

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

На правах рукописи

АХМЕТЗЯНОВ БУЛАТ МИТХАТОВИЧ

**РОЛЬ НАРУШЕНИЙ КРОВОТОКА И ЛИКВОРОТОКА В ПОРАЖЕНИИ
ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ**

14.01.11 – Нервные болезни

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

Л.А. Добрынина

кандидат медицинских наук,

Е.И. Кремнева

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. ЦМА – определение, актуальность изучения, факторы риска	11
1.2. МРТ-критерии диагностики ЦМА, клиническое значение МРТ- признаков.....	12
1.3. Морфологические основы современных концепций повреждения головного мозга и МРТ-признаков при ЦМА.....	17
1.4. Кровоток и ликвороток при ЦМА	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ... 39	39
2.1. Клиническая характеристика обследуемых	39
2.2. МРТ-исследования.....	42
2.3. Статистическая обработка результатов	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	53
3.1. Характеристика больных с ЦМА и лиц группы контроля.....	53
3.2. Церебральный артериальный кровоток и индекс артериальной пульсации при артериальной гипертензии разной тяжести у больных с ЦМА.....	55
3.3. Церебральный кровоток и ликвороток при когнитивных расстройствах у больных с ЦМА.....	56
3.4. Церебральный кровоток и ликвороток при нарушениях ходьбы, не связанных с гемипарезом, у больных с ЦМА	60
3.5. МРТ-признаки церебральной микроангиопатии	62
3.6. Церебральный кровоток и ликвороток по данным ФК-МРТ у больных с ЦМА.....	69
3.7. Связь показателей церебрального кровотока и ликворотока между собой	88
3.8. Клинический пример	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122
ПРИЛОЖЕНИЯ	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Церебральная микроангиопатия (ЦМА)/ болезнь мелких сосудов (англ. cerebral microangiopathy/ small vessel disease), связанная с возрастом и сосудистыми факторами риска¹, является одной из главных проблем здравоохранения развитых стран мира, что обусловлено её высокой распространенностью, инвалидизацией пациентов вследствие когнитивных расстройств (КР), ишемических и геморрагических инсультов, нарушений ходьбы и тазовых функций [Калашникова Л.А. и соавт., 2018; Debette S. et al., 2010; Gorelick P.B. et al., 2011; Wardlaw J.M. et al, 2013; Smith E.E., Beaudin A.E., 2018]. Длительное время её развитие связывалось исключительно с артериальной гипертензией (АГ), а ишемия рассматривалась единственным патогенетически значимым механизмом поражения головного мозга и её клинических проявлений [Максудов Г.А., 1975; Шмидт Е.В. и соавт., 1976; Колтовер А.Н. и соавт., 1984; Шмидт Е.В., 1985; Гулевская Т.С., 1994; Левин О.С., 2006; Калашникова Л.А. и соавт., 2007; Fisher С.М., 1965, 1969; Basile A.M. et al., 2006; Pantoni L., 2010]. Однако свидетельства для значительного числа случаев неоднозначности её причинно-следственных связей с АГ обозначили необходимость уточнения иных факторов риска и патофизиологических механизмов её развития [Wardlaw J.M. et al, 2013; Rosenberg G.A. et al, 2013]. С этим согласуется и заключение последнего мета-анализа о невозможности прогнозирования прогрессирования ЦМА по снижению кровотока [Shi Y. et al., 2016]. Предположения о существовании неишемических механизмов повреждения головного мозга были сделаны при гистологических исследованиях в НЦН (ранее НИИ неврологии АМН и РАМН) ещё во второй половине 20 века [Ганнушкина И.В. и соавт., 1987; Гулевская Т.С., 1994]. В эксперименте острой и хронической АГ на животных была показана самостоятельная, не связанная с ишемией, значимость повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в

¹ В России входит в более широкое понятие дисциркуляторной энцефалопатии

развитии вазогенного отёка коры и повреждении белого вещества головного мозга [Ганнушкина И.В. и соавт., 1987]. При нейроморфологическом исследовании больных с дисциркуляторной энцефалопатией и АГ выявлены признаки персистирующего отёка с деструкцией миелина и спонгиозом, проницаемости эпендимы с субэпендимальным отёком и облитерацией перивентрикулярных вен [Гулевская Т.С., 1994]. Тогда же были сделаны предположения о значимости данных изменений в нарушении вено- и ликвороциркуляции у больных с дисциркуляторной энцефалопатией [Гулевская Т.С., 1994]. Позже за рубежом облитерация вен (венозный коллагеноз) и отёк головного мозга также были признаны характерными проявлениями ЦМА [Moody D.M. et al., 1995; Brown W.R. et al., 2002], а гипотеза ранней дисфункции эндотелия с высокой проницаемостью ГЭБ в последние годы стала рассматриваться в качестве ведущей в объяснении инициирования и поддержания ЦМА [Wardlaw J.M. et al., 2013; Shim Y.S. et al., 2015]. Исследования вено- и ликвороциркуляции при ЦМА немногочисленны. В нашей стране с помощью ультразвуковых методов исследования было показано нарушение веноциркуляции у больных с дисциркуляторной энцефалопатией [Машин В.В. и соавт., 2005, Белова Л.А., 2012]. Группы зарубежных ученых во главе с G.A. Bateman и M.C. Henry-Feugeas при обследовании больных с лейкоареозом с помощью фазово-контрастной МРТ (ФК-МРТ) установили роль нарушения ликворотока и венозного оттока в развитии гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ), особо подчеркнув преимущества ФК-МРТ в их одновременной оценке [Bateman G.A. et al, 2002, 2004, 2008; Henry-Feugeas M.C., 2005, 2009]. Исследований по изучению значимости нарушений кровотока и ликворотока в поражении мозга у больных с ЦМА разной степени выраженности до настоящего времени не проводилось. Уточнение патогенетической значимости данного механизма повреждения мозга может стать основой принципиально новых подходов в ведении и лечении больных с ЦМА.

Цель исследования

Оценить значение нарушений артериального и венозного кровотока, ликворотока и их взаимоотношений в развитии клинических проявлений и МРТ-признаков ЦМА.

Задачи исследования

1. Оценить влияние тяжести АГ на церебральный артериальный кровоток и индекс артериальной пульсации у больных с ЦМА.
2. Уточнить связь нарушений церебрального артериального, венозного кровотока и ликворотока с когнитивными расстройствами у больных с ЦМА.
3. Уточнить связь нарушений церебрального артериального, венозного кровотока и ликворотока с нарушениями ходьбы, не связанными с гемипарезом, у больных ЦМА.
4. Провести анализ МРТ-признаков ЦМА и значимости нарушений церебрального артериального, венозного кровотока и ликворотока в их формировании.
5. Уточнить взаимосвязь нарушений церебрального артериального, венозного кровотока и ликворотока.

Научная новизна

1. Впервые установлено ведущее значение нарушения гомеостаза Монро-Келли в развитии когнитивных расстройств и нарушений ходьбы у больных с ЦМА.
2. Впервые показано, что метод ФК-МРТ является эффективным инструментом одновременного количественного определения церебрального кровотока и ликворотока и их взаимоотношений при ЦМА.
3. Впервые установлено, что определение при ФК-МРТ церебрального артериального кровотока и индекса пульсации, церебрального венозного кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусах, ликворотока на уровне сильвиевого водопровода, площади водопровода и интракраниального комплаенса позволяет

оценивать роль ведущих механизмов повреждения головного мозга в развитии клинических проявлений ЦМА и формировании МРТ-признаков.

4. Впервые установлена связь снижения венозного кровотока и увеличения ликворотока с развитием основных МРТ-признаков ЦМА – ГИБВ и микрокровоизлияний и объяснены патофизиологические механизмы, определяющие локализацию этих МРТ-признаков.

5. Впервые разработан подход использования формализованных стандартизованных масок для оценки зон поверхностного и глубокого венозного кровоснабжения для расчета венозного кровенаполнения в них и дальнейших сопоставлений при уточнении роли венозного застоя в механизмах повреждения мозга и развитии МРТ-признаков при ЦМА.

Теоретическая и практическая значимость

Анализ связей показателей кровотока и ликворотока по данным ФК-МРТ между собой, а также с клиническими и МРТ-признаками ЦМА показал значимость нарушений гомеостаза Монро-Келли в развитии деменции, нарушений ходьбы, диффузно-очаговом поражении головного мозга при ЦМА.

Показатели ФК-МРТ, показавшие свою связь с клиническими и МРТ-признаками ЦМА – индекс пульсации, интракраниальный комплаенс, артериальный кровоток, венозный кровоток в прямом и верхнем сагиттальном синусах, ликвороток в сильвиевом водопроводе могут быть использованы для индивидуального уточнения механизмов повреждения головного мозга, динамического наблюдения и оценки эффективности проводимого лечения.

Методология и методы исследования

В данной работе объектом исследования являются пациенты с ЦМА и группа сравнения – здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту, без когнитивных или иных церебральных жалоб и видимых изменений при МРТ-исследовании. Для решения поставленных задач использовались методы: клинический с оценкой общесоматических, неврологических проявлений и

нейропсихологического статуса; МРТ головного мозга с качественной и количественной оценкой макроструктурных изменений вещества головного мозга; ФК-МРТ с определением показателей церебрального артериального и венозного кровотока и ликворотока. В рамках перечисленных методов были использованы следующие инструменты: нейропсихологическое исследование с количественной оценкой общего когнитивного уровня (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)), состояния управляющих функций мозга – по методике последовательных соединений (Trail Making Test B-A (ТМТ B-A)), памяти – по тесту «Заучивание 10 слов», определения независимости в повседневной жизни (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания, DSM-5); оригинальная шкала оценки нарушений ходьбы у пациентов с ЦМА; ФК-МРТ в соответствии с протоколом, адаптированным для решения задач настоящего исследования и позволяющим оценивать значимые показатели кровотока и ликворотока; вновь созданные формализованные стандартизованные маски зон поверхностного и глубокого венозного кровоснабжения для расчета венозного кровенаполнения в этих зонах для последующего сопоставления с венозным кровотоком.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ЦМА характеризуется взаимосвязанными изменениями артериального и венозного кровотока, ликворотока, что согласуется с представлениями о взаимодействии гидрокомпонентов мозга, описываемых доктриной Монро-Келли.
2. ФК-МРТ является оптимальным методом оценки влияния нарушений кровотока и ликворотока на развитие клинических проявлений и МРТ-признаков ЦМА.
3. Дисбаланс в гидрокомпонентах мозга при ЦМА характеризуется постепенным нарастанием индекса артериальной пульсации, снижением артериального и венозного кровотока, увеличением ударного объёма ликвора в сильвиевом водопроводе, площади сильвиева водопровода и индекса

интракраниального комплаенса, отражающего снижения резервной ёмкости сосудов.

4. Развитие деменции при ЦМА ассоциируется с повышением индекса артериальной пульсации, увеличением ударного объёма ликвора в сильвиевом водопроводе, площади сильвиева водопровода и индекса интракраниального комплаенса.

5. Развитие выраженных и грубых нарушений ходьбы при ЦМА ассоциируется с повышением индекса интракраниальной пульсации, снижением венозного кровотока в прямом синусе, увеличение ударного объёма ликвора в сильвиевом водопроводе и индекса интракраниального комплаенса.

6. Нарушения в церебральном кровотоке и ликворотоке влияют на формирование МРТ-признаков. Повышение индекса пульсации универсально связано с развитием всех МРТ-признаков. В развернутой стадии ЦМА преимущественное значение в формировании лакун имеет снижение артериального кровотока, ГИБВ – одновременное снижение артериального и венозного кровотока, увеличение ликворотока и площади водопровода; микрокровоизлияний и расширение боковых желудочков – снижение венозного кровотока, увеличение ликворотока, площади водопровода мозга.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно было проведено полное МРТ-исследование каждого участника исследования, последующая обработка и анализ полученных данных. Аналитическая и статистическая обработка, обобщение полученных данных выполнены непосредственно автором. Подготовлены к публикации статьи в научных журналах, материалы диссертации представлены автором на российских и международных конференциях в виде устных и постерных докладов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов обусловлена достаточным объёмом когорты обследованных пациентов, применением современных методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов. Используются современные методики накопления и анализа ключевой информации с использованием программ электронных таблиц Microsoft Office Excel 2013 г. Математическая обработка полученных результатов осуществлена с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников второго, третьего, пятого неврологических отделений, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр неврологии» (протокол № 13 от 28 ноября 2018 года).

Материалы диссертации были представлены в виде постерных и устных докладов на следующих конференциях: III Национальный конгресс «Кардионеврология» (г. Москва, Россия, 6-7 декабря 2018 года), 41th Annual Meeting European Society of Neuroradiology 2018 (Амстердам, Нидерланды, 19-23 сентября 2018), XII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология–2018» (г. Москва, Россия, 22-24 мая 2018), Международный конгресс X «Невский радиологический форум – 2018» (г. Санкт-Петербург, Россия, 27-28 апреля 2018 года), 27th European Stroke Conference (Афины, Греция, 11-13 апреля 2018), European Congress of Radiology 2018 (Вена, Австрия, 28 февраля - 4 марта 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них – 3 публикации в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, зарегистрировано 2 патента на изобретение (дата поступления 27.03.2018).

