

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

КРЕМНЕВА ЕЛЕНА ИГОРЕВНА

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

3.1.24 – Неврология

3.1.25 – Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук

Л.А. Добрынина

Доктор медицинских наук

М.В. Кротенкова

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1. Церебральная микроангиопатия – общая характеристика и перспективы изучения.....	20
1.2. Механизмы развития и прогрессирования спорадической ЦМА по данным патоморфологических и экспериментальных исследований.....	22
1.3. Диагностика ЦМА.....	25
1.4. Перспективные МРТ-методики для оценки патологических изменений в головном мозге и механизмов их развития и прогрессирования при ЦМА...37	
1.4.1. МР-волнометрия и морфометрия.....	37
1.4.2. Диффузионная МРТ.....	42
1.4.3. T1-динамическое контрастирование и оценка проницаемости ГЭБ.....	60
1.4.4. Фазово-контрастная МРТ.....	65
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	72
2.1. Отбор и характеристика обследуемых.....	72
2.2. Клиническое обследование.....	75
2.3. МРТ-исследования головного мозга.....	77
2.3.1. Стандартная МРТ и анализ основных МР-признаков ЦМА.....	77
2.3.2. МР-волнометрия и морфометрия.....	84
2.3.3. Диффузионная МРТ.....	90
2.3.4. Метод IVIM – внутривоксельное некогерентное движение.....	98
2.3.5. T1-динамическое контрастирование.....	99
2.3.6. Фазово-контрастная МРТ.....	101
2.4. Статистический анализ полученных данных.....	105

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	107
3.1. Клиническая характеристика пациентов с ЦМА и контроля.....	107
3.2. МРТ-признаки ЦМА.....	110
3.2.1. Характеристика МРТ-признаков ЦМА.....	110
3.2.2. МРТ-признаки ЦМА при разной выраженности ГИБВ.....	114
3.2.3. Кластеризация МРТ-признаков ЦМА.....	119
3.2.4. МРТ-признаки ЦМА и тяжесть когнитивных расстройств.....	128
3.3. МР-волюмометрия и морфометрия интракраниальных компонентов при ЦМА.....	131
3.3.1. Общая оценка группы ЦМА по данным МР-волюмометрии и морфометрии, в том числе в зависимости от выраженности ГИБВ.....	131
3.3.2. МР-волюмометрия и морфометрия в зависимости от МРТ-типа ЦМА...	142
3.3.3. МР-волюмометрия и морфометрия и тяжесть когнитивных расстройств	147
3.4. Предикторы тяжести когнитивных расстройств при ЦМА по моделям диффузионной МРТ.....	158
3.4.1. ROI-анализ диффузионно-тензорной МРТ.....	158
3.4.2. Модели с оценкой по скелетонам проводящих путей.....	172
3.4.3. Модели с оценкой прослеживания профилей трактов.....	184
3.5. Медленная диффузия IVIM при ЦМА.....	194
3.6. Проницаемость гематоэнцефалического барьера при ЦМА по T1-динамическому контрастированию.....	200
3.6.1. Общая характеристика проницаемости ГЭБ.....	200
3.6.2. Проницаемость ГЭБ при разной выраженности ГИБВ.....	201
3.6.3. Проницаемость ГЭБ в зависимости от МРТ-типа ЦМА.....	203
3.6.4. Проницаемость ГЭБ и тяжесть когнитивных расстройств.....	204
3.7. Крово- и ликвороток при ЦМА по данным фазово-контрастной МРТ.....	206
3.7.1. Общая характеристика крово- и ликворотока.....	206

3.7.2. Крово- и ликвороток и основные МРТ-проявления ЦМА.....	208
3.7.3. Крово- и ликвороток при МРТ-типах ЦМА.....	211
3.7.4. Крово- и ликвороток при артериальной гипертензии разной тяжести.....	212
3.7.5. Крово- и ликвороток и тяжесть когнитивных расстройств.....	213
3.8. Проспективное пятилетнее наблюдение пациентов с ЦМА.....	215
3.8.1. Общая характеристика пациентов в динамике.....	215
3.8.2 Тяжесть когнитивных расстройств в динамике.....	217
3.8.3. МРТ-признаки ЦМА в динамике.....	218
3.8.4. МР-морфометрия в динамике.....	219
3.8.5. Диффузионно-тензорная МРТ в динамике (ROI-анализ).....	220
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	222
4.1. Клиническая характеристика ЦМА.....	222
4.2. Общая МРТ-характеристика группы ЦМА	224
4.3. МРТ-изменения при ЦМА в зависимости от выраженности ГИБВ.....	229
4.4. Связь выраженности когнитивных расстройств и МРТ-изменений по данным различных методик при ЦМА.....	232
4.5. Типы ЦМА по результатам кластерного анализа МРТ-признаков.....	249
4.6. Проспективное пятилетнее наблюдение группы ЦМА.....	252
4.7. Методологические аспекты применения и анализа различных МРТ-методик.....	255
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	261
ВЫВОДЫ.....	264
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	267
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	268
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	273
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ...302	
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	310

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Под церебральной микроангиопатией (ЦМА) (син. «болезнь мелких сосудов») понимается комплекс нейровизуализационно-морфологических и ассоциированных с ними клинических проявлений, обусловленных поражением мелких (диаметром до 500 мкм) церебральных сосудов – артерий, артериол, капилляров, венул и вен. ЦМА включает в себя множество заболеваний, наиболее распространенной из которых является возраст-зависимая (спорадическая) ЦМА [167]. Данное заболевание вносит наибольший вклад в развитие деменции (до 45% новых регистрируемых случаев деменции ежегодно), инвалидизацию и смертность пациентов (до 20-25% всех инсультов) [82].

В последние годы отмечается беспрецедентный рост интереса к проблеме, что обусловлено признанием недостаточной эффективности борьбы с патологией только через профилактику и лечение артериальной гипертензии (АГ), представляющей собой основной фактор риска ее развития. Современные возможности лечения и контроля АГ не привели к уменьшению в популяции доли когнитивных расстройств (КР) вследствие ЦМА, кроме того, исследователями отмечается рост смешанных с дегенерацией форм ЦМА, что отчасти может быть объяснено патоморфозом заболевания из-за изменений доминирующих механизмов поражения на фоне антигипертензивной терапии [102, 116].

До недавнего времени единственным механизмом поражения головного мозга при ЦМА рассматривалась гипоксия и ишемия вследствие нарастающего артериолосклероза. Однако, результаты проспективных исследований последнего десятилетия, в том числе, мета-анализ многочисленных работ, установили невозможность прогнозировать развитие ЦМА по снижению кровотока [199]. Альтернативой общепринятым механизмам инициирования и прогрессирования ЦМА могут служить повреждение эндотелия, хроническое стерильное воспаление

сосудов и увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), запускающие иммунные реакции [186, 239, 243, 191]. Свидетельства данного механизма были установлены нами у пациентов с субклиническим поражением мозга и впервые диагностированной АГ [9, 4]. Изучение механизмов клинических проявлений и поражения мозга на развернутых стадиях ЦМА позволило установить приоритетное значение в формировании КР: гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) и атрофии, дисбаланса между артериальным и венозным кровотоком и ликворотоком при нарастающей жесткости сосудов [266, 268, 272, 275].

Сложности изучения ЦМА обусловлены, в первую очередь, ограничениями возможностей оборудования для оценки мелких сосудов, очевидной гетерогенностью форм и связанных с ними механизмов, что ограничивает прогноз течения заболевания и проведение его патогенетического лечения. Диагностика ЦМА проводится по МРТ-признакам поражения мозга, установленных на основании сопоставления клиники с данными прижизненной и аутопсийной МРТ, и регламентируется стандартами описания сосудистых изменений при нейровизуализации (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging, STRIVE). Указанные стандарты включают в себя оценку 6 основных признаков – недавние (острые или подострые) малые субкортикальные инфаркты, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), лакуны, расширенные периваскулярные пространства (ПВП), микрокровоизлияния (МКР), атрофию вещества головного мозга [240]. Среди них только лакуна считается однозначным эквивалентом нарушения кровоснабжения в бассейне мелкой артерии, тогда как клиническое и патофизиологическое значение других феноменов дискутабельно и различается при разных формах ЦМА. Так, несмотря на то, что ГИБВ признана суррогатным маркером КР, одни исследователи придают большее значение перивентрикулярной ГИБВ [40, 88, 54, 56], тогда как другие – глубокой ГИБВ [243]; в ряде исследований вовсе не получено данных о взаимосвязи ГИБВ и КР [136, 161]. Большое количество работ выявило связь между развитием КР и МКР

различной локализации [180, 174, 86]: как лобарной [86], так и глубокой [252] или смешанной [155]. В части работ связь МКР с КР не была подтверждена [95]. Общим трендом в изучении ЦМА в мире становится поиск биомаркеров тяжести поражения мозга, основанного на интегративных показателях структурного и функционального коннектома, общей нагрузки МРТ-признаками [225].

Отличным от этого подходом может стать выделение клинических вариантов ЦМА на основании диагностических МРТ-признаков – особенностей локализации, степени выраженности и сочетания [290]. Группирование МРТ-признаков наиболее тесно может отражать гетерогенность форм ЦМА, связанных с различиями в механизмах патологического процесса [271]. Использованный нами ранее подход количественной оценки МРТ-признаков ЦМА в разных долях и отделах белого вещества и особенностей их группирования на основе иерархического кластерного анализа, позволил выделить два МРТ-типа ЦМА [264, 286, 290], имеющих клинические особенности и связь с циркулирующими биомаркерами, характеризующими разные механизмы поражения сосудов и мозга – воспаления и истощения ангиогенеза [286]. Правомерность выделения данных вариантов была подтверждена нами и результатами Т1-динамического контрастирования, показавшего связь одного варианта с высокой проницаемостью ГЭБ, другого - с редукцией капиллярного кровотока [264].

Планируемое в рамках данной диссертационной работы продолжение исследований по уточнению разных клинических вариантов ЦМА на основе группирования МРТ-признаков и оценки соответствующих им фенотипам микроструктурных изменений и патофизиологических механизмов поражения мозга способно улучшить диагностику, прогнозирование течения различных вариантов ЦМА и стать основанием для разработки подходов к проведению дифференцированного патогенетического лечения.

Возможность одновременного использования ставших доступными в последние годы МРТ-методик прижизненной оценки состояния микроструктуры головного мозга и патофизиологических механизмов повреждения головного мозга

способно не только количественно оценить тяжесть и распределение аксонального и демиелинизирующего поражения, его связь с основными механизмами заболевания и значение для клинических проявлений, но и воссоздать биофизический процесс тканевого поражения за счет оценки интра- и экстрааксональных, внутри- и внеклеточных изменений и их связи с плотностью капилляров, эффективностью нейроваскулярного взаимодействия, воспалением [270]. 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. 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 волюмо- 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. Подробнее методология и методы исследования изложены в главе 2.

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 поражением 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/мм²) 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.

Степень достоверности 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 результатов исследования

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 клинко-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 ежегодный конгресс Европейского общества нейрорадиологии (ESNR) 2018 (19-23 сентября 2018 г., Роттердам, Нидерланды), 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), 5th, 6th и 7th 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), 42-я ежегодная конференция Европейского общества нейрорадиологии (ESNR) (18-22 сентября 2019 г., Осло, Норвегия), 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).

Внедрение полученных результатов в практику

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.

Обоснование соответствия диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспортам научных специальностей: 3.1.24 – Неврология и 3.1.25 – Лучевая диагностика. Отрасль наук: медицинские науки.

Структура и объем 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

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.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Церебральная микроангиопатия – общая характеристика и перспективы изучения

Церебральная микроангиопатия, ЦМА (болезнь мелких сосудов - cerebral small vessel disease) – хроническое заболевание головного мозга, проявляющееся комплексом морфологических, клинических, нейровизуализационных проявлений, вызванных структурными и функциональными изменениями в сосудах мозга малого калибра (мелкие артерии и вены, артериолы, венулы, капилляры) [168]. У около 700 миллионов человек в мире отмечается та или иная форма ЦМА, на долю которой приходится около 25% всех инсультов, более 70% случаев сосудистой деменции, 45% от общего числа деменций, включая смешанные с нейродегенерацией формы [178]. В Российской Федерации ЦМА, как правило, включается в более широкое устоявшееся понятие «дисциркуляторная энцефалопатия», а в документах Росстата в еще более широкое «цереброваскулярные болезни», заболеваемость для которых в 2020 г составила 6408 тыс. человек, в том числе 1004 тыс. человек с впервые установленным диагнозом [10]. Учитывая преимущественно возрастной характер заболевания и всемирную тенденцию к увеличению продолжительности жизни, частота ЦМА будет возрастать, с соответствующим увеличением связанными с заболеванием инвалидизацией и летальностью, что обуславливает высокую актуальность изучения различных аспектов ЦМА.

ЦМА представляет собой группу разных с точки зрения патогенетических факторов заболеваний, объединенных общим субстратом воздействия этих факторов на мелкие сосуды и ткань мозга: спорадическая возраст-зависимая ЦМА, церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА, спорадическая и наследственная), наследственные формы ЦМА (ЦАДАСИЛ и проч.), воспалительная и иммуноопосредованная ЦМА (васкулиты и прочие), венозный коллагеноз и другие

формы [168]. In-vivo субстрат поражения (мелкие сосуды) в настоящее время напрямую не доступен исследованию, однако последствия их поражения в виде таких МРТ-проявлений, как лакунарные инфаркты разной степени давности, микрокровоизлияния (МКР), гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), расширенные периваскулярные пространства (ПВП) и атрофия вещества мозга [240] входят в диагностические критерии любого из подтипов ЦМА в том или ином характерном сочетании и/или локализации. Предметом нашего изучения являлась именно спорадическая возраст-зависимая форма, имеющая наибольшую распространенность. В зарубежной литературе термин ЦМА (cerebral small vessel disease) крайне часто используется как синоним спорадической формы и далее по тексту под ЦМА будет подразумеваться именно она.

К традиционным факторам риска развития спорадической ЦМА относят возраст, наличие артериальной гипертензии (АГ), гиперлипидемии, сахарного диабета, а также курение. Однако многочисленные исследования показали, что модификация этих факторов, к сожалению, не оказывает достаточного влияния на замедление течения заболевания. Установлено, что сочетание всех указанных факторов риска обуславливает только 2% вариабельности ГИБВ, тогда как при поражении крупных сосудов этот процент доходит до 65% [241]. Многие рандомизированные исследования оценки влияния контроля артериального давления (АД) на прогрессирование ЦМА не показали ожидаемого результата – снижения частоты лакунарных инфарктов или предотвращения снижения когнитивных функций [36], более того, в одной из работ контроль АД привел к увеличению объема ГИБВ по сравнению с теми, кто нерегулярно следил за АД [242]. Таким образом, ЦМА является недостаточно изученным заболеванием. Это с одной стороны, требует дальнейшего изучения роли традиционных и поиска новых факторов риска в развитии ЦМА, с другой стороны, развития методик *in vivo* оценки механизмов поражения мозга для выделения патогенетически значимых факторов риска и подходов в лечении. Решение данных задач призвано снизить тяжесть бремени заболевания на здравоохранение.

Клинически ЦМА проявляется очаговой неврологической симптоматикой, когнитивными нарушениями, псевдобульбарным синдромом, нарушениями походки, тазовыми расстройствами, развитие которых в большинстве наблюдений коррелирует с основными МРТ-эквивалентами ЦМА (объем ГИБВ, количество и локализация лакунарных инфарктов, выраженность атрофии вещества мозга [11, 132]. К сожалению, эффективное лечение ЦМА на данный момент отсутствует [44] и сводится, как правило, к модификации традиционных факторов риска – нормализации АД, коррекции гиперлипидемии и сахарного диабета, отказу от курения, снижению индекса массы тела ИМТ (борьба с метаболическим синдромом) и прочее [19]. Однозначно, продвижение в понимании основных патофизиологических механизмов развития и прогрессирования ЦМА на основе различных исследований, а также успехи в фармацевтической отрасли помогут в дальнейшем найти эффективную таргетную терапию со снижением инвалидизации и смертности от ЦМА.

1.2. Механизмы развития и прогрессирования спорадической ЦМА по данным патоморфологических и экспериментальных исследований

Характерные морфологические изменения мозга при ЦМА были описаны еще в середине 19 века [64]. Однако причины патологических изменений в мелких сосудах и механизмы повреждения головного мозга еще долгое время оставались неизученными. Лишь в 60-х годах прошлого столетия была установлена ведущая роль АГ в развитии ЦМА. Основополагающий вклад в изучение медленно прогрессирующих нарушений кровоснабжения головного мозга при АГ с проведением клинико-морфологических сопоставлений внесли американские исследователи под руководством С. Fisher [70], лаборатория морфологии Научного центра неврологии РАМН - проф. А.Н. Колтовер, проф. И.Г. Людковская и проф. Т.С. Гулевская [11].

Были подробно описаны морфологические изменения в интрацеребральных артериях малого диаметра (от 70 до 500 мкм), микроциркуляторном русле и

веществе головного мозга при АГ [15-48]. Они включали: фибриноидный некроз, набухание стенок артериол с сужением их просвета и развитием артериолосклероза, признаки периартериального воспаления. Установленные изменения в сосудах позволили сделать заключение и том, что ишемия и гипоксия являются определяющими механизмами повреждения мозга. Российскими исследователями были предложены термины «гипертоническая ангиоэнцефалопатия» и «гипертоническая ангиопатия» [15], тогда как зарубежные коллеги ввели термин «субкортикальные ишемические КР» как эквивалент ЦМА с АГ. Были изучены анатомические особенности мелких артерий и артериол субкортикальных и глубоких отделов головного мозга, которые позволили объяснить закономерности в формировании лакунарных инфарктов. Установлено, что мелкие артерии отходят практически под прямым углом от лептоменингеальных артерий и артерий виллизиева круга, имеют прямой ход и отсутствие коллатералей, что обуславливают высокую гемодинамическую нагрузку на них с последующим повреждением стенок пенетрирующих сосудов и развитием лакунарных инфарктов в базальных ядрах и таламусе, внутренних капсулах, белом веществе полушарий большого мозга, центральных отделах моста [11]. Изменения в мелких сосудах приводят к диффузной гипоксии/ ишемии белого вещества с его повреждением, постепенной деструкцией миелина, уменьшением числа олигодендроцитов, повреждением и частичной гибелью аксонов. К морфологическим особенностям поражения белого вещества относится развитие персистирующего отека глубоких отделов белого вещества полушарий большого мозга с пролиферацией и гипертрофией астроцитов, что в основном рассматривают как следствие повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Выход/ скопление жидкости за пределами сосудистого русла является причиной расширения периваскулярных пространств, формирования кист и очагов периваскулярного энцефалолизиса, а при выходе форменных элементов крови – периваскулярных МКР [17,190,3]. Морфологические исследования также показали изменения капилляров и венозных сосудов (венул) у стенок боковых желудочков в виде их расширения, извитости [158]. Развернутая стадия всех вышеописанных

изменений приводит к атрофии головного мозга с викарным расширением ликворных пространств. Таким образом, уже в 60-80-е годы 20 века были описаны характерные макроскопические изменения головного мозга и ликворных пространств, положенные позже в основу МРТ-критериев ЦМА [240], а также заложены морфологические основы для дальнейшего изучения патогенеза ЦМА, который до сих пор вызывает много вопросов. Однако морфологические изменения отражают уже финальные стадии заболевания, делая ранние изменения едва ли уловимыми [239].

В этом свете важным становится факт изучения ЦМА на экспериментальных животных моделях. Однако, и тут пробелы в знаниях о патогенезе заболевания вносят вклад в затруднение выбора наиболее подходящей модели [29]. Главными сложностями являются разное строение головного мозга и его ангиоархитектоники, возрастной аспект заболевания, трудность моделирования воздействия комплекса сосудистых факторов риска у грызунов, а также изучение одного или небольшого количества субстратов (только сосуды, или эндотелиальные клетки, или астроциты и т.д. [239].

Наиболее релевантными моделями ЦМА считаются спонтанные гипертензивные крысы и спонтанные гипертензивные крысы со склонностью к инсульту. Именно на них была воспроизведена стадийность ЦМА, определены ведущие механизмы повреждения мозга. Было установлено, что скопление эритроцитарных агрегатов в микроциркуляторном русле является первой стадией ЦМА, за которой следует повреждение, ремоделирование стенок мелких сосудов. Это приводит к ишемии и гипоксии белого вещества, развитию микротромбозов и лакунарных инфарктов, а также повышенной проницаемости ГЭБ с развитием микрокровоизлияний [196, 7]. Ишемия/ гипоксия белого вещества приводит к гибели олигодендроцитов с нарушением миелинизации и формированием ГИБВ на МРТ-изображениях [72].

Однако дальнейшие исследования [129] показали, что наличие АГ не может объяснить все случаи и все изменения головного мозга при возраст-зависимой ЦМА. Морфологические исследования конца 20 века установили, что в структуре

ЦМА отмечается уменьшение (до 69%) числа случаев, обусловленных АГ (по клиническим данным и изменению органов мишеней); редкость фибриноидного некроза, четких милиарных аневризм; наличие лакунарных инфарктов с равной частотой при АГ (40%) и без АГ (36%); развитие микроангиопатии у 9% молодых больных без АГ и сахарного диабета (СД); отсутствие классических факторов сосудистого риска в значительной части случаев. Это позволило предложить, что ключевым универсальным фактором инициирования ЦМА является эндотелиальная дисфункция [72, 186]. Нарушение функции эндотелиоцитов мелких сосудов приводит к снижению продукции ими NO – сигнальных молекул оксида азота, с последующей вазоконстрикцией, нарушением кровотока с ишемией/ гипоксией тканей [182]. Однако многочисленные патоморфологические исследования показали, что в значительном числе даже тяжелых случаев ЦМА эндотелиоциты находятся в относительной сохранности и, что вероятно эндотелиальная дисфункция не может являться единственным инициирующим фактором развития ЦМА [72]. В последние годы все больше внимания уделяется возрастным аспектам изменения организма и мозга, в частности, развитию окислительного стресса, хронического стерильного медленного воспаления [140]. Доказательства роли этих механизмов в развитии и прогрессировании ЦМА большей частью лежат вне поля исследования патоморфолога и требуют прижизненных исследований, в частности, большую роль на данном этапе отводят различным методам нейровизуализации, а также поиску биомаркеров в крови и других биологических жидкостях организма.

1.3. Диагностика ЦМА

Клинические и лабораторные данные

Наиболее важными аспектами диагностики ЦМА до проведения инструментальных обследований является сбор анамнеза, в частности, уточнение основных факторов риска (наличие артериальной гипертензии и ее степень,

гиперхолестеринемии, ожирения, сахарного диабета, курения), а также неврологический осмотр и нейропсихологическое обследование. Неврологическое обследование включает в себя выявление и оценку выраженности таких клинических синдромов, как нарушение ходьбы, гемипарез, псевдобульбарный синдром, тазовые расстройства. Основным проявлением ЦМА являются когнитивные расстройства (КР), оценка тяжести которых проводится по общему когнитивному уровню согласно Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) [163] и исследованию независимости в повседневной жизни (DSM-5 от 2013 г.) [26], сочетание которых позволяет выделить деменцию (MoCA<26 и зависимость от окружающих), умеренные КР (УКР) (MoCA<26 и независимость от окружающих) и субъективные КР (субКР) (MoCA≥26 и наличие когнитивных жалоб) [26]. Важную роль играет нейропсихологическое обследование, позволяющее более всесторонне оценивать когнитивные функции и дифференцировать типы КР. Так для болезни Альцгеймера, наиболее частой возраст-зависимой причины КР, характерен изолированный амнестический тип КР [63] тогда как ЦМА характеризуется расстройством управляющих функций мозга - изолированно или преимущественно дизрегуляторный тип, а также так называемые смешанные дизрегуляторно-амнестические типы КР [168, 263].

Лабораторная диагностика для ЦМА в настоящее время не носит рутинного характера, поскольку все потенциальные биомаркеры крови, и тем более цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), потенциально связанные с прогрессированием ЦМА, находятся на этапе научных исследований. Активно исследуются маркеры повреждения эндотелия (ICAM1, VEGF, ET-1/NO), маркеры нейронального повреждения (NfL), маркеры воспаления (IL6, LP-PLA2, TNFα), маркеры окислительного стресса (PPAR, PON), маркеры повреждения ГЭБ (MMP) [188]. Поэтому наиболее важную роль как с точки зрения диагностики ЦМА, так и прижизненного исследования ее прогрессирования и механизмов в основе данного заболевания, в настоящее время играет магнитно-резонансная томография (МРТ).

Диагностические МРТ-критерии ЦМА и их роль в развитии когнитивных расстройств

В 2013 г. рабочей группой исследователей нейродегенеративных заболеваний (Centres of Excellence in Neurodegeneration) были опубликованы стандарты описания сосудистых изменений по данным МРТ - Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE) [240], включающие в себя: недавние малые субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), микрокровоизлияния (МКР), периваскулярные пространства (ПВП), атрофию мозга (Рисунок 1.1).

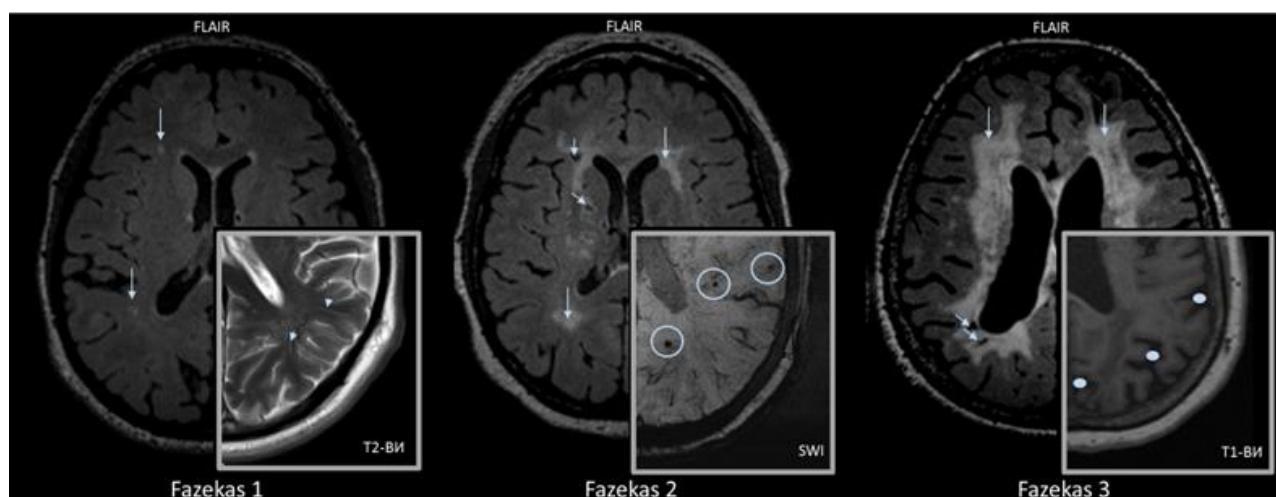


Рисунок 1.1 Стадии изменений белого вещества по модифицированной шкале Фазекас (Fazekas) с визуализацией признаков ЦМА в соответствующих режимах: стрелки – ГИБВ, короткие стрелки – лакуны, треугольники – ПВП, кружки – МКР, точки – расширение ликворосодержащих пространств как проявление атрофии вещества мозга [269].

Недавний малый субкортикальный инфаркт (НМСИ)

Представляет собой недавний (острый или подострый) инфаркт в бассейне одной перфорирующей артериолы (и поэтому ограничен размером до 20 мм), срок давности которого (примерно до 2-3 недель) подтвержден клинически или по данным МРТ (в режиме ДВИ имеет повышенный МР-сигнал, пониженный (в острой стадии) или изоинтенсивный (в подострой) - на ИКД-карте. При этом по литературным данным, около 10% НМСИ в отсроченном периоде перестают

визуализироваться (пропадают) на МРТ, в большинстве же случаев они либо приобретают вид гиперинтенсивности белого вещества (от 30 до 80%), либо формируют зону кистозно-глиозной трансформации (20-94%) [240]. Не все НМСИ проявляют себя клинически – существуют так называемые «немые» инфаркты (silent infarcts), поэтому у пациента с ЦМА следует обязательно просматривать данные ДВИ, даже если на момент исследования его ничего не беспокоит или жалобы появились давно. Доказано, что накопление множественных немых малых инфарктов в отсроченном периоде ведет к выраженным снижениям когнитивных функций [39].

Лакуны (предполагаемого сосудистого происхождения)

Лакуны - небольшие полости округлой или овальной формы, заполненные ликвором, которые соответствуют последствиям имевшего ранее место острого малого глубинного инфаркта мозга или кровоизлияния в бассейне одной перфорирующей артерии, окруженные зоной перифокального глиоза [240]. То есть термин «лакуна» является более широким, чем «лакунарный инфаркт», так как объединяет под собой последствия как ишемического, так и геморрагического инсульта. Поскольку зачастую не удается установить непосредственную связь между лакуной, ее генезом и предшествующей клинической симптоматикой (так называемые «немые» лакуны), то предлагается называть их «лакуны предполагаемого сосудистого происхождения». При МРТ они имеют повышенный сигнал на T2-ВИ, пониженный – на T1-ВИ, пониженный с перифокальной зоной повышенной – в режиме T2-FLAIR. Размер лакуны, как правило, от 3 до 15 мм. Лакуны менее 3 мм, скорее всего, являются ПВП, больше 15 мм – имеет в своем генезе другие заболевания, не возраст-зависимую ЦМА [240]. Дифференциальная МРТ-диагностика лакун и периваскулярных пространств часто осложняется тем фактом, что и те, и другие располагаются преимущественно в семиовальных центрах и базальных ганглиях [79]. Было показано, что локализация лакун может указывать на лежащую в их основе патологию мелких сосудов: так, лакуны в семиовальных центрах чаще отмечались при ЦАА, тогда как инфаркты в

подкорковых структурах чаще отмечались у пациентов с АГ [171]. Также отмечается взаимосвязь между лакунами и повышенным риском формирования инфарктов в будущем и прогрессированием КР [141] – последнее связано как с локализацией лакун в стратегически значимых областях мозга, так и с нарастанием т.н. «немых» инфарктов, при которых отмечаются изменения в виде гибели нейронов не только в самой лакуне, но и имеет место более широкое повреждение тканей вокруг, включающее в себя потерю миелинизированных волокон [229].

Кроме того, при гистологических исследованиях и при сканировании на сверхвысокопольных (7 Т и выше) томографах были выявлены эквиваленты лакун в коре полушарий – т.н. микроинфаркты [100]. В хронической стадии эти зоны представляют собой участки гибели нейронов и глиоза в более чем половине % наблюдений, размером до 3 мм, повышенного МР-сигнала в режимах T2 и FLAIR (могут носить пониженный с перифокальной зоной повышенного МР-сигнала в режиме FLAIR) [231]. Наличие даже нескольких микроинфарктов, несмотря на такие малые размеры, может быть связано с когнитивными нарушениями.

Гиперинтенсивность белого вещества (предполагаемого сосудистого происхождения)

Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) описывается как участки повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2-ВИ, T2-FLAIR от белого вещества головного мозга; реже зоны аналогично измененного МР-сигнала могут встречаться в подкорковых структурах, мосту. Применительно к ЦМА к названию добавляется «предполагаемого сосудистого происхождения», поскольку сама по себе ГИБВ является одним из наиболее частых проявлений различного спектра заболеваний, и дифференциальная диагностика проводится по характерному виду, локализации, характеру накопления контрастного вещества и прочим признакам. Механизмы развития ГИБВ предполагаемого сосудистого происхождения до сих пор до конца не ясны. Общепринятая концепция снижения кровотока с развитием ишемии вещества мозга [68] все больше дополняется доказательствами наличия повреждения эндотелия с последующим повышением проницаемости

гематоэнцефалического барьера и развитием хронического реактивного воспаления [269]. Разный генез формирования ГИБВ при ЦМА обуславливает различные варианты ее изменений при МРТ-исследовании в динамике: ГИБВ может как уменьшаться или исчезать, так и оставаться без изменений с момента появления или увеличиваться, с формированием на ее фоне лакун [243]. Степень выраженности ГИБВ варьирует от единичных мелких очагов до диффузных изменений, и чаще всего кодируется по модифицированной шкале Фазекас в режимах T2-ВИ и T2-FLAIR: Ф0 – отсутствие ГИБВ, Ф1 – единичные очаги, Ф2 – наличие как единичных, так и частично сливных очагов, Ф3 – сливные очаги [169]. Локализуются сосудистые очаги в белом веществе, как правило, не затрагивая U-волокна, непосредственно примыкающие к коре (вовлечение последних характерно для демиелинизирующих процессов), наибольшее их количество отмечается в лобных и теменных долях [9]. ГИБВ характерна и для нормального старения: согласно шкале ARWMC (age-related white matter changes - возраст-зависимые изменения белого вещества), ГИБВ стадии Ф1 в возрасте старше 65 лет и Ф2 в возрасте старше 75 являются возрастной нормой [90]. Считается, что с возрастом происходят изменения эпендимы, ведущие к фильтрации ЦСЖ в перивентрикулярное белое вещество с последующим его глиозом и фокальной потерей миелина, что на МРТ проявляется перивентрикулярной ГИБВ – так называемые «шапочки» (caps) у передних и задних рогов боковых желудочков [84]. Также страдают и расположенные в этой области сосуды, что приводит к ишемическому повреждению вещества мозга. Субкортикально расположенная возрастная ГИБВ носит в основном ишемический характер вследствие сенильных изменений микроциркуляторного русла [269]. Распространенность ГИБВ среди взрослых варьирует в пределах 11-21%, составляет 64-95% в возрасте 82 лет и связана с повышенным риском инсульта и ранней смертности [57]. Также была показана взаимосвязь ГИБВ с факторами сосудистого риска: АГ, СД 2 типа, курением, гиперлипидемией [133].

Многочисленные клинико-нейровизуализационные исследования показали, что ГИБВ имеет основное значение в развитии КР и деменции при ЦМА [11] за счет повреждения комиссуральных, проекционных и длинных ассоциативных волокон, с разобщением и снижением активации коры и формированием преимущественного подкоркового характера когнитивных нарушений (снижение внимания, апатия, сужение круга интересов, замедление психических процессов), а также за счет вторичной атрофии коры. Интересен тот факт, что выраженность ГИБВ при ЦМА не всегда коррелирует с уменьшением общего объема белого вещества: так, ряд исследований говорит о том, что сохранность объема БВ не противоречит общепризнанной роли демиелинизации в развитии ЦМА, так как параллельно с потерей миелина могут происходить патологические процессы, увеличивающие объем белого вещества (отек, воспаление) – подобные же механизмы были описаны для пациентов с рассеянным склерозом [132, 85]. В настоящее время выраженность ГИБВ считается основным суррогатным показателем тяжести ЦМА и когнитивного снижения, рекомендованным к оценке при всех интервенционных исследованиях [194]. В то же время для значительного числа случаев отмечается несоответствие ее выраженности тяжести КР [172, 204] – как предполагают, из-за гетерогенности патофизиологических механизмов поражения белого вещества, разной степенью коморбидности с нейродегенерацией [183, 274]. При клиническом анализе следует учитывать особенности нарастания ГИБВ при развитии ЦМА – от лобных долей кзади и от коры к глубоким отделам [9, 4, 290] и связь ГИБВ определенной локализации с вовлечением разных доменов когнитивных функций [179], факторов риска и даже форм ЦМА. Так, С.L. Phuah и соавт (2022) при анализе ГИБВ у пожилых пациентов с КР выделили юстакортикальный паттерн ГИБВ (связан с риском возникновения ЦАА), ГИБВ преимущественно в глубоком БВ лобных долей (ассоциирована с АГ и СД – факторами риска артериолосклероза как одной из основных причин спорадической ЦМА), теменной паттерн (ассоциирован с отложением амилоида в веществе головного мозга при болезни Альцгеймера), перивентрикулярный и затылочный паттерны – были ассоциированы только с возрастом, что как уже указывалось

выше, наиболее вероятно отражает естественные возрастные изменения. Первые же указанные три области преимущественного распространения ГИБВ, помимо возраста, коррелировали и с выраженностью КР [179]. Что касается непосредственно ЦМА, то в других работах также отмечалась связь между традиционными сосудистыми факторами риска, КР и локализацией ГИБВ в лобных долях субкортикально, где расположена территория кровоснабжения дистальных ветвей поверхностных перфорантов передних и средних мозговых артерий, наиболее подверженных артериосклерозу [89]. В то же время, некоторые авторы отмечают значимость перивентрикулярной ГИБВ для КР вследствие расположения в этой зоне волокон верхнего и нижнего затылочных и нижнего продольного пучков, поясных извилин, таламической лучистости по сравнению с таковой в глубоком веществе [57]. Учитывая такое разнообразие распределения ГИБВ, ее этиологическое разнообразие представляет собой предмет изучения многими патоморфологами *ex-vivo* и МРТ-исследователями *in-vivo*, с вовлечением все новых методик оценки микроструктурных изменений мозга.

Микрокровоизлияния

Микрокровоизлияния (МКР) на МРТ визуализируются как гипоинтенсивные зоны округлой формы в режимах градиентное эхо (T2*-ВИ) и SWI, размерами до 10 мм, морфологически соответствующие накоплению макрофагов, содержащих гемосидерин, в периваскулярной ткани [240]. Гипоинтенсивными МКР в указанных режимах выглядят из-за эффектов магнитной восприимчивости (*magnetic susceptibility effects*), поскольку молекулы железа в составе гемосидерина создают локальные неоднородности поля с визуализируемым снижением МР-сигнала. При этом размеры МКР в данных режимах преувеличены, поскольку локальное искажение магнитного поля распространяется и на окружающие интактные участки вещества мозга. Со временем количество МКР может как увеличиваться, так и, наоборот, единичные МКР могут исчезать – считается, что частично это обуславливается эффектом суммирования сигнала от воксела при том,

что происходит постепенная атрофия мозга, а также за счет разрушения и переработки гемосидерин-содержащих макрофагов [137].

МКР часто всего выявляются у пациентов с возраст-зависимой ЦМА, а также характерны для другого подтипа ЦМА - церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА), при которой сопровождаются присоединением крупных кровоизлияний. Традиционно рассматриваемая топография как МКР, так и больших гематом, предположительно связана с преимущественным вовлечением артерий разной локализации: лобарные (корково-подкорковые) МКР, согласно модифицированным Бостонским критериям [142], считаются патогномичными для ЦАА, глубокие или инфратенториальные МКР связывают с артериолосклерозом при возраст-зависимой ЦМА (однако лобарные МКР могут выявляться и в этой группе). Последнее утверждение о смешанной локализации МКР нашло подтверждение как в одной из наших работ по анализу МР-признаков возраст-зависимой ЦМА [290], так и в работе по сопоставлению данных МРТ и ПЭТ с Питсбургским контрастом, где наличие МКР/кровоизлияний в подкорковых структурах и в субкортикальном белом веществе оказалось более характерно для гипертензивной ЦМА, а не ЦАА [224]. Это может быть связано с разным генезом МКР при спорадической ЦМА: в глубоких отделах – с поражением стенок артерий или геморрагической трансформацией мелких зон ишемии [106], а субкортикально – с венозным застоем при уже упоминавшемся выше вовлечении вен в патогенез ЦМА, аналогично возникновению МКР и кровоизлияний при тромбозах церебральных вен и венозных синусов [272].

Выявляемость МКР увеличивается в популяции с возрастом, достигая около 40% у лиц старше 80 лет. Установлена связь между МКР глубокой локализации и факторами сосудистого риска ЦМА – АГ и курением [236], а также с развитием КР по мере увеличения числа МКР [132]. Данные по связи КР с локализацией МКР имеют противоречивый характер [43].

Периваскулярные пространства

Периваскулярные пространства (ПВП Вирхова-Робина) описываются как щелевидные пространства, следующие вдоль церебральных сосудов до уровня артериол и венул и сообщающиеся с субпиальным пространством [260]. Они рассматриваются как пути циркуляции ликвора, соответственно, имея аналогичные сигнальные характеристики на МРТ: гиперинтенсивны в режиме T2-ВИ, гипоинтенсивны – в режимах T1 и T2-FLAIR, следуя вдоль направления сосудов. Иногда мелкий сосуд непосредственно прослеживается внутри ПВП. На высокопольных МР-томографах (1.5 Т и выше) они выявляются у большинства обследуемых, в том числе и в норме. Все же ПВП более выражены у пожилых лиц и чаще всего визуализируются в семиовальных центрах, подкорковых структурах, ножках мозга. Обычно их диаметр составляет $\leq 2-3$ мм, единичные (особенно в базальных отделах подкорковых структур) могут быть крупнее – до 10-20 мм – и в этом случае следует проводить дифференциальную диагностику с лакунами, для которых характерен гиперинтенсивный ободок в режиме T2-FLAIR вокруг кистозной полости, или (реже) с постгеморрагическими псевдокистами по наличию перифокального ободка гемосидерина [269]. Признаком возраст-зависимой ЦМА является не столько увеличенное количество, сколько увеличенный размер ПВП: при ЦМА по мере прогрессирования заболевания характерно наличие расширенных множественных ПВП, причем преимущественно в подкорковых структурах [290], что связывают со снижением упруго-эластических свойств сосудов, нарушением нормальной гидродинамики с повреждением периваскулярных структур и затруднением дренирования интерстициальной жидкости в ПВП, а также повышением проницаемости ГЭБ [228]. Указывая на диагностическое значение расширенных ПВП следует упомянуть, что при другом варианте ЦМА – церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) отмечается расширение юстакортикальных ПВП, что гистологически коррелировало с выраженностью проявлений ЦАА в коре и отражало нарушение

дренажа интерстициальной жидкости при отложении амилоида в стенках корковых и лептоменингеальных артерий [230].

Установлены связи между расширением ПВП в семиовальных центрах и выраженностью глубокой ГИБВ на ранних стадиях ЦМА [101], расширением ПВП в подкорковых структурах и возрастом, а также степенью АГ [149].

Атрофия головного мозга

Атрофия вещества головного мозга при ЦМА - снижение объёма мозга, не связанное со специфическими макроскопическими повреждениями, такими как травма или инфаркт [240]. Потеря ткани мозга при анализе изображений МРТ оценивается по расширению как наружных, так и внутренних ликворных пространств по отношению к внутричерепному объёму [269]. В контексте рассматриваемой сосудистой патологии, атрофия и истончение коры развиваются вследствие гибели нейронов, разряжения и уменьшения в объеме белого вещества на фоне артериолосклероза, венозного коллапоза, с развитием вторичных дегенеративных изменений [105]. В настоящее время допускается, что атрофия коры у пациентов с ЦМА и КР может являться следствием ее первичного повреждения при развитии микроинфарков с последующей валлеровской дегенерацией аксонов и демиелинизацией [80], носить вторичный характер вследствие поражения белого вещества [170], но вероятно, что для большинства случаев оба процесса сосуществуют [176].

Показана связь между тяжестью ЦМА (оцениваемой преимущественно по субкортикальным инфарктам) и общей атрофией вещества головного мозга, а также атрофией его отдельных структур (и соответствующим расширением прилежащих внутренних и наружных ликворных пространств): мозолистого тела, базальных ганглиев, среднего мозга, гиппокампов, а также локальное истончение коры, связанной с участками, где расположены лакуны [25].

Стандарты описания расширения ликворосодержащих пространств (как отражение степени атрофии вещества мозга) в России, как и во многих других

странах, отсутствуют, и, соответственно, часто носят субъективный характер. И все же существуют определенные индексы и шкалы, которые могут быть полезны практикующему рентгенологу для характеристики размеров ликворных пространств. Для желудочковой системы чаще всего используют вентрикуло-краниальные коэффициенты (индексы) (ВКК) для боковых и третьего желудочков, которые расширяются по мере прогрессирования возраст-зависимой ЦМА. Для оценки наружных ликворных пространств, и, следовательно, степени атрофии коры, чаще всего при ЦМА применяют упрощенную шкалу общей атрофии коры (GCA, global cortical atrophy) [92], где от 0 до 3 баллов ставят для степени расширения наружных ликворных пространств полушарий всего головного мозга. Оценка атрофии головного мозга у пациентов с возраст-зависимой ЦМА затруднена тем фактом, что и в норме при старении головного мозга у взрослых до 60 лет ежегодно происходит потеря около 0,1% объема головного мозга, после 70-80 лет – до 0,3-0,5% [30], что имеет соответствующее отражение при МРТ головного мозга. Также у пожилых пациентов часто отмечается коморбидность сосудистой и нейродегенеративной патологии мозга, что затрудняет интерпретацию МРТ- и клинической картин.

В популяционном исследовании LADIS выявлена роль общей атрофии головного мозга, атрофии коры, подкорковых структур и мозолистого тела в развитии КР, независимо от ГИБВ, медиальной височной атрофии или общей атрофии полушарий большого мозга [126].

Общий МРТ-индекс ЦМА

С целью упрощения и стандартизации оценки выраженности МРТ-признаков ЦМА и анализа их связи с клиническими данными, исследователями был введен общий индекс ЦМА (общее бремя МРТ-признаков ЦМА поражения головного мозга) по суммарному наличию/отсутствию четырех признаков STRIVE (ГИБВ, МКР, лакуны, расширенные ПВП) с определенными характеристиками (для ГИБВ – наличие степени Фазекас 2 или 3; для МКР – наличие 1 или более МКР; для лакун – наличие 1 или более лакун; наличие ПВП в подкорковых структурах диаметром

от 2 мм и больше). Индекс рассчитывается по балльной системе от 0 до 4 баллов, где 0 – отсутствие указанных характеристик признаков, 4 – наличие всех четырех признаков с описанными характеристиками [210]. Было показано, что показатель общего индекса ЦМА коррелирует с риском развития КР, повторного инсульта и летальностью после инсульта [58, 97, 131].

Таким образом, диагностика ЦМА осуществляется на основании ее макроскопических МРТ-проявлений, указанных в стандартах STRIVE, а клинически значимая тяжесть поражения мозга может учитываться на основе общего МРТ-индекса ЦМА. Однако неполное соответствие выраженности МРТ-проявлений тяжести клинических синдромов [88], а также отсутствие патогенетического лечения ЦМА обосновывает изучение и прогнозирование течения заболевания на основе *in-vivo* МРТ-оценки выраженности механизмов повреждения сосудов и мозга с дифференцированием разных вариантов течения, оценки микроструктуры видимо неизмененного белого вещества (НИБВ) с уточнением предикторов тяжести КР при ЦМА [219, 270].

1.4. Перспективные МРТ-методики для оценки патологических изменений в головном мозге и механизмов их развития и прогрессирования при ЦМА

1.4.1. МР-волюмометрия и морфометрия

МР-волюмометрия

Применительно к МРТ под термином «волюмометрия», как правило, подразумевается измерение объемов тех или иных структур/органов, применительно к нейрорадиологии – измерение объемов головного мозга, отдельных его регионов (например, полушарий, гиппокампов, мозжечка), серого и белого вещества, ликвора, объема полости черепа (интракраниальный объем) [118]. Измерения можно проводить вручную (что очень трудоемко и является оператор-

зависимым методом), полуавтоматически или автоматически (применяется чаще всего), с использованием режимов с максимальной контрастностью между тканями (чаще всего – между серым, белым веществом и ликвором) – как правило, это 3D T1-взвешенные изображения высокого разрешения, полученные на томографах с напряженностью магнитного поля 1,5 Т и выше. При анализе объемов структур интереса необходимо учитывать возраст и пол исследуемых субъектов, а также делать поправку на интракраниальный объем, поскольку эти показатели влияют на объем головного мозга [112]. Количественная оценка структурных МРТ-изображений играет ключевую роль в оценке основного субстрата когнитивных расстройств и, в частности, деменции, поскольку описанные ранее нами качественные методы оценки атрофии по расширению ликворных пространств очень субъективны, тогда как волюмометрия позволяет получать точные значения. Эти данные могут быть использованы для прослеживания процесса в динамике, оценки эффективности лечения или для дифференциальной диагностики различных заболеваний, в частности, нейродегенеративных [213]. Волюмометрия активно применяется и в исследованиях ЦМА: например, было показано, что «немые» инфаркты мозга при ЦМА связаны с уменьшением объема супратенториального белого вещества и замедлением походки, а увеличение объема супратенториального ГИБВ и уменьшение объема супратенториальной коры и БВ - с КР и замедлением походки, при этом отмечается обратная связь между объемом ГИБВ и объемом коры полушарий большого мозга [205, 187, 143]. Феномен общей атрофии мозга при ЦМА изучался во многих исследованиях: установлено, что он может быть использован как маркер прогрессирования заболевания и ухудшения когнитивных функций [225] даже при учете естественных возрастных изменений [37]. Часто используется не просто оценка общей атрофии мозга, а изменение соотношения объемов серого и белого вещества между собой и по отношению ко всему объему мозга; причем с учетом вовлечения в патологический процесс и серого, и белого вещества, общий объем мозга зачастую оказывается лучшим предиктором тяжести КР [132].

Но все же чаще исследователей интересует более детальный анализ серого вещества – и в плане объемов отдельных извилин/полей Бродмана, и в плане толщины коры и проч. – поэтому особую популярность в нейрорадиологии приобрел особый вид волюмометрии – МР-морфометрия.

МР-морфометрия

Под термином «морфометрия» в нейровизуализации в настоящее время понимается количественная оценка серого вещества головного мозга (с возможностью анализа отдельных извилин/ядер и их сегментов) при помощи автоматических методов обработки изотропных T1-ВИ высокого разрешения (стандартный размер воксела – 1x1x1 мм, режимы типа MPR, MPRAGE, MP2RAGE). Два наиболее распространенных метода – повоксельная морфометрия, ПМВ (voxel-based morphometry, VBM) [27] и поверхностная морфометрия, ПМ (surface-based morphometry, SBM) [53] были разработаны примерно в одно и то же время, в конце 1990-х. С тех пор методы активно применяются в научной и клинической практике как по-отдельности, так и вместе. Метод повоксельной морфометрии направлен на оценку объема серого вещества (как коры, так и подкорковых структур), однако большинство программ, работающих с ПМВ, рассчитаны и на выделение объемов белого вещества и ЦСЖ; метод поверхностной морфометрии направлен на выделение и оценку поверхности коры, в частности, ее объем, толщину, площадь и прочие количественные параметры [83].

Оценка всех параметров при использовании любого их морфометрических методов может проводится как для всего объема коры, так и для отдельных ее регионов, извилин с последующим сопоставлением между группами (чаще всего, между группой контроля и пациентами с заболеваниями ЦНС, например, с болезнью Альцгеймера). Предварительный анализ данных имеет общие шаги для обоих методов (удаление изображений скальпа и черепа, коррекция неоднородности сигнала, сегментация ткани с выделением серого вещества, пространственная нормализация, сглаживание изображений), с расхождением на последующих финальных этапах, и до сих пор ведутся споры о том, дополняют ли

методы друг друга или же в случае, если та или иная программа для анализа ПМ может оценить объем коры, нужно ли проводить ПВМ, и наоборот. В обзоре 2022 года по сравнению обеих методик авторы приходят к заключению, что нужно использовать оба метода [83], поскольку каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Так, ключевым фактором для ПВМ является аккуратность пространственной нормализации для последующего группового анализа, особенно для пациентов с выраженной атрофией головного мозга [41], алгоритмы которой постоянно дорабатываются. Кроме этого, при анализе и интерпретации данных для любого метода морфометрии нужно учитывать несколько факторов, влияющих на надежность данных и их воспроизводимость:

- во-первых, в силу особенностей строения, БОльший процент ошибок воспроизведения данных на одном и том же томографе для ПВМ показывают: пациенты более возрастной группы по сравнению с молодыми (4,3% против 2,3%, соответственно), мелкие структуры (бледный шар, амигдала – около 10%), а также структуры на основании головного мозга и в теменных долях [112]. Для ПМ худшие в плане воспроизводимости результатов при повторных сканированиях регионы – это области энторинальной, медиальной орбитофронтальной коры, язычных извилин и ростральные отделы средних лобных извилин [247], а также имеются особенности связанные с особенностями строения центральных извилин, влияющие на результат ПМ [91].

- во-вторых, на результаты и их воспроизводимость влияют напряженность магнитного поля, тип и параметры МР-режимов (например, параллельное сканирование снижает надежность результатов измерения толщины коры в области теменных долей и поясных извилин [247].

- в-третьих, с учетом множества шагов предобработки и большого объема данных, статистический их анализ, как правило, не лишен ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов, именно поэтому многие советуют использовать оба морфометрических метода и критически интерпретировать данные. Описаны исследования, где 1) ПВМ показала больше значимых зон

различий между группами сравнения по сравнению с ПМ, 2) ПВМ показала меньше значимых зон различия по сравнению с ПМ и 3) где результаты были схожи [83].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что, несмотря на важность морфометрических измерений, методология их еще далека от совершенства и результаты требуют критического анализа.

Отдельным важным фактором на этапе статистического анализа данных морфометрии, как уже указывалось и для волюмометрии, является учет таких ковариат, как пол, возраст, ведущая рука, продолжительность заболевания и прием препаратов, а также общий интракраниальный объем (последний – только для ПВМ) – каждый из этих параметров может повлиять на итоговый результат, поскольку коррелирует с морфометрическими данными в той или иной степени.

Однако быстрота сканирования, относительная простота и автоматизация дальнейшего анализа привела к широкому распространению метода МР-морфометрии в изучении различных патологических процессов в неврологии психиатрии, в том числе и в изучении ЦМА. Причем если ранее связь КР при ЦМА в основном рассматривалась с точки зрения поражения подкорковых структур, то исследования последних лет сместили фокус на атрофию коры полушарий. Этому факту способствовало выявление микроинфарктов в коре, все большее число подтверждений наличия смешанных с нейродегенерацией форм, включение атрофии в стандарты MPT STRIVE при ЦМА [176].

Многие исследователи применяют методы ПВМ и ПМ для оценки региональной атрофии при ЦМА и ее связи с КР и другими признаками ЦМА. Так, например, было показано, что уменьшение плотности СВ в гиппокампе и полосатом теле слева, выраженность ГИБВ в лобных долях полушарий большого мозга, выявление лакун в семиовальных центрах и полосатых телах служат предикторами перехода КР в деменцию [128]. В то же время, в части исследований не прослеживалась связь между атрофией коры и выраженностью лакун [78] и числом микрокровоизлияний [250]. Что касается региональных изменений коры

(атрофия), связанных с КР, то в исследованиях фигурирует довольно большое число разных областей: кора лобных и височных долей [225], затылочное доли и гиппокампы [160], нижние теменные дольки, левая прецентральная извилина и правая нижняя лобная извилина [6], левая верхняя теменная долька и левый островок [165], передние отделы поясной извилины справа, правый клин, островок билатерально и правая средняя височная извилина [156].

Таким образом, разнообразие результатов применения МР-морфометрии при ЦМА, с учетом особенностей самого метода, требует дальнейших исследований и сопоставлений с клиническими данными. Перспективным представляется поиск регионов коры, наиболее тесно связанных с общей тяжестью поражения головного мозга при ЦМА, а также с характерными для данного заболевания когнитивными расстройствами в плане дифференциальной диагностики с нейродегенеративными и смешанными формами деменции.

1.4.2. Диффузионная МРТ

Измерение спада МР-сигнала из-за броуновского движения молекул воды в веществе головного мозга является одним из механизмов контрастирования, который применяется в диффузионной МРТ (Д-МРТ). В организме человека молекулы воды с точки зрения их диффундирования можно условно разделить на неограниченные в своем движении (изотропная диффузия, например, в желудочках мозга), на связанные с активным движением (циркулирующая кровь, движение ликвора по водопроводу мозга) и на ограниченные в своем движении различными клеточными барьерами – мембранами клеток, органелл, миелиновыми оболочками. Областью интереса Д-МРТ как раз и является последний тип диффузии молекул. Метод активно используется в исследованиях и клинике с начала 1990-х годов [134]. Самый простой вариант Д-МРТ – **диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ)** – давно вошла в большинство стандартных протоколов МРТ головного

мозга. При анализе ДВ-МРТ подразумевается, что в отдельном вокселе молекулы воды ведут себя одинаково, что описывается одной метрикой – т.н. измеряемым коэффициентом диффузии, ИКД (apparent diffusion coefficient – дословно «видимый коэффициент диффузии»), который равен среднему значению среднеквадратичного расстояния, которое проходит молекула воды за 1 секунду ($\text{мм}^2/\text{сек}$) движения по всему вокселю по трем взаимно перпендикулярным направлениям. ИКД применяется в клинической практике. Например, снижение ИКД из-за выраженного ограничения диффузии молекул воды характерно для острого ишемического инсульта (в его основе - цитотоксический и ионный отек с набуханием клеток), абсцессов (из-за вязкости содержимого в зоне некроза), высококлеточных опухолей (например, лимфома) [62].

Последующее совершенствование техники и анализа данных показало, что Д-МРТ может помочь в оценке микроструктуры тканей головного мозга за счет способности оценивать преимущественное направление движения молекул воды. Это легло в основу создания многочисленных диффузионных методик моделирования проводящих путей ЦНС, которые можно разделить на две большие группы: относящиеся к сигнальным моделям диффузии и к тканевым (биофизическим) моделям. В традиционных сигнальных моделях (например, диффузионно-тензорная МРТ) каждый воксел отображает лишь один условный суммарный компартмент вещества мозга (чаще всего – белое или серое вещество) и преимущественное направление диффузии молекул воды в нем. Биофизические модели пошли дальше и позволяют оценить разные составляющие ткани мозга (например, аксон, глию, межклеточное пространство) по траектории движения молекул в условных компартментах воксела (внутри аксона, вне аксона в разных направлениях – как правило, поперечном и продольном). Открывающиеся при использовании биофизических моделей возможности позволяют приблизиться к пониманию гистологии изменений при заболеваниях ЦНС, в частности ЦМА.

Создание все более сложных диффузионных моделей потребовало улучшения технических возможностей МР-томографов и условий исследования [107], поскольку:

- чем более сложную модель диффузии планируется исследовать, тем более мощный томограф необходим. Так, для рутинной ДВИ достаточно 1-1.5 Т, тогда как для моделей с разделением воксела на компартменты - 3 Т и выше, с высокой мощностью градиентов;
- с усложнением модели требуется большее количество собираемых данных, что удлиняет протокол: увеличивается количество и величина b-факторов (с/мм^2) (один из параметров сканирования для Д-МРТ, который отражает степень диффузионной взвешенности и зависит от амплитуды градиентов, их продолжительности и интервала между ними), увеличивается количество кодирующих направлений градиентов. Но при этом даже самый сложный протокол дает возможность рассчитать и более простые модели, что позволяет проводить сравнение с более традиционными показателями диффузии;
- получаемый в результате сканирования большой массив данных требует тщательной предобработки. Так, наиболее часто применяемый для Д-МРТ режим спин-эхо эхо-планарной последовательности подвержен множественным артефактам - например, артефакты, вызванные вихревыми токами на границе мозг-череп вдоль направления фазового кодирования градиентов. Их устранение требует сбора дополнительных данных с противоположным направлением фазового кодирования (обычно нескольких дополнительных b_0 объемов) с последующим включением этих изображений в протокол постпроцессинга. Также за время сканирования голова пациента может сдвигаться, что также требует коррекции движения изображений головного мозга в пространстве. От качества как самого исследования, так и предобработки зависит качество получаемых в итоге параметрических карт и их статистический анализ. Так, наличие металлических конструкций в области сканирования или кровоизлияния/кальцинаты могут давать выраженные артефакты, такие данные чаще всего не пригодны для анализа.

- параметрические карты Д-МРТ, используемые в анализе, рассчитываются отдельно после предварительной обработки данных (см выше); для сложных моделей, как правило, это авторские скрипты с применением утилит различных пакетов обработки данных;

- анализ групповых данных, как правило, требует приведения всех карт Д-МРТ в единое стереотаксическое пространство, что может влиять на последующий анализ данных, поскольку такая «нормализация» объемов мозга не является идеальной, особенно для пациентов с выраженным расширением ликворных пространств и атрофией мозга.

Для представления полученных данных вне зависимости от используемых моделей используются [216]:

- 1) расчет общего среднего показателя для всего головного мозга/серого или белого вещества/маски/области интереса;
- 2) анализ частотного распределения значений метрики в области интереса (построение гистограммы);
- 3) анализ областей интереса (region-of-interest, ROI-анализ), которые могут быть выстроены как вручную, так и с использованием специальных ROI-атласов с анализом всей группы в едином пространстве;
- 4) повоксельный анализ (voxel-wise анализ) – повоксельное сравнение карт в едином пространстве по типу исследований для фМРТ или повоксельной морфометрии;
- 5) пространственная статистика на основе «скелетонов» – расчета областей с максимальной вероятностью прохождения трактов в данной области (TBSS, tract-based spatial statistics) – наиболее широко распространенный метод анализа;

- 6) построение (моделирование) трактов интереса (МР-трактография) как с визуальной оценкой (например, при опухоли), так и количественной (количество условных волокон в тракте, среднее значение параметров метрик);
- 7) анализ метрики вдоль тракта/построение профиля тракта для прослеживания характера изменений на разных уровнях проводящего пути;
- 8) анализ структурной связности, или построение структурного коннектома.

Поскольку Д-МРТ модели представляют собой непрямой, косвенный метод микроструктурной оценки ткани, до внедрения их в исследование и правильной интерпретации результатов обычно проводят гистологическую верификацию с сопоставлением прижизненных или посмертных МР-томограмм и образцов тканей, компьютерное моделирование, а также МР-исследования на фантомах и лабораторных животных. Например, наиболее часто используемый размер вокселя при исследованиях *in-vivo* у людей – 2 x 2 x 2 мм, что очень много в рамках гистологии. Также при анализе диффузионных данных сигнал, ассоциированный с водой в миелине, практически не учитывается из-за очень короткого времени релаксации T2 [270], т.е. состояние непосредственно миелина данным методом оценить невозможно. Но можно сделать это косвенно, поскольку неоднократно было показано (например, в исследованиях крупных аксонов беспозвоночных [34]), что сами по себе миелиновые оболочки и клеточные мембраны затрудняют диффузию воды в тканях; при этом наибольшей свободой движения обладает вода внутри аксона при движении вдоль него. Оцениваемый при МРТ объем аксональной воды соответствует аналогичному объему в гистологических образцах ткани при электронной микроскопии [198]. В случае же повреждения миелиновых оболочек и прочих клеточных барьеров отмечается изменение соответствующих показателей диффузии, по которым исследователь делает косвенные выводы о наличии демиелинизации или аксонального повреждения (см ниже).

Сигнальные модели диффузионной МРТ

Диффузионно-тензорная МРТ

Сигнальные модели диффузии направлены на описание диффузии молекул воды в данном вокселе без учета микроструктурных особенностей строения ткани на данном участке – таким образом, обладают низкой специфичностью и лишь косвенно отражают микроструктуру оцениваемого участка [107, 218]. К наиболее широко распространенной сигнальной модели относится диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ), используемая для оценки проводящих путей мозга. В проводящих путях, образующих белое вещество головного мозга, диффузия воды имеет определенное направление – анизотропию – и одного только параметра ИКД уже недостаточно, если нужно оценить ориентацию аксонов и их целостность. Для ДТ-МРТ поэтому необходимо измерение диффузии как минимум в 6 различных направлениях, расположенных в разных плоскостях. Направление кодирующего градиента определяет направление регистрации МР-сигнала, и диффузия в этом случае описывается симметричным тензором второго порядка (симметричной матрицей), где собственный вектор, соответствующий наибольшему собственному значению, указывает на направление анизотропии - наиболее вероятное направление диффузии, которое соответствует ориентации проводящих путей [270]. Данная модель позволяет не только получить несколько параметрических карт, но и провести математическое моделирование проводящих путей (МР-трактография) за счет выстраивания последовательности сориентированных по главному собственному вектору тензоров. Основные показатели ДТ-МРТ:

- средняя диффузия (mean diffusivity, MD), $\text{мм}^2/\text{с}$ или $\text{мкм}^2/\text{мс}$ – отражает средние собственные значения тензора в вокселе (аналогично ИКД при ДВ-МРТ);
- аксиальная диффузия (axial diffusivity, AD), $\text{мм}^2/\text{с}$ или $\text{мкм}^2/\text{мс}$ – отражает величину диффузии вдоль главного собственного вектора;

- радиальная диффузия (radial diffusivity, RD), $\text{мм}^2/\text{с}$ или $\text{мкм}^2/\text{мс}$ – отражает среднее значение величины диффузии в плоскости, перпендикулярной направлению главного собственного вектора;
- фракционная анизотропия (fractional anisotropy, FA) – отражает разницу диффузии вдоль всех трех направлений. Это безразмерная величина со значениями от 0 (одинаковая во всех направлениях (изотропная) диффузия) до 1 (диффузия вдоль только одной оси).

Использованию ДТ-МРТ в клинической нейровизуализации способствовали такие факторы, как короткое время сканирования, быстрое автоматическое и/или полуавтоматическое построение параметрических карт программным обеспечением практически всех производителей томографов и относительная простота интерпретации данных [227]. В эксперименте ДТ-МРТ показала свою чувствительность к отражению аксональной дегенерации и демиелинизации, соответственно показателями аксиальной и радиальной диффузии [34]. Позднее потенциальное использование ДТ-МРТ в качестве метода поиска предикторов КР подтвердилось соответствием данных показателей гистологическим изменениям и при аутопсии [152], а также высокой чувствительностью к динамической оценке изменений когнитивных функций при ЦМА по сравнению с ГИБВ [130, 208]. Так, использование ДТ-МРТ в качестве суррогатной конечной точки в клинических испытаниях обеспечило возможность получения данных уже через 1 год на выборке около 350 человек по сравнению с 5 годами для оценки когнитивных функций по управляющим функциям мозга на выборке в 18000 пациентов. При этом было показано, что показатели AD и RD у пациентов с ЦМА с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) повышены в НИБВ, а показатель RD оказался более чувствительным к снижению управляющих функций мозга по сравнению с показателем AD [132]. Позднее было установлено, что при ЦМА с УКР снижение FA и увеличение MD имеют исключительную связь с Монреальской когнитивной оценкой (MoCA), наиболее часто применяемой для скрининга сосудистых КР [172, 261]. R. Raja и коллеги (2019) показали преимущества ДТ-МРТ в оценке типичных при ЦМА изменений нейропсихологического профиля –

снижения управляющих функций мозга (УФМ) и скорости обработки информации - по снижению FA и увеличению MD в НИБВ по сравнению с выраженностью таких признаков, как ГИБВ, лакуны и атрофия [185]. В этой связи, одним из приоритетных направлений исследований по поиску предикторов КР становится получение интегративных показателей на основе данных ДТ-МРТ. Так, O.A. Williams и соавторы (2019) предложили метод автоматической сегментации показателей ДТ-МРТ с расчетом коэффициента суррогатной меры тяжести ЦМА, связанного с нарушениями УФМ, скоростью обработки информации, глобального познания [245]. L.A. Dobrynina и коллеги (2020) на основе оценки 4 метрик (MD, FA, RD, AD) ДТ-МРТ в 29 стратегических областях интереса у пациентов с ЦМА и КР разной тяжести и в группе здорового контроля установили предикторы КР (значение AD в перивентрикулярном НИБВ задних отделов лобной доли слева, среднем отделе правой поясной извилины, заднесреднем отделе мозолистого тела), а также связанный с ними интегративный показатель КР и его пороговое значение [287].

Однако, как уже говорилось выше, метрики ДТ-МРТ представляют собой усредненные показатели диффузии по всему объему вокселя, что не позволяет напрямую связать их изменения с микроструктурой ткани. Кроме того, в основе ДТ-МРТ лежат расчеты на основании Гауссова (нормального) распределения движения молекул воды, что сильно упрощено для биологических тканей, в которых различные структуры ткани, в том числе мембраны клеток, миелиновые оболочки аксонов, способствуют негауссовому распределению диффузии воды [109]. Усреднение сигнала по вокселю, который может достигать объема 8, 12 мм³ или даже больше, может приводить к некорректным измерениям и, соответственно, интерпретации, в областях на границе с ЦСЖ, а также в областях перекрещивающихся волокон, когда при наличии двух или более здоровых проводящих путей различных направлений FA будет снижаться. Аналогичный эффект отмечается в случае, когда в области интереса расположены изменения различного генеза (ишемия, отек, демиелинизация, дегенерация), наблюдаемые

при многих заболеваниях ЦНС. Так, отек в области интереса будет приводить к снижению FA и повышению MD, хотя нейроны и их отростки могут быть структурно сохранены [151].

Диффузионно-куртозисная МРТ

Улучшить ДТ-МРТ была призвана еще одна распространенная сигнальная модель – диффузионно-куртозисная МРТ (ДК-МРТ), которая учитывает негауссово поведение диффузии молекул воды с расчетом параметрических карт исходя из безразмерного коэффициента K , который характеризует степень отклонения диффузионного пропегатора от гауссова (нормального) распределения [110]. Если $K=0$, то диффузия описывается нормальным распределением, а повышение K является маркером увеличения гетерогенности (сложности состава/плотности структур) ткани и увеличения негауссова движения молекул воды. По аналогии с ДТ-МРТ, измеряемые при ДК-МРТ метрики являются производными величинами симметричного тензора 4-ого порядка:

- средний куртозис (mean kurtosis, МК) – среднее значение показателя куртозиса по всем направлениям диффузии,
- аксиальный куртозис (axial kurtosis, АК) – значение куртозиса аксиального (продольного) направления диффузионного тензора,
- радиальный куртозис (radial kurtosis, РК) – значение куртозиса радиального (поперечного) направления.

Преимуществами ДК-МРТ по сравнению с ДТ-МРТ является возможность оценки микроструктуры белого вещества в регионах со сложной архитектоникой и перекрещивающимися волокнами, а также серого вещества, однако интерпретация данных ДК-МРТ пока довольно затруднительна из-за низкой специфичности метода [270]. Также следует иметь в виду, что для расчета метрик ДК-МРТ нужен более продолжительный протокол с как минимум 2 значениями ненулевых b -факторов (чаще всего 1000 с/мм^2 и между $2000\text{-}3000 \text{ с/мм}^2$) и минимум 21

направление диффузии для каждого ненулевого b -фактора. Большинство результатов для ДК-МРТ было получено в оценке гетерогенности структуры опухолей головного мозга, включая определения степени их злокачественности [20, 181], также группой российских авторов проведен ряд исследований по исследованию модели при диффузном аксональном повреждении [1]. Нам встретились всего несколько работ с исследованием ДК-МРТ при ЦМА с КР. В работе Liu et al (2020) была показана связь УКР с микроструктурными изменениями (снижение среднего куртозиса) в коре височной доли (левый гиппокамп) [144]. В других исследованиях при ЦМА показано снижение среднего и радиального куртозиса в областях с потерей аксонов [123, 184, 251], причем радиальный куртозис оказался в три раза чувствительнее аксиальной диффузии к микроструктурным изменениям белого вещества [123]. И все же следует помнить, что ДК-МРТ – все та же сигнальная модель с усреднением информации о ткани по всему вокселю.

Биофизические модели диффузии

Как сообщалось ранее классические сигнальные модели усредняют сигнал от вокселя и не учитывают его тканевую/клеточную гетерогенность (аксоны, нейроны, клетки глии, сосуды). Для возможности изучения сложной микроструктуры головного мозга на основе диффузионной МРТ стали разрабатываться подходы биофизического (тканевого) моделирования. Они упрощенно схематично разделяют структуру ткани мозга на несколько пространств (компарментов), например, внутри- и внеаксональный [270]. Такие структурные элементы вещества мозга, как нейроны, аксоны, клетки глии, в расчетах могут быть упрощены и смоделированы в виде шаров, цилиндров, эллипсов с разной степенью ограничения диффузии внутри и извне (Рисунок 1.2). Такая раздельная оценка компарментов (составляющих) ткани в вокселе позволяет предполагать механизм повреждения. В доступной литературе применение подобных моделей в изучении ЦМА и связанных с ней КР ограничено, тогда как дифференцирование микроструктурных компонентов, в том числе

плотности капилляров, глии, свободной воды является крайне актуальным. Особый интерес представляет изучение роли нейровоспаления по глиальной реакции и аксональной нейродегенерации в развитии смешанных с нейродегенерацией форм заболевания, поскольку ЦМА признана ведущим фактором риска БА [202]. Так, изменения миелина влияют на анизотропию диффузии молекул воды вблизи аксонов [207], тогда как нейровоспаление влияет на интерстициальное экстранейрональное пространство, содержащее микроглию и другие иммунореактивные клетки, опосредующие нейровоспаление [131], что повышает изотропную диффузию внеклеточной воды [215]. Ранее одна из тканевых моделей - модель NODDI (Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging) - использовалась в оценке старения мозга [122], были установлены связи показателей NODDI с КР при ранней БА с АР0Еε4 [203]. В настоящее время подтверждены гистологией показатели таких тканевых моделей, как NODDI [198], WMTI (white matter tract integrity) [108], MC-SMT [113]. Однако спектр биофизических тканевых моделей не исчерпывается указанными выше и дополняется гибридными моделями [107, 34, 166]. Таким образом, тканевые модели диффузионной МРТ имеют высокий потенциал использования для оценки микроструктуры мозга по тяжести повреждения, характеру процессов (дегенерация и демиелинизация) и наличию нейровоспаления, что обосновывает их применение при ЦМА с целью поиска чувствительных и специфичных предикторов развития и прогрессирования КР.

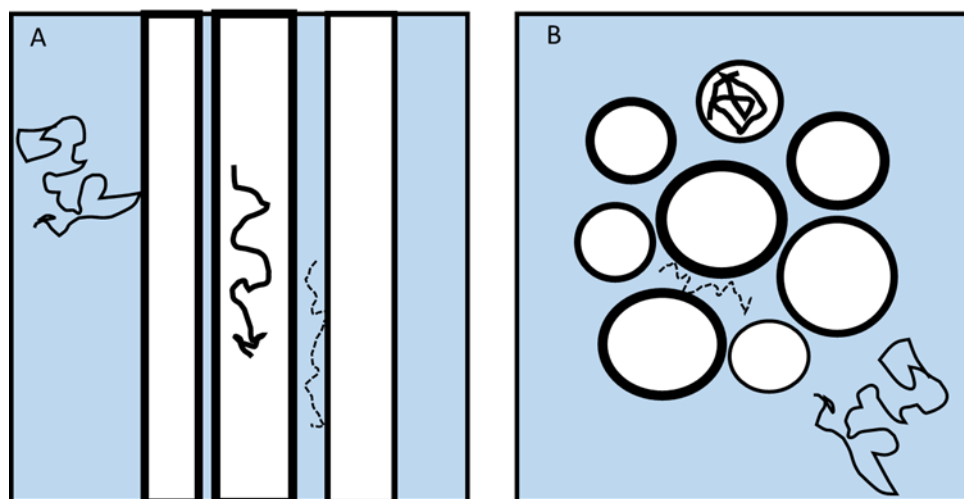


Рисунок 1.2. Схематическое изображение воксела белого вещества с проходящими через него миелинизированными аксонами (схематически представлены цилиндрами) в продольной (А) и перпендикулярной (В) плоскостях; голубым цветом выделено внеклеточное пространство. Сплошной тонкой кривой линией показан пример изотропной гауссовой диффузии в пространстве без близко расположенных клеточных барьеров (ликворные пространства). Сплошная толстая кривая и пунктирная кривая линии отображают пример анизотропной диффузии внутри аксона (ограниченная диффузия) и во внеклеточном пространстве по ходу нервного пучка (затрудненная диффузия), соответственно. Диффузия молекул воды, расположенной вдоль аксонов, но вне их (пунктирная линия), затруднена, т.к. ее движение ограничено проходящими рядом аксонами в одной из плоскостей – продольной, в других же плоскостях движение практически не ограничено – возможно применение гауссова распределения. Для молекул воды внутри аксона имеет место ограничение диффузии во всех направлениях с преимущественным движением их вдоль продольной оси – т.е. диффузия ограничена и описывается негауссовым распределением [270].

