.032$ ) и Ф3 ( $p=0.0001$ ).

Таблица 5. Сравнение показателей проницаемости ГЭБ в областях ГИБВ в зависимости от выраженности поражения белого вещества (для зон с  $p<0,05$ ).

Показатель, область, модель	Фазекас 1 (n=13)			Фазекас 2 (n=21)			Фазекас 3 (n=31)			p	p, post-hoc
	Медиана	Q 25	Q75	Медиана	Q 25	Q75	Медиана	Q 25	Q75		
AUC ГИБВ Patlak	0,0021	0,0013	0,0039	0,0014	0,0008	0,0023	0,0011	0,0008	0,0014	0,013	Ф3<Ф1, 0,002
AUC ГИБВ Tofts	0,0021	0,0013	0,0039	0,0014	0,0008	0,0023	0,0011	0,0008	0,0014	0,011	Ф3<Ф1, 0,001
Ktrans ГИБВ Tofts (мин <sup>-1</sup> )	0,0033	0,0019	0,0046	0,0012	0,0009	0,0025	0,0010	0,0007	0,0017	0,004	Ф3<Ф1, 0,0001 Ф2<Ф1, 0,032
Vp ГИБВ Patlak	0,6073	0,4699	1,3037	0,4966	0,4001	0,6180	0,4082	0,2978	0,5559	0,041	Ф3<Ф1, 0,005

Vp - фракционный объем плазмы, AUC - площадь под кривой, Ktrans – коэффициент капиллярной проницаемости, Q – квартиль, СВ – серое вещество, НИБВ – видимо неизменное белое вещество.

Отмечались значимые различия между группой нормы с группами Ф1, Ф2 и Ф3 при попарном сравнении ( $p<0,05$ ) с увеличением показателя AUC в сером веществе (СВ) и видимо неизменном белом веществе (НИБВ) для всех групп с ЦМА, при этом

наибольшая разница по сравнению с нормой отмечалась для группы Ф1 (0.0010 и 0.0013, 0.0022 и 0.0035 для НИБВ и СВ, соответственно), тогда как далее показатели оставались примерно на одном уровне без значимых различий при сравнении между группами Фазекас. Таким образом, повышенная проницаемость ГЭБ имела наибольшую выраженность на ранних стадиях ГИБВ.

### Проницаемость ГЭБ в зависимости от МРТ-типа ЦМА

Сравнение показателей проницаемости ГЭБ между кластерами ЦМА среди пациентов с ГИБВ Ф3 показал значимые различия в виде повышения для кластера Ф3-2 показателей: АUC в ГИБВ (по данным обеих моделей), Vp в НИБВ и ГИБВ (модель Patlak), коэффициента проницаемости Ktrans по модели Tofts во всех отделах, Ve (Tofts) в сером и НИБВ, Кер (Tofts) в НИБВ и ГИБВ (Рисунок 12). Таким образом, МРТ-тип 2 по сравнению с типом 1 имел значимую более высокую проницаемость для большинства исследуемых показателей во всех регионах мозга.

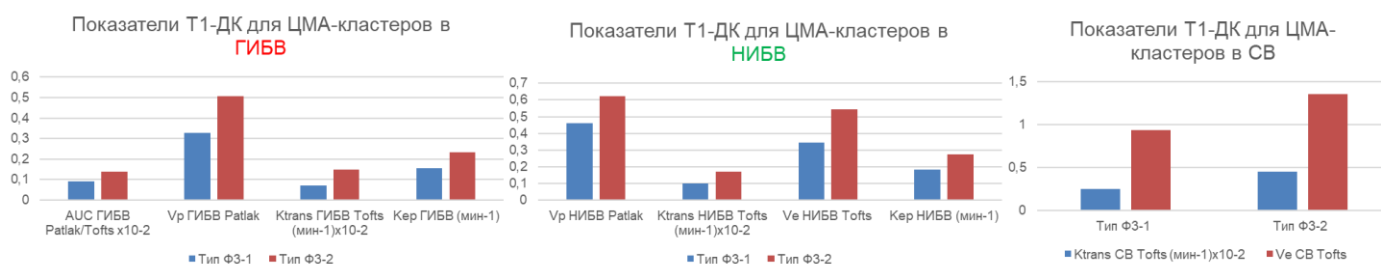


Рисунок 12. Сравнение показателей проницаемости ГЭБ по данным Т1-ДК в группе ЦМА в областях ГИБВ, НИБВ, СВ.

## Крово- и ликвороток при ЦМА по данным фазово-контрастной МРТ

### Крово- и ликвороток и основные МРТ-проявления ЦМА

По мере увеличения баллов *общего бремени ЦМА* отмечалось значимое снижение артериального и венозного (в большей степени - для глубокого венозного бассейна) кровотока, а также увеличение индекса пульсации со снижением интракраниального комплаенса мозга (повышение показателя ICC) ( $p < 0,05$ ) (Таблица 6).

Для *периваскулярных пространств* было показано, что с увеличением их размера в подкорковых структурах коррелирует снижение tABF и оттока из глубоких вен мозга, повышение индекса артериальной пульсации, тогда как для ПВП в семиовальных центрах отмечалась значимая разница между размерами в 1 и 2 мм в виде снижения tABF и повышения ICC ( $p < 0,05$ ).

Практически все значимые отличия для показателя *лакун* в подкорковых структурах отмечались между группой с отсутствием лакун и минимальным их числом

(1 балл), т.е. на ранних стадиях процесса, сопровождающегося их появлением: появление единичных лакун в подкорковых структурах было связано со снижением tABF, ijVBF, stVBF, sssVBF, повышением saqLF и ICC. При этом для лакун в белом веществе большинство значимых различий отмечалось между группами с отсутствием и максимальным числом лакун (3 балла): снижение tABF, stVBF, повышение aqLF, sAq. Для ICC отмечались значимые различия в виде повышения параметра при сравнении группы с отсутствием лакун и попарно с группами с баллами 1,2 и 3.