Входящий № 016840. Регистрационный номер № 2018110868; дата поступления 17.10.2018. Входящий № 060621. Регистрационный номер №2018136616).

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 152 листах машинописного текста, содержит 45 таблиц и иллюстрирована 23 рисунками. Диссертация построена из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы, методология и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы. Библиографический указатель содержит 46 отечественных и 187 зарубежных источников литературы, а также 11 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ЦМА – определение, актуальность изучения, факторы риска

Термин церебральная микроангиопатия (ЦМА)/ болезнь мелких сосудов (cerebral microangiopathy/small vessel disease), связанная с возрастом и сосудистыми факторами риска, широко используется в англоязычной [Pantoni L., 2010; Wardlaw J.M. et al., 2013] и в последние годы в русскоязычной литературе [Гнедовская Е.В. и соавт., 2018, Добрынина Л.А. и соавт., 2018, Калашникова Л.А. и соавт., 2018] для характеристики нейровизуализационных, морфологических и ассоциированных с ними клинических признаков, обусловленных поражением мелких артерий, артериол, капилляров и венул [Pantoni L., 2010]. В нашей стране патология мелких сосудов классификационно не выделялась и до настоящего времени наряду с другими цереброваскулярными заболеваниями, приводящими к хронической ишемии головного мозга, обозначается как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) [Максудов Г.А., 1975; Шмидт Е.В. и соавт., 1976; Шмидт Е.В., 1985; Калашникова Л.А. и соавт., 1996, 2002; Дамулин И.В., 2002; Дамулин И.В. и соавт., 2005; Кадыков А.С. и соавт., 2002; Яхно Н.Н. и соавт., 2002; Максимова М.Ю., 2002, 2012; Левин О.С., 2006; Гераскина Л.А., 2008; Гулевская Т.С. и соавт., 2009; Парфенов В.А., 2008, 2017; Захаров В.В., 2009; Боголепова А.Н., 2015; Шахпаронова Н.В. и соавт., 2017].

Социальная значимость ЦМА крайне велика. С ней связано не менее 20% всех случаев инсультов [Sudlow C.L. et al., 1997; Kim B.J. et al., 2014] и 45% деменций [Gorelick P.V. et al., 2011; Wardlaw J.M. et al., 2013]. ЦМА более чем в два раза увеличивает риск повторного инсульта [Vermeer S.E. et al, 2007; Debette S. et al., 2010], является одной из ведущих причин инвалидизации пожилых пациентов вследствие когнитивных, психических и двигательных нарушений [Van der Flier W.M. et al, 2005; Herrmann L.L. et al., 2008; Inzitari D. et al., 2009; De Laat K.F. et al., 2011].

Несмотря на единодушное признание в мире ведущей роли артериальной гипертензии (АГ) и возраста в развитии ЦМА [Fisher С.М., 1965, 1969; Максудов Г.А., 1975; Шмидт Е.В. и соавт., 1976; Шмидт Е.В., 1985; Гулевская Т.С. и соавт., 2009; Basile А.М. et al., 2006; Левин О.С., 2006; Pantoni L., 2010.], имеется значительное число случаев развития данной патологии у лиц старшего возраста и пожилых с отсутствием АГ или неоднозначности их причинно-следственных связей [Lammie G.A. et al., 1997; Rost N.S. et al., 2010].

Роль иных классических сосудистых факторов риска не однозначна [Van Dijk E.J. et al, 2008; Debette S. et al., 2010; Wardlaw J.M. et al., 2014; Ihara M. et al., 2016]. В недавнем исследовании J.M. Wardlaw и соавторов (2014) показано, что наличие сосудистых факторов риска и поражение крупных артерий может объяснить не более 2% имеющейся гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) – одного из ведущих проявлений ЦМА. Вывод исследователей, что в абсолютном числе случаев ГИБВ не может быть объяснена общими факторами сосудистого риска [Wardlaw J.M. et al., 2014], согласуется с результатами рандомизированного мультицентрового исследования (The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes, SPS3 randomised trial), в котором снижение артериального давления (АД) не предотвращало повторные инсульты, когнитивное снижение и нарастание ГИБВ более чем у 3000 пациентов с лакунарными инсультами [Benavente O.R. et al., 2013]. С этим косвенно согласуется и то, что, несмотря на достигнутые успехи в лечении АГ, в мире отмечается галопирующий рост деменции, одной из ведущих причин которой является ЦМА [Gorelick P.B. et al., 2011; Wardlaw J.M. et al., 2016; Shi Y. et al., 2017]. Это обосновывает изучение иных факторов риска и механизмов прогрессирования ЦМА.

1.2. МРТ-критерии диагностики ЦМА, клиническое значение

МРТ-признаков

Поскольку имеются технические ограничения в визуализации мелких сосудов головного мозга, их поражение диагностируется по МРТ-признакам поражения мозга, соответствующим ЦМА.

До недавнего времени МРТ-признаки ЦМА, особенности используемых режимов при их верификации и терминология ЦМА сильно различались между исследователями, что приводило к расхождению и сложностям в интерпретации полученных данных [Potter G.M. et al., 2010].

В 2013 году группой международных исследователей были предложены МРТ-стандарты исследования ЦМА при старении и нейродегенерации STRIVE (STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging) [Wardlaw J.M. et al., 2013]. Стандарты регламентируют терминологию, режимы исследования и оцениваемые МРТ-признаки. Отбор МРТ-признаков основывался на их соответствии патоморфологическим и клиническим проявлениям, значимостью для инвалидизации и смертности. К основным оцениваемым МРТ-признакам ЦМА отнесены: недавние (острые и подострые) малые субкортикальные инфаркты, ГИБВ, лакуны, расширенные периваскулярные пространства (ПВП), церебральные микрокровоизлияния (МКР), атрофия вещества головного мозга.

***Недавний малый субкортикальный инфаркт
(recent small subcortical infarct)***

Предлагается использование термина при наличии МРТ-признаков инфаркта, перенесенного за несколько дней/недель до исследования. Он соответствует бассейну одной перфорирующей артериолы и его размер не превышает 20 мм на аксиальных изображениях [Wardlaw J.M. et al., 2013]. Исключение термина «лакунарный» связано с получением доказательств, что не все малые субкортикальные инфаркты становятся лакунами (полостями/кистами), часть из них исчезает или превращается в ГИБВ [Potter G.M. et al., 2010; Moreau F. et al., 2012; Van Leijsen E.M.C. et al., 2017]. Они могут быть асимптомными [Vermeer S.E. et al., 2007; Gupta A. et al., 2016] или становиться причиной клинически значимых лакунарных инсультов [Arboix A. et al., 2014]. Частота лакунарных инсультов значительно различается для европейских – 1/4-1/5 всех инсультов и азиатских стран – 1/3 в Китае и Корее и 1/2 в Японии [Kim B.J. et al., 2014].

Лакуна предположительно сосудистого генеза
(lacune of presumed vascular origin)

Предлагается использование термина «лакуна» для обозначения полости округлой или овоидной формы в глубоком сером или белом веществе, заполненной цереброспинальной жидкостью, с размерами от 3 мм до 15 мм. Она соответствует перенесенному малому субкортикальному инфаркту или реже кровоизлиянию в бассейне одной перфорирующей артериолы [Wardlaw J.M. et al., 2013]. Уменьшение размера лакуны по сравнению с первоначальным субкортикальным острым ишемическим очагом объясняется его организацией – уменьшением отёка, некрозом тканей и эффекта ex-vasuo [Moreau F. et al., 2012]. Стандарты предлагают алгоритм дифференцирования лакун и ПВП [Wardlaw J.M. et al., 2013] по используемым режимам (сопоставление T1-ВИ и FLAIR) и их диаметру. Ранее было установлено, что полости <3 мм наиболее вероятно относятся к ПВП и данная величина полости введена как критерий разграничения ее с лакуной [Longstreth W.T. et al., 1998; Vermeer S.E. et al., 2003]. Исследованиями показана роль множественных, в том числе асимптомных лакун в развитии когнитивных расстройств (КР) [Makin S.D. et al., 2013], неврологических синдромов поздних стадий – нарушений ходьбы, подкоркового и псевдобульбарного синдрома [Del Bene A. et al., 2012].

ГИБВ предположительного сосудистого генеза
(white matter hyperintensity of presumed vascular origin)

ГИБВ характеризует наличие гиперинтенсивных изменений в режимах T2-ВИ и FLAIR. Является допустимым, что часть из них имеет пониженную интенсивность в T1-ВИ [Wardlaw J.M. et al., 2013]. Рекомендуют различать ГИБВ преимущественно перивентрикулярного или глубокого расположения, что связано, соответственно, с зоной кровоснабжения длинных и средних кортикомедуллярных артерий и указанием на их разное функциональное значение в развитии КР [Hernandez M.C. et al., 2014]. ГИБВ почти всегда распределена симметрично и при большом количестве сливается между собой [Debette S., Markus H.S., 2010].

Стандарты исследования не имеют рекомендаций по разграничению степени её выраженности, и в настоящее время сохраняет свою актуальность предложенная Franz Fazekas в 1987 году качественная шкала стадий ГИБВ [Fazekas F. et al, 1987]. С нарастанием ГИБВ связывают почти трёхкратное увеличение риска повторного инсульта, двухкратное – деменции [DeBette S. et al, 2010]. ГИБВ связана с нарушением походки, снижением когнитивных функций, в том числе не достигающих степени деменции [Inzitari D. et al, 2009; Haley A.P. et al, 2009; De Laat K.F. et al, 2011; Gouw A.A. et al, 2011; Windham B.G. et al, 2012; Saini M. et al, 2012]]. В последнее время ГИБВ используется в качестве маркера вновь уточняемых факторов риска ЦМА. Показано, что более тяжёлой ГИБВ соответствует высокое потребление соли [Phara M. et al., 2016]. В настоящее время курение признано независимым фактором прогрессирования ГИБВ [Van Dijk E.J. et al., 2008] и связано с высокой общей тяжестью МРТ-признаков ЦМА [Staals J. et al., 2014]. Установленным фактором риска большей выраженности ГИБВ является недостаточная физическая активность в более позднем возрасте, хотя пока не ясно, снижают ли активные физические упражнения риск развития ГИБВ [Gow A.J. et al., 2012].

Периваскулярные пространства (perivascular spaces)

ПВП соответствуют заполненным жидкостью пространствам, расположенным по ходу пенетрирующих артерий, артериол, вен и венул, окружённых лептоменингеальной оболочкой [Braffman B.H. et al., 1988]. STRIVE (2013) предлагают использование режимов и проекций для их дифференцирования от других структурных изменений. Предлагают разделять ПВП подкорковых структур и семиовальных центров в соответствии с предположительно разными механизмами их формирования [Wardlaw J.M. et al., 2013]. Признаком ЦМА являются не столько увеличенное количество, сколько размер ПВП [Heier L.A. et al, 1989; Doubal F.N. et al, 2010; Zhu Y.C. et al, 2010; Potter G.M. et al, 2015]. Их расширение ассоциировано с другими признаками ЦМА, такими как ГИБВ [Doubal F.N. et al., 2010], лакунами [Kwee R.M. et al., 2007], но не с атрофией вещества мозга

[Zhu Y.C. et al., 2010]. В некоторых исследованиях показано, что расширенные ПВП ассоциированы с увеличенным риском развития деменции или ухудшением когнитивных функций, а также АГ [MacLulich A.M. et al, 2004; Zhu Y.C. et al., 2010; Hernandez M. del C. et al, 2013]. Расширенные ПВП лишь недавно были признаны значимыми признаками ЦМА. Среди предлагаемых механизмов объяснения их развития – нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [Wardlaw J.M. et al., 2009], затруднение дренирования интерстициальной жидкости [Weller R.O. et al., 2009], увеличение жёсткости сосудистой стенки, которая в свою очередь может влиять на дренаж межклеточной жидкости [Piff J.J. et al., 2013].