NODDI (Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging) - картирование ориентационной дисперсии пучка нейритов и их плотности

NODDI является одной из распространенных биофизических моделей с использованием нескольких ненулевых b -факторов (т.н. многооболочечная (multi-shell) модель диффузии). Максимальные b модели составляют обычно около 2000-3000 с/мм^2 . Модель оценивает три компартмента: 1) внутринейритное или внутриаксональное пространство, моделируемое как ограниченная диффузия (набор «палочек», образующих распределение Уотсона); 2) экстранейритное или экстрааксональное пространство, моделируемое как затрудненная диффузия

(анизотропное распределение Гаусса); и 3) пространство цереброспинальной жидкости, моделируемое как изотропная гауссова диффузия. В результате анализа данных на выходе получают следующие параметрические карты [115]:

- доля внутриаксонной воды (Vic), или индекс плотности нейритов NDI – neurite density index. Повышение NDI может трактоваться как набухание клеток или их составляющих (нейронов, аксонов), нейровоспаление, адаптивный рост аксонов и синаптогенез, миелинизация при снижении экстрааксонального пространства; предполагается, что понижение NDI соответствует аксональной дегенерации, демиелинизации, повышению экстрааксонального пространства.

- доля ликворной воды, отражающая изотропную гауссову диффузию – показатель Viso (ISO) - isotropic volume compartment. Ее повышение может отражать разряжение ткани, повышенное содержание интерстициальной воды, нейровоспаление, а снижение – общее перераспределение воды из экстра- в интрацеллюлярное пространство;

- ориентационная дисперсия пучка аксонов, ODI – orientation dispersion index. Повышение ODI обычно связывают с реорганизацией серого вещества, нейровоспалением в нем, дезорганизацией аксонов, повышением экстрааксонального пространства; понижение – с аксональным восстановлением при травме, селективной потерей перекрещивающихся волокон, в сером веществе – снижением плотности дендритов.

Модель NODDI довольно точно характеризует микроструктуру головного мозга и благодаря оценке плотности и расположения нейритов, позволяет выделить долю воды с изотропной диффузией, а также дифференцировать как серое и белое вещество друг от друга (в нормальном белом веществе показатель NDI выше, а ODI ниже, в сером же веществе – наоборот), так и отдельные компоненты внутри серого вещества [71]. Кроме того, было показано, что показатель ODI сильно коррелирует с плотностью микроглии, поэтому вместе с показателем ISO они оба могут быть рассмотрены в качестве потенциальных биомаркеров нейровоспаления [256].

Исследования при ЦМА с применением NODDI единичны – так, в 2021 году в исследовании М. Konieczny и соавт. для диффузных изменений при ЦМА с когнитивным дефицитом было показано повышение ISO, однако связь ODI и выраженности когнитивного дефицита пациентов не была обнаружена (иными словами, повышенное содержание свободной воды коррелировало с клиническими симптомами, в то время как не было обнаружено корреляции между изменениями в тканевом компартменте и клиническими симптомами), что предполагает важную роль образования отека без существенной потери структуры белого вещества в патофизиологическом каскаде ЦМА [123].

Тем не менее, как и для всех моделей, для NODDI характерен целый ряд недостатков. Так, для расчета показателей в модели применяются фиксированные расчетные коэффициенты диффузии для любого типа ткани, одинаковые и для внутриклеточных, и для внеклеточных пространств, что может приводить к чрезмерному упрощению состояния ткани, в том числе и при патологических ее изменениях. Это снижает специфичность показателей модели. Также в модели NODDI не учитываются зоны перекрещивающихся волокон, что приводит к снижению значений ODI в данных областях. Последнее может быть неверно интерпретировано: например, при дегенерации одного из трактов в области пересечения с другим интактным трактом, показатель будет снижен для обоих. Именно поэтому модель предпочтительнее использовать в зонах с преимущественно однонаправленным ходом проводящих путей [270].

WMTI - White Matter Tract Integrity – модель целостности трактов белого вещества

Описанная в предыдущей главе проблема модели NODDI с фиксированными расчетными показателями решена в модели WMTI - White Matter Tract Integrity – модели целостности трактов белого вещества. В ней заложено два компартмента (без учета ликвора): нейриты (в виде цилиндров), окруженные гауссовым

анизотропным внеаксональным пространством; модель основана на аналитическом решении, которое напрямую связывает тензор куртозиса с параметрами модели (тензоры диффузии внутри- и внеаксональных компартментов и доля аксональной воды) [67]. К метрикам данной модели относятся [125]:

- доля аксональной воды – axonal water fraction, AWF – отражает интрааксональный объем воды по отношению к экстрааксональному объему воды; снижение данного показателя является потенциальным маркером потери аксонов, например, при валлеровской дегенерации;
- внутриаксональная диффузия – intra-axonal diffusivity, axIAD (D_{axon}) - соответствует диффузии воды внутри аксонов и является потенциальным маркером аксонального повреждения, возрастая при аксональной дегенерации;
- внеаксональная аксиальная диффузия - extra-axonal axial diffusivity, axEAD, и
- внеаксональная радиальная диффузия - extra-axonal radial diffusivity, radEAD. Оба параметра внеаксональной диффузии увеличиваются при демиелинизации, гибели олигодендроцитов, астроцитов, при этом показатель radEAD более чувствителен к дегенерации миелина [66].

Данная модель показала значительное повышение показателей внеаксональной диффузии и внутриаксональной диффузии, а также снижение AWF у пациентов с болезнью Альцгеймера в разных сегментах мозолистого тела, коррелировавшие с КР и отражавшие процессы как демиелинизации, так и аксональной дегенерации [125]. В исследовании, посвященном нейровизуализационным маркерам рассеянного склероза, доказана уникальная чувствительность AWF к аксональной дегенерации [124]. Публикации по исследованию модели при ЦМА в литературе нам не встретились. Однако при анализе и интерпретации результатов исследований с моделью WMTI следует иметь в виду, что ограничением модели является ее применение для анализа

высококогерентных (следующих преимущественно в одном направлении) трактов, с максимальной дисперсией пучка в 30 градусов [67].

***MC-SMT - multi-compartment spherical mean technique – модель
мультикомпарментного сферического усреднения***

Метод с использованием техники сферического усреднения (spherical mean technique, SMT) основан на гипотезе, что сферическое среднее МР-сигнала (т.е. его среднее значение по достаточным, изотропно распределенным направлениям диффузии при фиксированном b-value и/или времени диффузии) не зависит от базового распределения ориентации нервных волокон, но зависит от внутренних характеристик отдельного нервного волокна [114]. На основании данной гипотезы была предложена биофизическая модель MC-SMT (multi-compartment spherical mean technique), описывающая два компартмента: внутри нейрита (включает в себя дендриты и аксоны, окруженные миелиновой оболочкой, с цилиндрической геометрией) и вне нейрита (включает в себя тела нейронов, глию (в т.ч. олигодендроциты, астроциты) и внеклеточное пространство) [113], причем предполагается, что внутриаксональная радиальная диффузия равна нулю из-за очень малых размеров аксонов в ЦНС. Данная модель преодолевает ключевые ограничения существующих методов, таких как WMTI или NODDI, поскольку в ней не требуются допущения относительно распределения ориентации волокон; как только обнаружен сигнал микроскопической диффузии, распределение ориентации волокон воспроизводится с помощью сферической деконволюции – иными словами, MC-SMT сводит к минимуму мешающие эффекты, возникающие в результате пересечения, изгиба и дисперсии ориентации аксональных волокон [127]. Таким образом, к преимуществам модели относится возможность оценить тканевые характеристики любых зон головного мозга, в том числе и серое вещество, независимо от сложности их строения.

Основными метриками данной модели являются [28]:

- внутренний коэффициент диффузии - intrinsic water diffusivity (effective neural diffusivity), Mc-Diff (Dax) – усредненная аксиальная диффузия внутри- и вне нейрита, которая учитывает суммарную диффузию во всех структурах в вокселе (аксоны, дендриты, глия), параллельных локальному направлению волокон. То есть в модели MC-SMT отсутствует разделение продольной диффузии на внутри- и внеаксональную - вместо этого рассчитывается внутренний коэффициент диффузии;
- объемная доля внутриаксональной воды – intra-neurite (apparent axonal) volume fraction, INTRA (Vax) – отражает % от сигнала в вокселе, приходящийся на аксоны;
- микроскопический средний коэффициент диффузии для внеаксональной воды – EXTRA_MD – по сути, позволяет оценить наличие цереброспинальной жидкости/отека (т.н. «свободной» изотропной воды).
- поперечный коэффициент диффузии для внеаксональной воды (радиальная внеаксональная диффузия) – EXTRA_TRANS - зависит от плотности расположения миелинизированных аксонов.

В исследованиях, посвященных рассеянному склерозу, было показано снижение объемной доли воды внутри аксонов INTRA в пораженном белом веществе, однако оно не обнаруживалось в НИБВ [111]. В исследовании E. Kaden и соавт. (2016 г.) на животной модели туберозного склероза, подходящей для изучения аксонального повреждения, значения INTRA были достоверно ниже, а Dax выше по сравнению с контролем. Проведенная в исследовании гистологическая валидация метрик MC-SMT показала, что EXTRA_MD коррелирует с наличием свободной изотропной воды (отека, ликвора) [113]. По данным литературы, для исследования ЦМА MC-SMT модель не применялась.

Суммируя все данные по моделям Д-MPT, в различных исследованиях, биофизические модели показали большую чувствительность, чем сигнальные [66], при этом важно отметить, что эффективность усовершенствованных моделей диффузии в качестве источников МР-маркеров ЦМА остается на данный момент

все еще неизученной [123]. Учитывая такое многообразие моделей Д-МРТ и методов их анализа, их возможность оценить микроструктурные особенности головного мозга, с одной стороны, и недостаточное понимание патофизиологического каскада при ЦМА, с другой стороны, изучение данного заболевания с использованием разных подходов Д-МРТ несет высокий потенциал для изучения различных аспектов ЦМА, особенно в сочетании с другими методиками МРТ. Подобных масштабных исследований ранее не проводилось.

IVIM - intravoxel incoherent motion – модель внутривоксельного некогерентного движения

Модель IVIM - intravoxel incoherent motion – модель внутривоксельного некогерентного движения – была описана одной из первых [135], но до сих пор не потеряла своей актуальности. IVIM рассматривает каждый воксель с точки зрения наличия в нем двух компонентов с разной диффузией молекул воды – микрокапиллярного сосудистого русла и непосредственно самой ткани. В результате рассчитываются три параметра:

- коэффициент молекулярной диффузии (diffusion coefficient, D) - отражает движение воды в тканях, т.е. ее вклад в сигнал от внесосудистых структур в вокселе;
- объемная доля сосудистого (капиллярного) русла (perfusion volume fraction, f) – доля капиллярного кровотока (капиллярной перфузии), определяющего вклад в общую диффузию в вокселе;
- коэффициент псевдодиффузии в тканях (pseudodiffusion coefficient, D^*), отражающий вклад в сигнал от вокселя как сигнал от диффузии тканевой воды, так и сигнал от движения крови в капиллярах.

Для IVIM требуется несколько b -факторов (не менее 4-х) с малыми значениями (именно поэтому модель еще называют моделью медленной диффузии) - менее 200 с/мм^2 , помимо стандартных $b=0$ и $b=1000 \text{ с/мм}^2$, при этом

продолжительность сканирования значительно меньше, чем для других моделей Д-МРТ.

Изначально IVIM выполняла роль метода функциональной МРТ - то есть использовалась для оценки локального изменения перфузии головного мозга при выполнении заданий; после изобретения фМРТ метод IVIM в нейрорадиологии стал применяться реже и в основном для исследования инсультов и опухолей в клинической практике [270]. Применение IVIM для исследования ЦМА единичны. Так, Sun et al, 2016 [214] была показана прямая корреляция между показателем f в перивентрикулярной ГИБВ и когнитивным статусом (MMSE). В то же время, в более поздней работе Wong et al, 2017 [248] по исследованию IVIM у пациентов с ЦМА было показано увеличение D и f по мере утяжеления заболевания, однако f по сравнению с контролем увеличивался в НИБВ, глубоких отделах БВ, СВ, но не в ГИБВ; при этом такое увеличение капиллярной перфузии они объясняли тремя возможными механизмами: расширением капилляров с усилением кровотока в них; диффузией в других компартментах, параллельной направлению кровотока в капиллярах; извитостью сосудов. Такие противоречивые результаты могут быть связаны с высокой чувствительностью метода к шуму, игнорированием негауссова распределения диффузии и отсутствием единых рекомендаций по оптимальному протоколу сканирования [104]. Требуется больше разнообразных исследований для уточнения возможностей IVIM в анализе микроструктуры головного мозга, при этом изучение ЦМА несомненно особенно интересно и потенциально перспективно, учитывая возможность модели одновременно и быстро характеризовать как состояние тканей мозга, так и капиллярного русла.

1.4.3. T1-динамическое контрастирование и оценка проницаемости ГЭБ

Как уже упоминалось ранее, одним из механизмов развития и прогрессирования ЦМА в настоящее время считается повышенная проницаемость

ГЭБ, что делает возможность изучения этого процесса *in-vivo* одной из целей исследований в данной области. Сложность представляется в том, что выраженность этой проницаемости значительно меньше, чем, например, для опухолей или воспалительных заболеваний ЦНС, где стандартные T1-ВИ изображения после контрастирования гадолиний-содержащими препаратами довольно хорошо обозначают регионы с нарушением ГЭБ. Однако метод T1-динамического контрастирования позволяет выявить нарушения ГЭБ и при ЦМА [220].

T1-динамическое контрастирование (T1-ДК) представляет собой сбор множественных быстрых T1-ВИ головного мозга в течение определенного времени (от 5 минут более, в зависимости от задач исследования) после болюсного введения гадолиний-содержащего контрастного вещества (КВ); цель исследований при ЦМА – количественно оценить накопление КВ во внесосудистом внеклеточном пространстве (ВВП) в случае наличия дефектов ГЭБ за счет эффекта T1-укорочения сигнала от воды в тканях. При этом метод позволяет вычлнить сосудистый компонент (контраст в сосудах), измерив концентрацию КВ в обозначаемом исследователем (или автоматически программой обработки данных) сосуде (крупных артериях или вене/синусе) – т.н. функция сосудистого притока (*vascular input function*). Непосредственная же концентрация КВ в тканях может быть характеризована полуколичественным или количественным методами с несколькими параметрами. Качественный, или полуколичественный, метод заключается в оценке характеристик кривой изменения интенсивности МР-сигнала во времени – либо визуально, сравнивая две или более кривые разных локализаций (качественный метод), либо измерением показателей кривой (фаза подъема («wash-in»), где «крутизна кривой» описывает интенсивность накопления КВ; фаза снижения, или «вымывания» («wash-out»), которая описывает обратное поступление КВ из ВВП в сосудистое русло, пик кривой (*peak*), время достижения пика (*time-to-peak*), площадь под кривой (*AUC – area-under-the-curve*) [59]. Данный метод обычно применяется в рутинной клинической МРТ, например, в онкологии,

однако в литературе имеются данные о его применении и при ЦМА, поскольку преимуществом метода является отсутствие допущений и ограничений, характерных для T1-динамических моделей (см ниже), в частности, допущение, что капиллярная сеть и объем крови являются константами, как в модели Patlak (Патлак), хотя данные параметры изменяются с возрастом и в зависимости от заболевания; при этом авторы обнаружили, что проницаемость ГЭБ выше в ГИБВ по сравнению с НИБВ и прогнозирует снижение когнитивных функций в течение 1 года, при этом проницаемость в НИБВ повышалась при увеличении объема ГИБВ, с возрастом и при наличии АГ [244].

Количественные методы анализа T1-ДК основаны на подсчете распределения КВ на основе фармакокинетических моделей, в которых ткань представляют в виде несколько упрощенных пространств с разными вариантами распределения КВ между сосудистым руслом и межклеточным пространством [209]. В клинических исследованиях наиболее распространенной моделью является т.н. расширенная модель Tofts (extended Tofts, далее по тексту просто Tofts), берущая за основу самую первую модель P.S.Tofts [222]. Данная модель двухкомпарментная – т.е. вся ткань упрощенно рассматривается в ней как ВВП и внутрисосудистое пространство (плазма), причем концентрация КВ находится в постоянном диффузионном равновесии; поскольку гадолиний-содержащие КВ из-за своих характеристик (размеры и липофобность молекул) не проникают внутрь клеток, то внутриклеточное пространство в этой и других моделях игнорируется. Основными количественными параметрами для Tofts модели являются:

- K_{trans} - volume transfer coefficient - коэффициент переноса контрастного вещества из сосудистого русла в ВВП через сосудистую стенку;
- K_{ep} - коэффициент рефлюкса, т.е. переноса КВ из ВВП в сосудистое русло;
- V_e - фракционный объем внеклеточного пространства;
- V_p – фракционный объем плазмы;

Также во всех моделях используется уже упомянутый ранее показатель площади под кривой (AUC). Однако модель Tofts была разработана для тканей с выраженным нарушением ГЭБ и быстрым движением контраста в и из ВВП [59], тогда как изменения ГЭБ при ЦМА не столь выражены, и условно считается, что обратного рефлюкса контраста в сосудистое русло не происходит, поскольку этот параметр ничтожно мал. Было показано, что модель Patlak, описываемая подобное распределение КВ, является наиболее чувствительной для ЦМА [96]. Таким образом, основными параметрами для Patlak модели являются K_{trans} , V_p , AUC. Однако при анализе данных для этой модели нужно иметь в виду, что колебания МР-сигнала во время сканирования (т.н. signal drift), которые могут достигать в среднем 0,1% от величины сигнала в минуту, с учетом продолжительности сканирования (рекомендованное время – 15-20 минут), могут приводить к систематическим ошибкам измерения при получаемых низких значениях проницаемости, поэтому к результатам и их интерпретации следует подходить критически [96]. Скорее всего этот фактор обуславливает противоречивые данные, полученные для ЦМА: некоторые исследования показали разницу в параметрах T1-ДК между группами ЦМА и контроля [217,98,223] тогда как некоторые исследования ее не подтвердили [259, 238]. При анализе внутри групп ЦМА для ГИБВ и общего бремени ЦМА были показаны как положительные [162, 244, 223, 139]), так и отрицательные или незначительные корреляции [98, 258] с проницаемостью ГЭБ. Аналогично противоречивые результаты получены при сравнении показателей проницаемости в видимо измененном и не измененном белом веществе: одни работы показывают повышение проницаемости в ГИБВ [96, 244], другие – отсутствие разницы [42] или даже ее снижение [259]. В одной из недавних опубликованных работ на довольно большой выборке пациентов с ЦМА – 201 человек – на модели Patlak было показано повышение проницаемости в сером веществе и НИБВ при увеличении объема ГИБВ; показатель V_p (фракционный объем плазмы) при выраженной ГИБВ был снижен в измененном БВ, тогда как повышен в НИБВ; также отмечалось снижение обоих показателей во всех областях с повышением возраста. Авторы приходят к заключению, что целостность ГЭБ у

пациентов с ЦМА нарушена не только в областях с видимыми изменениями мозга по МРТ, что говорит о повреждении всего микроциркуляторного русла, однако сопоставление с клиническими данными не столь однозначно и может говорить о сложном патогенезе ЦМА с влиянием нескольких компонентов, помимо нарушения ГЭБ [212]. Схожие результаты ранее получены в исследовании на базе ФГБНУ НЦН, где, кроме того, повышенные показатели проницаемости в СВ и НИБВ также коррелировали с параметрами суточного мониторинга артериального давления [276].

Такую большую разницу в результатах довольно многочисленных исследований Т1-ДК в рамках ЦМА международная группа исследователей ЦМА объяснят в том числе и нестандартизированным протоколом сканирования и анализа параметров Т1-ДК, призывая к их стандартизации [220]: рекомендовано проводить исследование на томографах с напряженностью магнитного поля 1.5 Т и 3 Т с использованием 3D-последовательностей (типа SPGR, FLASH, T1-FFE и проч), с временным разрешением 1 минута и менее, длительность сканирования – 15-20 мин, введение стандартной дозы КВ, область сканирования – весь головной мозг или хотя бы уровень подкорковых структур, перивентрикулярного белого вещества и семиовальных центров; обязательной предобработкой данных, измерением функции сосудистого притока в крупном венозном синусе; расчет с использованием модели Patlak (однако не исключается применение других моделей или расчет без моделей). Несомненно, все выше сказанное обуславливает актуальность исследования состояния ГЭБ у пациентов ЦМА при помощи Т1-ДК – пока что не в рамках рутинного клинического сканирования, а в исследовательских целях, при этом определенно полезным и значимым будет сопоставление данных, полученных при Т1-ДК, с данными другими методик (Д-МРТ с возможностью оценки микроструктуры мозга, методы оценки крово- и ликворотока), что позволит приблизиться к пониманию патогенеза ЦМА и возраст-зависимых изменений головного мозга.

1.4.4. Фазово-контрастная МРТ

Метод фазово-контрастной МРТ (ФК-МРТ) относится к категории функциональных МРТ-исследований и позволяет оценивать различные абсолютные и относительные (по отношению к сердечному циклу) количественные показатели крове- и ликворотока и их взаимоотношение, а также сопротивление сосудов, что актуально при изучении сосудистой патологии головного мозга, и ЦМА в частности.

В подавляющем большинстве методов МРТ визуализация построена на оценке амплитуды (силы) сигнала в каждом вокселе, закодированной в серой шкале (чем больше сигнала, тем более светлый (белый воксель), чем меньше – более темный (черный), тогда как каждый МР-сигнал содержит и информацию о его частоте и фазе. Последняя и используется в методике ФК-МРТ: при изменении угловой частоты протонов со временем изменится и их угол, а, следовательно, и фаза сигнала, что находит отображение в виде карты, где интенсивность вокселя напрямую зависит от фазы, а не от амплитуды сигнала [211]. При этом возможно закодировать скоростные характеристики движущейся жидкости (кровь, ликвор), расположив плоскость сканирования строго перпендикулярно ходу исследуемого региона (например, сосуда или водопровода мозга) и подбирая один из основных параметров ФК-МРТ – V_{enc} - velocity encoding value. Этот параметр означает максимальную кодируемую скорость для движения жидкости: при воздействии биполярных градиентов с последующим двойным сбором данных и их субтракцией фазы стационарных спинов обнуляются, тогда как фазы движущихся спинов изменяются пропорционально скорости их движения. Самые хорошие результаты получаются тогда, когда V_{enc} равен максимальной скорости движения изучаемой жидкости. Так, для магистральных артерий головы и шеи (МАГ) оптимальное значение кодируемой скорости равно примерно 80 см/сек, для вен мозга и венозных синусов – 60 см/сек, для Сильвиева водопровода – 10 см/сек [50]. После сбора данных требуется убедиться, что V_{enc} была подобрана правильно, оценив качество

исследования – в противном случае возникнут артефакты в области потока (т.н. aliasing artifacts) (Рисунок 1.3). При этом на фазовых изображениях цвет потока указывает на его направление: как правило, белый – направление снизу вверх (каудокраниально), черный – сверху вниз (краниокаудально) (Рисунок 1.3).

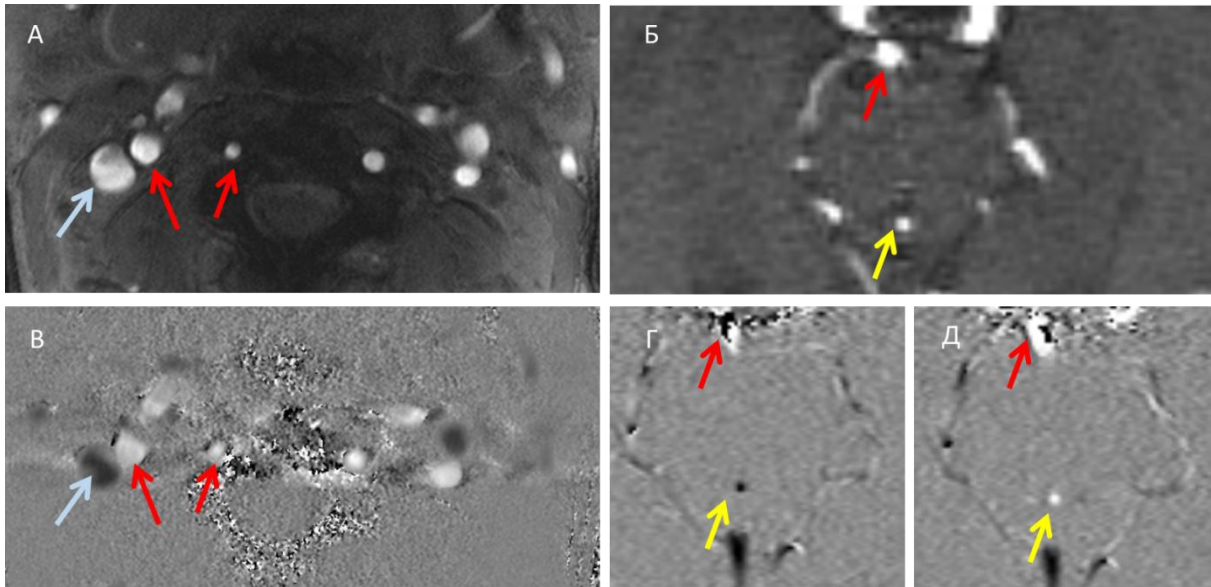


Рисунок 1.3. Аксиальные изображения на уровне С2-С3 позвонков (А,В) и водопровода мозга (Б,Г,Д). Верхний ряд – 2D-ТОФ бесконтрастная МР-ангиография для последующей разметки ФК-МРТ. Нижний ряд – фазовые изображения ФК-МРТ (В – уровень С2-С3, Г,Д – уровень водопровода мозга). Направление и скорость тока жидкостей: черным цветом обозначено краниокаудальное направление (внутренняя яремная вена – голубая стрелка, ток ликвора в систолу (Г, желтая стрелка), а белым – каудокраниальное направление потока (внутренняя сонная артерия, позвоночная артерия на рис А и В, ток ликвора в диастолу – Д, желтая стрелка). На рис. Г и Д в проекции основной артерии (красная стрелка) отмечаются артефакты, поскольку Venc не соответствует артериальным скоростным параметрам, а подобрана для ликворотока.

В результате синхронизации импульсной последовательности с сердечным ритмом получается серия изображений, где закодирована информация о скорости исследуемой жидкости. На основании этой серии можно построить график скорости как функции времени сердечного цикла и затем рассчитать количественные показатели потока (линейную и объёмную скорости, ударный объём и проч.).

Указанные особенности ФК-МРТ – возможность сочетанного анализа артериального и венозного кровотока, ликворотока активно используются при исследовании различных заболеваний головного мозга. В наших недавних исследованиях мы использовали метод в оценке нарушений соотношения гидросред мозга (артериального и венозного кровотока и ликворотока) на разных стадиях ЦМА и вклада дисбаланса данных взаимоотношений в развитие клинических проявлений заболевания. Основанием для такого подхода являются выявленные морфологами ФГБНУ НЦН (ранее НИИ неврологии АМН/РАМН) взаимосвязанные изменения в сосудах разного калибра артериальных и венозных и ликворотоке. Проведенный ими анализ изменений при гипертонической ангиоэнцефалопатии как в целом мозге, так и на всех участках сосудов выявил адаптивные, деструктивные и репаративные процессы в артериях разного калибра. Было установлено, что системное повышение артериального давления (АД) приводит к развитию деструктивно-репаративных процессов в мелких церебральных сосудах и адаптивных процессов в мелких и крупных (магистральных) артериях головы (МАГ). Потенциально данные изменения в МАГ приводят к уменьшению их комплаенса в систолу – способности удерживать поступившую кровь для обеспечения выравнивания колебаний артериального давления (пульсового давления) в течение сердечного цикла с поддержанием непрерывной мозговой перфузии. Увеличение пульсового давления на мелкие сосуды, вплоть до пульсирующего кровотока в них, создает напряжение сдвига на сосудистой стенке с дисфункцией эндотелия, повреждением мелких сосудов и нарушением ГЭБ [154]. Если энергия пульсовой волны не гасится, то волна распространяется на вены, что приводит к их ремоделированию и снижению упругости с последующим затруднением венозного оттока. Пульсовая волна при этом отражается назад, в направлении капиллярного русла. Пульсация капилляров усиливается, приводит к гидродинамическому удару и дальнейшему повреждению периваскулярных структур [93, 228], а также нарушению вывода метаболитов мозга через глимфатическую систему, нормальное функционирование которой во многом поддерживается адекватной артериальной пульсацией артерий и

адекватной перфузией мозга [239]. Данные изменения отсрочены по отношению к деструктивно-репаративным и адаптивными изменениями в мелких церебральных артериях, которые являются определяющими для развития клинических проявлений ЦМА. Кроме того, полученные морфологические доказательства персистирующего отека мозга порождают вопрос о сопряженных с этим компенсаторно-приспособительных/ дезадаптивных изменениях в вено- и ликвороциркуляции, которые могут дополнительно усугубляться в случае облитерации вен. С точки зрения проявлений ЦМА, вышеуказанные каскады патологических процессов могут влиять на развитие сливной ГИБВ (т.н. лейкоареоза) через два механизма: 1) нарушение Windkessel-эффекта как следствие повышения амплитуды артериальной пульсовой волны (артериосклеротический процесс); 2) снижение внутричерепного комплаенса в результате затруднения оттока из полости черепа венозной крови, ликвора («резистивная пульсовая энцефалопатия») [93].

Изучение с помощью ФК-МРТ патогенетических аспектов поражения мозга при поражении сосудов головного мозга началось с 2000-х годов группой исследователей под руководством G.A. Bateman и O. Baledent, которые показали, что у пациентов с идиопатической и ранней сосудистой деменцией высокий показатель упруго-эластических свойств сосудов (в данном случае артерий) – индекс артериальной пульсации P_i (равный отношению разницы пиковой систолической скорости и пиковой диастолической скорости к средней скорости) коррелировал с высокой венозной пульсацией и выраженностью лейкоареоза. Это позволило авторам обозначить данные показатели маркерами артериосклероза и венозного коллагеноза [32, 33]. Эти же исследователи в своих работах не выявили разницы в объёме кровотока в зависимости от наличия лейкоареоза при деменции, однако при умеренном лейкоареозе отмечалось повышение пульсации артерий, вен и синусов мозга, ЦСЖ [31], при этом венозный отток по верхнему сагиттальному синусу в процентах от артериального притока был снижен по сравнению с группой контроля [33], что может приводить к застойным явлениям в поверхностных и

кортикальных венах мозга с повышением в них давления, формированию микрокровоизлияний, с одной стороны, и нарушению всасывания ликвора в пахионовых грануляциях, с другой [65]. В свою очередь, повышение пульсации в системе глубоких вен мозга и отводящего прямого синуса может иметь отношение к патогенезу повреждения белого вещества, поскольку области лейкоареоза являются зоной глубокого венозного оттока [33]. Эти ранние работы G.A. Bateman внесли значительный вклад в определение методологии проведения и анализа ФК-МРТ при различной сосудистой патологии головного мозга и заложили основы дальнейших исследований в этой области, в том числе и у пациентов с возраст-зависимой ЦМА.

При непосредственном проведении ФК-МРТ у пациентов с диагнозом ЦМА и сопоставлении полученных данных с МР-проявлениями ЦМА и клиническими данными были выявлены многочисленные корреляции. При этом важно помнить и о возрастных аспектах изменениях крове- и ликворотока: так, в исследовании на 7 Тл МРТ было показано, что более высокий индекс артериальной пульсации в перфорантах подкорковых структур связан с более пожилым возрастом, независимо от наличия ЦМА [177]. В то же время в обзоре Shi et al, 2017 показано, что в большинстве исследований, посвященных анализу интракраниальной пульсации артерий (реже – вен и ликвора), повышение индексов пульсации в крупных интракраниальных артериях было связано с ЦМА после коррекции на возраст. Авторы делают выводы, что дальнейшие исследования должны включать в себя анализ пульсации не только в артериях, но и в венах и для ликворных пространств, и требуется прослеживание изменения данных показателей в связи с течением ЦМА при динамических наблюдениях [200]. В продолжении своей работы эта же группа исследователей показала, что снижение цереброваскулярной реактивности (особенно в перивентрикулярном белом веществе), повышение венозной пульсации в верхнем сагиттальном синусе и понижение ударного объема ликвора на уровне большого затылочного отверстия связаны с повышением балла ПВП в подкорковых структурах и развитием ГИБВ [38]. В работе I. Riba-Llena и

соавт. (2018) аналогичное расширение ПВП в подкорковых структурах вследствие вероятного замедления ликворотока в них было связано с повышением системной сосудистой жесткости [189]. У пациентов с гипертензивной формой ЦМА отмечалась корреляция между более низкими значениями объемного кровотока в подкорковых структурах и наличием ГИБВ вокруг подкорковых структур [177].

Перспективными выглядят исследования по использованию ФК-МРТ на сверхвысокопольных томографах для оценки пенетрирующих артерий в семиовальных центрах в норме и у пациентов с ЦМА, с применением в том числе и методов симуляции и математического моделирования [262].

Данные ФК-МРТ подтверждались или дополнялись исследованиями по сопоставлению МРТ-признаков ЦМА с показателями ультразвуковых исследований: была показана связь артериальной пульсации разных сосудов – аорты, внутренних сонных, средних мозговых и основной артерий – с выраженностью ГИБВ [226, 157] и лакун [153]. В то же время, в недавно опубликованных результатах популяционного исследования австрийской когорты здоровых возрастных пациентов, наблюдаемых в течение 5 лет, не была подтверждена роль индекса пульсации средней мозговой артерии по данным измерения с помощью транскраниальной доплерографии в качестве независимого маркера тяжести сосудистой ГИБВ и ее прогрессирования во времени, хотя исходный индекс пульсации был повышен у обследуемых с более выраженной ГИБВ на входе в исследование [121]. По данным УЗИ, для венозного кровотока при дисциркуляторной и гипертонической энцефалопатиях была показана значимость венозной дисциркуляции в поражении мозга [17, 15]. Для ЦМА, независимо от наличия АГ, была установлена прямая связь величины венозного рефлюкса в яремных венах с выраженностью ГИБВ – и авторы предположили роль обратного движения венозной крови в развитии ГИБВ, а также связь сопутствующего повышенного венозного давления в венах мозга со снижением перфузионного давления и, как следствие, мозгового кровотока [45].

В РФ ФК-МРТ исследования при данной патологии проводятся коллективом под руководством Добрыниной Л.А. на базе ФГБНУ НЦН с 2016 г [266, 272], где на небольшой выборке пациентов с ЦМА были проведены корреляции для МРТ-признаков ЦМА и КР не только с показателями артериального кровотока, но и венозного тока (бассейн глубоких и поверхностных вен мозга, внутренних яремных вен) и ликворотока. Было показано, что при ЦМА развитие деменции связано с повышением таких показателей, как индекс артериальной пульсации и ударный объем ликвора на уровне водопровода, а также со снижением комплаенса мозга. Для подтверждения уже полученных результатов и обоснования описанной выше гипотезы роли нарушения баланса интракраниальных сред в патогенезе ЦМА требуется расширение выборки пациентов, а также сопоставление с данными других МРТ-методик исследования, в частности, с T1-ДК, отражающим изменения проницаемости ГЭБ, Д-МРТ как метода описания микроструктурных изменений головного мозга. Все исследователи в области ФК-МРТ при ЦМА указывают на то, что следует уделить больше внимания оценке именно венозного русла и ликворотока – последний в принципе не доступен другим методам исследования (в частности, УЗИ) [200]. Также большие перспективы могли бы открыться перед проспективными исследованиями с оценкой ФК-МРТ при прослеживании в динамике.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Отбор и 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 МРТ-заключений отдела лучевой диагностики ФГБНУ Научный центр неврологии с заключением «сосудистые очаговые изменения головного мозга», а также предоставленные пациентами на консультативном приеме у сотрудников 3-его неврологического отделения заключения МРТ-исследований головного мозга, имеющие указания на сосудистые изменения.

Критерии включения (основная группа):

- 1) возраст от 46 до 75 лет;
- 2) изменения на МРТ, соответствующие критериям STRIVE для ЦМА [240]; при этом пациенты с ГИБВ стадии Фазекас 1 включались в исследование при наличии АГ 2 и 3 степени и/или ≥ 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 [23];
- 3) другие самостоятельные причины ЦМА: воспалительные, токсические, тромбофилические, системные, генетические; тяжелая мигрень в анамнезе.
- 4) другая причина инсульта и сопутствующая патология головного мозга, кроме ЦМА;
- 5) атеросклеротическое поражение экстра- или интракраниальных артерий - стеноз >50%;
- 6) супратенториальные инфаркты >15 мм в диаметре;
- 7) тяжелая соматическая патология: сердечная недостаточность со снижением сердечного выброса (фракция выброса <50%), выраженные метаболические нарушения (сахарный диабет I типа, сахарный диабет II типа с тяжелыми сосудистыми осложнениями и на инсулинотерапии, почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин), некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы и др.);
- 8) противопоказания для проведения МРТ-исследования.

Из просмотренных заключений/изображений МРТ 4019 человек были исключены в силу более молодого (менее 46 лет) или более пожилого (более 75 лет) возраста. Еще 397 человек были исключены из-за наличия сопутствующих структурных изменений головного мозга (нейродегенеративные процессы, опухоли, сосудистые мальформации и проч.), единичного T2-гиперинтенсивного очага в описательной части, артефактов от металлоконструкций на изображениях. Амбулаторные карты оставшихся 4298 человек были просмотрены на предмет соответствия прочим критериям включения/невключения в исследование. После этого этапа 1060 человек были проконсультированы неврологами 3-его неврологического отделения с просмотром имеющихся в наличии МРТ головного мозга в отделе лучевой диагностики, после чего в исследование вошло 193 пациента с клиническим диагнозом «церебральная микроангиопатия», из них 89 мужчин (46,11%) и 104 женщины (53,89%), средний возраст $60,47 \pm 7,51$ лет (**основная группа ЦМА**). При этом 22 пациента прошли исследование в динамике

с разницей в 5 лет (4 мужчины, 18 женщин), а 17 пациентам весь протокол МРТ-исследования (см ниже) проводился дважды на двух томографах с разницей в 1-3 дня для оценки воспроизводимости отдельных методик.

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. При этом общая группа контроля включала в себя группу контроля (основную), сопоставимую по полу и возрасту с основной группой ЦМА (56 человек, средний возраст $56,04 \pm 6,86$ лет, 19 мужчин (33,93%) и 37 женщин (66,07%), а также группу здоровых добровольцев молодого возраста из 16 человек (средний возраст $24,13 \pm 7,78$ лет, 8 мужчин (50%) и 8 женщин (50%) с целью оценки воспроизводимости результатов методик морфометрии и диффузионной МРТ на разных томографах.

Подробная информация о группах исследуемых и конечном числе исследований, включенных в статистический анализ, представлена на Рисунке 2.1.

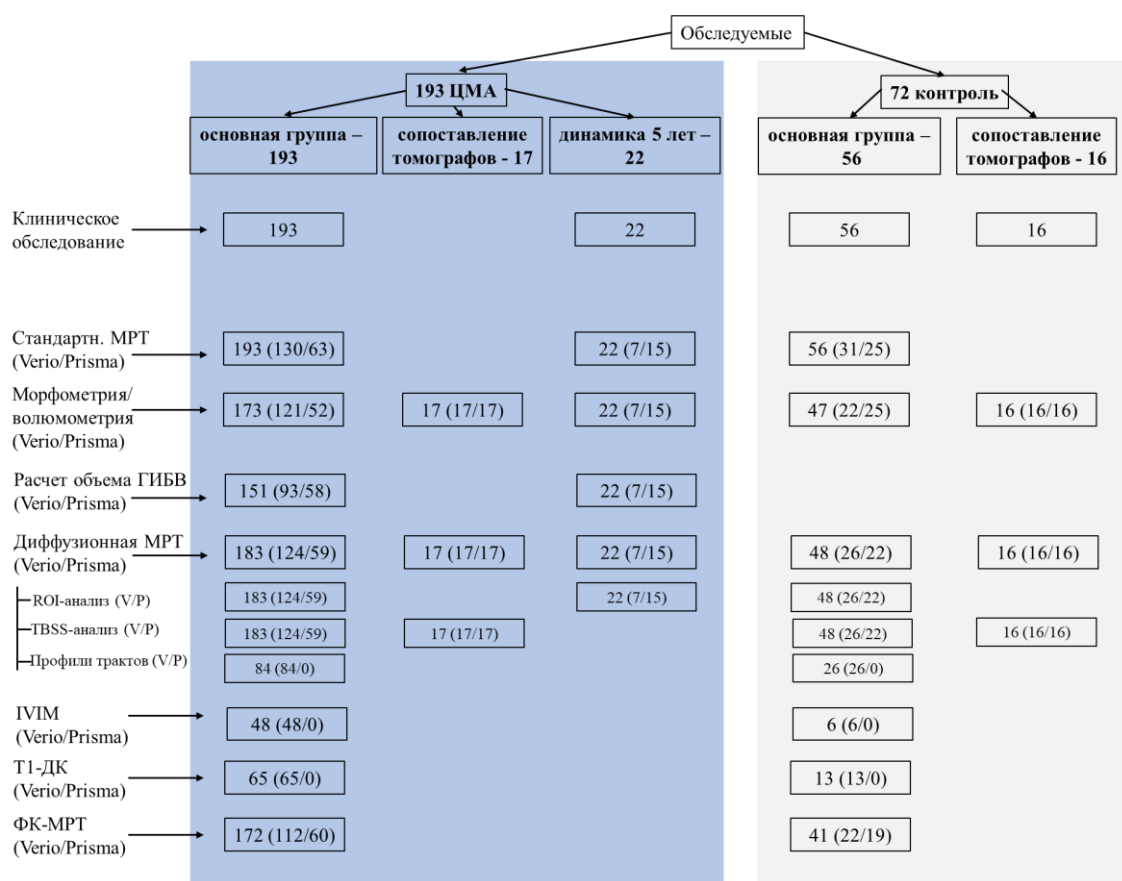


Рисунок 2.1. Распределение обследуемых по группам и методам исследований с указанием конечного числа исследований, включенных в статистический анализ для каждой методики – для МРТ в скобках представлено распределение исследований по томографам Verio (V) и Prisma (P).

2.2. Клиническое обследование

Клиническое обследование включало в себя:

- сбор анамнестических сведений о течении заболевания и перенесенных заболеваниях;
- оценку основных клинических сосудистых факторов риска;
- общий осмотр и оценка соматического статуса;
- оценку неврологического и когнитивного статуса.

Оценка факторов риска

1. 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) [148] и Клиническим рекомендациям 2020 Российского кардиологического общества [11]:

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.

- 2. Сахарный диабет (СД)** – оценивалось наличие/отсутствие заболевания.
- 3. Курение** – оценивалось наличие/отсутствие привычки.
- 4. Гиперхолестеринемия** – ее наличие отмечалось при повышении уровня холестерина $>6,2$ ммоль/л или в случае компенсированных цифр на фоне лечения.
- 5. Ожирение** – наличие или отсутствие оценивалось по индексу массы тела (ИМТ): $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ (нормальные значения – 18,5-24,99).

Оценка неврологического и когнитивного статуса

Оценивались основные клинические синдромы: пирамидный, тазовый, псевдобульбарный синдромы, нарушение походки, когнитивные и психоэмоциональные расстройства. Для дальнейшего анализа использовалась оценка когнитивных расстройств (КР) по данным тестов: шкала MoCa (Montreal Cognitive Assessment) (Приложение 1) и независимости в повседневной жизни, с выделением групп 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.

2.3. МРТ-исследования головного мозга

МРТ головного мозга проводилась на томографах с величиной магнитной индукции 3 Тесла:

- Siemens Magnetom Verio (Siemens AG, Erlangen, Германия) - на 8-канальной головной катушке;
- Siemens Magnetom Prisma (Siemens AG, Erlangen, Германия) - с использованием 64-канальной головной катушки.

Распределение обследуемых по томографам и методикам представлено на Рисунке 2.1.

2.3.1. Стандартная МРТ и анализ основных МР-признаков ЦМА

Стандартная МРТ головного мозга проводилась всем первичным обследуемым из групп ЦМА (193 пациента, из них 130 на Verio, 63 – на Prisma) и общей группы контроля (72 здоровых добровольца, из них 47 сканирований на Verio, 41 сканирование на Prisma (16 человек проходили исследование и на Verio, и на Prisma в один день). Протокол сканирования был унифицирован и включал в себя:

- 1. T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) в аксиальной плоскости с наклоном параллельно линии, соединяющей нижние края клюва и валика мозолистого тела;*

2. *3D T2 FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging - инверсия-восстановление с подавлением сигнала от жидкости)* в сагиттальной плоскости параллельно межполушарной щели, с возможностью последующей реконструкции изображений в разных проекциях;
3. *3D T1 градиентное эхо (T1 MPR/MP2RAGE)* в сагиттальной плоскости параллельно межполушарной щели, с возможностью последующей реконструкции изображений в разных проекциях;
4. *SWI (susceptibility weighted imaging – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости)* в аксиальной плоскости с наклоном параллельно линии, соединяющей нижние края клюва и валика мозолистого тела;
5. *ДВИ (диффузионно-взвешенные изображения)* в аксиальной плоскости с наклоном параллельно линии, соединяющей нижние края клюва и валика мозолистого тела, с 2 b-факторами – 0 и 1000 с/мм² и автоматическим построением ИКД-карты.

Параметры протоколов сканирования представлены на Таблице 2.1.

У всех пациентов проводилась качественная оценка МРТ-признаков ЦМА по данным стандартной МРТ головного мозга по критериям STRIVE (Таблица 2.2) [240]. Анализ проводился в программе для работы с медицинскими изображениями eFilm Workstation 4.2.2 (IBM Watson Health, США). На Рисунке 2.2 проиллюстрированы МР-проявления ЦМА и приведены критерии присвоения баллов каждому из признаков для их качественного анализа.

Таблица 2.1. Основные параметры протоколов сканирования.

		T2	T2 FLAIR	T1	SWI	ДВИ	ФК-МРТ	ДМРТ	T1-ДК
Siemens Verio									
	TR (мс)	4000	6000	1900	28	6600	28,7	12600	8,6
	TE (мс)	118	395	2,47	20	100	8	115	4
	Число срезов	22	160	176	88	25	1	64	
	Толщина срезов (мм)	5	1	1	1,2	4	5	2	3,6
	Поле обзора (мм)	220x220	250x250	250x250	230x179	220x220	101x135	200x200	250x250
	Матрица (пиксели)	320x320	256x258	256x246	448x297	192x192	256x192	100x100	256x230
	Время	2 мин 2 с	7 мин 12 с	4 мин 18 с	7 мин 50 с	2 мин 4 с	Зависит от серд. цикла	31 мин 36 с	15 мин 33 с
Siemens Prisma									
	TR (мс)	5500	5000	5000	31	3700	27,2	5600	-
	TE (мс)	106	398	2,74	20	55	3,07	82	-
	Кол-во срезов	35	192	176	80	27	1	68	-
	Толщина срезов (мм)	3	0,9	1	1,5	4	5	2	-
	Поле обзора (мм)	220x220	240x240	256x240	260x235	220x220	250x248	244x244	-
	Матрица (пикс)	320x320	256x256	256x240	256x223	192x192	256x208	122x122	-
	Время	2 мин 14 с	3 мин 32 с	8 мин 22 с	5 мин 37 с	1 мин 41 с	Зависит от серд. цикла	12 мин 48 с	-

TR – time repetition – время повторения; TE – time echo – время эхо; T1-ДК – T1-динамическое контрастирование; ФК-МРТ – фазово-контрастная МРТ.

Таблица 2.2. Признаки ЦМА согласно критериям STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging - Стандарты описания сосудистых изменений при нейровизуализации [240]).

Признак	Определение	Размеры
Гиперинтенсивность белого вещества	Участки повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2 и FLAIR от белого вещества головного мозга	Различные – от очаговых изменений до сливных зон
Недавний малый субкортикальный инфаркт	Недавний (острый или подострый) инфаркт в бассейне одной перфорирующей артериолы, давность которого подтверждена клинически или по данным МРТ (повышенный МР-сигнал в режиме ДВИ, пониженный/изоинтенсивный на ИКД-карте)	≤ 20 мм
Лакуна	Небольшая округлая (овальная) полость, заполненная ликвором, которая является последствием малого глубинного инфаркта мозга или кровоизлияния в бассейне перфорирующей артерии. Сигнальные характеристики: гиперинтенсивная в режиме T2, гипоинтенсивная – в T1, гипоинтенсивный МР-сигнал с гиперинтенсивным кольцом по периферии в режиме T2-FLAIR	3-15 мм
Микрокровоизлияние	Гипоинтенсивный в режимах SWI и T2* участок округлой формы, представляющий собой скопление гемосидеринсодержащих макрофагов периваскулярно.	≤ 10 мм
Периваскулярные пространства	Щелевидные пространства вдоль церебральных сосудов до уровня артериол и венул, которые сообщаются с субарахноидальным пространством; рассматриваются как пути циркуляции ликвора. На МРТ гиперинтенсивны в режиме T2, гипоинтенсивны – в режимах T1 и FLAIR и выглядят округлыми, если расположены перпендикулярно плоскости среза, и линейными, если расположены параллельно ей.	обычно ≤ 2 мм, единичные могут быть крупнее
Атрофия головного мозга	Снижение объема мозга, не связанное со специфическим фокальным повреждением (например, вследствие травмы или инфаркта). Косвенно оценивается по расширению наружных ликворных пространств и желудочков по отношению к внутричерепному объему.	

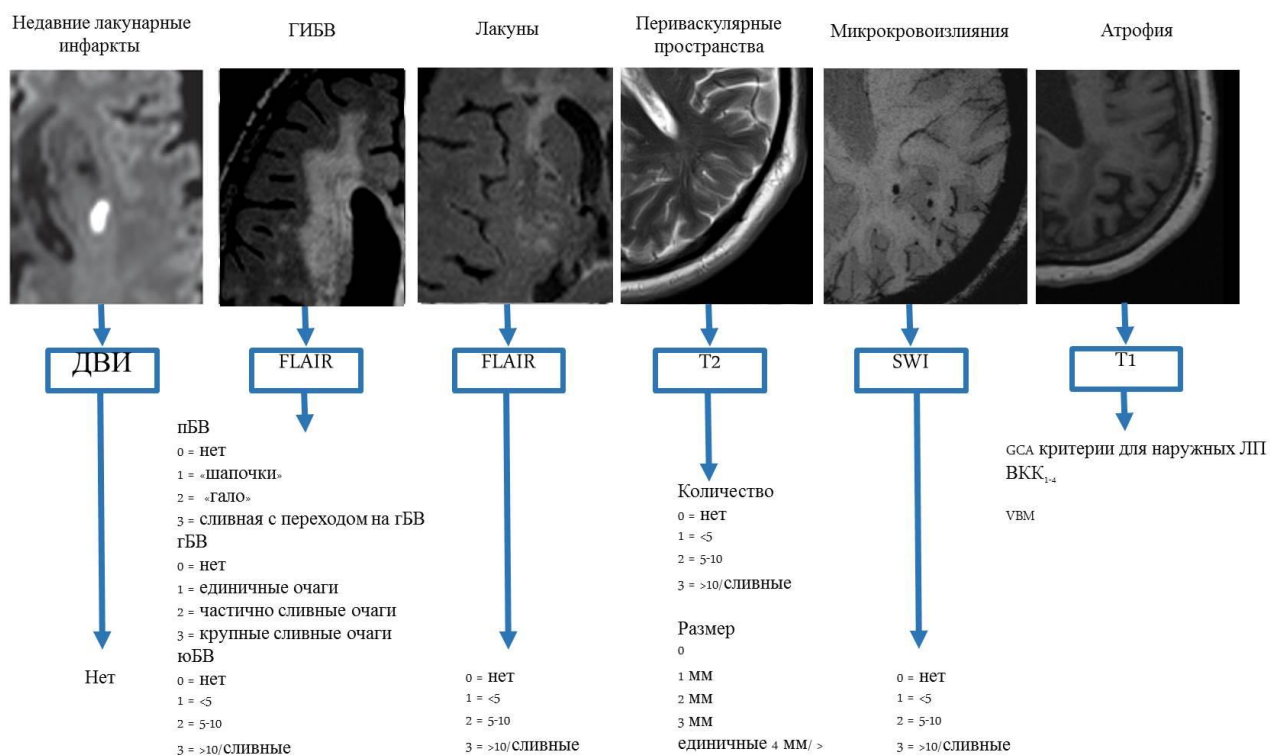


Рисунок 2.2. МР-проявления ЦМА и критерии их описания для их качественного анализа (баллы и критерии их выставления). пБВ – перивентрикулярное белое вещество; гБВ – глубокое белое вещество; юБВ – юкстакортикальное белое вещество; ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества; ЛП – ликворные пространства; GCA – global cortical atrophy – общая кортикальная атрофия; ВКК – вентрикуло-краниальные коэффициенты; VBM – voxel-based morphometry – повоксельная морфометрия.

Лакуны/мелкие постинфарктные изменения анализировались на сериях FLAIR, T1-ВИ; проводился подсчет их количества в подкорковых структурах, белом веществе полушарий большого мозга, стволе и мозжечке (градация 0-3 балла отдельно для каждой области согласно числу лакун: 0/ <5/ 5-10/ >10 лакун).

Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) определялась на сериях FLAIR, T2-ВИ; 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) [169].

ГИБВ оценивалась в отдельных анатомических областях по четырехбалльной шкале 0-3 балла (отсутствие изменений/единичные очаги/частично сливающиеся между собой очаги/диффузная гиперинтенсивность) – в лобных долях (отдельно передние отделы – префронтальная область – и задние

отделы – премоторные и моторные области), височных, теменных и затылочных долях. В каждой из областей/долей полушарий большого мозга отдельно анализировалась ГИБВ в перивентрикулярном белом веществе (пБВ) (до 13 мм от стенки боковых желудочков), в юстакортикальном БВ (юБВ) (до 4 мм от границы кора-белое вещество) и глубоком (гБВ) (БВ между пБВ и юБВ) [120]. Дополнительно оценивалась гиперинтенсивность в подкорковых структурах, наружных капсулах, стволе и мозжечке.

Микрокровоизлияния (МКР) определялись в режиме SWI. Анализ проводился с применением четырехбалльной шкалы в каждом из отделов (0-3 балла – соответственно, количество МКР 0/<5/5-10/>10) по супратенториальным регионам, аналогичным для анализа ГИБВ.

Атрофия вещества головного мозга для качественного анализа определялась в режиме T1-ВИ по степени расширения ликворных пространств (ЛП) и путем расчетов вентрикуло-краниальных коэффициентов (индексов) для желудочков мозга.

Наружные ЛП (НЛП) оценивались для каждой доли полушарий большого мозга (отдельно для передних и задних отделов лобных долей) с использованием шкалы общей атрофии коры (GCA - global cortical atrophy): 0 баллов - нормальный объем, 1 балл - некоторое раскрытие борозд, 2 балла - снижение объема извилин, 3 балла - атрофия извилин по типу «лезвия ножа» или «сосулк» [173].

Внутренние ЛП - желудочки мозга - оценивались через расчет вентрикуло-краниальных коэффициентов (ВКК 1-3), нормальные значения которых довольно широко варьируют, в том числе и в зависимости от возраста [5]:

- ВКК1 (индекс передних рогов боковых желудочков) – отношение максимального расстояния между наружными контурами передних отделов передних рогов боковых желудочков к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа на том же срезе (в норме от 0,25 до 0,31);
- ВКК2 (индекс тел боковых желудочков) – отношение ширины боковых желудочков на уровне их тел к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа на этом же срезе (в норме от 0,18 до 0,26);

- ВКК3 (индекс третьего желудочка) – отношение ширины третьего желудочка в задней его трети к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа на этом же срезе (в норме от 0,03 до 0,048);

Дополнительно был рассчитан коэффициент задних рогов боковых желудочков - ВКК4: отношение максимального расстояния между наружными контурами задних рогов боковых желудочков к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа на этом же срезе.

Периваскулярные пространства (ПВП): для семиовальных центров и подкорковых структур в режимах FLAIR, T1-ВИ оценивалось количество (баллы 0-3: 0/ <5/ 5-10/ >10 штук) и выраженность (размер) (нет/ 1мм/ 2мм/ 3мм/ единичные более 4 мм). Поскольку количество ПВП у всех пациентов в оцениваемых областях составляло более 10 штук, то в дальнейшем в анализ была включена только оценка размеров ПВП.

У пациентов отсутствовали **недавние малые инфаркты** по данным ДВИ МРТ, в связи с чем данный признак далее не обсуждается.

Также был рассчитан **общий индекс ЦМА** по суммарному наличию определенных параметров четырех признаков STRIVE (ГИБВ, МКР, лакуны, расширенные ПВП) [210]:

- для ГИБВ – наличие степени Фазекас 2 или 3;
- для МКР –наличие 1 или более МКР;
- для лакун –наличие 1 или более лакуны;
- расширенные ПВП – наличие ПВП в подкорковых структурах диаметром от 2 мм и больше.

Таким образом, общий индекс ЦМА имеет четырехбалльную градацию, где 0 – отсутствие указанных параметров признаков, 4 – наличие всех четырех признаков с указанными параметрами.

2.3.2. МР-волюмометрия и морфометрия

Анализ объемных и линейных характеристик интракраниальных компонентов проводился на основании режимов T1-ВИ и T2 FLAIR (для ГИБВ), входящих в стандартный МРТ протокол исследования. С учетом артефактов и исключения части данных на этапе препроцессинга, в итоговый анализ вошло (Рисунок 2.1):

- волюмометрия основных интракраниальных компонентов и морфометрические методы анализа коры полушарий на основании T1-ВИ у 173 пациентов с ЦМА и 47 здоровых добровольцев основной группы контроля (на томографе Verio – 121 первичный пациент, 7 повторных сканирований пациентов через 5 лет и 22 здоровых добровольца, на Prisma – 52 первичных пациента, 15 – повторных сканирований пациентов через 5 лет, а также 17 повторных сканирований пациентов после первичного исследования на томографе Verio в сроки 1-3 дня; 25 здоровых добровольцев), а также 16 добровольцев со сканированием на обоих томографах в один день для сравнения показателей морфометрии.

- подсчет объема ГИБВ по данным режима FLAIR – 151 пациент с ЦМА;

Количественные расчеты включали в себя следующие автоматические/полуавтоматические методики и алгоритмы:

Подсчет объема ГИБВ в группе ЦМА

Для подсчета объема ГИБВ в полушариях большого мозга в группе ЦМА на основании 3D-FLAIR изображений использовался пакет программ SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), с преобразованием изображений в единое стереотаксическое пространство Монреальского неврологического института MNI (Montreal Neurological Institute), а далее при помощи надстройки LST [192] осуществлялась сегментация ГИБВ с созданием бинарной маски ГИБВ (порог – 0.1) с последующей визуальной проверкой корректности сегментации исследователем и, при необходимости, коррекцией вручную в программе ИТК-

SNAP (<http://itksnap.org>), с последующим подсчетом объемов ГИБВ в полушариях большого мозга в этой же программе.

Волюмометрия основных интракраниальных компонентов и морфометрические методы анализа коры полушарий

До получения количественных параметров с использованием разных методов, исходные данные обследуемых (3D T1-ВИ) проходили общий этап предобработки с применением программы CAT12 [76] на базе пакета SPM12: сегментацию (разделение) исходных 3D T1-ВИ изображений на серое и белое вещество. В ходе указанного шага для каждого субъекта формировался отчет с указанием объемов серого, белого вещества, ликвора, интракраниального объема – на который происходит в дальнейшем нормирование указанных объемов для предотвращения влияния межполовых различий (***волюмометрия основных интракраниальных компонентов***). Также происходила проверка качества как отдельных изображений, так и всей группы изображений с возможностью вручную отсортировать искаженные в ходе обработки данные (Рисунок 2.3).

Далее проводились морфометрические измерения отдельных участков коры (***MP-морфометрия***) с последующим их групповым анализом. Перед началом анализа данных MP-морфометрии, с учетом сбора их с двух разных томографов, было проведено попарное сравнение (t-критерий Уилкоксона, $p < 0,05$) всех анализируемых показателей (серое, белое, вещество, ликвор, интракраниальный объем, объемы и толщины коры отдельных извилин/регионов полушарий большого мозга) для отдельной группы здоровых добровольцев (16 человек) и группы пациентов с ЦМА (степень поражения белого вещества 2-3 по Фазекас) (17 человек), которым протокол сканирования был проведен дважды – на каждом из томографов – в течение одного и того же дня (добровольцы) или с разницей до 3 дней (пациенты с ЦМА). Значимых различий между показателями получено не было, поэтому количественные измерения для обследуемых из основных групп анализировались в совокупности.

Анализ количественных показателей отдельных регионов коры полушарий большого мозга – *МР-морфометрия* – осуществлялся двумя методами:

1) Повоксельная морфометрия головного мозга

Для оценки объемов отдельных регионов коры полушарий головного мозга использовался метод повоксельной морфометрии, ПВМ (VBM - voxel-based morphometry). Препроцессинг, после общего шага сегментации, включал пространственную нормализацию объемов серого вещества обследуемых (приведением в единое стереотаксическое пространство координат MNI), модуляцию изображений для нивелирования изменений объема на предыдущем шаге, пространственное сглаживание с использованием размера ядра 8x8x8 мм. Результаты ПВМ были представлены как в виде 3D-реконструкций поверхности головного мозга или отдельных срезов головного мозга, где цветными областями кодировались зоны статистически значимых различий объемов между группами сравнения в программах SPM12 (с использованием значений интракраниального объема в качестве ковариат, и анализом FWE (family-wise error) с $p < 0,05$ с поправкой на множественные сравнения) и *xjview* пакете на базе SPM12 (<https://www.alivelearn.net/xjview>) (Рисунок 2.3, Д), так и в виде цифровых значений объемов коры в отдельных зонах интереса для каждого объекта согласно используемому атласу Neuromorphometrics (<http://www.neuromorphometrics.com/>) (Рисунок 2.4. А) Результаты указанного ROI-анализа автоматически формируются на первых этапах препроцессинга данных в CAT12.

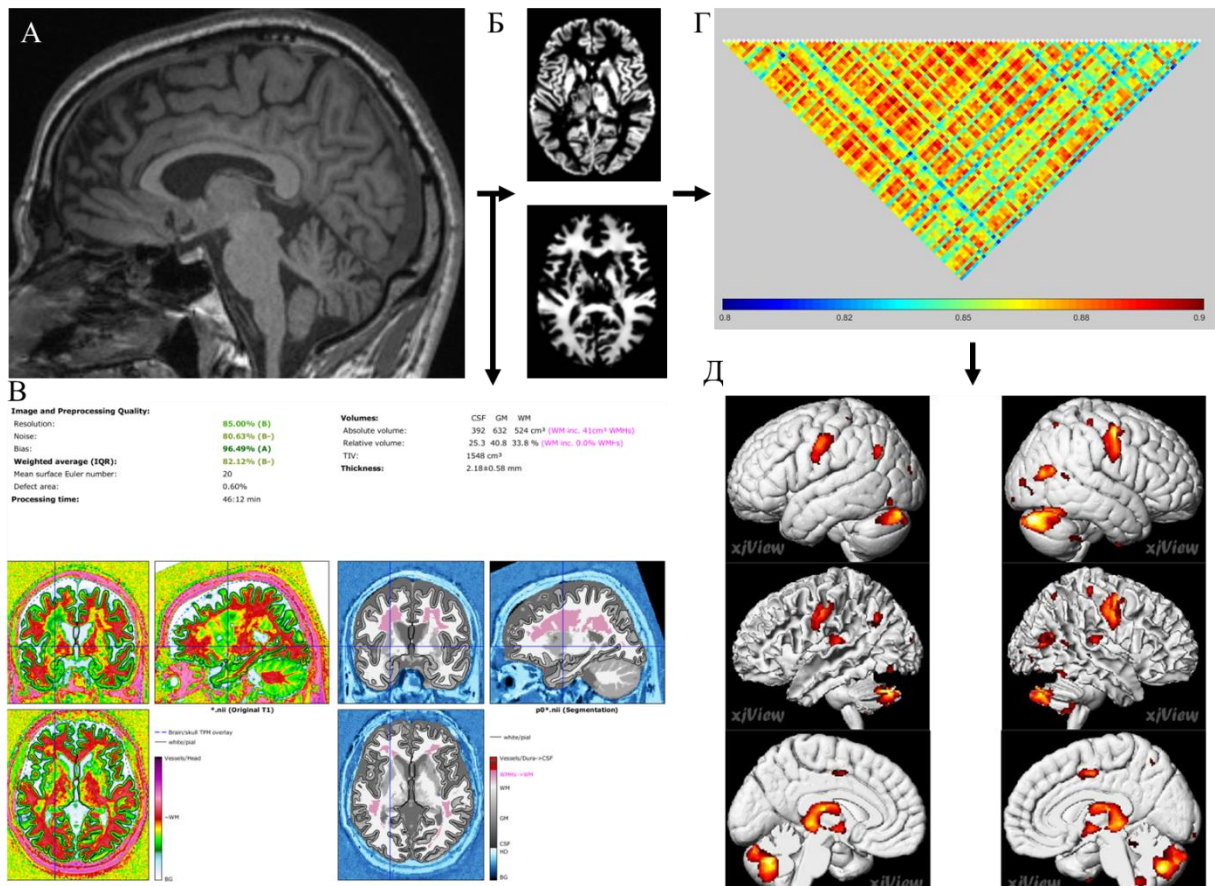


Рисунок 2.3. Иллюстрация результатов предобработки воксельной морфометрии для анализа объема серого вещества мозга. А – исходные изображения 3D T1-ВИ. Б – результат сегментации изображения на серое (наверху) и белое (внизу) вещество. В – пример генерируемого программой отчета о сегментации с указанием качества изображений, объемов серого, белого вещества, интракраниального объема. Г – матрица для проверки качества сегментированных и нормализованных изображений в группе. Д – пример результатов сравнения двух групп субъектов с выделением зон, статистически отличающихся по объему серого вещества.

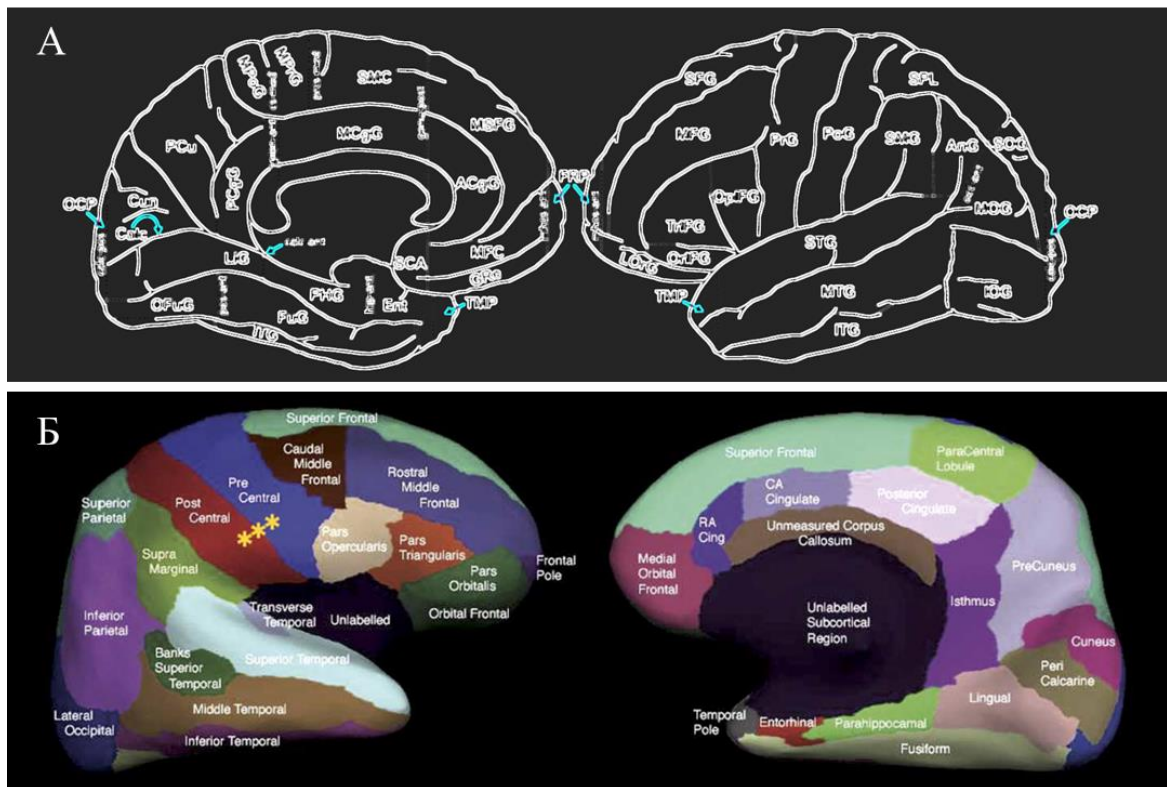


Рисунок 2.4. Используемые атласы для оценки параметров по областям интереса методом повоксельной морфометрии (А, атлас Neuromorphometrics (<http://www.neuromorphometrics.com/>) и поверхностной морфометрии (Б, атлас Desikan-Killiany-40 атлас [60]).

2) Поверхностная морфометрия головного мозга (оценка толщины коры)

Поверхностная морфометрия, ПМ (SBM, surface-based morphometry) позволяет оценить толщину коры полушарий большого мозга. Данный анализ также проводился при помощи программы CAT12. В результате первого шага - сегментации, общего для повоксельной морфометрии и поверхностной морфометрии, - наряду с другими файлами, после оценки и выделения сетки поверхности полушарий большого мозга (surface mesh) были созданы файлы поверхности головного мозга [52] с оценкой толщины коры (Рисунок 2.5. А). Затем полученные поверхности ко-регистрировались с шаблоном FreeSurfer FsAverage template (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsAverage>) с дальнейшим сглаживанием при помощи ядра с ядром 15x15x15 мм для группового анализа с оценкой изменений толщины коры (пример результатов сравнения – Рисунок 2.5 В (в пакете SPM12) и Б (в пакете CAT12)). Данный вид анализа, в отличие от

повоксельной морфометрии, не требует дополнительных шагов по модуляции данных и использования интракраниального объема в качестве ковариат, поскольку толщины коры от этих параметров не зависят. Кроме того, в процессе получения файлов поверхности полушарий большого мозга автоматически проводился ROI-анализ с вычислением толщины коры отдельных областей полушарий большого мозга по Desikan-Killiany-40 атласу [60] (Рисунок 2.4, Б).

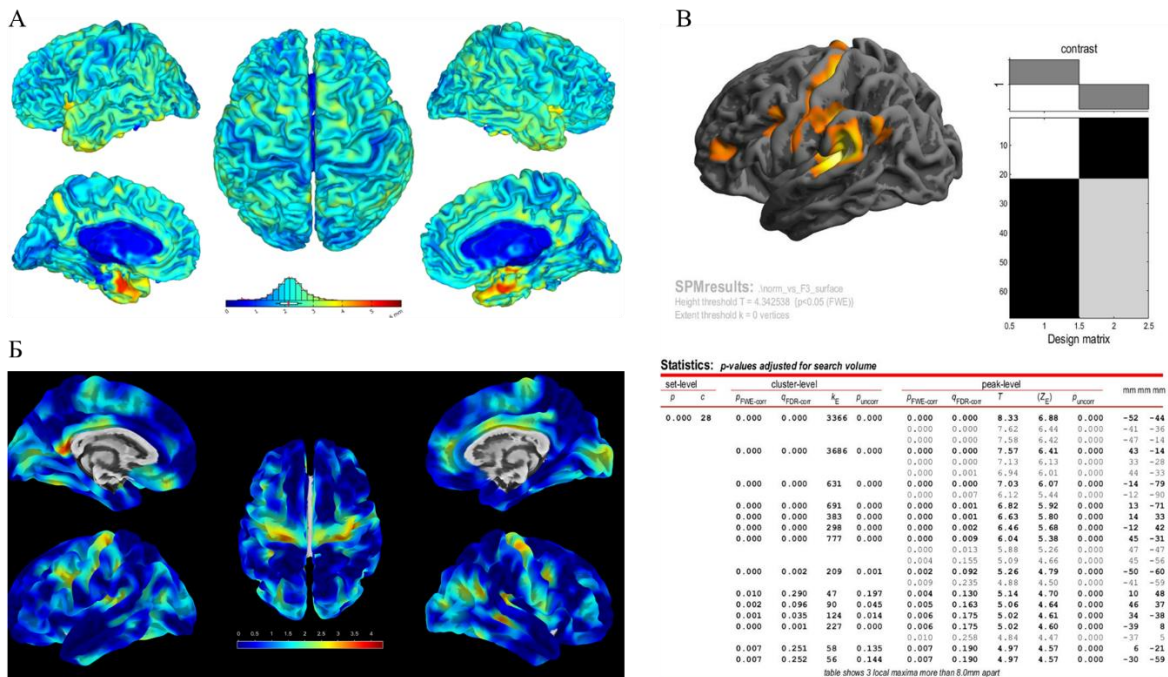


Рисунок 2.5. Пример изображений, получаемых в ходе проведения поверхностной морфометрии в программе CAT12. А – индивидуальные 3D изображения поверхности коры полушарий большого мозга с оценкой толщины коры согласно прилагаемой шкале; Б – пример представления результатов группового анализа ПМ в программе CAT12 и В – в самом пакете SPM12.

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 (Рисунок 2.6).