Значимые различия ( $p < 0,05$ ) были показаны для 2 и/или 3 баллов для числа микрокровоизлияний в подкорковых структурах по сравнению с группой с отсутствием МКР: по мере появления большого числа МКР отмечалось снижение оттока по глубоким венам мозга, повышение Pi arterial, aqLF, ИС.

Таблица 6. Сопоставительный анализ показателей крово-и ликворотока в зависимости от выраженности проявлений ЦМА по данным МРТ (указаны результаты апостериорных значимых сравнений при ANOVA  $< 0,05$ ).

Показатель	Общий балл ЦМА p-post-hoc	ПВП, ПК p-post-hoc	ПВП, семенов p-post-hoc	Лакуны, ПК p-post-hoc	Лакуны, БВ p-post-hoc	МКР, ПК p-post-hoc
tABF (мл/мин)	0>4, 0.003 1>4, 0.007 2>4, 0.003	1>3, 0.0001 2>3, 0.021	1>2, 0.0001	0>1, 0.001	0>3, 0.0001	-
ijVBF (мл/мин)	2>4, 0.025	-	-	0>1, 0.010	-	-
stVBF (мл/мин)	0>4, 0.041 1>4, 0.009 2>4, 0.005	1>3, 0.001 2>3, 0.006	-	0>1, 0.001 0>2, 0.001	0>2, 0.001 0>3, 0,010	0>2, 0.020 0>3, 0.0001
sssVBF (мл/мин)	-	-	1>2, 0.047	0>1, 0.011	-	-
Pi arterial	3>1, 0.035 4>1, 0.004	3>1, 0.018 3>2, 0.012	-	-	1>0, 0,030	3>0, 0.014
saqLF (мм <sup>3</sup> /серд цикл)	4>2, 0.017	-	-	1>0, 0.018	3>0, 0.007	1>0, 0.008 3>0, 0.003
Saq (мм <sup>2</sup> )	-	-	-	-	3>0, 0.032	-
ИС	4>1, 0.021 4>2, 0.0001	-	2>1, 0.006	1>0, 0.0001	2>0, 0.0001 3>0, 0.0001 3>1, 0.002	2>0, 0.001 3>0, 0.001

ПВП – периваскулярные пространства, ПК – подкорковые структуры, БВ - белое вещество, МКР – микрокровоизлияния, fABF - суммарный церебральный артериальный объемный кровоток; ijVBF, stVBF и sssVBF – объемный венозный кровоток по внутренним яремным венам, прямому и верхнему сагитальному синусам, соответственно; PI arterial – индекс артериальной пульсации, saqLF - систолический ударный объем ликвора, Saq – площадь водопровода, ICC - индекс интракраниального COMPLAENSA.



При оценке показателей ФК-МРТ по мере нарастания выраженности ГИБВ были получены значимые ( $p < 0,05$ ) различия для всех показателей ФК-МРТ, при межгрупповом сравнении показано, что пациенты с выраженностью ГИБВ Ф3 достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались от групп с отсутствием ГИБВ и стадиями Ф1 и Ф2 по большинству показателей: снижение tABF, венозного оттока, повышение Pi arterial, saqLF, ИС (Рисунок 13). То есть пациенты с ЦМА характеризуются повышением жесткости сосудов с нарастанием ГИБВ, что сопровождается снижением артериального и венозного кровотока и увеличением ликворотока.

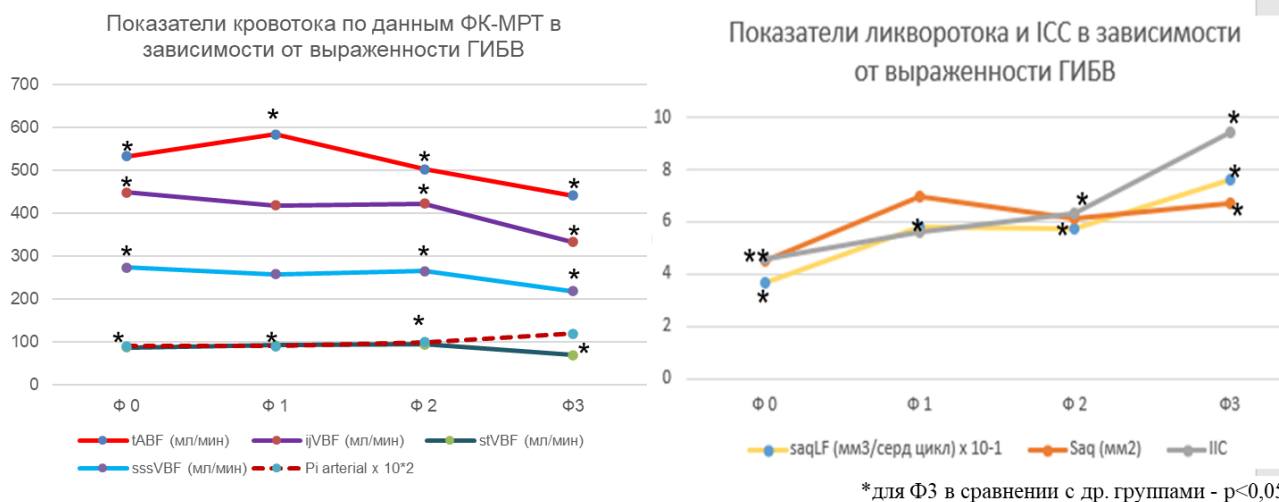


Рисунок 13. Изменение показателей крово-и ликворотока в зависимости от тяжести поражения белого вещества.