Церебральные микрокровоизлияния (cerebral microbleeds)

Церебральные микрокровоизлияния (МКР) соответствуют мелким (обычно от 2 до 5 мм в диаметре, иногда – до 10 мм) МРТ-очагам пониженной интенсивности МР-сигнала, которые выявляются на T2*-взвешенных градиентных изображениях или других последовательностях, чувствительных к неоднородности магнитного поля [Cordonnier C. et al., 2007; Greenberg S.M. et al., 2009]. Невозможность их визуализации в стандартных МРТ-режимах и при КТ [Cordonnier C. et al., 2007] требует включения специальных режимов в протокол исследования сосудистого больного. МКР наиболее часто располагаются субкортикально, в глубоком белом и сером веществе полушарий большого мозга, стволе мозга и мозжечке – большинство из них асимптомны [Broderick J. et al., 2007]. Единичные МКР могут быть обнаружены у здоровых взрослых людей, однако чаще они являются маркером отложений амилоида в стенке артерий и воздействия иных сосудистых факторов [Cordonnier C. et al, 2007]. В исследовании Rotterdam Scan study (n=3979, mean age=60,3 years) и AGES-Reykjavik study (The Reykjavik Study of Healthy Aging for the New Millennium) (n=1962, mean age=76 years) распространённость церебральных МКР составила 11,1-15,3% [Sveinbjornsdottir S. et al., 2008; Poels M.M. et al., 2010]. Характерно увеличение количества МКР с возрастом [Poels M.M. et al., 2010]. Распространённость МКР у пациентов с наличием ишемического инсульта или нетравматического

внутричерепного кровоизлияния в анамнезе составила 33,5-67,5% [Cordonnier C. et al., 2007]. Показана их связь с КР и деменцией [Martinez-Ramirez S. et al., 2014].

Атрофия вещества головного мозга (brain atrophy)

Согласно STRIVE атрофия вещества головного мозга определяется как снижение объёма мозга, не связанное со специфическими макроскопическими повреждениями, такими как травма или инфаркт. Потеря ткани мозга оценивается по расширению наружных и внутренних ликворных пространств по отношению к интракраниальному объёму [Wardlaw J.M. et al., 2013]. В исследованиях показано наличие связи между тяжестью ЦМА, проявляющейся субкортикальными инфарктами, с общей атрофией вещества головного мозга и атрофией отдельных структур головного мозга [Appelman A.P. et al., 2009; Aribisala B.S. et al., 2013], а также степени атрофии с выраженностью КР [Mungas D. et al., 2001; Levy-Cooperman N. et al., 2008; Carmichael O. et al., 2010].

1.3. Морфологические основы современных концепций повреждения головного мозга и МРТ-признаков при ЦМА

Данные, полученные при морфологических исследованиях, несмотря на их немногочисленность, легли в основу современных концепций поражения мозга при ЦМА, обеспечили валидность МРТ-критериев её диагностики.

Ещё в 1894 г. О. Binswanger, сопоставив данные аутопсии с особенностями заболевания у 8 больных с постепенно нарастающей деменцией и инсультами, предположил их связь с поражением белого вещества вследствие артериосклероза. Описанные им случаи поздней стадии ЦМА до настоящего времени носят его имя – **болезнь Бинсвангера**. Она обозначена в МКБ-10 как прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия), а КР – как субкортикальные когнитивные нарушения/деменция бинсвангеровского типа.

Современные представления об этиологии и патогенезе ЦМА заложены работами С.М. Fisher 50-70 годов прошлого столетия. На основе детальных

клинико-патологических посмертных исследований 114 препаратов мозга и 376 лакун при аутопсии 20 больных им была установлена ведущая роль АГ в формировании лакун – полостей до 1,5 см, связанных в доминирующем числе случаев с липогиалинозом и фибриноидным некрозом артерий диаметром 40-200 мкм, и, реже, с формированием микроатером в перфорантных артериях диаметром 200-800 мкм [Fisher С.М., 1965, 1969, 1979]. С.М. Fisher была показана их связь с клиническими *лакунарными синдромами* (чисто двигательный, чисто сенсорный, сенсомоторный, атаксический гемипарез, дизартрия-неловкая кисть). Сформированная им «лакунарная гипотеза», объясняющая ишемическое повреждение мозга вследствие окклюзии небольших артерий и артериол, на протяжении последующих нескольких десятилетий явилась основой представлений о патогенезе заболевания.

Огромный вклад в изучение поражения мозга у больных гипертонической ДЭП внесла лаборатория патологической анатомии Научного центра неврологии (ранее НИИ неврологии АМН СССР, НИИ неврологии РАМН) [Колтовер А.Н. и соавт., 1975; Верещагин Н.В. и соавт., 1997; Гулевская Т.С. и соавт., 1994, 2009; Калашникова Л.А. и соавт., 2007]. Была показана ведущая роль АГ в патологии мелких сосудов (50-500 мкм), что легло в основу разработки концепции гипертонической ангиоэнцефалопатии с доказательством её ведущей роли в развитии клинических проявлений субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии (болезни Бинсвангера) [Колтовер А.Н. и соавт., 1975; Верещагин Н.В. и соавт., 1997; Гулевская Т.С. и соавт., 1994, 2009; Калашникова Л.А. и соавт., 2007; Коновалов Р.Н. и соавт., 2007]. На основе системного подхода и анализа изменений в целом мозге и на всех участках сосудов, морфологические проявления были разделены на адаптивные, деструктивные и репаративные. Было показано, что развивающиеся в ответ на длительное повышение АД, адаптивные изменения характеризуются развитием в мелких перфорантных артериях гипертрофии меди, эластофиброза, склероза, а также вторичных адаптивных изменений – перекалибровки сосудов, капиллярных конволутов, фиброза и запустевания капилляров – реакции микроциркуляторного русла (МЦР) на гипоксию [Гулевская

Т.С. и соавт., 2009]. Были установлены адаптивные изменения и в магистральных артериях головы (МАГ) в виде мышечно-эластических утолщений внутренней оболочки, склероза внутренней и средней оболочки с деструкцией, фрагментацией и обызвествлением эластических волокон вплоть до их полного отсутствия, что соответствует потере их эластических свойств и, как будет обсуждаться позднее, возможности демпфирования пульсовой волны. Было установлено, что наиболее опасными для развития острых осложнений являются деструктивные изменения мелких сосудов [Колтовер А.Н. и соавт., 1975; Гулевская Т.С. и соавт., 2009]. Лабораторией патоморфологии НЦН были выделены два основных вида деструктивных изменений. Первый – плазмо-, геморрагии и фибриноидный некроз мелких артерий, которые приводят к нарушению кровотока в них с развитием очаговой ишемии и возникновению малых глубинных (лакунарных) инфарктов или зон неполного некроза ткани мозга в бассейне стенозированного или облитерированного сосуда, а также реxisных кровоизлияний [Колтовер А.Н. и соавт., 1975]. Второй вид деструктивных изменений – изолированный некроз миоцитов. Он приводит к потере тонуса артерий, извитости и лишает возможности удерживать внутрисосудистое давление, что ставит в неблагоприятные условия МЦР [Гулевская Т.С. и соавт., 1994]. Было показано, что исходом деструктивных изменений являются репаративные процессы с гиалинозом и склерозом стенки с её утолщением, сужением или облитерацией просвета. Кроме острых нарушений вследствие деструктивных и репаративных процессов, в мозге выявляются признаки и хронической ишемии/гипоксии – гибель/ишемические изменения отдельных нейронов и групп, пролиферация и гипертрофия астроцитов на месте гибели нейронов, гибели олигодендроглии с распадом миелина, атрофия мозга [Гулевская Т.С. и соавт., 1994, 2009]. Абсолютно приоритетными, намного опередившими аналогичные работы за рубежом, оказались исследования по изучению неишемических механизмов поражения белого вещества головного мозга, проводимые в лаборатории патоморфологии НЦН Т.С. Гулевской (1994-2005) – высокой проницаемости сосудистой стенки и эпандимы желудочков. Данный механизм только в последние годы стал рассматриваться в качестве

альтернативного ишемическому и крайне значимым в развитии ЦМА [Wardlaw J.M. et al., 2013]. Т.С. Гулевской и соавторами было показано, что имеющая при гипертонической ангиопатии высокая проницаемость сосудистой стенки не только приводит к плазматическому пропитыванию и фибриноидному некрозу с развитием лакун, но и является механизмом диффузного поражения белого вещества головного мозга. Были описаны морфологические проявления, ассоциированные с данным механизмом – расширение ПВП, образование криблур, микрогеморрагий, периваскулярных зон энцефалолизиса, периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов, а также персистирующий отёк с деструкцией миелина и спонгиозом, гипертрофией и пролиферацией астроцитов [Гулевская Т.С., 1994]. Этой же группой авторов были получены свидетельства высокой проницаемости эпендимы с отёком субэпендимального белого вещества и формированием спонгиоза и криблур в сочетании с облитерацией перивентрикулярных вен [Гулевская Т.С. и соавт., 1994]. Позже данные описания были сделаны и зарубежными исследователями, а облитерация перивентрикулярных вен обозначена как особый тип ЦМА – венозный коллагеноз [Moody D.M. et al., 1995; Brown W.R. et al., 2009; Pantoni L., 2010].

Большинство из описанных морфологических изменений к настоящему времени нашли своё соответствие в МРТ-признаках, включенных в международные критерии STRIVE, другие явились основанием для предположения и исследования последующих механизмов, связанных с высокой проницаемостью ГЭБ.

Наиболее доказательным и значимым в понимании патогенеза заболевания и патофизиологических механизмов его прогрессирования стало сопоставление МРТ-признаков, в том числе при посмертной МРТ, патоморфологическим проявлением ЦМА [Fazekas F. et al., 1991, 1993, 1999, 2014; Munoz D.G. et al., 1993; Black S. et al., 2009; Gouw A.A. et al., 2011; Shoamanesh A. et al., 2011; Bailey E.L. et al., 2012]. При МРТ-патоморфологических сопоставлениях установлено, что ГИБВ может соответствовать широкому спектру гистологических изменений, которые зависят от локализации (глубокая и перивентрикулярная) и выраженности ГИБВ

[Fazekas F. et al., 1991, 1993; Chimowitz M.I. et al., 1992; Munoz D.G. et al. 1993], указывая на различия в механизмах её формирования.

При единичной глубокой ГИБВ (гГИБВ) отмечаются неишемические изменения, свидетельствующие об эндотелиальной и микроглиальной активации, выявляется демиелинизация, атрофия нейропиля вокруг артериол с гиалинозом, околовенозные изменения [Fazekas F. et al., 1993; Fernando M.S. et al., 2004]. При частично сливной гГИБВ диффузные изменения белого вещества представлены разрежением миелина, очаговым распадом аксонов, гибелью олигодендроцитов [Fazekas F. et al., 1993]. При сливной гГИБВ имеются свидетельства ишемического поражения мозга в виде неравномерных зон неполного некроза паренхимы мозга с переходом в истинные инфаркты [Fazekas F. et al., 1993; Black S. et al., 2009], чему соответствует выраженное повреждение стенок мелких артерий с гиалинозом, фибриноидным некрозом и артериосклерозом. В обширных зонах ГИБВ определяется снижение плотности астроцитарной глии, отсутствие миелина и спонгиозные изменения белого вещества мозга с прогрессирующим уменьшением массы и объёма мозга [Munoz D.G. et al., 1993; Gouw A.A. et al., 2011]. В то же время в большинстве исследований указывается, что в сливной гГИБВ отмечается выраженный отёк с накоплением воды в олигодендроглиоцитах, астроцитах, отростки которых набухают и разрываются [Moody DM et al, 1995; Black S. et al., 2009; Gouw A.A. et al., 2011]. Интерес представляет недавнее исследование Shim Y.S. и соавторов (2015) – при уточнении гистологических эквивалентов ГИБВ была подтверждена её связь с поражением мелких сосудов, но не с утолщением их стенки, при одновременной корреляции с повышенным содержанием воды в тканях мозга [Shim Y.S. et al., 2015].

J.M. Wardlaw и соавторы (2009) в качестве подтверждения участия в генезе ГИБВ высокой проницаемости ГЭБ, нарушения дренажа интерстициальной жидкости и отека, приводят результаты анализа данных T2 и FLAIR больных с ЦМА, установивших формирование ГИБВ вокруг ПВП [Wardlaw J.M. et al., 2009]. Последующее уточнение значимости данного механизма показало увеличение проницаемости ГЭБ с возрастом, при лакунарных инфарктах по сравнению с

другими подтипами, с расширением ПВП [Wardlaw J.M. et al., 2009], в ГИБВ по сравнению с белым веществом (БВ) головного мозга, выглядящего на МРТ как неизменное БВ (НИБВ) (normal appearing white matter) [Huisa B.N. et al., 2015; Wardlaw J.M. et al., 2017], в НИБВ вблизи ГИБВ [Munoz Maniega S. et al., 2017; Wardlaw J.M. et al., 2017].

В зонах перивентрикулярной ГИБВ (пГИБВ) в развернутой стадии выявляется отсутствие непрерывности эпендимы, в субэпендимальных отделах – глиозные изменения и разрыхление волокон БВ, демиелинизация вокруг извитых венул, изменения в перивентрикулярных венах, аналогичные деструктивным изменениям стенок артерий в отсутствие выраженного артериолосклероза [Kim K.W. et al., 2008; Gouw A.A. et al., 2011; Hernandez M.C. et al., 2014; Moody D.M. et al., 2004]. Полученные данные стали основанием для предположения, что венозный коллапоз вызывает венозную ишемию, увеличивает сосудистое сопротивление и нарушает циркуляцию интерстициальной жидкости с последующим нарушением ГЭБ, т.е. вазогенным отёком, и приводит к появлению ГИБВ при МРТ-исследовании [Moody D. M. et al., 1995; Black S. et al., 2009].