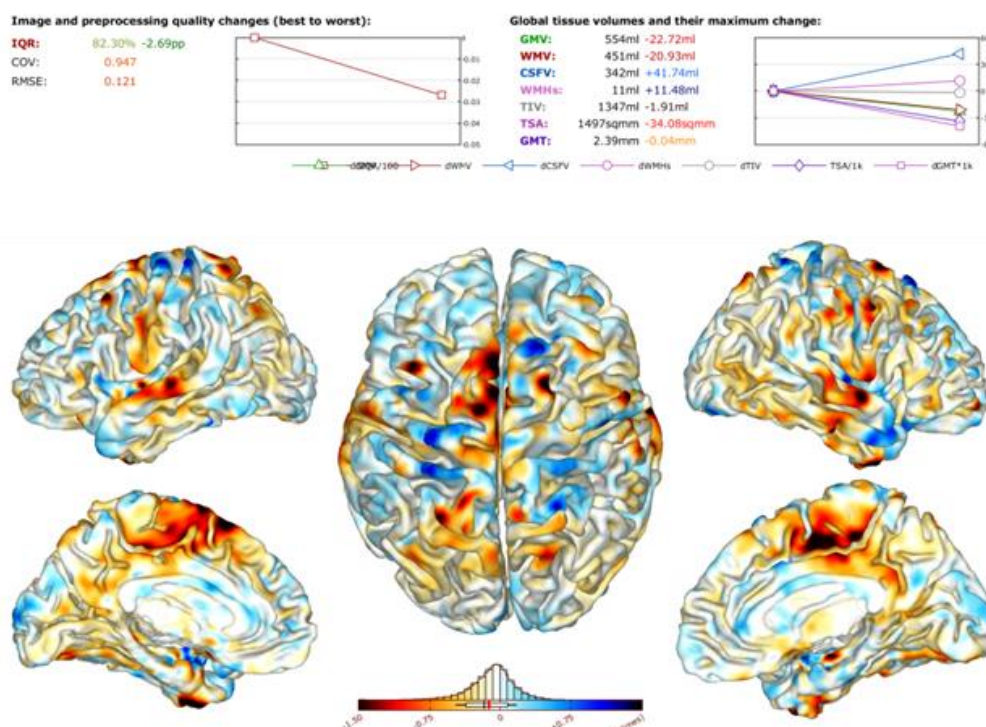


Рисунок 2.6. Пример генерируемого программой отчета для данных одного и того же пациента, полученных с разницей в 5 лет, с количественной оценкой изменений основных объемов мозга (вверху) и толщины коры (внизу) во времени.

2.3.3. Диффузионная МРТ

Диффузионная МРТ (Д-МРТ) головного мозга первично была проведена 183 пациентам с ЦМА (на томографе Verio – 124 первичных сканирования пациентов, 7 повторных сканирований через 5 лет, на томографе Prisma – 59 первичных сканирований пациентов, 15 – повторных сканирований пациентов через 5 лет, а также 17 повторных сканирований после первичного исследования на томографе Verio в сроки 1-3 дня) и 64 здоровым добровольцам из всей группы контроля (основная группа контроля - 26 сканирований на томографе Verio, 22 сканирования на томографе Prisma и по 16 сканирований молодой группе контроля на обоих томографах в один день) (Рисунок 2.1).

Применялась спин-эхо эхо-планарная последовательность с тремя значениями b-фактора, равными 0, 1000 и 2500 с/мм², для 64 направлений

кодирующих диффузионных градиентов с кубическим вокселем 2x2x2 мм (Таблица 2.1). Также в протокол сканирования включен дополнительный режим с четырьмя повторами $b=0$ с/мм² и аналогичными характеристиками, за исключением противоположного направления фазового кодирования (сзади наперед).

Предварительная обработка всего массива диффузионных данных была произведена с использованием оптимизированного алгоритма [113] и включала в себя: оценку и последующую коррекцию шума с использованием метода главных компонент распределения шума Марченко-Пастура [150]; исправление искажений, связанных с измерением неполного k -пространства (т.н. эффект Гиббса) [233]; коррекцию неоднородности внешнего магнитного поля с помощью FSL-утилит `topup` и `eddy` [119]; коррекцию геометрических искажений, вызванных «паразитными» (вихревыми) токами, возникающими при переключении магнитных градиентов; пространственную коррекцию сдвигов изображений относительно друг друга. Для улучшения численной стабильности измеряемых показателей применялось сглаживание изображений с помощью Гауссова фильтра с ядром (кERNEL) в 1 мм³. Проводилось автоматическое выделение объема головного мозга с получением его маски без скальпа. Каждая маска визуально оценивалась и при необходимости проводилась ее ручная коррекция в программе ITK-SNAP (<http://www.itksnap.org>).

Карты диффузионных показателей построены при помощи программы MatlabR2017a (Mathworks, Natick, MA, USA) и скриптов на ее базе [24, 234].

В результате предварительной обработки были получены карты:

- 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.

Затем с использованием программ на базе библиотеки FSL [206] проводилась пространственная нормализация FA-карт в пространство MNI, которые далее, в свою очередь, использовались для нормализации карт остальных диффузионных метрик с целью возможности группового анализа и сопоставления.

Перед началом анализа всех данных диффузионной МРТ, с учетом сбора их с двух разных томографов, было проведено попарное сравнение (t-критерий Уилкоксона, $p < 0,05$) всех анализируемых показателей (ДТ-МРТ и другие модели) для отдельной группы здоровых добровольцев (16 человек) и группы пациентов с ЦМА (степень поражения белого вещества 2-3 по Фазекас) (17 человек), которым протокол сканирования был проведен дважды – на каждом из томографов – в течение одного и того же дня (добровольцы) или с разницей до 3 дней (пациенты с ЦМА) (Рисунок 2.1). Достоверных различий для параметров ДТ-МРТ получено не было (показатели FA, AD, RD, MD), поэтому указанные количественные данные анализировались в совокупности, тогда как для более сложных моделей отмечались

достоверные различия между одними и теми же метриками на разных томографах, поэтому они анализировались для каждого томографа в отдельности. Последующий анализ данных проводился тремя методами.

ROI-анализ для ДТ-МРТ

Анализ диффузионно-тензорных метрик (фракционная анизотропия FA, аксиальная (AD), радиальная (RD) и средняя диффузии (MD) в областях интереса, отмеченных на соответствующих картах вручную (ROI – region-of-interest – анализ). 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 диффузионно-тензорные карты с вычислением параметров в каждой из областей интереса. Области интереса включали в себя (Рисунок 2.7):

- области локализации ГИБВ (для пациентов с ЦМА) – в левом полушарии большого мозга (доминантное полушарие при выполнении применявшихся когнитивных тестов) 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. Измерение проводилось на аксиальном срезе на уровне тел боковых желудочков, выше подкорковых структур. На каждой из осей отдельно рассматривались перивентрикулярные, юстакортикальные и глубокие отделы (аналогично делению на отделы для качественной оценки ГИБВ [120]. Зоны интереса – ROI - устанавливали как в ГИБВ (в основной группе), так и в визуально неизменном белом веществе - НИБВ (в основной и контрольной группах). Если ГИБВ или НИБВ в группе ЦМА отсутствовали в нужной зоне, ROI выбиралась на 1-2 срезе выше/ниже от заранее определённого уровня или на том же уровне, отступая от оси до 5 мм в стороны;

- центральные отделы передней, передне-средней, задне-средней и задней частей мозолистого тела на среднесагитальном срезе [81], соответствующие колену, передней части ствола, перешейку и валику мозолистого тела;
- центральные отделы передней, средней и задней трети обеих поясных извилин [48];
- наиболее широкую часть свода [48];
- крючковидный пучок в каждом полушарии в области его лобного расширения [175];
- амигдалу (миндалевидное тело), головку и хвост гиппокампа в каждом полушарии [103].

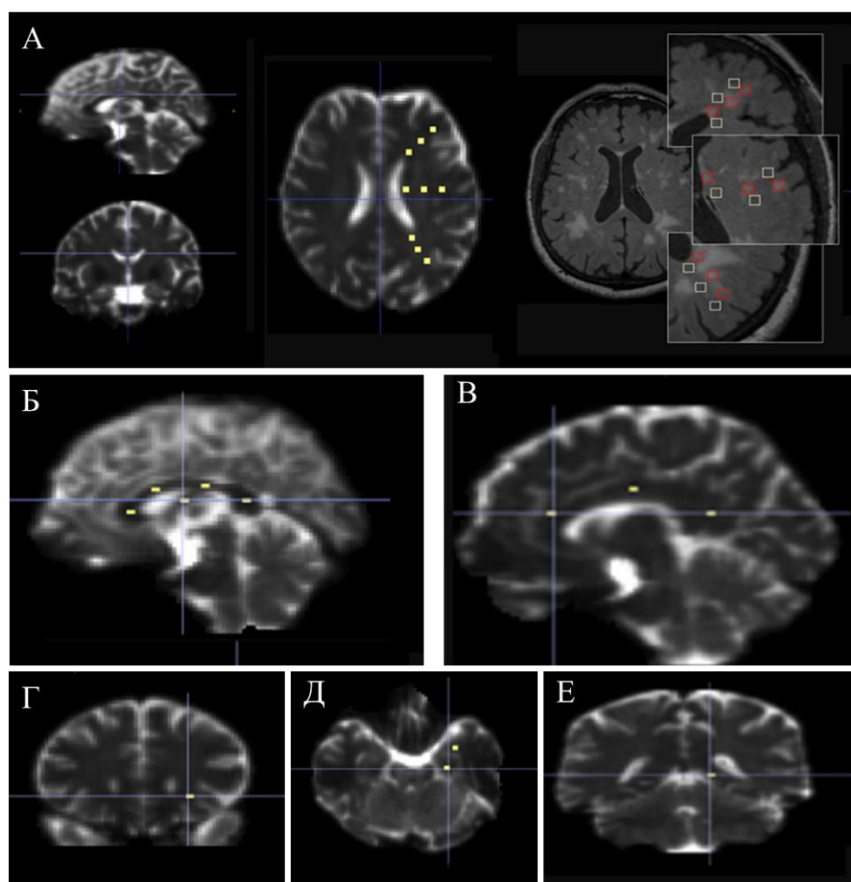


Рисунок 2.7. Области интереса (ROI) для анализа диффузионно-тензорных данных. А – белое вещество левого полушария большого мозга; Б – мозолистое тело и свод (область перекреста); В – поясная извилина; Г – крючковидный пучок; Д – амигдала (кпереди) и головка гиппокампа (кзади); Е – хвоста гиппокампа.

Анализ диффузионных данных с использованием скелетонов проводящих путей

Расчет проводился с использованием значений скелетонов (областей с максимальной вероятностью нахождения того или иного проводящего пути) в областях интереса по атласам пакета FSL. Для этого сначала проводилось построение среднего FA-изображения из FA-карт всех обследуемых с последующим его преобразованием в средний FA скелетон (порог FA >0.25). Для исключения влияния нормализации, а также нивелирования частичного включения ликвора в анализ, на скелетон проектировалось наибольшее значение показателя FA. Данные скелетона затем были использованы для получения усредненных метрик как вдоль него, так и по регионам из атласов белого вещества [98], отдельно для каждого полушария (кроме мозолистого тела): атласы JHU ICBM-DTI-81 White-Matter Labels (коллено, тело и валик мозолистого тела, передняя, средняя и верхняя части лучистого венца) и JHU White-Matter Tractography Atlas (все проводящие пути) (Рисунок 2.8). Для каждой из областей рассчитывался средний показатель соответствующей метрики каждой из диффузионных моделей.

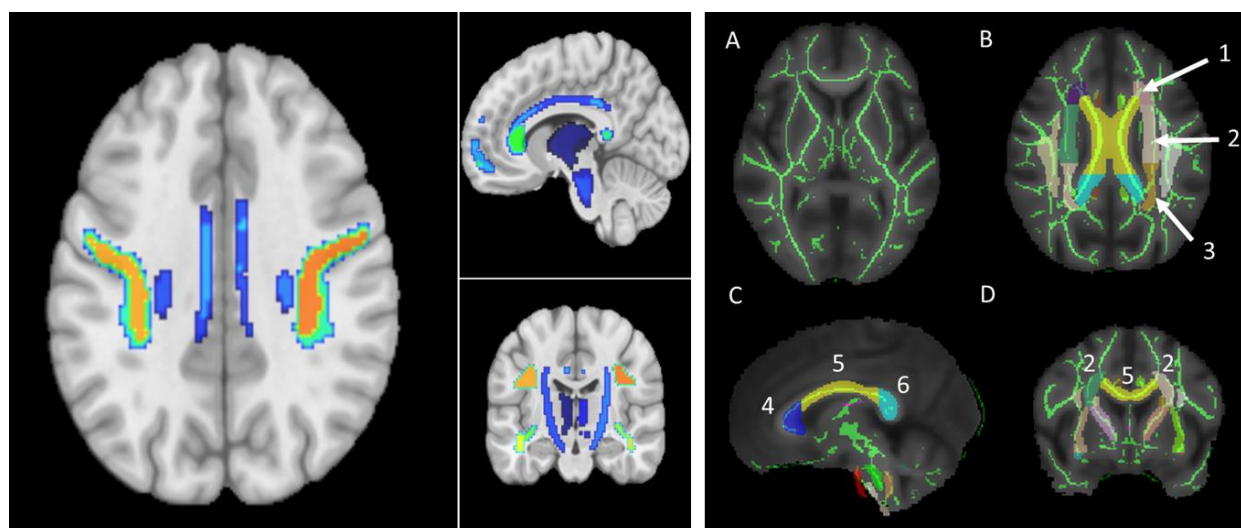


Рисунок 2.8. Слева - примеры проводящих путей из атласа JHU White-Matter Tractography Atlas (сайт <https://neurovault.org/images/1400/>): синим цветом указаны поясные извилины (парасагиттально) и кортикоспинальные тракты (на коронарном срезе), зеленым - области малых и больших щипцов парасагиттально, на

коронарных срезах в проекции височных долей - нижний продольный пучок; оранжевым – верхний продольный пучок. Справа - Изображение FA-карт одного из обследуемых с наложенными на него скелетоном (А) и атласом белого вещества ICBM-DTI-81 в аксиальной (В), сагиттальной (С) и коронарной (D) плоскостях. Цифрами отмечены области интереса, используемые для расчета диффузионных метрик в них: 1- передняя, 2- верхняя и 3 - задняя части лучистого венца, 4 - колено, 5 - корпус и 6 - валик мозолистого тела.

Анализ диффузионных данных методом прослеживания профилей трактов

Анализ трактов интереса методом прослеживания их профилей был проведен на данных томографа Siemens Verio 3 T (84 пациента с ЦМА: 43 женщины и 41 мужчина, средний возраст испытуемых - 61 ± 8 лет; группа контроля - 26 здоровых добровольцев: 13 женщин и 13 мужчин, средний возраст в данной группе – 58 ± 6 лет) (тракты интереса: мозолистое тело - области больших щипцов, малых щипцов и средней части мозолистого тела) с помощью интерпретатора Python 3 и модифицированных скриптов Dipy (<https://dipy.org>) [61] (исходный код скриптов и их модификация - по ссылке <https://github.com/mikhail-matrosov/classibundler>), который включал в себя (Рисунок 2.9):

- расчет преобладающего направления диффузии в каждом вокселе с помощью функции распределения ориентаций («orientation distribution function» или «ODF») и последующим установлением порогового значения обобщенной фракционной анизотропии («generalized fractional anisotropy» или «GFA») до 0,1, что позволяло исключить из анализа большую часть ликворосодержащих пространств;
- построение трактограммы всего мозга с помощью алгоритма EuDX, который соединяет однонаправленные пики полей направления диффузии в вокселе и позволяет повысить чувствительность трактографии в областях перекрещивания волокон [73];
- на основании кластеризации всех волокон трактограмм пациентов методом Streamline-based Linear Registration (SLR) [75] были построены «центроиды»

(«скелеты») трактов, которые были сопоставлены с «центроидами» атласа HCP842 (в стереотаксическом пространстве MNI) [255];

- с помощью алгоритма ResoBundles [74] для каждого пациента были выделены (отсегментированы) центры мозолистого тела (область больших щипцов, малых щипцов и средняя часть мозолистого тела); зона сегментации была ограничена параметром MDF («minimum average direct-flip») – максимальное расстояние вокруг центров модельного пучка, в пределах которого волокна могут быть включены в сегментируемый тракт;

- построение профилей трактов: каждое волокно было разделено на 100 условных точек (0 соответствует началу тракта, 100 – концу тракта), в каждом из которых измерялись значения исследуемых метрик; по этим данным были построены профили, отражавшие значения метрик по всей длине тракта [254]; по полученным профилям проводился групповой анализ.

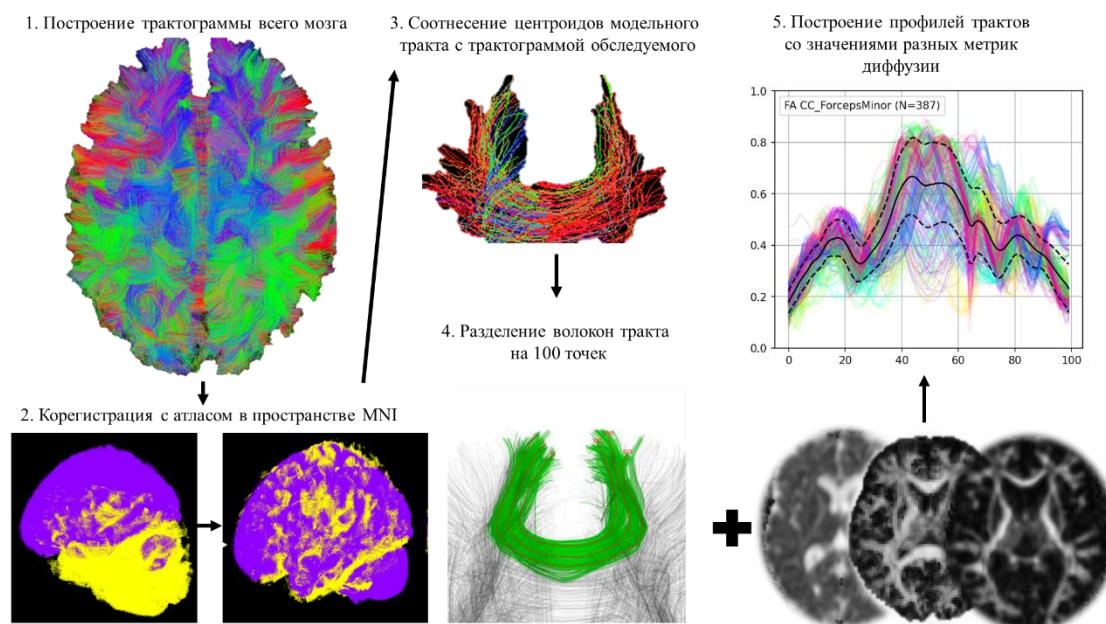


Рисунок 2.9. Схема анализ трактов методом прослеживания (на примере малых щипцов мозолистого тела).

2.3.4. Метод IVIM – внутривоксельное некогерентное движение

Для оценки возможностей протокола IVIM – intravoxel incoherent motion – внутривоксельного некогерентного движения – с одновременной оценкой диффузии и перфузии, было сканировано 48 пациентов с ЦМА и 6 человек из группы контроля.

Протокол сканирования: Siemens Verio 3 T, 8-ми канальная головная катушка, спин-эхо эхо-планарная последовательность TR/TE = 9000/94 мс, размер вокселя 2x2x2 мм, 64 среза, FOV 200x200x128 мм, b-факторы 0 50 100 150 200 500 1000 с/мм², направление фазового кодирования – спереди назад, продолжительность сканирования – 5 мин 53 сек. Отдельно был добавлен дополнительный режим с четырьмя повторами b=0 с/мм² и аналогичными характеристиками, за исключением противоположного направления фазового кодирования (сзади наперед), продолжительность 1 мин 5 сек.

Постпроцессинг: состоял из стандартных шагов в виде коррекции шумов, артефактов Гиббса, неоднородности внешнего магнитного поля при помощи утилит *topup* и *eddy* (на базе библиотеки программ FSL); коррекции геометрических искажений, вызванных вихревыми токами при переключении магнитных градиентов; коррекции сдвигов изображений относительно друг друга в пространстве; сглаживания изображений с помощью Гауссова фильтра с ядром в 1 мм³; автоматического выделения объема головного мозга с получением маски только вещества головного мозга (без скальпа). Карты метрик были построены при помощи скриптов с применением Баесовского метода анализа [150].

Полученные карты (Рисунок 2.10):

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.

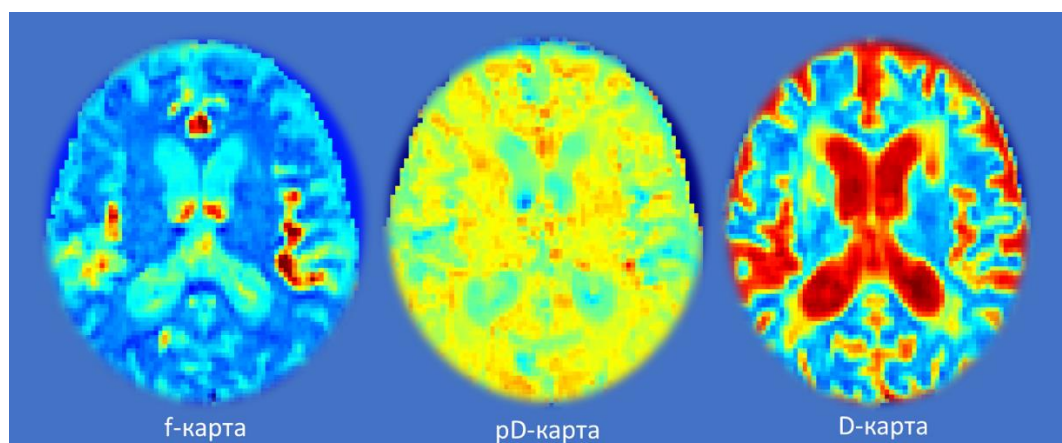


Рисунок 2.10. Пример карт, получаемых в результате анализа IVIM протокола.

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.

2.3.5. T1-динамическое контрастирование

С целью оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) на томографе Siemens Verio была проведено T1-динамическое контрастирование (T1-ДК) (режим T1-VIBE, параметры сканирования см. Таблица 2.1). На первом этапе, до введения контрастного вещества, были получены два массива данных с параметрами, аналогичными основному режиму, но разными углами поворота (2 и 15 град). Далее, с помощью инъекторной системы MedRad Spectris Solaris EP в момент получения третьего объема данных при сканировании внутривенно вводился гадолиамид (Omniscan; GE Healthcare) из расчета 0,2 мл/кг (т. е. 0,1 ммоль/кг массы тела) со скоростью 3 мл/сек с последующим введением 20 мл физиологического раствора с аналогичной скоростью, с получением 100

последовательных изображений всего мозга в режиме T1-VIBE (угол поворота 15 град) в течение 15 мин 33 сек.

T1-ДК было проведено у 65 больных ЦМА (45 женщин, 20 мужчин, средний возраст – $59,9 \pm 6,8$ лет), а также у 13 здоровых добровольцев из группы контроля (9 женщин, 4 мужчин, средний возраст – $59,6 \pm 6,7$ лет).

Препроцессинг и построение карт проводился 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. В качестве области максимальной концентрации контраста (individual vascular input function) использовалась область верхнего сагиттального синуса [138]. Для каждого пациента для расчетов использовали параметры гематокрита, а также данные о дозе и релаксивности контрастного агента. 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:

- K_{trans} - volume transfer coefficient – коэффициент, отражающий объем перенесенного через сосудистую стенку контрастного вещества (мин^{-1});
- V_p - 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 (Рисунок 2.12).
- а также дополнительно для модели Tofts - фракционный объем внеклеточного пространства (V_e) (мл/100 мл) и коэффициент рефлюкса (K_{ep}) (мин^{-1}).

Далее, для уточнения проницаемости ГЭБ в областях интереса (серое (СВ), НИБВ и ГИБВ), карты подвергались дальнейшему препроцессингу в программе

SPM12: пространственное сопоставление карт T1-ДК с 3D T1-mpr и 3D T2-FLAIR изображениями; сегментацию 3D-T1mpr изображений на СВ и БВ; коррекция сегментированных изображений с учетом масок ГИБВ (полученных ранее на этапе подсчета объемов ГИБВ) с последующим получением скорректированных изображений СВ и НИБВ и их бинаризации с помощью скрипта на базе MatLab. Далее, в программе ITK-SNAP маски СВ, НИБВ и ГИБВ накладывались на соответствующие T1-ДК-карты обследуемых с вычислением соответствующих показателей проницаемости в областях интереса (Рисунок 2.11).

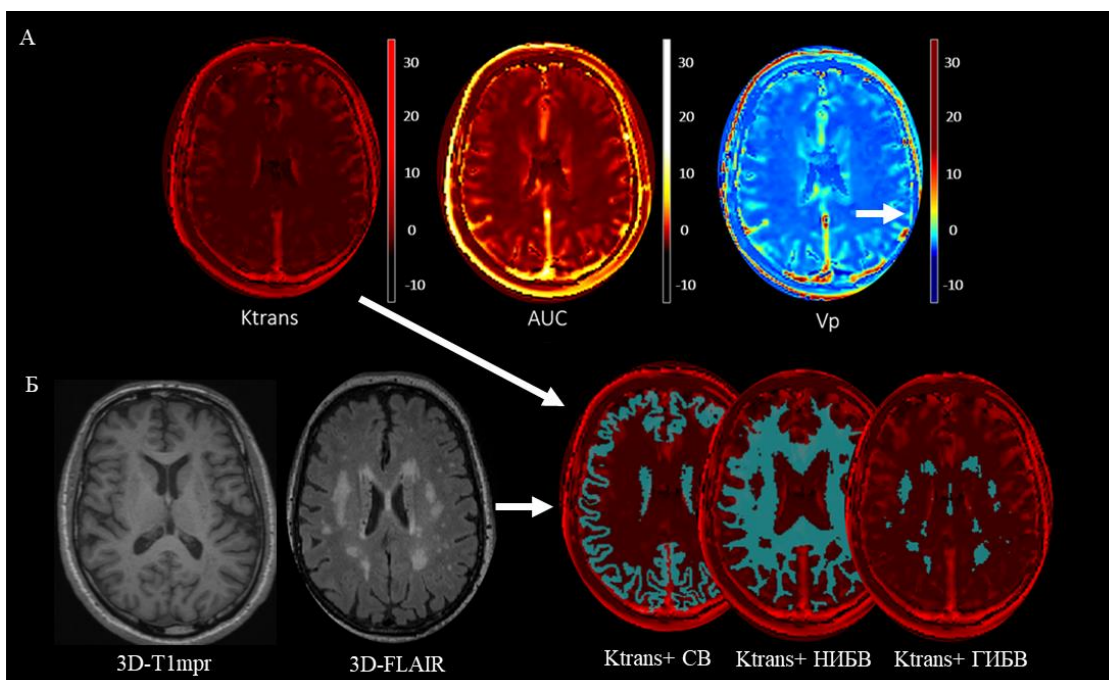


Рисунок 2.11. Пример карт проницаемости (А) и финальных результатов на примере карты K_{trans} с наложенными на нее масками серого вещества (СВ), видимо неизменного белого вещества (НИБВ) и гиперинтенсивного белого вещества (ГИБВ) (Б).

2.3.6. Фазово-контрастная МРТ

Для оценки артериального, венозного кровотока и ликворотока использовалась методика фазово-контрастной МР-томографии (2D fast cine phase-contrast) с синхронной записью пульса с помощью специального датчика,

крепившегося на указательном пальце правой руки обследуемого. Сердечный цикл охватывался за 32 кадра. Параметры сканирования для каждого из томографов представлены в Таблице 2.1. Перед непосредственным получением основных данных для каждой области интереса происходил подбор оптимального параметра кодирования скорости Venc (velocity encoding value) на тестовом сканировании по визуальной оценке качества потока вручную (для томографа Verio) или с использованием специального локалайзера с возможностью выставления четырех разных скоростей и последующего визуального выбора оптимального качества исследования – для томографа Prisma. Диапазон Venc для оценки тока ликвора составил от 5 до 20 см/сек, для кровотока – от 60 до 80 см/сек. Плоскость срезов была ориентирована перпендикулярно направлению хода исследуемых сосудов (внутренних сонных и позвоночных артерий, внутренних яремных вен на уровне тел С2-С3 позвонков), перпендикулярно прямому и нижней трети верхнего сагиттального синусов, в также перпендикулярно направлению водопровода мозга (Рисунок 2.12).

Всего было обследовано: 172 пациента с ЦМА и 41 здоровый доброволец из группы контроля (на томографе Verio – 112 пациентов с ЦМА и 22 здоровых добровольца, на томографе Prisma – 60 пациентов с ЦМА и 19 здоровых добровольцев).

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 синусам (straight sinus venous blood flow, stVBF, мл/мин) как отражение оттока крови от глубоких и поверхностных венозных бассейнов головного мозга, соответственно;
- систолический ударный объем ликвора – systolic aqueduct liquor flow, saqLF, мм³/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 (мм²);
- площадь водопровода мозга на уровне сканирования – Saq, мм²;
- 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 объема ликвора (мм³) на уровне водопровода мозга к артериальному пульсовому объёму (мм³), последний представляет собой площадь под кривой артериального кровотока выше среднего значения кровотока в течение сердечного цикла. Повышение данного индекса отражает снижение внутричерепного комплаенса.

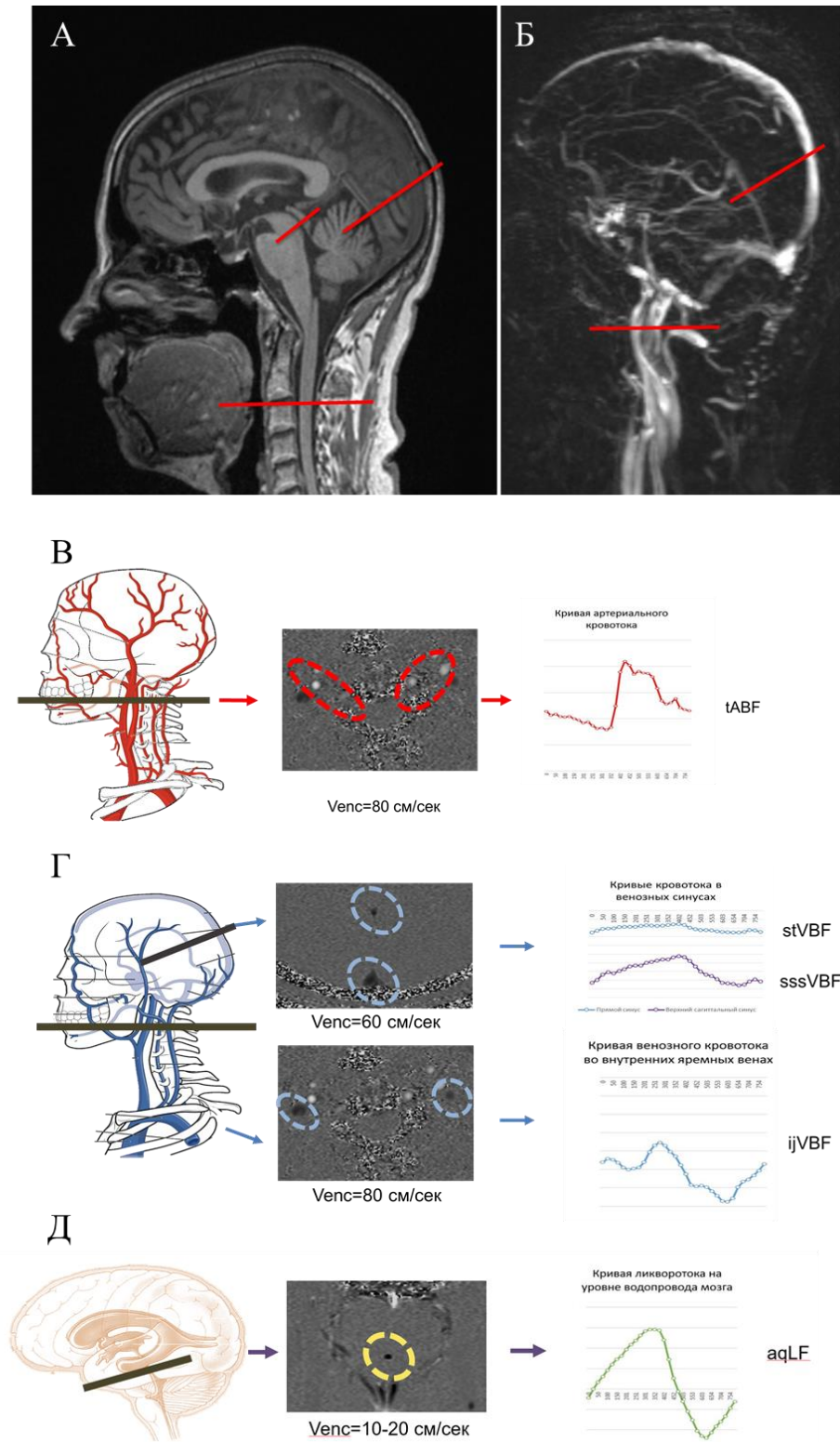


Рисунок 2.12. Разметка срезов сканирования (А, Б; В-Д – слева), вид исходных данных (В-Д в центре) и кривые показателей кровотока и ликворотока (В-Д, справа), построенные по данным программы Bio Flow Image.

2.4. 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, Т-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 SPM12 или CAT12 приведены для FWE (family-wise error) с $p < 0,05$ с поправкой на множественные сравнения.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика пациентов с ЦМА и контроля

Общая клиническая характеристика групп

Демографические показатели, а также факторы риска в основной и контрольной группах представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1. 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%)	p=0,0001
<i>Степень АГ (n, %):</i>			
1	18 (9,3%)	13 (23,2%)	
2	47 (24,4%)	8 (14,3%)	
3	107 (55,4%)	2 (3,6%)	
<i>Сахарный диабет 2 типа (n, %):</i>	37 (19,2%)	1 (1,8%)	p=0,003
<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	p=0,0001
<i>КР (n, %)</i>	193 (100%)		
Деменция	43 (22,3%)		
УКР	88 (45,6%)		
СубКР	62 (32,1%)		

Группы контроля и ЦМА не отличались по полу (p=0,07) и возрасту (p=0,06), в обеих группах преобладали женщины (66% и 54%, соответственно). По факторам риска отмечалось достоверное преобладание пациентов с АГ (89%) по сравнению с группой контроля (50%), причем более половины пациентов имели АГ 3 степени (55%), тогда как у нормы преобладала АГ 1 степени (23%). По наличию СД 2 типа группы также значительно отличались между собой (37 человек в группе ЦМА и 1 – в

группе контроля). По частоте встречаемости курения, а также гиперхолестеринемии группы между собой значимо не различались (Таблица 3.1).

Структура тяжести когнитивных расстройств (КР) пациентов с ЦМА представлена умеренными когнитивными расстройствами (УКР) – 45,6%, субъективными когнитивными расстройствами (субКР) – 32,1%, деменцией – 22,3%.

Клиническая характеристика группы ЦМА в зависимости от выраженности ГИБВ

У пациентов с разной выраженностью поражения белого вещества по Фазекас отмечалась статистически значимая разница ($p=0,004$) по возрасту для группы контроля и пациентов с Фазекас 3, со средними значениями 56,8 ($\pm 5,9$) лет и 60,9 ($\pm 7,8$) лет, между другими группами значимых различий не отмечалось. Группы с разной стадией Фазекас статистически значимо отличались по полу ($p=0,04$): в группе Фазекас 3 преобладали мужчины (55,6%), тогда как в остальных группах – Фазекас 1 и Фазекас 2, а также в группе контроля, - мужчин было меньше – 30,8%, 32% и 33,9%, соответственно.

Оценка для подгрупп ЦМА по факторам риска представлена в Таблице 3.2. 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 с Фазекас 3.

При сравнении групп по тяжести КР отмечается их наличие у 100% пациентов в каждой из подгрупп Фазекас, по мере прогрессирования поражения БВ отмечается увеличение % пациентов с деменцией (с 0% при Ф1 до 33,6% при Ф3) и снижение – с СубКР (с 56,5% до 21,6 %, соответственно), при этом доля УКР во

всех группах остается примерно на одном уровне, составляя около половины всех пациентов.

Таблица 3.2. Факторы риска и тяжесть когнитивных расстройств для пациентов с ЦМА с разной выраженностью ГИБВ.

Показатели	Фазакас 1 (n=23)	Фазакас 2 (n=48)	Фазакас 3 (n=116)	p
АГ (n, %)	18 (78,3%)	42 (87,5%)	112 (96,6%)	0,0001 0,0001
Степень АГ (n, %):				
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, %):				0,0001
Деменция	0 (0%)	3 (6,1%)	39 (33,6%)	
УКР	10 (43,5%)	27 (55,1%)	52 (44,8%)	
СубКР	13 (56,5%)	19 (38,8%)	25 (21,6%)	

Клиническая характеристика группы ЦМА в зависимости от тяжести когнитивных расстройств

По возрасту средние значения для групп в отсутствие КР, при наличии субКР, УКР и деменции составили 56,9 ($\pm 6,0$), 59,4 ($\pm 7,6$), 60,3 ($\pm 7,5$) и 62,3 ($\pm 7,5$) лет, соответственно, без 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 3.3. Отмечались значимые различия между группами по наличию артериальной гипертензии, с нарастанием тяжелой степени АГ в группах 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 %.

Таблица 3.3. Факторы риска у пациентов с ЦМА с разной тяжестью когнитивных расстройств.

Показатели	Деменция (n=42)	УКР (n=88)	СубКР (n=57)	p
<i>АГ (n, %)</i>	42 (100%)	81 (92%)	49 (86%)	0,0001
<i>Степень АГ (n, %):</i>				0,0001
1	3 (7,1%)	6 (6,7%)	9 (15,8%)	
2	9 (21,4%)	23 (25,8%)	15 (26,3%)	
3	30 (71,4%)	52 (58,4%)	25 (43,9%)	
<i>Сахарный диабет 2 типа (n, %):</i>	12 (28,6%)	18 (20,5%)	7 (12,3%)	0,004
<i>Гиперхолестеринемия (n, %):</i>	21 (50%)	54 (61,3%)	25 (43,9%)	0,14
<i>Курение (n, %):</i>	10 (23,8%)	22 (25%)	17 (29,8%)	0,49
<i>Ожирение (n, %):</i>	15 (35,7%)	27 (30,6%)	17 (29,8%)	0,493

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 статистически значимо не различались.

3.2 МРТ-признаки ЦМА

3.2.1. Характеристика МРТ-признаков ЦМА

Общее распределение оцениваемых качественных МРТ-признаков представлено в Таблице 3.4 и отдельно для ГИБВ и МКР - на Рисунке 3.1. Оценено 193 пациента с ЦМА (для микрокровоизлияний – данные 190 пациентов из-за отсутствия режима SWI у трех человек).

Таблица 3.4. Качественный анализ МРТ-признаков для группы ЦМА.

Признаки		Кол-во пациентов	%
Общий балл ЦМА	0	11	5,7%
	1	28	14,5%
	2	30	15,5%
	3	36	18,7%
	4	88	45,6%
ГИБВ по стадиям Фазекас:	Ф1	26	13,50%
	Ф2	50	25,90%
	Ф3	117	60,60%
ГИБВ, балл: ствол	0	86	44,6%
	1	88	45,6%
	2	14	7,3%
	3	5	2,6%
мозжечок	0	121	62,7%
	1	65	33,7%
	2	7	3,6%
	3	0	0,0%
наружные капсулы	0	80	42,1%
	1	81	42,6%
	2	24	12,6%
	3	5	2,6%
Лакуны/мелкие инфаркты, количество: мозжечок	0	155	80,3%
	<5	31	16,1%
	5-10	7	3,6%
	>10	0	0,0%
	ствол	0	126
	<5	65	33,7%
	5-10	2	1,0%
	>10	0	0,0%
подкорковые структуры	0	103	53,4%
	<5	66	34,2%
	5-10	21	10,9%
	>10	3	1,6%
белое вещество полушарий большого мозга	0	81	42,0%
	<5	49	25,4%
	5-10	35	18,1%
	>10	28	14,5%
Периваскулярные пространства, размеры: подкорковые структуры	1 мм	43	22,3%
	2 мм	89	46,1%
	3 мм	46	23,8%
	4 мм и >	15	7,8%
семиовальные центры	1 мм	108	55,9%
	2 мм	74	38,3%
	3 мм	10	5,2%

Продолжение Таблицы 3.4.

	4 мм и >	1	0,5%
Расширение наружных ликворных пространств, баллы: передние отделы лобных долей	0	55	28,5%
	1	102	52,8%
	2	35	18,1%
	3	1	0,5%
задние отделы лобных долей	0	67	34,7%
	1	101	52,3%
	2	25	13,0%
	3	0	0,0%
теменные доли	0	89	46,1%
	1	91	47,2%
	2	12	6,2%
	3	1	0,5%
височные доли	0	115	59,6%
	1	70	36,3%
	2	8	4,1%
	3	0	0,0%
затылочные доли	0	160	82,9%
	1	31	16,1%
	2	2	1,0%
	3	0	0,0%

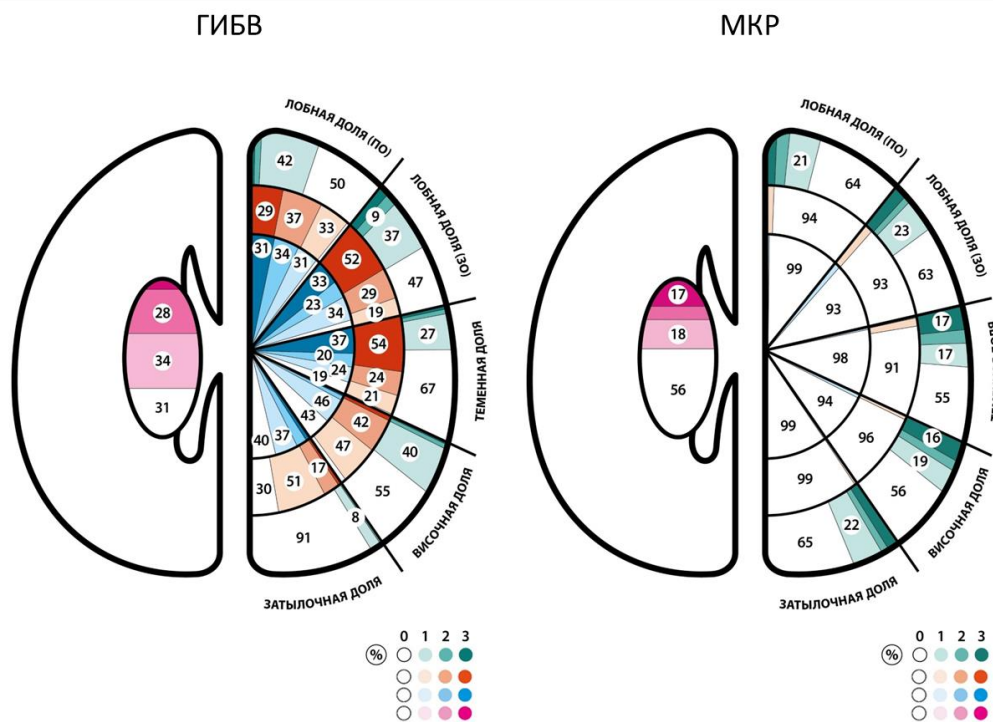


Рисунок 3.1. Распределение ГИБВ (слева) и МКР (справа) по анатомическим областям головного мозга для всей группы ЦМА. Правая половина каждой диаграммы – для долей полушарий и отделам белого вещества, левая – для

подкорковых структур. Зеленый цвет соответствует % распределения юстакортикально, оранжевый – в глубоких отделах БВ, синий – в перивентрикулярных отделах БВ, розовый – в подкорковых структурах; оттенками от белого до темного закодированы баллы по шкале оценки ГИБВ и МКР (отсутствие (0 баллов) – максимальная выраженность (3 балла).

Преобладала ГИБВ стадии Фазекас 3 (60,6%) в белом веществе полушарий большого мозга, 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. Микрокровоизлияния (МКР) в белом веществе полушарий большого мозга локализовались в подавляющем большинстве случаев юстакортикально (распределение представлено на Рисунке 3.1), 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 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).

Изменения внутренних ликворных пространств были представлены следующими значениями ВКК для всей группы ЦМА (медиана [Q25%;Q75%]:

ВКК1 - 0,275 [0,255; 0,292];

ВКК2 - 0,158 [0,137; 0,185];

ВКК3 - 0,056 [0,045; 0,070];

ВКК4 - 0,519 [0,496; 0,552].

Для группы контроля ВКК составили, соответственно:

ВКК1 - 0,245 [0,237; 0,256];

ВКК2 - 0,106 [0,096; 0,127];

ВКК3 - 0,040 [0,034; 0,047];

ВКК4 - 0,456 [0,438; 0,481].

При этом статистически значимые отличия (увеличение в группе ЦМА) между группами показали только ВКК1 и ВКК4 ($p < 0,0001$).

3.2.2. МРТ-признаки ЦМА при разной выраженности ГИБВ

Проводился анализ каждого из МРТ-признаков ЦМА в зависимости от выраженности ГИБВ по стадиям Фазекас. В Таблице 3.5 представлены данные для признаков, показавших статистически значимые различия для групп ($p < 0,05$), на Рисунках 3.2 и 3.3 – диаграммы с распределением баллов ГИБВ и МКР по отдельным регионам супратенториально.

Таблица 3.5. Распределение МРТ-показателей ЦМА в зависимости от выраженности ГИБВ.

Признаки		Фазекас 1 (n=26)		Фазекас 2 (n=50)		Фазекас 3 (n=117)		p
		n	%	n	%	n	%	
общий балл ЦМА	0	11	42,3%	0	0,0%	0	0,0%	<0,01
	1	11	42,3%	13	26,0%	4	3,4%	
	2	2	7,7%	17	34,0%	11	9,4%	
	3	2	7,7%	9	18,0%	25	21,4%	
	4	0	0,0%	11	22,0%	77	65,8%	
ГИБВ, балл: ствол	0	20	76,9%	38	76,0%	28	23,9%	<0,0001
	1	6	23,1%	12	24,0%	70	59,8%	
	2	0	0,0%	0	0,0%	14	12,0%	
	3	0	0,0%	0	0,0%	5	4,3%	
мозжечок	0	25	96,2%	40	80,0%	56	47,9%	<0,0001
	1	0	0,0%	9	18,0%	56	47,9%	
	2	1	3,8%	1	2,0%	5	4,3%	
Лакуны/мелкие инфаркты, количество: мозжечок	0	23	88,5%	47	94,0%	85	72,6%	0,019
	<5	2	7,7%	2	4,0%	27	23,1%	
	5-10	1	3,8%	1	2,0%	5	4,3%	
ствол	0	23	88,5%	44	88,0%	59	50,4%	<0,0001
	<5	3	11,5%	6	12,0%	56	47,9%	
	5-10	0	0,0%	0	0,0%	2	1,7%	
подкорковые структуры	0	22	84,6%	43	86,0%	38	32,5%	<0,0001
	<5	4	15,4%	2	4,0%	60	51,3%	
	5-10	0	0,0%	5	10,0%	16	13,7%	
	>10	0	0,0%	0	0,0%	3	2,6%	
белое вещество полушарий большого мозга	0	23	88,5%	33	66,0%	25	21,4%	<0,0001
	<5	3	11,5%	12	24,0%	34	29,1%	
	5-10	0	0,0%	3	6,0%	32	27,4%	
	>10	0	0,0%	2	4,0%	26	22,2%	
Периваскулярные пространства, размеры: подкорковые структуры	1 мм	13	50,0%	18	36,0%	12	10,3%	<0,0001
	2 мм	10	38,5%	24	48,0%	55	47,0%	
	3 мм	3	11,5%	4	8,0%	39	33,3%	
	4 мм и >	0	0,0%	4	8,0%	11	9,4%	
семиовальные центры	1 мм	22	84,6%	37	74,0%	49	41,9%	0,001
	2 мм	3	11,5%	12	24,0%	59	50,4%	
	3 мм	1	3,8%	1	2,0%	8	6,8%	
	4 мм и >	0	0,0%	0	0,0%	1	0,9%	
Расширение наружных ликворных пространств, баллы: передние отделы лобных долей	0	11	42,3%	20	40,0%	24	20,5%	0,001
	1	15	57,7%	27	54,0%	60	51,3%	
	2	0	0,0%	3	6,0%	32	27,4%	
	3	0	0,0%	0	0,0%	1	0,9%	

Продолжение Таблицы 3.5.

задние отделы лобных долей	0	15	57,7%	26	52,0%	26	22,2%	<0,0001
	1	11	42,3%	22	44,0%	68	58,1%	
	2	0	0,0%	2	4,0%	23	19,7%	
теменные доли	0	17	65,4%	31	62,0%	41	35,0%	0,011
	1	9	34,6%	16	32,0%	66	56,4%	
	2	0	0,0%	3	6,0%	9	7,7%	
	3	0	0,0%	0	0,0%	1	0,9%	
височные доли	0	24	92,3%	40	80,0%	51	43,6%	<0,0001
	1	2	7,7%	10	20,0%	58	49,6%	
	2	0	0,0%	0	0,0%	8	6,8%	
затылочные доли	0	26	100,0%	48	96,0%	86	73,5%	0,001
	1	0	0,0%	2	4,0%	29	24,8%	
	2	0	0,0%	0	0,0%	2	1,7%	

n=число пациентов.

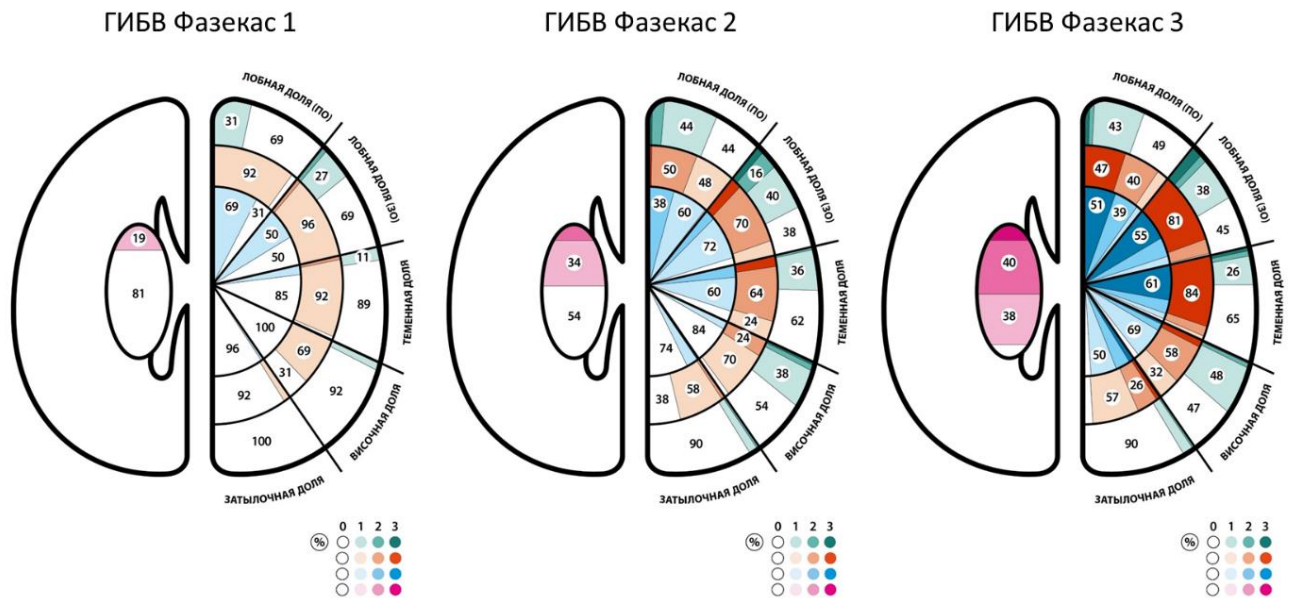


Рисунок 3.2. Распределение и выраженность ГИБВ в анатомических областях головного мозга супратенториально в зависимости от стадии Фазекас. В правой половине каждой диаграммы представлены цифровые данные (% соотношение баллов от общего числа пациентов с данной стадией Фазекас в данной локализации) для 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), самым цветом – локализация: зеленый цвет – юстакортикально, оранжевый – глубокое БВ, синий – перивентрикулярное БВ, розовый – в подкорковых структурах.

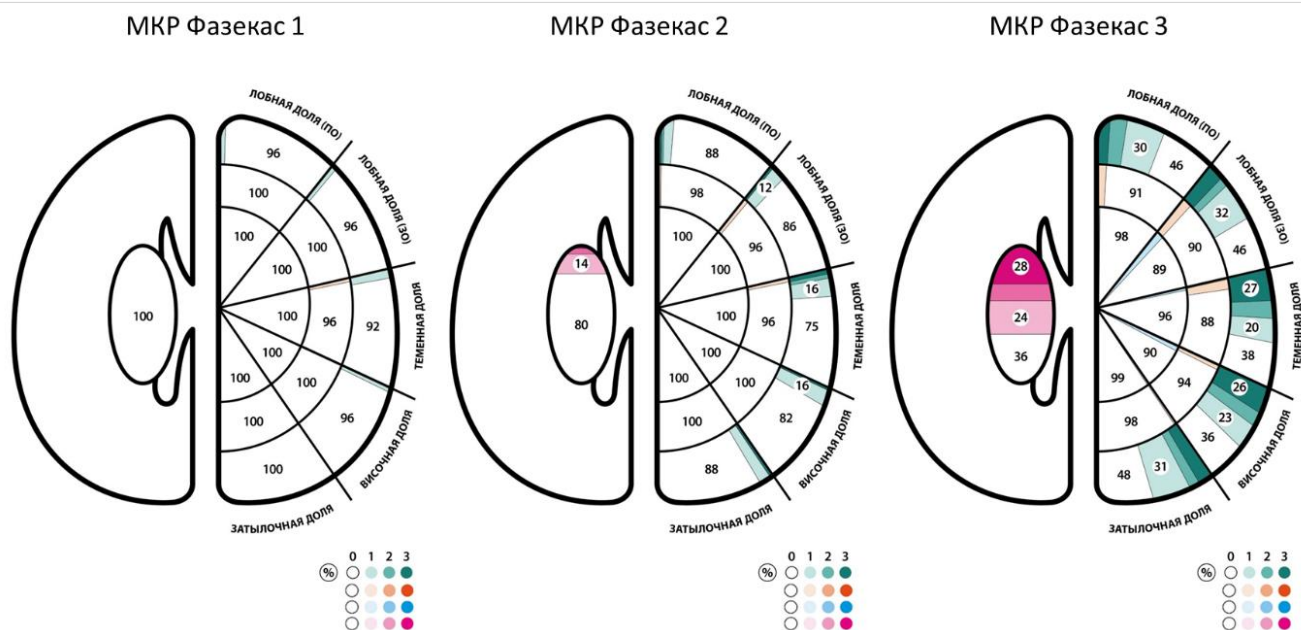


Рисунок 3.3. Распределение микрокровоизлияний (МКР) по анатомическим областям головного мозга супратенториально в зависимости от стадии Фазекас. В правой половине каждой диаграммы представлены цифровые данные (% соотношение баллов для числа МКР от общего числа пациентов с данной стадией Фазекас в данной 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), самым цветом – локализация: зеленый цвет – юстакортикально, оранжевый – глубокое БВ, синий – перивентрикулярное БВ, розовый – в подкорковых структурах.

Для ГИБВ в зависимости от стадии Фазекас не было показано достоверных различий для юстакортикальной ГИБВ в лобных, теменных и затылочных долях, за исключением височных долей ($p=0,006$), и для наружных капсул, тогда как для остальных областей исследования различия оказались значимыми. При увеличении стадии Фазекас наиболее выражены эти изменения в лобных и теменных долях, а также в подкорковых структурах. Для МКР, наоборот, в полушариях значимые межгрупповые различия заключались в юстакортикальных 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 ($p=0,021$).

Периваскулярные пространства в подкорковых структурах значимо 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).

По числу лакун группы достоверно различались между собой во всех областях интереса, с увеличением их числа по мере увеличения выраженности ГИБВ. 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.

Для ВКК результаты проведенного сопоставительного анализа у пациентов с разной выраженностью поражения белого вещества по Фазекас представлены в Таблице 3.6.

Таблица 3.6. Сопоставительный анализ вентрикуло-краниальных коэффициентов - ВКК - у пациентов с разной выраженностью ГИБВ.

	Норма (Φ_0) (n=52) медиана [Q25%;Q75%]	Фазекас 1 (n=26) медиана [Q25%;Q75%]	Фазекас 2 (n=50) медиана [Q25%;Q75%]	Фазекас 3 (n=117) медиана [Q25%;Q75%]	p, ANOVA	p, post-hoc
ВКК1	0,245 [0,237;0,256]	0,263 [0,252;0,277]	0,275 [0,253;0,281]	0,281 [0,257;0,304]	0,0001	$\Phi_2 > \Phi_0$, $p=0,008$ $\Phi_3 > \Phi_0$, $p=0,0001$ $\Phi_3 > \Phi_2$, $p=0,048$
ВКК2	0,106 [0,096;0,127]	0,139 [0,130;0,155]	0,145 [0,126;0,162]	0,174 [0,149;0,198]	0,056	
ВКК3	0,040 [0,034;0,047]	0,046 [0,041;0,054]	0,050 [0,040;0,060]	0,066 [0,051;0,083]	0,064	
ВКК4	0,456 [0,438;0,481]	0,496 [0,472;0,529]	0,507 [0,482;0,529]	0,534 [0,509;0,575]	0,0001	$\Phi_1 > \Phi_0$, $p < 0,0001$ $\Phi_2 > \Phi_0$, $p < 0,0001$ $\Phi_3 > \Phi_0$, $p = 0,0001$ $\Phi_3 > \Phi_1$, $p < 0,0001$ $\Phi_3 > \Phi_2$, $p < 0,0001$

Было выявлено, что по ВКК1 и ВКК4 пациенты с ГИБВ стадии Фазекас 3 значимо отличаются от стадии Фазекас 2, а коэффициент, отражающий расширение боковых желудочков на уровне их задних рогов (ВКК4), также статистически значимо отличается и между стадиями Фазекас 1 и 3 ($p < 0,0001$). Степень расширения желудочков по данным всех ВКК для стадий Фазекас 1 и 2 значимо не отличались между собой. При этом отличия от нормы при попарном

сравнении с Ф1 показал только ВКК4, ВКК1 значимо отличался от нормы в группах Ф2 и Ф3.

3.2.3. Кластеризация МРТ-признаков ЦМА

Выделение типов и подтипов ЦМА и их характеристика по МРТ-признакам

Данные по выраженности МРТ-признаков ЦМА для 187 пациентов, оцененные по 4-х балльной шкале выраженности в разных долях и отделах головного мозга, были использованы для проведения иерархического кластерного анализа. Дендрограмма иерархического кластерного анализа для всех пациентов ЦМА представлена на Рисунке 3.4. Кластерный анализ позволил выделить два кластера (кластер 1 и кластер 2). В первый кластер вошло 73 пациента с распределением по стадии Фазекас: Ф1 - 0 человек, Ф2 – 3 человека, Ф3 – 70 человек. Во второй кластер выделились 114 человек: Ф1 - 25 человек, Ф2 – 45 человек, Ф3 – 44 человека.

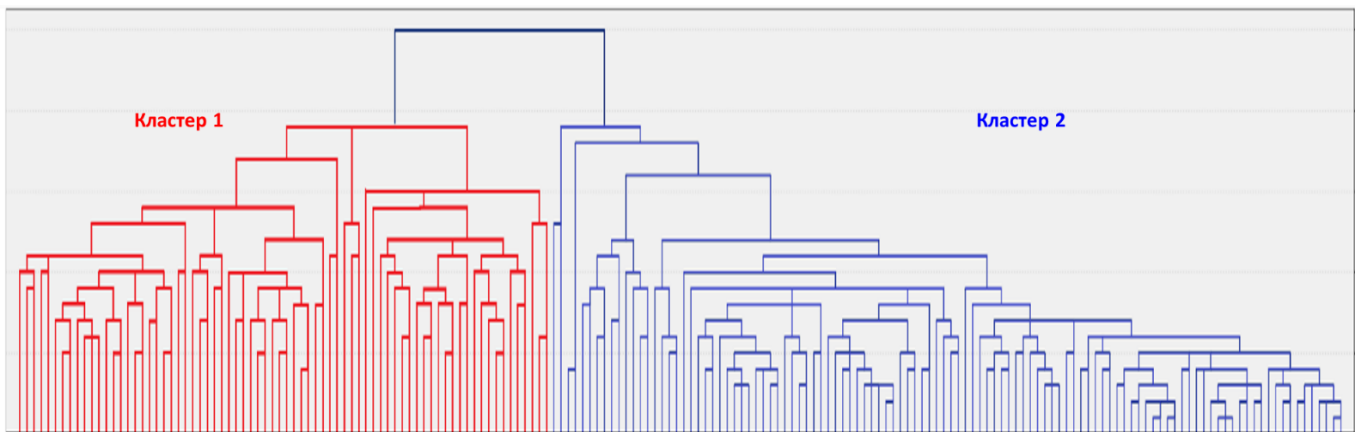


Рисунок 3.4. Дендрограмма иерархического кластерного анализа для всех пациентов ЦМА.

Из-за неравномерного распределения пациентов по стадиям Фазекас и связанных с этим статистических ограничений для последующих этапов кластеризации, дальнейший анализ кластеров осуществлялся среди группы пациентов с ГИБВ стадии Ф3. Соответственно, кластеры получили название Ф3-1 (МРТ-тип 1 ЦМА, n = 70 человек) и Ф3-2 (МРТ-тип 2 ЦМА, n = 44 человека). Анализ дендрограммы позволил выделить в каждом из них по два подтипа – Ф3-1-1 (n = 47 человек) и Ф3-1-2 (n = 23 человека), Ф3-2-1 (n = 20 человек) и Ф3-2-2 (n = 24 человека), соответственно (Таблица 3.7, Рисунок 3.5).

Отличительными признаками кластера **Ф3-1** по сравнению с **Ф3-2** 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. Максимальные значения общего балла ЦМА, отражающего тяжесть поражения головного мозга, превалировали в кластере Ф3-1: 4 балла у 95,7% пациентов против 20,5% пациентов в группе Ф3-2. Результаты сравнения между типами представлены в Таблице 3.7, на Рисунке 3.5.

Таблица 3.7. Сравнение МРТ-типов и подтипов ЦМА с ГИБВ стадии Фазекас 3, полученных при кластерном анализе. Большой звездочкой указаны признаки, значимо более выраженные для одного из МРТ-типов (со значением p в крайнем правом столбце), маленькой звездочкой – значимо более выраженные (p<0,05) для одного из подтипов внутри МРТ-типа.

Признаки	Кластер Ф3-1		Кластер Ф3-2		p
	Ф3-1-1	Ф3-1-2	Ф3-2-1	Ф3-2-2	
Общий балл ЦМА	*				<0,0001
ГИБВ, балл:					
Перед. отд. лобных долей, пГИБВ	*				<0,0001

Продолжение Таблицы 3.7.

Передн. отд. лобных долей, юГИБВ			*	
Перед. отд. лобных долей, гГИБВ	*			<0,0001
Задн. отд. лобных долей, пГИБВ	*			<0,0001
Задн. отд. лобных долей, гГИБВ	*			=0,015
Задн. отд. лобных долей, юГИБВ			*	
Теменные доли, пГИБВ	*		*	<0,0001
Теменные доли, гГИБВ	*		*	=0,018
Теменные доли, юГИБВ			*	
Височные доли, пГИБВ	*			=0,001
Височные доли, гГИБВ	*			<0,0001
Височные доли, юГИБВ			*	
Затылочные доли, пГИБВ	*	*	*	=0,001
Затылочные доли, гГИБВ	*			<0,0001
Подкорковые структуры	*		*	<0,0001
Ствол	*			=0,001
Мозжечок	*			<0,0001
Наружные капсулы	*		*	=0,038
Микрокровоизлияния, балл:				
Перед. отд. лобных долей, юМКР	*	*		<0,0001
Задн. отд. лобных долей, пМКР	*			=0,003
Задн. отд. лобных долей, гМКР	*			=0,003
Задн. отд. лобных долей, юМКР	*	*		<0,0001
Теменные доли, гМКР	*			=0,003
Теменные доли, юМКР	*	*		<0,0001
Височные доли, пМКР	*			=0,049
Височные доли, юМКР	*	*		<0,0001
Затылочные доли, юМКР	*	*		<0,0001
Подкорковые структуры	*	*	*	<0,0001
Лакуны/мелк инфаркты, кол-во:				
Белое вещество полушарий	*	*		<0,0001
Подкорковые структуры	*			<0,0001
Ствол	*			<0,0001
Мозжечок	*			=0,021
Периваскулярн. пр-ва, размеры:				
Белое вещество полушарий	*			
Подкорковые структуры	*			=0,014
Наружная атрофия, баллы:				
Перед. отд. лобных долей	*			=0,001

Продолжение Таблицы 3.7.

Задн. отд. лобных долей	*		=0,009
Теменные доли	*		=0,028
Височные доли	*		<0,0001
Затылочные доли	*		=0,01

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 (Таблица 3.8)

Таблица 3.8. Сравнение значений вентрикуло-краниальных коэффициентов - ВКК - для кластеров ЦМА.

	Ф3-1 (n=70) медиана [Q25%;Q75%]	Ф3-2 (n=44) медиана [Q25%;Q75%]	p
ВКК1	0,286 [0,261;0,307]	0,271 [0,250;0,293]	0,088
ВКК2	0,183 [0,161;0,201]	0,153 [0,128;0,180]	0,0001
ВКК3	0,071 [0,060;0,088]	0,051 [0,043;0,066]	0,024
ВКК4	0,548 [0,519;0,583]	0,512 [0,494;0,543]	0,0001

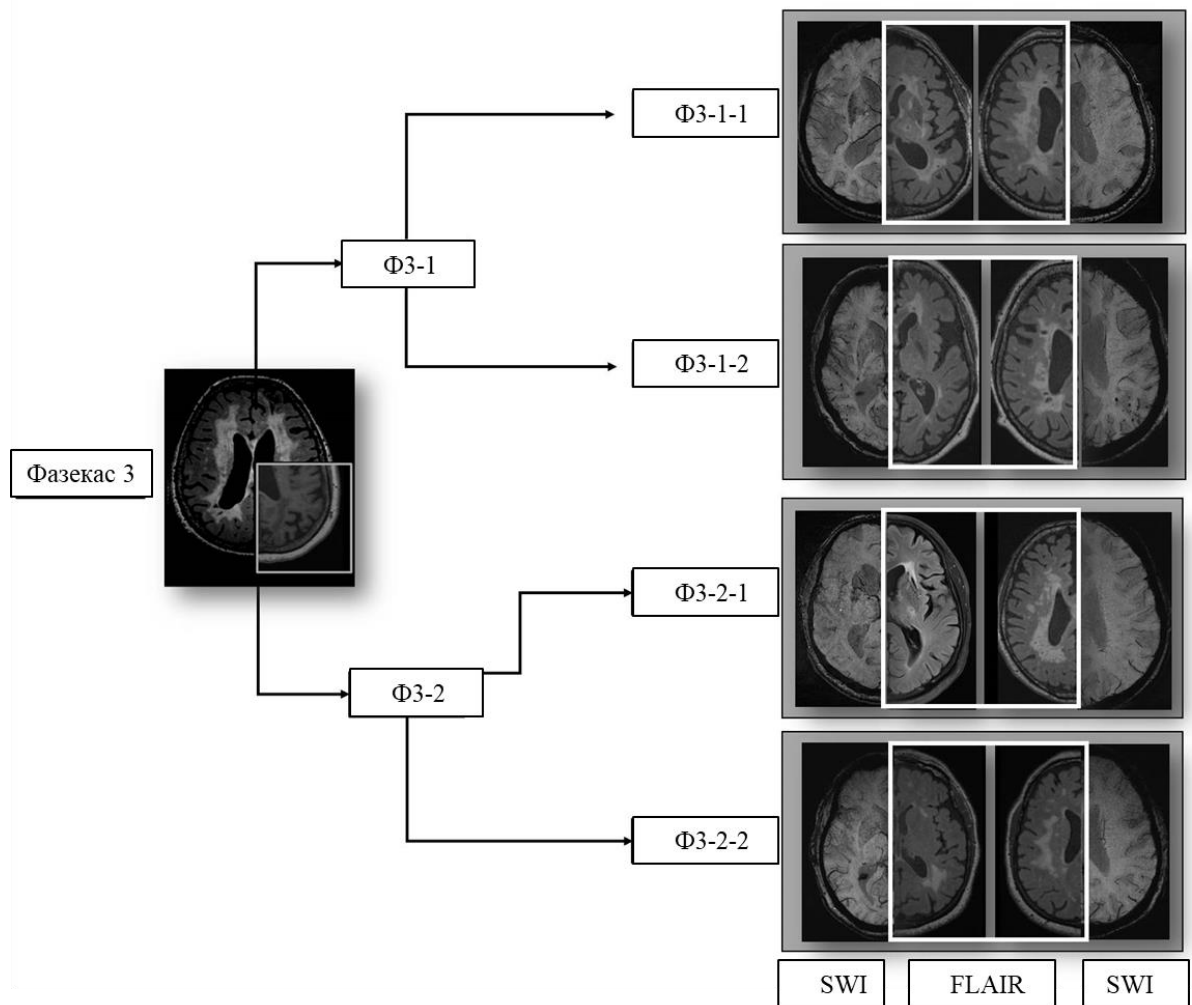


Рисунок 3.5. МРТ-типы и подтипы ЦМА, полученные в результате кластерного анализа основным МРТ-признаков заболевания.

При оценке подтипов внутри основных МРТ-типов, для подтипа Ф3-1-2 были характерны множественные (2-3 балла) юксткортикальные МКР во всех долях полушарий большого мозга и подкорковых структурах, в отличие от Ф3-1-1, где юМКР и МКР в базальных ядрах были преимущественно единичными (преобладал 1 балл) ($p < 0,0001$). Также в Ф3-1-2 отмечалась более выраженная перивентрикулярная ГИБВ в затылочных долях ($p = 0,006$) и большее число лакун в семиовальных центрах ($p = 0,004$). В то же время, в подтипе Ф3-1-1 встречались более крупные периваскулярные пространства в семиовальных центрах (3-4 мм – в 15% случаев, тогда как для подтипа Ф3-1-2 – в 0% случаев, $p = 0,03$). Достоверных различий для ВКК между подтипами получено не было. В обоих подтипах преобладал максимальный балл общего бремени ЦМА: 93,6% в первом подтипе, 100% - во втором (значимо не различались).

При оценке подтипов МРТ 2 типа ЦМА, подтип Ф3-2-1 отличался достоверным ($p < 0,0001$) преобладанием юГИБВ во всех долях, кроме затылочных, также несколько больше (по сравнению со вторым подтипом) была тяжесть поражения глубоких и перивентрикулярных отделов белого вещества теменных долей. В то же время, подтип Ф3-2-2 отличался более выраженной ГИБВ в наружных капсулах и подкорковых структурах, а также большим числом микрокровоизлияний в подкорковых структурах. Достоверных различий для ВКК между подтипами получено не было. В обоих подтипах преобладал параметр в 2 и 3 балла из максимальных четырех общего бремени ЦМА: 20 и 50%, соответственно, в первом подтипе, 25 и 45,8% - во втором (значимо не различались).

Клиническая характеристика типов и подтипов ЦМА, полученных в результате кластеризации по МРТ-признакам

Пациенты значимо ($p = 0,0001$) отличались между кластерами по возрасту: средний возраст в группе Ф3-1 составил 58,37 ($\pm 7,75$) лет, в группе Ф3-2 – 64,46 ($\pm 6,39$) лет. Также отмечались достоверные различия между кластерами по полу ($p = 0,002$): в кластере Ф3-1 преобладали мужчины (67,1%), в Ф3-2 – женщины (63,6%).

Основные факторы риска в кластере Ф3-1 и в кластере Ф3-2 представлены в Таблице 3.9.

Таблица 3.9. Факторы риска для пациентов с ЦМА из разных кластеров.

Показатели	Ф3-1 (n=70)	Ф3-2 (n=44)	p
АГ (n, %)	68 (98,6%)	41 (93,2%)	0,297
Сахарный диабет 2 типа (n, %):	11 (15,9%)	12 (27,3%)	0,158
Гиперхолестеринемия (n, %):	38 (60,3%)	25 (61%)	1,000
Курение (n, %):	20 (31,7%)	11 (25%)	0,393
Ожирение (n, %):	25 (41,7%)	18 (47,4%)	0,677

Значимых различий между кластерами по наличию АГ не отмечалось, однако отмечались значимые ($p = 0,001$) различия по уровню АД с преобладанием более

высоких цифр в кластере Ф3-1: у 78% пациентов в нем отмечалось повышение цифр давления до 180 мм рт ст и выше, тогда как в кластере Ф3-2 такое повышение отмечалось у 52%. По наличию сахарного диабета 2 типа, гиперхолестеринемии, по фактору курения кластеры значимо не отличались.

Пациенты в группе Ф3-1 характеризовались более выраженными КР ($p < 0,05$). Согласно результатам нейропсихологического тестирования, КР на стадии деменции выявлены у 48,6% пациентов МРТ-типа 1, у 15,9% МРТ-типа 2, а средний балл по МоСА ($\text{mean} \pm \text{SD}$) был достоверно выше при МРТ-типе 2 и составил $24,2 \pm 3,8$ ($p < 0,05$).

В типе Ф3-1 в первый подтип вошли 47 пациентов, во второй - 23 пациента. Пациенты значимо не отличались между подтипами по возрасту: средний возраст в группе Ф3-1-1 составил $59,6 (\pm 7,65)$ лет, в группе Ф3-1-2 – $55,87 (\pm 7,5)$ лет. Значимых различий по полу не отмечалось. Не было выявлено значимых различий по наличию АГ – она была у 100% в подтипе Ф3-1-2 и у 98,6% - в подтипе Ф3-1-1. По другим оцениваемым факторам риска и по тяжести КР различий также не отмечалось.

В типе Ф3-2 в первый подтип вошли 20 пациентов, во второй – 24 пациента. Пациенты значимо не отличались между подтипами по возрасту: средний возраст в группе Ф3-2-1 составил $65,0 (\pm 5,62)$ лет, в группе Ф3-2-2 – $64,0 (\pm 7,05)$ лет. Значимых различий по полу не отмечалось. Не было выявлено значимых различий по наличию АГ – она была у 90 % в подтипе Ф3-2-1 и у 95,8% - в подтипе Ф3-2-2. По другим оцениваемым факторам риска и по тяжести КР различий также не отмечалось.

Таким образом, суммируя все вышеописанные характеристики типов и подтипов, можно выделить основные отличия:

Для основных типов ФЗ-1 и ФЗ-2:

Возраст:

-Тип 1: моложе;

-Тип 2: старше;

Пол:

-Тип 1: преобладают мужчины;

-Тип 2: преобладают женщины;

Сосудистые факторы риска:

Нет различий между типами;

Тяжесть КР:

-Тип 1: более выраженные КР;

-Тип 2: менее выраженные КР;

Общий балл ЦМА:

-Тип 1: выше (4 балла);

-Тип 2: меньше (2-3 балла);

ГИБВ:

-Тип 1: преобладание сливной ГИБВ в перивентрикулярном и глубоком белом веществе лобных и теменных долей, с распространением на глубокое белое вещество затылочной доли;

-Тип 2: слабо выраженная ГИБВ в подкорковых структурах, перивентрикулярная - в задних отделах; глубокая - в лобной и теменной долях;

Лакуны:

-Тип 1 — множественные в белом веществе, подкорковых структурах;

-Тип 2 — единичные в белом веществе, подкорковых структурах;

МКР:

-Тип 1 — юстакортикальные и в подкорковых структурах;

-Тип 2 - нет юстакортикальных и подкорковых, единичные в перивентрикулярном белом веществе височной и затылочной областей;

Атрофия:

-*Тип 1* - чаще;

Расширенные ПВП:

-*Тип 1* — больше в подкорковых структурах ($y \frac{1}{2}$ - >2-3 мм).