### *Крово- и ликвороток при МРТ-типах ЦМА*

В кластере Ф3-1 отмечалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение артериального кровотока, а также оттока из бассейна глубоких вен мозга с повышением систолического ударного объема ликвора, площади водопровода и индекса интракраниального комплаенса, отмечалась тенденция к снижению ( $p = 0,057$ ) оттока из бассейна поверхностных вен мозга по сравнению с Ф3-2.

### *Крово- и ликвороток и тяжесть когнитивных расстройств*

При анализе показателей ФК-МРТ в зависимости от тяжести КР отмечалось, что показатели с наибольшим числом значимых межгрупповых сравнений – это tABF, Saq и ИС, со значимым снижением артериального кровотока, увеличением площади водопровода мозга и повышением индекса комплаенса по мере прогрессирования КР (Рисунок 14).

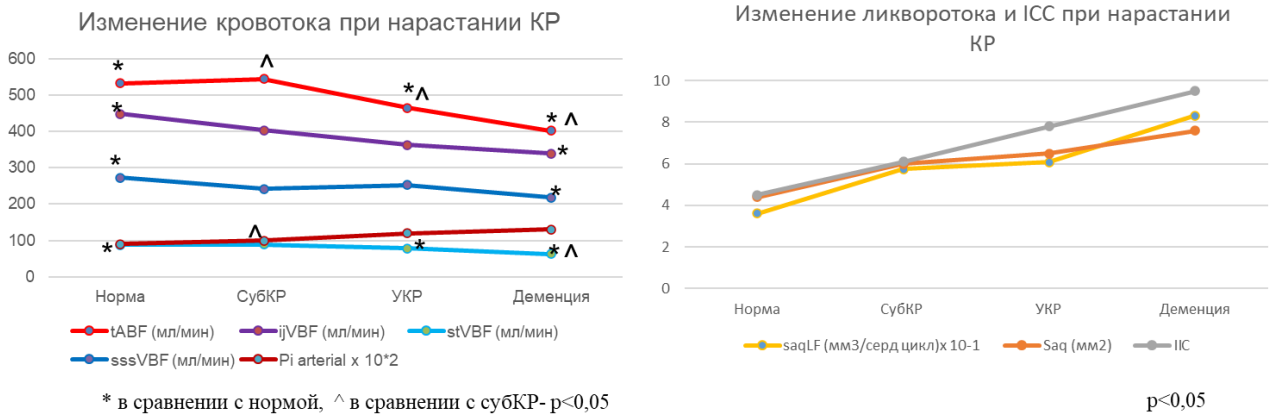


Рисунок 14. Изменение показателей кровотока и ликворотока в зависимости от тяжести КР.

### Проспективное пятилетнее наблюдение пациентов с ЦМА

Из основной группы наблюдения – 54 пациента с ЦМА с ГИБВ стадии Ф2-3 и когнитивными расстройствами – 5 человек выбыло из-за смены места жительства и утраты контактов. Из оставшихся 49 пациентов 7 человек (14%) умерли вследствие инсульта и заболеваний сердечно-сосудистой системы, из 49 человек за период наблюдения отмечалось усугубление КР до деменции у 7 человек (14%), т.е. темп смертности и прирост деменции составили по 2,8% в год, начиная с 60 лет. В итоге 22 пациента дали согласие на повторное пребывание в стационаре ФГБНУ НЦН с проведением обследования, аналогичного по объему и методикам первоначальному 5 лет назад. Статистическая мощность (метод хи-квадрата  $\chi^2$ ), для данной группы по распределению тяжести КР составила 0,73, что позволяет провести сопоставления для выявления закономерностей в данной группе.

#### *Клинические данные и МРТ-признаки в динамике*

Данные анализа демографических и клинических данных, сосудистых факторов риска и МРТ-признаков для выборки пациентов с ЦМА исходно и через 5 лет представлены в Таблице 7.

Достоверных различий между группами по баллам MoCA выявлено не было: при первом обследовании средний балл составил  $25,7 \pm 2,59$ , при повторном -  $24,4 \pm 4,29$ . Также достоверно не отличалось % соотношение по типам КР: для деменции/УКР/СубКР при первом обследовании – 13,6/27,3/59,1%, соответственно, и 27,3/22,7/50% - при втором обследовании. Более углубленное обследование и сопоставление клинических и нейропсихологических данных показало достоверное ( $p < 0,05$ ) ухудшение управляющих функций мозга в компоненте ингибирования (тест Струпа) и памяти (тест «10 слов» отсроченное воспроизведение), что отразилось в нарастании смешанных типов КР. Также отсутствовали значимые изменения выраженности основных МР-признаков ЦМА.

Таблица 7. Демографические, клинические данные, сосудистые факторы риска и МРТ-признаки в группе пациентов с ЦМА исходно (обследование № 1) и в динамике через 5 лет (обследование № 2).