Свидетельства нарушения ГЭБ по данным морфологии в последние годы активно исследуются с помощью современных МРТ-методик. При помощи метода МРТ – T1-динамического контрастирования – показано повышение проницаемости сосудистой стенки с увеличением возраста [Montagne A. et al., 2015], у пациентов с лакунарными инфарктами и лейкоареозом [Wardlaw J.M. et al., 2009, 2013; Toprakian R. et al., 2010; Taheri S. et al., 2011; Huisa B.N. et al., 2015; Raja R. et al., 2018]. По данным диффузионно-тензорной МРТ и МРТ-методик с переносом намагниченности (magnetization transfer MRI) отмечается увеличение количества интерстициальной жидкости в зонах ГИБВ и НИБВ у больных с отсутствием признаков повреждения миелина или гибели аксонов [Bastin M.E. et al., 2009; Maniega S.M. et al., 2015; Baykara E. et al., 2016; Munoz Maniega S. et al., 2017]. При продолженных исследованиях установлена роль нарушения проницаемости ГЭБ в прогнозировании повторных инсультов, прогрессировании ГИБВ [Wardlaw J.M. et al., 2013], когнитивном снижении у пациентов с лакунарным инсультом [Wardlaw

J.M. et al., 2017]. Прямое сопоставление МРТ и морфологии ограничивается отсутствием морфологических данных ранней стадии ЦМА, высокой чувствительностью МРТ к содержанию воды в тканях, потерей воды при приготовлении гистологических препаратов. В связи с чем оценка содержания воды, которое может быть повышено, а также предшествовать повреждению миелина и аксонов нервных волокон при морфологии становится затруднительной [Scarpelli M. et al., 1994].

Таким образом, морфологические исследования при поражении мелких сосудов: 1) установили их связь с факторами риска, ведущим среди которых является АГ, и основными клиническими проявлениями – лакунарными инсультами и КР; 2) представили доказательства значения в их развитии двух ведущих механизмов – ишемически-гипоксического и высокой проницаемости ГЭБ с вазогенным отёком вещества головного мозга и нарушением венозной циркуляции; 3) при МРТ-гистологических сопоставлениях позволили установить соответствующие основным морфологическим проявлениям МРТ-признаки поражения мозга, что, в свою очередь, сделало возможной клиническую оценку прогрессирующего поражения мелких сосудов и его роли в развитии клинических осложнений; 4) инициировали развитие и использование МРТ-методик, направленных на изучение установленных и предполагаемых механизмов поражения мозга при ЦМА.

1.4. Кровоток и ликвороток при ЦМА

На протяжении длительного времени ишемически-гипоксический механизм поражения вещества головного мозга при ЦМА, обусловленный стенозирующе-окклюзирующим поражением мелких сосудов, признавался единственно значимым для ее проявлений. В связи с чем абсолютное большинство исследований при ЦМА посвящено изучению роли изменений кровотока в развитии ее клинических и МРТ-признаков [ten Dam V.H. et al., 2007; Van der Veen P.H. et al., 2015; Shi Y. et al., 2018]. В то же время, как обсуждено нами выше, морфология развернутой стадии ЦМА представляет неоспоримые доказательства

роли и иного механизма в её развитии – повышенной проницаемости ГЭБ с развитием персистирующего интерстициального отека, что порождает вопрос о сопряженных с этим изменениях венозного кровотока и ликворотока [Гулевская Т.С., 2009]. С расширением методических возможностей МРТ-исследований данных механизмов и накоплением свидетельств повышенной проницаемости ГЭБ и стенок желудочков мозга на разных стадиях [Moody D.M et al., 1995; Torakian R. et al., 2010; Taheri S et al., 2011; Wadrlaw J.M. et al., 2013], изучение механизмов нарушения венозного оттока и ликворотока становится особо актуальным.

1.4.1. Гомеостаз Монро-Келли – ведущий церебральный механизм регуляции баланса между кровотоком и ликворотоком

Согласно доктрине Монро-Келли, постоянство внутричерепного давления в неспособном изменять свои размеры черепа определяется постоянными адаптивными изменениями объема трёх гидросред: артериальной и венозной крови, а также цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [Greitz D., 1993; Baledent O. et al., 2001]. В начале каждой систолы происходит мгновенный приток артериальной крови в мозг с транзиторным повышением внутричерепного давления, что незамедлительно компенсируется оттоком последовательно ЦСЖ из субарахноидального пространства (САП) в цервикальный дуральный мешок, венозной крови из полости черепа и далее – ЦСЖ из желудочков. В диастолу те же события происходят в обратной последовательности [Greitz D., 1993; Baledent O. et al., 2001; Mokri B., 2001; Frydrychowski A.F. et al., 2012]. Схема динамического взаимодействия гидросред и пульсовые волны кровотока, ликворотока в течение двух сердечных циклов здорового взрослого добровольца, обследованного в рамках нашего исследования, представлена на рисунке 1.

Последовательность данных событий воспроизведена на основе их временных взаимоотношений. Интервал между пиками каудального потока ликвора на уровне краниовертебрального перехода и венозного оттока во внутренних яремных венах в среднем составляет 10% сердечного цикла [Baledent, O. et al., 2001], что соответствует тому, что выход ликвора из инфратенториального

субарахноидального пространства – первый и самый быстрый компенсаторный механизм амортизации артериального интракраниального притока крови в систолу [Egnor M. et al., 2001]. Быстрое изгнание ликвора в дуральный мешок снижает давление в субарахноидальных пространствах головного мозга. Это способствует венозному оттоку через кортикальные вены и дуральные синусы, а также выходу ликвора из желудочков мозга [Ambarki K. et al., 2007]. Пик каудального потока ликвора на уровне силвиевого водопровода по сравнению с пиком ликвора на шейном уровне возникает позже и имеет гораздо меньшую амплитуду [Baledent, O. et al., 2001].

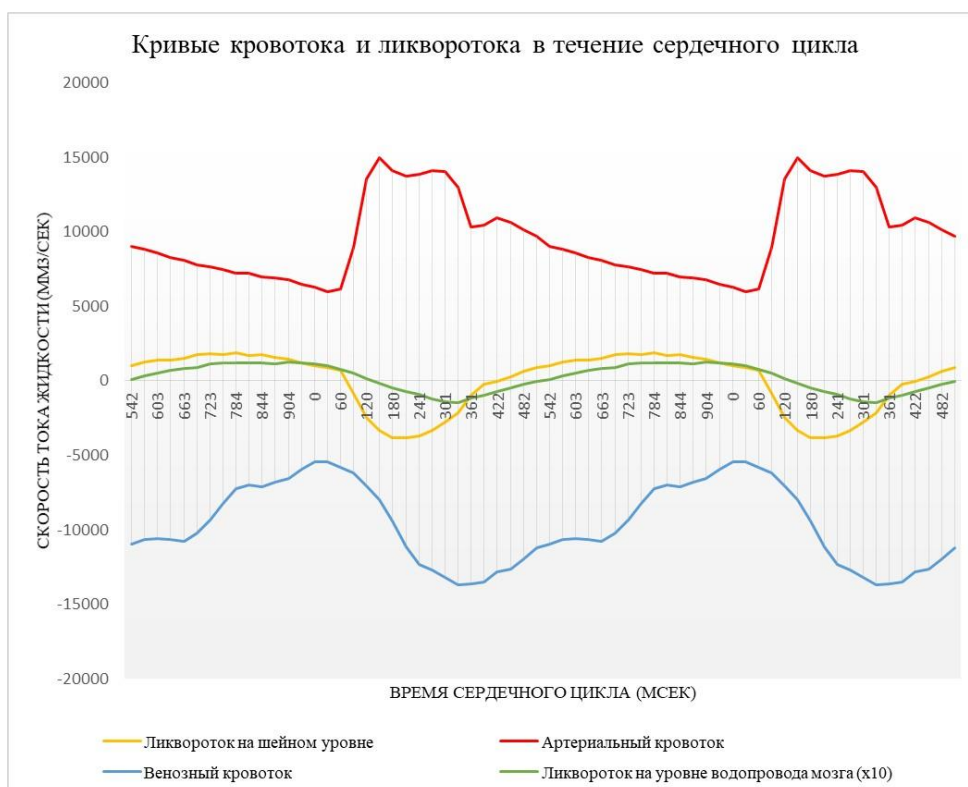


Рисунок 1. Кривые артериального кровотока во внутренних сонных и позвоночных артериях, венозного кровотока во внутренних яремных венах, ликворотока в дуральном мешке на уровне С2-С3 позвонков, а также ликворотока на уровне водопровода мозга (показатели увеличены в 10 раз для наглядности) в течение двух сердечных циклов у здорового взрослого добровольца (собственное наблюдение).

Гомеостаз Монро-Келли обеспечивает плавный, непугливающий и непрерывный поток крови через капиллярное русло мозга посредством виндкессел-эффекта (*windkessel-effekt*, с нем. «воздухосборник, воздушная камера») [Egnor M.

et al., 2001; Bateman G.A. et al., 2008]. Он достигается COMPLAENSOM (податливостью) аорты и крупных эластичных артерий в систолу и кортикальных вен в диастолу. Поскольку количество крови, поступающей в артерии, из-за имеющегося периферического сопротивления превышает отток, кортикальные вены удерживают (депонируют) поступившую в систолу кровь, и этот резерв обеспечивает выравнивание колебаний артериального давления (пульсового давления) в течение сердечного цикла, поддерживая непрерывную органную перфузию в диастолу [Schaller B., 2004; Vignes J.R. et al., 2007].

В дополнение к пульсирующему существует неппульсирующий поток ликвора от хориоидальных сплетений к верхнему сагиттальному синусу, являющегося коллектором САП [Cutler R.W. et al., 1968; Ekstedt J., 1977, 1978]. Абсорбция ликвора в верхний сагиттальный синус через арахноидальные ворсинки у здоровых людей осуществляется со скоростью 4,5-9,4 мм³/с [Ekstedt J., 1978] и очень чувствительна к изменению разницы давления между САП и верхним сагиттальным синусом [Cutler R.W. et al., 1968; Ekstedt J., 1977, 1978].

Временная задержка между артериальным и венозным пиками обеспечивается краниоспинальным (внутричерепным) COMPLAENSOM [Bateman G.A., 2000; Ambarki K. et al., 2007], в котором ведущая роль, как было сказано выше, принадлежит кортикальным венам. Кортикальные вены представляют собой тонкостенные упругие сосуды, способные сохранять большой объём венозной крови во время сердечной диастолы [An H. et al., 2002; Williams H., 2008]. COMPLAENSOM кортикальных вен прежде всего функциональный, а не структурный. Он зависит от разницы давления между венозной кровью и САП [Bateman G.A., 2003]. Ряд исследователей сообщили о наличии регуляторных сфинктеров, сравнимых с резисторами Старлинга [Luce J.M. et al., 1982], которые контролируют выброс крови из кортикальных вен в верхний сагиттальный синус [Vignes J.R. et al., 2007].

Отток от коры головного мозга по кортикальным венам в том числе регулируется его градиентом с внутричерепным давлением, который в норме составляет всего 2-5 mmHg [Schaller B., 2004]. Как было рассчитано B.Schaller, при

данных условиях даже небольшое (на 1,5 mmHg) изменение градиента в ту или иную сторону может привести как к состоянию тяжёлой гиперемии (CBF=1000 мл/мин), так и ишемии (CBF=300 мл/мин) [Schaller B., 2004].

1.4.2. Исследования кровотока и ликворотока при ЦМА и роль их нарушений в формировании МРТ-признаков

Исследования кровотока и ликворотока у больных с ЦМА, имеющие указания на отсутствие гемодинамически значимого атеросклеротического поражения МАГ, болезни Альцгеймера, ограничены. В связи с чем в обзоре приводятся результаты исследований, дизайн которых предполагал оценку кровотока у больных с ГИБВ (лейкоареозом), с или без указаний на сосудистый характер КР. В абсолютном большинстве случаев для оценки использовалась транскраниальная УЗ-доплерография, редко – однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), КТ с ксеноном и КТ-перфузия, ФК-МРТ. Исследователи признают сложность сопоставления данных по кровотоку, имеющих значимую методическую вариабельность [Shi Y. et al, 2016].