Внутри МРТ типа 1 ЦМА (Ф3-1) для каждого из подтипов (Ф3-1-1 и Ф3-1-2):

ГИБВ:

- *подтип 1* – менее выраженная перивентрикулярная ГИБВ в затылочных долях;

- *подтип 2* – более выраженная перивентрикулярная ГИБВ в затылочных долях;

МКР:

- *подтип 1* – единичные юстакортикальные и в подкорковых структурах;

- *подтип 2* – множественные юстакортикальные и в подкорковых структурах;

Лакуны:

- *подтип 1* – единичные в семиовальных центрах;

- *подтип 2* – множественные в семиовальных центрах;

Расширенные ПВП:

- *подтип 1* – более крупные в семиовальных центрах;

- *подтип 2* – мелкие в семиовальных центрах.

Внутри МРТ типа 2 ЦМА (Ф3-2) для каждого из подтипов (Ф3-2-1 и Ф3-2-2):

ГИБВ:

- *подтип 1* – преобладание юГИБВ (кроме затылочных долей), гГИБВ и пГИБВ в теменных долях;

- *подтип 2* – более выраженная ГИБВ в наружных капсулах и подкорковых структурах;

МКР:

- *подтип 1* – единичные в подкорковых структурах;

- *подтип 2* – множественные в подкорковых структурах

3.2.4. МРТ-признаки ЦМА и тяжесть когнитивных расстройств

Проводился анализ МРТ-признаков ЦМА в зависимости от тяжести когнитивных расстройств. В Таблице 3.10 представлены данные для признаков, показавших значимые различия среди группам ($p < 0,05$).

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.

По ГИБВ значимые различия между группами касались перивентрикулярных и глубоких отделов БВ по всех долях, а также в подкорковых структурах, стволе и мозжечке, с нарастанием выраженности ГИБВ по мере утяжеления КР. Следует отметить, что в лобных и теменных долях диффузная ГИБВ (3 балла) преобладала для группы с деменцией, тогда как в височных и затылочных долях наибольшее число пациентов с деменцией имели 1-2 балла, т.е. ГИБВ не носила такого выраженного вовлечения, как и для подкорковых структур, ствола и мозжечка (в последних двух регионах диффузная ГИБВ практически отсутствовала).

Для МКР значимые различия между группами отмечались лишь для их юкстакортикальной локализации по всех долях полушарий большого мозга и в подкорковых структурах ($p < 0,0001$), с наибольшей долей пациентов с максимальным баллом в теменных и височных долях (причем этот % был максимальный у пациентов с деменцией), а также в подкорковых структурах.

Таблица 3.10. Распределение МРТ-показателей ЦМА в группах с разной тяжестью когнитивных расстройств (для показателей с $p < 0,05$).

Признаки	Деменция (n=42)	УКР (n=88)	СубКР (n=57)	p
Общий балл ЦМА*, %	0-2,4-9,5-7,1-81,0	4,5-13,5-19,1-18-44,9	8,8-24,6-15,8-28,1-22,8	<0,01
ГИБВ, %:				
Перед. отд. лобных долей, пГИБВ	0-16,7-19-64,3	2,2-33,7-38,2-25,8	10,5-35,1-38,6-15,8	<0,0001
Перед. отд. лобных долей, гГИБВ	0-9,5-40,5-50	1,1-33,7-39,3-25,8	0-47,4-33,3-19,3	=0,001
Задн. отд. лобных долей, пГИБВ	0-16,7-11,9-71,4	7,9-38,2-24,7-29,2	17,5-40,4-29,8-12,3	<0,0001
Задн. отд. лобных долей, гГИБВ	0-4,8-9,5-85,7	0-16,9-37,1-46,1	0-28,1-31,6-40,4	<0,0001
Теменные доли, пГИБВ	0-11,9-19-69	20,2-25,8-14,6-39,3	28,1-29,8-28,1-14	<0,0001
Теменные доли, гГИБВ	0-2,4-11,9-85,7	0-21,3-27-51,7	0-33,3-28,1-38,6	<0,0001
Височные доли, пГИБВ	14,3-50-28,6-7,1	42,7-49,4-5,6-2,2	61,4-38,6-0-0	<0,0001
Височные доли, гГИБВ	0-31-54,8-14,3	8,-48,3-37,1-5,6	5,3-52,6-42,1-0	=0,008
Затылочные доли, пГИБВ	4,8-38,1-38,1-19	42,7-36-18-3,4	61,4-36,8-1,8-0	<0,0001
Затылочные доли, гГИБВ	14,3-45,2-33,3-7,1	27-53,9-16,9-2,2	43,9-49,1-7-0	=0,001
Подкорковые структуры	7,1-31-38,1-23,8	25,8-42,7-28,1-3,4	52,6-24,6-21,1-1,8	<0,0001
Ствол	11,9-59,5-16,7-11,9	50,6-44,9-4,5-0	56,1-38,6-5,3-0	<0,0001
Мозжечок	35,7-57,1-7,1-0	66,3-29,2-4,5-0	75,4-24,6-0-0	=0,001
Микрокровоизлияния, %:				
Перед. отд. лобных долей, юМКР	22-48,8-17,1-12,2	71,6-13,6-8-6,8	82,1-12,5-3,6-1,8	<0,0001
Задн. отд. лобных долей, юМКР	29,3-41,5-14,6-14,6	65,9-21,6-3,4-9,1	82,1-12,5-0-5,4	<0,0001
Теменные доли, юМКР	17,1-29,3-19,5-34,1	58-17-11,4-13,6	78,6-8,9-0-12,5	<0,0001
Височные доли, юМКР	17,1-39-19,5-24,4	60,2-15,9-4,5-19,3	78,6-8,9-7,1-5,4	<0,0001
Затылочные доли, юМКР	31,7-41,5-14,6-12,2	65,9-22,7-2,3-9,1	87,5-7,1-1,8-3,6	<0,0001
Подкорковые структуры	19,5-29,3-14,6-36,6	55,7-19,3-8-17	78,6-10,7-5,4-5,4	<0,0001
Лакуны/мелк инфаркты, %:				
Белое вещество полушарий	14,3-23,8-28,6-33,3	44,9-24,7-19,1-11,2	54,4-29,8-8,8-7,0	<0,0001
Подкорковые структуры	23,8-54,8-19-2,4	53,9-32,6-11,2-2,2	71,9-22,8-5,3-0	<0,0001
Ствол	40,5-59,5-0-0	67,4-30,3-2,2-0	78,9-21,1-0-0	<0,0001
Мозжечок	64,3-33,3-2,4-0	83,1-10,1-6,7-0	86-14-0-0	=0,003
Расширение наружных ЛП, %:				
Перед. отд. лобных долей	9,5-57,1-33,3-0	34,8-49,4-15,7-0	35,1-52,6-12,3-0	=0,007
Височные доли	28,6-59,5-11,9-0	59,6-39,3-1,1-0	80,7-17,5-1,8-0	<0,0001
Затылочные доли	69-26,2-4,8-0	82-18-0-0	94,7-5,3-0-0	=0,001

n=число пациентов. В каждой ячейке данные представлены в виде % от числа пациентов в каждой группе для каждого балла признака (от 0 до 3 баллов, за исключением общего балла ЦМА– от 0 до 4 баллов, выделена *), перечисленные через дефис.

Доля пациентов с наибольшим числом лакун отмечалась для области белого вещества полушарий большого мозга, хотя все оцениваемые области показали значимые различия между группами по выраженности лакун ($<0,0001$), включая мозжечок ($p=0,003$).

Значимых различий для разной тяжести КР по размерам периваскулярных пространств в оцениваемых регионах получено не было.

Наружная атрофия больше всего вовлекала передние отделы лобных долей, на втором месте – височные доли, на третьем – затылочные, для всех указанных регионов получены статистически значимые различия между группами. При этом максимальный балл – атрофия извилин по типу лезвия ножа – не отмечался ни у одного пациента для данных регионов.

Для оценки расширения внутренних ликворных пространств у пациентов с разной тяжестью когнитивных расстройств проводилось межгрупповое сопоставление ВКК, результаты которого представлены в Таблице 3.11.

Таблица 3.11. Сопоставительный анализ вентрикуло-краниальных коэффициентов - ВКК - у пациентов с разной степенью тяжести когнитивных расстройств.

	Деменция (n=42) медиана [Q25%;Q75%]	УКР (n=88) медиана [Q25%;Q75%]	СубКР (n=57) медиана [Q25%;Q75%]	Норма (n=52) медиана [Q25%;Q75%]	p, ANOVA	p, post-hoc
ВКК1	0,290 [0,265;0,312]	0,272 [0,252;0,292]	0,270 [0,253;0,281]	0,245 [0,237;0,256]	<0,0001	Дем>норм, p=0,0001 Дем>СубКР, p=0,011 УКР>норм, p<0,0001 СубКР>норм, p=0,004
ВКК2	0,186 [0,164;0,209]	0,158 [0,136;0,186]	0,146 [0,126;0,162]	0,106 [0,096;0,127]	<0,0001	Дем>норма, p=0,0001 Дем>СубКР, p=0,016 УКР>норм, p=0,008
ВКК3	0,070 [0,061;0,087]	0,060 [0,044;0,074]	0,047 [0,040;0,055]	0,040 [0,034;0,047]	0,119	
ВКК4	0,548 [0,517;0,595]	0,518 [0,500;0,550]	0,509 [0,481;0,525]	0,456 [0,438;0,481]	<0,0001	Все попарные сравнения p<0,05

Было выявлено, что по всем индексам боковых желудочков группа с деменцией значительно отличается от группы СубКР большим объемом боковых желудочков. При этом ВКК4 показал наибольшую чувствительность в виде значимости сравнений между всеми группами.

3.3. МР-волюмометрия и морфометрия интракраниальных компонентов при ЦМА

3.3.1. Общая оценка группы ЦМА по данным МР-волюмометрии и морфометрии, в том числе в зависимости от выраженности ГИБВ

Волюмометрия основных интракраниальных компонентов

Сопоставительный анализ по основным интракраниальным волюмометрическим показателям для групп ЦМА и контроля показал значимые различия по всем параметрам ($p < 0,05$) с уменьшением объема головного мозга и его составляющих – серого и белого вещества – в группе ЦМА ($p < 0,0001$) и विकарным расширением ликворных пространств ($p < 0,0001$) (Таблица 3.12).

Таблица 3.12. Сопоставительный анализ основных интракраниальных волюмометрических показателей между группами ЦМА и контроля.

Показатель	ЦМА (n=173) медиана [Q25%;Q75%]	Контроль (n=47) медиана [Q25%;Q75%]	p
ГИБВ, см ³	30,293 [12,07;52,16]	-	-
Объем мозга/ИКО	0,73 [0,69;0,75]	0,79 [0,77;0,81]	<0,0001
Серое вещество/ИКО	0,41 [0,38;0,43]	0,44 [0,43;0,45]	<0,0001
Белое вещество/ИКО	0,32 [0,29;0,35]	0,35 [0,34;0,37]	<0,0001
ЦСЖ/ИКО	0,28 [0,25;0,31]	0,2 [0,18;0,22]	<0,0001
Объем боковых желудочков, см ³	29,26 [20,05;40,8]	13,78 [10,83;16,86]	<0,0001

ИКО – интракраниальный объем, ЦСЖ – цереброспинальная жидкость.

Анализ тех же показателей внутри группы ЦМА в зависимости от выраженности ГИБВ представлен в Таблице 3.13.

Таблица 3.13. Сопоставительный анализ основных интракраниальных волюмометрических показателей у пациентов с разной выраженностью ГИБВ.

Показатель	Фазекас 1 (n=19) медиана [Q25%;Q75%]	Фазекас 2 (n=45) медиана [Q25%;Q75%]	Фазекас 3 (n=109) медиана [Q25%;Q75%]	p, ANOVA	p, post-hoc
ГИБВ, см ³	2,92 [1,45;4,96]	11,86 [8,84;16,13]	42,86 [30,71;66,39]	<0,0001	Ф3>Ф1, p<0,0001 Ф3>Ф2, p<0,0001
Объем мозга/ИКО	0,71 [0,69;0,75]	0,73 [0,69;0,78]	0,73 [0,69;0,75]	Не значимо	
Серое вещество/ИКО	0,41 [0,39;0,43]	0,42 [0,38;0,43]	0,41 [0,38;0,42]	Не значимо	
Белое вещество/ИКО	0,31 [0,29;0,32]	0,33 [0,3;0,35]	0,32 [0,29;0,35]	Не значимо	
ЦСЖ/ИКО	0,29 [0,25;0,31]	0,26 [0,22;0,29]	0,28 [0,25;0,32]	<0,0001	Ф3>Ф2, p=0,008
Объем боковых желудочков, см ³	17,46 [12,36;20,21]	24,61 [16,62;29,76]	36,12 [25,9;48,56]	<0,0001	Ф3>Ф1, p<0,0001 Ф3>Ф2, p<0,0001

ИКО – интракраниальный объем, ЦСЖ – цереброспинальная жидкость, Q – квартиль.

Сопоставительный анализ интракраниальных волюмометрических показателей при ЦМА показал, что пациенты группы Фазекас 3 имеют больший объем ГИБВ и боковых желудочков по сравнению с группами Фазекас 1 и 2 (p<0,0001), а также увеличение объема ликвора (ЦСЖ/ИКО) по сравнению с группой Фазекас 2. Значимых отличий по объему головного мозга и отдельно СВ и БВ между данными группами получено не было.

Морфометрия коры полушарий большого мозга: анализ объемов регионов

При оценке объема коры отдельных регионов полушарий большого мозга в зависимости от степени тяжести ГИБВ при помощи метода повоксельной морфометрии (ПВМ) отмечались значимые различия (p<0,05) в уменьшении объема коры (Рисунок 3.6):

1) в группе Фазекас 3 по сравнению с группой Фазекас 2 в следующих регионах:

- гиппокамп (R, L)
- ангулярная извилина (R)
- покрышка – центральные, лобные и теменные отделы (R, L)
- нижняя лобная извилина, орбитальная часть (R)
- средняя лобная извилина (R, L)
- задние отделы поясной извилины (R)
- прецентральная извилина (R, L)

2) в группе Фазекас 3 по сравнению с группой Фазекас 1 в следующих регионах:

- гиппокамп (R)
- покрышка – центральные и лобные отделы (R, L), теменные отделы (L)
- надкраевая извилина (L)

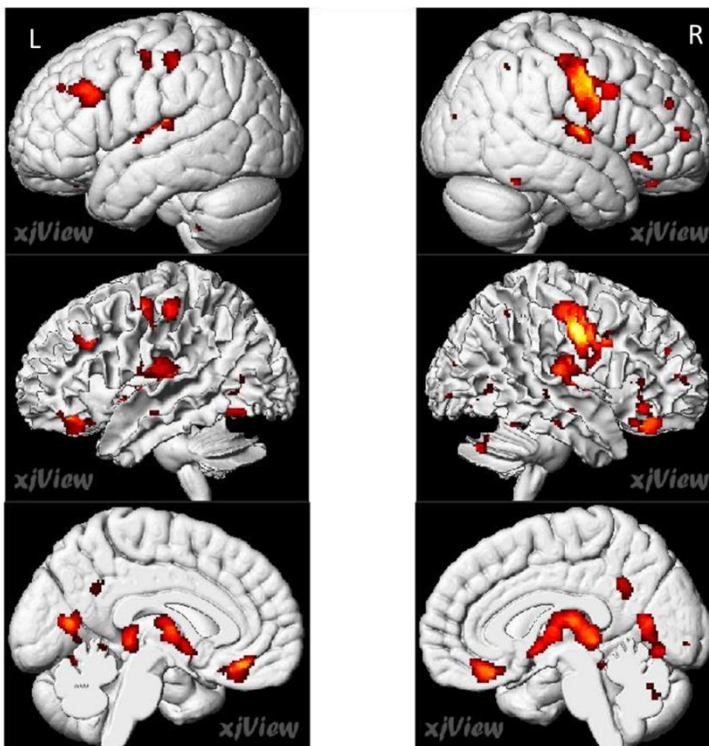


Рисунок 3.6. Визуальное отображение результатов повоксельной морфометрии после статистического анализа изображений групп Фазекас 2 и Фазекас 3 в программе SPM12 с выделением красно-желтой градацией цвета регионов со значимо большим объемом серого вещества в группе Фазекас 2. (FWE, $p_{\text{corr}} < 0,05$). L – левое полушарий, R – правое полушарие.

Результаты цифровых измерений объемов отдельных областей коры полушарий большого мозга были проанализированы методом бинарной логистической регрессии, чтобы ответить на вопрос, атрофия каких отделов полушарий большого мозга максимально точно характеризует общее бремя ЦМА и имеет высокую предсказательную способность в отношении тяжелого поражения головного мозга. В Таблице 3.14 приведена характеристика построенной модели.

Таблица 3.14. Характеристика предиктивной модели общего бремени ЦМА по объемам отдельных регионов коры полушарий большого мозга.

Предикторы	В	р
Амигдала, L	8,512	0,0001
Лобная покрывка, L	-3,572	0,010
Средние отделы поясной извилины, R	-1,902	0,001
Предклинье, R	0,565	0,020
Теменная покрывка, L	-2,689	0,001
Нижняя лобная извилина (треуг часть), R	1,997	0,007

В – коэффициент, на который нужно умножить параметр предиктора для расчета линейной функции экспоненты в анализе вероятности развития выраженного поражения головного мозга у пациентов с ЦМА, L – левое полушарие, R – правое полушарие.

В отношении показателей, показавших высокую предсказательную способность при бинарной логистической регрессии, был проведен ROC-анализ для уточнения их пороговых величин (Таблица 3.15, Рисунок 3.7).

Таблица 3.15. Пороговые величины объемов областей коры полушарий большого мозга, ассоциированных с максимальным бременем ЦМА, и характеристики площади под кривой (ROC-анализ).

	Амигдала, L 0,87 см ³	Лобная покрышка, L 1,27 см ³	Средние отделы поясной извилины, R 3,39 см ³	Предклинье, R 8,67 см ³	Теменная покрышка, L 1,59 см ³	Нижняя лоб. извилины (треуг. часть), R 2,61 см ³
Площадь под кривой	0,628	0,616	0,596	0,580	0,629	0,584
95% ДИ, границы	0,545- 0,711	0,532-0,700	0,510-0,682	0,494-0,666	0,546- 0,712	0,499-0,669
Станд ошибка	0,042	0,043	0,044	0,044	0,042	0,043
p	0,004	0,009	0,03	0,070	0,003	0,056
Чувствительность	61%	66%	62%	61%	58%	59%
Специфичность	62%	57%	57%	53%	64%	53%
Сумма чув-ти и спец-ти (Йоден)	1,225	1,231	1,187	1,138	1,218	1,125

Среднее качество модели показали три из шести регионов – амигдала слева (площадь под кривой составила 0,628, ДИ – 0,5 – 0,7), лобная покрышка слева (AUC 0,616, ДИ – 0,5-0,7) и теменная покрышка слева (AUC 0,629, ДИ 0,5-0,7) с максимальными параметрами Йодена для амигдалы слева (1,225 – чувствительность 61%, специфичность 62%) для порога 0,87 см³.

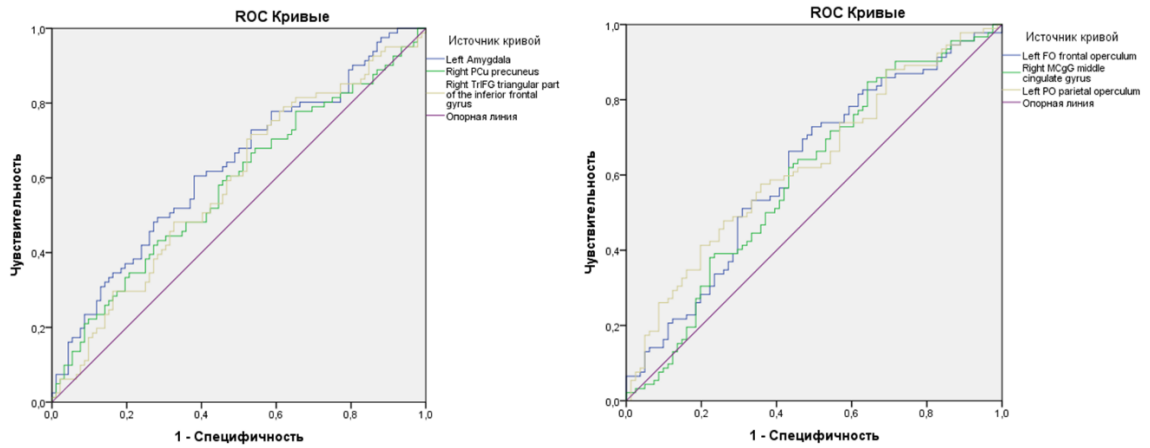


Рисунок 3.7. ROC-кривая участков коры полушарий большого мозга, изменения объема которых ассоциированы с риском максимального балла бремени ЦМА; левый рисунок – для амигдалы слева, предклинья справа и треугольной части нижней лобной извилины справа, правый рисунок – для средних отделов поясной извилины справа, frontal и parietal operculum слева.

Морфометрия коры полушарий большого мозга: анализ толщины коры

Проводился сравнительный анализ толщины коры отдельных регионов полушарий большого мозга для групп с разной выраженностью ГИБВ и ее отсутствием (группа контроля) методом поверхностной морфометрии (ПМ). В результате анализа с межгрупповыми сравнениями было показано, что в подавляющем большинстве оцениваемых регионов имеет место значимое уменьшение толщины коры в группе Фазекас 3 по сравнению с остальными группами (Таблица 3.16).

Таблица 3.16. Сопоставительный анализ толщины коры отдельных регионов полушарий большого мозга у пациентов с разной выраженностью ГИБВ или с ее отсутствием (группа нормы).

Область	Норма (n=47) толщ. коры, мм			Ф1 (n=19) Толщ. коры, мм			Ф2 (n=45) Толщ. коры, мм			Ф3 (n=109) Толщ. коры, мм		
	Me	Q25	Q75	Me	Q 25	Q75	Me	Q 25	Q75	Me	Q 25	Q 75
Передн поясн изв, R	2,38	2,21	2,50	2,39*	2,33	2,53	2,28	2,13	2,41	2,20*	1,98	2,35
Ср лобн изв (задн отд), L	2,52	2,43	2,59	2,53	2,45	2,63	2,49	2,42	2,55	2,35	2,25	2,47
Ср лобн изв (задн отд), R	2,51	2,42	2,62	2,53	2,49	2,61	2,48	2,39	2,57	2,37	2,25	2,45

Продолжение Таблицы 3.16.

Клин, L	1,92	1,85	2,01	1,89	1,79	1,99	1,91	1,82	1,96	1,81	1,70	1,87
Клин, R	1,94	1,86	2,07	1,96	1,87	2,00	1,93	1,85	2,00	1,83	1,75	1,90
Нижн тем долька, L	2,39	2,35	2,46	2,46	2,38	2,50	2,40	2,35	2,44	2,25	2,16	2,36
Нижн тем долька, R	2,42	2,34	2,48	2,47	2,40	2,51	2,41	2,37	2,49	2,27	2,20	2,39
Перешеек поясн изв, L	2,39	2,29	2,52	2,42	2,35	2,60	2,37	2,24	2,45	2,19	2,11	2,33
Перешеек поясн изв, R	2,33	2,25	2,45	2,36	2,29	2,48	2,32	2,19	2,42	2,14	1,99	2,27
Средн темен изв, L	2,70	2,62	2,76	2,75	2,65	2,80	2,66	2,59	2,76	2,55	2,45	2,64
Средн темен изв, R	2,77	2,71	2,85	2,78	2,71	2,86	2,76	2,68	2,86	2,61	2,54	2,72
Парагиппокамп, L	2,39	2,26	2,47	2,34	2,24	2,51	2,31	2,21	2,40	2,22	2,05	2,37
Парацентр отделы, L	2,27	2,18	2,34	2,14	2,06	2,27	2,17*	2,01	2,31	2,09	1,91	2,26
Парацентр отделы, R	2,29	2,20	2,34	2,16	2,06	2,28	2,19*	2,11	2,35	2,10	1,95	2,24
Нижн лоб изв (П), L	2,55	2,43	2,61	2,57	2,42	2,70	2,52	2,42	2,60	2,35	2,27	2,45
Нижн лоб изв (П), R	2,53	2,44	2,65	2,61	2,52	2,71	2,53	2,41	2,61	2,37	2,27	2,47
Нижн лоб изв (О), L	2,51	2,44	2,61	2,54	2,46	2,61	2,48	2,38	2,60	2,39	2,26	2,51
Нижн лоб изв (О), R	2,57	2,43	2,72	2,56	2,50	2,68	2,52	2,40	2,64	2,41	2,33	2,53
Нижн лоб изв (Т), L	2,44	2,33	2,50	2,45	2,27	2,50	2,36	2,29	2,44	2,24	2,14	2,32
Нижн лоб изв (Т), R	2,45	2,35	2,54	2,49	2,41	2,56	2,42	2,34	2,50	2,30	2,17	2,37
Постцентр изв, L	2,03	1,95	2,09	1,99	1,81	2,08	1,97*	1,92	2,06	1,89	1,80	1,97
Постцентр изв, R	2,02	1,93	2,12	2,01	1,87	2,07	1,98*	1,91	2,02	1,88	1,81	1,95
Задн отделы поясн изв, L	2,37	2,31	2,45	2,37	2,32	2,49	2,33	2,23	2,41	2,24	2,15	2,34
Задн отделы поясн изв, R	2,31	2,26	2,40	2,37	2,28	2,40	2,28	2,15	2,37	2,19	2,05	2,25
Прецентр изв, L	2,36	2,25	2,43	2,18	2,10	2,40	2,25*	2,16	2,35	2,14	2,00	2,29
Прецентр изв, R	2,31	2,23	2,42	2,20	2,06	2,31	2,18*	2,08	2,32	2,11	1,97	2,24
Предклинье, L	2,33	2,26	2,39	2,40	2,29	2,43	2,36	2,28	2,41	2,25	2,16	2,34
Предклинье, R	2,35	2,28	2,44	2,41	2,35	2,48	2,37	2,31	2,44	2,27	2,18	2,34
Перед отделы поясн изв, R	2,55	2,49	2,62	2,63*	2,51	2,76	2,52	2,42	2,61	2,50	2,40	2,61
Ср лобн изв (пер отд), L	2,56	2,48	2,65	2,40	2,26	2,44	2,33	2,28	2,41	2,22	2,12	2,30
Ср лобн изв (пер отд), R	2,37	2,28	2,44	2,37	2,30	2,48	2,33	2,27	2,40	2,22	2,11	2,32
Верх лобн изв, L	2,36	2,28	2,44	2,64	2,56	2,76	2,63	2,52	2,69	2,48	2,38	2,57
Верх лобн изв, R	2,61	2,56	2,70	2,64	2,60	2,74	2,60	2,49	2,71	2,49	2,40	2,59
Верх тем долька, L	2,63	2,57	2,70	2,26	2,19	2,30	2,23	2,16	2,30	2,13	2,04	2,23
Верх тем долька, R	2,18	2,12	2,29	2,25	2,21	2,30	2,20	2,14	2,29	2,13	2,05	2,20
Верх вис изв, L	2,18	2,12	2,26	2,65	2,55	2,73	2,62	2,54	2,71	2,49	2,39	2,59
Верх вис изв, R	2,68	2,56	2,77	2,72	2,62	2,76	2,69	2,59	2,78	2,57	2,45	2,64
Надкраев изв, L	2,73	2,62	2,85	2,51	2,39	2,55	2,42	2,34	2,49	2,24	2,16	2,35
Надкраев изв, R	2,44	2,36	2,50	2,50	2,38	2,55	2,41	2,36	2,50	2,25	2,16	2,36
Островок, R	2,47	2,36	2,53	3,13	3,00	3,26	3,04	2,93	3,10	2,86	2,70	3,03
Островок, L	3,08	2,99	3,21	3,07	2,99	3,23	3,01	2,89	3,16	2,88	2,74	3,05

Указаны области, где толщина коры в группе Ф3 значимо ($p < 0,05$) отличалась от каждой из групп сравнения (норма, Ф1, Ф2). Для единичных областей отличия для Ф3 были не со всеми остальными группами Фазекас, а между Ф3 и Ф1 или Ф3 и Ф2 – в этом случае группа Фазекас со значимым от Ф3 отличием выделялась звездочкой. Статистически значимые различия между группами Ф3 и нормы отмечались для всех указанных областей. Ме – медиана, Q – квартиль, R

– правое полушарие, L- левое полушарие, для нижней лобной извилины закодированы три ее части: П – покрышечная, Т – треугольная, О – орбитальная.

Помимо анализа цифровых показателей, проводился аналогичный анализ непосредственно самих МР-изображений, подтвердивший данные, указанные в Таблице 3.16. Визуальная иллюстрация разницы в толщине коры между группами Фазекас 2 и Фазекас 3 на основании анализа изображений в программе САТ12 представлена на Рисунке 3.8, где желто-красным спектром закодированы области с максимальным значимым истончением коры в группе Фазекас 3.

Из Рисунка 3.8 видно, что максимальная разница в толщине коры для групп Фазекас 2 и Фазекас 3 отмечается в области средних лобных извилин и в височно-теменных областях, а также в задних отделах поясных извилин и в медиальных отделах лобных долей. При этом если проводить попарное сравнение изображений групп с разной выраженностью ГИБВ, то можно отметить, что значимой (FWE, $p_{corr} < 0,05$) разницы толщины коры между пациентами группы Фазекас 1 и контролем не было получено, в группе Фазекас 2 максимально выраженные изменения по сравнению с группой контроля отмечались в центрально-передних и центрально-задних отделах правой поясной извилины (Рисунок 3.9). По мере прогрессирования выраженности ГИБВ изменения между пациентами с ЦМА и стадией Фазекас 3 по сравнению с группой контроля затрагивают более обширные регионы коры (Рисунок 3.9), с максимальными изменениями в тех же регионах, что мы видели при сравнении групп Фазекас 2 и Фазекас 3: в области средних лобных извилин и в височно-теменных областях, а также в задних отделах поясных извилин и в медиальных отделах лобных долей.

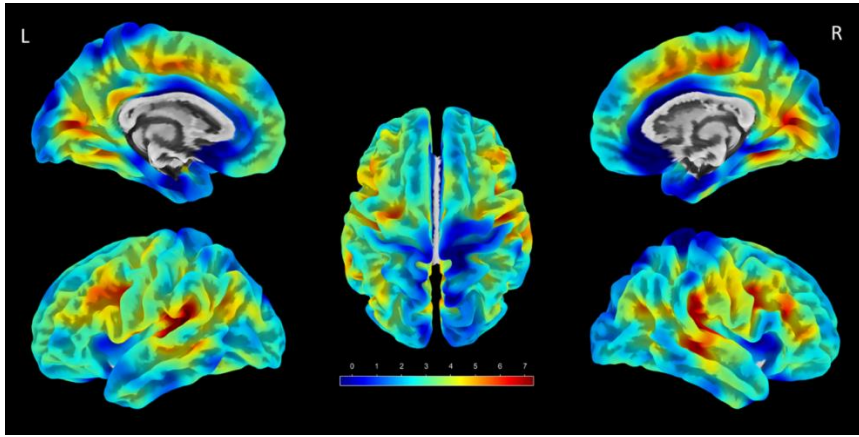


Рисунок 3.8. Визуальное отображение результатов поверхностной морфометрии после статистического анализа изображений групп Фазекас 2 и Фазекас 3 в программе САТ12 с выделением красно-желтой градацией цвета регионов со значимо большими различиями толщины коры между группами (уменьшением толщины коры по отношению к группе Фазекас 3) (FWE, $p_{\text{corr}} < 0,05$). L – левое полушарие, R – правое полушарие.

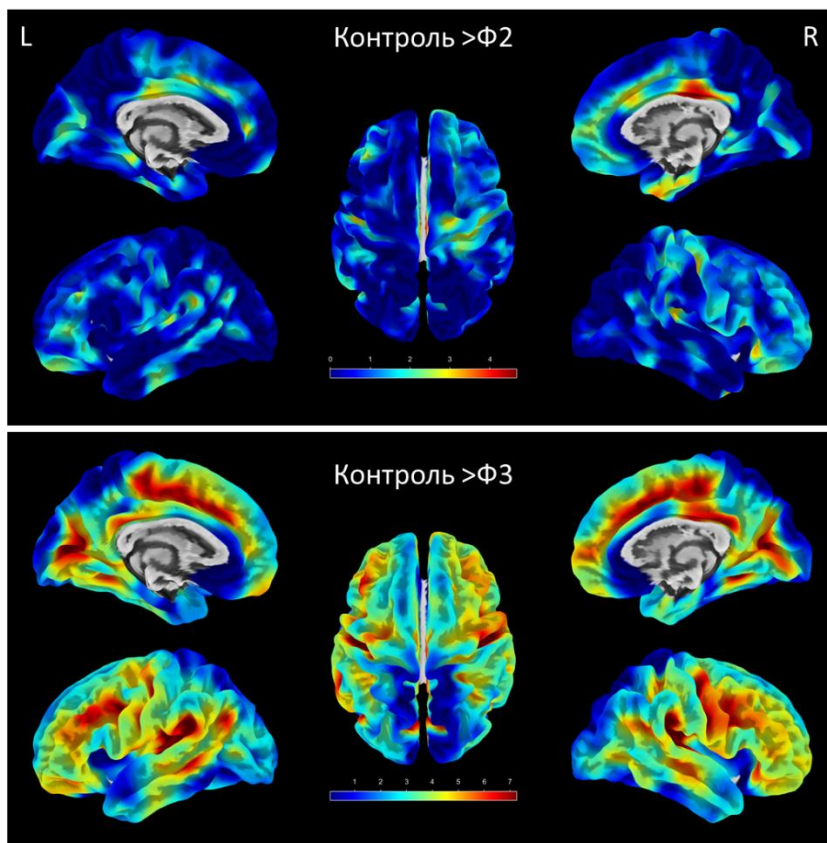


Рисунок 3.9. Визуальное отображение результатов поверхностной морфометрии после статистического анализа изображений групп контроля и Фазекас 2 (наверху) и контроля и Фазекас 3 (внизу) в программе САТ12 с выделением красно-желтой градацией цвета (согласно шкале) регионов со значимо большими различиями толщины коры между группами (FWE, $p_{\text{corr}} < 0,05$). L – левое полушарие, R – правое полушарие.

Результаты цифровых измерений толщины отдельных областей коры полушарий большого мозга были проанализированы методом бинарной логистической регрессии, чтобы ответить на вопрос, атрофия каких отделов коры полушарий большого мозга максимально точно характеризует общее бремя ЦМА и имеет высокую предсказательную способность в отношении тяжелого поражения головного мозга. В Таблице 3.17 приведена характеристика построенной модели.

Таблица 3.17. Характеристика предиктивной модели общего бремени ЦМА по толщине отдельных регионов коры полушарий большого мозга.

Предикторы	В	р
Задн отд средн лобн изв, L	-5,501	0,015
Клин, R	8,201	0,000
Перешеек поясн изв, R	-3,079	0,011
Парацентр долька, L	-2,874	0,027
Нижн лобн изв, покрышечная часть, R	-11,268	0,000
Нижн лобн изв, орбитальная часть, R	6,001	0,004

В – коэффициент, на который нужно умножить параметр предиктора для расчета линейной функции экспоненты в анализе вероятности развития выраженного поражения головного мозга у пациентов с ЦМА, R – правое полушарие, L – левое полушарие большого мозга.

В отношении показателей, показавших высокую предсказательную способность при бинарной логистической регрессии, был проведен ROC-анализ для уточнения их пороговых величин (Таблица 3.18, Рисунок 3.10).

Лучшие характеристики с очень хорошим и хорошим качеством модели показали области нижней лобной извилины (покрышечная часть) справа (площадь под кривой составила 0,801, ДИ – 0,7– 0,9), задние отделы средней лобной извилины слева (площадь под кривой составила 0,779, ДИ – 0,7-0,9) и область перешейка поясной извилины справа (площадь под кривой 0,730, ДИ 0,7-0,8), что свидетельствует о хорошей предсказательной способности толщины коры в данных областях в прогнозировании максимальных изменений головного мозга при ЦМА с пороговым значением 2,38 мм (чувствительность 85%, специфичность

65%), 2,4 мм (чувствительность 76%, специфичность 72%), и 2,21 мм (чувствительность 66%, специфичность 65%), соответственно.

Таблица 3.18. Пороговые величины толщины коры областей полушарий большого мозга, ассоциированных с максимальным бременем ЦМА, и характеристики площади под кривой (ROC-анализ).

	Перешеек поясной извилины, R 2,21 мм	Задние отделы средней лобной изв, L 2,4 мм	Парацен- тральная долька, L 2,10 мм	Клин, R 1,87 мм	Нижняя лобная извилина, покрыш. часть, R 2,38 мм	Нижняя лоб. извилина, орбит. часть, R 2,47 мм
Площадь под кривой	0,730	0,779	0,644	0,586	0,801	0,617
95% ДИ, границы	0,656-0,804	0,709-0,850	0,561- 0,727	0,501- 0,672	0,735-0,867	0,534-0,700
Стандартная ошибка	0,038	0,036	0,042	0,044	0,034	0,043
p	0,0001	0,0001	0,001	0,050	0,0001	0,008
Чувствительность	66%	76%	66%	60%	85%	59%
Специфичность	65%	72%	58%	61%	65%	62%
Сумма чув-ти и спец- ти (Йоден)	1,317	1,477	1,243	1,203	1,602	1,204

L – левое полушарие большого мозга, R – правое полушарие большого мозга

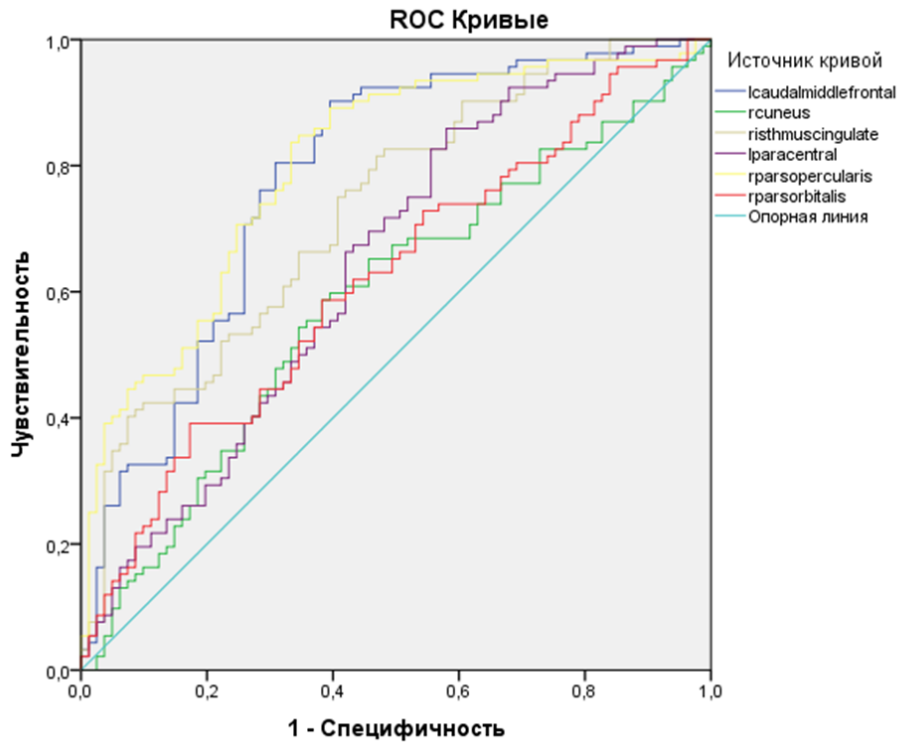


Рисунок 3.10. ROC-кривая участков коры полушарий большого мозга, изменения толщины которых ассоциированы с риском максимальных изменений головного мозга по баллам общего бремени ЦМА.

3.3.2. МР-волюмометрия и морфометрия в зависимости от МРТ-типа ЦМА

Анализ основных типов кластеров

Сопоставительный анализ по основным интракраниальным волюмометрическим показателям для кластеров по итогам анализа качественных показателей ЦМА показал значимые различия для объема ЦСЖ и боковых желудочков ($p < 0,05$) с достоверным их расширением для Ф3-1 кластера, а также достоверно больший объем ГИБВ для этого же кластера ($p < 0,0001$) (Таблица 3.19).

При анализе объемов отдельных участков коры полушарий большого мозга были выявлены зоны, преимущественно в составе лимбической системы, где объем серого вещества для кластера Ф3-1 был значимо меньше, чем для кластера Ф3-2

(Таблица 3.19), тогда как при анализе изображений кластеров в SPM12 были показаны достоверно значимые различия (FWE, $p_{corrected} < 0,05$) для области покрышки/задних отделов островка, больше слева (координаты центра кластера слева $[-38 -21 14]$, объем 419 вокселей, справа – $[36 22 15]$, объем 14 вокселей (Рисунок 3.11).

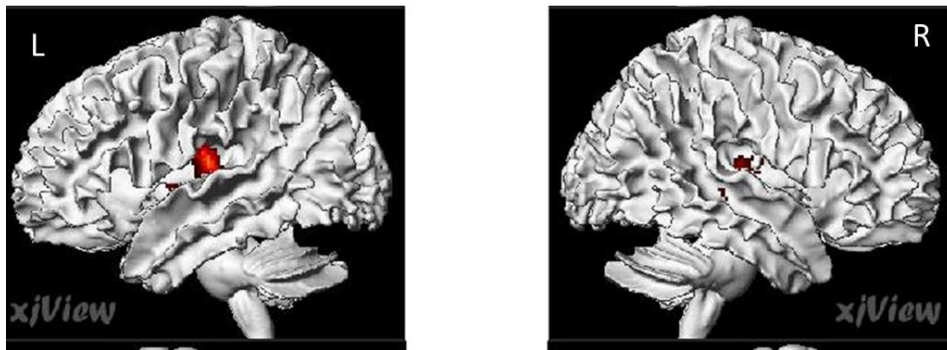


Рисунок 3.11. Различия для кластеров Ф3-1 и Ф3-2 по объему серого вещества (кластер 1 < кластер 2) – указаны красным цветом, FWE, $p_{corr} < 0,05$. L – левое полушарие большого мозга, R – правое полушарие большого мозга.

Таблица 3.19. Сопоставительный анализ общих объемов головного мозга и объемов отдельных регионов коры (показавших $p < 0,05$) полушарий большого мозга между кластерами ЦМА.

Область	Кластер 1 (n=64)			Кластер 2 (n=42)			P
	Медиана	Q 25	Q75	Медиана	Q 25	Q75	
ГИБВ, см ³	57,69	33,87	78,25	33,10	24,69	44,36	0,000
ЦСЖ/ИКО	0,29	0,26	0,32	0,26	0,24	0,30	0,028
Объем боковых желудочков, см ³	40,53	33,20	55,18	25,35	18,74	40,28	0,000
Амигдала, R, см ³	0,82	0,75	0,90	0,89	0,82	0,97	0,001
Амигдала, L, см ³	0,83	0,78	0,90	0,88	0,83	0,98	0,001
Гиппокамп, R, см ³	3,01	2,78	3,27	3,11	2,87	3,4	0,029
Предклинье, R, см ³	8,44	7,88	9,27	8,95	8,12	9,8	0,042
Парагиппокамп изв, R, см ³	2,70	2,61	2,81	2,94	2,7	3,17	0,002
Парагиппокамп изв, L, см ³	2,80	2,63	2,93	3,01	2,81	3,25	0,000
Верхняя височная изв, R, см ³	5,42	5,11	5,80	5,67	5,04	6,24	0,026

ИКО – интракраниальный объем. Q – квартиль, ЦСЖ – цереброспинальная жидкость, R – правое полушарие, L – левое полушарие большого мозга.

При оценке толщины коры в отдельных регионах между кластерами были показаны множественные зоны статистически значимого различия толщины коры между кластерами ($\Phi 3-2 > \Phi 3-1$) (Таблица 3.20), причем по данным анализа данных в программе SAT12 (Рисунок 3.12) хорошо визуализируются зоны, где различия были максимальными ($p < 0,0005$, в порядке убывания значимости): задние отделы поясных извилин, покрышечная часть нижних лобных извилин, надкраевые извилины, верхние лобные извилины, нижняя париетальная доля слева, задние отделы средних лобных извилин.

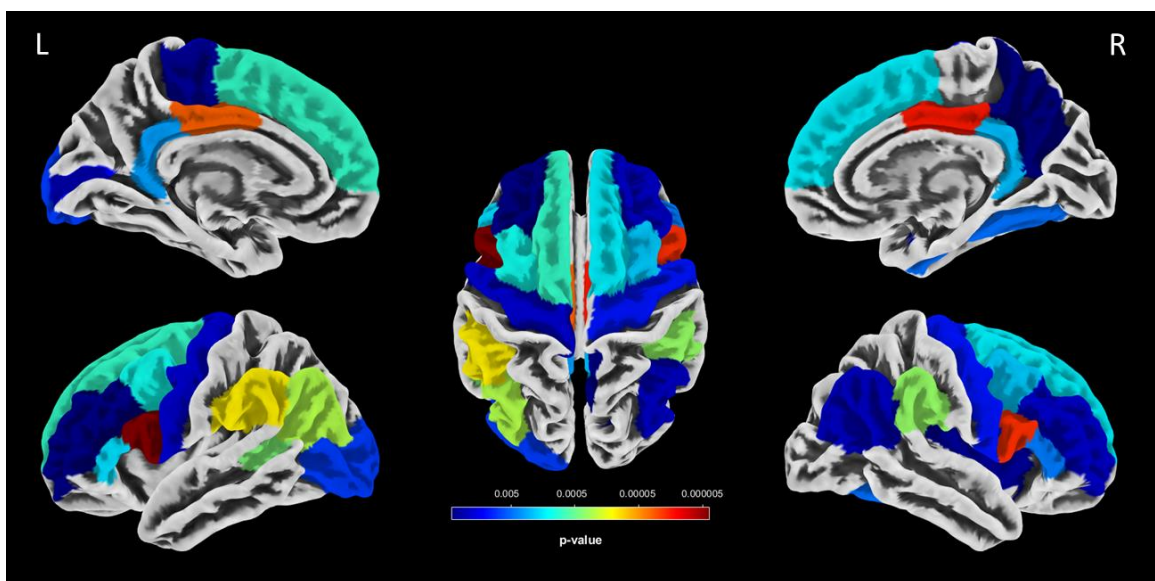


Рисунок 3.12. Области с наиболее значимой разницей в толщине коры между кластерами $\Phi 3-1$ и $\Phi 3-2$ группы ЦМА по результатам статистического анализа данных поверхностной морфометрии в программе SAT12 (зоны максимальной разницы в толщине коры ($\Phi 3-2 > \Phi 3-1$) указаны красно-оранжево-желтым спектром).

Таблица 3.20. Сопоставительный анализ толщины коры отдельных областей полушарий большого мозга между кластерами ЦМА (для регионов с $p < 0,05$).

Область	Кластер Ф3-1 (n=64) Толщина коры, мм			Кластер Ф3-2 (n=42) Толщина коры, мм			p
	Медиана	Q 25	Q75	Медиана	Q 25	Q75	
Передн поясн изв, L	2,16	2,03	2,30	2,31	2,13	2,45	0,03
Передн поясн изв, R	2,11	1,97	2,27	2,27	2,08	2,50	0,008
Ср лобн изв (задн отд), L	2,28	2,21	2,37	2,44	2,37	2,52	0,000
Ср лобн изв (задн отд), R	2,30	2,22	2,42	2,43	2,36	2,50	0,000
Нижн тем долька, L	2,20	2,13	2,28	2,32	2,24	2,46	0,000
Нижн тем долька, R	2,24	2,17	2,34	2,35	2,25	2,46	0,000
Перешеек поясн изв, L	2,17	2,07	2,22	2,32	2,18	2,42	0,000
Перешеек поясн изв, R	2,07	1,94	2,22	2,26	2,11	2,31	0,000
Средн темен изв, L	2,53	2,42	2,62	2,59	2,51	2,73	0,000
Средн темен изв, R	2,60	2,51	2,69	2,65	2,59	2,77	0,000
Парагиппокамп, L	2,18	2,03	2,33	2,26	2,13	2,46	0,05
Парагиппокамп, R	2,33	2,20	2,47	2,42	2,30	2,62	0,015
Парацентр долька, L	2,05	1,88	2,23	2,15	1,98	2,30	0,018
Нижн лобн изв (П), L	2,29	2,23	2,38	2,42	2,34	2,53	0,000
Нижн лобн изв (П), R	2,31	2,22	2,40	2,45	2,38	2,52	0,000
Нижн лобн изв (О), L	2,37	2,24	2,49	2,44	2,31	2,56	0,006
Нижн лобн изв (О), R	2,39	2,29	2,53	2,44	2,37	2,56	0,031
Нижн лобн изв (Т), L	2,22	2,12	2,26	2,30	2,24	2,41	0,000
Нижн лобн изв (Т), R	2,22	2,15	2,33	2,35	2,30	2,44	0,000
Постцентр изв, L	1,84	1,78	1,93	1,94	1,87	2,00	0,02
Задн отделы поясн изв, L	1,87	1,79	1,97	1,91	1,83	1,95	0,000
Задн отделы поясн изв, R	2,18	2,09	2,28	2,33	2,25	2,37	0,000
Прецентр изв, L	2,08	1,98	2,21	2,25	2,15	2,32	0,019
Прецентр изв, R	2,11	1,97	2,25	2,20	2,06	2,33	0,029
Предклинье, L	2,07	1,92	2,20	2,18	2,00	2,26	0,019
Предклинье, R	2,22	2,15	2,31	2,28	2,24	2,37	0,003
Перед отделы поясн изв, R	2,47	2,38	2,60	2,55	2,47	2,71	0,024
Ср лобн изв (пер отд), L	2,19	2,10	2,25	2,28	2,20	2,35	0,000
Ср лобн изв (пер отд), R	2,17	2,09	2,24	2,29	2,20	2,35	0,000
Верх лобн изв, L	2,43	2,35	2,53	2,54	2,46	2,64	0,000
Верх лобн изв, R	2,45	2,36	2,54	2,55	2,48	2,62	0,000
Верх тем долька, L	2,10	2,00	2,23	2,19	2,11	2,25	0,003
Верх тем долька, R	2,12	2,01	2,18	2,16	2,09	2,24	0,014
Верх вис изв, L	2,47	2,37	2,54	2,51	2,42	2,62	0,049
Надкраев изв, L	2,20	2,13	2,27	2,33	2,26	2,42	0,000
Надкраев изв, R	2,21	2,13	2,28	2,35	2,25	2,44	0,000
Островок, R	2,82	2,67	2,97	2,97	2,73	3,11	0,005
Островок, L	2,81	2,67	2,99	2,93	2,79	3,10	0,006

Q – квартиль, R – правое полушарие большого мозга, L – левое полушарие большого мозга, П – покрывающая часть, О – орбитальная часть, Т – треугольная часть.

Анализ подтипов кластеров

При сравнении количественных характеристик подтипов в Ф3-1 кластере отмечались значимые различия в нескольких областях (Таблица 3.21), в частности, отмечалось некоторое увеличение объема ГИБВ для подтипа Ф3-1-1, уменьшение объема коры в средних отделах поясной извилины слева ($p=0,032$), парацентральной дольке слева, дополнительной моторной коре справа. По толщине коры различия были минимальны и затрагивали зоны в правом полушарии большого мозга – треугольную часть нижней лобной извилины, среднюю лобную извилину, где толщина коры была несколько меньше для Ф3-1-2 ($p = 0,028$ и $0,043$, соответственно).

Таблица 3.21. Сравнение объема белого вещества, объемов и толщины коры отдельных регионов полушарий большого мозга между подтипами Ф3-1 кластера у пациентов с ЦМА (для областей с $p<0,05$).

Область	Подтип Ф3-1-1 (n=42)			Подтип Ф3-1-2 (n=22)			P
	Медиана	Q 25	Q75	Медиана	Q 25	Q75	
БВ/ИКО	0,33	0,30	0,35	0,31	0,28	0,32	0,032
Средн отделы поясн изв, L, см ³	3,19	2,87	3,46	3,39	3,19	3,56	0,048
Медиал отд постцентр изв, L, см ³	0,79	0,69	0,85	0,86	0,77	1,03	0,008
Медиал отд предцентр изв, L, см ³	1,93	1,72	2,17	2,15	1,96	2,29	0,034
Доп моторн кора, R, см ³	4,13	3,89	4,58	4,54	4,09	4,89	0,039
Средн лобн извл (кауд), R, мм	2,33	2,24	2,43	2,26	2,12	2,37	0,028
Треуг часть нижн лобн изв, R, мм	2,24	2,17	2,35	2,17	2,10	2,30	0,043

БВ – белое вещество, L – левое полушарие большого мозга, R – правое полушарие большого мозга, Q - квартиль

При аналогичном сравнении подтипов для кластера 2 отмечались значимые ($p<0,05$) отличия в виде:

- в группе Ф3-2-1 - БОльших значений общего объема ГИБВ, объема белого вещества, а также толщины передних отделов поясной извилины справа;

- в группе Ф3-2-2 – БОльшей толщины коры парацентральной дольки слева.

3.3.3. МР-волюмометрия и морфометрия и тяжесть когнитивных расстройств

Волюмометрия основных интракраниальных компонентов

Проводилось сопоставление основных интракраниальных объемных характеристик при разной тяжести когнитивных расстройств (Таблица 3.22).

Таблица 3.22. Сопоставительный анализ интракраниальных волюмометрических показателей у пациентов с ЦМА разной степени тяжести когнитивных расстройств.

Показатель	Отсутствие КР (n=47) медиана [Q25%;Q75%]	Субъект р-ва (n=54) медиана [Q25%;Q75%]	УКР (n=78) медиана [Q25%;Q75%]	Деменция (n=41) медиана [Q25%;Q75%]	p, ANOVA	p, post-hoc
ГИБВ, см ³	-	20,84 [9,12;39,67]	30,61 [12,07;43,98]	50,87 [28,34;78,55]	<0,0001	Д>УКР, p<0,0001 Д>СубКР, p<0,0001
Объем мозга/ИКО	0,8 [0,77;0,81]	0,73 [0,7;0,78]	0,73 [0,69;0,75]	0,7 [0,68;0,74]	<0,0001	норма>СубКР, p<0,0001 норма>УКР, p<0,0001 норма>Д, p<0,0001
Серое вещество/ИКО	0,44 [0,43;0,46]	0,41 [0,39;0,43]	0,41 [0,38;0,42]	0,4 [0,38;0,42]	<0,0001	норма>СубКР, p<0,0001 норма>УКР, p<0,0001 норма>Д, p<0,0001
Белое вещество/ИКО	0,35 [0,34;0,37]	0,33 [0,3;0,35]	0,32 [0,29;0,34]	0,32 [0,29;0,34]	<0,0001	норма>СубКР, p<0,0001 норма>УКР, p<0,0001 норма>Д, p<0,0001
ЦСЖ/ИКО	0,2 [0,18;0,22]	0,27 [0,22;0,3]	0,27 [0,25;0,30]	0,31 [0,28;0,34]	<0,0001	СубКР>норма, p<0,0001 УКР>норма, p<0,0001 Д>норма, p<0,0001 Д>СубКР, p<0,0001
Объем боковых желудочков, см ³	13,76 [10,68;16,83]	24,4 [16,18;32,08]	28,48 [20,21;40,51]	42,36 [33,02;57,34]	<0,0001	СубКР>норма, p<0,0001 УКР>норма, p<0,0001 Д>норма, p<0,0001 Д>СубКР, p<0,0001

ИКО – интракраниальный объем, Q – квартиль, КР – когнитивные расстройства, УКР – умеренные когнитивные расстройства

Было показано, что среди пациентов по показателям ЦСЖ значимые (p<0,0001) отличия получены только между группами деменции и субъективных КР с увеличением объема боковых желудочков и объема ЦСЖ при деменции. Что касается разницы между объемами самого головного мозга (общий объем, СВ, БВ), то значимые различия отмечались только между группой нормы и пациентами с разной выраженностью КР, но не внутри групп пациентов. По объему ГИБВ

отмечались значимые различия для между группами с деменцией и УКР, деменцией и СубКР ($p < 0,0001$).

Морфометрия коры полушарий большого мозга: анализ объемов регионов

При попарном сравнении *группы контроля* с *группами УКР* и *деменции* методом повоксельной морфометрии были получены значимые ($p < 0,05$) отличия во многих областях интереса (в обоих полушариях большого мозга: гиппокампы, передние и средние отделы поясных извилин, покрышка, медиальные отделы лобных долей, средние и верхние лобные извилины, средние височные извилины, передние и задние отделы островка, пре- и постцентральный извилины, надкраевые извилины; орбитальная часть нижней лобной извилины справа, верхняя височная извилина слева) (Рисунок 3.13).

Немаловажно, что отмечалась статистически значимая разница между объемами коры отдельных регионов при сопоставлении *группы контроля* и *группы субъективных КР*, у последних были уменьшены в объеме следующие регионы коры:

- передние и средние отделы поясной извилины (L)
- покрышка – центральные, лобные и теменные отделы (R, L)
- медиальные отделы лобной доли (R)
- верхняя лобная извилина (R, L)
- средняя височная извилина (R)
- прецентральная и постцентральная извилина (R, L)

Наибольшее число попарных различий между группами показали регионы: передние отделы островка слева, центральные и лобные отделы покрышки с обеих сторон.

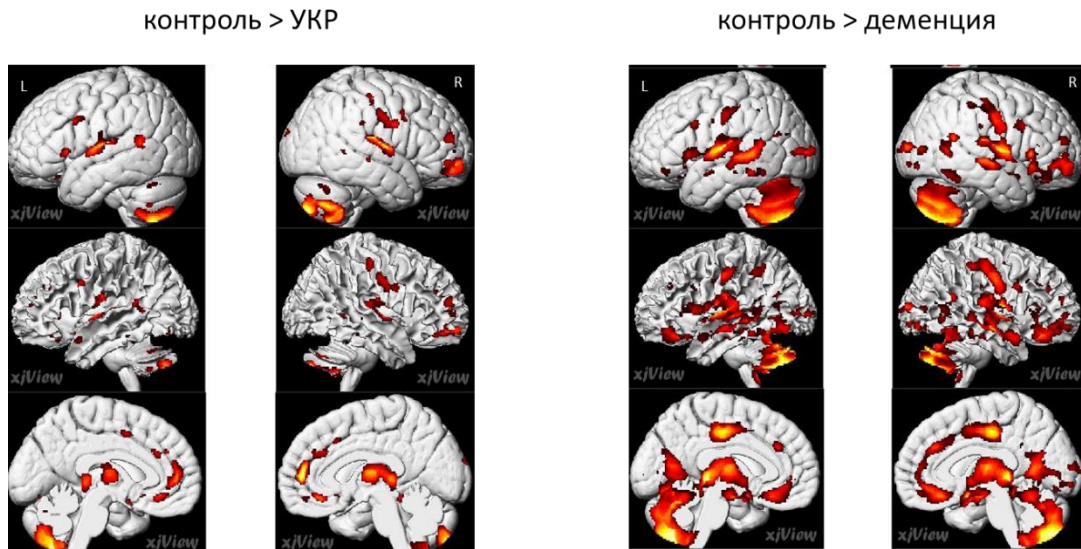


Рисунок 3.13. Результаты повоксельной морфометрии – сравнение групп контроля и УКР (слева) и контроля и деменции (справа). Цветом выделены регионы, где объем серого вещества достоверно больше для группы контроля (FWE, $p_{\text{corr}} < 0,05$). R - правое полушарие большого мозга, L – левое полушарие большого мозга.

При анализе объемов отдельных регионов коры полушарий большого мозга значимых различий между группами с *деменцией* и *УКР*, а также между группами *УКР* – *субъективные КР* получено не было. Показано, что имеются достоверные отличия ($p < 0,05$) в виде уменьшения объема коры при *деменции* по сравнению с группой *субъективных КР* в регионах:

- гиппокамп (R, L)
- передние отделы островка (R)
- покрышка – центральные, лобные отделы (R, L)

Значения объемов коры отдельных регионов полушарий большого мозга применялись для расчета предиктивной модели развития деменции у пациентов с ЦМА: использование бинарной логистической регрессии позволило среди областей коры выделить те, изменения объема которых имеют высокую предсказательную способность в отношении тяжелых КР; характеристика данной модели приведена в Таблице 3.23.

Таблица 3.23. Характеристика предиктивной модели развития деменции при ЦМА по объемам отдельных регионов коры полушарий большого мозга.

Предикторы	B	p
Гиппокамп, R	-2,623	0,000
Лобная покрывка, L	-4,884	0,000
Парагиппокамп, R	2,113	0,014
Нижн лобн изв, треуг часть, R	2,053	0,007

B – коэффициент, на который нужно умножить параметр предиктора для расчета линейной функции экспоненты в анализе вероятности развития деменции у пациентов с ЦМА, R – правое полушарие, L – левое полушарие большого мозга.

В отношении указанных в Таблице 3.23 предикторов был проведен ROC-анализ для уточнения их пороговых величин (Таблица 3.24, Рисунок 3.14).

Таблица 3.24. Пороговые величины объемов областей коры полушарий большого мозга, ассоциированных с риском развития деменции, и характеристики площади под кривой (ROC-анализ).

	Гиппокамп, R	Лобная покрывка, L	Парагиппокамп, R	Нижн лобн изв, треуг часть, R
	3,13 см ³	1,24 см ³	2,81 см ³	2,64 см ³
Площадь под кривой	0,663	0,707	0,506	0,501
95% ДИ, границы	0,570-0,755	0,612-0,802	0,407-0,605	0,402-0,601
Станд ошибка	0,047	0,048	0,050	0,051
p	0,001	0,0001	0,902	0,980
Чувствительность	63%	77%	50%	58%
Специфичность	63%	60%	51%	51%
Сумма чув-ти и спец-ти (Йоден)	1,250	1,373	1,006	1,081

Лучшие характеристики с хорошим качеством модели показал параметр объема коры лобной покрывки слева (площадь под кривой – AUC - составила 0,707, ДИ – 0,6 – 0,8), что свидетельствует о хорошей предсказательной

способности данного параметра в прогнозировании развития деменции при ЦМА с пороговым значением $1,24 \text{ см}^3$ (чувствительность 77%, специфичность 60%).

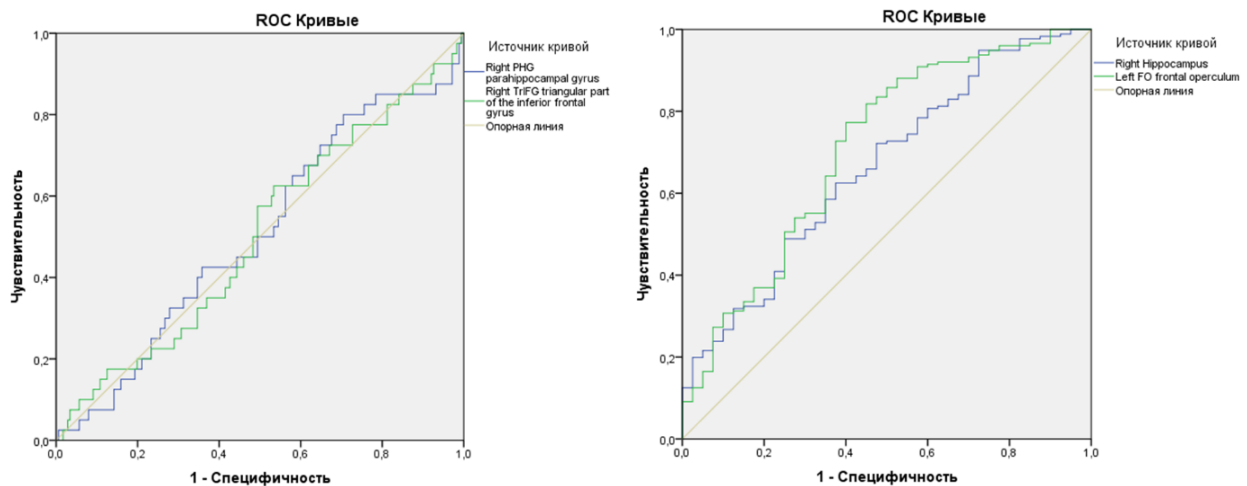


Рисунок 3.14. ROC-кривая участков коры полушарий большого мозга, изменения объема которых ассоциированы с риском развития деменции; левый рисунок – для правой парагиппокампальной извилины и треугольной части нижней лобной извилины, правый рисунок – для гиппокампа справа и лобной покрышки слева.

Морфометрия коры полушарий большого мозга: анализ толщины коры

При оценке различий в толщине отдельных зон коры между группой контроля и группами с КР, паттерн различий для групп *контроль-УКР* и *контроль-деменция* был схож с результатами сравнения методом повоксельной морфометрии (Рисунок 3.13), с преимущественным вовлечением медиальной лобной коры, задних отделов поясных извилин, а также средних лобных извилин и височно-теменных областей (Рисунок 3.15).

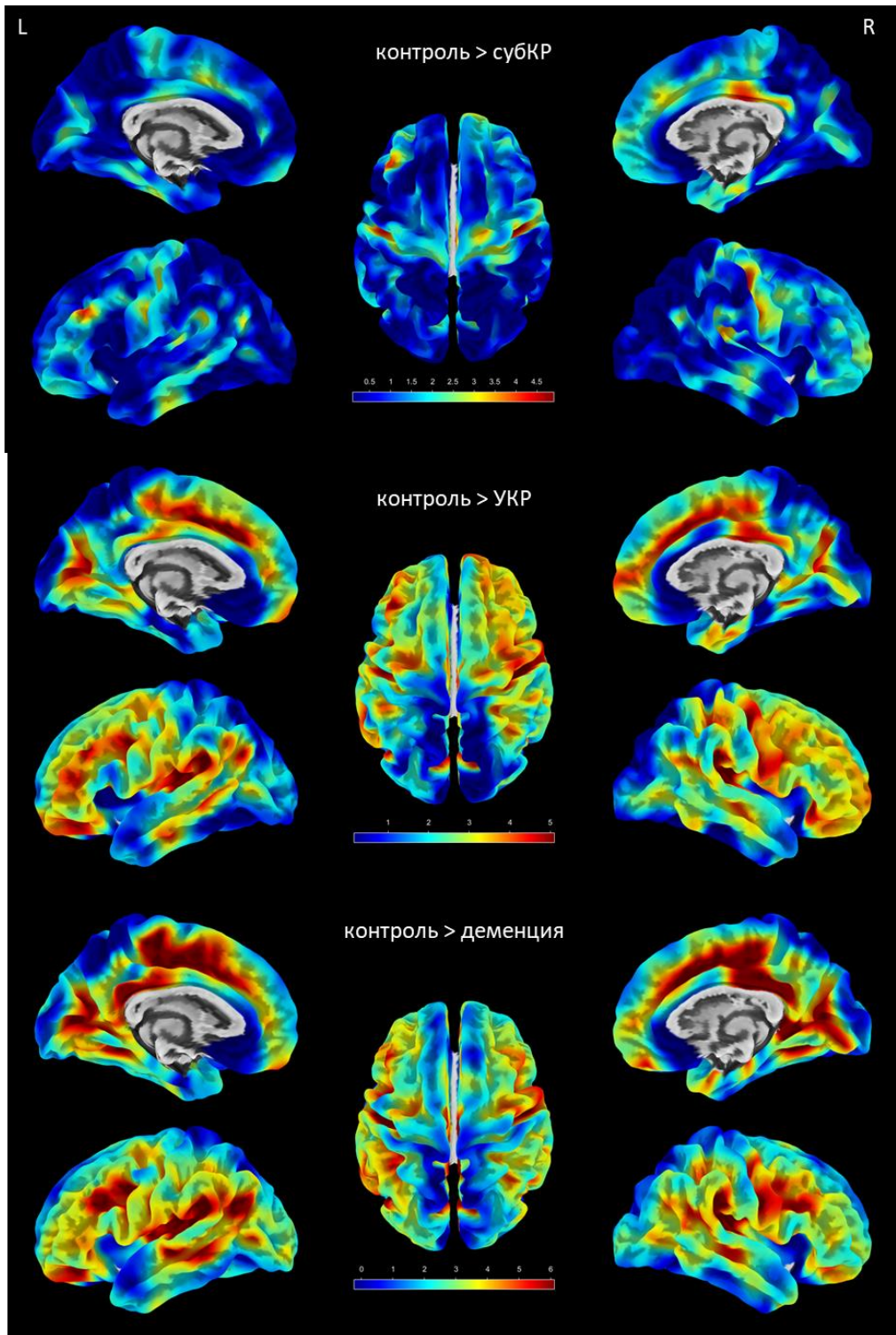


Рисунок 3.15. Результаты поверхностной морфометрии – сравнение групп контроля и субКР (вверху), контроля и УКР (средний ряд) и контроля и с деменции (внизу). Желто-красным цветом закодированы регионы, где толщина коры достоверно больше для группы контроля (FWE, $p_{\text{corr}} < 0,05$, наиболее значимо отличающиеся зоны – темно-красные).

Также были получены отличия для групп *контроль – СубКР* (Таблица 3.25, Рисунок 3.15), где, как и в методе ПВМ, были получены значимые различия для

областей пре- и постцентральных извилин, поясной извилины, регионов лобных долей.

Таблица 3.25. Сопоставительный анализ толщины коры отдельных регионов полушарий большого мозга у пациентов с субъективными КР и группой контроля (для регионов, показавших $p < 0,05$).

Область	СубКР (n=54) Толщина коры, мм			Контроль (n=47) Толщина коры, мм			P
	Медиана	Q 25	Q75	Медиана	Q 25	Q75	
Медиал орбитофронт кора, R	2,29	2,21	2,37	2,35	2,29	2,44	0,026
Парацентр долька, R	2,16	2,01	2,32	2,29	2,20	2,34	0,012
Нижн лобн изв, треуг часть, L	2,35	2,26	2,49	2,44	2,34	2,50	0,04
Постцентр изв, L	1,95	1,87	2,05	2,03	1,96	2,11	0,001
Постцентр изв, R	1,94	1,84	2,03	2,02	1,94	2,12	0,000
Задн отделы поясн изв, R	2,28	2,15	2,37	2,31	2,26	2,40	0,006
Прецентр изв, L	2,18	2,05	2,35	2,37	2,25	2,44	0,000
Прецентр изв, R	2,14	2,04	2,31	2,32	2,24	2,42	0,000
Верх височн изв, R	2,65	2,57	2,77	2,73	2,65	2,86	0,045

СубКР – субъективные когнитивные расстройства, R – правое полушарие, L – левое полушарие большого мозга, Q – квартиль.

При сопоставлении внутри группы ЦМА пациентов с разной тяжестью когнитивных расстройств методом поверхностной морфометрии отмечалось большее количество зон с достоверными отличиями по толщине коры между группами, включая различия между группами с *деменцией и УКР, УКР и субъективными КР* (что не наблюдалось при оценке методом ПВМ). Области со значимыми ($p < 0,05$) различиями между указанными группами и значения толщины коры в них указаны в Таблицах 3.26, 3.27. При этом наиболее значимыми зонами, отличающими группу *деменции* от группы *УКР*, являлись задние отделы поясных извилин и надкраевая извилина слева, что было подтверждено и анализом в программах CAT12 и SPM12 (Рисунок 3.16). Толщина коры надкраевых извилин также значимо отличалась и в группах *УКР – субъективные КР* (Таблица 3.27, Рисунок 3.16), а толщина коры задних отделов правой поясной извилины – при сравнении групп *контроля и субъективных КР*.

Таблица 3.26. Сопоставительный анализ толщины коры отдельных регионов полушарий большого мозга у пациентов с деменцией и УКР (для регионов, показавших $p < 0,05$).

Область	Деменция (n=41) Толщина коры, мм			УКР (n=78) Толщина коры, мм			p
	Медиана	Q 25	Q75	Медиана	Q 25	Q75	
Нижн темен доля, L	2,20	2,11	2,35	2,31	2,22	2,42	0,013
Перешеек поясн изв, L	2,17	1,99	2,20	2,28	2,17	2,39	0,000
Перешеек поясн изв, R	2,01	1,93	2,20	2,25	2,06	2,35	0,000
Ср височн изв, L	2,49	2,40	2,64	2,59	2,52	2,69	0,032
Парагиппокамп, L	2,15	1,98	2,32	2,26	2,14	2,40	0,005
Парацентр доля, L	1,99	1,86	2,15	2,14	2,01	2,27	0,012
Нижн лобн изв, покрыш часть, L	2,31	2,19	2,40	2,39	2,32	2,52	0,009
Задн отделы поясн извилины, L	2,19	2,09	2,29	2,30	2,18	2,36	0,005
Задн отделы поясн извилины, R	2,09	2,01	2,22	2,22	2,10	2,32	0,001
Средн лобная изв (ростр), L	2,19	2,08	2,28	2,26	2,19	2,34	0,017
Надкраевая изв, L	2,20	2,08	2,30	2,32	2,22	2,42	0,001
Надкраевая изв, R	2,22	2,14	2,36	2,31	2,23	2,41	0,033
Островок, L	2,74	2,63	2,99	2,94	2,82	3,06	0,008

УКР – умеренные когнитивные расстройства, R – правое полушарие, L – левое полушарие большого мозга, Q – квантиль.

Таблица 3.27. Сопоставительный анализ толщины коры отдельных регионов полушарий большого мозга у пациентов с УКР и субъективными КР (для регионов, показавших $p < 0,05$).