Показатель	Обследование 1 (n=22)	Обследование 2 (n=22)	p
Возраст, годы (среднее±станд отклонение)	59,3±6,4	64,8±6,9	
Пол – жен/муж (число, %)	18 (81,8%)/4 (18,2%)		
АГ (число, %)	22 (100%)		
Степень АГ (1/2/3, %)	3 (13,6%)/9 (40,9%)/10 (45,5%)		
Длительность АГ (число, %)			
<10 лет	6 (27,3%)	5 (22,7%)	
10-25 лет	11 (50%)	10 (45,5%)	
>25 лет	5 (22,7%)	7 (31,8%)	
Сахарный диабет 2 типа (число, %)	2 (9,1%)		
Холестерин (ммоль/л) (среднее±SD)	6,4±1,0	5,8±1,4	
Курение (число, %)	6 (27,3%)		
Ожирение 1-2 степени (число, %)	13 (59,1%)	10 (45,5%)	
МоСА (баллы) (среднее±SD)	25,7 ± 2,59	24,4 ± 4,29	>0,05
КР (n, %)	22 (100%)	22 (100%)	>0,05
деменция/ УКР/ СубКР	13,6%/27,3%/59,1%	27,3%/ 2,7%/50%	
Когнитивные функции – УФМ (среднее±SD):			
Ингибирование - тест Струпа (сек)	169,9 ± 83,7	187 ± 111,3	<b>&lt;0,05</b>
Память - тест «10 слов», отсроченное количество	6,9 ± 2,6	5,6 ± 3	<b>&lt;0,05</b>
ГИБВ, стадии по Фазекас (n, %)	22 (100%)	22 (100%)	>0,05
Ф2/ Ф3	40,9%/ 59,1%	22,7% 77,3%	
Лакуны (n, %)	17 (77,3%)	17 (77,3%)	>0,05
Микрокровоизлияния (n, %)	11 (50%)	12 (54,5%)	>0,05

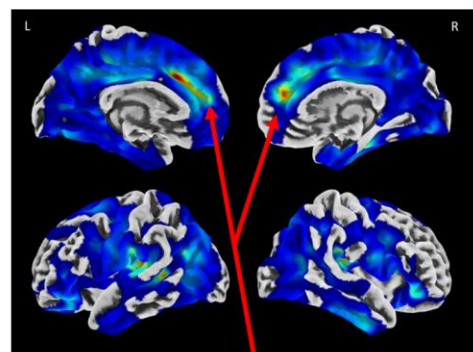
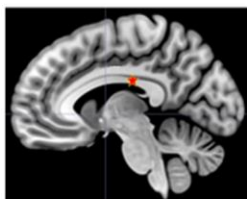
#### *Количественные МРТ-изменения у пациентов с ЦМА в динамике*

При количественной оценке МРТ-изменений головного мозга отмечались признаки нарастания атрофии (Рисунок 15): значимое уменьшение объема белого вещества головного мозга, увеличение объема ГИБВ, ЦСЖ.

Сравнение толщины коры методом поверхностной морфометрии выявило значимое уменьшение толщины коры в передних отделах дополнительной моторной коры (Рисунок 15), которая активно вовлечена в управляющие функции мозга, что согласуется с результатами нейропсихологического тестирования.

При сравнении данных ROI-анализа диффузионно-тензорной МРТ аксиальная диффузия в заднесреднем отделе мозолистого тела показала значимые изменения в интервале 5 лет в качестве критерия оценки прогрессирования заболевания и КР (Рисунок 15).

Показатель	ЦМА 2016/2017 n=22 среднее±SD	ЦМА 2021/2022 n=22 среднее±SD	p
Объем ГИБВ (см <sup>3</sup> )	29,80±20,40	36,57±21,83	<0,05
Объем всего белого вещества (см <sup>3</sup> )	493,36±41,27	460,12±45,31	<0,05
Объем ЦСЖ (см <sup>3</sup> )	343,04±74,50	374,57±83,71	<0,05
Аксиальная диффузия в мозолистом теле, 10 <sup>-3</sup> (мм <sup>2</sup> /сек)	2,191±0,25	2,017±0,20	<0,05



pre-SMA/пре-ДМК  
(часть сети УФМ)

Рисунок 15. Количественные МРТ-изменения у пациентов с ЦМА за период 5-тилетнего наблюдения. Справа – сравнительные данные поверхностной морфометрии с указанием на зону пре-ДМК (дополнительная моторная кора), часть сети управляющих функций мозга (УФМ).

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с возраст-зависимой ЦМА с когнитивными расстройствами разной выраженности доминирует сливная и частично сливная ГИБВ преимущественно в глубоких и перивентрикулярных отделах белого вещества лобных и теменных долей, лакуны в белом веществе полушарий, стволе и подкорковых структурах чаще числом до 5, микрокровоизлияния преимущественно смешанного юстакортикального и подкоркового расположения, легкая-умеренная корковая преимущественно лобная и умеренно-выраженная внутренняя атрофия. Одновременная выявляемость нескольких МРТ-признаков нарастает с выраженностью ГИБВ.

2. Нарастание тяжести когнитивных расстройств имеет наибольшую связь с ГИБВ в глубоких и перивентрикулярных отделах белого вещества полушарий большого мозга. Однако для многих пациентов причинно-следственные связи выраженности ГИБВ с тяжестью когнитивных расстройств отсутствуют. Артериальная гипертензия является определяющим фактором риска развития деменции, но также не объясняет все случаи

тяжелых когнитивных расстройств, а ее роль для развития ГИБВ – основного МРТ-признака ЦМА – менее устойчивая.

3. Возраст-зависимая ЦМА является гетерогенной: МРТ-тип 1 отличается от МРТ-типа 2 более молодым возрастом, тяжестью артериальной гипертензии, когнитивных расстройств и бремени ЦМА. Для МРТ-типа 1 характерно преимущественно аксональное повреждение, снижение кровотока и низкая проницаемость ГЭБ, тогда как при МРТ-2 выявляется более высокая проницаемость ГЭБ на фоне меньшего снижения кровотока, что указывает на преимущественную роль ишемии при МРТ-типе 1 и высокую проницаемость ГЭБ с нейровоспалением при МРТ-типе 2.

4. Поверхностная морфометрия показала лучшую чувствительность в оценке коры головного мозга по сравнению с повоксельной морфометрией при ЦМА. Установлено предиктивное значение толщины коры перешейка поясной извилины слева в развитии деменции при ЦМА (пороговое значение  $<2,23$  мм, чувствительность 73%, специфичность 85%). Однако низкие показатели чувствительности и специфичности для большинства отделов коры в предикции когнитивных расстройств указывают на преимущественно вторичный, зависимый от поражения белого вещества характер изменений.