В течение долгого времени развитие лейкоареоза связывали со снижением церебрального кровотока и ишемией мозга, в то время как во многих исследованиях не обнаружили такой связи. Подтверждением этого являются наиболее цитируемые работы по мозговому кровотоку (cerebral blood flow, CBF) при лейкоареозе, оцениваемому с применением ПЭТ – исследования Y.Kuwabara и соавторов (1996) и S.Ibayashi и соавторов (2000). В одном из них установлена связь CBF с выраженностью ГИБВ [Kuwabara Y et al., 1996], в другом – нет [Ibayashi S. et al., 2000]. В обоих упомянутых исследованиях снижение CBF коррелировало с атрофией головного мозга, что позволяет предполагать его вторичный характер по отношению к гибели ткани. В исследовании В.В. Машина (2004) снижение линейной скорости кровотока, отмечаемое с нарастанием тяжести гипертонической энцефалопатии, не было связано с уменьшением объёмного кровотока в общих сонных и позвоночных артериях [Машин В.В, 2004]. Проведенное Л.А. Гераскиной (2009) исследование кровотока у больных с ДЭП

показало снижение при ОФЭКТ корковой перфузии преимущественно в лобных долях на ранней стадии и нарастание гиперперфузии с тяжестью ДЭП при одновременно наблюдаемом снижении кровотока в средней мозговой артерии [Гераскина Л.А. и соавт., 2009]. В недавнем метаанализе международной группы исследователей под руководством признанного лидера в изучении ЦМА J.M. Wardlaw (2016) было показано, что среди более чем 10 кросс-секционных исследований, выполненных на сегодняшний день, CBF покоя ниже у пациентов с большей выраженностью ГИБВ (стандартизованная разность средних: -0,73; 95% доверительный интервал, -1,16, -0,31) [Shi Y. et al., 2016]. Однако связь CBF с тяжестью ГИБВ становилась незначимой при исключении больных с болезнью Альцгеймера (стандартизованная разность средних: -0,32; 95% доверительный интервал, -0,67, 0,02), при сопоставлении пациентов с группой контроля соответствующего возраста (стандартизованная разность средних: -0,32; 95% доверительный интервал, -2,04, 0,49) [Shi Y. et al., 2016].

К настоящему времени выполнено два больших проспективных (продолженных) исследования кровотока при ЦМА, в обоих из них использовался метод ФК-МРТ [ten Dam V.H. et al., 2007; Van der Veen P.H. et al., 2015]. В исследовании V.H. ten Dam и соавторов (2007) анализировался кровоток у 390 больных пожилого возраста с ГИБВ. Выявлена связь снижения общего CBF в течение 2,75 лет с нарастанием пГИБВ, но не гГИБВ [ten Dam V.H. et al., 2007]. В исследовании P.H. Van der Veen и соавторов (2015) оценивался кровоток у 575 больных (ср. возраст 57 лет) с ЦМА, диагностированной на основании МРТ-критериев. Было установлено, что изначально больший объем ГИБВ имел статистически значимую связь с падением CBF во время последующего 3,9-летнего наблюдения, но исходный CBF не прогнозировал прогрессирование ГИБВ или появление лакун [Van der Veen P.H. et al., 2015]. Таким образом, несмотря на то, что стенозирующе-окклюзирующий процесс в мелких сосудах является основным признаком ЦМА, доступные результаты исследований не предоставляют однозначных свидетельств причинно-следственной связи между снижением CBF и

поражением мозга при ЦМА. Одним из объяснений данного противоречия является измерение кровотока в покое.

Альтернативой (дополнением) данному подходу может служить уточнение функциональных свойств сосудов. Среди показателей выделяют индекс артериальной пульсации, характеризующий упруго-эластические свойства сосуда (что более применимо к артериям эластического типа, к которым относятся МАГ) и вазореактивность – способность артерий увеличивать кровоток в ответ на вазодилатационный стимул. Последняя преимущественно обеспечивается артериями смешанного и, в большей степени, мышечного типа – церебральными артериями и артериолами, а также капиллярами. Имеются свидетельства значения нарушений и того, и другого механизма в развитии ЦМА [Mitchell G.F. et al, 2011; Webb, A. J. S., et al, 2012; Jolly T.A.D. et al., 2013; Aribisala B.S. et al, 2014; Blair G.W. et al., 2016, 2017; Shi y. et al., 2018; Thrippleton M.J. et al., 2018]. G.W. Blair и соавторами (2016, 2017) установлено, что вазореактивность зависит от уровня исходного CBF, а ее снижение ассоциировано с тяжестью ГИБВ, расширением ПВП в подкорковых структурах и увеличением индекса артериальной пульсации [Blair G.W. et al., 2016, 2017]. Интерес к изучению вазореактивности при ЦМА поддерживается вновь открывающимися возможностями её оценки методом BOLD-MPT (blood oxygen level–dependent MRI) [Thrippleton M.J. et al., 2018]. Ранее подтвержденная высокая значимость BOLD-MPT в изучении КР привели к выделению данных исследований в отдельное направление изучения ЦМА.

В последние годы одним из наиболее часто используемых показателей упруго-эластически свойств сосуда является расчётный индекс пульсации, предложенный Гослингом (Pi):

$$P_i = \frac{\text{пиковая систолическая скорость} - \text{пиковая диастолическая скорость}}{\text{средняя скорость}}$$

Основными методиками оценки Pi являются ультразвуковая (УЗ) доплерография и ФК-MPT. Среди гипотез, объясняющих его связь с ЦМА, можно выделить влияние на виндкессел-эффект (windkessel) и лимфатическое дренирование мозга, существование которого было открыто в последние годы [Pliff

J.J. et al., 2013; Mestre H. et al., 2017]. Согласно первой гипотезе, высокий P_i в достаточной степени не способен сглаживать колебания системного АД с помощью виндкессел-эффекта, что приводит к передаче пульсации на вещество головного мозга, повреждению мелких сосудов и нарушению ГЭБ [Bateman, G. A., 2004; Mitchell G.F., 2008, 2011]. Если энергия пульсовой волны и далее не демпфируется, то она распространяется на вены, приводя к их ремоделированию со снижением упругости, что влечёт затруднение венозного оттока и отражению пульсовой волны от венозных структур назад в направлении капиллярного русла. Это в свою очередь приводит к усилению пульсации капилляров и гидродинамическому удару с дальнейшим повреждением периваскулярных структур [Henry-Feugeas M. C. et al., 2012; Van Sloten T.T. et al., 2015]. Такой механизм в литературе обозначен как «эффект гидравлического удара» («water-hammer effect») [Fazekas F. et al., 1991] или «эффект волны цунами» [Saji N. et al., 2015]. Согласно второй гипотезе, нарушение артериальной пульсации влечет замедление дренирования периваскулярных пространств, то есть нарушение нормального функционирования лимфатической системы с накоплением продуктов метаболизма, таких как β -амилоид, клеточный детрит и других протеинов, которые связаны с возрастными нейродегенеративными заболеваниями и ЦМА [Mestre H. et al., 2017]. Таким образом, повышенная артериальная пульсация потенциально может быть важным патофизиологическим механизмом развития изменений вещества головного мозга при ЦМА.

Артериальная пульсация оценивается в артериях крупного и среднего калибра, что связано с техническими ограничениями УЗ и ФК-МРТ. Согласно результатам исследования методом ФК-МРТ G.A. Bateman и соавторов (2002; 2008), высокая артериальная пульсация была связана с высокой венозной пульсацией и выраженностью лейкоареоза (ГИБВ) у больных с идиопатической и ранней сосудистой деменцией, что позволило авторам обозначить данные показатели маркерами атеросклероза и венозного коллагеноза, соответственно [Bateman, 2002; 2008]. По данным УЗ-исследований, имевших наибольшее число наблюдений, выявление повышенной артериальной пульсации внутренних сонных

артерий (BCA) [Turk M. et al., 2015], средних мозговых артерий (СМА) [Mok V. et al., 2012], СМА и основной артерии [Biedert S. et al, 1995] также было связано с большей выраженностью ГИБВ. В Reykjavik study и Rotterdam Scan Study установлена связь повышенной P_i аорты с объёмом ГИБВ и с лакунами [Mitchell G.F et al., 2011; Poels M.M. et al., 2012]. Данные в отношении других признаков ЦМА, включая лакуны [Mok V. et al., 2012; Saji N. et al., 2012], МКР [Seo W.K. et al, 2008; Mok V. et al., 2012] или атрофию [Wahlin A et al, 2014] нуждаются в уточнении. Нам не встретилось в литературе исследований по оценке взаимосвязи артериальной пульсации и выраженности ПВП.

В качестве подтверждения значимости повышенной артериальной пульсации и связанного с ней гидродинамического удара в ПВП с повреждением олигодендроцитов, T.A.D. Jolly и соавторы (2013) приводят результаты проведенного ими исследования. У пациентов с отсутствием или слабо выраженным лейкоареозом, без признаков деменции была установлена связь повышенного артериального индекса пульсации и амплитуды пульсовой волны, укороченной ширины пульсовой волны по данным ФК-МРТ с микроструктурными изменениями белого вещества по данным диффузионно-тензорной МРТ в виде снижения фракционной анизотропии (fractional anisotropy, ФА) и повышения радиальной диффузии, но не с макроструктурными изменениями (выраженностью лейкоареоза). Диффузионно-тензорная МРТ позволяет оценить степень направленности микроскопической диффузии молекул воды: ФА является индексом микроструктурной интегративности/целостности БВ [Basser P. J. et al., 2002], в то время как радиальная диффузия (radial diffusivity) отражает сохранность миелина, а аксиальная (axial diffusivity) – аксона [Song S. K. et al. 2003, 2005; Sun S. W. et al., 2006]. Пошаговая модель множественной линейной регрессии показала, что индекс артериальной пульсации был самым сильным предиктором ФА ($R = 0.483$, установленный $R^2 = 0.220$), за которым следует тяжесть лейкоареоза, а не возраст [Jolly T.A.D. et al., 2013].

Исследования венотока и ликворотока при ЦМА немногочисленны [Машин В.В. и соавт., 2005; Лавров А.Ю. и соавт., 2005; Naish J.H. et al., 2006; Beggs C.B. et

al., 2013, 2014], а исследования со стандартизацией по МРТ-признакам ЦМА (STRIVE) при исключении поражения крупных артерий и случаев с болезнью Альцгеймера – отсутствуют.

При УЗ-исследовании венозного кровотока и уточнении его связи с артериальным кровотоком при ДЭП [Лавров А.Ю. и соавт., 2005] и гипертонической энцефалопатии [Машин В.В. и соавт., 2005; Белова Л.А. и соавт., 2012] была показана значимость венозной дисциркуляции в поражении мозга у обследованных групп больных. С.Р. Chung и соавторы при УЗ-оценке показателей кровотока у больных с ЦМА выявили прямую связь величины венозного рефлюкса в яремных венах с выраженностью ГИБВ (лейкоареозом), не зависимую от АГ, сахарного диабета, гиперлипидемии или курения. Это позволило им предположить роль данного патологического феномена обратного движения венозной крови в развитии лейкоареоза [Chung С.Р. et al., 2011]. Они также предположили, что длительное повышение церебрального венозного давления может вызвать повышение давления в церебральных венах, следствием чего является снижение перфузионного давления и соответственно мозгового кровотока [Wu I.H. et al., 2011].

Исследования, оценивающие одновременно показатели кровотока и ликворотока методом ФК-МРТ у больных с лейкоареозом и сосудистой деменцией, также немногочисленны [Bateman G.A. et al., 2002, 2008; Henry-Feugeas M.C., 2009]. Группой исследователей под руководством G.A. Bateman (2004) не было выявлено разницы в объёме кровотока у пациентов с деменцией в зависимости от наличия лейкоареоза. Однако при деменции с умеренным лейкоареозом по сравнению с таковыми без лейкоареоза увеличивались пульсация артерий – на 69%, ЦСЖ – на 104%, сагиттального синуса – на 48%, кортикальных вен – на 34% [Bateman G.A., 2004]. Эта же группа исследователей показала, что венозный отток по верхнему сагиттальному синусу в процентах от артериального притока был снижен у пациентов с сосудистой деменцией и лейкоареозом по сравнению с группой контроля, сопоставимой по возрасту [Bateman G.A. et al., 2008]. Снижение же оттока по верхнему сагиттальному синусу было связано с повышением в нём

давления, что, в свою очередь, может быть причиной повышения давления в кортикальных венах, что приводит к нарушению всасывания ликвора через пахионовы грануляции [Egnor M. et al. 2002]. G.A. Bateman и соавторы (2008) также показали, что у пациентов с сосудистой деменцией была повышена пульсация в прямом синусе и водопроводе мозга [Bateman GA et al, 2008]. Авторы объяснили данные изменения более низким давлением в глубокой системе по сравнению с поверхностной системой венозного оттока, что способствует изменению направления пульсации вглубь, к глубоким отделам мозга, отток из которых осуществляется по прямому синусу [Bateman G.A., 2007; Bateman G.A. et al., 2008].

Повышение венозной пульсации может иметь отношение к патогенезу повреждения белого вещества: гипердинамическая венозная компрессия, приводящая к повышенным венозным пульсациям, была предложена в качестве причины венозного коллапоза, наблюдаемого при лейкоареозе [Moody D.M. et al., 1995]. Лейкоареоз распространяется в зонах глубокого и перивентрикулярного БВ, оставляя U-образные волокна относительно сохраненными. Таким образом, область, где обнаружен лейкоареоз, является зоной глубокого венозного оттока, а выявленная гипердинамическая пульсация прямого синуса (в 2,75 раза больше, чем у нормальных молодых и в 1,57 раза больше, чем у пожилых людей без лейкоареоза) может играть значительную роль в патогенезе лейкоареоза при сосудистой деменции [Bateman G.A. et al., 2008]. Полученные результаты по артериальной и венозной пульсации были сходны с таковыми у больных с нормотензивной гидроцефалией, в то время как пульсация ЦСЖ у них была ниже на 42% [Bateman G.A., 2002, 2004]. Для обозначения повреждения ткани мозга в результате изменений артериальной и венозной пульсации Bateman G.A. (2002) был предложен термин «энцефалопатия пульсовой волны» («pulse wave encephalopathy») [Bateman G.A., 2002].