Область	УКР (n=78) Толщина коры, мм			СубКР (n=54) Толщина коры, мм			P
	Медиана	Q 25	Q75	Медиана	Q 25	Q75	
Средняя лобн изв (кауд), L	2,41	2,27	2,50	2,50	2,40	2,59	0,003
Средняя лобн изв (кауд), R	2,41	2,30	2,50	2,48	2,39	2,57	0,036
Нижн темен доля, L	2,31	2,22	2,42	2,40	2,30	2,48	0,013
Нижн темен доля, R	2,34	2,24	2,43	2,43	2,34	2,49	0,003
Нижн лобн изв, покрыш часть, L	2,39	2,32	2,52	2,52	2,39	2,63	0,001
Нижн лобн изв, покрыш часть, R	2,41	2,31	2,52	2,51	2,39	2,62	0,015
Нижн лобн изв, орбит часть, L	2,41	2,31	2,51	2,49	2,38	2,59	0,04
Нижн лобн изв, орбит часть, R	2,43	2,34	2,54	2,53	2,41	2,65	0,043
Нижн лобн изв, треуг часть, L	2,29	2,19	2,40	2,35	2,26	2,49	0,054
Нижн лобн изв, треуг часть, R	2,32	2,22	2,44	2,40	2,33	2,51	0,029
Предклинье, L	2,29	2,18	2,37	2,35	2,27	2,41	0,029
Предклинье, R	2,31	2,22	2,39	2,36	2,28	2,44	0,052
Средняя лобн изв (ростр), R	2,25	2,15	2,35	2,32	2,23	2,39	0,03

Продолжение Таблицы 3.27

Верхняя лобн изв, L	2,53	2,42	2,62	2,61	2,49	2,70	0,021
Верхняя височ извилина, L	2,54	2,43	2,63	2,64	2,49	2,71	0,005
Верхняя височ извилина, R	2,59	2,50	2,69	2,65	2,57	2,77	0,043
Надкраевая изв, L	2,32	2,22	2,42	2,41	2,29	2,52	0,006
Надкраевая изв, R	2,31	2,23	2,41	2,41	2,32	2,51	0,003
Островок, L	2,94	2,82	3,06	3,05	2,93	3,23	0,004

УКР – умеренные когнитивные расстройства, СубКР – субъективные когнитивные расстройства, Q – квартиль, R – правое полушарие, L – левое полушарие большого мозга

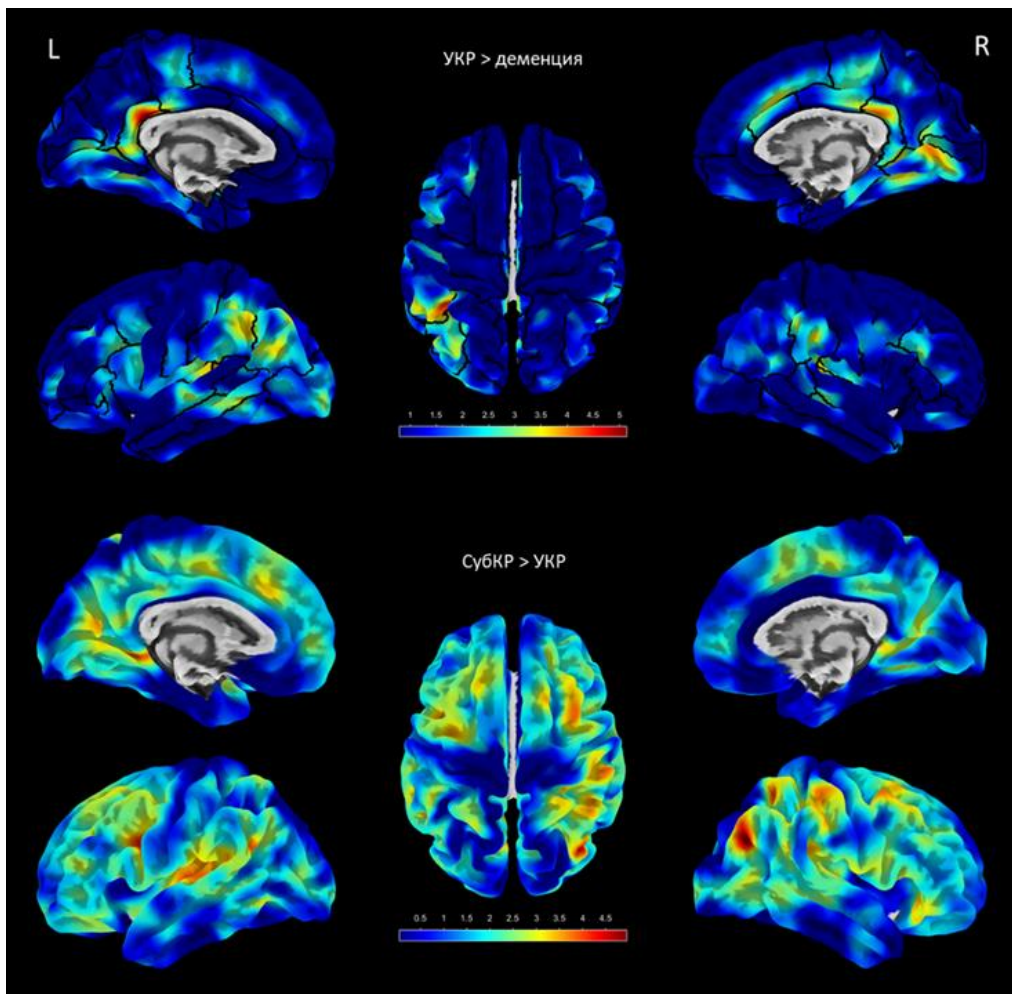


Рисунок 3.16. Результаты поверхностной морфометрии – сравнение толщины коры между группами с деменцией и УКР (вверху) и субКР и УКР (внизу). Желто-красным цветом закодированы регионы, где толщина коры достоверно больше для группы УКР (вверху) и субКР (внизу), соответственно (FWE, $p_{\text{corr}} < 0,05$). L – левое полушарие, R – правое полушарие большого мозга.

Было получено большое число зон с различиями по толщине коры между группами деменция – субъективные КР, где подавляющее число различий имели значимость $p < 0,0001$ (в обоих полушариях: верхние, средние и нижние лобные извилины, клин, предклинье, нижние и верхние теменные дольки, задние отделы поясной извилины, парагиппокампы, средние височные извилины, парацентральные дольки, надкраевые извилины, островок; медиальная орбито-фронтальная кора справа, постцентральная извилина слева).

Значения толщины коры отдельных регионов полушарий большого мозга затем были применены для построения предиктивной модели развития деменции при ЦМА: использование бинарной логистической регрессии позволило среди областей коры выделить те, изменения толщины которых имеют высокую предсказательную способность в отношении тяжелых КР; характеристика данной модели приведена в Таблице 3.28.

Таблица 3.28. Характеристика предиктивной модели развития деменции при ЦМА по толщине отдельных регионов коры полушарий большого мозга.

Предикторы	B	p
Перешеек поясн изв, L	-6,508	0,0001
Парагиппокамп, L	-2,984	0,014
Парацентр долька, L	-10,406	0,0001
Прецентр изв, L	7,142	0,003
Предклинье, L	13,394	0,0001
Надкраев изв, L	-9,570	0,0001

B – коэффициент, на который нужно умножить параметр предиктора для расчета линейной функции экспоненты в анализе вероятности развития деменции у пациентов с ЦМА, R – правое полушарие большого мозга, L – левое полушарие большого мозга.

В отношении указанных в Таблице 3.28 предикторов был проведен ROC-анализ для уточнения их пороговых величин (Таблица 3.29, Рисунок 3.17).

Таблица 3.29. Пороговые величины толщины коры областей полушарий большого мозга, ассоциированных с риском развития деменции, и характеристики площади под кривой (ROC-анализ).

	Перешеек поясн изв, L 2,23 мм	Парагип. изв, L 2,18 мм	Парацентр долька, L 2,09 мм	Прецентр изв, L 2,14 мм	Предклинье, L 2,27 мм	Надкраев изв, L 2,26 мм
Площадь под кривой	0,826	0,707	0,716	0,655	0,659	0,778
95% ДИ, границы	0,761-0,890	0,613-0,801	0,628-0,804	0,562-0,748	0,563-0,755	0,695-0,860
Станд ошибка	0,033	0,048	0,045	0,047	0,049	0,042
p	0,0001	0,0001	0,0001	0,002	0,002	0,0001
Чувствительность	73%	78%	71%	71%	66%	77%
Специфичность	85%	63%	68%	53%	60%	73%
Сумма чув-ти и спец-ти (Йоден)	1,577	1,409	1,385	1,235	1,259	1,492

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 – AUC - составила 0,778, ДИ – 0,7-0,9) 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.

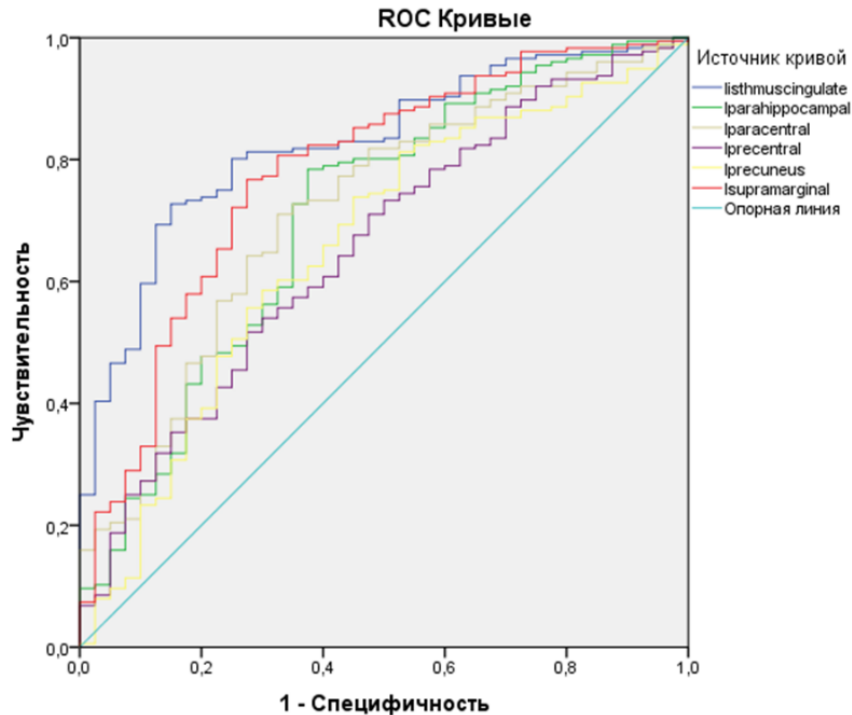


Рисунок 3.17. ROC-кривая участков коры полушарий большого мозга, изменения толщины которых ассоциированы с риском развития деменции у пациентов с ЦМА.

В целом, показатели толщины коры показали лучшие характеристики в ROC-анализе, чем показатели повоксельной морфометрии с исследованием объемов коры.

3.4. Предикторы тяжести когнитивных расстройств при ЦМА по моделям диффузионной МРТ

3.4.1. ROI-анализ диффузионно-тензорной МРТ

Анализ данных и проверка предикторов когнитивных расстройств при ЦМА по данным показателей ДТ-МРТ проводилась в два этапа:

1 этап - на группе из 74 пациентов с ЦМА (средний возраст $60,7 \pm 6,9$ лет) и 18 здоровых добровольцах (средний возраст $57,8 \pm 5,9$) были рассчитаны значения диффузионно-тензорных показателей (значения FA, MD, AD, RD, томограф Siemens Verio, 3 Тл) в 29 выбранных областях интереса (ROI) (Таблицы 3.30 и 3.31 [274]). Максимальное число участков со значимыми межгрупповыми различиями по максимальному числу показателей отмечалось 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 субъективных КР 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 (Таблица 3.32) [274].

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 рассчитывается 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 (Таблица 3.32).

Таблица 3.30. Средние значения показателей FA, MD в областях интереса для групп ЦМА и контроля.

Области интереса (ROI)	FA (mean ± SD)		p	MD (mean ± SD)		p
	ЦМА (n = 74)	Контроль (n = 18)		ЦМА (n = 74)	Контроль (n = 18)	
<i>Лобная доля слева, передние отделы</i>						
юНИБВ	33,14±7,99	29,03±7,74	0,067	9,26±0,73	10,29±0,97	<0,001
гНИБВ	33,29±10,04	28,55±6,97	0,014	9,12±0,82	10,05±1,16	<0,001
пНИБВ	27,15±8,94	34,15±11,49	0,081	9,32±0,82	10,09±1,44	0,041
<i>Лобная доля слева, задние отделы</i>						
юНИБВ	35,86±7,52	35,89±9,28	0,991	9,50±0,75	10,18±1,16	0,005
гНИБВ	34,29±7,10	34,16±8,16	0,947	8,67±0,78	9,69±1,09	<0,001
пНИБВ	36,80±9,78	27,67±9,38	0,003	8,64±0,80	11,45±2,34	<0,001
<i>Височно-теменная доля слева</i>						
юНИБВ	43,84±7,78	35,26±10,35	0,001	8,58±0,54	9,78±1,25	<0,001
гНИБВ	34,37±7,22	35,28±10,83	0,694	9,43±1,14	9,67±1,21	0,463
пНИБВ	47,74±7,89	50,69±12,67	0,256	9,38±0,52	10,19±1,38	0,022
<i>Поясная извилина справа, передний отдел</i>						
левая	46,69±8,38	39,47±10,42	0,006	9,41±1,17	10,25±1,13	0,011
правая	46,32±9,11	41,06±11,89	0,059	8,69±1,10	9,86±1,28	0,001
<i>Поясная извилина справа, средний отдел</i>						
левая	58,86±10,96	49,12±12,41	0,004	8,46±0,88	9,29±1,17	0,002
правая	54,57±11,89	49,28±11,42	0,119	8,55±0,97	9,09±1,42	0,063
<i>Поясная извилина справа, задний отдел</i>						
левая	35,81±11,77	33,79±13,61	0,552	10,22±4,34	9,62±1,25	0,306
правая	37,03±18,91	33,30±12,46	0,466	9,19±1,08	9,65±1,67	0,121
<i>Мозолистое тело, отделы:</i>						
передний	90,93±4,82	76,83±14,81	<0,001	7,48±0,76	9,41±2,52	0,002
переднесредний	61,48±7,92	46,35±14,77	<0,001	11,36±1,69	13,65±3,17	0,004
заднесредний	57,61±13,49	48,25±15,21	0,022	12,16±1,98	14,99±3,90	0,022
задний	86,99±4,13	79,35±12,54	0,018	8,53±1,04	9,79±2,23	0,004
<i>Гиппокамп:</i>						
левый	30,51±9,45	30,68±8,69	0,946	10,82±1,50	10,88±1,77	0,899
правый	31,34±7,16	30,09±9,59	0,561	10,29±1,05	10,67±1,91	0,273

ROI - Region of Interest/области интереса, FA - Fractional Anisotropy/фракционная анизотропия ($\times 10^{-2}$); MD - Mean Diffusivity/средняя диффузия ($\text{мм}^2/\text{сек} \times 10^{-4}$); юНИБВ – юкстакортикальное неизмененное белое вещество, гНИБВ – глубокое неизмененное белое вещество, пНИБВ – перивентрикулярное неизмененное белое вещество.

Таблица 3.31. Средние значения показателей AD, RD в различных областях интереса для групп ЦМА и контроля.

Области интереса (ROI)	AD (mean \pm SD)		p	RD (mean \pm SD)		p
	ЦМА (n = 74)	Контроль (n = 18)		ЦМА (n = 74)	Контроль (n = 18)	
<i>Лобная доля слева, передние отделы</i>						
юНИБВ	12,52 \pm 1,14	13,38 \pm 1,29	0,011	7,62 \pm 0,91	8,75 \pm 1,17	<0,001
гНИБВ	12,19 \pm 1,13	12,99 \pm 1,26	0,017	7,58 \pm 0,94	8,59 \pm 1,01	0,001
пНИБВ	11,94 \pm 0,92	13,87 \pm 2,18	0,001	8,01 \pm 1,09	8,20 \pm 1,66	0,582
<i>Лобная доля слева, задние отделы</i>						
юНИБВ	13,19 \pm 1,20	14,06 \pm 1,59	0,018	7,65 \pm 0,85	8,24 \pm 1,32	0,084
гНИБВ	11,83 \pm 1,03	13,21 \pm 1,55	0,001	7,09 \pm 0,88	7,94 \pm 1,19	0,003
пНИБВ	12,39 \pm 0,82	14,71 \pm 2,34	<0,001	6,76 \pm 1,22	9,82 \pm 2,53	<0,001
<i>Височно-теменная доля слева</i>						
юНИБВ	12,77 \pm 1,21	13,48 \pm 1,48	0,048	6,48 \pm 0,69	7,93 \pm 1,55	<0,001
гНИБВ	12,98 \pm 1,45	13,35 \pm 1,57	0,374	7,66 \pm 1,16	7,84 \pm 1,47	0,618
пНИБВ	14,45 \pm 1,72	16,45 \pm 2,61	0,004	6,85 \pm 0,76	7,05 \pm 1,68	0,636
<i>Поясная извилина справа, передний отдел</i>						
левая	14,57 \pm 1,59	14,79 \pm 1,74	0,620	6,83 \pm 1,49	7,98 \pm 1,35	0,006
правая	13,45 \pm 1,65	14,45 \pm 1,96	0,035	6,31 \pm 1,20	7,56 \pm 1,63	0,001
<i>Поясная извилина справа, средний отдел</i>						
левая	14,46 \pm 2,52	14,78 \pm 2,29	0,635	5,46 \pm 1,15	6,54 \pm 1,41	0,002
правая	14,39 \pm 2,19	14,45 \pm 2,63	0,917	5,63 \pm 1,13	6,40 \pm 1,41	0,019
<i>Поясная извилина справа, задний отдел</i>						
левая	14,03 \pm 4,35	13,38 \pm 2,25	0,545	8,31 \pm 4,53	7,74 \pm 1,59	0,608
правая	13,05 \pm 2,60	13,39 \pm 2,31	0,609	7,26 \pm 1,88	7,78 \pm 1,57	0,290
<i>Мозолистое тело, отделы:</i>						
передний	19,26 \pm 1,79	19,85 \pm 2,43	0,259	1,62 \pm 0,77	4,19 \pm 3,09	0,001
переднесредний	20,41 \pm 2,46	20,94 \pm 2,29	0,407	6,83 \pm 1,61	9,99 \pm 3,86	0,001
заднесредний	20,91 \pm 2,24	23,36 \pm 2,89	<0,001	7,79 \pm 2,49	10,81 \pm 4,67	0,010
задний	20,34 \pm 1,81	21,26 \pm 2,21	0,075	2,62 \pm 1,37	4,05 \pm 2,68	0,032
<i>Гиппокамп:</i>						
левый	14,35 \pm 1,31	14,51 \pm 1,85	0,678	9,06 \pm 1,84	9,06 \pm 2,01	0,999
правый	13,93 \pm 1,51	14,15 \pm 1,98	0,609	8,48 \pm 1,07	8,92 \pm 2,12	0,393

ROI - Region of Interest/области интереса, AD - Axial Diffusivity/аксиальная диффузия ($\text{мм}^2/\text{сек} \times 10^{-4}$); RD - Radial Diffusivity/радиальная диффузия ($\text{мм}^2/\text{сек} \times 10^{-4}$); юНИБВ – юкстакортикальное неизмененное белое вещество, гНИБВ – глубокое неизмененное белое вещество, пНИБВ – перивентрикулярное неизмененное белое вещество.

Таблица 3.32. Предикторы тяжести КР при ЦМА по данным ДТ-МРТ.

Предикторы	В	p	ОШ	95% ДИ, границы	
				нижняя	верхняя
AD в пНИБВ задних отделов левой лобной доли (χ_1)	11053,52	0,014	4,050	1,375	11,928
AD в среднем отделе правой поясной извилины (χ_2)	7248,06	0,011	2,966	1,128	7,801
AD в заднесреднем отделе мозолистого тела (χ_3)	6310,07	0,046	4,955	1,724	14,242
Константа	-39,81	0,025			

ОШ – отношения шансов; ДИ – доверительный интервал; AD - Axial Diffusivity/аксиальная диффузия; пНИБВ – перивентрикулярное неизмененное белое вещество.

В соответствии с проведенным ROC-анализом (Рисунок 3.18), 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%.

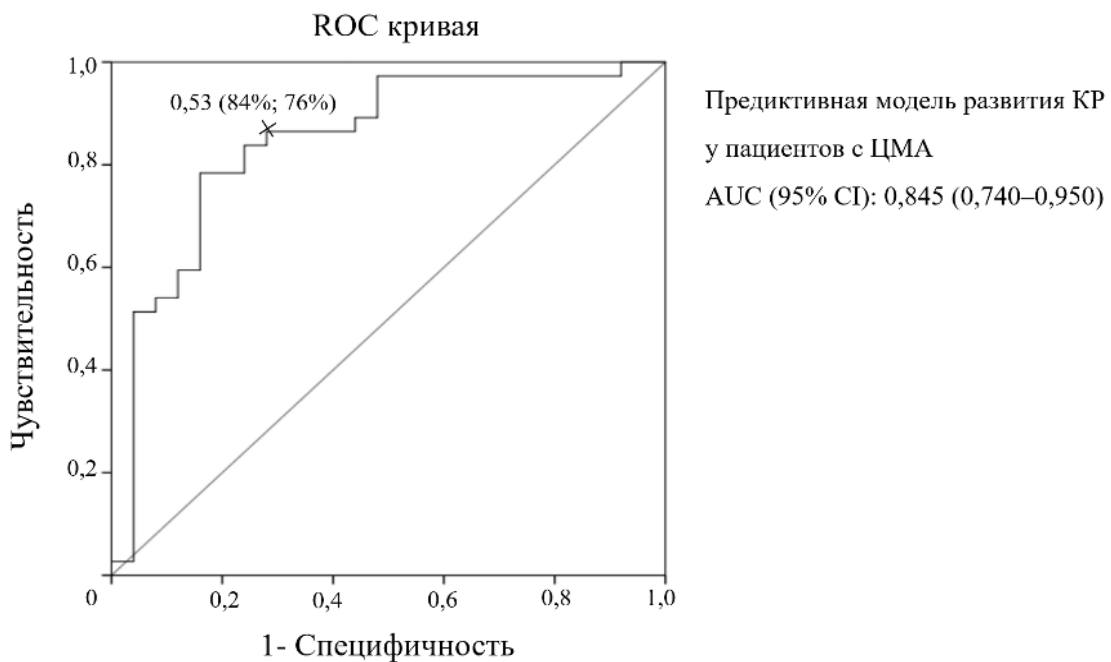


Рисунок 3.18. ROC-кривая предиктивной модели КР при ЦМА по данным анализа диффузионно-тензорных метрик в областях интереса.

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.

Примеры решения уравнения у пациентов с разной тяжестью КР:

Пример 1

Пациент М., мужчина 54 лет, обратился в ФГБНУ НЦН с жалобами на снижение памяти и МРТ-признаками возраст-зависимой ЦМА (стадия Фазекас 3). При ДТ-МРТ значения AD составили:

- 1) В пНИБВ левой лобной доли (задние отделы) – 0,00150 мм²/с;
- 2) В правой поясной извилине (средние отделы) – 0,00137 мм²/с;
- 3) В мозолистом теле (заднесредние отделы) – 0,00244 мм²/с.

Подставление переменных в уравнение:

$$z = -20,687 + 6782,2 \times 0,00150 + 3253,4 \times 0,00137 + 2869,4 \times 0,00244 = \\ = -20,687 + 10,1733 + 4,457 + 7,001 = 0,9443$$

$$P = \frac{1}{1 + 2,718^{-0,94}} = 0,71$$

Заключение: полученное значение выше порога 0,53, что означает высокую вероятность КР. Заключение подтверждается результатами нейропсихологического тестирования, показавшего наличие у пациента деменции.

Пример 2

Пациент Т., женщина 59 лет, обратилась в ФГБНУ НЦН с жалобами на снижение памяти на текущие события и МРТ-признаками возраст-зависимой ЦМА (стадия Фазекас 3). При ДТ-МРТ значения АД составили:

- 1) В пНИБВ левой лобной доли (задние отделы) – 0,00162 мм²/с;
- 2) В правой поясной извилине (средние отделы) – 0,00141 мм²/с;
- 3) В мозолистом теле (заднесредние отделы) – 0,00237 мм²/с.

Подставление переменных в уравнение:

$$z = -20,687 + 6782,2 \times 0,00162 + 3253,4 \times 0,00141 + 2869,4 \times 0,00237 \\ = -20,687 + 10,98 + 4,58 + 6,8 = 1,673$$

$$P = \frac{1}{1 + 2,718^{-1,673}} = 0,84$$

Заключение: полученное значение выше порога 0,53, что означает высокую вероятность КР. Данное заключение подтверждается результатами нейропсихологического тестирования, которое позволило диагностировать у пациента умеренные когнитивные расстройства.

Пример 3

Пациент Г., женщина 62 лет, обратилась в ФГБНУ НЦН с жалобами на снижение концентрации внимания и МРТ-признаками возраст-зависимой ЦМА (стадия Фазекас 1). При ДТ-МРТ значения АД составили:

- 1) В пНИБВ левой лобной доли (задние отделы) – 0,00137 мм²/с;

- 2) В правой поясной извилине (средние отделы) – 0,0013 мм²/с;
- 3) В мозолистом теле (заднесредние отделы) – 0,001126 мм²/с.

Подставляем переменные в уравнение:

$$z = -20,687 + 6782,2 \times 0,00137 + 3253,4 \times 0,0013 + 2869,4 \times 0,001126 = -20,687 + 9,29 + 4,229 + 3,23 = -3,938$$

$$P = \frac{1}{1 + 2,718^{-(-3,938)}} = 0,019;$$

Заключение: полученное значение ниже порога 0,53, что означает низкую вероятность КР. Заключение подтверждается результатами нейропсихологического тестирования, отсутствие у пациента когнитивных расстройств.

Пример 4

Здоровый доброволец К., женщина 63 лет, без когнитивных жалоб и признаков патологии вещества головного мозга по данным МРТ. При ДТ-МРТ значения АД составили:

- 1) В пНИБВ левой лобной доли (задние отделы) – 0,00125 мм²/с;
- 2) В правой поясной извилине (средние отделы) – 0,00145 мм²/с;
- 3) В мозолистом теле (заднесредние отделы) – 0,00213 мм²/с.

Подставляем переменные в уравнение:

$$z = -20,687 + 6782,2 \times 0,00125 + 3253,4 \times 0,00145 + 2869,4 \times 0,00213 = -20,687 + 8,47 + 4,717 + 6,112 = -1,38$$

$$P = \frac{1}{1 + 2,718^{-(-1,38)}} = 0,20;$$

Заключение: полученное значение ниже порога 0,53, что означает низкую вероятность КР. Заключение подтверждается результатами нейропсихологического тестирования, показавшего отсутствие у здорового добровольца когнитивных расстройств.

2 этап - на данном этапе для поиска диагностических предикторов (эквивалентов) КР, обладающих простотой определения, оптимальными чувствительностью и специфичностью, группа исследуемых пациентов с ЦМА была расширена с 74 до 183 пациентов, здоровых добровольцев – с 18 до 48 человек. Обследование проводилось на двух томографах – Siemens Verio, 3 Тл (124 пациента и 26 здоровых добровольцев) и Siemens Prisma, 3 Тл (59 пациентов и 22 здоровых добровольца), в анализ включались те же 29 ROI для 4 метрик ДТ-МРТ (MD, FA, RD и AD).

Анализ основных показателей ДТ-МРТ при разной тяжести КР при ЦМА (Таблица 3.33) показал схожие результаты с описанными ранее для меньшей выборки группы ЦМА: нарастание тяжести КР было связано с векторным изменением диффузионных показателей, указывающих на тяжесть поражения мозга – снижением FA и повышением MD в большинстве выделенных ROI НИБВ и ГИБВ полушарий, поясной извилины и мозолистого тела.

Был проведен анализ значений RD и AD, чьи изменения классически связываются с демиелинизацией и дегенерацией, соответственно, и используются при изучении этих патофизиологических механизмов. Установлена связь

нарастания RD и AD с выраженностью КР. Увеличение RD по мере нарастания тяжести КР отмечено в НИБВ, преимущественно лобных долей полушарий. Увеличение AD с выраженностью КР носило более распространенный характер и выявлялось в выделенных ROI НИБВ и ГИБВ полушарий, преимущественно лобных долей, а также мозолистом теле.

Таблица 3.33. Показатели метрик диффузионно-тензорной МРТ в областях интереса при разной тяжести КР у пациентов с ЦМА и группе контроля.

Область	Контроль (n=48) Me [Q25%;Q75%]	субКР (n=61) Me [Q25%;Q75%]	УКР (n=81) Me [Q25%;Q75%]	Деменция (n=41) Me [Q25%;Q75%]	p	Апостериорные сравнения
ФА, фракционная анизотропия						
Передняя лобная область						
пНИБВ	0,22 [0,17; 0,26]	0,31 [0,27; 0,39]	0,29 [0,24; 0,38]	0,28 [0,24; 0,36]	<0,001	P ₀₋₁ =0,001 P ₀₋₂ =0,002
гНИБВ	0,36 [0,29; 0,39]	0,29 [0,24; 0,35]	0,28 [0,23; 0,34]	0,26 [0,20; 0,32]	<0,001	P ₀₋₁ =0,009 P ₀₋₂ =0,005 P ₀₋₃ <0,001
Задняя лобная область						
юНИБВ	0,44 [0,36; 0,53]	0,38 [0,33; 0,43]	0,40 [0,33; 0,45]	0,37 [0,33; 0,49]	0,023	P ₀₋₁ =0,015
Височно-теменная область						
юНИБВ	0,44 [0,36; 0,49]	0,33 [0,28; 0,43]	0,33 [0,29; 0,41]	0,31 [0,23; 0,35]	<0,001	P _{0-1,0-2} =0,001 P ₀₋₃ <0,001
Мозолистое тело						
Передние отделы	0,83 [0,80; 0,88]	0,79 [0,68; 0,87]	0,76 [0,68; 0,84]	0,64 [0,57; 0,75]	<0,001	P _{0-3,1-3,2-3} <0,001 P ₀₋₁ =0,032 P ₀₋₂ =0,001
Передне-средние отделы	0,65 [0,60; 0,69]	0,51 [0,41; 0,61]	0,51 [0,39; 0,61]	0,46 [0,34; 0,51]	<0,001	P _{0-1,0-2,0-3} <0,001 P ₁₋₃ =0,021
Задне-средние отделы	0,65 [0,56; 0,68]	0,56 [0,46; 0,64]	0,54 [0,42; 0,64]	0,39 [0,33; 0,51]	<0,001	P ₀₋₂ =0,006 P ₀₋₃ <0,001 P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,005
Задние отделы	0,86 [0,81; 0,87]	0,86 [0,79; 0,89]	0,83 [0,72; 0,86]	0,69 [0,61; 0,77]	<0,001	P _{0-3,1-3} <0,001 P ₂₋₃ =0,001
Поясные извилины						
Передний отдел справа	0,33 [0,26; 0,38]	0,33 [0,28; 0,41]	0,31 [0,27; 0,36]	0,26 [0,22; 0,28]	0,019	P ₁₋₃ =0,010
Передний отдел слева	0,36 [0,28; 0,44]	0,35 [0,30; 0,41]	0,32 [0,27; 0,35]	0,24 [0,22; 0,28]	0,017	P ₀₋₃ =0,018
Средний отделы слева	0,56 [0,52; 0,62]	0,54 [0,50; 0,58]	0,49 [0,47; 0,50]	0,46 [0,40; 0,46]	0,001	P ₀₋₃ =0,034 P ₀₋₃ =0,002 P ₁₋₃ =0,037
MD, мм²/с – средняя диффузия						
Передняя лобная область						

Продолжение Таблицы 3.33.

юНИБВ	0,00089 [0,00086; 0,00092]	0,00099 [0,00096; 0,00102]	0,00101 [0,00097; 0,00103]	0,00107 [0,00100; 0,00124]	<0,001	P _{0-1,0-2,0-3,1-3} <0,001 P ₁₋₂ =0,002
пНИБВ	0,00102 [0,00099; 0,00107]	0,00097 [0,00090; 0,00102]	0,00105 [0,00099; 0,00112]	0,00119 [0,00120; 0,00129]	<0,001	P ₀₋₃ =0,013 P ₁₋₂ =0,020 P ₁₋₃ <0,001
гНИБВ	0,00088 [0,00086; 0,00092]	0,00097 [0,00095; 0,00100]	0,00102 [0,00099; 0,00105]	0,00110 [0,00107; 0,00114]	<0,001	P ₀₋₁ =0,046 P ₀₋₂ =0,001 P ₀₋₃ <0,001
юГИБВ	-	0,00143 [0,00136; 0,00149]	0,00134 [0,00126; 0,00140]	0,00152 [0,00133; 0,00165]	0,008	P ₂₋₃ =0,006
гГИБВ	-	0,00141 [0,00126; 0,00152]	0,00150 [0,00135; 0,00158]	0,00163 [0,00155; 0,00179]	0,002	P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,044
Задняя лобная область						
юНИБВ	0,00089 [0,00086; 0,00092]	0,00096 [0,00094; 0,00100]	0,00098 [0,00094; 0,00101]	0,00102 [0,00097; 0,00106]	<0,001	P ₀₋₁ =0,002 P ₀₋₂ =0,001 P ₀₋₃ <0,001
пНИБВ	0,00096 [0,00087; 0,00105]	0,00115 [0,00106; 0,00126]	0,00126 [0,00119; 0,00139]	0,00135 [0,00124; 0,00151]	<0,001	P ₀₋₁ =0,016 P _{0-2,0-3} <0,001
Височно-теменная область						
юНИБВ	0,00084 [0,00082; 0,00087]	0,00093 [0,00090; 0,00094]	0,00095 [0,00093; 0,00097]	0,00100 [0,00096; 0,00108]	<0,001	P ₀₋₁ =0,001 P _{0-2,0-3} <0,001 P ₁₋₃ =0,005
пНИБВ	0,00097 [0,00094; 0,00102]	0,00108 [0,00099; 0,00114]	0,00106 [0,00103; 0,00112]	0,00132 [0,00115; 0,00144]	<0,001	P ₀₋₂ =0,047 P _{0-3,2-3} <0,001 P ₁₋₃ =0,005
гНИБВ	0,00091 [0,00086; 0,00092]	0,00094 [0,00090; 0,00101]	0,00096 [0,00091; 0,00099]	0,00109 [0,00097; 0,00114]	<0,001	P _{0-3,2-3} <0,001 P ₁₋₃ =0,004
пГИБВ		0,00150 [0,00141; 0,00160]	0,00157 [0,00146; 0,00165]	0,00164 [0,00153; 0,00178]	0,025	P ₁₋₃ =0,028
Мозолистое тело						
Передние отделы	0,00082 [0,00075; 0,00086]	0,00084 [0,00081; 0,00091]	0,00089 [0,00083; 0,00093]	0,00109 [0,00096; 0,00120]	<0,001	P _{0-3,1-3,2-3} <0,001 P ₀₋₂ =0,023
Передне-средние отделы	0,00099 [0,00096; 0,00102]	0,00121 [0,00112; 0,00127]	0,00119 [0,00115; 0,00128]	0,00142 [0,00130; 0,00150]	<0,001	P ₀₋₁ =0,002 P _{0-2,0-3} <0,001 P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,012
Задне-средние отделы	0,00108 [0,00102; 0,00114]	0,00122 [0,00116; 0,00130]	0,00130 [0,00120; 0,00135]	0,00151 [0,00138; 0,00165]	<0,001	P _{0-2,0-3,1-3} <0,001 P ₂₋₃ =0,001
Задние отделы	0,00086 [0,00082; 0,00088]	0,00084 [0,00083; 0,00089]	0,00089 [0,00084; 0,00091]	0,00104 [0,00097; 0,00111]	<0,001	P _{0-3,1-3,2-3} <0,001
Поясные извилины						
Передний отдел справа	0,00091 [0,00088; 0,00092]	0,00093 [0,00089; 0,00098]	0,00095 [0,00093; 0,00098]	0,00098 [0,00093; 0,00104]	0,009	P ₀₋₂ =0,040 P ₀₋₃ =0,007

Продолжение Таблицы 3.33.

Передний отдел слева	0,00089 [0,00088; 0,00093]	0,00099 [0,00097; 0,00010]	0,00100 [0,00096; 0,00010]	0,00099 [0,00093; 0,00104]	<0,001	P _{0-1,0-2} <0,001 P ₀₋₃ =0,025
Средний отдел справа	0,00084 [0,00084; 0,00090]	0,00086 [0,00085; 0,00093]	0,00091 [0,00087; 0,00094]	0,00100 [0,00092; 0,00105]	<0,001	P _{0-3,1-3,2-3} <0,001
Средний отделы слева	0,00086 [0,00083; 0,00088]	0,00091 [0,00088; 0,00092]	0,00093 [0,00090; 0,00095]	0,00095 [0,00091; 0,00100]	<0,001	P ₀₋₂ =0,002 P ₀₋₃ <0,001 P ₁₋₃ =0,010
Задние отделы справа	0,00084 [0,00082; 0,00087]	0,00090 [0,00089; 0,00096]	0,00093 [0,00090; 0,00094]	0,00094 [0,00089; 0,00098]	<0,001	P ₀₋₁ =0,030 P ₀₋₂ =0,002 P ₀₋₃ <0,001
Гиппокампы						
Хвост справа	0,00091 [0,00088; 0,00093]	0,00095 [0,00091; 0,00097]	0,00095 [0,00091; 0,00100]	0,00097 [0,00090; 0,00110]	0,023	P ₀₋₃ =0,014
Хвост слева	0,00088 [0,00084; 0,00090]	0,00087 [0,00087; 0,00093]	0,00092 [0,00087; 0,00098]	0,00094 [0,00089; 0,00104]	0,006	P ₀₋₃ =0,005 P ₁₋₃ =0,032 P ₂₋₃ =0,028
RD, мм²/с – радиальная диффузия						
Передняя лобная область						
юНИБВ	0,00073 [0,00072; 0,00077]	0,00083 [0,00080; 0,00088]	0,00085 [0,00082; 0,00089]	0,00090 [0,00087; 0,00096]	<0,001	P ₀₋₁ =0,015 P _{0-2,0-3,1-3} <0,001 P ₂₋₃ =0,004
пНИБВ	0,00092 [0,00087; 0,00099]	0,00082 [0,00072; 0,00085]	0,00085 [0,00081; 0,00093]	0,00099 [0,00088; 0,000116]	0,001	P ₀₋₁ =0,004 P ₁₋₂ =0,022 P ₁₋₃ =0,003
гНИБВ	0,00072 [0,00070; 0,00076]	0,00081 [0,00078; 0,00084]	0,00086 [0,00084; 0,00092]	0,00094 [0,00091; 0,00102]	<0,001	P ₀₋₁ =0,003 P _{0-2,0-3} <0,001 P ₁₋₂ =0,035 P ₁₋₃ =0,001
Задняя лобная область						
юНИБВ	0,00066 [0,00061; 0,0070]	0,00079 [0,00075; 0,00081]	0,00075 [0,00072; 0,00080]	0,00083 [0,00075; 0,00088]	<0,001	P ₀₋₁ =0,001 P ₀₋₂ =0,001 P ₀₋₃ <0,001
Височно-теменная область						
юНИБВ	0,00064 [0,00063; 0,00066]	0,00073 [0,00071; 0,00077]	0,00077 [0,00074; 0,00083]	0,00084 [0,00082; 0,00090]	<0,001	P ₀₋₁ =0,002 P _{0-2,0-3} <0,001 P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,022
AD, мм²/с – аксиальная диффузия						
Передняя лобная область						
юНИБВ	0,00121 [0,00115; 0,00124]	0,00130 [0,00125; 0,00132]	0,00129 [0,00127; 0,00133]	0,00135 [0,00131; 0,00141]	<0,001	P ₀₋₁ =0,008 P ₀₋₃ <0,001
пНИБВ	0,00126 [0,00122; 0,00134]	0,00128 [0,00125; 0,00141]	0,00138 [0,00134; 0,00153]	0,00159 [0,00150; 0,00184]	<0,001	P ₀₋₂ =0,007 P ₀₋₃ <0,001 P ₁₋₃ =0,003
гНИБВ	0,00122 [0,00118; 0,00125]	0,00127 [0,00124; 0,00132]	0,00132 [0,00128; 0,00135]	0,00138 [0,00130; 0,00142]	0,001	P ₀₋₂ =0,008 P ₀₋₃ =0,003
юГИБВ	-	0,00164 [0,00157; 0,00172]	0,00159 [0,00153; 0,00172]	0,00174 [0,00162; 0,00191]	0,023	P ₂₋₃ =0,025
пГИБВ	-	0,00191 [0,00164; 0,00200]	0,00203 [0,00189; 0,00214]	0,00206 [0,00194; 0,00216]	0,007	P ₁₋₃ =0,007
гГИБВ	-	0,00188 [0,00157; 0,00199]	0,00206 [0,00188; 0,00214]	0,00203 [0,00189; 0,00215]	0,006	P ₁₋₃ =0,006

Продолжение Таблицы 3.33.

Задняя лобная область						
пНИБВ	0,00126 [0,00123; 0,00133]	0,00144 [0,00136; 0,00151]	0,00158 [0,00150; 0,00165]	0,00165 [0,00150; 0,00182]	<0,001	$P_{0-1}=0,029$ $P_{0-2,0-3}<0,001$ $P_{1-2}=0,026$
гНИБВ	0,00119 [0,00116; 0,00124]	0,00136 [0,00127; 0,00141]	0,00135 [0,00131; 0,00139]	0,00153 [0,00149; 0,00157]	<0,001	$P_{0-2,0-3,1-3}<0,001$ $P_{2-3}=0,002$ $P_{0-1}=0,001$
гГИБВ	-	0,00167 [0,00156; 0,00176]	0,00175 [0,00160; 0,00183]	0,00181 [0,00174; 0,00191]	0,022	$P_{1-3}=0,019$
Височно-теменная область						
пНИБВ	0,00146 [0,00139; 0,00158]	0,00172 [0,00165; 0,00181]	0,00172 [0,00156; 0,00184]	0,00195 [0,00176; 0,00206]	<0,001	$P_{0-3}<0,001$ $P_{1-3}=0,016$ $P_{2-3}=0,021$ $P_{0-1}=0,009$ $P_{0-2}=0,004$
гНИБВ	0,00128 [0,00121; 0,00134]	0,00131 [0,00126; 0,00138]	0,00133 [0,00129; 0,00137]	0,00146 [0,00139; 0,00156]	0,001	$P_{0-3}=0,001$ $P_{1-3}=0,002$ $P_{2-3}=0,009$
Мозолистое тело						
Переднесредние отделы	0,00186 [0,00182; 0,00194]	0,00200 [0,00194; 0,00203]	0,00200 [0,00196; 0,00208]	0,00212 [0,00206; 0,00219]	0,010	$P_{0-3}=0,007$
Заднесредние отделы	0,00197 [0,00194; 0,00206]	0,00214 [0,00205; 0,00221]	0,00219 [0,00216; 0,00225]	0,00227 [0,00212; 0,00240]	<0,001	$P_{0-2}=0,008$ $P_{0-3}=0,001$
Поясные извилины						
Передний отдел слева	0,00120 [0,00115; 0,00128]	0,00131 [0,00122; 0,00145]	0,00132 [0,00123; 0,00137]	0,00125 [0,00117; 0,00133]	0,002	$P_{1-3}=0,001$ $P_{2-3}=0,031$
Передний отдел справа	0,00129 [0,00122; 0,00140]	0,00139 [0,00134; 0,00151]	0,00137 [0,00131; 0,00145]	0,00126 [0,00120; 0,00129]	0,027	$P_{0-1}=0,049$

Me – медиана, Q – квартиль.

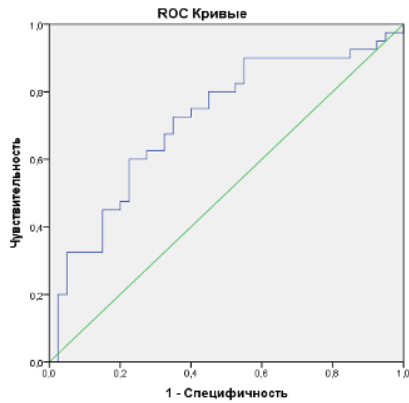
В соответствии с новой моделью бинарной логистической регрессии предсказательной способностью в отношении КР обладала аксиальная диффузия в заднесреднем отделе мозолистого тела ($p=0,014$), а также пНИБВ задних отделов левой лобной доли, который далее не анализировался в виду того, что при оценке в динамике у части пациентов входил в область ГИБВ (см раздел 3.8) (Таблица 3.34).

Таблица 3.34. Предикторы тяжести КР при ЦМА по данным анализа метрик диффузионно-тензорной МРТ в областях интереса.

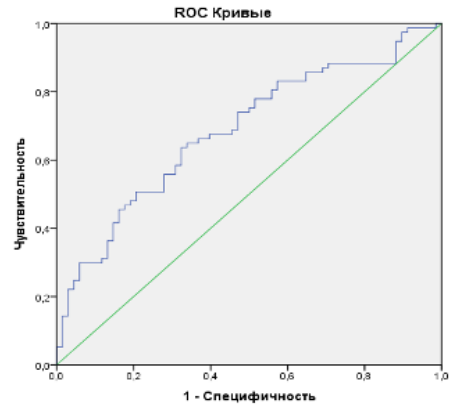
Предикторы	В	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ, границы	
				нижняя	верхняя
AD в пНИБВ задних отделов левой лобной доли	2846,3	0,0001	9,09	0,957	86,487
AD в заднесреднем отделе мозолистого тела	2097,6	0,014	13,7	1,012	186,503
AD в средних отделах правой поясничной извилины	1121,8	0,240	0,009	0,001	0,469
Константа	-10,4	0,0001			

ОШ – отношения шансов; ДИ – доверительный интервал; AD - Axial Diffusivity/аксиальная диффузия; пНИБВ – перивентрикулярное неизменное белое вещество.

ROC-анализ для показателя AD в заднесреднем отделе мозолистого тела был проведен отдельно для значений, собранных на каждом из томографов отдельно, и показал хорошую предсказательную способность представленной модели в отношении КР у пациентов с ЦМА: у обследованных на томографе Siemens Prisma – площадь под кривой: 0,716 (0,602–0,830), 95% ДИ, на Siemens Verio – площадь под кривой: 0,686 (0,600–0,772), 95% ДИ (Рисунок 3.19). Пороговое значение предиктора (AD в заднесреднем отделе мозолистого тела) при расчёте показателей, полученных независимо на двух томографах, составило 0,002 мм²/с для обоих, чувствительность – 73%/65% (Siemens Prisma/Siemens Verio), а специфичность – 65%/66% (Siemens Prisma/Siemens Verio). То есть выбор на AD-картах пациента ROI в заднесреднем отделе мозолистого тела и его сопоставление с пороговой величиной при значении >0,002 мм²/с позволяет сделать заключение о высокой вероятности КР, а <0,002 мм²/с – низкой. Таким образом, установленный предиктор (эквивалент) КР может использоваться в качестве инструмента диагностики КР при ЦМА по индивидуальной AD в заднесреднем отделе мозолистого тела.



А.



Б.

Рисунок 3.19. ROC-кривая предиктивной модели КР у пациентов с ЦМА по показателю AD в заднесредних отделах мозолистого тела: А. Томограф Siemens Prisma, Б. Томограф Siemens Verio.

3.4.2. Модели с оценкой по скелетом проводящих путей

Поскольку суммарное число показателей диффузионных метрик с учетом числа проводящих путей и используемых моделей составило более чем 1500, было решено использовать бинарную логистическую регрессию для выделения наиболее значимых метрик и регионов (трактов) для нескольких характеристик ЦМА с последующим ROC-анализом.

Выделение предикторов развития ЦМА по сравнению с нормой: использование бинарной логистической регрессии позволило выделить те метрики и проводящие пути, изменения которых имеют высокую предсказательную способность в отношении наличия ЦМА. В Таблице 3.35 приведена характеристика данных предикторов.

Таблица 3.35. Предикторы развития ЦМА по показателям диффузионной МРТ.

Предикторы	B	p
AD крючковидный пучок, L	19,537	0,003
AWF нижн лобно-затылочн пучок, R	-108,098	0,0001
axEAD задние отделы лучистого венца, L	17,218	0,0001
EXTRA_TRANS валик мозолистого тела	-9256,179	0,0001

B – коэффициент, на который нужно умножить параметр предиктора для расчета линейной функции экспоненты в анализе вероятности развития ЦМА, R – правое полушарие, L – левое полушарие большого мозга, AD – аксиальная диффузия, AWF – доля аксональной воды (модель WMTI), axEAD – внеаксональная аксиальная диффузия (модель WMTI), EXTRA_TRANS – коэффициент поперечной диффузии для внеаксональной воды (модель MC-SMT).

Медианные значения выявленных показателей в каждой из групп представлены в Таблице 3.36.

Таблица 3.36. Медианные значения для показателей Д-МРТ с высокой предсказательной способностью риска развития ЦМА для групп контроля и ЦМА.

	контроль			ЦМА		
	Me	Q25%	Q75%	Me	Q25%	Q75%
AD крючковидный пучок, L ($\text{мм}^2/\text{с} \times 10^{-3}$)	1,339	1,313	1,358	1,429	1,374	1,470
AWF нижн лобно-затылочн пучок, R	0,370	0,360	0,375	0,312	0,285	0,342
axEAD задние отделы лучистого венца, L ($\text{мм}^2/\text{с} \times 10^{-3}$)	1,934	1,906	1,971	2,183	2,041	2,330
EXTRA_TRANS валик мозолистого тела ($\text{мм}^2/\text{с} \times 10^{-3}$)	0,381	0,284	0,494	0,697	0,433	1,013

Me – медиана, Q – квартиль, R – правое полушарие, L – левое полушарие большого мозга, AD – аксиальная диффузия, AWF – доля аксональной воды (модель WMTI), axEAD – внеаксональная аксиальная диффузия (модель WMTI), EXTRA_TRANS – коэффициент поперечной диффузии для внеаксональной воды (модель MC-SMT).

В отношении метрик в регионах, показавших высокую предсказательную способность при бинарной логистической регрессии, был проведен ROC-анализ для уточнения их пороговых величин (Таблица 3.37, Рисунок 3.20).

Таблица 3.37. Пороговые величины метрик в проводящих путях, ассоциированных с риском развития ЦМА, и характеристики площади под кривой (ROC-анализ).

	AD крючков пучок, L 1,36 мм²/с X 10⁻³	axEAD задн отд лучистого венца, L 2,0 мм²/с X 10⁻³	EXTRA_TRANS валик мозол тела 0,47 мм²/с X 10⁻³	AWF нижн лобно-затылочн пучок, R 0,337
Площадь под кривой	0,859	0,922	0,800	0,908
95% ДИ, границы	0,811-0,907	0,885-0,959	0,738-0,861	0,866-0,950
Станд ошибка	0,025	0,019	0,031	0,021
p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Чувствительность	80%	85%	70%	88%
Специфичность	81%	90%	71%	85%
Сумма чув-ти и спец-ти (Йоден)	1,616	1,747	1,411	1,726

ДИ – доверительный интервал, R – правое полушарие, L – левое полушарие большого мозга, AD – аксиальная диффузия, AWF – доля аксональной воды (модель WMTI), axEAD – внеаксональная аксиальная диффузия (модель WMTI), EXTRA_TRANS – коэффициент поперечной диффузии для внеаксональной воды (модель MC-SMT).

Все показатели показали высокое качество модели, с наилучшими показателями для показателей axEAD в задних отделах лучистого венца слева (площадь под кривой составила 0,922, 95% ДИ – 0,9 – 1,0) и AWF в нижнем лобно-затылочном пучке справа (площадь под кривой 0,908, 95% ДИ – 0,9-1,0) что указывает на хорошую предсказательную способность данных показателей в прогнозировании развития ЦМА с пороговым значением 2,0 мм²/с X 10⁻³

(чувствительность 85%, специфичность 90%) и 0,337 (чувствительность 88%, специфичность 85%), соответственно.

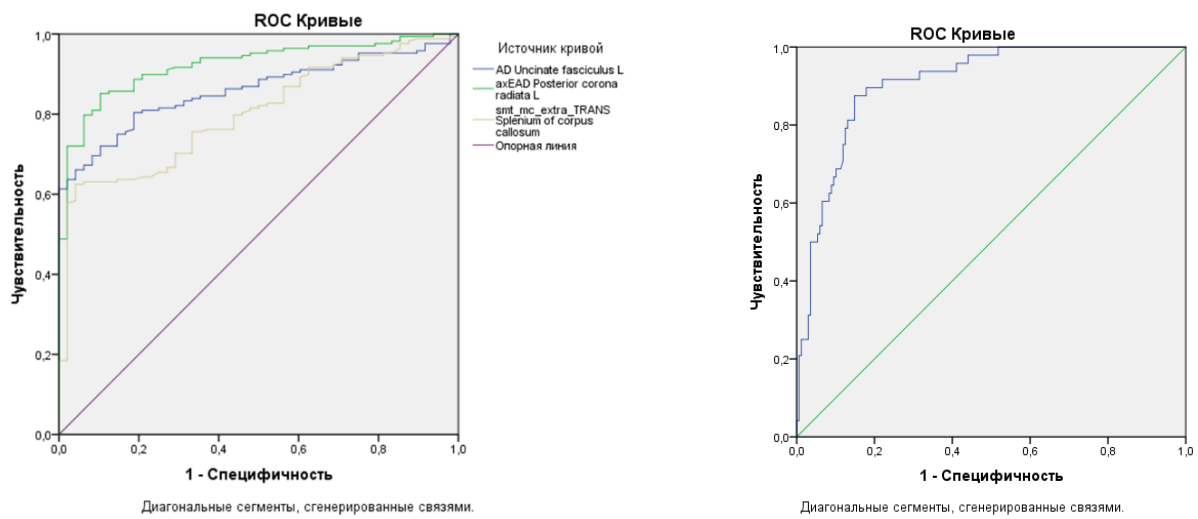


Рисунок 3.20. ROC-кривая метрик в трактах интереса, изменения которых ассоциированы с риском развития ЦМА; левый рисунок – AD в крючковидном пучке слева, axEAD в заднем лучистом венце слева, EXTRA_TRANS в валике мозолистого тела, правый рисунок – для AWF в нижнем лобно-затылочном пучке, справа.

Выделение предикторов тяжести поражения головного мозга при ЦМА:

использование бинарной логистической регрессии позволило выделить те метрики и проводящие пути, изменения которых имеют высокую предсказательную способность в отношении наиболее тяжелых изменений головного мозга при ЦМА (в виде максимального балла общего бремени ЦМА по данным анализа МРТ-признаков заболевания). В Таблице 3.38 приведена характеристика построенных моделей.

Таблица 3.38. Характеристика предикторов тяжести поражения головного мозга при ЦМА по показателям диффузионной МРТ с указанием медианных значений для групп контроля и ЦМА.

Предикторы	В	р	Контроль (общее бремя ЦМА – 0 баллов)			Группа ЦМА (общее бремя ЦМА – 1-4 балла)		
			Me	Q25%	Q75%	Me	Q25%	Q75%
РК крючковидный пучок, L	5,474	0,020	1,07	0,98	1,12	0,97	0,89	1,03
EXTRA_TRANS верхние отделы лучистого венца, R	5679,671	0,002	0,76	0,67	0,87	1,2	1,11	1,33
NDI верхние отделы лучистого венца, L	-15,547	0,002	0,61	0,57	0,65	0,43	0,37	0,49

В – коэффициент, на который нужно умножить параметр предиктора для расчета линейной функции экспоненты в анализе вероятности развития выраженного поражения вещества мозга у пациентов с ЦМА, R – правое полушарие, L – левое полушарие большого мозга, РК – радиальный куртозис, EXTRA_TRANS – коэффициент поперечной диффузии для внеаксональной воды (модель MC-SMT), NDI – индекс плотности нейритов (модель NODDI).

В отношении метрик в регионах, показавших высокую предсказательную способность при бинарной логистической регрессии, был проведен ROC-анализ для уточнения их пороговых величин (Таблица 3.39, Рисунок 3.21).

У двух из трех показателей отмечалось высокое качество модели - NDI в верхних отделах лучистого венца слева (площадь под кривой составила 0,922, ДИ – 0,9 – 1,0) и EXTRA_TRANS в верхних отделах лучистого венца справа (площадь под кривой 0,924, ДИ – 0,9-1,0), что указывает на хорошую предсказательную способность данных параметров в прогнозировании тяжести ЦМА по общему бремени МРТ-признаков с пороговым значением 0,493 (чувствительность 94%, специфичность 78%) и $1,056 \text{ мм}^2/\text{с} \times 10^{-3}$ (чувствительность 83%, специфичность 92%), соответственно.

Таблица 3.39. Пороговые величины метрик в проводящих путях, ассоциированных с тяжестью поражения головного мозга при ЦМА, и характеристики площади под кривой (ROC-анализ).

	РК крючковидный пучок, L 0,999	EXTRA_TRANS верхние отделы лучистого венца, R 1,056 мм²/с X 10⁻³	NDI верхние отделы лучистого венца, L 0,493
Площадь под кривой	0,716	0,924	0,922
95% ДИ, границы	0,638-0,795	0,884-0,963	0,881-0,964
Станд ошибка	0,040	0,020	0,021
p	0,0001	0,0001	0,0001
Чувствительность	70%	83%	94%
Специфичность	70%	92%	78%
Сумма чув-ти и спец-ти (Йоден)	1,393	1,748	1,722

ДИ – доверительный интервал, R – правое полушарие, L – левое полушарие большого мозга, РК – радиальный куртозис, EXTRA_TRANS – коэффициент поперечной диффузии для внеаксональной воды (модель MC-SMT), NDI – индекс плотности нейритов (модель NODDI).

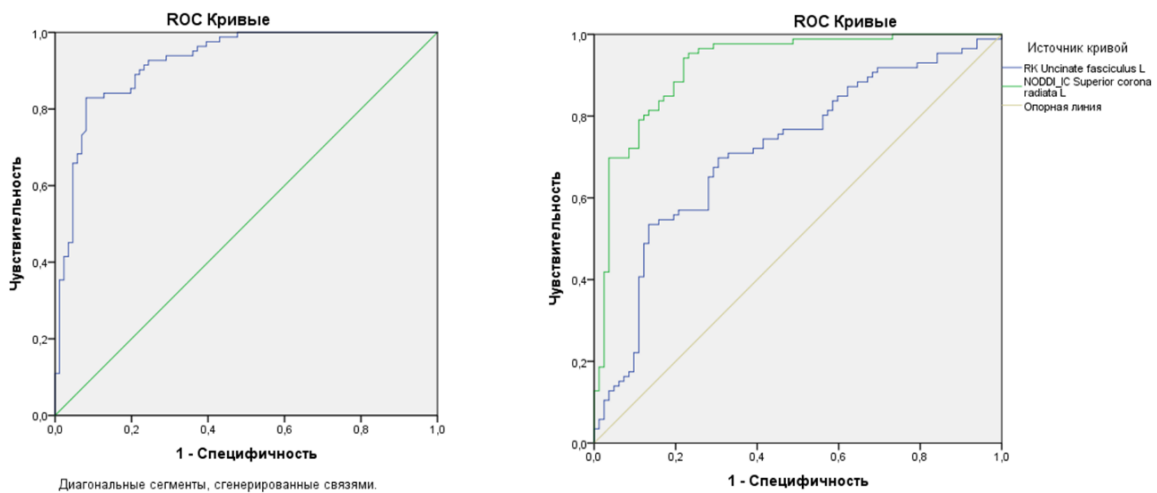


Рисунок 3.21. ROC-кривая метрик в трактах интереса, изменения которых ассоциированы с тяжестью ЦМА по общему бремени МРТ-признаков; рисунок слева – EXTRA_TRANS в верхних отделах лучистого венца справа; рисунок справа – для РК крючковидный пучок слева и NDI в верхних отделах лучистого венца слева.

Выделение предикторов тяжести КР при ЦМА: использование бинарной логистической регрессии позволило выделить те метрики и проводящие пути, изменения которых имеют высокую предсказательную способность в отношении деменции при ЦМА. В Таблице 3.40 приведена характеристика построенных моделей.

Таблица 3.40. Предикторы тяжести КР при ЦМА по показателям диффузионной МРТ с примерами медианных значений для групп контроля (отсутствие КР) и группы ЦМА (СубКР, УКР, деменция).

Предикторы	В	р	Контроль			ЦМА		
			Me	Q25%	Q75%	Me	Q25%	Q75%
ФА Поясная извилина, R	49,462	0,0001	0,45	0,40	0,48	0,36	0,33	0,41
MD КСТ, L	21,002	0,001	0,83	0,80	0,90	0,97	0,94	1,01
МК нижн продольн пучок, R	15,495	0,001	0,93	0,87	0,99	0,84	0,79	0,90
РК большие щипцы	-5,739	0,048	1,43	1,25	1,51	1,07	1,00	1,15
РК нижн лобно-затылочн пучок, L	-10,834	0,013	1,14	1,02	1,24	0,93	0,85	1,01
EXTRA_TRANS валик мозолист тела	4925,165	0,006	0,49	0,36	0,73	1,04	0,82	1,26

В – коэффициент, на который нужно умножить параметр предиктора для расчета линейной функции экспоненты в анализе вероятности развития деменции у пациентов с ЦМА, R – правое полушарие, L – левое полушарие большого мозга, FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, КСТ – кортикоспинальный тракт, МК – средний куртозис, РК – радиальный куртозис, EXTRA_TRANS – коэффициент поперечной диффузии для внеаксональной воды (модель MS-SMT).

В отношении метрик в регионах, показавших высокую предсказательную способность при бинарной логистической регрессии, был проведен ROC-анализ для уточнения их пороговых величин (Таблица 3.41, Рисунок 3.22).

Таблица 3.41. Пороговые величины метрик в проводящих путях, ассоциированных с тяжестью КР при ЦМА, и характеристики площади под кривой (ROC-анализ).

	FA поясная извил, R 0,397	MD КСТ, L 0,95 мм²/с X 10⁻³	МК нижн продольн пучок, R 0,883	RK большие щипцы 1,151	RK нижн лобно- затылочн пучок, L 1,008	EXTRA_TRANS валик мозолист тела 0,719 мм²/с X 10⁻³
Площадь под кривой	0,802	0,865	0,721	0,858	0,854	0,860
95% ДИ, границы	0,726- 0,879	0,799- 0,931	0,633- 0,808	0,801- 0,915	0,794- 0,914	0,797-0,924
Станд ошибка	0,039	0,034	0,045	0,029	0,031	0,032
p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Чувствительность	74%	71%	70%	85%	78%	90%
Специфичность	74%	90%	68%	76%	76%	74%
Сумма чув-ти и спец-ти (Йоден)	1,481	1,606	1,388	1,612	1,542	1,639

ДИ – доверительный интервал, R – правое полушарие, L – левое полушарие большого мозга, FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, КСТ – кортикоспинальный тракт, МК – средний куртозис, RK – радиальный куртозис, EXTRA_TRANS – коэффициент поперечной диффузии для внеаксональной воды (модель MC-SMT).

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 мм²/с X 10⁻³ (90% и 74%), RK в больших щипцах 1,151 (85% и 76%) и MD в КСТ слева 0,95 мм²/с X 10⁻³ (71% и 90%, соответственно).

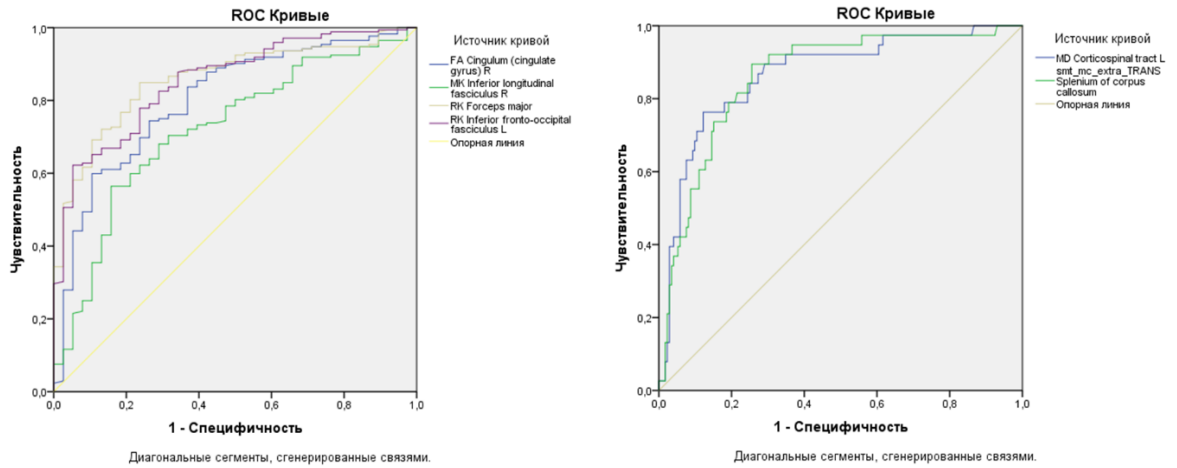


Рисунок 3.22. ROC-кривая метрик в трактах интереса, изменения которых ассоциированы с тяжестью КР при ЦМА; левый рисунок – FA в поясной извилине справа, МК в нижнем продольном пучке справа, РК в больших щипцах, РК в нижнем лобно-затылочном пучке слева; правый рисунок – MD КСТ слева и EXTRA_TRANS в валике мозолистого тела.

Поскольку при проведенном регрессионном анализе хорошие результаты показали различные области мозолистого тела и лучистого венца, было проведено уточнение связей между выраженностью ГИБВ по шкале Фазекас и показателями средних по скелетону метрик разных диффузионных моделей в 1) мозолистом теле (отдельно для колена, корпуса и валика) как высококогерентном (однонаправленном) тракте и 2) в лучистом венце (передние, средние и задние его отделы отдельно для каждого из полушарий большого мозга) в качестве модели области с перекрещивающимися волокнами (Рисунок 3.23). Данный выбор также был обусловлен предположением о наличии паттерна распространения поражения белого вещества спереди назад, от лобных к затылочным отделам полушарий большого мозга [9].

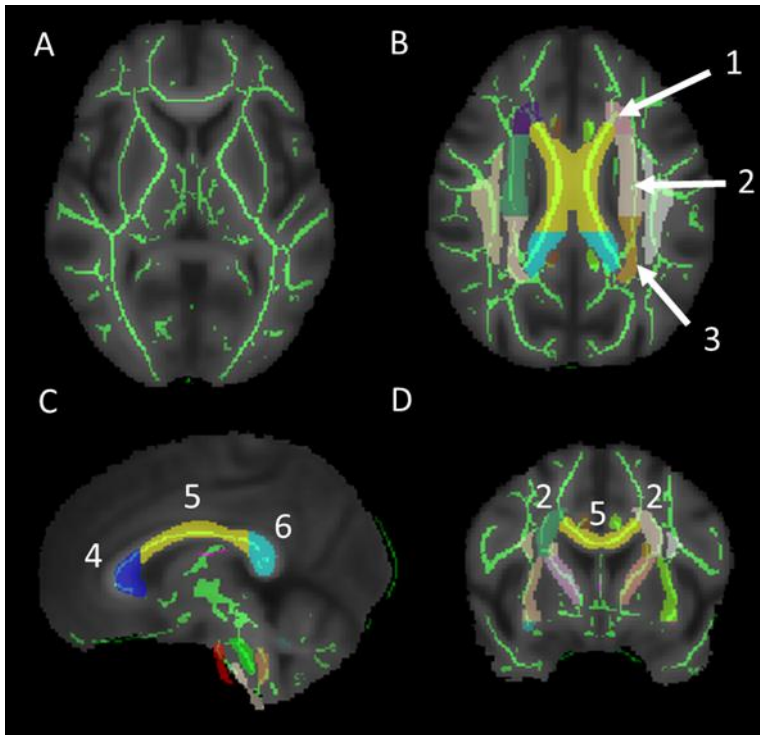


Рисунок 3.23. Изображение FA-карт одного из обследуемых с наложенными на него скелетоном (А) и атласом белого вещества ICBM-DTI-81 в аксиальной (В), сагиттальной (С) и коронарной (D) плоскостях. Цифрами отмечены области интереса, используемые для расчет диффузионных метрик в них: 1- передняя, 2- верхняя и 3 - задняя части лучистого венца, 4 - колено, 5 - корпус и 6 - валик мозолистого тела.

Поскольку значимых различий между измеренными показателями областей лучистого венца между полушариями получено не было, далее для анализа применялись метрики левого полушария (ведущего у всех обследуемых). При сравнении по стадиям Фазекас между всеми группами обследуемых были получены статистически значимые для всех областей интереса ($p \leq 0,001$). Дополнительно проводились множественные попарные сравнения с использованием теста Тьюки [270]. Для показателей, характеризующих целостность аксона и внутриклеточную диффузию (FA, AWF, INTRA), были получены достоверные различия между группами Ф0-Ф2, Ф0-Ф3, Ф1-Ф3 ($p \leq 0,05$) по всем областям интереса. Для групп Ф0-Ф1 значимой разницы не отмечалось, хотя показатели FA и AWF в колене мозолистого тела имели тенденцию к различиям между группами ($p = 0,07$). Для групп Ф1-Ф2 отличия имелись только в

области переднего лучистого венца (для всех трех метрик), для INTRA и AWF - в заднем лучистом венце и валике мозолистого тела, для INTRA - в верхнем лучистом венце (Таблицы 3.42 и 3.43).

Таблица 3.42. Результаты попарного сравнения метрик FA, AWF, INTRA в областях лучистого венца левого полушария большого мозга (указаны значения p , * - $p \leq 0.05$).

Группы	Передний лучистый венец			Верхний лучистый венец			Задний лучистый венец		
	FA	AWF	INTRA	FA	AWF	INTRA	FA	AWF	INTRA
Ф0 - Ф1	0.63	0.44	0.41	0.35	0.55	0.93	0.72	0.79	0.88
Ф0 - Ф2	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Ф0 - Ф3	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Ф1 - Ф2	*	*	*	0.23	0.11	*	0.09	*	*
Ф1 - Ф3	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Ф2 - Ф3	*	*	*	*	*	*	*	*	*

FA – фракционная анизотропия, AWF – доля аксональной воды (модель WMTI), INTRA – объемная доля внутриаксонной воды (модель MC-SMT).

Таблица 3.43. Результаты попарного сравнения метрик FA, AWF, INTRA в областях мозолистого тела (указаны значения p , * - $p \leq 0.05$).

Группы	Колено мозолистого тела			Корпус мозолистого тела			Валик мозолистого тела		
	FA	AWF	INTRA	FA	AWF	INTRA	FA	AWF	INTRA
Ф0 - Ф1	0.07	0.07	0.11	0.29	0.79	0.99	0.38	0.87	0.90
Ф0 - Ф2	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Ф0 - Ф3	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Ф1 - Ф2	0.42	0.40	0.38	0.24	0.16	0.09	0.15	*	*
Ф1 - Ф3	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Ф2 - Ф3	*	*	0.06	*	*	*	*	*	*

FA – фракционная анизотропия, AWF – доля аксональной воды (модель WMTI), INTRA – объемная доля внутриаксонной воды (модель MC-SMT).

Для показателей, описывающих преимущественно продольное или поперечное направление диффузии (AD, RD, axEAD, radEAD, EXTRA_TRANS, EXTRA_MD), были получены значимые различия для всех групп, кроме Ф0-Ф1, для всех регионов лучистого венца. Для всех отделов мозолистого тела при попарном сравнении отсутствовала достоверная разница между группами Ф0-Ф1 и Ф1-Ф2. Различия для остальных групп сравнения приведены Таблице 3.44, а на

Рисунке 3.24 в качестве наглядного примера представлены межгрупповые различия аксиальных и радиальных метрик в корпусе мозолистого тела.

Таблица 3.44. Результаты попарного сравнения метрик, отражающих аксиальное или радиальное направление диффузии, в областях мозолистого тела (указаны значения p , * - $p \leq 0.05$).

Группы	Колоно мозолистого тела						Корпус мозолистого тела						Валик мозолистого тела					
	AD	RD	AE	RE	emd	etr	AD	RD	AE	RE	emd	etr	AD	RD	AE	RE	emd	etr
$\Phi 0 - \Phi 1$	0.82	0.13	0.09	0.09	0.35	0.14	0.99	0.30	0.89	0.25	0.34	0.76	0.98	0.40	0.99	0.25	0.57	0.92
$\Phi 0 - \Phi 2$	*	*	0.99	*	*	*	0.10	*	0.99	*	*	*	0.59	*	0.21	*	*	*
$\Phi 0 - \Phi 3$	*	*	0.73	*	*	*	*	*	0.29	*	*	*	*	*	*	*	*	*
$\Phi 1 - \Phi 2$	0.09	0.29	0.09	0.54	0.22	0.24	0.15	0.17	0.92	0.19	0.15	0.07	0.36	0.08	0.33	0.45	*	*
$\Phi 1 - \Phi 3$	*	*	0.47	*	*	*	*	*	0.76	*	*	*	*	*	*	*	*	*
$\Phi 2 - \Phi 3$	0.73	*	0.75	0.08	0.09	0.07	0.32	*	0.30	*	*	*	0.07	*	0.58	*	*	*

AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, AE=axEAD – внеаксональная аксиальная диффузия (модель WMTI), RE=radEAD – внеаксональная радиальная диффузия (модель WMTI), ETR=EXTRA_TRANS – коэффициент поперечной диффузии для внеаксональной воды (модель MC-SMT), EMD=EXTRA_MD – коэффициент средней диффузии для внеаксональной воды (модель MC-SMT).

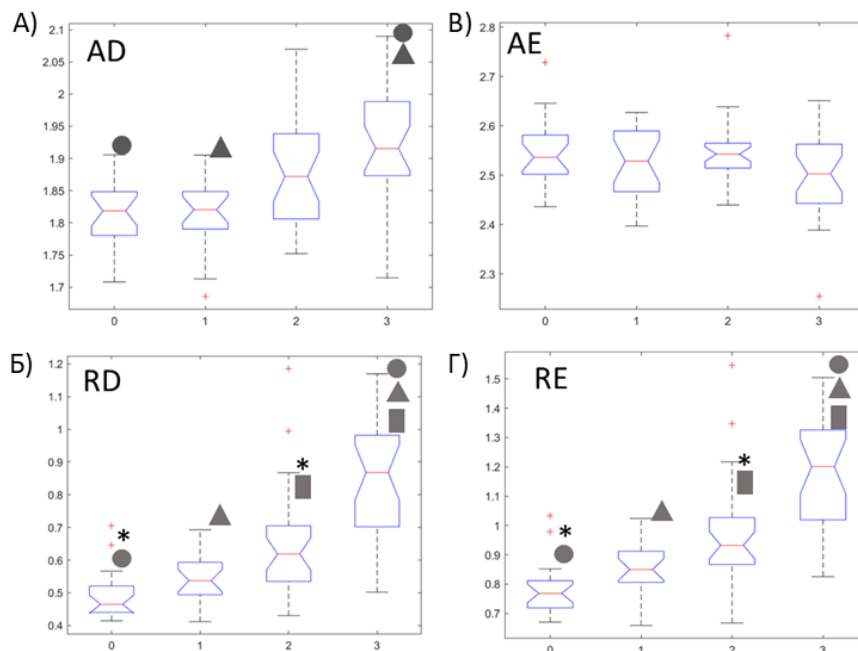


Рисунок 3.24 Различия метрик AD, RD, axEAD (AE), radEAD (RE) между группами в корпусе мозолистого тела. По оси x – группа Фазекас, по оси y – значения соответствующей метрики. Достоверные различия ($p \leq 0.05$) обозначены кругом (для групп $\Phi 0$ и $\Phi 3$), треугольником ($\Phi 1$ и $\Phi 3$), прямоугольником ($\Phi 2$ и $\Phi 3$) и звездочкой ($\Phi 0$ и $\Phi 2$).

3.4.3. Модели с оценкой прослеживания профилей трактов

Для анализа были взяты данные кластерного анализа 84 пациентов с ЦМА стадии Фазекас 3, отсканированных на томографе Verio: Ф3-1 (МРТ тип 1) – 53 пациента (25 женщин и 28 мужчин, средний возраст составил 62 ± 7 лет), Ф3-2 (МРТ тип 2) – 32 пациента (17 женщин и 15 мужчин, средний возраст составил $64\pm 6,7$ лет). Оба кластера были сопоставимы по возрасту и полу. Группу контроля составили 26 здоровых добровольцев (14 женщин и 12 мужчин, средний возраст составил 58 ± 6 лет).