5. МРТ-эквивалентом тяжести когнитивных расстройств является интегративная предикторная модель КР по аксиальной диффузии (AD) в трех регионах: перивентрикулярное неизмененное белое вещество задних отделов левой лобной доли, средний отдел правой поясной извилины и заднесредний отдел мозолистого тела (пороговое значение 0,53, чувствительность 84%, специфичность 76%), а также коэффициент поперечной внеаксональной диффузии (EXTRA\_TRANS) (биофизическая модель мультикомпарментного сферического усреднения) в валике мозолистого тела (пороговое значение  $0,719 \text{ мм}^2/\text{с} \times 10^{-3}$ , чувствительность 90%, специфичность 74%) и параметр радиального куртозиса (RK) в больших щипцах (пороговое значение – 1,151, чувствительность 85% и специфичность 76%).

6. Повышенная проницаемость ГЭБ вносит наибольший вклад в поражение мозга на ранних стадиях формирования ГИБВ и в повреждение микроструктурной целостности неизмененного белого вещества. Высокая чувствительность фармакокинетической модели расчета проницаемости по Patlak указывает на значение медленной хронической проницаемости в поражении мозга при ЦМА. Схожие результаты при анализе проницаемости моделью Tofts свидетельствует о возможности ее применения для оценки медленной проницаемости ГЭБ.

7. Артериальный и венозный кровоток снижаются, а пульсация крупных артерий и ликвороток на уровне водопровода повышаются с нарастанием когнитивных расстройств и увеличением ГИБВ, числа лакун и размеров периваскулярных пространств, что отражает вклад нарастающего дисбаланса гидросред мозга и ишемии в поражении мозга у пациентов с ЦМА. Установленная связь уменьшенного венозного объемного кровотока с повышенной проницаемостью ГЭБ в неизменном белом веществе и ГИБВ отражает роль венозного застоя (нарушения оттока) в нарушении ГЭБ

с формированием ГИБВ, микрокровоизлияний и расширением периваскулярных пространств.

8. Результаты проспективного наблюдения пациентов с ЦМА свидетельствуют о том, что ЦМА с распространённой ГИБВ сопряжена с влиянием на выживаемость и ростом случаев деменции. Общий когнитивный уровень и МРТ-признаки имеют недостаточную чувствительность в оценке прогрессирования заболевания за 5-летний период за счет медленного их нарастания. Количественной оценкой нарастания когнитивных расстройств может служить изменение показателя аксиальной диффузии в мозолистом теле. ЦМА в развёрнутой стадии влияет на ухудшение когнитивных функций через церебральную атрофию и изменение циркуляции цереброспинальной жидкости.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Целесообразно выделение МРТ-типа ЦМА по данным качественного анализа МРТ-признаков для подбора персонифицированной патогенетической терапии.
2. Рекомендовано включение в МРТ-протокол при ЦМА диффузионной МРТ с последующим определением интегративного показателя по данным расчета аксиальной диффузии (AD) в трех областях головного мозга, порог - 0,53, как МР-эквивалента когнитивных расстройств при ЦМА.
3. При проспективной оценке когнитивных функций у пациентов с ЦМА следует обязательно включать тесты на оценку управляющих функций мозга и измерение показателя AD в мозолистом теле.
4. Оптимальный исследовательский протокол МРТ включает в себя: режимы T2-ВИ, 3D FLAIR, 3D T1-ВИ, SWI с последующей автоматической/полуавтоматической обработкой данных, диффузионную МРТ с несколькими высокими b-факторами (минимум 2 – 1000 и 2500 с/мм<sup>2</sup>), T1-динамическое контрастирование с последующей оценкой моделями Patlak и Tofts, фазово-контрастную МРТ с оценкой артериального, венозного кровотока и ликворотока. Данные диффузионной МРТ и МР-морфометрии должны проходить проверку на сопоставимость в случае проведения исследования на нескольких томографах.
5. Для оценки микроструктуры головного мозга при ЦМА по данным диффузионной МРТ рекомендовано оценивать параметры моделей ДТ-МРТ, ДК-МРТ, МС-SMT.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Добрынина, Л.А. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, Л.А. Калашникова, Б.М. Ахметзянов, Е.И. Кремнева, М.В. Кротенкова, Д.Ю.

- Лагода, М.Р. Забитова, А.А. Поддубская, А.Б. Бердалин // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2018. – Т. 12. – № 4. – С. 5–15.
2. Забитова, М.Р. Тканевой активатор плазминогена и МРТ признаки церебральной микроангиопатии / М.Р. Забитова, А.А. Шабалина, Л.А. Добрынина, М.В. Костырева, Б.М. Ахметзянов, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, Гнедовская Е.В., М.В. Кротенкова // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2018. – Т.12. – №4. – С. 30-36.
  3. Ахметзянов, Б.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке ликворной системы в норме и при различных заболеваниях нервной системы / Б.М. Ахметзянов, Е.И. Кремнева, С.Н. Морозова, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2018. – Т.8, №1. – С. 145–166.
  4. Кремнева, Е.И. Влияние нарушений кровотока и ликворотока по данным фазово-контрастной МРТ на состояние головного мозга при возраст-зависимой церебральной микроангиопатии / Е.И. Кремнева, Б.М. Ахметзянов, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова // **Вестник Российского государственного медицинского университета.** – 2019. – №. 4. – С. 16-24.
  5. Добрынина, Л.А. Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией / Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, Е.И. Кремнева, Л.А. Калашникова, М.В. Кротенкова, Е.В. Гнедовская, А.Б. Бердалин // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2019. – Т. 13. – №. 1. – С. 36-46.
  6. Добрынина, Л.А. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии / Л.А. Добрынина, Б.М. Ахметзянов, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева и др. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2019. – Т. 13. – №. 2. – С. 19-31.
  7. Кремнева, Е.И. Как распознать возраст-зависимую церебральную микроангиопатию (болезнь мелких сосудов) на МРТ: алгоритм исследования / Е.И. Кремнева, А.С. Суслин, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2020. – Т. 10. – №. 4. – С. 186-206.
  8. Кремнева, Е.И. Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии при церебральной микроангиопатии / Е.И. Кремнева, И.И. Максимов, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2020. – Т. 14. – №. 1. – С. 33-43.
  9. Добрынина, Л.А. Кластеризация диагностических МРТ-признаков церебральной микроангиопатии и ее связь с маркерами воспаления и ангиогенеза / Л.А. Добрынина, Е.В. Гнедовская, М.Р. Забитова, Е.И. Кремнева и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2020. – Т. 120. – №. 12-2. – С. 22-31.
  10. Кротенкова, М.В. Изменение венозного кровотока при возраст-зависимой церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии / М.В. Кротенкова, Е.И. Кремнева, Б.М. Ахметзянов, Л.А. Добрынина // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2020. – Т. 10. – №. 2. – С. 61-70.