M.C. Henry-Feugeas и соавторы (2009), оценив взаимоотношение кровотока и ликворотока с помощью ФК-МРТ, показали, что повышенная артериальная пульсация не является единственным необходимым условием возникновения лейкоареоза, предполагая, что снижение внутричерепного комплаенса, даже при

нормальной или низкой артериальной пульсации, может стать причиной его развития. Низкая сопряжённость между ликворотоком и венозным оттоком по дуральным синусам является наиболее чувствительным показателем, характеризующим снижение внутричерепного комплаенса и прогнозирующим развитие лейкоареоза [Henry-Feugeas MC et al, 2009]. Объединив эти две гипотезы, Henry-Feugeas и соавторы (2012) предложили два механизма развития лейкоареоза: нарушение вилдкессел-эффекта в результате повышения амплитуды артериальной пульсовой волны (артериосклеротический процесс) и снижение внутричерепного комплаенса из-за затруднения путей оттока венозной крови или ликвора из полости черепа («резистивная пульсовая энцефалопатия») [Henry-Feugeas, M. C. et al, 2012].

S.Yan и соавторы (2014) использовали иной подход в оценке нарушений веноциркуляции, основанный на предположении, что нарушения венозного оттока приводят к церебральной венозной гипертензии с расширением глубоких вен мозга [Yan S. et al., 2014]. Они использовали МРТ-режим SWI (susceptibility weighted imaging – режим изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости), использующий дезоксигенированную кровь небольших вен в качестве эндогенного контраста [Haacke E. M. et al, 2004], для подсчета объема венозных вокселей в разных отделах мозга. Ими была установлена корреляция количества вокселей глубоких вен мозга с объемом ГИБВ, а последнего – с количеством лакун и МКР. Таким образом, у больных с большим числом вокселей глубоких вен мозга определялась большая распространенность лакун, МКР и большой объем ГИБВ. Учитывая, что количество МКР независимо не влияло на объем ГИБВ, авторы сделали предположение о том, МКР и ГИБВ имеют общие факторы риска или механизмы развития, приводящие к расширению церебральных вен, ишемии/гипоксии [Yan S. et al., 2014].

1.4.3. ФК-МРТ – метод одновременной оценки артериального, венозного кровотока и ликворотока, преимущества использования в изучении ЦМА

Дальнейшее изучение механизмов повреждения мозга при ЦМА, предполагаемых на основании данных морфологии и подтвержденных при *in vivo*

исследованиях, обосновывают использование методов, позволяющих одновременно оценивать нарушение артериального, венозного кровотока и ликворотока, а также их взаимосвязь в режиме реального времени. В связи с чем ФК-МРТ имеет преимущества в изучении ЦМА. ФК-МРТ позволяет быстро, неинвазивно и независимо от исследователя оценить скоростные и объёмные показатели артериального, венозного кровотока и ликворотока и их временную взаимосвязь по отношению к фазам сердечного цикла, а также функциональные свойства артерий, вен и синусов, ликворных пространств, определяющих внутричерепной комплаенс [Ахметзянов Б.М. и соавт., 2018]. Это делает метод оптимальным инструментом для изучения ЦМА.

В ФК-МРТ контраст между движущимися и неподвижными спинами достигается путём повышения чувствительности фазы поперечной намагниченности к скорости движения спинов [Dumoulin, C.L. et al, 1990]. Сначала происходит двойной сбор данных, каждый с противоположной полярностью. При субтракции данных, фазы стационарных спинов вычитаются, тогда как фазы движущихся спинов изменяются пропорционально скорости их движения. Максимальная скорость кодируется определённым параметром, встроенным в импульсную последовательность (velocity encoding value – V_{enc}). V_{enc} можно регулировать в соответствии с расположением биполярных градиентов. Наилучшие результаты достигаются, когда максимальная скорость потока совпадает с V_{enc} . Так, оптимальным V_{enc} для артерий виллизиева круга является 80 см/сек, для вен и синусов – 60 см/сек, для сильвиева водопровода – 10 см/сек [Connor, S.E. et al, 2001]. Если скорость превышает V_{enc} , то возникают искажения в виде ступенчатости линий изображения (aliasing artifacts). Тогда как при скоростях значительно меньших V_{enc} , МР-сигнал ослабляется [Connor, S.E. et al, 2001]. При одном сканировании получают фазовые и магнитудные изображения, содержащие скоростные и анатомические данные.

Синхронизируя импульсную последовательность с сердечным циклом, получается серия изображений, содержащая скоростную информацию, которая может быть соотнесена с фазами сердечного цикла. График скорости может быть

построен как функция времени сердечного цикла, откуда могут быть получены такие данные, как ударные объёмы, линейные и объёмные скорости потока, средняя скорость потока, пиковые систолические/диастолические скорости потока (рисунок 2).

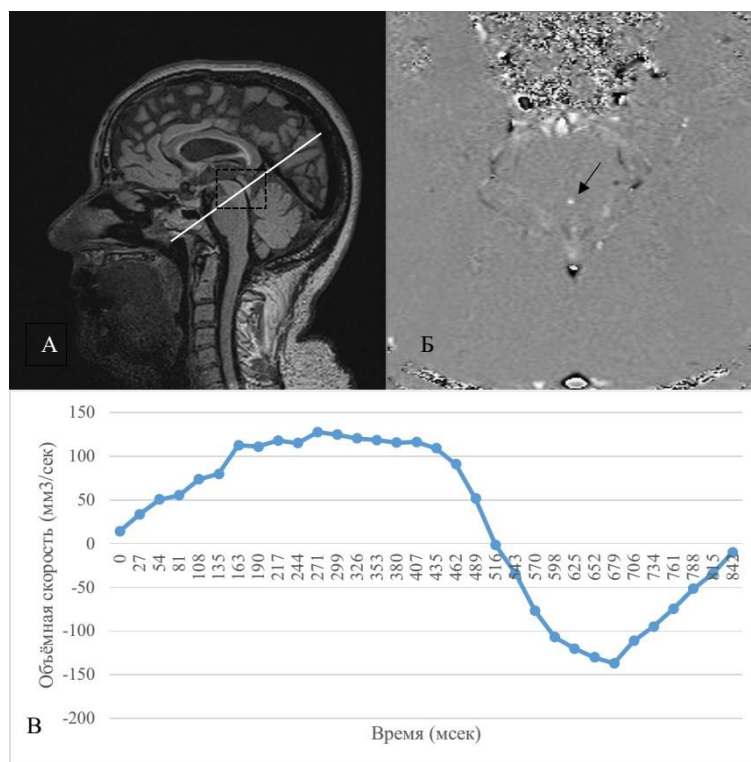


Рисунок 2. Исследование ликворотока у здоровой пациентки 47 лет. А. Срединное сагиттальное изображение для выбора плоскости сканирования. Плоскость сканирования необходимо расположить перпендикулярно току ликвора в водопроводе мозга (выделен прямоугольником). Б. Фазовые изображения на уровне водопровода мозга (стрелка). Белым цветом кодируется каудокраниальное направление тока ликвора. В. Расчётные значения объёмной скорости ликворотока за единицу времени (собственное наблюдение).

Для наиболее точной количественной оценки ликворотока плоскость среза должна располагаться строго перпендикулярно потоку ликвора (through-plane acquisition), что снижает частичный объёмный эффект [Connor S.E. et al, 2001]. Качественная оценка ликворотока может быть выполнена при сагиттальном расположении плоскости среза (оценка потока в плоскости движения ликвора – in-plane flow) (рисунок 3) [Ахметзянов Б.М. и соавт., 2018].

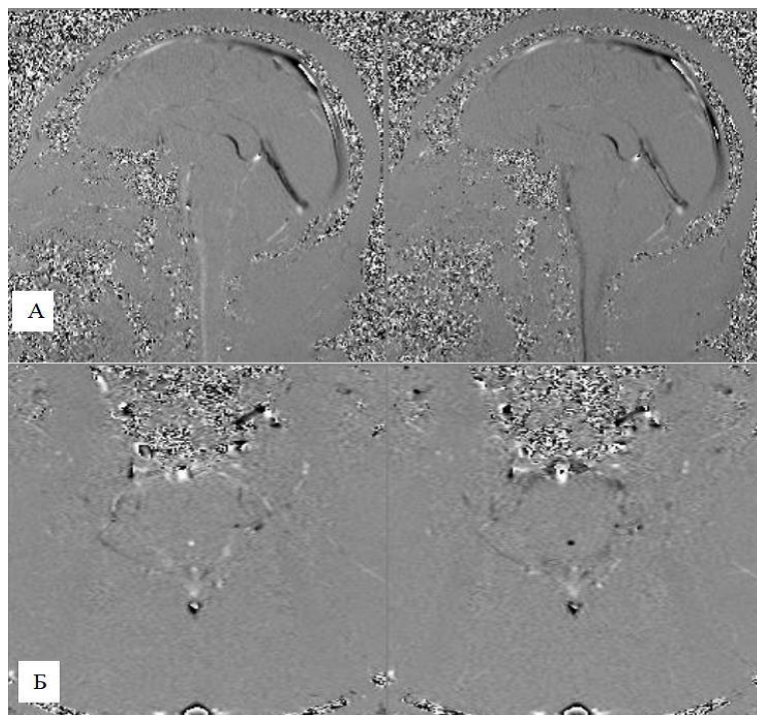


Рисунок 3. Фазово-контрастные изображения здорового пациента 55 лет. А. Срединное сагиттальное изображение демонстрирует пульсирующий характер ликворотока. Плоскость сканирования расположена параллельно плоскости движения ликвора (in-plane flow). Б. Аксиальное изображение на уровне водопровода мозга. Плоскость среза расположена перпендикулярно потоку ликвора (through-plane flow). Направление и скорость тока ликвора кодируется серой шкалой. Черным цветом обозначено краниокаудальное, а белым – каудокраниальное направление потока (собственное наблюдение).

Возможность сочетанного анализа артериального, венозного кровотока и ликворотока с помощью ФК-МРТ продемонстрирована при нормальном старении [Bateman G.A. et al., 2008; El Sankari S. et al., 2007], рассеянном склерозе [Zamboni P., 2009], нормотензиной гидроцефалии [Bateman G.A., 2000; El Sankari S. et al., 2011]. Исследования артериального, венозного кровотока и ликворотока у больных с ЦМА методом ФК-МРТ немногочисленны. Их результаты были приведены в соответствующем разделе обзора, среди полученных при использовании разных методов оценки кровотока и ликворотока при ЦМА. Несмотря на то, что метод ФК-МРТ известен давно, как и морфологические свидетельства нарушений гемодинамики и персистирующего отёка мозга при ЦМА, использование возможностей метода для уточнения роли нарушений взаимосвязи артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии ЦМА и её клинических проявлений

ранее не проводились. Отчасти это может быть связано со сложностью выбора оцениваемых МРТ-признаков ЦМА и недостаточной стандартизацией исследования по крайней мере в том, что касается согласованности в признании диагностической/патогенетической значимости разных показателей ФК-МРТ [Y. Shi, 2018]. Однако это может быть связано и с устойчивостью представлений об эксклюзивной роли ишемии в развитии ЦМА. Наибольшая несогласованность между исследователями связана с оценкой ликвородинамики. Так, при нормотензивной гидроцефалии, наиболее изученной ФК-МРТ нозологии, наиболее часто используется ударный объём ликвора [Bateman G.A., 2000, 2003; de Marco G. et al., 2004]. Учитывая, что при ЦМА МРТ-признаки поражения мозга показали большую связь с артериальной и венозной пульсацией, можно предполагать значимость для её проявлений и пульсации ЦСЖ. Однако в отношении неё общепринятые рекомендации отсутствуют [Y. Shi, 2018]. Оценка связи показателей ФК-МРТ с клиническими проявлениями, МРТ-признаками повреждения мозга, включая объём вен по данным SWI МРТ, позволит уточнить роль нарушений венозного оттока и ликворотока в повреждении головного мозга у больных с ЦМА разной степени выраженности. В доступной нам литературе мы не встретили аналогичных исследований при ЦМА.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследуемых

Работа проводилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» на базе 3 неврологического отделения и отделения лучевой диагностики.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст больных от 46 до 70 лет;
2. Обоснование для проведения МРТ – обращение с когнитивными жалобами (снижение памяти, внимания, замедление мышления и других);
3. Изменения на МРТ, соответствующие ЦМА по критериям STRIVE (2013): недавние малые субкортикальные инфаркты, лакуны, ГИБВ, расширенные ПВП, МКР, атрофия вещества головного мозга [Wardlaw J.M et al., 2013]. Больные с ГИБВ стадии Fazekas I включались в исследование при наличии АГ 2 и 3 степени и/или ≥ 1 лакунарного инфаркта.