Сравнение групп ЦМА и контроля

Первым этапом анализа данных было проведение сравнения значений метрик разных диффузионных моделей вдоль профилей трех сегментов мозолистого тела для группы контроля и общей когорты пациентов ЦМА Фазекас 3 (совместно МРТ-тип 1 и МРТ-тип 2). Графическое отображение средних по группам величин метрик отображено на Рисунке 3.25, результаты аналогичных сопоставлений усредненных вдоль всего профиля цифровых значений данных представлены в Таблице 3.45, при этом нужно отметить, что большая часть диффузионных метрик показала межгрупповые значимые различия на всем протяжении профилей трактов, тогда как для показателей ODI, axEAD, radEAD разница прослеживалась на протяжении отдельных сегментов профилей (шаг сегментов – 20% от всей протяженности профиля тракта).

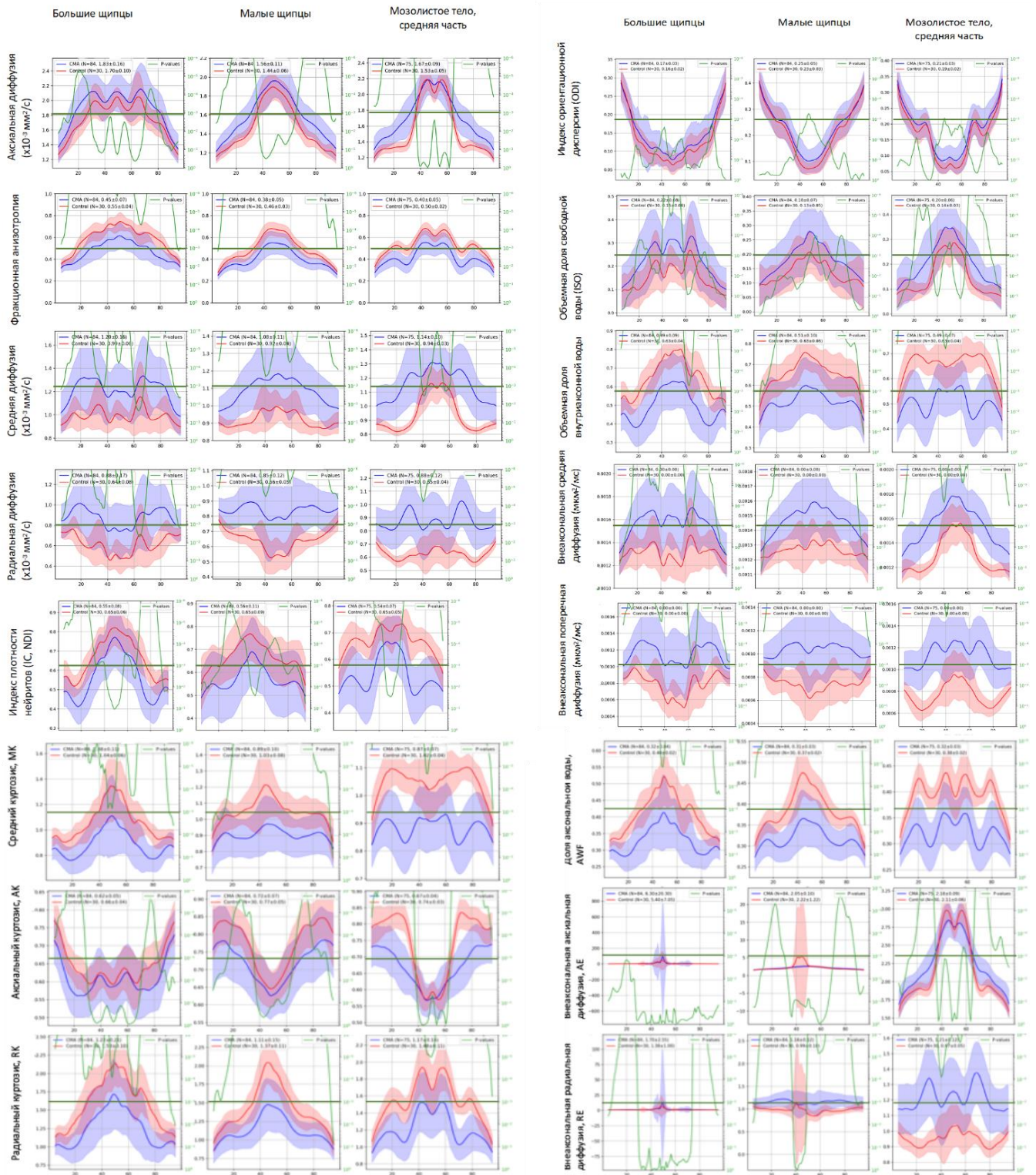


Рисунок 3.25. Сравнение значений метрик группы ЦМА и группы контроля на протяжении трех сегментов мозолистого тела, построенных методом прослеживания трактов (для группы ЦМА показатели обозначены синим цветом, для группы контроля – красным). Зеленым обозначена p-value для конкретного участка профиля тракта.

Для диффузионно-тензорной (ДТ-МРТ) модели в группе ЦМА по сравнению с группой контроля можно отметить значимое снижение FA (фракционной анизотропии), повышение AD (аксиальной диффузии), MD (средней диффузии), RD (радиальной диффузии).

Все метрики ДК-МРТ (диффузионно-куртозисной МРТ) имели статистически значимые различия между пациентами с ЦМА и группой контроля со снижением в группе ЦМА.

Для показателей NODDI (модели картирования ориентационной дисперсии пучка нейритов и их плотности) при ЦМА наблюдается повышение ISO (доли цереброспинальной жидкости), снижение NDI (индекса плотности нейритов) на всем протяжении мозолистого тела, а вот значимое повышение ODI (ориентационной дисперсии пучка аксонов) отмечалось только в центральных отделах всех сегментов мозолистого тела.

При анализе показателей модели WMTI (модели целостности трактов белого вещества) только для показателя AWF (доли аксонной воды) были характерны значимые изменения (снижение при ЦМА) для всех исследуемых областей, тогда как показатели radEAD и axEAD оказались менее чувствительны и показывали значимые отличия только для отдельных сегментов. Метрика axEAD (внеаксональная аксиальная диффузия), значение которой в области больших щипцов для пациентов с ЦМА не показало статистически значимых различий с группой контроля, была исключена из дальнейшего анализа.

Из метрик MC-SMT (мультикомпарментной модели с использованием техники сферического усреднения) во всех областях для группы ЦМА выявлялось статистически значимое снижение INTRA (объемной доли внутриаксонной воды), статистически значимое повышение EXTRA_TRANS (поперечного коэффициента диффузии внеаксонной воды) и EXTRA_MD (микроскопического среднего коэффициента диффузии для внеаксонной воды) (Таблица 3.45).

Таблица 3.45. Результаты сравнения диффузионных метрик в мозолистом теле для группы пациентов с ЦМА и группы контроля; * - $p < 0,05$;

Метод	Метрика	Большие щипцы, forceps occipitalis (major)	Малые щипцы, forceps frontalis (minor)	Мозолистое тело, средняя часть (corpus callosum)
ДТ-МРТ (диффузионно-тензорная МРТ)	FA, фракционная анизотропия	ЦМА< Контроль*	ЦМА< Контроль*	ЦМА< Контроль*
	AD, аксиальная диффузия	ЦМА> Контроль *	ЦМА> Контроль*	ЦМА> Контроль *
	MD, средняя диффузия	ЦМА> Контроль *	ЦМА> Контроль*	ЦМА> Контроль *
	RD, радиальная диффузия	ЦМА> Контроль *	ЦМА> Контроль*	ЦМА> Контроль *
NODDI (модель картирования ориентационной дисперсии пучка нейритов и их плотности)	ODI, ориентационная дисперсия пучка аксонов	$p=0,09$ *	$p=0,061$	$p=0,346$
	ISO, доля цереброспинальной жидкости	ЦМА> Контроль *	ЦМА> Контроль*	ЦМА> Контроль *
МС-SMT (мультикомпарментная модель с использованием техники сферического усреднения)	Intra, объемная доля внутриаксонной воды	ЦМА< Контроль*	ЦМА< Контроль*	ЦМА< Контроль*
	EXTRA_MD, коэффициент средней диффузии для внеаксонной воды	ЦМА> Контроль *	ЦМА> Контроль*	ЦМА> Контроль *
	EXTRA_TRANS, коэффициент поперечной диффузии внеаксонной воды	ЦМА> Контроль *	ЦМА> Контроль*	ЦМА> Контроль *
ДК-МРТ (диффузионно-куртозисная МРТ)	МК, средний куртозис	ЦМА< Контроль*	ЦМА< Контроль*	ЦМА< Контроль*
	АК, аксиальный куртозис	ЦМА< Контроль*	ЦМА< Контроль*	ЦМА< Контроль*
	РК, радиальный куртозис	ЦМА< Контроль*	ЦМА< Контроль*	ЦМА< Контроль*
WMTI (модель целостности трактов белого вещества)	AWF, доля аксонной воды	ЦМА< Контроль*	ЦМА< Контроль*	ЦМА< Контроль*
	axEAD, внеаксональная аксиальная диффузия	$p=0,813$	$p=0,418$	ЦМА> Контроль *
	radEAD, внеаксональная радиальная диффузия	$p=0,525$	ЦМА> Контроль*	ЦМА> Контроль *
NODDI (по сегментам тракта)	ODI сегмент 40%-60%	ЦМА> Контроль *	ЦМА> Контроль*	ЦМА> Контроль *
WMTI (по сегментам тракта)	axEAD сегмент 20%-40%	$p=0,456$	$p=0,465$	ЦМА> Контроль *
	сегмент 60%-80%	$p=0,693$	ЦМА> Контроль*	ЦМА> Контроль *
	radEAD сегмент 20%-40%	ЦМА> Контроль*	ЦМА> Контроль*	ЦМА> Контроль *
сегмент 60%-80%	$p=0,19$	ЦМА> Контроль*	ЦМА> Контроль*	ЦМА> Контроль *

Поскольку на результаты сравнения мог повлиять тот факт, что у 50% пациентов с ЦМА стадии Фазекас-3 в семиовальных центрах определяются 5 и

более лакун, влияющих на целостность проводящих путей, включая мозолистое тело, данные были проверены для выборки пациентов с ЦМА стадии Фазекас 3 с отсутствием лакун в семиовальных центрах (20 человек) для традиционной сигнальной модели ДТ-МРТ и для показавших лучшие результаты в предыдущем анализе биофизических моделей NODDI и MC-SMT. Результаты сравнения представлены на Рисунке 3.26. Для ДТ-МРТ модели отмечаются значимые изменения FA, RD, но не AD, как при анализе выше – очевидно, вклад в аксональную дегенерацию, которую косвенно отражали изменения AD, вносили лакуны с прерыванием фрагментов тракта; для NODDI – показаны значимое повышение для группы ЦМА метрик ISO (в малых щипцах) и ODI (в больших щипцах), а также значимое снижение показателя NDI (индекс плотности нейритов) в малых щипцах мозолистого тела (ранее при анализе не отмечалось); для MC-SMT большое количество метрик показали значимое различие между группами со снижением INTRA и повышением EXTRA_MD, EXTRA_TRANS во всех сегментах мозолистого тела.

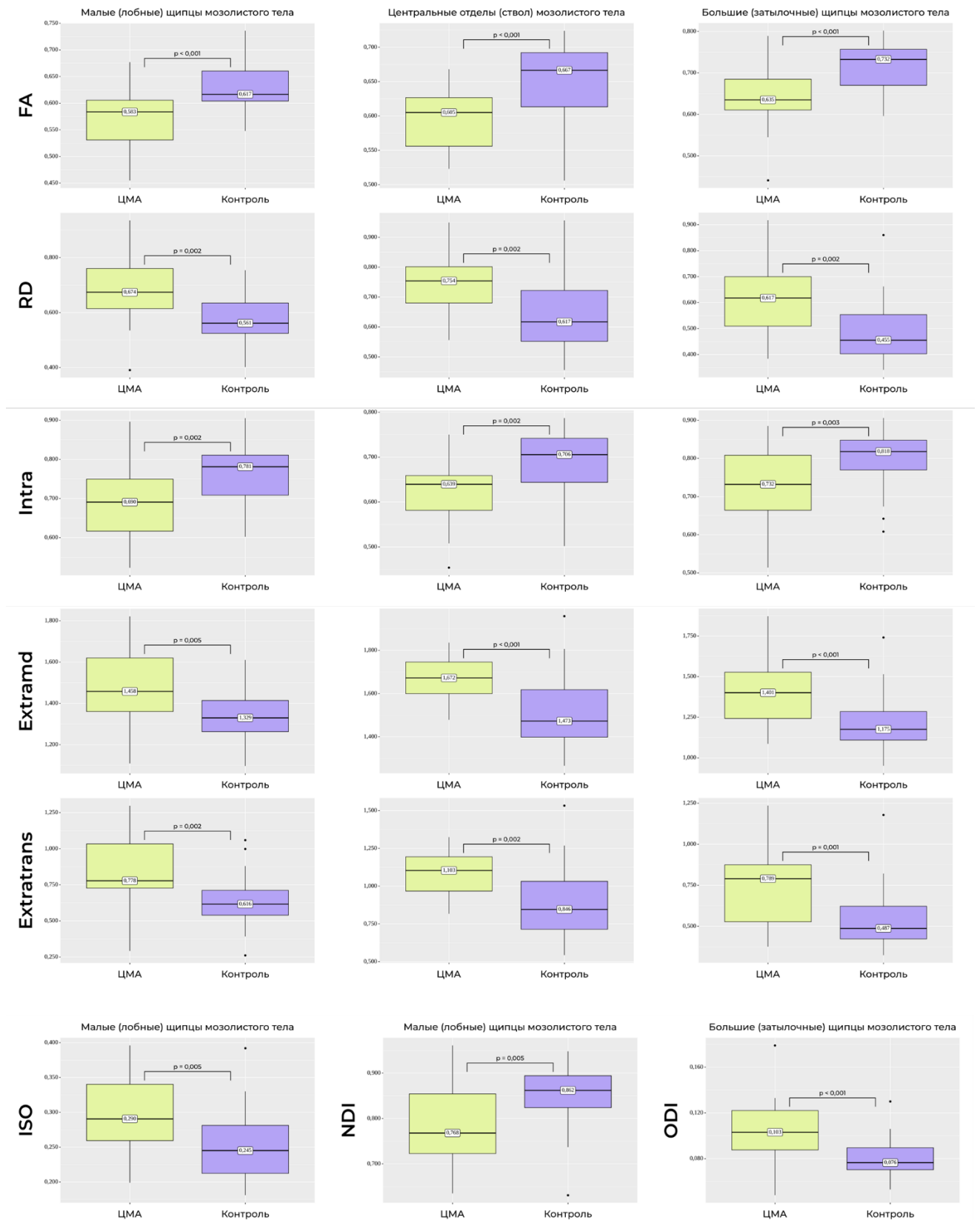


Рисунок 3.26. Сравнительный анализ метрик диффузионных моделей в профилях трех сегментов мозолистого тела (центральные отделы профилей) у обследуемых с ЦМА без лакун в семиовальных центрах и группы контроля, показавших значимое ($p < 0,05$) различие между группами. FA – фракционная анизотропия (ДТ-МРТ), RD – радиальная диффузия (ДТ-МРТ), INTRA - объемная доля внутриаксонной воды

(модель MC-SMT), EXTRA_MD - коэффициент средней диффузии для внеаксонной воды (модель MC-SMT), EXTRA_TRANS – коэффициент поперечной диффузии для внеаксональной воды (модель MC-SMT), NDI – индекс плотности нейритов (модель NODDI), ISO - доля цереброспинальной жидкости (модель NODDI), ODI - ориентационная дисперсия пучка аксонов (модель NODDI).

Связь когнитивных расстройств с параметрами различных диффузионных моделей в мозолистом теле

Для установления связей между изменениями диффузионных метрик в мозолистом теле (средние отделы) и когнитивными нарушениями (баллы по шкале MoCa) использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Была получена значимая умеренная прямая корреляция для FA в центральных отделах мозолистого тела ($\rho = 0,432$, $p = 0,002$); умеренная корреляция в больших щипцах мозолистого тела для: прямая для FA ($\rho = 0,405$, $p = 0,004$) и INTRA ($\rho = 0,457$, $p = 0,001$); обратная - для RD ($\rho = -0,388$, $p = 0,006$), ODI ($\rho = -0,397$, $p = 0,005$), EXTRA_MD ($\rho = -0,392$, $p = 0,006$) и EXTRA_TRANS ($\rho = -0,397$, $p = 0,005$).

Сравнение диффузионных метрик вдоль профиля мозолистого тела в зависимости от типа MPT-кластера пациентов с ЦМА

Вторым этапом анализа данных являлось сравнение значений метрик разных диффузионных моделей вдоль профилей трех сегментов мозолистого тела внутри группы пациентов ЦМА Фазекас 3 для разных типов MPT-кластеров (Ф3-1 и Ф3-2). Графическое отображение средних по группам величин метрик отображено на Рисунке 3.27 (для сигнальных моделей Д-MPT) и Рисунке 3.28 (для биофизических моделей Д-MPT), результаты аналогичных сопоставлений усредненных вдоль всего профиля цифровых значений данных представлены в Таблице 3.46.

Для кластера Ф3-1 по сравнению с кластером Ф3-2 вдоль профилей всех сегментов мозолистого тела отмечалось статистически значимое снижение показателей FA, NDI, INTRA, AWF – потенциальных маркеров аксонального повреждения, а также всех куртозистных метрик - МК, АК, РК – отражающих как аксональное повреждение, так и разряжение микроструктуры оцениваемых тканей.

Как и при сравнении всей группы ЦМА с группой контроля, показатели axEAD и radEAD показали меньшую чувствительность к межгрупповому различию, что говорит от меньшей пригодности модели WMTI для оценки микроструктуры даже для такого высококогерентного тракта, как мозолистое тело. В то же время показатели потенциальной демиелинизации MD, RD, EXTRA_TRANS показали значимое увеличение в группе Ф3-1 по сравнению с группой Ф3-2 в малых и больших щипцах.

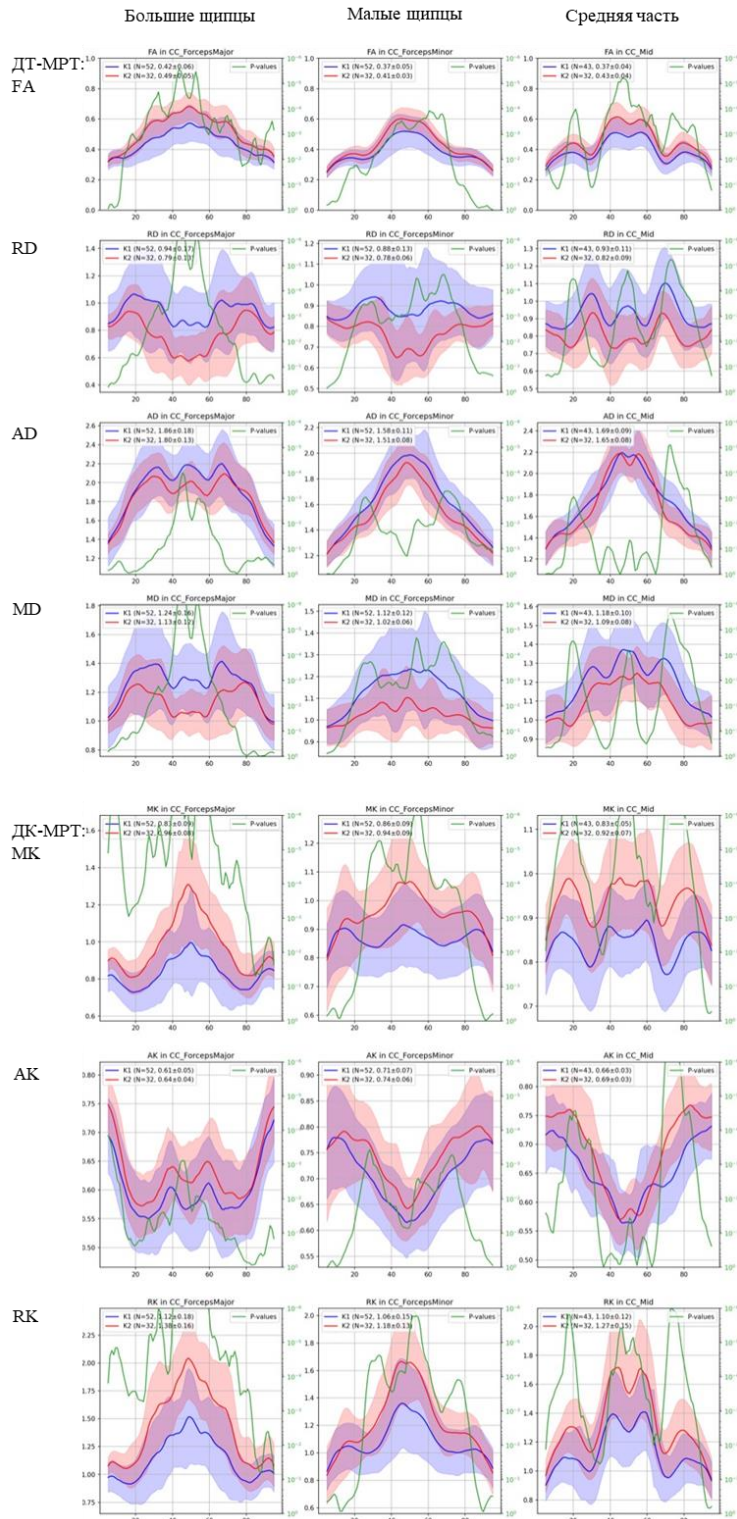


Рисунок 3.27. Сравнение значений метрик сигнальных моделей Д-МРТ групп $\Phi 3-1$ и $\Phi 3-2$ пациентов с ЦМА на протяжении трех сегментов мозолистого тела, построенных методом прослеживания трактов (для группы $\Phi 3-1$ показатели обозначены синим цветом, для группы $\Phi 3-2$ – красным). Зеленым обозначена p-value для конкретного участка профиля тракта. ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная МРТ, FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, ДК-МРТ – диффузионно-куртозисная МРТ, МК – средний куртозис, АК – аксиальный куртозис, РК – радиальный куртозис.

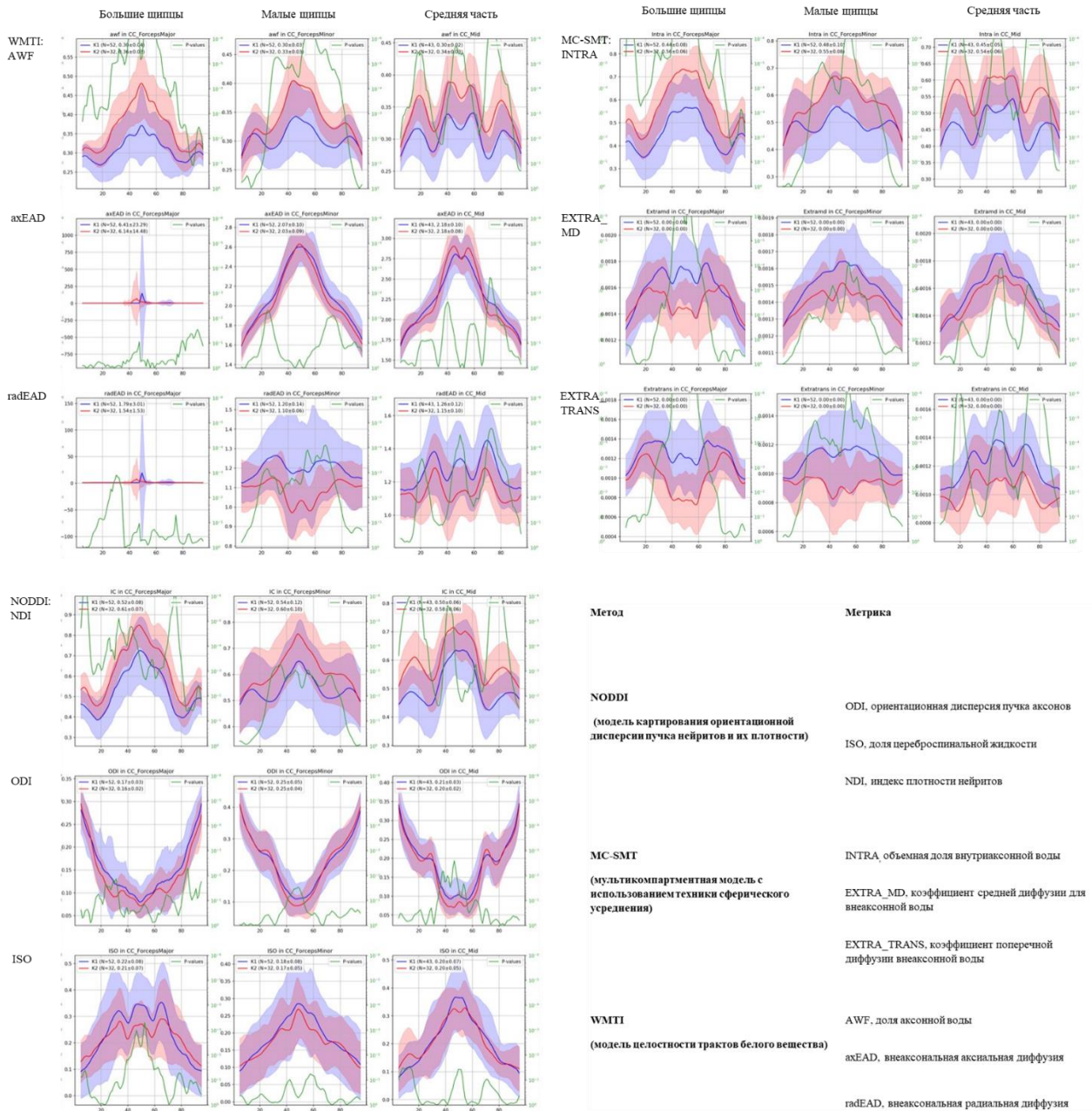


Рисунок 3.28. Сравнение значений метрик биофизических моделей Д-МРТ групп Ф3-1 и Ф3-2 пациентов с ЦМА на протяжении трех сегментов мозолистого тела, построенных методом прослеживания трактов (для группы Ф3-1 показатели обозначены синим цветом, для группы Ф3-2 – красным). Зеленым обозначена p-value для конкретного участка профиля тракта.

Таблица 3.46. Результаты сравнения диффузионных метрик в мозолистом теле для кластеров Ф3-1 и Ф3-1 пациентов с ЦМА; * - $p < 0,05$;

Метод	Метрика	Большие щипцы, forceps occipitalis (major)	Малые щипцы, forceps frontalis (minor)	Мозолистое тело, средняя часть (corpus callosum)
ДТ-МРТ (диффузионно-тензорная МРТ)	FA, фракционная анизотропия	Ф3-1<Ф3-2*	Ф3-1<Ф3-2*	Ф3-1<Ф3-2*
	AD, аксиальная диффузия	-	-	-
	MD, средняя диффузия	Ф3-1>Ф3-2*	Ф3-1>Ф3-2*	-
	RD, радиальная диффузия	Ф3-1>Ф3-2*	Ф3-1>Ф3-2*	Ф3-1>Ф3-2*
NODDI (модель картирования ориентационной дисперсии пучка нейритов и их плотности)	NDI, индекс плотности нейритов	Ф3-1<Ф3-2*	Ф3-1<Ф3-2*	Ф3-1<Ф3-2*
	ODI, ориентационная дисперсия пучка аксонов	-	-	-
	ISO, доля цереброспинальной жидкости	-	-	-
MC-SMT (мультикомпарментная модель с использованием техники сферического усреднения)	INTRA, объемная доля внутриаксонной воды	Ф3-1<Ф3-2*	Ф3-1<Ф3-2*	Ф3-1<Ф3-2*
	EXTRA_MD, коэффициент средней диффузии для внеаксонной воды	-	-	-
	EXTRA_TRANS, коэффициент поперечной диффузии внеаксонной воды	Ф3-1>Ф3-2*	Ф3-1>Ф3-2*	-
ДК-МРТ (диффузионно-куртозисная МРТ)	МК, средний куртозис	Ф3-1<Ф3-2*	Ф3-1<Ф3-2*	Ф3-1<Ф3-2*
	АК, аксиальный куртозис	Ф3-1<Ф3-2*	Ф3-1<Ф3-2*	Ф3-1<Ф3-2*
	РК, радиальный куртозис	Ф3-1<Ф3-2*	Ф3-1<Ф3-2*	Ф3-1<Ф3-2*
WMTI (модель целостности трактов белого вещества)	AWF, доля аксонной воды	Ф3-1<Ф3-2*	Ф3-1<Ф3-2*	Ф3-1<Ф3-2*
	axEAD, внеаксональная аксиальная диффузия	-	-	Ф3-1<Ф3-2*
	radEAD, внеаксональная радиальная диффузия	-	Ф3-1>Ф3-2*	-

3.5. Медленная диффузия IVIM при ЦМА

Проводился анализ f-карт (карты доли капиллярной перфузии) для 48 пациентов с ЦМА (Фазекас 3) и 6 здоровых добровольцев по анализу значений в 29 ROI (по аналогии с ROI для Д-МРТ).

Анализ групп *норма – ЦМА* показал значимую разницу в области пНИБВ передних отделов лобных долей ($p=0,026$), а также задних отделов поясных извилин с обеих сторон ($p=0,028$ справа и $0,024$ слева), левой амигдалы ($p=0,013$), при этом доля капиллярной перфузии была выше в пНИБВ в группе нормы, а в структурах лимбической системы – в группе ЦМА, что, учитывая малые размеры группы нормы (6 человек), не представляется возможным интерпретировать корректно.

При сравнении показателей f-карт в зависимости от *выраженности качественных признаков ЦМА и общего бремени ЦМА* были выявлены несколько разных регионов с достоверной разницей $p=0.04-0.05$, однако один регион показал значимые различия для всех определяемых качественных признаков с более значимым p – задние отделы мозолистого тела, где значение доли капиллярной перфузии нарастало по мере увеличения балла признака - результаты представлены в Таблице 3.47.

Таблица 3.47. Апостериорные сравнения для показателя f в задних отделах мозолистого тела для отдельных качественных признаков ЦМА; медианные значения показаны для 0, 1 баллов признака и максимального балла признака (3 или 4) для иллюстрации значений показателя.

Параметр	0 баллов Me [Q25;Q75]	1 балл Me [Q25;Q75]	3 (4) балла Me [Q25;Q75]	p	p post-hoc
Лакуны в ПК	0,079 [0,065;0,088]	0,096 [0,085;0,112]	0,095 [0,085;0,112]	0,042	$0 < 1$, $p=0,012$
Лакуны в БВ	0,075 [0,059;0,088]	0,104 [0,085;0,171]	0,093 [0,079;0,112]	0,034	$0 < 3$, $p=0,039$ $0 < 1$, $p=0,007$
МКР в ПК	0,076 [0,065;0,085]	0,105 [0,087;0,112]	0,114 [0,091;0,141]	0,0001	$0 < 1$, $p=0,002$ $0 < 3$, $p=0,0001$
ГИБВ в ПК	0,073 [0,059;0,088]	0,086 [0,073;0,096]	0,082 [0,079;0,171]	0,007	$0 < 2$, $p=0,001$ $1 < 2$, $p=0,017$
Общий балл ЦМА	0,088 [0,072;0,091]	0,068 [0,065;0,093]	0,098 [0,091;0,112]	0,016	$1 < 4$, $p=0,007$ $2 < 4$, $p=0,015$

ПК – подкорковые структуры, МКР – микрокровоизлияния, БВ – белое вещество, Me – медиана, Q – квартиль.

Было показано, что доля капиллярной перфузии значимо увеличивается при сравнении групп с отсутствием (лакуны в подкорковых структурах и семиовальных центрах, МКР в подкорковых структурах, ГИБВ в подкорковых структурах) или минимальной выраженностью признака (общий балл ЦМА) и группами с максимальным количеством баллов.

Анализ доли капиллярной перфузии *для типов МРТ по данным кластеризации* показал значимую разницу между группами Ф3-1 и Ф3-2 в областях:

- НИБВ в глубоких отделах передней лобной области ($p=0,016$): 0,078 [0,071;0,083] против 0,086 [0,082;0,088] для Ф3-1 и Ф3-2, соответственно (т.е. меньшие показатели доли капиллярной перфузии в первом типе).

- задние отделы мозолистого тела ($p=0,007$): 0,102 [0,082;0,122] против 0,077 [0,056; 0,087] для Ф3-1 и Ф3-2, соответственно (т.е. более высокие показатели доли капиллярной перфузии в первом типе).

- амигдала справа ($p=0,034$): 0,094 [0,072;0,124] против 0,057 [0,029;0,092] для Ф3-1 и Ф3-2, соответственно (т.е. более высокие показатели доли капиллярной перфузии в первом типе).

При этом для обоих типов медианные значения показателя доли капиллярной перфузии были выше в областях с ГИБВ по сравнению с НИБВ ($p<0,05$), с максимальной разницей для области перивентрикулярного и глубокого БВ передних отделов лобных долей – пример приведен в Таблице 3.48 – в остальных областях аналогичная разница прослеживалась, но была выражена не столь ярко.

Таблица 3.48. Значения показателя f для областей БВ передних отделов лобных долей.

Область в передних отделах лобных долей	ФЗ-1			ФЗ-2		
	Медиана	Q 25	Q75	Медиана	Q 25	Q75
юНИБВ	0,081	0,067	0,093	0,080	0,076	0,084
юГИБВ	0,096	0,081	0,101	0,099	0,082	0,108
пНИБВ	0,067	0,001	0,096	0,002	0,002	0,066
пГИБВ	0,102	0,088	0,118	0,108	0,097	0,125
гНИБВ	0,078	0,071	0,083	0,086	0,082	0,088
гГИБВ	0,096	0,087	0,106	0,111	0,099	0,120

Также был проведен корреляционный анализ для показателя f -карт и *показателей крове- и ликворотока по данным ФК-МРТ и общей волюмометрии* – значимые корреляции указаны в Таблице 3.49. При этом отмечалось отсутствие корреляций между показателями венозного оттока и долей капиллярной перфузии, корреляции для ГИБВ отмечались только для передних отделов лобных долей, тогда как для НИБВ отмечались корреляции во всех регионах.

Самые заметные прямые корреляции отмечались между долей капиллярной перфузии в передних отделах мозолистого тела и показателями систолического ударного объема ликвора на уровне водопровода saqLF (0.498), площадью водопровода sAq (0.515), ICC (0.475). Для показателя f в гНИБВ височно-теменной области отмечалось несколько умеренных корреляций, в большей степени с показателями объемов: прямая с нормированными показателями общего объема мозга (0,430) и серого вещества (0,464), обратная – с объемом ЦСЖ (-0,399), а также прямая корреляция с общим артериальным объемным кровотоком tABF. Самая большая прямая корреляция отмечалась между долей капиллярной перфузии в задних отделах мозолистого тела и объемом ГИБВ (0,519).

Таблица 3.49. Корреляции между показателем доли капиллярной перфузии и данными ФК-МРТ и общей волнометрии.

Область БВ, f	tABF	PI arterial	saqLF	sAq	ICC	ГИБВ объем	Объем мозга/ ИКО	СВ/ ИКО	БВ/ ИКО	ЦСЖ/ ИКО
юНИБВ передн отд лобн доли	-,100	-,064	,227	,201	,202	-,291	,165	,363*	-,128	,014
пНИБВ передн отд лобн доли	,244	-,371	,044	,095	-,008	-,449	,476*	,413*	,372	-,236
пГИБВ передн отд лобн доли	-,293*	,048	,213	,167	,311*	,166	-,093	,066	-,224	,163
гГИБВ передн отд лобн доли	,093	-,063	,417*	,201	,311	,040	-,148	-,082	-,152	,051
юНИБВ задн отд лобн доли	,095	-,067	,065	,128	,105	-,322*	-,029	,033	-,089	,106
гНИБВ передн отд лобн доли	,041	-,111	,342*	,278*	,302*	-,021	,006	,061	-,063	,130
юНИБВ височн-темен обл	,028	-,197	,060	-,003	,153	-,337*	,107	,188	-,038	-,050
пНИБВ височн-темен обл	-,033	,344*	-,124	-,288	-,287	,136	,091	-,100	,292	-,127
гНИБВ височн-темен обл	,355*	-,165	,019	-,098	-,154	-,142	,430**	,464**	,212	-,399*
Передн отделы мозол тела	-,206	-,066	,498**	,515**	,475**	-,151	,059	,135	-,054	,195
Задн отделы мозол тела	-,140	,100	,088	,095	,094	,519**	-,149	-,203	-,025	,270
Передне-средн отд мозол тела	-,180	-,014	,085	,066	,185	,290	-,185	-,090	-,220	,368**
Задне-средн отд мозол тела	-,071	,176	-,017	-,007	-,044	,117	,040	,030	,035	,308*
Передние отд поясн изв, L	-,117	,025	,260	,280*	,254	,017	-,153	,023	-,296*	,156
Амигдала, R	,027	-,077	,144	,083	,207	,337*	,225	,159	,209	,046

** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя), * Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя). БВ – белое вещество, СВ – серое вещество, ЦСЖ – цереброспинальная жидкость, ИКО – интракраниальный объем, L – левое полушарие, R – правое полушарие большого мозга, fABF - суммарный церебральный артериальный объемный кровоток, PI arterial – индекс артериальной пульсации, saqLF - систолический ударный объем ликвора, Saq – площадь водопровода, ICC - индекс интракраниального COMPLAENSA.

Анализ f-карт в группах *с наличием и отсутствием АГ* показал достоверную разницу между показателем в областях пГИБВ передних отделов лобных долей ($p=0,043$), гГИБВ задних отделов лобных долей ($p=0,047$), левой амигдалы ($p=0,021$) с более высокими показателями капиллярной перфузии в данных регионах в случае наличия АГ.

Был проведен корреляционный анализ между показателями IVIM и баллами по шкале MoCa (Таблица 3.50). Были получены значимые обратные корреляции между коэффициентом диффузии D в пяти зонах (юстакортикальная ГИБВ (юГИБВ) передних отделов лобной доли, задние и средне-задние отделы мозолистого тела, средние отделы поясной извилины, гиппокамп) и баллом по MoCa, что согласуется с полученными нами ранее данными по традиционной диффузионно-тензорной МРТ. Особый интерес представлял анализ f-карт, отражающий долю капиллярной перфузии (кровотока). Установлена обратная корреляция баллов MoCa только с показателем f только в одной зоне – перивентрикулярной ГИБВ (пГИБВ) передних отделов лобной доли слева. Т.е. увеличение доли капиллярной перфузии в пГИБВ сопровождалось уменьшением балла MoCa, и, следовательно, более тяжелыми когнитивными расстройствами.

Таблица 3.50. Результаты корреляционного анализа между параметрами IVIM и баллом по MoCa (* - $p < 0,05$).

Параметр		MoCa
D, юГИБВ передние отделы лобной доли, L	Корреляция Пирсона	-,347*
	Знач. (двухсторонняя)	,022
D, Задние отделы мозолистого тела	Корреляция Пирсона	-,298*
	Знач. (двухсторонняя)	,042
D, Средне-задние отделы мозолистого тела	Корреляция Пирсона	-,425**
	Знач. (двухсторонняя)	,003
D, Средние отделы поясной извилины, L	Корреляция Пирсона	-,335*
	Знач. (двухсторонняя)	,021
D, Гиппокамп, L	Корреляция Пирсона	-,296*
	Знач. (двухсторонняя)	,044
f, пГИБВ передние отделы лобной доли, L	Корреляция Пирсона	-,326*
	Знач. (двухсторонняя)	,027

D – коэффициент диффузии, f – доля капиллярной перфузии, L – левое полушарие большого мозга, юГИБВ – юстакортикальная гиперинтенсивность белого вещества, пГИБВ – перивентрикулярная гиперинтенсивность белого вещества.

3.6. Проницаемость гематоэнцефалического барьера при ЦМА по T1-динамическому контрастированию

3.6.1. Общая характеристика проницаемости ГЭБ

Для оценки проницаемости ГЭБ у пациентов с ЦМА и в группе нормы сравнивались основные показатели для двух типов фармакокинетических моделей (Patlak и Tofts) сером веществе полушарий большого мозга и в видимо неизменном белом веществе полушарий: коэффициент капиллярной проницаемости (K_{trans}), фракционный объем плазмы (V_p), площадь под кривой (AUC), а также дополнительно для модели Tofts - фракционный объем внеклеточного пространства (V_e) и коэффициент рефлюкса (K_{ep}) (Таблица 3.51).

Таблица 3.51. Сопоставление показателей проницаемости ГЭБ в группе ЦМА и в группе контроля.

Показатель, область, модель	ЦМА (n=65)			Контроль (n=13)			P
	Медиана	Q 25	Q75	Медиана	Q 25	Q75	
AUC СВ Patlak	0,0032	0,0025	0,0042	0,0022	0,0019	0,0026	0,001
AUC НИБВ Patlak	0,0013	0,0011	0,0017	0,0010	0,0009	0,0012	0,001
AUC СВ Tofts	0,0032	0,0025	0,0042	0,0022	0,0019	0,0026	0,001
AUC НИБВ Tofts	0,0013	0,0011	0,0017	0,0010	0,0009	0,0012	0,001
V_p СВ Patlak	1,2507	0,9920	1,6463	0,9809	0,8138	1,3205	0,041
V_p НИБВ Patlak	0,5194	0,3893	0,6499	0,4248	0,3587	0,5454	0,032
V_p СВ Tofts	0,2956	0,2582	0,4179	0,2123	0,1747	0,2706	0,013
V_p НИБВ Tofts	0,1500	0,1176	0,1927	0,1125	0,0909	0,1441	0,049
V_e СВ Tofts	1,1665	0,9036	1,6232	0,8910	0,8032	1,1369	0,035
V_e НИБВ Tofts	0,4052	0,2736	,5665	0,3192	0,2695	0,3697	0,097
K_{trans} СВ Patlak (мин ⁻¹)	0,0002	0,0001	0,0004	0,0002	0,0001	0,0002	0,098
K_{trans} НИБВ Patlak (мин ⁻¹)	0,0001	0,0000	0,0001	0,0000	0,0000	0,0001	0,165
K_{trans} СВ Tofts (мин ⁻¹)	0,0040	0,0024	0,0056	0,0028	0,0023	0,0039	0,105
K_{trans} НИБВ Tofts (мин ⁻¹)	0,0015	0,0009	0,0022	0,0011	0,0008	0,0017	0,173
K_{ep} СВ Tofts (мин ⁻¹)	0,2997	0,2724	0,3227	0,2867	0,2465	0,4055	0,854
K_{ep} НИБВ Tofts (мин ⁻¹)	0,2707	0,2132	0,2896	0,2540	0,2057	0,3231	0,927

V_p - фракционный объем плазмы, AUC - площадь под кривой, V_e - фракционный объем внеклеточного пространства, K_{trans} - коэффициент капиллярной проницаемости, K_{ep} - коэффициент рефлюкса, Q - квартиль, СВ - серое вещество, НИБВ - видимо неизменное белое вещество.

В группе контроля отмечались более высокие показатели AUC, V_p , K_{trans} , V_e в сером веществе по сравнению с белым веществом.

Для обеих моделей в группе ЦМА получены значимо более высокие значения показателей V_p , AUC в СВ и в НИБВ, а также показателя V_e для модели Tofts. Несмотря на более высокие абсолютные значения K_{trans} в СВ и в НИБВ для модели Tofts при ЦМА, статистически значимых различий с контролем получено не было; для модели Patlak медианные значения K_{trans} были равны.

Кроме того, для показателей модели Patlak проводилась корреляция их между собой: K_{trans} показал высокие прямые корреляции в во всех областях интереса с показателем AUC в этих же зонах (R от 0,783 до 0,928, $p < 0,01$).

Проведенный корреляционный анализ показателей проницаемости ГЭБ с МР-признаками ЦМА показал слабую прямую связь между объемом ГИБВ с K_{trans} в НИБВ ($R=0,305$, $p=0,030$), обратную связь – V_p в ГИБВ с количеством микрокровоизлияний ($R=-0,254$, $p=0,041$). Сопоставительный анализ показателей проницаемости в областях интереса и выраженности других качественных показателей ЦМА не выявил достоверных различий между группами с разной выраженностью учитываемых МРТ-признаков ($p > 0,05$).

3.6.2. Проницаемость ГЭБ при разной выраженности ГИБВ

Сравнение показателей проницаемости для групп с разной тяжестью ГИБВ по шкале Фазекас (Таблица 3.52) показал различия только в области ГИБВ: внутри групп с разной степенью выраженности Фазекас отмечались более высокие значения AUC (обе модели), V_p (Patlak) при Ф1 по сравнению с Ф3, а также более высокие значения K_{trans} (Tofts) для Ф1 по сравнению с Ф2 ($p=0.032$) и Ф3 ($p=0.0001$).

Таблица 3.52. 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 ⁻¹)	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 группами нормы с группами Ф1, Ф2 и Ф3 при попарном сравнении ($p < 0,05$) с увеличением показателя AUC в сером веществе и видимо неизменном белом 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 видимо неизменного белого вещества и серого вещества, соответственно), тогда как далее показатели оставались примерно на одном уровне без значимых различий при сравнении между группами Фазекас.

Интересно, что для группы Фазекас 1 отмечалось самое большое увеличение показателя AUC в ГИБВ по сравнению с показателем AUC в БВ в норме (медианы для нормы в Таблице 3.51), с некоторым снижением этого показателя в группах с увеличением объема ГИБВ (Ф2 и Ф3, разница Ф3 и Ф1 достоверно значима). Аналогично, наибольшая разница значения Vp для серого вещества отмечается между нормой и Ф1 (увеличение для Ф1), тогда как дальше показатель не меняется столь видимо. Vp для НИБВ очень мало меняется между всеми группами (хотя и достоверно несколько повышается при сравнении всей группы ЦМА и нормы, $p=0.032$). При отсутствии значимых изменений коэффициента Ktrans для модели Patlak, модель Tofts показывает однотипный паттерн различий при сравнении значений в СВ, НИБВ и ГИБВ (для ГИБВ – различия достоверны, $p=0.004$), а именно: выраженное увеличение показателя для группы Ф1 по сравнению с нормой, и обратное снижение практически до значений даже чуть ниже группы

контроля в группах Ф2 и Ф3 (медианы для нормы-Ф1-Ф2-Ф3 для ГИБВ: 0.0017-0.0033-0.0012-0.0010 мин⁻¹). Аналогичный паттерн виден для Vp в ГИБВ (Patlak).

3.6.3. Проницаемость ГЭБ в зависимости от МРТ-типа ЦМА

Сравнение показателей проницаемости ГЭБ между кластерами ЦМА среди пациентов с ГИБВ Фазекас 3 (Таблица 3.53) показал значимые различия в виде повышения для кластера Ф3-2 показателей: AUC 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.

Таблица 3.53. Сопоставление показателей проницаемости ГЭБ в разных кластерах ЦМА.

Показатель	Тип Ф3-1			Тип Ф3-2			P
	Медиана	Q 25	Q75	Медиана	Q 25	Q75	
AUC ГИБВ Patlak	0,0009	0,0007	,0011	0,0014	0,0010	0,0016	0,002
AUC ГИБВ Tofts	0,0009	0,0007	,0011	0,0014	0,0010	0,0016	0,005
Vp ГИБВ Patlak	0,3294	0,2727	,3674	0,5060	0,4123	0,7470	0,003
Vp НИБВ Patlak	0,4588	0,4158	,5212	0,6242	0,3893	0,7482	0,041
Ktrans СВ Tofts (мин ⁻¹)	0,0025	0,0019	,0032	0,0045	0,0028	0,0067	0,008
Ktrans НИБВ Tofts (мин ⁻¹)	0,0010	0,0008	,0011	0,0017	0,0011	0,0031	0,03
Ktrans ГИБВ Tofts (мин ⁻¹)	0,0007	0,0005	,0007	0,0015	0,0011	0,0019	0,0001
Ve СВ Tofts	0,9331	0,8996	1,1537	1,3599	1,1665	1,6477	0,015
Ve НИБВ Tofts	0,3451	0,2899	,4240	0,5456	0,4123	0,7163	0,043
Кер НИБВ (мин ⁻¹)	0,1843	0,1312	0,2134	0,2747	0,2417	0,3460	0,009
Кер ГИБВ (мин ⁻¹)	0,1553	0,1065	0,1826	0,2320	0,2051	0,2936	0,0001

Vp - фракционный объем плазмы, AUC - площадь под кривой, Ve - фракционный объем внеклеточного пространства, Ktrans – коэффициент капиллярной проницаемости, Кер – коэффициент рефлюкса, Q – квартиль, СВ – серое вещество, НИБВ – видимо неизмененное белое вещество, ГИБВ – гиперинтенсивное белое вещество.

При сравнении подкластеров в каждом их кластеров достоверных различий между ними не отмечалось.

3.6.4. Проницаемость ГЭБ и тяжесть когнитивных расстройств

Сопоставительный анализ показателей проницаемости ГЭБ по данным T1-динамического контрастирования в зависимости от тяжести когнитивных расстройств, включая группу с отсутствием КР (Таблица 3.54), показал значимые различия для показателя AUC в СВ и НИБВ (модели Patlak и Tofts) – $p=0.006$ и 0.005 , соответственно, однако при апостериорных сравнениях отличия отмечались только между группой с отсутствием КР и каждой из групп с разной степенью тяжести КР, с повышением AUC при наличии КР ($p \text{ post-hoc} < 0,05$). Так, значения медиан для AUC при деменции в СВ составили $0,0031$ ($0,0026; 0,0036$) по сравнению с $0,0021$ ($0,0019; 0,0026$) для нормы, в НИБВ – $0,0013$ ($0,0012; 0,0015$) по сравнению с $0,0009$ ($0,0009; 0,0011$) для нормы.

Также выявлены статистически значимые различия между группами для показателя V_p в СВ (Tofts) и НИБВ (Tofts), с $p=0.003$ и 0.007 , соответственно, при этом при межгрупповом сравнении отмечалось не только значимое различие между группой с отсутствием КР и всеми остальными группами в виде повышения показателя по мере утяжеления КР ($p < 0,05$), но и значимое его повышение в группе с деменцией по сравнению с группой субКР: для СВ - $0,3384$ ($0,2923; 0,5214$) против $0,2755$ ($0,2013; 0,3627$), $p \text{ post-hoc} = 0,016$; для НИБВ - $0,1727$ ($0,1500; 0,2419$) против $0,1318$ ($0,0992; 0,1666$), $p \text{ post-hoc} = 0,012$.

Для модели Tofts были определены статистически значимые отличия для K_{ep} в НИБВ ($p=0,027$) и СВ ($p=0,025$), при этом попарные сравнения данного показателя как для НИБВ, так и для СВ выявили значимые отличия между группами деменция-УКР ($p=0,007$ и $p=0,012$, соответственно) и деменция – СубКР ($p=0,005$ и $p=0,003$, соответственно) с понижением коэффициента рефлюкса для деменции.

Таблица 3.54. Сравнение показателей проницаемости ГЭБ в группах ЦМА и контроля по данным Г1-ДК в зависимости от тяжести когнитивных расстройств ($p < 0,05$).

Показатель, область, модель	Деменция Me [Q25;Q75]	УКР Me [Q25;Q75]	СубКР Me [Q25;Q75]	Норма Me [Q25;Q75]	p	p post-hoc
AUC СВ Patlak	0,0031 [0,0026;0,0036]	0,0033 [0,0025;0,0044]	0,0031 [0,0022;0,0041]	0,0021 [0,0019;0,0026]	0,006	H<СубКР, p=0,007 H<Д, p=0,009 H<УКР, p=0,000
AUC НИБВ Patlak	0,0013 [0,0012;0,0015]	0,0013 [0,0012;0,0019]	0,0012 [0,0009;0,0017]	0,0009 [0,0009;0,0011]	0,005	H<СубКР, p=0,007 H<Д, p=0,004 H<УКР, p=0,001
AUC СВ Tofts	0,0031 [0,0026;0,0036]	0,0033 [0,0025;0,0044]	0,0031 [0,0022;0,0041]	0,0021 [0,0019;0,0026]	0,006	H<СубКР, p=0,008 H<Д, p=0,01 H<УКР, p=0,001
AUC НИБВ Tofts	0,0013 [0,0012;0,0015]	0,0013 [0,0012;0,0019]	0,0012 [0,0009;0,0017]	0,0009 [0,0009;0,0011]	0,006	H<СубКР, p=0,006 H<Д, p=0,001 H<УКР, p=0,003
Vp СВ Tofts	0,3384 [0,2923;0,5214]	0,3014 [0,2582;0,4179]	0,2755 [0,2013;0,3627]	0,2115 [0,1642;0,2587]	0,003	H<Д, p=0,000 H<УКР, p=0,007
Vp НИБВ Tofts	0,1727 [0,1500;0,2419]	0,1594 [0,1186;0,1843]	0,1381 [0,0992;0,1666]	0,1050 [0,0884;0,1294]	0,007	H<Д, p=0,001 H<УКР, p=0,022 СубКР<Д, p=0,012
Кер СВ Tofts (мин ⁻¹)	0,2281 [0,1542;0,2802]	0,3100 [0,2606;0,3450]	0,3182 [0,2968;0,4013]	0,2723 [0,2465;0,3905]	0,025	Д<УКР, p=0,012 Д<СубКР, p=0,003
Кер НИБВ Tofts (мин ⁻¹)	0,1953 [0,1312;0,2252]	0,2801 [0,2132;0,3498]	0,2789 [0,2545;0,3460]	0,2472 [0,2057;0,2903]	0,027	Д<УКР, p=0,007 Д<СубКР, p=0,005

Vp - фракционный объем плазмы, AUC - площадь под кривой, Кер – коэффициент рефлюкса, Me – медиана, Q – квартиль, СВ – серое вещество, НИБВ – видимо неизмененное белое вещество.

3.7. Крово- и ликвороток при ЦМА по данным фазово-контрастной МРТ

3.7.1. Общая характеристика крово- и ликворотока

Был проведен сравнительный анализ по измеренным показателям крово-и и ликворотока между группами ЦМА и контроля (Таблица 3.55), который выявил значимые ($p < 0.05$) различия по всем показателям: в группе ЦМА отмечалось снижение артериального и венозного кровотока с повышением индексов артериальной пульсации и интракраниального комплаенса, а также повышение систолического ударного объема ликвора и площади водопровода мозга.

Дополнительно оценивалась корреляция показателей между собой с выявлением высоких прямых корреляций (Таблица 3.56) между индексом интракраниального комплаенса и систолическим ударным объемом ликвора ($r=0,720$), заметной – между saqLF и площадью водопровода ($r=0,612$) и умеренной между ПС и площадью водопровода ($r=0,455$). Также умеренная корреляция отмечалась для артериального кровотока и ijVBF ($r=0,550$), stVBF ($r=0,339$), Pi arterial ($r=-0,377$), ICC ($r=-0,348$), заметная – с sssVBF ($r=0,613$).

Таблица 3.55. Сопоставительный анализ показателей крово- и ликворотока у пациентов с ЦМА и в группе контроля.

Показатель	Контроль (n=41)			ЦМА (n=172)			P
	Медиана	Q 25	Q75	Медиана	Q 25	Q75	
tABF (мл/мин)	533,32	486,45	642,06	471,17	387,32	580,19	0,001
ijVBF (мл/мин)	448,85	382,48	513,11	367,86	283,83	471,97	0,021
stVBF (мл/мин)	87,83	77,58	106,08	77,28	57,47	97,46	0,028
sssVBF (мл/мин)	273,74	237,45	332,41	239,95	192,65	289,33	0,002
Pi arterial	0,93	0,81	1,04	1,14	0,95	1,32	0,001
saqLF (мм ³ /серд цикл)	36,40	28,99	48,71	63,03	46,07	99,51	0,0001
Saq (мм ²)	4,50	3,78	5,84	6,67	5,01	8,34	0,0001
ПС	4,65	3,47	6,22	7,34	4,92	11,22	0,001

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 комплаенса, Q -квартиль.

Таблица 3.56. Связь показателей крово-и и ликворотока между собой.

	tABF	ijVBF	stVBF	sssVBF	Pi arterial	saqLF	Saq	ПС
tABF	1	,550**	,339**	,613**	-,377**	-,086	-,066	-,348**
ijVBF		1	,153*	,537**	-,176*	-,018	-,062	-,194**
stVBF			1	,349**	-,284**	-,088	,043	-,151*
sssVBF				1	-,290**	-,051	-,155*	-,184**
Pi arterial					1	,263**	,195**	,007
saqLF						1	,612**	,720**
Saq							1	,455**
ПС								1

**p<0,01, *p<0,05. fABF - суммарный церебральный артериальный объемный кровоток; ijVBF, stVBF и sssVBF – объемный венозный кровоток по внутренним яремным венам, прямому и верхнему сагиттальному синусам, соответственно; PI arterial – индекс артериальной пульсации, saqLF - систолический ударный объём ликвора, Saq – площадь водопровода, ИСС - индекс интракраниального COMPLAENSA

Проведен корреляционный анализ между показателями ФК-МРТ и основными показателями волюмометрии головного мозга (Таблица 3.57).

Таблица 3.57. Связь показателей крово-и и ликворотока с данными волюмометрии.

	Объем ГИВВ	Объем мозга/ИКО	СВ/ИКО	БВ/ИКО	ЦСЖ/ИКО	Объем боковых желудочков
tABF	-,318**	,195**	,204**	,129	-,265**	-,302**
ijVBF	-,320**	,061	,102	,004	-,132	-,152*
stVBF	-,377**	,082	,069	,070	-,165*	-,258**
sssVBF	-,366**	,237**	,232**	,173*	-,275**	-,220**
Pi arterial	,236**	-,228**	-,200**	-,189**	,247**	,309**
saqLF	,258**	-,147*	-,076	-,174*	,287**	,547**
Saq	,125	-,364**	-,235**	-,384**	,515**	,503**
ПС	,257**	-,120	-,020	-,183*	,285**	,541**

**p<0,01, *p<0,05. fABF - суммарный церебральный артериальный объемный кровоток; ijVBF, stVBF и sssVBF – объемный венозный кровоток по внутренним яремным венам, прямому и верхнему сагиттальному синусам, соответственно; PI arterial – индекс артериальной пульсации, saqLF - систолический ударный объём ликвора, Saq – площадь водопровода, ИСС - индекс интракраниального COMPLAENSA, БВ – белое вещество, СВ – серое вещество, ЦСЖ – цереброспинальная жидкость, ИКО – интракраниальный объем.

Отмечались умеренные обратные корреляции между объемом ГИБВ и артериальным и венозным кровотоками (с tABF -0,318, ijVBF -0,320, stVBF -0,377, sssVBF -0,366). Также для площади водопровода отмечались умеренные обратные корреляции с объемными показателями вещества головного мозга, заметные прямые – с объемом ликвора и боковых желудочков.

При проведении корреляционного анализа между данными ФК-МРТ и показателями проницаемости ГЭБ по данными T1-ДК, отмечались слабые прямые корреляции между показателем ijVBF и AUC в НИБВ и ГИБВ (Patlak, Tofts) ($r=0,244$ и $r=0,272$, соответственно), Ktrans в НИБВ (Patlak) ($r=0,241$).

3.7.2. Крово- и ликвороток и основные МРТ-проявления ЦМА

Проводился сопоставительный анализ связи между выраженностью в баллах МРТ-проявлений ЦМА, потенциально зависящих от крово- и ликворотока, и показателями ФК-МРТ, результаты представлены в Таблице 3.58.

Было показано, что по мере увеличения баллов общего бремени ЦМА отмечается 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 ИСС).

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 ИСС.

Таблица 3.58. 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, семиов 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 (мм³/серд цикл)	4>2, 0.017	-	-	1>0, 0.018	3>0, 0.007	1>0, 0.008 3>0, 0.003
Saq (мм²)	-	-	-	-	3>0, 0.032	-
ПС	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 сагиттальному синусам, соответственно; Pi arterial – индекс артериальной пульсации, saqLF - систолический ударный объем ликвора, Saq – площадь водопровода, ICC - индекс интракраниального COMPLAINTS

Значительно большее число значимых отличий было выявлено для показателей ФК-МРТ при оценке групп с разной выраженностью числа лакун как в подкорковых структурах, так и в белом веществе. При этом практически все значимые отличия для показателя лакун в ПК 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 ПК

было связано со снижением $tABF$, $ijVBF$, $stVBF$, $sssVBF$, повышением $saqLF$ и ISS . 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 ISS отмечались значимые различия в виде повышения параметра при сравнении группы с отсутствием лакун и попарно с группами с баллами 1,2 и 3.

Аналогично, значимые различия 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, $aqLF$, ISS .

Результаты сопоставительного анализа между группами с разной выраженности ГИБВ (по шкале Фазекас) представлены в Таблице 3.59. Были получены значимые ($p < 0,05$) различия для всех показателей ФК-МРТ, при межгруппном сравнении показано, что пациенты с выраженностью ГИБВ Фазекас 3 достоверно отличались от групп с отсутствием ГИБВ и стадиями Фазекас 1 и Фазекас 2 по большинству показателей (снижение $tABF$, венозного оттока, повышение Pi arterial, $saqLF$, ISS).

Таблица 3.59. Сопоставительный анализ показателей кровотока и ликворотока в зависимости от тяжести поражения белого вещества.

Показатель	Ф 0			Ф 1			Ф 2			Ф 3			p	p-post-hoc
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75		
fABF (мл/мин)	533,3	486,4	642,1	584,7	506,2	683,5	503,3	419,7	597,2	441,1	345,2	521,1	0,0001	Ф0>Ф3, 0,0001 Ф1>Ф3, 0,0001 Ф2>Ф3, 0,023
ijVBF (мл/мин)	448,8	382,5	513,1	418,2	347,5	512,6	423,1	354,5	534,5	332,9	256,7	420,9	0,001	Ф0>Ф3, 0,005 Ф2>Ф3, 0,012
stVBF (мл/мин)	87,8	77,6	106,1	92,2	82,9	106,2	94,5	74,3	106,7	69,7	53,1	82,3	0,0001	Ф0>Ф3, 0,001 Ф1>Ф3, 0,002 Ф2>Ф3, 0,0001
sssVBF (мл/мин)	273,7	237,4	332,4	258,3	225,0	293,8	265,3	225,8	316,4	218,9	177,8	275,7	0,0001	Ф0>Ф3, 0,001 Ф2>Ф3, 0,025
PI arterial	0,9	0,8	1,0	0,9	0,8	1,1	1,0	0,9	1,1	1,2	1,1	1,5	0,0001	Ф3>Ф0, 0,0001 Ф3>Ф1, 0,001 Ф3>Ф2, 0,0001
saqLF (мм ³ /серд цикл)	36,4	29,0	48,7	58,1	43,5	67,8	57,3	41,4	75,2	76,4	51,6	113,2	0,0001	Ф3>Ф0, 0,0001 Ф3>Ф1, 0,041 Ф3>Ф2, 0,008
Saq (мм ²)	4,5	3,8	5,8	7,0	5,8	7,5	6,1	5,0	7,5	6,7	5,0	8,6	0,0001	Ф3>Ф0, 0,0001 Ф2>Ф0, 0,037
ИСС	4,6	3,5	6,2	5,6	4,7	7,4	6,3	4,3	9,0	9,4	5,5	13,0	0,0001	Ф3>Ф0, 0,0001 Ф3>Ф1, 0,016 Ф3>Ф2, 0,003

fABF - суммарный церебральный артериальный объемный кровоток; ijVBF, stVBF и sssVBF – объемный венозный кровоток по внутренним яремным венам, прямому и верхнему сагиттальному синусам, соответственно; PI arterial – индекс артериальной пульсации, saqLF - систолический ударный объем ликвора, Saq – площадь водопровода, ИСС - индекс интракраниального COMPLAINTS, Me – медиана, Q – квартиль.

3.7.3. Крово- и ликвороток при МРТ-типах ЦМА

Было проведено сопоставление показателей ФК-МРТ для двух кластеров пациентов с ЦМА с ГИБВ стадии Фазекас 3 – Ф3-1 и Ф3-2 (Таблица 3.60).

Таблица 3.60. Сопоставительный анализ показателей кровотока и ликворотока в разных кластерах ЦМА.

Показатель	Ф3-1 (n=64)			Ф3-2 (n=40)			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
tABF (мл/мин)	409,25	343,31	487,21	461,99	405,88	577,93	0,037
ijVBF (мл/мин)	306,10	247,21	387,25	385,21	279,18	464,75	0,060
stVBF (мл/мин)	63,96	46,46	78,10	79,06	59,55	102,12	0,001
sssVBF (мл/мин)	212,49	176,19	262,16	245,58	209,97	292,14	0,057
Pi arterial	1,25	1,09	1,50	1,18	1,08	1,40	0,855
saqLF (мм ³ /серд цикл)	92,37	60,54	137,65	57,21	42,22	90,16	0,012
Saq (мм ²)	7,30	5,40	9,04	5,56	3,79	8,34	0,006
ПС	10,84	7,18	16,05	5,83	3,73	9,96	0,0001

fABF - суммарный церебральный артериальный объемный кровоток; ijVBF, stVBF и sssVBF – объемный венозный кровоток по внутренним яремным венам, прямому и верхнему сагиттальному синусам, соответственно; PI arterial – индекс артериальной пульсации, saqLF - систолический ударный объем ликвора, Saq – площадь водопровода, ICC - индекс интракраниального комплаенса, Me – медиана, Q – квартиль.

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.

При дальнейшем сравнении показателей ФК-МРТ внутри подтипов кластеров значимых отличий обнаружено не было.

3.7.4. Крово- и ликвороток при артериальной гипертензии разной тяжести

При анализе влияния наличия артериальной гипертензии (АГ) на показатели кровотока и ликворотока, были показаны достоверные различия между группой с наличием АГ и с ее отсутствием по показателям, связанным с артериальным

кровотоком: tABF - снижение ($p=0,008$), Pi arterial - повышение ($p=0,007$), ICC - повышение ($p=0,012$), а также с AqLF – повышение ($0,008$). При дальнейшем анализе по степени АГ отмечались значимые различия в ряде показателей между исследуемыми с разной степенью выраженности АГ (Таблица 3.61)

Таблица 3.61. Сопоставительный анализ показателей крово-и ликворотока в зависимости от степени артериальной гипертензии.

Показатель	АГ 0			АГ 1			АГ 2			АГ 3			p	p-post-hoc
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75		
tABF (мл/мин)	537	447	646	529	460	625	500	423	583	442	361	546	0,002	АГ0>АГ3, 0,005 АГ1>АГ3, 0,037
ijVBF (мл/мин)	408	327	513	463	376	504	400	320	500	337	248	426	0,006	АГ1>АГ3, 0,034
Pi arterial	0,94	0,82	1,14	0,96	0,88	1,09	1,09	0,96	1,28	1,17	1,00	1,36	0,001	АГ3>АГ0, 0,003 АГ3>АГ1, 0,023
saqLF (мм ³ /серд цикл)	44	32	64	46	36	60	58	41	78	75	52	114	0,0001	АГ3>АГ0, 0,001 АГ3>АГ1, 0,033 АГ3>АГ2, 0,003
Saq (мм ²)	5,28	4,45	6,67	5,70	4,42	7,23	6,47	4,73	7,51	6,67	5,01	8,62	0,012	АГ3>АГ0, 0,041
ICC	5,50	3,85	7,27	4,94	4,09	6,81	6,40	4,41	9,38	9,03	5,39	13,50	0,0001	АГ3>АГ0, 0,001 АГ3>АГ1, 0,007 АГ3>АГ2, 0,002

fABF - суммарный церебральный артериальный объемный кровоток; ijVBF, stVBF и sssVBF – объемный венозный кровоток по внутренним яремным венам, прямому и верхнему сагиттальному синусам, соответственно; Pi arterial – индекс артериальной пульсации, saqLF - систолический ударный объем ликвора, Saq – площадь водопровода, ICC - индекс интракраниального комплаенса, Me – медиана, Q – квартиль, АГ – артериальная гипертензия.

Так, наибольшее число значимых различий между группами показали систолический ударный объем ликвора и индекс интракраниального комплаенса, где при АГ 3 степени наблюдались значимые различия со всеми остальными группами (АГ 0, АГ 1, АГ 2) с повышением указанных показателей.

3.7.5. Крово- и ликвороток и тяжесть когнитивных расстройств

При анализе показателей ФК-МРТ в зависимости от тяжести когнитивных расстройств (КР) отмечалось, что показатели с наибольшим числом значимых межгрупповых сравнений – это tABF, Saq и ICC, со значимым снижением

артериального кровотока, увеличением площади водопровода мозга и повышением индекса комплаенса по мере прогрессирования КР (Таблица 3.62).

Таблица 3.62. Сопоставительный анализ показателей кровотока и ликворотока в зависимости от тяжести когнитивных расстройств.

Показатель	Деменция (Д)			УКР (У)			СубКР (С)			Норма (Н)			p, p-post-hoc
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
tABF (мл/мин)	401,8	334,3	534,9	464,8	388,8	532,8	544,7	442,1	621,2	533,3	461,6	646,1	p=0,000 H>Д, 0,0001 H>У, 0,001 C>Д, 0,005 C>У, 0,033
ijVBF (мл/мин)	339,9	261,0	447,9	363,2	295,7	461,3	403,7	315,2	499,7	448,8	375,9	513,1	p=0,000 H>Д, 0,046
stVBF (мл/мин)	62,7	46,5	80,6	77,7	55,6	95,4	89,2	69,2	108,3	87,8	74,6	108,4	p=0,000 H>Д, 0,002 C>Д, 0,0001
sssVBF (мл/мин)	218,1	181,7	262,2	252,3	194,6	299,4	241,5	214,7	294,5	273,3	236,3	335,5	p=0,003 H>Д, 0,001
Pi arterial	1,3	1,1	1,5	1,2	1,0	1,3	1,0	0,9	1,1	0,9	0,8	1,0	p=0,000 H<Д, 0,0001 H<У, 0,009 C<Д, 0,001
saqLF (мм ³ /серд цикл)	83,2	56,0	125,1	60,8	47,7	101,4	57,5	41,6	73,2	36,1	29,0	47,1	p=0,000 H<Д, 0,0001 H<У, 0,001 C<Д, 0,0001
Saq (мм ²)	7,6	6,0	11,1	6,5	4,4	8,2	6,0	5,0	7,5	4,4	3,7	5,8	p=0,000 H<Д, 0,0001 C<Д, 0,0001 У<Д, 0,0001 H<У, 0,005 H<С, 0,053
ИС	9,5	5,9	15,8	7,8	4,9	11,6	6,1	4,2	8,7	4,5	3,4	6,1	p=0,000 H<Д, 0,0001 C<Д, 0,0001 У<Д, 0,027 H<У, 0,004

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 комплаенса, Me – медиана, Q – квартиль.

3.8. Проспективное пятилетнее наблюдение пациентов с ЦМА

3.8.1. Общая характеристика пациентов в динамике

Из основной группы ЦМА 54 пациента с ГИБВ стадии Фазекас 2-3 и когнитивными нарушениями были повторно приглашены на обследование через 5 лет, из которых в исследование вошли 22 человека. Характеристики группы и процесс отбора представлены на Рисунке 3.29.

Из группы наблюдения (54 пациента) 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 χ^2), для данной группы по распределению тяжести КР составила 0,73, что позволяет провести сопоставления для выявления закономерностей в данной группе.

Данные анализа демографических данных, сосудистых факторов риска для выборки пациентов с ЦМА исходно и через 5 лет представлены в Таблице 3.63.

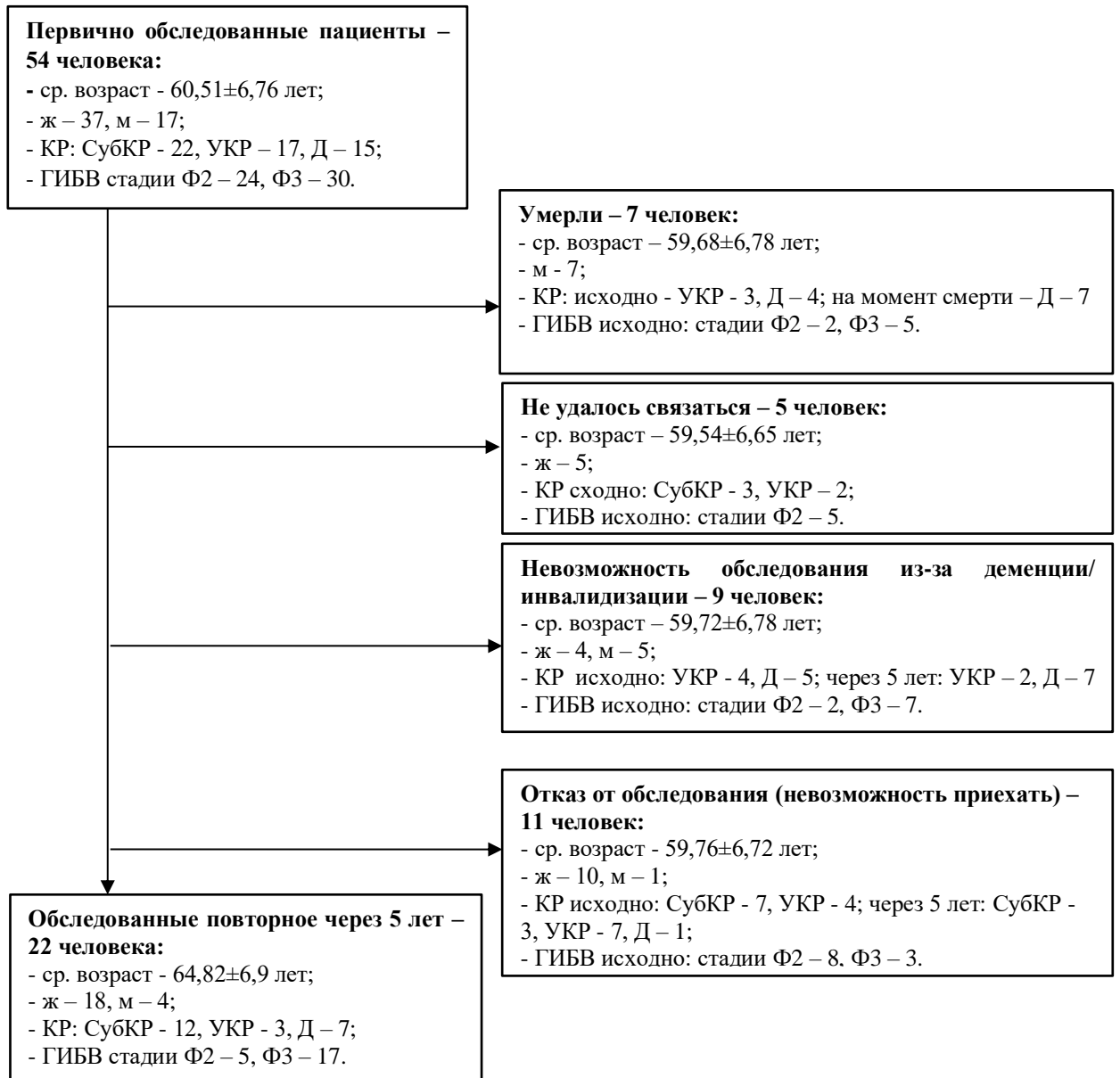


Рисунок 3.29. Алгоритм отбора группы пациентов с ЦМА для повторного исследования через 5 лет. АГ – артериальная гипертензия, КР – когнитивные расстройства, СубКР – субъективные когнитивные расстройства, УКР – умеренные когнитивные расстройства, Д – деменция, ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества, Ф – Фазекас [277].