11. Филатов, А.С. Нормальная анатомия проводящих путей головного мозга: что нужно знать нейрорентгенологу (обзор литературы) / А.С. Филатов, Е.И. Кремнева, М.С. Матросова и др. // **Радиология–практика**. – 2021. – №. 4. – С. 95-115.
12. Добрынина, Л.А. Предикторы и интегративный показатель тяжести когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, К.В. Шамтиева, Е.И. Кремнева и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2022. – Т. 122. – №. 4. – С. 52-60.
13. Добрынина, Л.А. Связь нарушений кровотока и ликворотока с повреждением стратегических для когнитивных расстройств зон мозга при церебральной микроангиопатии / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, К.В. Шамтиева, Е.И. Кремнева и др. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 25-35.
14. Добрынина, Л.А. Контролируемая артериальная гипертензия и повреждение гематоэнцефалического барьера у больных с возраст-зависимой церебральной микроангиопатией и когнитивными расстройствами / Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, Е.И. Кремнева и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2022. – Т. 122. - №. 11. – С. 74-79.
15. Добрынина, Л.А. Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, К.В. Шамтиева, М.М. Цыпуштанова, А.Г. Макарова, В.В. Трубицына, Э.Т. Бициева, А.С. Филатов, А.А. Бырочкина, М.В. Кротенкова // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2022. – Т. 16. - №. 4. – С. 18–28.
16. Забитова, М.Р. Роль тканевого активатора плазминогена в развитии церебральной микроангиопатии. / М.Р. Забитова, Л.А. Добрынина, А.А. Шабалина, М.В. Костырева, Е.И. Кремнева, М.В. Кротенкова // **Материалы объединенного международного конгресса «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии»**. — 2018.- С. 317-319.
17. Забитова, М.Р. Роль молекул адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1) в развитии церебральной микроангиопатии. / М.Р. Забитова, Л.А. Добрынина, А.А.Шабалина, М.В. Костырева, Б.М. Ахметзянов, Е.И. Кремнева, М.В. Кротенкова // **Материалы III Национального Конгресса «Кардионеврология»**. — М., 2018. - С. 67.
18. Ахметзянов, Б.М. Роль фазово-контрастной МРТ в выявлении патофизиологических механизмов церебральной микроангиопатии / Б.М. Ахметзянов, Е.И. Кремнева, З.Ш. Гаджиева, М.Р. Забитова, М.В. Кротенкова, Л.А. Добрынина // **Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология»**. – М., 2018. – С.19.
19. Шамтиева, К.В. Артериальная гипертензия и микроструктурное поражение головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией / К.В. Шамтиева, Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова, Е.И. Кремнева, Н.С. Николаева // **Сборник тезисов Конгресса российского общества рентгенологов и радиологов**. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 179-180.