Критерии невключения пациентов:

1. Выраженное снижение когнитивных функций, затрудняющее проведение исследования;
2. Пациенты с КР вследствие болезни Альцгеймера на основании критериев Национального института старения США [Albert M.S. et al., 2011];
3. ЦМА, обусловленная другими самостоятельными причинами: генетическими, воспалительными, тромбофилическими, системными, токсическими, тяжелой мигренью в анамнезе.
4. Любая другая причина инсульта и сопутствующая патология вещества головного мозга, кроме ЦМА;
5. Атеросклеротическое поражение экстра- или интракраниальных артерий со стенозом $>50\%$;
6. Корковые инфаркты, подкорковые инфаркты $>1,5$ см 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 (СКФ <30 мл/мин), некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы и др.);

8. Противопоказания для проведения МРТ-исследования.

В основную группу было включено 96 больных с ЦМА: 31 мужчина и 65 женщин, средний возраст – $60,91 \pm 6,57$ лет.

Контрольную группу составили 23 здоровых добровольцев: 8 мужчин и 15 женщин, средний возраст – $59,13 \pm 6,56$ лет, без клинических и МРТ-данных сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга.

Всем больным и лицам группы контроля проводилось общее, неврологическое и нейропсихологическое обследование, оценка независимости в повседневной жизни, МРТ головного мозга.

Общее обследование включало оценку возраста, пола, наличие факторов риска, общеклинических проявлений, основных лабораторных показателей. У всех больных анализировались классические факторы риска цереброваскулярных заболеваний: АГ, сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, ожирение и курение. Степень АГ оценивалась согласно рекомендациям рабочей группы по лечению АГ Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общества Кардиологов (ESH/ESC 2013): АГ 1 степени – систолическое артериальное давление (САД) 140–159 и/или диастолическое АД (ДАД) 90–99 мм рт.ст.; АГ 2 степени – САД 160–179 и/или ДАД 100–109 мм рт.ст.; АГ 3 степени – САД ≥ 180 и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст. СД оценивался качественно по его наличию/отсутствию. Гиперхолестеринемия определялась как случайно выявленное лабораторное повышение холестерина ($>6,2$ ммоль/л) или компенсированные цифры на фоне лечения. Ожирение диагностировалось на основании результатов измерения индекса массы тела (ИМТ). Превышение показателя выше 30 свидетельствует о наличии ожирения.

Неврологическое обследование включало оценку выраженности ведущих клинических синдромов: нарушений ходьбы, псевдобульбарного синдрома,

гемипареза, тазовых расстройств. При сборе анамнеза и неврологическом обследовании обращалось внимание на наличие у больных перенесенных нарушений мозгового кровообращения (НМК).

Пациентам проводилась оценка нарушений ходьбы по предложенной оригинальной клинической шкале (таблица 1).

Таблица 1. Шкала оценки нарушений ходьбы у пациентов с ЦМА.

Степень нарушений ходьбы		Характеристика ходьбы
0	нет	ходьба как навык и при усложненных пробах (фланговая, тандемная) не изменена
1	лёгкие	неустойчивость при выполнении усложненных проб
2	умеренные	укорочение длины шага и замедление темпа с сохранением базы шага и ритма ходьбы
3	выраженные	нарушение базы и ритма, трудности при поворотах с сохранением ходьбы без опоры:
3А		<i>лобно-мозжечковый тип</i> – увеличение базы и «прилипание» ног к полу при ходьбе, отсутствие изменений осанки и пропульсий;
3Б		<i>лобно-подкорковый тип</i> – уменьшение базы и затруднение инициации ходьбы, изменение осанки, пропульсии
4	грубые	ходьба с одно- или двусторонней опорой

Примечания: 1) степень нарушений ходьбы оценивается только при сохранной мышечной силе; 2) каждая последующая степень нарушения ходьбы включает признаки предыдущей; 3) нарушения ходьбы 3 и 4 степени, как правило, сопровождаются умеренными когнитивными расстройствами или деменцией.

Нейропсихологическое обследование основывалось на применении шкал и тестов, наиболее часто используемых в практике невролога.

Тяжесть КР определялась: 1) общим когнитивным уровнем по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) – с или без КР – <26 и ≥ 26 баллов, соответственно [Nasreddine Z.S., 2005] и 2) независимости в повседневной жизни (DSM-5, 2013) [Arlington V.A., 2013]. В соответствии с результатами больные были разделены на 3 группы: деменция (MoCA <26 баллов, утрата независимости в повседневной жизни), 2 группа – умеренные когнитивные расстройства (УКР) (MoCA <26 баллов, независимость в повседневной жизни), 3 группа – субъективные КР (MoCA ≥ 26 баллов) [Arlington V.A., 2013] (Приложение 1).

У всех участников исследования оценивались когнитивные функции (КФ): 1) память – в тесте «Заучивание 10 слов» учитывалось отсроченное воспроизведение [Лурия А.Р., 1969] (Приложение 2); 2) управляющие функции мозга (УФМ) по тесту ТМТ В-А (Trail Making Test В-А) [Lezak M.D., 2004] (Приложение 3).

Тяжесть нарушения каждой КФ определяли по отклонению от нормы в соответствии с критериями Международной ассоциации сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (VASCOG): отклонение 1-2 σ соответствовало умеренному нарушению, >2 σ – выраженному нарушению КФ [Sachdev P. et al., 2014]. В качестве нормы использовались данные, полученные в группе контроля (таблица 2).

Таблица 2. Нормальные значения использованных когнитивных тестов.

Тест	Норма	Умеренное нарушение	Выраженное нарушение
Тест «заучивания 10 слов», отсроченное воспроизведение	7-10	6	≤ 5
Тест ТМТ В-А, с	≤ 75	76-96	≥ 97

Исследование и его протокол были одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 2-3/16 от 27.01.2016). Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

2.2. МРТ-исследования

Всем обследуемым проводилась МРТ головного мозга на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio (Siemens AG, Erlangen, Германия) с величиной магнитной индукции 3,0 Тесла с использованием 12-канальной головной катушки.

2.2.1. МРТ-оценка признаков ЦМА в соответствии с критериями STRIVE

МРТ-сканирование головного мозга включало в себя режимы для оценки признаков ЦМА в соответствии с критериями STRIVE [Wardlaw J.M. et al., 2013].

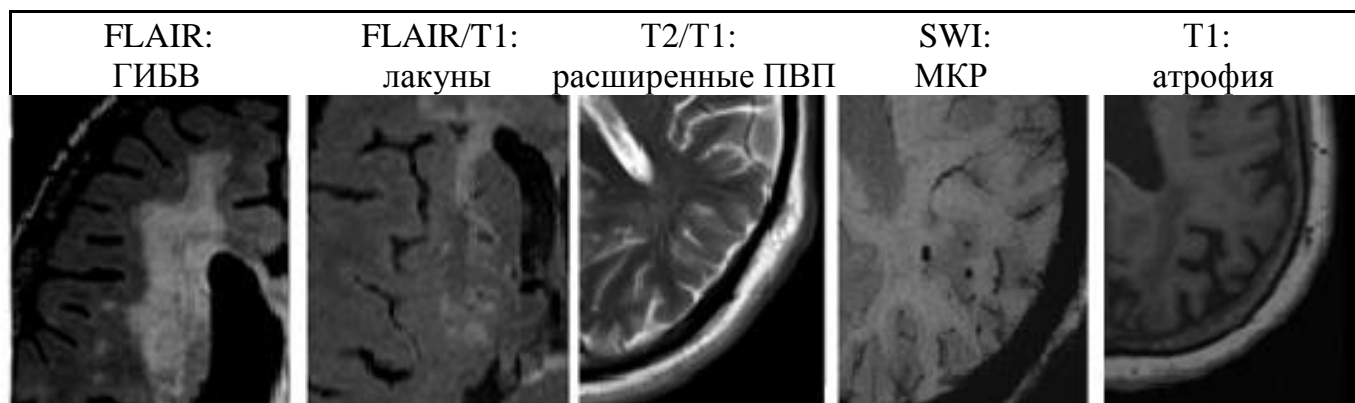
1. Режим T2-взвешенных изображений выполнялся в аксиальной плоскости. Срезы были параллельны линии, проводимой между нижним краем гипофиза и дном четвертого желудочка. Использовалась импульсная последовательность турбо-спиновое эхо: TR 4000 мс; TE 118 мс; толщина среза 5,0 мм; межсрезовой интервал 1,5 мм; количество срезов – 22; поле обзора 220x220 мм, матрица 320x320 пикселей, продолжительность: 2 минуты 2 секунд.

2. 3D-T1 градиентное эхо (T1-MPR) с получением набора из 176 сагиттальных срезов, покрывающих весь объем вещества мозга, с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях, объемной реконструкции вещества головного мозга. Параметры сканирования составили: TR=1900 мс, TE=2,47 мс, толщина среза 1,0 мм, поле обзора 250x250 мм, матрица 256x246 пикселей, время исследования: 4 минуты 18 секунд.

3. 3D Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging (3D-FLAIR) с получением набора из 160 сагиттальных срезов, покрывающих весь объем вещества мозга, с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях, объемной реконструкции вещества головного мозга. Параметры сканирования составили: TR=6000 мс, TE=395 мс, толщина среза 1.0 мм, поле обзора 250x250 мм, матрица 256x258 пикселей, время исследования: 7 минут 12 секунд.

4. Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВИ) в аксиальной проекции (TR=6600 мсек, TE=100 мсек, 25 срезов, толщина среза 4 мм, b-фактора = 0 и 1000 с/мм², 3 направления диффузии; продолжительность: 2 минуты 4 секунды).

5. Режим изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (Susceptibility weighted imaging, SWI) с получением 88 аксиальных срезов фазовых и магнитудных изображений с толщиной среза 1,2 мм, а также mIP-изображений (minimum intensity projection, проекции минимальных интенсивностей) с толщиной среза 9,6 мм. Параметры сканирования составили: TR=28 мс, TE=20 мс, поле обзора 179x230 мм, матрица 448x297 пикселей, время исследования: 7 минут 50 секунд. Анализ изображений проводился при помощи программы для работы с медицинскими изображениями RadiAnt DICOM Viewer, version 3.0.2 (<https://radiantviewer.com/>).

**ГИБВ:**

I. По стадиям Fazekas: нет ГИБВ, F1 – единичные очаги, F2 – единичные и частично сливные очаги, F3 – сливные очаги [Fazekas F. et al., 1987; Pantoni L. et al., 2004].

II. По долям/отделам белого вещества (БВ) [Kim K.W. et al., 2008] по 4-х балльной системе выраженности в передней лобной, задней лобной, теменно-височной и затылочной областях, отдельно в:

- 1) юкстакортикальном БВ (до 4 мм от границы кора-БВ): нет/ <5/ 5-10/ >10 и сливные зоны;
- 2) перивентрикулярном БВ (до 13 мм от стенки желудочков): нет/ небольшие «шапочки» у рогов боковых желудочков/ по типу «галло»/ выраженная сливная с переходом на глубокое БВ;
- 3) глубоком БВ (между юкстакортикальным и перивентрикулярным БВ): нет/ единичные очаги/ частично сливные очаги/ сливные очаги.

III. Измерение объемов FLAIR-ГИБВ (программа LST version 1.2.3 [Schmidt et al., 2012] пакета программ SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), ITK-SNAP, Version 3.6.0 (<http://itksnap.org>)).

Лакуны: отдельно в подкорковых структурах, БВ полушарий мозга в категориях: нет/ <5/ 5-10/ >10.

Расширенные ПВП: отдельно в семиовальных центрах, подкорковых структурах по количеству в категориях – нет/ <5/ 5-10/ >10 и выраженности – нет/ 1 мм/ 2 мм/ 3 мм/ 4 мм и более.

МКР: отдельно в юкстакортиальном БВ, глубоком БВ, перивентрикулярном БВ и в подкорковых структурах по категориям нет/ <5/ 5-10/ >10.

Наружная атрофия оценивается по расширению субарахноидальных пространств: норма/ раскрытие борозд/ снижение объема извилин/ атрофия извилин по типу «лезвия ножа» (шкала общей атрофии коры, Pasquier F. et al., 1997).

Рисунок 4. Схема исследования МРТ-признаков ЦМА (STRIVE, 2013) по соответствующим им основным МРТ-режимам, принципы оценки МРТ-признаков по локализации и выраженности.

На рисунке 4 приведена схема исследования МРТ-признаков ЦМА (STRIVE, 2013) по соответствующим им основным МРТ-режимам, принципы оценки МРТ-признаков по локализации и выраженности. Учитывались лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), микрокровоизлияния (МКР), периваскулярные пространства (ПВП), атрофия мозга. У всех обследуемых отсутствовали данные за *острые и подострые лакунарные инфаркты* по данным ДВИ, в связи с чем данный признак ЦМА далее не обсуждается.