Таблица 3.63. Демографические данные и сосудистые факторы риска 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)
Возраст, годы (среднее±станд отклонение)	59,3±6,4	64,8±6,9
Пол (число, %)		
женский	18 (81,8%)	
мужской	4 (18,2%)	
АГ (число, %)	22 (100%)	
Степень АГ (число, %)		
1	3 (13,6%)	
2	9 (40,9%)	
3	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±станд отклонение)	6,4±1,0	5,8±1,4
Курение (число, %)	6 (27,3%)	
Ожирение 1-2 степени (число, %)	13 (59,1%)	10 (45,5%)

ЦМА – церебральная микроангиопатия, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление.

3.8.2 Тяжесть когнитивных расстройств в динамике

Достоверных различий между группами по баллам МоСА 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 ухудшение управляющих функций мозга в компоненте ингибирования (тест Струпа) и памяти (тест «10 слов» отсроченное воспроизведение), что отразилось в нарастании смешанных типов КР (Рисунок 3.30)

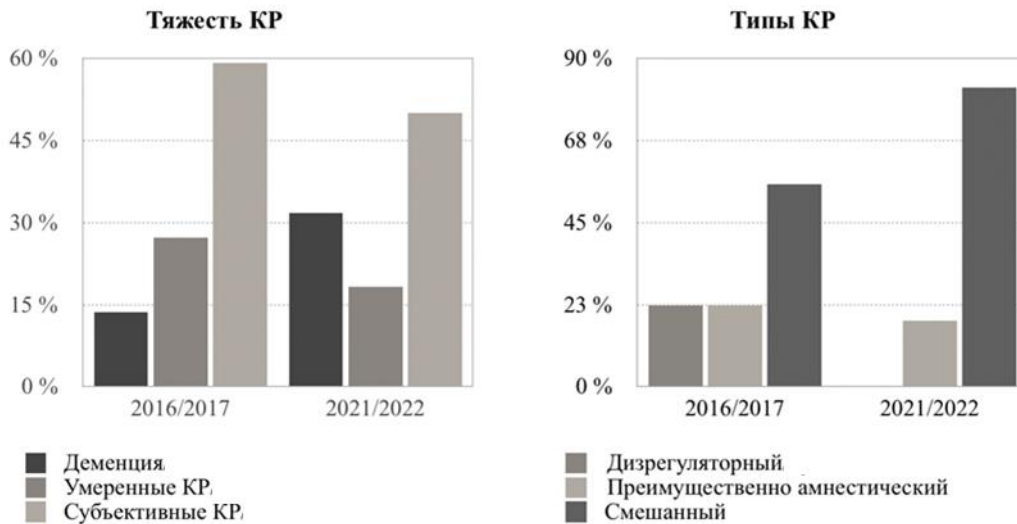


Рисунок 3.30. Тяжесть когнитивных расстройств (КР) и типы КР при сравнении в динамике.

3.8.3. МРТ-признаки ЦМА в динамике

Изменения МРТ-признаков ЦМА представлены в Таблице 3.64, где в качестве маркеров атрофии отделов головного мозга использовались общие волнометрические показатели для серого, белого вещества, ЦСЖ, ГИБВ. Отмечались признаки нарастания атрофии: значимое уменьшение объема белого вещества головного мозга, увеличение объема ГИБВ, цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). При этом отмечалась слабая отрицательная корреляция объема ЦСЖ и БВ ($r = -0,256$).

Для остальных МР-признаков ЦМА статистически значимых различий получено не было.

Таблица 3.64. МРТ-признаки ЦМА при динамическом наблюдении.

Показатель	Обследование 1 (n=22)	Обследование 2 (n=22)	p
ГИБВ, стадии по шкале Фазекас (Ф) (число, %)	22 (100%)	22 (100%)	0,10
Ф2	9 (40,9%)	5 (22,7%)	
Ф3	13 (59,1%)	17 (77,3%)	
Лакуны (число, %)	17 (77,3%)	17 (77,3%)	>0,05
Микрокровоизлияния (число, %)	11 (50%)	12 (54,5%)	>0,05
Объем ГИБВ (см ³)	29,80±20,40	36,57±21,83	<0,05
Объем СВ (см ³)	608,88±44,55	609,91±47,55	0,76
Объем БВ (см ³)	493,36±41,27	460,12±45,31	<0,05
Объем ЦСЖ (см ³)	343,04±74,50	374,57±83,71	<0,05

ЦМА – церебральная микроангиопатия, ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества, БВ – белое вещество, СВ – серое вещество, ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

3.8.4. МР-морфометрия в динамике

При сравнении объемов отдельных регионов полушарий большого мозга методом повоксельной морфометрии достоверных значимых различий (кластерный уровень, FWE с поправкой на множественные сравнения, $p_{corrected} < 0,05$) получено не было, тогда как при сравнении методом поверхностной морфометрии с оценкой толщины коры были получены значимые различия (кластерный уровень, FWE с поправкой на множественные сравнения, $p_{corrected} < 0,05$) для зоны pre-SMA/пре-ДМК (перед дополнительной моторной корой) с $p=0,04$ и координатами пика кластера слева [-4 -5 75], справа [2 17 69] – Рисунок 3.31.

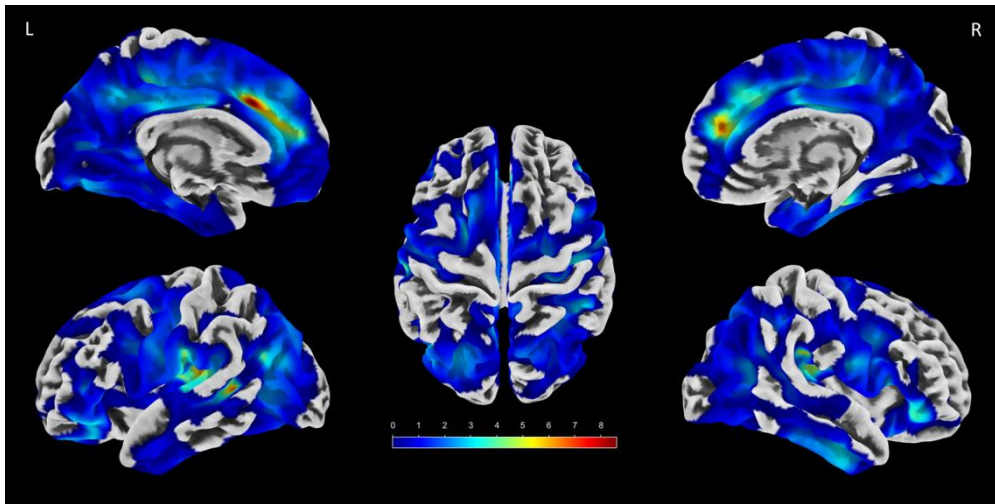


Рисунок 3.31. Результаты поверхностной морфометрии при сравнении толщины коры у группы пациентов ЦМА в динамике через 5 лет. Красным обозначена зона pre-SMA/пре-ДМК. L – левое полушарие, R – правое полушарие большого мозга.

3.8.5. Диффузионно-тензорная МРТ в динамике (ROI-анализ)

Оценивались показатели аксиальной диффузии (AD) в областях интереса (пНИБВ задних отделов левой лобной доли, средние отделы правой поясной извилины, заднесредний отдел мозолистого тела), показавшие ранее (см раздел 3.4) наибольшую предсказательную способность в отношении когнитивных расстройств. Пятилетнее проспективное наблюдение за 22 пациентами показало, что в областях НИБВ у части пациентов сформировались очаги ГИБВ, в связи с чем данный предиктор утратил свое значение, тогда как AD в заднесреднем отделе мозолистого тела (Рисунок 3.32) показала значимые изменения в интервале 5 лет в качестве критерия оценки прогрессирования заболевания и КР: при первом обследовании AD составляла $2,191 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{сек}$, при повторном - $2,017 \pm 0,20 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{сек}$ ($p < 0,05$). Для AD в правой поясной извилине при динамическом сравнении значимых различий получено не было ($1,306 \pm 0,20 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{сек}$, при повторном - $1,307 \pm 0,17 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{сек}$ ($p = 0,217$)).

Также следует отметить, что была установлена обратная взаимосвязь объёма белого вещества и AD в заднесреднем отделе мозолистом теле ($r = -0,560$).

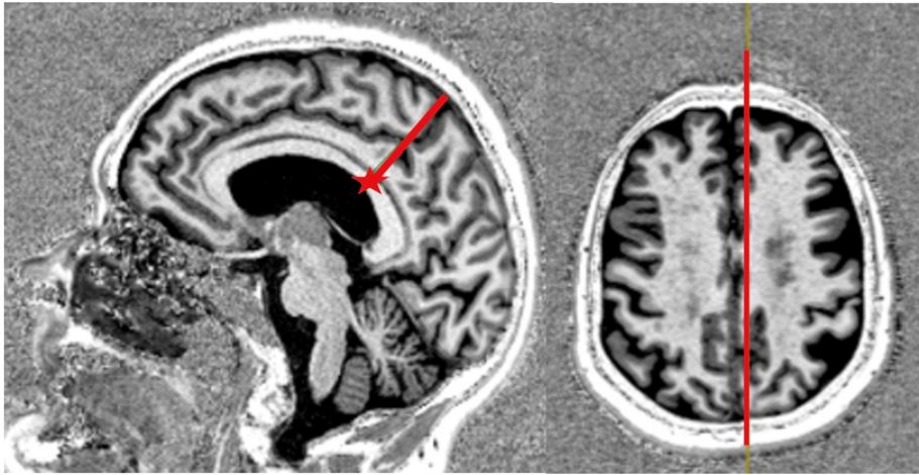


Рисунок 3.32. Выбор области интереса (ROI) в заднесреднем отделе мозолистого тела для индивидуальной оценки аксиальной диффузии: оценка проводится на сагиттальном срезе левого полушария. Перпендикуляр, проведенный по краевой части поясной борозды от поверхности полушария к мозолистому телу, в месте пересечения с мозолистым телом соответствует области заднесреднего отдела мозолистого тела.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия, в силу своей широкой распространенности в старших возрастных группах и пробелов в понимании механизмов ее развития и прогрессирования, в настоящее время является объектом изучения многочисленными группами исследователей: так, число публикаций в 1990 г, посвященных этому заболеванию, составило 357, тогда как в 2021 – 2139 [147]. Такой рост интереса к данной проблеме, как уже упоминалось, обусловлен многими факторами, и не в последнюю очередь – успехами нейровизуализации, поскольку технический прогресс и широкая распространенность магнитно-резонансной томографии позволяет изучать структурные и функциональные аспекты изменений головного мозга при ЦМА *in-vivo*. Однако имеющиеся к настоящему времени МРТ-данные разрозненны, выполнены на выборках разного объема и с использованием разных методик, редко имеет место сочетание 3 и более методик, нет единых методологических аспектов по выполнению тех или иных МРТ-исследований у данной категории пациентов [239]. Именно поэтому в нашей работе мы попытались исследовать довольно большую выборку пациентов с ЦМА (193 человека) различными – как структурными, так и функциональными – МРТ-методиками для того, чтобы выявить МРТ-эквиваленты когнитивных расстройств, тяжести течения и механизмов прогрессирования ЦМА, параллельно оценивая возможности и применимости различных подходов к анализу и представлению таких данных, как Д-МРТ, МР-морфометрия.

4.1. Клиническая характеристика ЦМА

Значимые отличия по наличию артериальной гипертензии как между группой контроля и группой ЦМА, так и внутри группы ЦМА по мере увеличения выраженности ГИБВ и утяжеления КР, с возрастанием числа пациентов с АГ 3 степени по мере прогрессирования проявлений ЦМА, подтверждает роль АГ как

основного фактора риска для ЦМА. В большей степени эта роль проявляется для основного клинического проявления – КР: АГ разной степени тяжести присутствовала у 100% пациентов с деменцией, у 92% пациентов с УКР и 86% пациентов – с СубКР. Однако наличие АГ у половины здоровых добровольцев без КР и ГИБВ скорее подтверждает широко обсуждаемый в литературе факт, что АГ не в полной мере объясняет как клиническую, так рентгенологическую картину ЦМА [36]. Из всех же остальных традиционно выделяемых факторов риска ЦМА в нашей работе значимые отличия показал сахарный диабет 2 типа для групп ЦМА и контроля, причем % пациентов с СД 2 разнился в зависимости от тяжести КР, с максимальным преобладанием (почти 30%) в группе с деменцией; для разной степени ГИБВ таких различий выявлено не было, что может свидетельствовать о большей роли СД 2 типа для развития КР, чем видимых проявлений поражения головного мозга по данным МРТ. По остальным факторам риска – таким как ожирение, курение, гиперхолестеринемия – значимых различий между группами ЦМА и контроля в нашей работе получено не было.

Несмотря на то, что в группе ЦМА преобладали пациенты с выраженными диффузно-очаговыми (сливными) изменениями белого вещества супратенториально (116 человек с ФЗ), деменция отмечалась лишь у трети из них, тогда как % УКР оставался примерно на одном и том же уровне (44-55%) не зависимо от стадии Фазекас, что подтверждает ранее высказываемые предположения о разном генезе ГИБВ с разной тяжестью повреждения проводящих путей и разобщения коры, с одной стороны [183, 274], а также о вероятном совокупном влиянии выраженности других признаков поражения головного мозга – как макро-, так и микроструктурных - на тяжесть КР, с другой. Оба предположения обосновывают анализ КР в группе ЦМА с позиции различных МР-методик, используемых в данной работе.

4.2. Общая МРТ-характеристика группы ЦМА

Качественный анализ МРТ-признаков для всей группы ЦМА показал, что ГИБВ в большей степени проявляется в лобных и теменных долях, причем неравномерно по всей толще белого вещества, с преимущественным поражением его глубоких отделов. Считается, что данные участки БВ, располагаясь в зоне смежного кровоснабжения, наиболее уязвимы для гипоксии и ишемии вследствие артериолосклероза и утраты миоцитов средней оболочки корково-медуллярных артерий [55]. Крайним проявлением ишемии в этих зонах является формирование лакун, которые отмечались у 50% всех пациентов с ЦМА – тогда как ГИБВ в глубоких отделах лобных и теменных долей отмечалась практически у 100% пациентов, что говорит о разной степени и механизмах повреждения белого вещества, несмотря на один макропризнак – Т2-гиперинтенсивность. Инфратенториальная ГИБВ носила единичный характер, т.е. ее наличие не очень характерно для ЦМА. Любопытным является факт, что, обычно рассматриваемая в контексте наследственного варианта ЦМА – ЦАДАСИЛ - симметричная гиперинтенсивность наружных капсул [211] отмечалась у 15% пациентов с ЦМА, что исключает патогмоничность данного признака именно для ЦАДАСИЛ.

МКР в группе ЦМА встречались преимущественно юкстакортикально и в подкорковых структурах, причем часто одновременно в обеих данных областях – что согласуется с результатами комбинированного МРТ-ПЭТ исследования, где аналогичные изменения сопутствовали гипертензивной ЦМА [224]. ПВП визуализировались у всех пациентов во всех областях интереса, поэтому в анализе учитывались размеры ПВП, с преобладанием размеров 1-2 мм. Изменения наружных ликворных пространств были представлены слабым их расширением преимущественно в лобных и теменных долях (у 52% в лобных долях (как передние, так и задние их отделы), у 47,2% - в теменных долях, в меньшей степени – в височных долях (36,3%), что соответствовало областям максимальной выраженности ГИБВ и скорее свидетельствует о вторичном и/или смешанном

генезе атрофии [170, 176]. В пользу смешанного генеза атрофии мозга свидетельствуют данные *количественных измерений*, где в группе ЦМА по сравнению с контролем отмечалось достоверное уменьшение объемов головного мозга, и серого, и белого вещества с нарастанием объема ЦСЖ и боковых желудочков.

В результате *морфометрического анализа* отдельных регионов коры полушарий большого мозга с последующим применением бинарной логистической регрессии для определения тех участков коры, атрофия которых соответствовала максимальному баллу общего бремени ЦМА как отражения тяжести поражения головного мозга, были выделены области амигдалы, покрышки слева и средние отделы поясной извилины, нижняя лобная извилина и предклинье справа для метода ПВМ; для метода ПМ – средняя лобная извилина и парацентральная долька слева и клин, перешеек поясной извилины, нижняя лобная извилина справа, с невысокими показателями чувствительности и специфичности в рамках последующего ROC-анализа. Таким образом, только средне-задние отделы правой поясной извилины совпали по данным обоих методов, причем эта область показала различия и при дальнейшей оценке МР-морфометрии и Д-МРТ в сопоставлении с КР. Поясная извилина активно вовлечена в регуляцию исполнительных функций, эмоционального поведения, регуляцию памяти [77], а изменения ее толщины коры и региональной гомогенности функциональной МРТ покоя (ReHo) связаны с ухудшением производительности памяти [156]. В целом же можно сделать вывод, что на данный момент остается много вопросов к результатам морфометрии у пациентов с ЦМА в связи с большой гетерогенностью результатов [225, 160, 165, 156].

Диффузионная МРТ. Данные ДТ-МРТ показали большое число регионов с различиями всех метрик между группами нормы и ЦМА, при этом максимальное число участков со значимыми межгрупповыми различиями по максимальному числу показателей отмечалось для белого вещества лобных долей, мозолистого тела, правой поясной извилины – т.е. для областей, первостепенных для

когнитивных функций, и дальнейший анализ уже проводился для данных регионов в связи с оценкой КР. При анализе мозолистого тела методом прослеживания профилей трактов для групп ЦМА и контроля все сигнальные модели и тканевая модель MC-SMT показали значимые различия для всех метрик на всем протяжении трактов, а вот модель WMTI показала наихудшие результаты и была исключена из дальнейшего анализа выборки без лакун в семиовальных центрах. При выборе группы без лакун перестали отмечаться значимые изменения для AD - очевидно, вклад в аксональную дегенерацию, которую косвенно отражали изменения AD, вносили лакуны с прерыванием фрагментов тракта. В то же время для модели NODDI, которая изначально средние результаты, чувствительность повысилась и стало отмечаться значимое снижение показателя NDI (индекс плотности нейритов) в малых щипцах, что не отмечалось на выборке с лакунами. Таким образом, в дальнейшем рекомендуется учитывать фактор возможного наличия лакун и прочих выраженных изменений белого вещества при анализе методом прослеживания профилей трактов.

Метод бинарной логистической регрессии на данных моделей диффузионной МРТ по скелетонам проводящих путей использовался для выделения областей с максимальными изменениями для группы ЦМА по сравнению с контролем, куда вошли показатели: AD в крючковидной пучке слева, AWF нижнего лобно-затылочного пучка справа, ахEAD задних отделов лучистого венца слева и EXTRA_TRANS в валике мозолистого тела, с достаточно высокими показателями чувствительности и специфичности. При этом аналогичный анализ, но для выделения предикторов максимальной тяжести поражения головного мозга по общему бремени ЦМА определил показатели: RK в крючковидном пучке слева, EXTRA_TRANS в верхних отделах лучистого венца справа, NDI в верхних отделах лучистого венца слева, также с высокими показателями чувствительности и специфичности, особенно для лучистого венца (83/92% и 94/78%, соответственно). Исходя из этих данных, можно сделать вывод, что областями, наиболее чувствительными к микроструктурным изменениям при ЦМА, являются верхние

отделы лучистого венца и крючковидный пучок, а наиболее чувствительной диффузионной моделью, показавшей значимые результаты в обеих моделях – MS-SMT (показатель EXTRA_TRANS).

При анализе медленной диффузии *IVIM* наблюдалось увеличение доли капиллярной перфузии при увеличении общего балла ЦМА, количества лакун в подкорковых структурах и семиовальных центрах, МКР и ГИБВ на уровне подкорковых структур, что может быть связано как с компенсаторным расширением капилляров с усилением кровотока в них и/или извитостью сосудов [248]. Косвенно такое объяснение подтверждается более высокими показателями доли капиллярной перфузии при наличии АГ в нескольких регионах: пГИБВ передних отделов лобных долей, гГИБВ задних отделов лобных долей, а также корреляционным анализом с показателями ФК-МРТ для передних отделов мозолистого тела - прямая корреляция показателями систолического ударного объема ликвора на уровне водопровода saqLF (0.498), площадью водопровода sAq (0.515), ICC (0.475). Такие зависимости могут указывать на уже указанных выше характер изменений микроциркуляторного русла в ответ на срыв ауторегуляции гидродинамических сред мозга.

Оценка целостности ГЭБ по данным анализа *T1-ДК* подтвердила наличие повышения его проницаемости в группе ЦМА по сравнению с контролем, как в сером, так и в НИБВ, что обуславливает правомерность рассмотрения механизма повышенной проницаемости ГЭБ в патогенезе ЦМА [220], при этом значимые различия отмечались для показателей AUC и V_p , тогда как K_{trans} по абсолютным значениям также был повышен в группе ЦМА, но данное различие не было статистически значимым. Возможное объяснение – это малая выборка группы контроля (13 человек) ввиду инвазивности метода, а также очень малые значения всех параметров (тысячные и десятитысячные); также исследователи отмечают в принципе большую вариабельность результатов, иногда носящих противоположный характер, что обусловлено в том числе и сложным патогенезом

ЦМА с одновременным влиянием нескольких механизмов на результаты анализа той или иной методики [212].

Проведенный корреляционный анализ показателей проницаемости ГЭБ с МР-признаками ЦМА показал слабую прямую связь между объемом ГИБВ с K_{trans} в НИБВ ($R=0,305$, $p=0,030$), обратную связь – V_p в ГИБВ с количеством микрокровоизлияний ($R=-0,254$, $p=0,041$), что, с одной стороны может указывать на сложность и гетерогенность механизмов возникновения тех признаков, которые ранее считались проявлением ишемии [240], а с другой – на изменения на микроструктурном уровне даже в видимо неизмененных отделах головного мозга.

Показатели **ФК-МРТ** выявили значимое изменение крово- и ликворотока в группе ЦМА по сравнению с группой контроля (снижение артериального и венозного кровотока, повышение индекса артериальной пульсации, индекса интракраниального комплаенса, систолического ударного объема ликвора и площади водопровода мозга), характер изменений которых подтверждает нарушение гомеостаза Монро-Келли при данной патологии [268]. При этом метод позволяет обнаружить несколько механизмов прогрессирования ЦМА. В частности, полученные умеренные обратные корреляции между объемом ГИБВ и объемными артериальным и венозным кровотоком, а также снижение показателей кровотока по мере увеличения общего балла ЦМА (как отражения тяжести поражения головного мозга) свидетельствуют о наличии ишемического компонента в прогрессировании ГИБВ и других макроскопических признаков ЦМА [93], а прямые корреляции между показателем суммарного объемного венозного кровотока по внутренним яремным венам и AUC в НИБВ и ГИБВ ($r=0,244$ и $r=0,272$, соответственно), а также K_{trans} в НИБВ ($r=0,241$) свидетельствуют о повышении проницаемости ГЭБ в ответ на венозный застой [93]. Роль этих же механизмов прослеживается при анализе ПВП в связи с данными ФК-МРТ: с увеличением их размера в подкорковых структурах коррелирует снижение tAVF 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. Интересно, что для лакун характерна обратная картина: значимые изменения показателей ФК-МРТ уже при появлении единичных лакун (1 балл) в подкорковых структурах со снижением кровотока и увеличением систолического ударного объема ликвора, тогда как в семиовальных центрах значимые различия в показателях ФК-МРТ отмечались только на этапе формирования множественных лакун (3 балла). Аналогично, увеличение МКР сопровождалось снижением оттока по глубоких венах мозга.

4.3. МРТ-изменения при ЦМА в зависимости от выраженности ГИБВ

Анализ *МР-признаков ЦМА* в зависимости от тяжести ГИБВ помогает понять стадийность и локализацию возникновения тех или иных признаков. Так, нарастание ГИБВ подтвердило уже показанные нами и другими исследователями паттерны – от лобных долей кзади и с глубоких отделов БВ – к перивентрикулярным и в значительно меньшей степени юстакортикальным [9, 4, 290]. Для МКР же отмечалось равномерное по всем долям увеличение числа юМКР, а также подкорковых МКР с увеличением стадии Фазекас. Преимущественное увеличение размеров ПВП в подкорковых структурах, а не в семиовальных центрах при нарастании выраженности ГИБВ соответствует гипотезе о затруднении дренирования интерстициальной жидкости в ПВП с увеличением проницаемости ГЭБ при нарушении нормальной гидродинамики как одного из механизмов развития ЦМА и, соответственно, формирования ГИБВ на уровне подкорковых структур [228]. В то же время, самый большой процент нарастания множественных лакун отмечался в белом веществе полушарий большого мозга, а не в подкорковых структурах, что может свидетельствовать о преимущественно ишемическом генезе ГИБВ в глубоких отделах БВ [179]. Объем наружных ликворных пространств нарастал по мере увеличения стадии Фазекас,

причем за счет слабых (в большей степени) и умеренных (в меньшей степени, преимущественно для лобных долей) форм. Что касается ВКК, то наиболее чувствительными оказался ВКК4, т.е. индекс задних рогов боковых желудочков. При этом при *количественной оценке* головного мозга были отмечены аналогичные значимые различия между группами Ф3 и Ф1, Ф3 и Ф2, что говорит о том, что не всегда доступное в рутинной практике измерение объема боковых желудочков может быть заменено измерением индекса ВКК4. Что интересно, значимых различий между группами Ф1 и Ф2 не показал ни один волюмометрический показатель, включая объемы СВ и БВ, что может быть объяснено небольшой выборкой Ф1 (19 человек) по сравнению с другими группами и погрешностью автоматической обработки данных, с одной стороны, или преобладанием воспалительных процессов на фоне повышения проницаемости ГЭБ и увеличения объема тканей за счет отека на начальных стадиях заболевания при Ф1 по сравнению с нарастанием ишемических и атрофических изменений на более поздних стадиях [132, 85]. Для объема мозга, СВ и БВ, в отличие от измерений ликворных пространств, не было получено значимых различий между группами Фазекас в принципе, и здесь более вероятна роль фактора аккуратности автоматической сегментации на серое и белое вещество в условиях частично измененного белого вещества, поэтому косвенная оценка атрофии по расширению ликворных пространств показала себя более надежной.

Морфометрический анализ коры полушарий большого мозга также не показал значимых различий для групп Ф1 и Ф2, различия же для групп Ф1 и Ф3, Ф2 и Ф3 также как и при анализе для группы ЦМА в общем показали довольно разрозненные результаты с выделением разных регионов отличий в зависимости от метода. Так, для ПВМ выделялись области гиппокампов, задних отделов поясной извилины справа, область покрышки в обоих полушариях, объемы которых были уменьшены в группе Ф3. Для ПВ число областей со значимыми различиями для группы Ф3 по сравнению с остальными группами было значительно больше (Таблица 3.16), при оценке в программе САТ12 наибольшие отличия были для зон

средних лобных извилин и в височно-теменных областях, а также в задних отделах поясных извилин и в медиальных отделах лобных долей – области, принимающие участие в осуществлении управляющих функций мозга (УФМ), которые страдают при ЦМА [8].

Диффузионная МРТ. Проведенный анализ связей между выраженностью ГИБВ по шкале Фазекас и показателями средних по скелетону метрик разных диффузионных моделей как для высококогерентного тракта – мозолистого тела, так и для областей с перекрещивающимися волокнами в составе лучистого венца показал множественные значимые различия между группами Фазекас и нормой как для метрик, характеризующих целостность аксона и внутриклеточную диффузию (FA, AWF, INTRA), так и для метрик, отражающих продольное или поперечное направление диффузии (AD, RD, axEAD, radEAD, EXTRA_TRANS, EXTRA_MD). Выбор данных областей и отдельная оценка их передних, средних и задних отделов были обусловлены хорошими результатами для мозолистого тела и лучистого венца по данным различных вариантов проведенного нами регрессионного анализа, а также гипотезой, подтверждаемой некоторыми исследованиями, что имеется определенный паттерн распространения поражения белого вещества полушарий большого мозга – спереди назад [9]. В нашей работе были получены межгрупповые различия для всех диффузионных показателей (кроме групп Ф0 и Ф1) для всех отделов лучистого венца, что связано с наличием в его структуре ГИБВ, в отличие от мозолистого тела, где значимые различия отмечались только для части диффузионных показателей и не во всех группах. Так, обычно коррелирующие с процессом демиелинизации показатели радиальной диффузии воды (RD, radEAD, EXTRA_TRANS), имели большее число межгрупповых отличий в мозолистом теле (особенно в его корпусе и валике) по сравнению с метриками, описывающими преимущественно аксиальную диффузию воды (AD, axEAD). Подобные результаты могут свидетельствовать о том, что отслойка миелина или уменьшение его объема преобладают над аксональным повреждением.

При анализе показателей *T1-ДК*, в зависимости от выраженности ГИБВ, на стадии Ф1 отмечается выраженное увеличение AUC, Ktrans, Vp по сравнению с данными показателями в НИБВ в группе контроля с последующим их снижением в группах Ф2 и Ф3 по сравнению с Ф1 по мере прогрессирования объема ГИБВ (но при любой стадии Фазекас данные показатели остаются повышенными по сравнению с НИБВ в группе контроля). Такой характер изменений может говорить о вероятной облитерации и запустевании сосудов в областях ГИБВ по мере увеличения ее в объеме, что подтверждают обратные корреляции с показателями артериального и венозного кровотока по данным ФК-МРТ. Наши результаты согласуются с данными, полученными на модели Patlak и более крупной выборке ЦМА (201 человек) в одной из недавних работ [212], авторы которой также приходят к выводу о возможном одновременном протекании нескольких патологических процессов, влияющих на результаты T1-ДК.

Для *ФК-МРТ* в зависимости от тяжести ГИБВ были получены ожидаемые результаты в виде снижения показателей объемного кровотока, увеличения артериальной пульсации и систолического ударного объема ликвора, расширения водопровода мозга и повышения индекса комплаенса по мере увеличения выраженности ГИБВ, что свидетельствует о прогрессировании структурного поражения мозга при ЦМА на фоне нарушения его гидромеостаза.

4.4. Связь выраженности когнитивных расстройств и МРТ-изменений по данным различных методик при ЦМА

МРТ-признаки ЦМА в зависимости от тяжести КР

При анализе распределения МРТ-признаков ЦМА в зависимости от тяжести КР отмечалось наличие максимального общего балла ЦМА у 81% пациентов с деменцией, что подтверждает высказанное в предыдущем разделе предположение о совокупном влиянии разных проявлений поражения головного мозга на

когнитивный статус, хотя ГИБВ, несомненно, занимает первое место среди макроструктурных МРТ-проявлений ЦМА. Так, из всех оцениваемых признаков можно выделить несколько, которые максимально нарастали по мере прогрессирования КР и отмечались у подавляющего большинства пациентов с деменцией: во-первых, это перивентрикулярная и глубокая ГИБВ в лобных и теменных долях (85,7% от всех исследуемых с деменцией), во-вторых (в меньшей степени) это юкстакортикальные МКР теменно-височных областей, МКР в подкорковых структурах, лакуны в семиовальных центрах (около трети всех случаев с деменцией). Корреляция с клинической картиной для пГИБВ и гГИБВ лобно-теменных областей согласуется как с полученными нами ранее данными на меньшей выборке, так и с данными некоторых иностранных исследователей [4, Kremneva Human Phys 2021], причем паттерн гГИБВ в лобных долях в недавнем исследовании ассоциировался именно с АГ и СД – факторами риска спорадической ЦМА) [179]. Выделяемый в ряде работ субкортикальный (юкстакортикальный) паттерн ГИБВ [9, 89] в нашем исследовании не показал значимости для КР – в работе С.Л. Phuah на разнообразной выборке пожилых пациентов с ГИБВ данный вариант локализации ГИБВ был связан с риском возникновения ЦАА [179]. Смешанная локализация МКР (подкорковые структуры + юкстакортикально преимущественно в теменно-височных областях), коррелировавшая с тяжестью КР, по данным литературы характерна спорадической ЦМА [224]. Важным является тот факт, что даже в группе с деменцией и УКР не отмечалось выраженного (максимальный балл - 3) расширения наружных ликворных пространств, а 2 балла отмечалось у менее чем 50% пациентов в каждой из групп – у большинства пациентов отмечалось слабое расширение НЛП, преимущественно лобных долей, что указывает на предполагаемое начало развития процесса с лобных долей [4], с одной стороны, и вторичный характер вследствие более выраженного поражения белого вещества этой области – с другой [170]. Все вышесказанное подтверждает «чистоту» выборки нашей группы пациентов с ЦМА как группы именно со спорадическим возраст-зависимым вариантом заболевания и позволяет выделить особенности МР-признаков, связанные с КР (Рисунок 4.1).

Количественные измерения головного мозга по данным МРТ в зависимости от тяжести КР

При волюмометрии основных отделов головного мозга и ликворных пространств, также как и при качественной оценке МРТ-признаков, отмечалось увеличение объема ГИБВ по мере прогрессирования КР. Интересным является наблюдение, что, несмотря на наличие значимых различий между объемом мозга, серого и белого вещества между группами нормы и ЦМА, внутри самой группы ЦМА более выраженные КР не сопровождались значимым уменьшением этих показателей – также как и объем ЦСЖ, который увеличивался при ЦМА по сравнению с контролем, и лишь для группы деменции отмечалось его значимое повышение по сравнению с группой УКР (медиана индекса ЦСЖ/ИКО – 0,31 для деменции и 0,27 для СубКР). Факт отсутствия уменьшения в объеме БВ при ЦМА даже по мере увеличения объема ГИБВ объясняют параллельным течением двух процессов – демиелинизацией и потерей миелина, с одной стороны, и нейровоспалением и отеком – с другой [132,85]. Атрофия коры при сосудистой патологии все же рассматривается больше как вторичный процесс вследствие поражения больших объемов БВ или наличия корковых микроинфарктов [176], и поэтому уменьшение СВ и взаимное расширение наружных ликворных пространств не носят такого выраженного характера, как при классических нейродегенеративных процессах [80,170]. Интересно, что если при качественном анализе внутренних ликворных пространств с измерением ВКК отмечалось не так много межгрупповых различий (а для ВКК3 их не было выявлено в принципе), за исключением ВКК4, который, как и в случае с разной выраженностью ГИБВ, показал наибольшую чувствительность со значимыми изменениями при всех попарных сравнениях, то для при измерении объема боковых желудочков разница при отсутствии КР и при деменции составила 3 раза, между деменцией и УКР – 1,5 раза (медианный объем в норме 14, при УКР – 29, при деменции – 42 см³), что говорит о все же предпочтительном количественном анализе расширения внутренних ликворных пространств, с одной стороны, и о превалировании их

расширения над НЛП – с другой. Причиной такого расширения, в первую очередь, боковых желудочков мозга могут являться как первичная, так и вторичная вследствие множественных лакун и микрокровоизлияний атрофия подкорковых структур [25], а также викарное их расширение при повреждении перивентрикулярного белого вещества.

В связи с небольшой информативностью изменения общего объема серого вещества полушарий большого мозга при ЦМА, являлось целесообразным оценить локальные изменения коры полушарий методами *МР-морфометрии*.

При анализе объемов отдельных регионов коры методом повоксельной морфометрии (ПВМ) отмечалось довольно много разных областей в обоих полушариях большого мозга со значимыми различиями при попарном сравнении группы с отсутствием КР и группами с разной тяжестью КР, а также при сравнении пациентов с деменцией и СубКР, с уменьшением объемов коры при более выраженных КР. Из всех нам представляется целесообразным отметить такие отделы, как *островок, передние и средние отделы поясных извилин-медиальные отделы лобной коры, области покрышки, гиппокампы*, как показавшие наиболее число межгрупповых различий. При использовании бинарной логистической регрессии с последующим ROC-анализом несколько регионов, в том числе из указанных выше (гиппокамп справа, лобная покрышка слева, а также парагиппокамп и нижняя лобная извилина справа) были выделены как потенциальные предикторы развития деменции при ЦМА, однако с довольно низкими показателями чувствительности и специфичности (лучшие характеристики для объема коры лобной покрышки слева составили: AUC 0,707, ДИ – 0,6 – 0,8, чувствительность 77%, специфичность 60%), что не позволяет использовать их в рутинной практике и подтверждает тот факт, что атрофия коры при ЦМА, даже региональная, не является основным фактором для оценки тяжести КР. Использование другого подхода – метода поверхностной морфометрии (ПМ) с оценкой толщины коры полушарий – показало большее число регионов с изменением толщины коры как при попарном сравнении групп нормы и групп с

разной тяжестью КР (включая между группой нормы и СубКР), так и внутри группы ЦМА с КР (в частности, между деменцией и УКР, УКР и СубКР), но паттерн изменений был схож с таковым для ПВМ. При этом четко выделялись такие зоны региональных отличий с истончением коры по мере утяжеления КР, как задние отделы поясных извилин, надкраевые извилины, медиальные отделы лобных долей, средние и нижние лобные извилины. Учитывая такое большое количество зон, по результатам применения бинарной логистической регрессии с последующим ROC-анализом максимальную чувствительность и специфичность показали области перешейка поясной извилины и надкраевая извилина слева (73 и 85%, 77 и 73%) – несмотря на то, что характеристики для этих регионов были лучше, чем при ПВМ, все равно значения чувствительности и специфичности не позволяют использовать их в качестве предикторов КР, хотя сам метод ПМ в нашем случае показал лучшие результаты при анализе по сравнению с ПВМ, что согласуется с тем, что большинство исследователей предпочитают именно этот метод для оценки возрастных когнитивных нарушений и ЦМА [213,205, 156, 46].

Что касается значимости выявленных по данным обоих вариантов МР-морфометрии регионов, то изменения коры поясных извилин и различных отделов лобных долей, область надкраевых-угловых извилин-задних отделов верхних теменных извилин, а также островка-области покрышки согласуются с данными предыдущих морфометрических исследований [205,6,165,156, 46]. В частности, Smith E.E. и соавт. (2015) показали, что для ранних стадий ЦМА по мере увеличения возраста пациентов характерно все большее вовлечение таких регионов, как верхние и нижние лобные извилины, задние отделы верхних и средних височных извилин, надкраевые извилины и нижние теменные дольки – все эти регионы в той или иной мере показали значимые различия между группами с разной тяжестью КР в нашем исследовании [205]. Возможное влияние возрастных изменений в нашей группе ЦМА нивелируется сопоставлением их подгруппами с разной тяжестью КР, сопоставимых по возрасту. Считается, что изменения в лобных и теменных долях связаны с нарушением скорости передачи информации,

что влияет на нейропсихологический профиль пациентов с ЦМА [145]. В другом исследовании островок с обеих сторон, передние отделы правой поясной извилины, правый клин и правая средняя височная извилина показали значимое уменьшение толщины в группе ЦМА по сравнению с группами нормы, но только правая поясная извилина и клин справа отличались по толщине в группе ЦМА с КР по сравнению с группой ЦМА без КР, и только для поясной извилины справа были показаны изменения толщины коры и региональной гомогенности функциональной МРТ покоя (ReHo), связанные с ухудшением производительности памяти [156]. Данная область вовлечена в регуляцию исполнительных функций, эмоционального поведения, регуляцию памяти [77], которые изменяются при ЦМА. В то же время, данные фМРТ указывают на важную роль островка в большинстве функций мозга, включая и когнитивные процессы. В целом же, с позиции функциональной нейрорадиологии и нейропсихологии, передние отделы островка и поясной извилины составляют функциональную сеть выявления значимости (salience network), связанной с оценкой новых и значимых стимулов; структуры лобных долей и нижней теменной коры объединены в сеть управляющего контроля (executive-control network, frontoparietal network), которая обеспечивает динамический контроль и переключение внимания к значимым стимулам, принятие решений в соответствии с целями и ожидаемыми результатами [8]. В свою очередь, описанные сети и их компоненты обобщают в «сеть многокомпонентных задач» (multiple-demand network) [8], работа которой страдает при ЦМА, находя отражение в изменении когнитивных функций, что подтверждено как данных функциональных МРТ-методик [19], но и полученными нами структурными данными по результатам анализа МР-морфометрии.

Однако, учитывая большое разнообразие регионов, где отмечаются изменения коры в нашей выборке, выходящее за рамки сети многокомпонентных задач, не всегда значимую корреляцию с когнитивными функциями, а также низкие показатели по данным ROC-анализа, можно сделать осторожный вывод о том, что

количественное измерение атрофии коры не является основным методом для оценки механизмов развития ЦМА.

Анализ тяжести КР и изменений микроструктуры белого вещества по данным диффузионной МРТ: возможности метода, разных моделей и разных подходов анализа данных

Анализ ДТ-МРТ данных по областям интереса (ROI-анализ). Изначальная оценка микроструктурных изменений белого вещества в нашей работе включала в себя анализ наиболее широко распространенных и уже ставших традиционными показателей диффузионно-тензорной МРТ (FA, MD, AD, RD). Считается, что преобладание изменений того или иного ДТ-показателя и/или их комбинация косвенно отражает тяжесть микроструктурного поражения, а также его характер - демиелинизация и/или аксональное повреждение. Выбор более трудоемкого ROI-анализа вручную на нашей выборке пациентов был связан со значительной вариабельностью размеров желудочков, особенно в группе ФЗ, с неудовлетворительными результатами на тестовой выборке данной группы при попытке приведения объемов головного мозга в единое стереотаксическое пространство: отмечалось искажение информации при проведении автоматических операций сопоставления карт диффузии по областям интереса. Кроме того, индивидуальное расположение ГИБВ и других изменений вещества головного мозга (например, лакун), не позволяли провести усреднение по группам с целью задуманной оценки большого числа регионов интереса, особенно в БВ, для анализа региональной избирательности и гетерогенности механизмов повреждения мозга [146]. Также большое число ROI обуславливалось сложностью нейропсихологического профиля в группе ЦМА и вовлечением обширных регионов головного мозга в когнитивный домен [232, 263]. Регионы интереса были отобраны в соответствии с общепризнанной их связью с когнитивными функциями (поясная извилина, амигдала, гиппокамп, свод) [48], а также с делением БВ у пожилых [120], отражающим особенности его кровоснабжения, что является актуальным в свете уточнения значения поражения юкстакортикального,

глубокого или перивентрикулярного БВ при ЦМА [20]. Выделение в полушарии областей БВ по отношению к осям бокового желудочка (у переднего и заднего рогов, перпендикулярно телу) связано с наибольшей выраженностью ГИБВ в данных областях в развернутой стадии ЦМА. Данный МР-признак является основным макроструктурным коррелятом КР при данном заболевании [193].

Нарастание выраженности КР было связано с векторным изменением диффузионных показателей, указывающих на тяжесть поражения мозга – снижением FA и повышением MD в большинстве выделенных ROI НИБВ и ГИБВ полушарий, поясной извилины и мозолистого тела. Также установлена связь нарастания RD и AD, чьи изменения классически связываются с демиелинизацией и дегенерацией, соответственно, с выраженностью КР. Учитывая большое число ROI и большое число значимых различий для них при анализе групп ЦМА и контроль, для поиска предикторов (МР-эквивалентов) КР был использован метод бинарной логистической регрессии, который выделил три региона с увеличением показателя AD по сравнению с нормой: перивентрикулярное НИБВ задних отделов левой лобной доли, средний отдел правой поясной извилины и заднесредний отдел мозолистого тела. В случае, когда результат уравнения регрессии на основании значений AD-предикторов в указанных регионах больше порога 0,53, делается вывод о наличии КР у пациента. Таким образом, показатель уравнения может рассматриваться в качестве интегративного показателя тяжести КР [274]. Несмотря на то, что традиционно AD интерпретируется как маркер аксонального повреждения со снижением его значений, как в эксперименте острой ишемии [207], тем не менее в настоящее время отмечаются исследования различных патологических процессов ЦНС, включая исследования сосудистой патологии головного мозга, где при повреждении аксонов AD, наоборот, была повышена [132, 117]: например, у пациентов с ЦМА и УКР отмечалось повышение AD, RD по сравнению с контролем, при этом RD оказался более сильным предиктором дисрегуляторных нарушений, что может свидетельствовать о значении в их развитии преобладающей ишемической демиелинизации [132]. Повышение же AD

может рассматриваться как проявление разрежения аксонов с увеличением межклеточного пространства, что характеризует хроническую стадию заболевания: например, патоморфологические исследования головного мозга пациентов с болезнью Бинсвангера показали уменьшение плотности аксонов в мозолистом теле и лобном белом веществе на 25% [253]. Это наблюдение подтверждает мнение ряда авторов о том, значительная гибель аксонов в хронической стадии может приводить одновременно к увеличению и AD, и RD вследствие повышения изотропной диффузии, что подкрепляется целым рядом экспериментальных и патоморфологических данных [74].

Мы полагаем, что включение в модель предикторов КР показателя AD только в трех областях характеризует важность гибели аксонов именно в этих регионах для развития и прогрессирования КР при ЦМА. Эта гипотеза согласуется с ранее упоминаемыми гистологическими данными об уменьшении числа аксонов преимущественно в мозолистом теле и белом веществе лобной доли в развернутой стадии заболевания [253]. Установленные по данным модели ДТ-МРТ предикторы КР с расчетом на их основе интегративного показателя тяжести КР могут применяться для первичной оценки КР и в ходе динамического наблюдения с целью оценки эффективности лечения и/или скорости прогрессирования заболевания, уточнения взаимодействия сосудистой и дегенеративной патологии, а также при разработке мер профилактики КР [274].

При дальнейшем наборе и расширении группы ЦМА было решено проверить воспроизводимость описанного выше метода выделения МР-предикторов КР при ЦМА, причем для разных МР-томографов, на которых были получены данные, поскольку известно, что для ДТ-МРТ коэффициент вариации между значениями диффузионных параметров белого вещества на разных томографах в среднем составляет около 4% [47]. И снова в плане наилучшей предсказательной способности в отношении КР показала себя AD в среднезаднем отделе мозолистого тела и в пНИБВ задних отделов левой лобной доли, а вот показатель AD в средних отделах правой поясничной извилины не смог превысить порог статистической

значимости ($p=0,24$). Поскольку на момент анализа были доступны данные проспективного 5-ти летнего наблюдения за группой пациентов с ЦМА, то было выявлено, что у части пациентов со временем пНИБВ в задних отделах лобной доли перешло в пГИБВ, и уже не могло использоваться в модели, поэтому ROC-анализ проводился только для показателя AD в заднесреднем отделе мозолистого тела и на обоих томографах показал хорошую предсказательную способность в отношении развития КР при ЦМА с пороговым значением $2 \text{ мкм}^2/\text{мс}$, однако чувствительность и специфичность не превышали 73% и 66% (в зависимости от томографа), соответственно, тогда как для описанной ранее интегративной модели на основе 3 показателей AD эти показатели были выше – 84% и 76%, соответственно. Поэтому на данном этапе целесообразно продолжить сбор данных с использованием обеих моделей для выделения наиболее эффективной в дальнейшем.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что показатель AD для ДТ-МРТ модели является наиболее чувствительным в плане корреляции с КР при ЦМА, причем область заднесреднего отдела мозолистого тела для данной метрики показала наилучший результат как на небольшой, так и в последствии на БОльшей выборке пациентов. Мозолистое тело, как самая большая межполушарная комиссура, играет огромную роль в межполушарном взаимодействии; в частности, было показано, что одна из важнейших его функций состоит в обеспечении функциональной связи ассоциативных зон задних отделов правого полушария большого мозга с передними отделами левого полушария большого мозга [13]. Мозолистое тело включено в сложный процесс формирования и воспроизведения поведенческих актов, в том числе в церебральное обеспечение психики и когнитивных функций [13], что делает вполне логичным такую высокую корреляцию изменений в нем с КР при ЦМА.

Анализ различных диффузионных моделей по скелетонам проводящих путей. Учитывая сложности в интерпретации данных по AD, значительно зависящей от плотности волокон, их хода и соотношения со свободной водой, что

недоступно оценке сигнальными моделями, мы проводили последующее изучение микроструктуры белого вещества и связи ее изменений с КР с использованием показателей как сигнальных (ДТ-MPT, ДК-MPT), так и тканевых диффузионных моделей (NODDI, WMTI, MC-SMT – наиболее широко применяемые в исследованиях и подтвержденные по данным экспериментальных и гистологических работ). При этом, учитывая большой объем данных (183 пациента с ЦМА и 48 здоровых добровольцев, 5 диффузионных моделей, 18 метрик), в такой ситуации ручной ROI-анализ неприменим, и целесообразно использование автоматических методов выделения трактов – мы выбрали наиболее часто используемый и хорошо зарекомендовавший себя метод выделения скелетонов проводящих путей с использованием атласов, суммарно позволивший оценить около 100 проводящих путей и их сегментов для каждой метрики каждой модели. Проведенный далее среди более чем 1500 показателей анализ бинарной логистической регрессией позволило нам выделить те метрики и проводящие пути, изменения которых имеют высокую предсказательную способность в отношении развития деменции при ЦМА: FA в поясной извилине справа, MD в левом кортикоспинальном тракте, МК в нижнем продольном пучке справа, РК в больших щипцах и нижнем лобно-затылочном пучке слева, а также EXTRA_TRANS в валике мозолистого тела. Т.е., несмотря на принципиально другой подход к анализу данных по отношению к ROI-измерениям, мы видим частичное повторение областей с высокой связью с КР при ЦМА: правая поясная извилина, мозолистое тело (задние отделы - большие щипцы, валик мозолистого тела). При этом именно измерения в области мозолистого тела обладали максимальной чувствительностью и специфичностью по данным ROC-анализа: для EXTRA_TRANS в валике мозолистого тела 90% и 74%, для РК в больших щипцах - 85% и 76%, соответственно. Также хорошие результаты продемонстрировал показатель MD в КСТ слева - 71% и 90%, соответственно – изменения данной локализации могут быть связаны с прохождением КСТ в семиовальных центрах, где, как правило, выявляются различные МР-признаки ЦМА, а также расположено много перекрещивающихся волокон. Что касается нижнего продольного и нижнего

лобно-затылочного пучков – то они представляют собой длинные ассоциативные многофункциональные пути, участвующие в визуально управляемом поведении [94], а также в семантической обработке речи и целенаправленном поведении [49], соответственно.

В данном анализе хорошую чувствительность показали модели ДТ-MPT и ДК-MPT, т.е. сигнальные модели, с изменением преимущественно общих показателей изменения микроструктуры: снижением FA, повышением MD (что мы уже отмечали при ROI-анализе во многих регионах БВ), понижением МК, а также снижением РК. Данные изменения куртозисных параметров могут свидетельствовать о разряжении ткани с увеличением свободной жидкости и согласуется с аналогичными данными нескольких исследований, где также у пациентов с КР при ЦМА были снижены МК и РК в областях с потерей аксонов, причем РК был более чувствителен к микроструктурным изменениям белого вещества (как и в нашей работе, где было выделено две области с его изменениями) [123, 184, 251]. Однако самые высокие показатели чувствительности и специфичности имел показатель EXTRA_TRANS модели MC-SMT, отражающий радиальную внеаксонную диффузию и зависящий от плотности расположения миелинизированных аксонов [28], который, вероятно, отражает не только ишемическую аксональную гибель при ЦМА и согласуется с данными по ДК-MPT, но и сопутствующую вторичную демиелинизацию с распадом миелина.

Дополнительно проведенная корреляция когнитивных нарушений (баллы по шкале MoCa) с метриками *диффузионных моделей* ДТ-MPT, NODDI и MC-SMT (как показавшие наибольшее число значимых различий в ходе различных сопоставлений) для показавшего хорошие результаты проводящего пути - мозолистого тела, рассчитанные *методом прослеживания профилей трактов*, также выявила довольно много корреляций, связанных со снижением когнитивных функций: снижение FA в центральных отделах и больших щипцах мозолистого тела; в больших щипцах - снижение INTRA (модель MC-SMT) как отражение аксонального повреждения, повышение RD (выше уже указывалось, что RD при

УКР в части исследований оказался самым сильным предиктором дисрегуляторных нарушений, что может свидетельствовать о значении в их развитии преобладающей ишемической демиелинизации [132]), ODI (модель NODDI) как возможное проявление дезорганизации аксонов, EXTRA_MD и EXTRA_TRANS (модель MC-SMT) как проявление увеличения свободной жидкости и увеличения свободы радиальной внеаксональной диффузии при повреждении/разряде аксонов с одновременной их демиелинизацией, соответственно.

Метод медленной диффузии – IVIM. Поскольку метод IVIM направлен на разделение компонентов капиллярного кровотока и диффузии в тканях в структуре сигнала, то проводился корреляционный анализ и для карт коэффициента диффузии, и для карт доли капиллярной перфузии со шкалой MoCa в группе ЦМА. Несмотря на принципиально другой режим и подход к анализу данных, для коэффициента диффузии были получены значимые обратные корреляции в тех же областях, которые показали свою значимость для КР при Д-МРТ: задние и средне-задние отделы мозолистого тела, средние отделы поясной извилины. Но основной карта интереса в данной методике является f-карта доли капиллярной перфузии, поскольку по сути позволяет одновременно с микроструктурными изменениями ткани оценить и микрососудистое русло – в нашей работе обратную корреляцию показала лишь область пГИБВ в передних отделах лобной доли. В некоторых работах при ЦМА также отмечали увеличение f по мере утяжеления заболевания [248], однако данные по IVIM довольно противоречивы и несмотря на то, что этот метод был исследован одним из первых из всех диффузионных методик [135], до сих пор не нашел широкого применения в научной и клинической практике – вероятно, в том числе и за счет непоследовательных и трудно интерпретируемых данных. Тем не менее, учитывая быстроту его проведения и наличие программ для автоматического построения карт у некоторых производителей томографов, а также показанные даже на нашей небольшой выборке (54 человека) хорошие результаты по диффузионному коэффициенту, можно рекомендовать включать

IVIM в протокол исследований сосудистой патологии мозга для накопления материала по одновременному получению структурных и перфузионных данных.

Таким образом, в трех представленных выше подходах к анализу данных Д-МРТ для оценки микроструктурных изменений белого вещества при КР у пациентов с ЦМА с использованием различных диффузионных моделей, а также для метода IVIM было показано, что из всех проводящих путей в первую очередь следует оценивать мозолистое тело (задние его отделы). Что касается моделей и метрик, то, в зависимости от метода анализа, наибольшую чувствительность показали модели ДТ-МРТ (показатели AD, FA, MD, RD) и MC-SMT (показатели INTRA, EXTRA_MD, EXTRA_TRANS), в меньшей степени – модель ДК-МРТ (показатель RK, в меньшей степени – МК). Показатели ДТ-МРТ могут быть использованы в рутинной клинической работе в качестве МР-эквивалентов КР, тогда как более сложная в плане анализа модель MC-SMT может применяться в клинических исследованиях и как МР-эквивалент КР, и как метод оценки преимущественного механизма в основе микроструктурных изменений при ЦМА.

МРТ-показатели проницаемости ГЭБ в группе ЦМА в зависимости от тяжести когнитивных расстройств.

При оценке показателей проницаемости ГЭБ по данным T1-ДК в разных группах КР при ЦМА были получены значимые различия преимущественно между группой без КР и другими группами с разной тяжестью когнитивных нарушений в областях НИБВ и СВ: так, отмечалось увеличение площади под кривой в обеих областях, что свидетельствует о повышении объема контраста, выходящего из сосудистого русла при наличии КР, с увеличением фракционного объема плазмы (V_p) и снижением коэффициента рефлюкса Кер (Tofts). Т.е. отмечается повышение проницаемости ГЭБ с выходом жидкости экстравазально и замедлением ее возвращения в сосудистое русло (если рассматривать модель Tofts) при наличии КР, причем для показателя Кер отмечались значимые различия и внутри группы с КР (значимое уменьшение показателя в группе деменции по сравнению с группами УКР и СубКР). При этом если мы посмотрим на график изменения показателей T1-

ДК (Рисунок 4.1), то увидим, что наибольшие значения AUC и K_{er} приходятся на группу СубКР, тогда как далее графики начинают плавно снижаться, т.е. проницаемость ГЭБ максимальная для начальных стадий КР, тогда как далее происходит постепенное ее уменьшение, а вот фракционный объем плазмы только растет – возможно, речь идет о застое и увеличении капилляров в объеме по мере прогрессирования КР, что косвенно подтверждает увеличение показателя доли капиллярной перфузии при IVIM в нашей работе. Интересно, что, как уже отмечалось, при анализе показателей T1-ДК в ГИБВ, аналогичный характер изменений виден на стадии Ф1 (выраженное увеличение AUC, K_{trans} , V_p по сравнению с данными показателями в НИБВ в группе контроля) с последующим их снижением по сравнению с Ф1 по мере прогрессирования объема ГИБВ (но при любой стадии Фазекас данные показатели остаются повышенными по сравнению с НИБВ в группе контроля). При этом если по мере прогрессирования КР фракционный объем плазмы неуклонно увеличивается в НИБВ и СВ, то по мере прогрессирования ГИБВ он начинает снижаться в данных областях, что говорит о разных патологических механизмах: вероятный застой, влияющий на КР, в видимо неизменных тканях (о чем косвенно свидетельствуют прямые корреляции с общим венозным кровотоком по данным ФК-МРТ), и вероятная облитерация и запустевание сосудов в ГИБВ по мере увеличения ее в объеме (что подтверждают обратные корреляции с показателями артериального и венозного кровотока по данным ФК-МРТ). Наши результаты согласуются с данными, полученными на модели Patlak и более крупной выборке ЦМА (201 человек) в одной из недавних работ [212], авторы которой также приходят к выводу о вовлечении в многокомпонентный и сложный патологический процесс даже видимо неизменных участков головного мозга.

Интересно, что несмотря на то, что многие авторы рекомендуют использовать фармакокинетическую модель Patlak [96], сопоставление ее с более традиционной и широко распространенной в клинической практике модели Tofts показало, что и вторая модель вполне успешно дублирует результаты, полученные

для Patlak, и, более того, показывает большее число значимых различий между группами с КР, в связи с чем, возможно, не следует категорично отказываться от ее применения для оценки не столь значимо повышенной проницаемости ГЭБ, которая имеет место при ЦМА.

Анализ данных фазово-контрастной МРТ в зависимости от тяжести когнитивных расстройств.

Проведенная нами оценка показателей мозгового кровотока и ликворотока во взаимосвязи с КР показала, что по мере прогрессирования КР происходит значимое снижение суммарного церебрального артериального объемного кровотока с повышением пульсации артерий, а также увеличение площади водопровода мозга (что согласуется с уже описанным общим повышением объема наружных и внутренних ликворных пространств при КР) с повышением систолического ударного объема ликвора и повышение индекса интракраниального комплаенса как отражение снижения резервной емкости сосудов. Учитывая незначимое изменение венозного кровотока внутри группы ЦМА по мере прогрессирования КР, можно



Рисунок 4.1. Суммарное отображение значимых изменений показателей разных МРТ-измерений при ЦМА в зависимости от тяжести КР. Объяснение в тексте.

утверждать, что наши данные подтверждают предполагаемые механизмы влияния нарушения баланса интракраниальных гидросред на патологический процесс в виде снижения внутричерепного комплаенса из-за затруднения оттока венозной крови из полости черепа при снижении мозговой перфузии, травмирующим воздействием на мелкие сосуды и капилляры повышенной пульсации артерий и на эпендиму с вовлечением перивентрикулярного белого вещества – повышенного

ударного объема ликвора [93]. Также указанные закономерности согласуются с данными T1-ДК, которые, в отличие от ФК-МРТ, в нашей работе описывают более локальные изменения в регионах мозга (СВ, НИБВ, ГИБВ), тогда как при ФК-МРТ речь идет о суммарных изменениям интракраниально.

4.5. Типы ЦМА по результатам кластерного анализа МРТ-признаков

В результате кластерного иерархического анализа качественных МРТ-признаков в нашей работе все пациенты с ЦМА Фазекас-3 были разделены на два типа – МРТ-тип 1 (Ф3-1) и МРТ-тип 2 (Ф3-2) (см Приложение 2). Ф3-1 тип был представлен более молодой группой с преобладанием мужчин (67,1%), с более высокими цифрами подъема АД и с преобладанием тяжелых КР (почти у половины пациентов была выявлена деменция); в этой группе отмечалось более выраженное поражение головного мозга (максимальные 4 балла общего бремени ЦМА – у 96% пациентов) с большим объемом ГИБВ. Преобладала сливная ГИБВ в пБВ и гБВ лобных и теменных долей, с распространением на гБВ затылочных долей. Также были характерны множественные лакуны в БВ и подкорковых структурах, юМКР и МКР в подкорковых структурах, расширенные ПВП в подкорковых структурах. Расширение ликворных пространств, как наружных, так и внутренних, было более выражено, чем для группы Ф3-2. При этом отмечалось более выраженное уменьшение толщины коры в задних отделах поясных извилин, в разных отделах лобных извилин, в надкраевых извилинах и нижней теменной дольке слева. Диффузионная МРТ в мозолистом теле характеризовалась более низкими показателями FA, NDI, INTRA, AWF, МК, АК, РК и более высокими - MD, RD, EXTRA_TRANS. Показатели как артериального, так и венозного кровотока были снижены по сравнению со вторым кластером, также отмечалось снижение доли капиллярной перфузии f в гНИБВ передних отделов лобной доли слева и повышение – в задних отделах мозолистого тела; систолический ударный объем

ликвора был повышен, так же как и площадь водопровода, с повышением индекса интракраниального комплаенса. Различия были и по проницаемости ГЭБ - более низкие показатели: AUC в ГИБВ (Patlak, Tofts), V_p в НИБВ и ГИБВ (Patlak), K_{trans} во всех отделах (Tofts), V_e в СВ и НИБВ (Tofts), K_{ep} в НИБВ и ГИБВ (Tofts). Также ранее в наших работах было показано, что указанные МРТ-типы отличаются не только по клиническим и нейровизуализационным проявлениям, но и по уровню циркулирующих маркеров поражения сосудистой стенки [271], что доказывает патогенетическую гетерогенность ЦМА. В иностранной и русскоязычной литературе подобный подход к анализу данных и выделение данных типов не отмечалось.

Таким образом, суммируя новые данные и уже полученные нами ранее, в кластер Ф3-1 вошли пациенты с более тяжелым и агрессивным течением ЦМА, приведшим к таким изменениям в более молодом возрасте, что исключает связь более тяжелого поражения головного мозга в данной группе с возрастными изменениями. Более выраженные КР, высокий общий балл бремени ЦМА с распространенной ГИБВ, в том числе перивентрикулярных отделов БВ, множественными лакунами, смешанной локализации МКР и более выраженной атрофией (как общей, так и региональной) был связан со снижением VEGF-A [271] что может соответствовать тяжелому поражению сосудистой стенки с гибелью эндотелия и преимущественно ишемическим поражением ткани с аксональным повреждением и ишемической демиелинизацией [132]. Данный предполагаемый механизм подкрепляют полученные нами данные Д-МРТ с изменениями в большей степени метрик, характеризующих аксональное повреждение (FA, NDI, INTRA, AWF, МК, АК, РК), причем по данным всех примененных моделей. Также в пользу преобладания ишемии свидетельствуют более низкие показатели кровотока по данным ФК-МРТ и меньшая проницаемость ГЭБ по сравнению со вторым кластером. Дальнейшее применение кластерного анализа позволило выделить два подтипа внутри Ф3-1 (Ф3-1-1 и Ф3-2-1), которые отличались только

качественными признаками (Приложение 2) и на данном этапе трудно делать какие-то выводы о механизмах в основе данных различий.

Что касается МРТ-типа 2 (Ф3-2), то для него были характерны более легкие КР и менее выраженные изменения головного мозга (общий балл бремени ЦМА преимущественно 2-3 балла), со слабо выраженной ГИБВ на уровне подкорковых структур, пГИБВ в задних отделах полушарий и глубокой – в лобной и теменной долях, практически отсутствием МКР, единичными лакунами в БВ и подкорковых структурах, менее выраженной атрофией. Указанные изменения были связаны с повышением TNF- α [271], что обосновывает вывод о преобладающей роли воспаления в патогенезе МРТ-типа 2 ЦМА, которое приводит к повышенной проницаемости сосудистой стенки и ее ремоделированию. В пользу этого предположения говорят не столь выраженное понижение мозгового кровотока, не столь выраженное повреждение тканей по данным Д-МРТ и более высокие показатели проницаемости ГЭБ по данным T1-ДК. При дальнейшей кластеризации внутри МРТ-типа 2 также были выделены подтипы (Ф3-2-1 и Ф3-2-2) с отличиями по МРТ-признакам, но не по клиническим данным и данным дополнительных МРТ-исследований, причем в типе Ф3-2-2 отмечалось более выраженные изменения в подкорковых структурах (более выраженная ГИБВ, множественные МКР) по сравнению с типом Ф3-2-1, но судить о значении данных отличий на данном этапе также не представляется возможным.

Таким образом, наше исследование установило как диагностическую, так и патогенетическую ценность дифференцирования МРТ-типов за счет использования мультимодального подхода нейровизуализации. Полученные данные обосновывают дальнейшее совершенствование критериев диагностики данных типов и уточнение ведущих механизмов формирования для определения патогенетически обоснованной профилактики и лечения.

4.6. Проспективное пятилетнее наблюдение группы ЦМА

Проспективное наблюдение группы пациентов с ЦМА включало в себя оценку темпа прогрессирования ЦМА за 5 лет по количеству умерших, приросту числа случаев деменции, а также расчёту изменений в состоянии микроструктуры НИБВ и волюмометрических показателей: ГИБВ, БВ, СВ, ЦСЖ [277]. За период наблюдения количество умерших и число новых случаев деменции составили по 14%, что соответствует ежегодному приросту 2,8%. Этот показатель несколько ниже указанных в зарубежных исследованиях, где на больших выборках за 5–7 лет установлен прирост случаев деменции до 35% и смертности до 18,5%, что объясняется исходно более тяжёлым спектром КР [237]. У всех пациентов отмечалась контролируемая АГ – что является сильной стороной нашей работы по сравнению с исследованиями с неконтролируемой и недостаточно контролируемой АГ [235], поскольку продолженное наблюдение за пациентами с контролируемой АГ позволяет уточнить возможность сдерживания ЦМА при приверженности антигипертензивной терапии, а также обнаружить изменения тяжести, типов КР и изменения в мозге, не связанные с основным фактором риска механизмов прогрессирования ЦМА. Также контроль АГ в нашей выборке может объяснить тот факт, что за 5 лет наблюдения пациенты не перенесли клинически значимых инсультов, число пациентов с лакунами и микрокровоизлияниями осталось неизменённым, при этом количество лакун и/или МКР по сравнению с первым исследованием неросло, тогда как в других проспективных исследованиях отмечалось нарастание числа лакун на 12–19% [195], а МКР — на 6,8–10,2% [137].

Когнитивные показатели у пациентов за рассматриваемый период ухудшились, однако статистически значимые различия установлены только в отношении компонента ингибирования управляющих функций мозга (по тесту Струпа) и памяти (тест «10 слов», отсроченное воспроизведение), что привело к увеличению доли пациентов со смешанным типом КР. Этот тип КР, как уже было нами показано, характеризуется наибольшим замедлением венозного и

артериального кровотока, максимальными индексом интракраниального комплаенса, увеличением площади водопровода и объема желудочков [268]. Эти признаки соответствуют стадии резко ограниченного комплаенса сосудов, когда поддержание гомеостаза Монро–Келли в соответствии с фазами сердечного цикла может происходить только за счёт усиленной пульсации ликвора по оси силвиев водопровод—желудочки, что может быть причиной развития внутренней атрофии и повреждения периаквидуктальных/перивентрикулярных отделов мозга. Данное предположение подтверждается при анализе волюмометрических и морфометрических показателей в нашем исследовании. Так, объём СВ не изменился за период наблюдения, в то время произошло увеличение объёма ЦСЖ и уменьшение объёма БВ, причем выявлена слабая отрицательная корреляция объёма ЦСЖ и БВ ($r = -0,256$), которая может также соответствовать гибели белого вещества вследствие ишемии и вкладу данного процесса в развитие внутренней атрофии. Полученные нами связи указывают на опосредующую роль атрофии, что созвучно с выводами R. Ми и соавт. (2022), установивших независимую роль церебральной атрофии в развитии КР при ЦМА [159]. Установленная прямая связь между нарастанием КР у пациентов с ЦМА и объёмом ЦСЖ в условиях характерного для данной категории пациентов увеличения ударного объёма ЦСЖ на уровне водопровода мозга, повышения давления ЦСЖ в определённые фазы сердечного цикла и замедления кровотока предполагает застой периваскулярной жидкости. Это, в свою очередь, может стать причиной накопления патологических белков и снижения глимфатического транспорта, т.е. создавать условия для развития коморбидности с нейродегенеративными заболеваниями, в первую очередь болезнью Альцгеймера [220, 277]. Мы предполагаем, что данный механизм имеет существенное значение в развитии именно смешанных форм патологии, доминирующих в структуре деменций [51].

Несмотря на отсутствие значимых различий в общем объёме СВ при оценке в динамике, при поверхностной морфометрии было показано значимое уменьшение толщины коры в зоне пре-ДМК (дополнительная моторная кора). В

наших работах по исследованию фМРТ для оценки управляющих функций мозга (УФМ) в норме была показана активация данной области в ответ на применение тестов Струпа и серийного счета про себя [8]. Зоне пре-ДМК отводится ведущая роль в ингибиторном контроле действий [164], изменения которого мы наблюдали при 5-тилетнем наблюдении. Так, снижение функциональной активности пре-ДМК приводит к выраженным нарушениям УФМ с развитием трудности переключения психических процессов, их инертностью [132, 82], что затрудняет повседневную деятельность, связанную с переключением между отдельными этапами работы и промежуточной оценкой результата [8].

Ещё одним важным фактом является статистически значимое снижение показателя AD в заднесредних отделах мозолистого тела – показателя с наилучшим результатом предикции КР по данным проведенного нами анализа Д-МРТ. При этом в группах с более выраженными КР данный показатель увеличивался, тогда как при проспективном наблюдении, в отсутствие изменения тяжести КР, наоборот, уменьшился. Данный факт требует дальнейшего исследования и может быть связан с небольшой выборкой и погрешностью в связи с разницей в доли десятых для средних значений показателя (при первом обследовании AD составляла $2,191 \pm 0,25 \times 10^{-3}$ мм²/сек, при повторном - $2,017 \pm 0,20 \times 10^{-3}$ мм²/сек), либо с преобладанием других патологических механизмов в отсутствие нарастания КР, в частности, ишемической демиелинизации и/или отека мозолистого тела. Роль отёка белого вещества в поражении мозга при ЦМА с развитием его демиелинизации и дегенерации неоднократно обсуждалась в литературе [201], а выявленная нами обратная взаимосвязь объёма БВ и аксиальной диффузии в мозолистом теле ($r = -0,560$) с отсутствием прямой связи показателей микроструктурной целостности с результатами когнитивных тестов при пятилетнем наблюдении нашей выборки пациентов как раз больше свидетельствует в пользу наличия отека на фоне нарушения ликвородинамики и перивентрикулярной трансудации ЦСЖ [246], а не более тяжелой аксональной дегенерации.

Таким образом, результаты проспективного наблюдения пациентов с ЦМА свидетельствуют о том, что ЦМА с распространённой ГИБВ сопряжена с ростом смертности и числа случаев деменции. Общий когнитивный уровень и МРТ-признаки имеют недостаточную чувствительность в оценке прогрессирования заболевания за 5-летний период. Тест Струпа, тест «10 слов» (отсроченное воспроизведение) и переход к смешанному типу КР отражают нарастание КР и могут использоваться для динамической оценки. Количественной оценкой нарастания КР может служить изменение показателей аксиальной диффузии в мозолистом теле. ЦМА в развёрнутой стадии влияет на ухудшение когнитивных функций через церебральную атрофию и изменение циркуляции ЦСЖ [275].

4.7. Методологические аспекты применения и анализа различных МРТ-методик

В рамках данной работы были использованы несколько методик МРТ с разными подходами к анализу данных для части из них. Суммируя все вышесказанное в отдельных разделах обсуждения и накопленный опыт в ходе данной работы, можно вынести на обсуждение несколько аспектов.

В нашей работе для *оценки МР-признаков ЦМА* [240] был использован широко распространенный метод качественной оценки изменений головного мозга по 4-х бальной шкалам. Следует отметить, что несмотря на повсеместное распространение такого подхода и хорошие результаты при дальнейшем анализе и сопоставлении с другими данными, главным недостатком данного метода является трудоемкость и большая времязатратность, особенно учитывая все большие выборки пациентов и распространенность 3D-последовательностей с большим числом срезов; субъективность в оценке выраженности признаков, а также разные протоколы с разной толщиной срезов. Группы исследователей ЦМА призывают к стандартизации как протоколов исследований ЦМА, в первую очередь рутинной

МРТ головного мозга, так и к использованию стандартизированных шкал или автоматических и/или полуавтоматических алгоритмов для оценки числа и выраженности ПВП, ГИБВ, МКР, лакун, атрофии мозга [21, 87], с возможностью не только качественной, но и одновременно количественной оценки. Однако, к сожалению, большинство таких методик требуют визуального контроля: так, практически всем пакетам для анализа ГИБВ свойственен определенный процент ложноположительных или ложноотрицательных результатов, и в нашем случае после автоматического выделения ГИБВ программой далее мы вручную проверяли и при необходимости корректировали область ГИБВ. Также перспективными являются методы искусственного интеллекта и машинного обучения, учитывая необходимость обработки большого массива данных (не только касательно МРТ) для больших групп обследуемых. Однако на данном этапе для работы можно рекомендовать наработки и материалы сайта <https://harness-neuroimaging.org/>, созданные учеными из разных стран в рамках инициативы исследования нейродегенеративных заболеваний Европейского союза.