20. Шамтиева, К.В. Микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных артериальной гипертензией с наличием и отсутствием МРТ-признаков церебральной микроангиопатии. / К.В. Шамтиева, Л.А. Добрынина, Е.И. Кремнева, Л.А. Калашникова, А. Б. Бердалин // *Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология»* – Москва, 2018. – С. 219-219.
21. Забитова, М.Р. Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера в развитии гиперинтенсивности белого вещества у больных с церебральной микроангиопатией / М.Р. Забитова, Л.А. Добрынина, Е.И. Кремнева и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом)*. – 2019. – Т. 119. – №. 5-2. – С. 408-409.
22. Dobrynina, L.A. MRI types of cerebral small vessel disease and circulating markers of vascular wall damage / L.A. Dobrynina, M.R. Zabitova, A.A. Shabalina, E.I. Kremneva et al. // **Diagnostics**. – 2020. – V. 10. – №. 6. – P. 354.
23. Dobrynina, L.A. Microstructural predictors of cognitive impairment in cerebral small vessel disease and the conditions of their formation / L.A. Dobrynina, Z.Sh. Gadzhieva, K.V. Shamtieva, E.I. Kremneva et al. // **Diagnostics**. – 2020. – V. 10. – №. 9. – P. 720.
24. Dobrynina, L.A. Daily blood pressure profile and blood–brain barrier permeability in patients with cerebral small vessel disease / L.A. Dobrynina, K.V. Shamtieva, E.I. Kremneva // **Scientific Reports**. – 2022. – V. 12. – №. 1. – P. 7723.
25. Dobrynina, L.A. Tissue plasminogen activator and MRI signs of cerebral small vessel disease / L.A. Dobrynina, A.A. Shabalina, M.R. Zabitova, E.I. Kremneva et al. // **Brain Sciences**. – 2019. – V. 9. – №. 10. – P. 266.
26. Kremneva, E.I. Analysis of Distribution and Grouping of MRI Characteristics of Age-Related Cerebral Microangiopathy / E.I. Kremneva, M.R. Zabitova, K.V. Shamtieva et al. // **Human Physiology**. – 2021. – V. 47. – №. 8. – P. 901-910.
27. Dobrynina, L.A. Assessment of Cognitive Impairment Due to CSVD Using Neuroimaging and Liquid Neurovascular Biomarkers (Chapter 13). In book: *Understanding and Treating Cerebral Small Vessel Disease* / L.A. Dobrynina, E.V. Alexandrova, M.R. Zabitova, E.I. Kremneva et al., 202. - p. 301-316.
28. Kremneva, E. Assessment of different pathogenetic mechanisms and disease progression in sporadic cerebral small vessel disease patients based on MRI STRIVE criteria / E. Kremneva, B. Akhmetzyanov, Z. Gadzhieva et al. // *Neuroradiology*. — 2018. — Vol. 60, no. suppl 2. — P. S430–S430.
29. Kremneva, E. Cognitive impairment in cerebral small vessel disease / E. Kremneva, Z. Gadzhieva, B. Akhmetzyanov, M. Zabitova, K. Shamtieva, A. Sergeeva, S. Morozova, M. Krotenkova, L. Dobrynina. // *Neuroradiology*. — 2018. — Vol. 60. – Suppl. 2. — P. S496–S496.
30. Morozova, S.N. Connectivity changes in patients with different cerebral small vessel disease severity / S.N. Morozova, E.I. Kremneva, Z.Sh. Gadzhieva, M.R. Zabitova, B.M. Akhmetzyanov, M.V. Krotenkova, L.A. Dobrynina // *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology, and Medicine*, Springer Verlag (Germany). – 2017. – Vol. 30. - P. S450–S451.
31. Gadzhieva, Z. Diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: correlation with cognitive function / Z. Gadzhieva, K. Shamtieva, B. Akhmetzyanov, E. Kremneva, M. Krotenkova, L. Dobrynina // *European Stroke Journal* – 2019. – Vol. 4.

- №. 1, suppl. (European Stroke Organisation Conference, ESOC, Milan, 2019). – P. 695-695.
32. Shamtieva, K. Role of diastolic arterial pressure in microstructural changes of the brain in patients with hypertension-related cerebral small vessel disease/ K. Shamtieva, L. Dobrynina, E. Kremneva, M. Krotenkova, L. Kalashnikova, E. Gnedovskaya, A. Berdalin // *European Stroke Journal* – 2019. – Vol. 4. – №. 1, suppl. (European Stroke Organisation Conference, ESOC, Milan, 2019). – P. 700.
  33. Shamtieva, K. The impact of vascular risk factors on microstructural changes of the brain in patients with cerebral small vessel disease / K. Shamtieva, L. Dobrynina, E. Kremneva, M. Krotenkova, L. Kalashnikova, A. Berdalin // *European Journal of Neurology*. – 2019. – Vol. 26. – Suppl. 1 (Abstracts of the 5th Congress of the European Academy of Neurology, Oslo, Norway, 2019). – P. 278.
  34. Kremneva, E. Ambulatory blood pressure monitoring and DTI-based microstructural changes in patients with hypertension-related cerebral small vessel disease / E. Kremneva, L. Dobrynina, K. Shamtieva et al. // *Neuroradiology*. – 2019. – V. 61. – Suppl. 1. – P.34.
  35. Zabitova, M. Biomarkers of vessel wall damage in different MRI-types of cerebral small vessel disease / M. Zabitova, L. Dobrynina, A. Shabalina, E. Kremneva et al. // *European Journal of Neurology*. – 2019. – V. 26(SI). – P. 770.
  36. Dobrynina, L. Cerebrospinal fluid and blood flow disturbances in the development of cognitive impairment in cerebral small vessel disease / L. Dobrynina, B. Akhmetzyanov, Z. Gadzhieva, E. Kremneva et al. // *MAGMA Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. – 2019. – V. 32. – Suppl. 1. – P. 185-186.
  37. Zabitova, M. The role of increased blood-brain barrier permeability in the development of white matter hyperintensities in patients with cerebral small vessel disease / M. Zabitova, L. Dobrynina, E. Kremneva et al. // *European Stroke Journal*. – 2019. – V.4. – S.1. – P. 704-705.
  38. Zabitova, M. MRI-types of cerebral small vessel disease and their clinical impact // M. Zabitova, E. Kremneva, B. Akhmetzyanov et al. // *International Journal of Stroke*. – 2020. – V. 15. – S.1. – P. 578.
  39. Gadzhieva, Z. The role of arterial and venous blood flow and cerebrospinal fluid flow disturbances in the development of cognitive impairment in age-related cerebral small vessel disease / Z. Gadzhieva, L. Dobrynina, B. Akhmetzyanov, E. Kremneva et al. // *International Journal of Stroke*. – 2020. – V.15. - S1. – P. 577.
  40. Zabitova, M.R. Tissue-type plasminogen activator associated macro-and microstructural changes in patients with cerebral small vessel disease / M.R. Zabitova, A.A. Shabalina, E.I. Kremneva et al. // *European Journal of Neurology, Supplement*. – 2020. – V. 27. – №. S1. – P. 1059.
  41. Shamtieva, K. The impact of arterial hypertension to blood-brain barrier permeability in patients with cerebral small vessel disease / K. Shamtieva, M. Zabitova, B. Akhmetzyanov, E. Kremneva et al. // *European journal of neurology*. –NJ USA: WILEY, 2021. – V. 28. – P. 351.
  42. Shamtieva, K. The impact of arterial hypertension to brain atrophy in patients with cerebral small vessel disease / K. Shamtieva, Z. Gadzhieva, B. Akhmetzyanov, E. Kremneva et al. // *European journal of neurology*. –NJ USA: WILEY, 2021. – V. 28. – P. 808.