Количественная оценка отдельных регионов серого вещества, как показали наши результаты, обладает большими возможностями для поиска различий между разными группами субъектов, однако она также нуждается в определенной стандартизации. В частности, во многих томографах по умолчанию присутствует протокол 3D-T1 изображений для последующего морфометрического анализа, разработанный в рамках Инициативы по изучению болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)), использование которого облегчает сравнения для разных групп исследователей по всему миру (<https://adni.loni.usc.edu/about/>). В нашей работе на предварительной выборке не было показано статистически значимых различий между объемами и толщиной коры при морфометрическом анализе для двух 3-тесловых томографов, однако подобные сопоставления рекомендуется проводить в любом случае при использовании результатов с разных томографов [83]. Аналогично, нужно с осторожностью подходить к выбору программы для анализа данных – в нашей

работе мы использовали довольно широко распространенную программу САТ, позволяющую одновременно рассчитывать и объем, и толщину отдельных регионов коры. Данная программа хорошо зарекомендовала себя для морфометрического анализа при различных КР [257]. Что касается выбора метода – повоксельная морфометрия (ПВМ) для подсчета объема коры или поверхностная морфометрия (ПМ) для анализа ее толщины, большинство авторов сходятся во мнении, что лучше использовать обе, т.к. у каждой есть свои плюсы и минусы [83]. В данном исследовании мы также применили обе методики, при этом ПМ показала большее число значимых отличий и корреляций, чем ПВМ. Кроме того, несмотря на то, что только метод ПВМ позволяет оценить объем базальных ганглиев, в данном исследовании мы не принимали в расчет эти показатели, поскольку группы выражено отличались по объему желудочковой системы, что влияло на результаты анализа с некорректным отображением глубокого серого вещества и межгрупповых сравнений. В литературе отмечается, что, помимо данных структур, определенная погрешность (до 10%) при ПВМ может отмечаться и в областях на основании мозга, в переднемедиальных отделах височных долей (амигдалы) [112]. В то же время, для ПМ с осторожностью нужно интерпретировать данные о толщине коры в областях энторинальной, медиальной орбитофронтальной коры, извилин на основании мозга [91], а также центральных извилин. Для моторной коры и затылочных областей это отчасти связано с тем, что здесь отмечается большая концентрация молекул железа, с понижением МР-сигнала от коры и зачастую неверной оценкой алгоритмами [52]. Поэтому при оценке результатов анализа мы не интерпретировали изменения в данных регионах, даже если они статистически значимо отличались между группами (области центральных извилин, амигдал, передние отделы гиппокампов и проч.).

Для получения максимального объема информации из данных *диффузионной МРТ* можно рекомендовать использовать единый протокол с несколькими высокими значениями b-фактора с возможностью построения как ДТ-МРТ модели, так и более сложных биофизических моделей. При этом для

диффузионных данных фактор сканирования на разных томографах даже очень схожих протоколов играет важную роль, особенно при сложных моделях: так, если коэффициент вариации показателей для ДТ-МРТ составляет менее 4%, то для биофизических моделей требуется применение сложных алгоритмов анализа данных для возможности сопоставления или информация о воспроизводимости данных отсутствует вовсе, т.к. не проводились экспериментальные сканирования и симуляции [47]. Это подтверждается и в нашей работе, где на отдельной тестовой выборке добровольце и пациентов с ЦМА сравнивались данные с обоих использованных в работе томографов с отсутствием значимых различий для метрик ДТ-МРТ, но со статистически значимой разницей для показателей тканевых моделей - поэтому анализ этих моделей для каждого томографа проводился отдельно.

Для обработки и представления данных Д-МРТ используются разные подходы [216], со своими достоинствами и недостатками. В своей работе мы использовали три разных подхода:

- 1) довольно простой ROI-анализ с выделением областей интереса на диффузионных картах вручную. Плюс – можно выделить любой регион в нужных границах/с нужной патологией или, наоборот, исключить данные с нежелательной патологией в области интереса; минус – субъективный, трудоемкий метод, не подходит для очень больших выборок с использованием нескольких моделей. В нашей работе хорошо зарекомендовал себя для небольшой выборки пациентов с 1 оцениваемой моделью;
- 2) анализ на основе сравнения скелетонов проводящих путей (TBSS-анализ). Плюс – автоматический алгоритм, все данные в едином стереотаксическом пространстве с возможностью оценки больших групп обследуемых и большого числа данных как в плане метрик, так и в плане числа проводящих путей; минус – снижен визуальный контроль качества данных, для сильно измененного/деформированного головного мозга не

всегда корректная нормализация (сложность оценки групп с разной шириной желудочков), довольно сложная предобработка данных, требующая знания основ программирования;

- 3) прослеживание профилей трактов. Плюс – информация об изменении показателя диффузии на всем протяжении тракта или на разных его отрезках, минус – алгоритм не доведен до автоматизма, довольно трудозатратен, сложность в выделении некоторых трактов при наличии патологии головного мозга.

Таким образом, в зависимости от целей исследования, в рутинной (практической) работе на единичных пациентах/небольших выборках с конкретной задачей на одной модели можно рекомендовать применение ROI-анализа, для больших выборок с необходимостью межгруппового анализа по всем трактам головного мозга – анализа на основе сравнения скелетонов проводящих путей. Метод прослеживания трактов на данном этапе требует программной доработки и пока может применяться в исследовательских целях.

Из использованных диффузионных моделей хорошие результаты показали обе сигнальные модели (ДТ-МРТ, в меньшей степени - ДК-МРТ), а также тканевая модель MC-SMT, в меньшей степени - модель NODDI. Требуется дальнейшее использование этих моделей с целью лучшего понимания их показателей, с гистологическими сопоставлениями. Однако в настоящее время нам представляется возможным и оправданным использование показателей ДТ-МРТ в рутинной клинической работе в качестве МР-эквивалентов КР, тогда как более сложная в плане анализа модель MC-SMT может применяться в научных исследованиях и как МР-эквивалент КР, и как метод оценки преимущественного механизма в основе микроструктурных изменений при ЦМА.

Метод *IVIM* показал противоречивые результаты, вероятно, в том числе и в силу небольшой выборки (преимущественно пациенты с Ф2-3 ГИБВ), что согласуется и с данными литературы [214,248,1104]. Тем не менее, учитывая небольшую длительность режима и наличие программ для автоматического

построения карт у некоторых производителей томографов, а также показанные даже на нашей небольшой выборке (54 человека) хорошие результаты по диффузионному коэффициенту, можно рекомендовать включать IVIM в протокол исследований сосудистой патологии мозга для накопления материала по одновременному получению структурных и перфузионных данных.

Метод T1-ДК для ЦМА достаточно хорошо описан в доступной литературе, и мы советуем использовать рекомендации международной группы по исследованию ЦМА [220] – наш протокол и предобработка данных согласуются с последними рекомендациями, несмотря на то, что работа началась до его публикации. Для ЦМА рекомендуется использование фармакокинетической модели Patlak [96], хотя результаты нашего исследования показали, что и традиционная модель Tofts вполне успешно дублирует результаты Patlak (а значения AUC для них идентичны в принципе), и даже показывает большее число значимых различий между группами с КР, в связи с чем, возможно, не следует категорично отказываться от ее применения для оценки состояний с невыраженно повышенной проницаемости ГЭБ, как при ЦМА. В то же время, метод T1-ДК сопряжен с внутривенным введением контрастного вещества и сопутствующими рисками, что ограничивает его широкое использование в исследовательских целях на пациентах с ЦМА и тем более на здоровых добровольцах, с чем связаны небольшие выборки для обеих групп, особенно для группы контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастающая роль возраст-зависимой церебральной микроангиопатии в развитии КР и инсультов, указывает на недостаточность ее лечения на основе контроля и коррекции основных сосудистых факторов риска. Возможности различных методов МРТ в прижизненной оценке видимых структурных и визуально невидимых (микроструктурных) изменений головного мозга, а также роли в их формировании различных патогенетических механизмов открывает новые возможности в установлении МРТ-предикторов (эквивалентов) КР, тяжести течения и механизмов прогрессирования заболевания.

В работе проведен комплексный анализ возможностей нескольких МР-методик в оценке коррелятов КР при ЦМА, от макроструктурных проявлений до оценки гидрогомеостаза мозга, проницаемости ГЭБ и тканевых характеристик белого вещества полушарий большого мозга. Параллельно проведена методологическая работа по оценке возможностей МРТ, от протокола до постобработки данных, в прижизненном исследовании головного мозга.

К преимуществам данного исследования относится всесторонняя МРТ-оценка нескольких аспектов заболевания - выраженности КР, тяжести поражения головного мозга, сопоставление с основными факторами риска, построение предикторных моделей).

Тщательный анализ диагностических макро-МРТ-признаков ЦМА позволил выделить два нейровизуализационных подтипа ЦМА. МРТ-тип 1 – более тяжелый с учетом клинических данных, несмотря на более ранний возраст проявления, что подтверждается данными дополнительных МР-методов оценки микроструктуры мозга, крове- и ликвороциркуляции, с предполагаемым превалированием ишемического механизма поражения. МРТ-тип 2 - относительно более легкий, с признаками доминирования повышенной проницаемости ГЭБ и маркерами нейровоспаления. Данная классификация в дальнейшем позволит персонафицировано подходить к прогнозу и тактике лечения пациентов с ЦМА.

Анализ и описание характерных МРТ-проявлений для возраст-зависимой ЦМА, проведенный в рамках данной работы, позволит улучшить дифференциальный диагноз как с другими формами ЦМА, так и с прочими многоочаговыми поражениями головного мозга. Наиболее характерными для возраст-зависимой ЦМА признаками являются выраженная перивентрикулярная и глубокая ГИБВ преимущественно лобно-теменных областей со смешанной локализацией МКР (подкорковые структуры и юкстакортикальные отделы БВ), немногочисленные лакуны супратенториально, слабо расширенные ПВП (до 2-3 мм) и слабое-умеренное расширение наружных ликворных пространств при более выраженном расширении боковых желудочков.

При этом было показано, что, хотя тяжесть КР и степень АГ коррелируют с выраженностью ГИБВ при ЦМА, не всегда тяжелое поражение белого вещества сопровождается деменцией или АГ 3 степени, что приводит к пониманию гетерогенности механизмов поражения белого вещества при ЦМА с разной выраженностью клинических проявлений, с одной стороны, и наличия совокупного эффекта нескольких вариантов поражения головного мозга как коррелята тяжести КР.

Большой практический интерес представляют возможности диффузионной МРТ в качестве структурного эквивалента КР при ЦМА. Так, показатели диффузии при проспективном наблюдении могут применяться в качестве стандартизированного маркера (в нашей работе - показатель аксиальной диффузии в задних отделах мозолистого тела). В то же время доступные в настоящее время биофизические модели на основе данных Д-МРТ позволили оценить выраженность повреждения отдельных компартментов мозговой ткани (аксоны, миелин, глия), что, в совокупности с сопоставлением с данными других методик (Т1-ДК, ФК-МРТ), позволяет предположить доминирующие механизмы повреждения при ЦМА в случае ранних или более поздних стадий заболевания, а также при разной выраженности КР.

В данной работе был разработан алгоритм наиболее подходящего под клинические и исследовательские задачи МРТ-исследований пациентов с ЦМА, включая рекомендации по протоколу сканирования, сопоставлению данных между разными томографами, предобработке данных и дальнейшим вариантам анализа (в большей степени для Д-МРТ, МР-морфометрии и T1-ДК).

Проведенное в рамках данного исследования проспективное 5-ти летнее наблюдение показало недостаточную чувствительность анализа данных рутинной МРТ и общей оценки когнитивных нарушений для выявления изменений у пациентов с ЦМА, с необходимостью детальной оценки домена управляющих функций мозга и микроструктуры белого вещества.

Таким образом, результаты диссертационной работы направлены на разработку методологии персонализированного МРТ-исследования у пациентов с ЦМА с установлением МР-эквивалентов когнитивных нарушений, а также выявления подтипов заболевания для успешной его терапии, что является перспективным направлением будущих исследований в данной области. Расширение проспективного исследования возраст-зависимой ЦМА как с точки зрения объема выборки, так и сроков наблюдения, а также объема собираемых клинических и диагностических (включая МРТ) данных позволит более глубоко понять механизмы развития и прогрессирования как самого заболевания, так и аспекты нормального старения головного мозга. Также перспективным направлением нам видится аналогичное всестороннее изучение т.н. смешанных форм когнитивных расстройств (нейродегенеративные и сосудистые изменения).

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 юкстакортикального 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 персонализированной 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/мм²), 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БА – болезнь Альцгеймера

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

ФМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ЦАА – церебральная амилоидная ангиопатия

ЦАДАСИЛ - церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией

ЦМА – церебральная микроангиопатия

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

AD – axial diffusivity – аксиальная диффузия

AK – 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

V_p – фракционный (частичный) объем плазмы

WMTI - White Matter Tract Integrity – модели целостности трактов белого вещества

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелина, И.П. Этиопатогенетические и терапевтические аспекты церебральной микроангиопатии / И.П. Амелина, А.В. Романенко, Э.Ю.Соловьева // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17. – №. 11-12. – С. 15-23.
2. Афандиев, Р.М. Диффузионно-тензорная и диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография в оценке диффузного аксонального повреждения (обзор литературы) / Р.М. Афандиев, Н.Е. Захарова, Э.Л. Погосбекян и соавт. // Радиология–практика. – 2021. – №. 1. – С. 77-90.
3. Верещагин, Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н.В. Верещагин, В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская. - Москва: Медицина, 1997 – 288 с.
4. Гнедовская, Е.В. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии / Е.В. Гнедовская, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова и соавт. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2018. - Т. 12. - №1. - С. 61-68.
5. Губский, Л.В. Рентгеновская компьютерная томография в неврологии / Л.В. Губский, Л.Г. Ерохина, С.Б. Вавилов и соавт. – Москва: РГМУ, 1994 - 72 с.
6. Дамулина А.И. Значение воксель-ориентированной морфометрии в изучении умеренных когнитивных расстройств / А.И. Дамулина, Р.Н. Коновалов, А.С. Кадыков // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2015. — Т. 9, № 3. — С. 42–48.
7. Добрынина, Л.А. Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера /Л.А. Добрынина // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12. – №. 5. – С. 87-94.
8. Добрынина, Л.А. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, С.Н. Морозова

- и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2018. – Т. 118. – №. 11. – С. 64-71.
9. Добрынина, Л.А. Субклинические церебральные проявления и поражение головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии / Л.А. Добрынина, Е.В. Гнедовская, А.Н. Сергеева и соавт. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2016. - Т. 10. - №3. - С. 33-39.
 10. Здравоохранение в России: статистический сборник (2021) / П.А. Смелов, С.Ю. Никитина, Л.И. Агеева и соавт.. - М.: Стат.сб./Росстат, 2021. – 171 с.
 11. Калашникова, Л.А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии / Л.А. Калашникова, Т.С. Гулевская, Л.А. Добрынина // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2018. – Т. 118. – №. 2. – С. 90-99.
 12. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода и соавт. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 3. – С. 149-218.
 13. Ковязина, М.С. Нейропсихологический анализ межполушарного взаимодействия в произвольных мнестических процессах / М.С. Ковязина, Д.А. Кузнецова // Вопросы психологии. – 2010. – №. 6. – С. 126-132.
 14. Ковязина, М.С. Особенности синдрома нарушения межполушарного взаимодействия при патологии мозолистого тела / М.С. Ковязина, Д.А. Кузнецова // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. – 2012. – №. 2. – С. 16-22.
 15. Колтовер, А.Н. Гипертоническая ангиопатия головного мозга / А.Н. Колтовер, В.А. Моргунов, И.Г. Людковская и соавт. // Арх. пат. – 1986. – Т. 11. – С. 34-39.
 16. Лавров, А.Ю. Характеристика артериальной и венозной церебральной гемодинамики на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии / А.Ю. Лавров, Н.Н. Яхно, Ю.И. Бузиашвили и соавт. // Журнал неврологии и

- психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение "Инсульт", 2005. – №. 15: С. 4–12.
17. Людковская, И.Г. Гипертоническая ангиоэнцефалопатия и сосудистая деменция / И.Г. Людковская, В.А. Моргунов, С.М. Ложникова // Архив патологии. – 1994. – Т. 2. – С. 38-42.
 18. Машин, В.В. Венозная дисциркуляция головного мозга при гипертонической энцефалопатии / В.В. Машин, Л.А. Белова, А.С. Кадыков // Неврологический вестник, 2005 – Т. XXXVII, № 3–4: – С. 17–21.
 19. Сергеева, А.Н. Импульсное спиновое маркирование артериальной крови (PASL) в получении перфузионных и функциональных данных: возможности метода / А.Н. Сергеева, Е.В. Селивёрстова, Л.А. Добрынина // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – Т. 9. – №. 1. – С. 148-159.
 20. Abdalla, G. Role of diffusional kurtosis imaging in grading of brain gliomas: a protocol for systematic review and meta-analysis / G. Abdalla, E. Sanverdi, P.M. Machado et al. //BMJ open. – 2018. – Т. 8. – №. 12. – С. e025123.
 21. Abraham, H.M. Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain: blood pressure, white matter lesions, and functional decline in older persons / H.M. Abraham, L. Wolfson, N. Moscufo et al. // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2016. – V. 36. – №. 1. – P. 132-142.
 22. Adams, H.H. A priori collaboration in population imaging: the Uniform Neuro-Imaging of Virchow-Robin Spaces Enlargement consortium / H.H. Adams, S. Hilal, P. Schwingenschuh // Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. – 2015. – V. 1. – №. 4. – P. 513-520.
 23. Albert, M.S. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / M.S. Albert et al. //Alzheimer's & dementia. – 2011. – V. 7. – №. 3. – P. 270-279.

24. Andersson, J.L.R. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging /J.L.R. Andersson, S.N. Sotiropoulos // *Neuroimage*. – 2016. – V. 125. – P. 1063-1078.
25. Aribisala, B.S. Brain atrophy associations with white matter lesions in the ageing brain: the Lothian Birth Cohort 1936 / B.S. Aribisala, M.C. Valdes Hernandez, N.A. Royle et al. // *European radiology*. – 2013. – V. 23. – P. 1084-1092.
26. Arlington, V.A. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* American Psychiatric Association / V.A. Arlington. - Fifth Edition, 2013. – 970 p.
27. Ashburner, J. Voxel-based morphometry—the methods / J. Ashburner, K.J. Friston // *Neuroimage*. – 2000. – V. 11. – №. 6. – P. 805-821.
28. Bagnato, F. Probing axons using multi-compartmental diffusion in multiple sclerosis / F. Bagnato, G. Franco, H. Li et al. // *Annals of clinical and translational neurology*. – 2019. – V. 6. – №. 9. – P. 1595-1605.
29. Bailey, E.L. Potential animal models of lacunar stroke: a systematic review / E.L. Bailey, J. McCulloch, C. Sudlow et al. // *Stroke*. – 2009. – V. 40. – №. 6. – P. e451-e458.
30. Barkhof, F. *Neuroimaging in Dementia* /F. Barkhof, N.C. Fox, A.J. Bastos-Leite et al. – Springer, 2011. - 278 p.
31. Bateman, G.A. Pulse wave encephalopathy: a spectrum hypothesis incorporating Alzheimer’s disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus / G.A. Bateman // *Med. Hypotheses*. – 2004. – Vol. 62. – P. 182–87.
32. Bateman, G.A. Quantitative measurement of cerebral haemodynamics in early vascular dementia and Alzheimer’s disease / G.A. Bateman., C.R. Levi, P. Schofield // *J Clin Neurosci*. – 2006. – Vol. 13. – P. 563–68.
33. Bateman, G.A. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia / G.A. Bateman, C.R. Levi, P. Schofield et al. // *Neuroradiology*. – 2008. – Vol. 50. – P. 491–7.
34. Beaulieu, C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review / C. Beaulieu // *NMR in Biomedicine: An International Journal*

- Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo. – 2002. – V. 15. – №. 7-8. – P. 435-455.
35. Beck, D. White matter microstructure across the adult lifespan: A mixed longitudinal and cross-sectional study using advanced diffusion models and brain-age prediction / D. Beck, A.G. de Lange, I.I. Maximov et al. // *NeuroImage*. – 2021. – V. 224. – P. 117441.
 36. Benavente, O.R. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial / O.R. Benavente, C.S. Coffey, R. Conwit et al // *The Lancet*. – 2013. – V. 382. – №. 9891. – P. 507-515.
 37. Bethlehem, R.A.I. Brain charts for the human lifespan / R.A.I. Bethlehem, J. Seidlitz, S.R. White et al. // *Nature*. – 2022. – V. 604. – №. 7906. – P. 525-533.
 38. Blair, G.W. Intracranial hemodynamic relationships in patients with cerebral small vessel disease / G.W. Blair, M.J. Thrippleton, Y. Shi et al. // *Neurology*. – 2020. – V. 94. – №. 21. – P. e2258-e2269.
 39. Blanco-Rojas, L. Cognitive profile in patients with a first-ever lacunar infarct with and without silent lacunes: a comparative study / L. Blanco-Rojas, A. Arboix, D. Canovas et al. // *BMC neurology*. – 2013. – V. 13. – P. 1-7.
 40. Bombois, S. Prevalence of subcortical vascular lesions and association with executive function in mild cognitive impairment subtypes / S. Bombois, S. Debette, X. Delbeuck et al. // *Stroke*. – 2007. – V. 38. – №. 9. – P. 2595-2597.
 41. Bookstein, F.L. “Voxel-based morphometry” should not be used with imperfectly registered images / F.L. Bookstein // *Neuroimage*. – 2001. – V. 14. – №. 6. – P. 1454-1462.
 42. Bronge, L. White matter lesions in dementia: an MRI study on blood-brain barrier dysfunction / L. Bronge, L.O. Wahlund // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2000. – V. 11. – №. 5. – P. 263-267.
 43. Charidimou, A. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum / A. Charidimou, Q. Gang, D. J. Werring // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2012. – V. 83. – №. 2. – P. 124-137.

44. Chen, W.Q. Expert consensus on design specifications for clinical trials of drugs for the treatment of cerebral small vessel disease / W.Q. Chen, Y.S. Pan, X. Chen // *Chin J Stroke*. – 2021. – V. 16. - №2. – P. 88–97.
45. Chung, C.P. More severe white matter changes in the elderly with jugular venous reflux / C.P. Chung, P.N. Wang, Y.H. Wu et al. // *Ann Neurol*. – 2011. – Vol. 69. – P. 553–9.
46. Clarkson, M.J. A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods / M.J. Clarkson, M.J. Cardoso, G.R. Ridgway et al. // *Neuroimage*. – 2011. – Vol. 57. – №. 3. – P. 856-865.
47. Coelho, S. Reproducibility of the Standard Model of diffusion in white matter on clinical MRI systems / S. Coelho, S.H. Baete, G. Lemberskiy et al. // *Neuroimage*. – 2022. – Vol. 257. – P. 119290.
48. Concha, L. Diffusion tensor tractography of the limbic system / L. Concha, D.W. Gross, C. Beaulieu // *American Journal of Neuroradiology*. – 2005. – Vol. 26. – №. 9. – P. 2267-2274.
49. Conner, A.K. A connectomic atlas of the human cerebrum—Chapter 10: Tractographic description of the superior longitudinal fasciculus / A.K. Conner, R.G. Briggs, G. Sali et al. // *Operative Neurosurgery*. – 2018. – Vol. 15. – №. Suppl 1. – P. S407.
50. Connor, S.E. SPAMM, cine phase contrast imaging and fast spin-echo T2-weighted imaging in the study of intracranial cerebrospinal fluid (CSF) flow / S.E. Connor, R. O’Gorman, P. Summers et al. // *Clin Radiol*. – 2001. – Vol. 56. – P. 763–72.
51. Custodio, N. Mixed dementia: a review of the evidence / N. Custodio, R. Montesinos, D. Lira et al. // *Dement. Neuropsychol*. – 2017. – Vol. 11. - № 4. – P. 364–370.
52. Dahnke, R. Cortical thickness and central surface estimation / R. Dahnke, R.A. Yotter, C. Gaser // *Neuroimage*. – 2013. – Vol. 65. – P. 336-348.

53. Dale, A.M. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction / A.M. Dale, B. Fischl, M.I. Sereno // *Neuroimage*. – 1999. – Vol. 9. – №. 2. – P. 179-194.
54. De Groot, J. C. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline / J. C. De Groot et al. // *Annals of neurology*. – 2002. – Vol. 52. – №. 3. – P. 335-341.
55. De Reuck, J. The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions / J. De Reuck // *European neurology*. – 1971. – Vol. 5. – №. 6. – P. 321-334.
56. Debette, S. Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment / S. Debette et al. // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – №. 11. – P. 2924-2930.
57. Debette, S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis / S. Debette, H.S. Markus // *Bmj*. – 2010. – Vol. 341. – P. c3666.
58. Del Brutto, V.J. Total cerebral small vessel disease score and cognitive performance in community-dwelling older adults. Results from the Atahualpa Project / V.J. Del Brutto, J.G. Ortiz, O.H. Del Brutto et al. // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2018. – Vol.33, N 2. – P. 325–331.
59. Deng, J. Quantitative magnetic resonance imaging biomarkers in oncological clinical trials: Current techniques and standardization challenges / J. Deng, Y. Wang // *Chronic diseases and translational medicine*. – 2017. – Vol. 3. – №. 1. – P. 8-20.
60. Desikan, R.S. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest / R.S. Desikan, F. Ségonne, B. Fischl et al. // *Neuroimage*. – 2006. – Vol. 31. – №. 3. – P. 968-980.
61. DIPY - Diffusion Imaging In Python [Электронный ресурс]. URL: <https://dipy.org/> (дата обращения: 27.09.2022). Garyfallidis, E. Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data / E. Garyfallidis et al. // *Frontiers in neuroinformatics*. – 2014. – Vol. 8. – P. 8

62. Drake-Pérez, M. Clinical applications of diffusion weighted imaging in neuroradiology / M. Drake-Pérez, J. Boto, A. Fitsiori et al. // *Insights into imaging*. – 2018. – Vol. 9. – P. 535-547.
63. Dubois, B. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria / B. Dubois, H.H. Feldman, C. Jacova et al. // *The Lancet Neurology*. – 2007. – V. 6. – №. 8. – P. 734-746.
64. Durand-Fardel, M. Mémoire sur une altération particulière de la substance cérébrale / M. Durand-Fardel // *Gaz. Med. Paris*. - 1842. – V.10. – P. 23–38.
65. Egnor, M. A model of intracranial pulsations / M. Egnor, A. Rosiello, L. Zheng // *Pediatr Neurosurg*. – 2001. – Vol. 35. – P. 284–98.
66. Fieremans, E. Novel white matter tract integrity metrics sensitive to Alzheimer disease progression / E. Fieremans, A. Benitez, J.H. Jensen et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2013. – Vol. 34. – №. 11. – P. 2105-2112.
67. Fieremans, E. White matter characterization with diffusional kurtosis imaging / E. Fieremans, J.H. Jensen, J.A. Helpert // *Neuroimage*. – 2011. – Vol.58. – P. 177–88.
68. Fisher, C.M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts / C.M. Fisher // *Neurology*. – 1965. – Vol. 15. – P. 774-84.
69. Fisher, C.M. Lacunar strokes and infarcts: a review / C.M. Fisher // *Neurology*. – 1982. – Vol. 32. – №. 8. – P. 871-871.
70. Fisher, C.M. The arterial lesions underlying lacunes / C.M. Fisher // *Acta neuropathologica*. – 1969. – Vol. 12. – P. 1-15.
71. Fukutomi, H. Neurite imaging reveals microstructural variations in human cerebral cortical gray matter / H. Fukutomi, M.F. Glasser, H. Zhang et al. // *Neuroimage*. – 2018. – Vol. 182. – P. 488-499.
72. Gao, Y. Cerebral small vessel disease: Pathological mechanisms and potential therapeutic targets / Y. Gao, D. Li, J. Lin et al. // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2022. – Vol. 14. - P. 938.
73. Garyfallidis, E. Towards an accurate brain tractography: Thesis Ph.D. / E. Garyfallidis. – University of Cambridge, 2013.

74. Garyfallidis, E. Recognition of white matter bundles using local and global streamline-based registration and clustering / E. Garyfallidis, M.-A. Côté, F. Rheault F. et al. // *NeuroImage*. – 2018. – Vol.170. - P. 283–295.
75. Garyfallidis, E. Robust and efficient linear registration of white-matter fascicles in the space of streamlines / E. Garyfallidis, O. Ocegueda, D. Wassermann et al. // *NeuroImage*. – 2015. – Vol.117. - P. 124–140.
76. Gaser, C. CAT-a computational anatomy toolbox for the analysis of structural MRI data / C. Gaser, R. Dahnke, K. Kurth et al. // *BioRxiv*. – 2022. – P. 2022.06.11.495736.
77. Gasquoine, P.G. Localization of function in anterior cingulate cortex: from psychosurgery to functional neuroimaging / P.G. Gasquoine // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2013. – Vol. 37. – №. 3. – P. 340-348.
78. Geerlings, M.I. Brain volumes and cerebrovascular lesions on MRI in patients with atherosclerotic disease. The SMART-MR study / M.I. Geerlings et al. // *Atherosclerosis*. – 2010. – T. 210. – №. 1. – P. 130-136.
79. Gesierich, B. Features and determinants of lacune shape: relationship with fiber tracts and perforating arteries / B. Gesierich, E. Duchesnay, E. Jouvent et al. // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47. – №. 5. – P. 1258-1264.
80. Godin, O. Association of white-matter lesions with brain atrophy markers: the three-city Dijon MRI study / O. Godin et al. // *Cerebrovascular diseases*. – 2009. – Vol. 28. – №. 2. – P. 177-184.
81. Gons, R.A.R. Hypertension is related to the microstructure of the corpus callosum: the RUN DMC study / R.A.R. Gons et al. // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2012. – Vol. 32. – №. 3. – P. 623-631.
82. Gorelick, P.B. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / P.B. Gorelick et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – №. 9. – P. 2672-2713.
83. Goto, M. Advantages of using both voxel-and surface-based morphometry in cortical morphology analysis: a review of various applications / M. Goto, O. Abe,

- A. Hagiwara et al. // *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. – 2022. – Vol. 21. – №. 1. – P. 41-57.
84. Gouw, A.A. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations / A.A. Gouw, A. Seewann, W.M. van der Flier // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2011. – Vol.82. – P.126–135.
85. Grassiot, B. Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review / B. Grassiot et al. // *Journal of neurology*. – 2009. – Vol. 256. – №. 9. –P. 1397.
86. Gregoire, S.M. Strictly lobar microbleeds are associated with executive impairment in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack / S.M. Gregoire et al. // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – №. 5. – P. 1267-1272.
87. Gregoire, S.M. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds / S.M. Gregoire, U.J. Chaudhary, M.M. Brown // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73. - №. 21. – P. 1759-66.
88. Groot, J.C. de. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study / J.C. de Groot, F.E. Leeuw, M. Oudkerk et al. // *Annals of Neurology*. – 2000. – Vol. 47. – N. 2. – P. 145–151.
89. Habes, M. White matter lesions: Spatial heterogeneity, links to risk factors, cognition, genetics, and atrophy / M. Habes, A. Sotiras, G. Erus et al. // *Neurology*. – 2018. – Vol. 91. – №. 10. – P. e964-e975.
90. Hachinski, V. National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards / V. Hachinski, C. Ladecola, R.C. Petersen et al. // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – №. 9. – P. 2220-2241.
91. Han, X. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer / X. Han, J. Jovicich, D. Salat D et al. // *Neuroimage*. – 2006. – Vol. 32. – №. 1. – P. 180-194.

92. Harper, L. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales / L. Harper, F. Barkhof, N.C. Fox et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2015. – Vol. 86. – №. 11. – P. 1225-1233.
93. Henry-Feugeas, M.C. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins / M.C. Henry-Feugeas, P. Koskas // *Curr. Aging Sci*. – 2012. – Vol. 5. – P. 157–67.
94. Herbet, G. Functional anatomy of the inferior longitudinal fasciculus: from historical reports to current hypotheses / G. Herbet, I. Zemmoura, H. Duffau // *Frontiers in neuroanatomy*. – 2018. – Vol. 12. – P. 77.
95. Heringa, S.M. Multiple microbleeds are related to cerebral network disruptions in patients with early Alzheimer's disease / S.M. Heringa et al. // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2014. – Vol. 38. – №. 1. – P. 211-221.
96. Heye, A.K. Tracer kinetic modelling for DCE-MRI quantification of subtle blood–brain barrier permeability / A.K. Heye, M.J. Thrippleton, P.A. Armitage et al. // *Neuroimage*. – 2016. – Vol. 125. – P. 446-455.
97. Hosoya, M. Association between total cerebral small vessel disease score and cognitive function in patients with vascular risk factors / M. Hosoya, S. Toi, M. Seki et al. // *Hypertension Research*. – 2023. – P. 1-9.
98. Hua, K. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification / K. Hua, J. Zhang, S. Wakana et al. // *Neuroimage*. – 2008. – Vol. 39. – №. 1. – P. 336-347.
99. Huisa, B.N. Long-term blood–brain barrier permeability changes in Binswanger disease / B.N. Huisa, A. Caprihan, J. Thompson et al. // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46. – №. 9. – P. 2413-2418.
100. Humphreys, C.A. Correlations in post-mortem imaging-histopathology studies of sporadic human cerebral small vessel disease: a systematic review / C.A. Humphreys, C. Smith, J.M. Wardlaw // *Neuropathology and applied neurobiology*. – 2021. – Vol. 47. – №. 7. – P. 910-930.
101. Huo, Y. Deep white matter hyperintensity is spatially correlated to MRI-visible perivascular spaces in cerebral small vessel disease on 7 Tesla MRI / Y. Huo, Y.

- Wang, C. Guo et al. // *Stroke and Vascular Neurology*. – 2022. – P. svn-2022-001611.
102. Iadecola, C. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association / C. Iadecola, K. Yaffe, J. Biller et al. // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 68. – №. 6. – P. e67-e94.
103. Iglesias, J.E. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: application to adaptive segmentation of in vivo MRI / J.E. Iglesias et al. // *Neuroimage*. – 2015. – Vol. 115. – P. 117-137.
104. Iima, M. Clinical intravoxel incoherent motion and diffusion MR imaging: past, present, and future / M. Iima, D. Le Bihan // *Radiology*. – 2016. – Vol. 278. – №. 1. – P. 13-32.
105. Jagust, W.J. Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia / W.J. Jagust, L. Zheng, D.J. Harvey et al. // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 2008. – Vol. 63. – №. 1. – P. 72-80.
106. Janaway, B.M. MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study. Brain haemosiderin in older people: pathological evidence for an ischaemic origin of magnetic resonance imaging (MRI) microbleeds / B.M. Janaway, J.E. Simpson, N. Hoggard et al. // *Neuropathol Appl Neurobiol*. – 2014. – Vol.40. – P. 258–269.
107. Jelescu, I.O. Design and validation of diffusion MRI models of white matter / I.O. Jelescu, M.D. Budde // *Frontiers in physics*. – 2017. – Vol. 5. – P. 61.
108. Jelescu, I.O. Degeneracy in model parameter estimation for multi-compartmental diffusion in neuronal tissue / I.O. Jelescu, J. Veraart, E. Fieremans et al. // *NMR in Biomedicine*. – 2016. – Vol. 29. – №. 1. – P. 33-47.
109. Jensen, J.H. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis / J.H. Jensen, J.A. Helpert // *NMR in Biomedicine*. – 2010. – Vol. 23. – №. 7. – P. 698-710.
110. Jensen, J.H. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging / J.H. Jensen, J.A. Helpert, A. Ramani et al. // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal*

- of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. – 2005. – Vol. 53. – №. 6. – P. 1432-1440.
111. Johnson, D. Comparison of neurite orientation dispersion and density imaging and two-compartment spherical mean technique parameter maps in multiple sclerosis / D. Johnson, A. Ricciardi, W. Brownlee et al. // *Frontiers in neurology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 662855.
 112. Jovicich, J. MRI-derived measurements of human subcortical, ventricular and intracranial brain volumes: reliability effects of scan sessions, acquisition sequences, data analyses, scanner upgrade, scanner vendors and field strengths / J. Jovicich, S. Czanner, X. Han X et al. // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 46. – №. 1. – P. 177-192.
 113. Kaden, E. Multi-compartment microscopic diffusion imaging / E. Kaden, N.D. Kelm, R.P. Carson et al. // *NeuroImage*. – 2016. – Vol. 139. – P. 346-359.
 114. Kaden, E. Quantitative mapping of the per-axon diffusion coefficients in brain white matter / E. Kaden, F. Kruggel, D.C. Alexander // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2016. – Vol.75. - N 4. – P. 1752–1763.
 115. Kamiya, K. NODDI in clinical research / K. Kamiya, M. Hori, S. Aoki // *Journal of Neuroscience Methods*. – 2020. – Vol. 346. – P. 108908.
 116. Katsi, V. Arterial hypertension and health-related quality of life / V. Katsi, M.S. Kallistratos, K. Kontoangelos et al. // *Frontiers in Psychiatry*. – 2017. – Vol. 8. – P. 270.
 117. Kazumata, K. Characteristics of diffusional kurtosis in chronic ischemia of adult moyamoya disease: comparing diffusional kurtosis and diffusion tensor imaging / K. Kazumata, K.K. Tha, H. Narita et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2016. – Vol. 37. – №. 8. – P. 1432-1439.
 118. Keller, S.S. Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites / S.S. Keller, N. Roberts // *J Anthropol Sci*. – 2009. – Vol. 87. – P. 127-151.

119. Kellner, E. Gibbs-ringing artifact removal based on local subvoxel-shifts / E. Kellner, B. Dhital, V.G. Kiselev et al. // *Magnetic resonance in medicine*. – 2016. – Vol. 76. – №. 5. – P. 1574-1581.
120. Kim, K.W. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons / K.W. Kim, J.R. MacFall, M.E. Payne // *Biological psychiatry*. – 2008. – Vol. 64. – №. 4. – P. 273-280.
121. Kneihsl, M. Intracranial pulsatility in relation to severity and progression of cerebral white matter hyperintensities / M. Kneihsl, E. Hofer, C. Enzinger et al. // *Stroke*. – 2020. – Vol. 51. – №. 11. – P. 3302-3309.
122. Kodiweera, C. Age effects and sex differences in human brain white matter of young to middle-aged adults: A DTI, NODDI, and q-space study / C. Kodiweera, A.L. Alexander, J. Harezlak et al. // *Neuroimage*. – 2016. – Vol. 128. – P. 180-192.
123. Konieczny, M.J. Multi-shell Diffusion MRI Models for White Matter Characterization in Cerebral Small Vessel Disease / M.J. Konieczny, A. Dewenter, A. Ter Telgte et al. // *Neurology*. – 2021. – Vol.96. - N. 5. – P. e698–e708.
124. Kouchkovsky, I., de. Quantification of normal-appearing white matter tract integrity in multiple sclerosis: a diffusion kurtosis imaging study / I. Kouchkovsky, E. Fieremans, L. Fleysher et al. // *Journal of Neurology*. – 2016. – Vol.263. – N. 6. – P. 1146–1155.
125. Kumar, S. Topology of diffusion changes in corpus callosum in Alzheimer's disease: An exploratory case-control study / S. Kumar, A. De Luca, A. Leemans et al. // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 13.
126. LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? / LADIS Study Group et al. // *Cerebrovascular diseases*. – 2011. – Vol. 32. – №. 6. – P. 577-588.
127. Lakhani, D.A. Advanced Multicompartment Diffusion MRI Models and Their Application in Multiple Sclerosis / D.A. Lakhani, K.G. Schilling, J. Xu et al. //

- AJNR: American Journal of Neuroradiology. – 2020. – Vol.41. - N 5. – P. 751–757.
128. Lambert, C. Characterising the grey matter correlates of leukoaraiosis in cerebral small vessel disease / C. Lambert et al. // *NeuroImage: Clinical*. – 2015. – Vol. 9. – P. 194-205.
 129. Lammie, G.A. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease: an autopsy study / G.A. Lammie, F. Brannan, J. Slattery et al. // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – №. 11. – P. 2222-2229.
 130. Lan, H. New insights in addressing cerebral small vessel disease: Associated with extracellular fluid in white matter / H. Lan, X. Lei, Z. Xu et al. // *Frontiers in Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16.
 131. Lau, K.K. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke: Validation in 2 large cohorts / K.K. Lau, L. Li, U. Schulz et al. // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88/ - N. 24. – P. 2260–2267.
 132. Lawrence, A.J. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study / A. J. Lawrence et al. // *PloS one*. – 2013. – Vol. 8. – №. 4. – P. e61014.
 133. Lazarus, R. White matter lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders / R. Lazarus et al. // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2005. – Vol. 20. – №. 3. – P. 274-279.
 134. Le Bihan, D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging / D. Le Bihan // *Magnetic resonance quarterly*. – 1991. – Vol. 7. – №. 1. – P. 1-30.
 135. Le Bihan, D. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders / D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand et al. // *Radiology*. – 1986. – Vol. 161. – №. 2. – P. 401-407.
 136. Lee, J.H. Small concomitant vascular lesions do not influence rates of cognitive decline in patients with Alzheimer disease / J.H. Lee et al. // *Archives of neurology*. – 2000. – Vol. 57. – №. 10. – P. 1474-1479.

137. Lee, S.H. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: long-term follow-up MRI study / S.H. Lee, S.T. Lee, B.J. Kim et al. // *PloS one*. – 2011. – Vol. 6. – №. 10. – P. e25930.
138. Li, Y. Hemodynamic assessments of venous pulsatile tinnitus using 4D-flow MRI / Y. Li, H. Chen, L. He L et al. // *Neurology*. – 2018. – Vol. 91. – №. 6. – P. e586-e593.
139. Li, Y. Compromised blood–brain barrier integrity is associated with total magnetic resonance imaging burden of cerebral small vessel disease / Y. Li, M. Li, L. Zuo et al. // *Frontiers in Neurology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 221.
140. Li, T. Age-related cerebral small vessel disease and inflammaging / T. Li, Y. Huang, W. Cai et al. // *Cell Death & Disease*. – 2020. – Vol. 11. – №. 10. – P. 932.
141. Ling, Y. Incident cerebral lacunes: a review / Y. Ling, H. Chabriat // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2020. – Vol. 40. – №. 5. – P. 909-921.
142. Linn, J. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy / J. Linn, A. Halpin, P. Demaerel et al. // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74. – №. 17. – P. 1346-1350.
143. Liu, C. The pattern of brain gray matter impairments in patients with subcortical vascular dementia / C. Liu et al. // *Journal of the neurological sciences*. – 2014. – Vol. 341. – №. 1-2. – P. 110-118.
144. Liu, D. Correlations Between the Microstructural Changes of the Medial Temporal Cortex and Mild Cognitive Impairment in Patients With Cerebral Small Vascular Disease (cSVD): A Diffusion Kurtosis Imaging Study / D. Liu, K. Li, X. Ma et al. // *Frontiers in Neurology*. – 2020. – Vol.10.
145. Liu, R. Distinctive and pervasive alterations of functional brain networks in cerebral small vessel disease with and without cognitive impairment / R. Liu, W. Wu, Q. Ye et al. // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2019. – Vol. 47. – №. 1-2. – P. 55-67.

146. Liu, X. Alterations of white matter integrity in subcortical ischemic vascular disease with and without cognitive impairment: a TBSS study / X. Liu, R. Cheng, L. Chen et al. // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2019. – Vol. 67. – P. 595-603.
147. Ma, W. Cerebral small vessel disease: a bibliometric analysis / W. Ma, Y.B. Yang, T.T. Xie et al. // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2022. – Vol. 72. – №. 11. – P. 2345-2359.
148. Mancia, G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *Arterial Hypertension*. – 2013. – Vol. 17. – №. 2. – P. 69-168.
149. Martinez-Ramirez, S. Topography of dilated perivascular spaces in subjects from a memory clinic cohort / S. Martinez-Ramirez et al. // *Neurology*. – 2013. – P. 10.
150. Maximov, I. Towards an optimised processing pipeline for diffusion magnetic resonance imaging data: Effects of artefact corrections on diffusion metrics and their age associations in UK Biobank / I.I. Maximov, D. Alnæs, L.T. Westlye // *Human Brain Mapping*. – 2019. – Vol. 40. – №. 14. – P. 4146-4162.
151. Metzler-Baddeley, C. How and how not to correct for CSF-contamination in diffusion MRI / C. Metzler-Baddeley, M.J. O’Sullivan, S. Bells et al. // *Neuroimage*. – 2012. – Vol. 59. – P. 1394-1403.
152. Miller, K.L. Diffusion imaging of whole, post-mortem human brains on a clinical MRI scanner / K.L. Miller, C.J. Stagg, G. Douaud et al. // *Neuroimage*. – 2011. – Vol. 57. – №. 1. – P. 167-181.
153. Mitchell, G. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the age, gene/environment susceptibility— Reykjavik study / G.F. Mitchell, M.A. Van Buchem, S. Sigurdsson et al. // *Brain*. – 2011. – Vol. 134. – P. 3398–407.
154. Mitchell, G.F. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage / G.F. Mitchell // *J Appl Physiol (1985)*. – 2008. - Vol. 105. – P. 1652–60.

155. Miwa, K. Multiple or mixed cerebral microbleeds and dementia in patients with vascular risk factors / K. Miwa et al. // *Neurology*. – 2014. – P. 10.
156. Mo, Y. Decreased cortical thickness and normal regional homogeneity underlying cognitive impairment in cerebral small vessel disease / Y. Mo, L. Huang, R. Qin et al. // *Adv Neuro*. – 2022. – Vol. 1. – №. 1. – P. 48.
157. Mok, V. Transcranial doppler ultrasound for screening cerebral small vessel disease: A community study / V. Mok, D. Ding, J. Fu et al. // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – P. 2791–3.
158. Moody, D.M. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis / D.M. Moody, W.R. Brown, V.R. Challa et al. // *Radiology*. – 1995. – Vol. 194. – №. 2. – P. 469-476.
159. Mu, R. Prevalence and consequences of cerebral small vessel diseases: a cross-sectional study based on community people plotted against 5-year age strata / R. Mu, X. Qin, Z. Guo et al. // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2022. – Vol. 18. – P. 499.
160. Mueller, S.G. Influences of lobar gray matter and white matter lesion load on cognition and mood / S.G. Mueller et al. // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. – 2010. – Vol. 181. – №. 2. – P. 90-96.
161. Mungas, D. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease / D. Mungas et al. // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – №. 12. – P. 2229-2235.
162. Munoz Maniega, S. Integrity of normal-appearing white matter: influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease / S. Munoz Maniega, F.M. Chappell, M.C. Valdes Hernandez et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2017. – Vol. 37. – №. 2. – P. 644-656.
163. Nasreddine, Z.S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – V. 53. – №. 4. – P. 695-699.

164. Obeso, I. Stimulation of the pre-SMA influences cerebral blood flow in frontal areas involved with inhibitory control of action / I. Obeso, S.S. Cho, F.S. Antonelli et al. // *Brain stimulation*. – 2013. – Vol. 6. – №. 5. – P. 769-776.
165. Ozzoude, M. Cortical thickness estimation in individuals with cerebral small vessel disease, focal atrophy, and chronic stroke lesions / M. Ozzoude, J. Ramirez, P.R. Raamana et al. // *Frontiers in Neuroscience*. – 2020. – Vol. 14. – P. 598868.
166. Panagiotaki, E. Compartment models of the diffusion MR signal in brain white matter: a taxonomy and comparison / E. Panagiotaki, T. Schneider, B. Siow et al. // *Neuroimage*. – 2012. – Vol. 59. – №. 3. – P. 2241-2254.
167. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease / L. Pantoni, P.B. Gorelick // Cambridge University Press, 2014.
168. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // *The Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9. – №. 7. – P. 689-701.
169. Pantoni, L. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability—the LADIS study: rationale, design and methodology / L. Pantoni, A.M. Basile, G. Pracucci et al. // *Neuroepidemiology*. – 2005. – Vol. 24. – №. 1-2. – P. 51-62.
170. Papma, J.M. Cerebral small vessel disease affects white matter microstructure in mild cognitive impairment / J.M. Papma et al. // *Human brain mapping*. – 2014. – Vol. 35. – №. 6. – P. 2836-2851.
171. Pasi, M. Distribution of lacunes in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive small vessel disease / M. Pasi, G. Boulouis, P. Fotiadis et al. // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88. – №. 23. – P. 2162-2168.
172. Pasi, M. White matter microstructural damage on diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: clinical consequences / M. Pasi et al. // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47. – №. 6. – P. 1679-1684.
173. Pasquier, F. Inter-and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts / F. Pasquier, D. Leys, J.G. Weerts et al. // *European neurology*. – 1996. – Vol. 36. – №. 5. – P. 268-272.

174. Patel, B. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker / B. Patel et al. // *International Journal of Stroke*. – 2011. – Vol. 6. – №. 1. – P. 47-59.
175. Peltier J. Microsurgical anatomy of the temporal stem: clinical relevance and correlations with diffusion tensor imaging fiber tracking / Peltier J. et al. // *Journal of neurosurgery*. – 2010. – T. 112. – №. 5. – C. 1033-1038.
176. Peres, R. Alterations of the cerebral cortex in sporadic small vessel disease: a systematic review of in vivo MRI data / R. Peres et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – Vol. 36. – №. 4. – P. 681-695.
177. Perosa, V. Pulsatility Index in the Basal Ganglia Arteries Increases with Age in Elderly with and without Cerebral Small Vessel Disease / V. Perosa, T. Arts, A. Assmann et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2022. – Vol. 43. – №. 4. – P. 540-546.
178. Petty, G.W. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence / G.W. Petty, R.D. Brown Jr, J.P. Whisnant et al. // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – №. 5. – P. 1062-1068.
179. Phuah, C.L. Association of data-driven white matter hyperintensity spatial signatures with distinct cerebral small vessel disease etiologies / C.L. Phuah, Y. Chen, J.F. Strain JF et al. // *Neurology*. – 2022. – Vol. 99. – №. 23. – P. e2535-e2547.
180. Poels, M.M.F. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function The Rotterdam Scan Study / M.M.F. Poels et al. // *Neurology*. – 2012.
181. Pogosbekian, E.L. Feasibility of generalised diffusion kurtosis imaging approach for brain glioma grading / E.L. Pogosbekian, I.N. Pronin, N.E. Zakharova et al. // *Neuroradiology*. – 2021. – P. 1-11.
182. Quick, S. A vessel for change: endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease / S. Quick, J. Moss, R.M. Rajani et al. // *Trends in Neurosciences*. – 2021. – Vol. 44. – №. 4. – P. 289-305.

183. Raja, R. MRI measurements of blood-brain barrier function in dementia: a review of recent studies / R. Raja, G.A. Rosenberg, A. Caprihan // *Neuropharmacology*. – 2018. – Vol. 134. – P. 259-271.
184. Raja, R. Discriminating VCID subgroups: A diffusion MRI multi-model fusion approach / R. Raja, A. Caprihan, G.A. Rosenberg et al. // *Journal of Neuroscience Methods*. – 2020. – Vol. 335. - P. 108598.
185. Raja, R. Review of Diffusion MRI Studies in Chronic White Matter Diseases / R. Raja, G. Rosenberg, A. Caprihan // *Neuroscience letters*. – 2019. – Vol. 694. - P. 198–207.
186. Rajani, R.M. Reversal of endothelial dysfunction reduces white matter vulnerability in cerebral small vessel disease in rats / R.M. Rajani, S. Quick, S.R. Ruigrok et al. // *Science translational medicine*. – 2018. – Vol. 10. – №. 448. – P. eaam9507.
187. Raji, C.A. White matter lesions and brain gray matter volume in cognitively normal elders / C.A. Raji et al. // *Neurobiology of aging*. – 2012. – Vol. 33. – №. 4. – P. 834. e7-834. e16.
188. Ren, B. Cerebral small vessel disease: neuroimaging features, biochemical markers, influencing factors, pathological mechanism and treatment / B. Ren, L. Tan, Y. Song et al. // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 13.
189. Riba-Llena, I. Arterial stiffness is associated with basal ganglia enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease load / I. Riba-Llena, J. Jimenez-Balado, X. Castane et al. // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49. – №. 5. – P. 1279-1281.
190. Román, G.C. Subcortical ischaemic vascular dementia / G.C. Román, T. Erkinjuntti, A. Wallin et al. // *The Lancet Neurology*. – 2002. – Vol. 1. – №. 7. – P. 426-436.
191. Rosenberg, G.A. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease / G.A. Rosenberg, A. Wallin, J.M. Wardlaw et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – Vol. 36. – №. 1. – P. 6-25.

192. Schmidt, P. Automated segmentation of changes in FLAIR-hyperintense white matter lesions in multiple sclerosis on serial magnetic resonance imaging / P. Schmidt, V. Pongratz, P. Küster et al. // *NeuroImage: Clinical*. – 2019. – Vol. 23. – P. 101849.
193. Schmidt, R. White matter lesion progression in LADIS: frequency, clinical effects, and sample size calculations / R. Schmidt, A. Berghold, H. Jokinen et al. // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – №. 10. – P. 2643-2647.
194. Schmidt, R. Diffusion-weighted imaging and cognition in the leukoariosis and disability in the elderly study / R. Schmidt et al. // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – №. 5. – P. e402-e408.
195. Schmidt, R. Longitudinal change of small-vessel disease-related brain abnormalities / R. Schmidt, S. Seiler, M. Loitfelder // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – Vol. 36. – №. 1. – P. 26-39.
196. Schreiber, S. The pathologic cascade of cerebrovascular lesions in SHRSP: is erythrocyte accumulation an early phase? / S. Schreiber, C.Z. Bueche, C. Garz et al. // *Journal of cerebral blood flow & metabolism*. – 2012. – Vol. 32. – №. 2. – P. 278-290.
197. Schwartz, M. Microglial phenotype: is the commitment reversible? / M. Schwartz, O. Butovsky, W. Brück et al. // *Trends in neurosciences*. – 2006. – Vol. 29. – №. 2. – P. 68-74.
198. Seppehrband, F. Brain tissue compartment density estimated using diffusion-weighted MRI yields tissue parameters consistent with histology / F. Seppehrband, K.A. Clark, J.F. Ullmann et al. // *Human brain mapping*. – 2015. – Vol. 36. – №. 9. – P. 3687-3702.
199. Shi, Y. Cerebral blood flow in small vessel disease: a systematic review and meta-analysis / Y. Shi, M.J. Thrippleton, S.D. Makin et al. // *Journal of cerebral blood flow & metabolism*. – 2016. – Vol. 36. – №. 10. – P. 1653-1667.
200. Shi, Y. Intracranial pulsatility in patients with cerebral small vessel disease: a systematic review / Y. Shi, M.J. Thrippleton, I. Marshall et al. // *Clinical Science*. – 2018. – Vol. 132. – №. 1. – P. 157-171.

201. Shi, Y. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease / Y. Shi, J.M. Wardlaw // *Stroke and vascular neurology*. – 2016. – Vol. 1. – №. 3.
202. Silva, M.V.F. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures / M.V.F. Silva, C.M.G. Loures, L.C.V. Alves et al. // *Journal of biomedical science*. – 2019. – Vol. 26. – P. 1-11.
203. Slattery, C.F. ApoE influences regional white-matter axonal density loss in Alzheimer's disease / C.F. Slattery, J. Zhang, R.W. Paterson et al. // *Neurobiology of aging*. – 2017. – Vol. 57. – P. 8-17.
204. Smith, E.E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI / E.E. Smith, A.E. Beaudin // *Current opinion in neurology*. – 2018. – Vol. 31. – №. 1. – P. 36-43.
205. Smith, E.E. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait / E.E. Smith, M. O'Donnell, G. Dagenais et al. // *Annals of neurology*. – 2015. – Vol. 77. – №. 2. – P. 251-261.
206. Smith, S.M. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data / S.M. Smith, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg et al. // *Neuroimage*. – 2006. – Vol. 31. – P. 1487–1505.
207. Song, S.K. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia / S.K. Song, S.W. Sun, W.K. Ju et al. // *Neuroimage*. – 2003. – Vol. 20. – №. 3. – P. 1714-1722.
208. Sorond, F.A. Proceedings from the Albert Charitable Trust Inaugural Workshop on white matter and cognition in aging / F.A. Sorond, S. Whitehead, K. Arai et al. // *GeroScience*. – 2020. – Vol. 42. – P. 81-96.
209. Sourbron, S.P. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI / S.P. Sourbron, D.L. Buckley // *NMR in Biomedicine*. – 2013. – Vol. 26. – №. 8. – P. 1004-1027.
210. Staals, J. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people / J. Staals, T. Booth, Z. Morris et al. // *Neurobiology of aging*. – 2015. – Vol. 36. – №. 10. – P. 2806-2811.

211. Stojanov, D. Imaging characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) / D. Stojanov, S. Vojinovic, A. Aracki-Trenkic et al. // *Bosnian journal of basic medical sciences.* – 2015. – Vol. 15. – №. 1. – P. 1.
212. Stringer, M.S. Tracer kinetic assessment of blood–brain barrier leakage and blood volume in cerebral small vessel disease: Associations with disease burden and vascular risk factors / M.S. Stringer, A.K. Heye, P.A. Armitage et al. // *NeuroImage: Clinical.* – 2021. – Vol. 32. – P. 102883.
213. Struyfs, H. Automated MRI volumetry as a diagnostic tool for Alzheimer's disease: Validation of icobrain dm. / H. Struyfs, D.M. Sima, M. Wittens // *Neuroimage Clin.* – 2020. – Vol. 26. – P.102243.
214. Sun, J. The relationship between microvasculature in white matter hyperintensities and cognitive function / J. Sun, X. Yu, Y. Jiaerken et al. // *Brain imaging and behavior.* – 2017. – Vol. 11. – №. 2. – P. 503-511.
215. Syková, E. Diffusion in brain extracellular space / E. Syková, C. Nicholson // *Physiological reviews.* – 2008. – Vol. 88. – №. 4. – P. 1277-1340.
216. Szabolcs, D. Diffusion MRI analysis methods / D. Szabolcs, J. Verhoeff, A. Leemans // *Advances in Magnetic Resonance Technology and Applications.* – Academic Press, 2021. – Vol. 4. – P. 147-156.
217. Taheri, S. Blood–brain barrier permeability abnormalities in vascular cognitive impairment / S. Taheri, C. Gasparovic, B.N. Huisa et al. // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – №. 8. – P. 2158-2163.
218. Tax, C.M.W. What's new and what's next in diffusion MRI preprocessing / C.M.W. Tax, M. Bastiani, J. Veraart et al. // *NeuroImage.* – 2022. – Vol. 249. – P. 118830.
219. Ter Telgte, A. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective / A. Ter Telgte, E.M.C. Leijsen van, K. Wiegertjes et al. // *Nature Reviews. Neurology.* – 2018. – Vol.14, N 7. – P. 387–398.
220. Thrippleton, M.J. Quantifying blood-brain barrier leakage in small vessel disease: review and consensus recommendations / M.J. Thrippleton, W.H. Backes, S.

- Sourbron et al. // *Alzheimer's & Dementia*. – 2019. – Vol. 15. – №. 6. – P. 840-858.
221. Tian, Y. The underlying role of the glymphatic system and meningeal lymphatic vessels in cerebral small vessel disease / Y. Tian, M. Zhao, Y. Chen et al. // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12. – №. 6. – P. 748.
222. Tofts, P.S. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts / P.S. Tofts, A.G. Kermode // *Magnetic resonance in medicine*. – 1991. – Vol. 17. – №. 2. – P. 357-367.
223. Topakian, R. Blood–brain barrier permeability is increased in normal-appearing white matter in patients with lacunar stroke and leucoaraiosis / R. Topakian, T.R. Barrick, F.A. Howe et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2010. – Vol. 81. – №. 2. – P. 192-197.
224. Tsai, H.H. Microangiopathy underlying mixed-location intracerebral hemorrhages/microbleeds: a PiB-PET study / H.H. Tsai, M. Pasi, L.K. Tsai et al. // *Neurology*. – 2019. – Vol. 92. – №. 8. – P. e774-e781.
225. Tuladhar, A.M. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition / A.M. Tuladhar et al. // *NeuroImage: Clinical*. – 2015. – Vol. 7. – P. 518-524.
226. Turk, M. Carotid arterial hemodynamic in ischemic leucoaraiosis suggests hypoperfusion mechanism / M. Turk, M. Zupan, M. Zaletel et al. // *European Neurology*. – 2015. – Vol. 73. – P. 310–5.
227. Van Hecke, W. Diffusion tensor imaging: a practical handbook / W. Van Hecke, L. Emsell, S. Sunaert et al. (ed.). – New York : Springer, 2016. – P. 1-440.
228. Van Sloten, T.T. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis / T.T. Van Sloten, A.D. Protogerou, R.M. Henry et al. // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2015. – Vol. 53. – P. 121–30.
229. Van Veluw, S.J. Neuropathology of vascular brain health: insights from ex vivo magnetic resonance imaging–histopathology studies in cerebral small vessel

- disease / S.J. van Veluw, K. Arfanakis, J.A. Schneider // *Stroke*. – 2022. – Vol. 53. – №. 2. – P. 404-415.
230. Van Veluw, S.J. Cerebral amyloid angiopathy severity is linked to dilation of juxtacortical perivascular spaces / S.J. Van Veluw, G.J. Biessels, W.H. Bouvy et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – Vol. 36. – №. 3. – P. 576-580.
231. Van Veluw, S.J. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI / S.J. Van Veluw, J.J. Zwanenburg, J. Engelen-Lee et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2013. – Vol. 33. – №. 3. – P. 322-329.
232. Vasquez, B.P. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: A meta-analysis / B.P. Vasquez, K.K. Zakzanis // *Journal of neuropsychology*. – 2015. – Vol. 9. – №. 1. – P. 109-136.
233. Veraart, J. Diffusion MRI noise mapping using random matrix theory / J. Veraart, E. Fieremans, D.S. Novikov // *Magnetic resonance in medicine*. – 2016. – Vol. 76. – №. 5. – P. 1582-1593.
234. Veraart, J. Comprehensive framework for accurate diffusion MRI parameter estimation / J. Veraart, J. Rajan, R.R. Peeters et al. // *Magnetic resonance in medicine*. – 2013. – Vol. 70. – №. 4. – P. 972-984.
235. Verhaaren, B.F. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population / B.F.J. Verhaaren, M.W. Vernooij, R. de Boer et al. // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61. – №. 6. – P. 1354-1359.
236. Vernooij, M.W. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds The Rotterdam Scan Study / M.W. Vernooij et al. // *Neurology*. – 2008. – Vol. 70. – №. 14. – P. 1208-1214.
237. Wallin, A. The Gothenburg MCI study: design and distribution of Alzheimer's disease and subcortical vascular disease diagnoses from baseline to 6-year follow-up / A. Wallin, A. Nordlund, M. Jonsson et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – Vol. 36. – №. 1. – P. 114-131.

238. Wang, H. Vascular volume and blood-brain barrier permeability measured by dynamic contrast enhanced MRI in hippocampus and cerebellum of patients with MCI and normal controls / H. Wang, E.J. Golob, M.Y. Su // *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2006. – Vol. 24. – №. 3. – P. 695-700.
239. Wardlaw, J.M. Cerebral vascular dysfunctions detected in human small vessel disease and implications for preclinical studies / J.M. Wardlaw, H. Benveniste, A. Williams // *Annual Review of Physiology*. – 2022. – V. 84. – P. 409-434.
240. Wardlaw, J.M. STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J.M. Wardlaw, E.E. Smith, G.J. Biessels et al. // *Lancet Neurol*. – 2013. – Vol. 12. – №. 8. – P. 822-838.
241. Wardlaw, J.M. Vascular risk factors, large-artery atheroma, and brain white matter hyperintensities / J.M. Wardlaw, M. Allerhand, F.N. Doubal et al. // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82. – №. 15. – P. 1331-1338.
242. Wardlaw, J.M. White matter hyperintensity reduction and outcomes after minor stroke / J.M. Wardlaw, F.M. Chappell, M.D.C. Valdes Hernandez et al. // *Neurology*. – 2017. – Vol. 89. – №. 10. – P. 1003-1010.
243. Wardlaw, J.M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications / J.M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *The Lancet Neurology*. – 2019. – Vol. 18. – №. 7. – P. 684-696.
244. Wardlaw, J. M. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study / J.M. Wardlaw, S.J. Makin, M.C. Valdés Hernández et al. // *Alzheimer's & Dementia*. – 2017. – Vol. 13. – №. 6. – P. 634-643.
245. Williams, O.A. Predicting dementia in cerebral small vessel disease using an automatic diffusion tensor image segmentation technique / O.A. Williams, E.A. Zeestraten, P. Benjamin et al. // *Stroke*. – 2019. – Vol. 50. – №. 10. – P. 2775-2782.

246. Winklewski, P.J. Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes—what do we know? / P.J. Winklewski, A. Sabisz, P. Naumczyk et al. // *Frontiers in neurology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 92.
247. Wonderlick, J.S. Reliability of MRI-derived cortical and subcortical morphometric measures: effects of pulse sequence, voxel geometry, and parallel imaging / J.S. Wonderlick, D.A. Ziegler, P. Hosseini-Varnamkhasti et al. // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 44. – №. 4. – P. 1324-1333.
248. Wong, S.M. Simultaneous investigation of microvasculature and parenchyma in cerebral small vessel disease using intravoxel incoherent motion imaging / S.M. Wong, C.E. Zhang, F.C. van Bussel et al. // *NeuroImage: Clinical*. – 2017. – Vol. 14. – P. 216-221.
249. Wymer, D.T. Phase-contrast MRI: physics, techniques, and clinical applications / D.T. Wymer, K.P. Patel, W.F. Burke 3rd, et al. // *Radiographics*. – 2020. – Vol. 40. – №. 1. – P. 122-140.
250. Xiong, Y. Predictors for cortical gray matter volume in stroke patients with confluent white matter changes / Y. Xiong et al. // *Journal of the neurological sciences*. – 2014. – Vol. 338. – №. 1-2. – P. 169-173.
251. Xu, S. Assessment of severity of leukoaraiosis: a diffusional kurtosis imaging study / S. Xu, D. Ye, T. Lian et al. // *Clinical Imaging*. – 2016. – Vol. 40. - N 4. – P. 732–738.
252. Yakushiji, Y. Basal ganglia cerebral microbleeds and global cognitive function: the Kashima Scan Study / Y. Yakushiji et al. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2015. – Vol. 24. – №. 2. – P. 431-439.
253. Yamanouchi, H. Loss of nerve fibres in the corpus callosum of progressive subcortical vascular encephalopathy / H. Yamanouchi, S. Sugiura, H. Shimada // *Journal of neurology*. – 1990. – Vol. 237. – P. 39-41.
254. Yeatman, J.D. Tract profiles of white matter properties: automating fiber-tract quantification / J.D. Yeatman, R.F. Dougherty, N.J. Myall et al. // *PloS One*. – 2012. – Vol.7. - N. 11. – P. e49790.

255. Yeh, F.-C. Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology / F.-C. Yeh, S. Panesar, D. Fernandes et al. // *NeuroImage*. – 2018. – Vol. 178. - P. 57–68.
256. Yi, S.Y. Detecting microglial density with quantitative multi-compartment diffusion MRI / S.Y. Yi, B.R. Barnett, M. Torres-Velazquez et al. // *Frontiers in neuroscience*. – 2019. – Vol. 13. – P. 81.
257. Zamani, J. Comparison of cortical and subcortical structural segmentation methods in Alzheimer’s disease: A statistical approach / J. Zamani, A. Sadr, A.H. Javadi // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2022. – Vol. 99. – P. 99-108.
258. Zhang, C.E. Blood–brain barrier leakage in relation to white matter hyperintensity volume and cognition in small vessel disease and normal aging / C.E. Zhang, S.M.Wong, R. Uiterwijk et al. // *Brain imaging and behavior*. – 2019. – Vol. 13. – P. 389-395.
259. Zhang, C.E. Blood–brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease / C.E. Zhang, S.M. Wong, H.J. van de Haar et al. // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88. – №. 5. – P. 426-432.
260. Zhang, E.T. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum / E.T. Zhang, C.B. Inman, R.O. Weller // *Journal of anatomy*. – 1990. – Vol. 170. – P. 111.
261. Zhang, Y. The mean diffusivity of forceps minor is useful to distinguish amnesic mild cognitive impairment from mild cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease / Y. Zhang, L. Lin, M. Feng et al. // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2022.
262. Zong, X. Quantitative phase contrast MRI of penetrating arteries in centrum semiovale at 7T / X. Zong, W. Lin // *NeuroImage*. – 2019. – Vol. 195. – P. 463-474.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

263. 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.
264. 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.
265. 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.
266. 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.
267. 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.

268. 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.
269. 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.
270. 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.
271. 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. СС Корсакова.* – 2020. – Т. 120. – №. 12-2. – С. 22-31.
272. 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.
273. 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.

274. 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. СС Корсакова. – 2022. – Т. 122. – №. 4. – С. 52-60.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. 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.

279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. 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.
284. 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.
285. 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.
286. **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.**
287. **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.**
288. **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.**
289. **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.**
290. **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.**
291. 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.
292. 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.
293. Kremneva, E. Cognitive impairment in cerebral small vessel disease / E. Kremneva, Z. Gadzhieva, B. Akhmetzianov, M. Zabitova, K. Shamtieva, A. Sergeeva, S. Morozova, M. Krotenkova, L. Dobrynina. // *Neuroradiology*. — 2018. — Vol. 60. – Suppl. 2. — P. S496–S496.
294. 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.
295. 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.
296. 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.
297. 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.
298. 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.
299. 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.
300. 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.
301. 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.
302. 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.
303. 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.
304. 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.
305. 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.

306. 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.
307. 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.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Шкала MoCA (Montreal cognitive assessment, Монреальская шкала оценки когнитивных функций) [163].

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)		NAME :		Date of birth :		POINTS
		Education :		DATE :		
		Sex :				
VISUOSPATIAL / EXECUTIVE		Copy cube		Draw CLOCK (Ten past eleven) (3 points)		_ / 5
				<input type="checkbox"/> Contour <input type="checkbox"/> Numbers <input type="checkbox"/> Hands		
NAMING						_ / 3
MEMORY		Read list of words, subject must repeat them. Do 2 trials. Do a recall after 5 minutes.		FACE	VELVET	CHURCH
		1st trial		DAISY	RED	No points
		2nd trial				
ATTENTION		Read list of digits (1 digit/ sec.). Subject has to repeat them in the forward order		[] 2 1 8 5 4		_ / 2
		Subject has to repeat them in the backward order		[] 7 4 2		
		Read list of letters. The subject must tap with his hand at each letter A. No points if ≥ 2 errors		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB		_ / 1
		Serial 7 subtraction starting at 100		[] 93	[] 86	[] 79
				[] 72	[] 65	_ / 3
				4 or 5 correct subtractions: 3 pts, 2 or 3 correct: 2 pts, 1 correct: 1 pt, 0 correct: 0 pt		
LANGUAGE		Repeat : I only know that John is the one to help today. []				_ / 2
		The cat always hid under the couch when dogs were in the room. []				
		Fluency / Name maximum number of words in one minute that begin with the letter F		[] _____ (N ≥ 11 words)		_ / 1
ABSTRACTION		Similarity between e.g. banana - orange = fruit		[] train - bicycle [] watch - ruler		_ / 2
DELAYED RECALL		Has to recall words WITH NO CUE		FACE	VELVET	CHURCH
				DAISY	RED	Points for UNCUE recall only
		Category cue		[]	[]	
		Multiple choice cue				
ORIENTATION		[] Date		[] Month		_ / 6
		[] Year		[] Day		
		[] Place		[] City		
						_ / 30
				TOTAL		_ / 30
				Add 1 point if ≤ 12 yr edu		

Приложение 2.

Характеристика типов и подтипов кластеров пациентов с ЦМА, полученных в результате кластерного иерархического анализа качественных МРТ-признаков ЦМА.

Основные типы кластеров Ф3-1 и Ф3-2

Признак	Ф3-1	Ф3-2
Возраст	моложе	старше
Пол	преобладают мужчины	преобладают женщины
Сосудистые факторы риска	АГ с более высокими цифрами АД	АГ с менее высокими цифрами АД
Тяжесть КР	более выраженные КР	менее выраженные КР
Общий балл ЦМА	выше (4 балла)	меньше (2-3 балла)
Объем ГИБВ	больше	меньше
ГИБВ	преобладание сливной ГИБВ в пБВ и гБВ лобных и теменных долей, с распространением на гБВ затылочной доли	слабо выраженная ГИБВ в подкорковых структурах, пГИБВ - в задних отделах; глубокая - в лобной и теменной долях
Лакуны	множественные в БВ и подкорковых структурах	единичные в БВ и подкорковых структурах

Микрокровоизлияния	юкстакортикальные и в подкорковых структурах	нет юкстакортикальных и подкорковых, единичные в пБВ веществе височной и затылочной областей
Атрофия	чаще; более выраженное увеличение объема ЦСЖ, боковых желудочков	реже
Расширенные ПВП	больше в подкорковых структурах ($y \frac{1}{2} - >2-3$ мм)	
Волюмометрия/морфометрия	Более выраженное уменьшение толщины коры в регионах: задн отделы поясных изв, нижн лобн изв (покрыш часть), надкраевые изв, верхние лобные изв, нижн париет долька слева, задн отд средн лобн извилин	
Диффузионная МРТ (анализ профилей сегментов мозолистого тела)	более низкие показатели FA, NDI, INTRA, AWF, МК, АК, РК; более высокие -	более высокие показатели FA, NDI, INTRA, AWF, МК, АК,

	MD, EXTRA_TRANS	RD, RK; более низкие - MD, RD, EXTRA_TRANS
IVIM	Ниже f (доля капиллярной перфузии) в гНИБВ пер лобн доли, выше – в задн отделах моз тела, амигдале справа	Выше f (доля капиллярной перфузии) в гНИБВ пер лобн доли, ниже – в задн отделах моз тела, амигдале справа
ФК-МРТ	снижение $tABF$, $stVBF$, $sssVBF$, повышение $saqLF$, sAq , ICC.	Более высокие значения $tABF$, $stVBF$, $sssVBF$, более низкие - $saqLF$, sAq , ICC.
T1-ДК МРТ	более низкие показатели: AUC в ГИБВ (Patlak, Tofts), V_p в НИБВ и ГИБВ (Patlak), K_{trans} во всех отделах (Tofts), V_e в СВ и НИБВ (Tofts), K_{ep} в НИБВ и ГИБВ (Tofts).	более высокие показатели: AUC в ГИБВ (Patlak, Tofts), V_p в НИБВ и ГИБВ (Patlak), K_{trans} во всех отделах (Tofts), V_e в СВ и НИБВ (Tofts), K_{ep} в НИБВ и ГИБВ (Tofts).

Внутри МРТ типа 1 ЦМА (Ф3-1) для каждого из подтипов (Ф3-1-1 и Ф3-1-2)

Признак	Ф3-1-1	Ф3-1-2
Объем ГИБВ	больше	меньше
ГИБВ	менее выраженная пГИБВ в затылочных долях	более выраженная пГИБВ в затылочных долях
Лакуны	единичные в семиовальных центрах	множественные в семиовальных центрах
Микрокровоизлияния	единичные юстакортикальные и в подкорковых структурах	множественные юстакортикальные и в подкорковых структурах
Расширенные ПВП	более крупные в семиовальных центрах	мелкие в семиовальных центрах
Волюмометрия/морфометрия	уменьшение объема коры в ср отд поясн изв слева, парацентр дольке слева, доп моторн коре справа.	уменьшение толщины коры справа – треугог часть нижн лобн изв, средн лобн изв

Внутри МРТ типа 2 ЦМА (Ф3-2) для каждого из подтипов (Ф3-2-1 и Ф3-2-2)

Признак	Ф3-2-1	Ф3-2-2
Объем ГИБВ	больше	меньше
ГИБВ	преобладание юГИБВ (кроме затылочных долей), гГИБВ и пГИБВ в теменных долях	более выраженная ГИБВ в наружных капсулах и подкорковых структурах
Микрокровоизлияния	единичные в подкорковых структурах	множественные в подкорковых структурах
Волюмометрия/морфометрия	Меньше толщина коры парацентр дольки L	Меньше толщина коры пер отд поясн изв R