43. Zabitova, M. The role of soluble vascular adhesion molecule-1 in the pathogenesis of cerebral small vessel disease / M. Zabitova, E. Kremneva, A. Shabalina et al. // European journal of neurology. –NJ USA: WILEY, 2021. – V. 28. – P. 874.

### **СПИСОК ПАТЕНТОВ, ОФОРМЛЕННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Ахметзянов Б.М., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В., Добрынина Л.А. Способ оценки участия нарушенной ликвородинамики в развитии диффузного поражения белого вещества головного мозга при церебральной микроангиопатии. Патент РФ на изобретение № RU2691306/ 11.06.2019.
2. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н., Кремнева Е.И. и др. Способ выявления зон активации для оценки управляющих функций мозга. Патент РФ на изобретение № RU2688993/ 23.05.2019.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
БВ – белое вещество  
ВВП – внесосудистое внеклеточное пространство  
ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества  
ДИ – доверительный интервал  
Д-МРТ – диффузионная МРТ  
ДВ-МРТ – диффузионно-взвешенная МРТ  
ДК-МРТ – диффузионно-куртозисная МРТ  
ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная МРТ  
ИКД – измеряемый коэффициент диффузии  
ИМТ – индекс массы тела  
ИКО – интракраниальный объем  
ИМТ – индекс массы тела  
КВ – контрастное вещество  
КН – когнитивные нарушения  
КР – когнитивные расстройства  
МАГ – магистральные артерии головы и шеи  
МКР - микрокровоизлияния  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НИБВ – неизмененное белое вещество  
ОШ – отклонение шансов  
ПВМ – повоксельная морфометрия  
ПМ – поверхностная морфометрия  
СВ – серое вещество  
УФМ – управляющие функции мозга  
Ф – Фазекас

ФК-МРТ – фазово-контрастная МРТ  
 ЦМА – церебральная микроангиопатия  
 ЦНС – центральная нервная система  
 ЦСЖ – цереброспинальная жидкость  
 AD – axial diffusivity – аксиальная диффузия  
 АК – axial kurtosis – аксиальный куртозис  
 AUC – area under the curve – площадь под кривой  
 AWF – axonal water fraction – доля аксональной воды  
 axEAD - extra-axonal axial diffusivity – внеаксональная аксиальная диффузия  
 axIAD - intra-axonal diffusivity – внутриаксональная диффузия  
 D – diffusion coefficient – коэффициент молекулярной диффузии  
 EXTRA\_MD – коэффициент диффузии для внеаксонной воды средний  
 EXTRA\_TRANS - коэффициент диффузии для внеаксонной воды поперечный  
 f- perfusion volume fraction – доля капиллярного кровотока (капиллярной перфузии)  
 (объемная доля сосудистого русла)  
 FA – fractional anisotropy – фракционная анизотропия  
 FWE – family-wise error – семейная частота ошибок  
 IC (NDI) - доля внутриаксонной воды  
 ICC - Index of intracranial compliance - индекс интракраниального комплаенса  
 ijVBF - internal jugular venous blood flow - суммарный объемный венозный кровоток по внутренним яремным венам  
 INTRA – объемная доля внутриаксонной воды (плотность аксонов)  
 ISO - isotropic volume compartment – доля ликворной воды  
 IVIM – intravoxel incoherent motion – внутривоксельное некогерентное движение  
 Кер – коэффициент рефлюкса  
 Ktrans – коэффициент капиллярной проницаемости  
 L – left – левый  
 Mc-Diff – коэффициент диффузии для внутриаксонной воды  
 MC- SMT- Multi-compartment Spherical Mean Technique – многокомпонентная модель с использованием техники сферического усреднения  
 MD – mean diffusivity – средняя диффузия  
 Me – mediana – медиана  
 МК – mean kurtosis – средний куртозис  
 MNI – Monreal neurological institute – Монреальский неврологический институт  
 NDI (IC) – neurite density index – индекс плотности нейритов (доля внутриаксонной воды)  
 NODDI - Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging - картирование ориентационной дисперсии пучка нейритов и их плотности  
 ODI – orientation dispersion index – ориентационная дисперсия пучка аксонов  
 pD – pseudodiffusion coefficient – коэффициент псевдодиффузии  
 Pi - pulsatility index – индекс артериальной пульсации  
 Q – quartile - квартиль

R – right – правый  
radEAD - extra-axonal radial diffusivity – внеаксональная радиальная диффузия  
RD – radial diffusivity – радиальная диффузия  
RK – radial kurtosis – радиальный куртозис  
Saq - площадь водопровода мозга  
saqLF - systolic aqueduct liquor flow - систолический ударный объем ликвора  
SBM – surface-based morphometry – поверхностная морфометрия  
stVBF - straight sinus venous blood flow - объемный венозный кровоток по прямому синусу  
sssVBF – superior sagittal sinus venous blood flow - объемный венозный кровоток по верхнему сагиттальному синусу  
tABF - total arterial blood flow - суммарный церебральный артериальный объемный кровоток  
VBM – voxel-based morphometry – повоксельная морфометрия  
Ve – фракционный (частичный) объем внеклеточного пространства  
Venc - velocity encoding value – параметр кодируемой скорости  
Vp – фракционный (частичный) объем плазмы  
WMTI - White Matter Tract Integrity – модели целостности трактов белого вещества