Лакуны определялись на T1-взвешенных изображениях и FLAIR-изображениях как полости диаметром до 15 мм, заполненные ЦСЖ и окруженные перифокальной зоной глиоза. Оценивалось их количество в подкорковых структурах, белом веществе полушарий большого мозга, стволе и мозжечке по категориям 0/ <5/ 5-10/ >10 лакун, результаты представлялись отдельно для каждого из выделенных регионов.

ГИБВ всего мозга определялась в режимах T2-взвешенных изображений и FLAIR по модифицированной шкале Fazekas (F): F0 – отсутствие ГИБВ, F1 – единичные очаги, F2 – наличие как единичных, так и частично сливных очагов, F3 – сливные очаги [Fazekas F. et al, 1987; Pantoni L. et al., 2004] (рисунок 5).

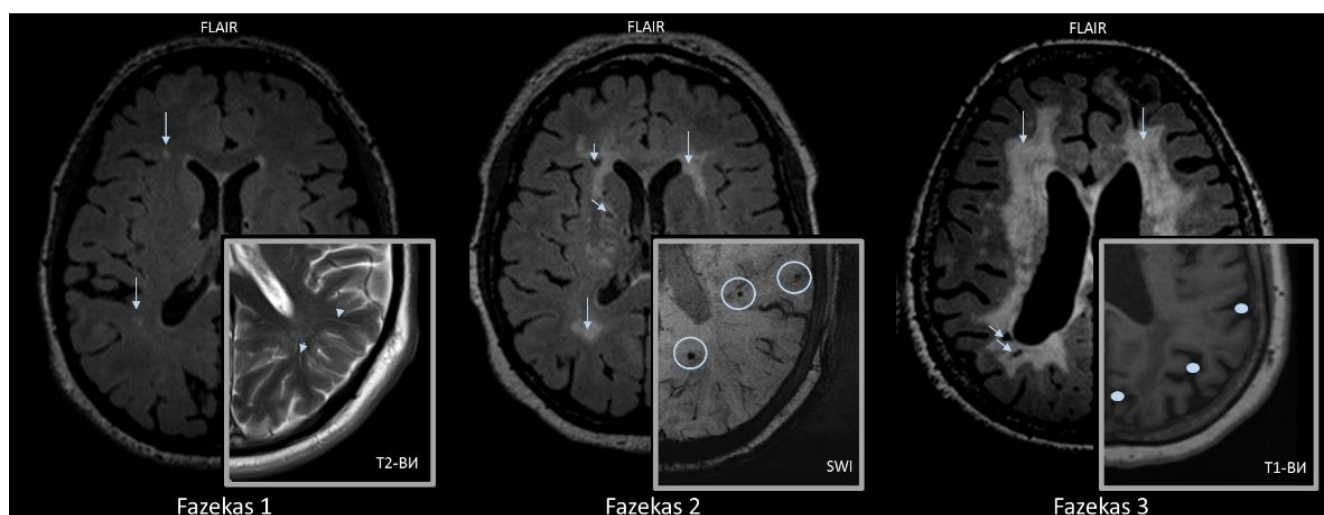


Рисунок 5. Выраженность ГИБВ по модифицированной шкале Fazekas (Fazekas et al., 1987; Pantoni L. et al., 2004). МРТ признаки ЦМА: ГИБВ – стрелки, лакуны – короткие стрелки, ПВП – треугольники, МКР – кружки, расширение САП (наружная атрофия) – точки.

Дополнительно ГИБВ оценивалась в отдельных анатомических областях (рисунок 6): передних (префронтальная область) и задних отделах (премоторная и моторная область) лобных долей, а также в теменных, височных, затылочных долях, в подкорковых структурах. Границей между передними и задними отделами лобных долей служила линия, соединяющая наиболее латеральные отделы прецентральных борозд обоих полушарий, проходящая на уровне верхних отделов тел боковых желудочков. Используемые границы других долей соответствовали общепринятым. В выделенных анатомических областях полушарий ГИБВ определялась отдельно по зонам – в юстакортикальном БВ (до 4 мм от границы кора-белое вещество), перивентрикулярном БВ (до 13 мм от стенки боковых желудочков) и глубоком БВ (зона между перивентрикулярным и юстакортикальным БВ) [Kim K.W. et al., 2008]. Соответствующая данным зонам ГИБВ была обозначена соответственно юГИБВ, пГИБВ, гГИБВ. В каждой из выделенных зон выраженность ГИБВ оценивалась по четырехбальной шкале: пГИБВ – отсутствие/небольшие «шапочки» у рогов боковых желудочков/по типу гало/выраженная сливная с переходом на глубокое белое вещество; гГИБВ – отсутствие/единичные очаги/частично сливные очаги/сливные очаги), юГИБВ и подкорковая – 0/ <5/ 5-10/ >10 и сливные зоны. Дополнительно проводилось измерение объемов FLAIR-ГИБВ как для всего мозга, так и указанных выше отдельных анатомических областей. С этой целью 3D-FLAIR изображения приводились к единому стереотаксическому пространству (программа LST version 1.2.3 [Schmidt et al., 2012] пакета программ SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)) и далее последовательно осуществлялась сегментация ГИБВ, проверялась правильность сегментации и при необходимости ее мануальная коррекция в программе ITK-SNAP, Version 3.6.0 (<http://itksnap.org>), после чего в этой же программе по наложенным маскам подсчитывались объемы ГИБВ всего головного мозга и каждой из выделенных анатомических областей.

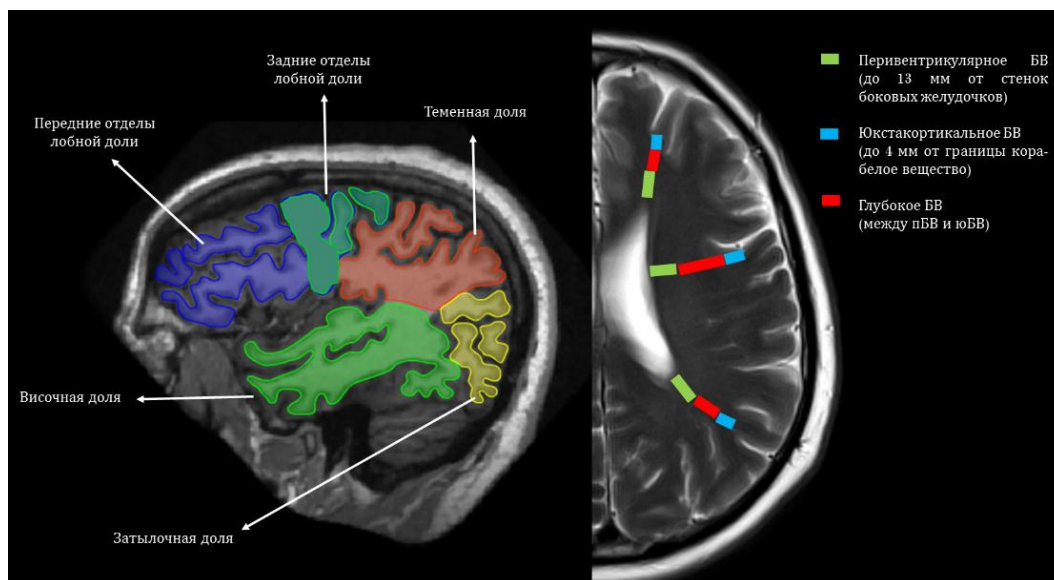


Рисунок 6. Анатомические области (слева) и отделы белого вещества (справа), для которых проводился анализ ГИБВ.

МКР определялись в режиме SWI. Учитывалось их количество по категориям 0/≤5/5-10/>10 отдельно в юстакортикальном БВ, глубоком БВ, перивентрикулярном БВ и в подкорковых структурах.

Атрофия вещества головного мозга определялась по степени расширения САП. Они оценивались для отдельных областей полушарий головного мозга по критериям шкалы общей атрофии коры (GCA - global cortical atrophy) – норма/ раскрытие борозд/ снижение объема извилин/ атрофия извилин по типу лезвия ножа [Pasquier F. et al., 1997].

Для оценки величины желудочков мозга рассчитывались вентрикуло-краниальные коэффициенты (ВКК) на уровне нескольких осей, проведенных через желудочки мозга. ВКК1 (коэффициент передних рогов боковых желудочков) – максимальное расстояние между латеральными контурами передних отделов передних рогов боковых желудочков к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа; ВКК2 (коэффициент тела желудочков) – ширина боковых желудочков на уровне головок хвостатых ядер к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа; ВКК3 (коэффициент третьего желудочка) – ширина третьего желудочка к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа [Губский Л. и соавт., 1994]. Был также использован предложенный нами коэффициент задних рогов боковых

желудочков – ВКК 4, соответствующий отношению максимального расстояния между латеральными контурами задних рогов боковых желудочков к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа.

Дополнительно методом воксельной морфометрии (VBM, voxel-based morphometry) [Ashburner J. et al., 2000] проводился расчет объема вещества головного мозга (total brain volume, TBV) и ЦСЖ (cerebrospinal fluid, CSF). При использовании пакета программ SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) проводилась последовательно сегментация T1-mpr изображений головного мозга пациентов на вещество головного мозга и ЦСЖ, загрузка отсегментированных изображений в программу ITK-SNAP, Version 3.6.0 (<http://itksnap.org>), полуавтоматический расчет объема вещества головного мозга, боковых желудочков, общего объема всех САП, а также их отношений к общему интракраниальному объему (total intracranial volume, TIV) для нивелирования индивидуальных различий.

ПВП оценивались в семиовальных центрах и подкорковых структурах по количеству в категориях 0/ <5/ 5-10/ >10 и выраженности - отсутствие/ 1мм/ 2мм/ 3мм/ единичные 4 мм и более.

2.2.2. ФК-MPT в оценке кровотока и ликворотока

Для оценки кровотока и ликворотока на различных уровнях использовалась **методика фазово-контрастной МР-томографии (2D fast cine phase-contrast MRI)**. При сборе данных осуществлялась ретроспективная синхронизация с использованием датчика периферического пульса. Сердечный цикл охватывался за 32 кадра. Параметры сканирования составляли: TR=28,7 мс, TE=8 мс, толщина среза 5,0 мм, поле обзора 101x135 мм, матрица 256x192 пикселей, number of excitations (averages, число возбуждений) = 1, V_{enc} (velocity encoding value, значение скорости кодирования) для ликворотока составило от 5 до 20 см/сек, для кровотока – от 60 до 80 см/сек. Плоскость среза была ориентирована строго перпендикулярно направлению кровотока во внутренних сонных и позвоночных артериях, а также во внутренних яремных венах на шейном уровне (уровень С2-С3 позвонков),

направлению ликворотока в дуральном мешке на уровне С2-С3 позвонков, на уровне водопровода мозга, а также перпендикулярно кровотоку в прямом и верхнем сагиттальном синусах (Приложение 4). Время исследования зависело от частоты сердечных сокращений у каждого из пациентов и варьировалось от 15 до 20 минут.

Последующая обработка изображений осуществлялась с помощью программы Bio Flow Image, Flow Analysis Software, Version 04.12.16, <http://tidam.fr/>. Программа использует быстрый и воспроизводимый полуавтоматический метод сегментации ликворотока или кровотока в зоне интереса с расчетом показателей объёмного кровотока во внутренних сонных и позвоночных артериях, которые были суммированы с получением показателя церебрального артериального кровотока (total arterial blood flow, tABF) (мл/мин). Сумма объёмного кровотока по внутренним яремным венам составила показатель венозного оттока (internal jugular venous blood flow, ijVBF) (мл/мин). Также с помощью программы Bio Flow Image были рассчитаны показатели: венозного кровотока по верхнему сагиттальному синусу (superior sagittal sinus venous blood flow, sssVBF) (мл/мин), прямому синусу (straight sinus venous blood flow, stVBF) (мл/мин), значения ударного объёма ликвора (aqueduct liquor flow, aqLF) ($\text{мм}^3/\text{с}$), а также площадь водопровода мозга (Saq) (мм^2) (рисунки 7, 8).

Индекс артериальной пульсации (pulsatility index, Pi) использовался для оценки упруго-эластических свойств (жёсткости) артериальной сосудистой стенки по формуле: $Pi = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\text{mean}}$, где V_{mean} – это среднее значение кровотока в течение сердечного цикла, V_{\max} , V_{\min} – максимальные и минимальные значения кровотока, соответственно (рисунок 9).

Индекс интракраниального комплаенса (Index of intracranial compliance, ICC) рассчитывался как отношение ударного объёма ликвора ($\text{мм}^3/\text{с}$) на уровне водопровода мозга к артериальному пульсовому объёму ($\text{мм}^3/\text{с}$), где артериальный пульсовый объём представляет собой площадь под кривой артериального кровотока выше среднего значения кровотока в течение сердечного цикла (рисунок 9). Повышение данного индекса отражает снижение внутричерепного комплаенса.

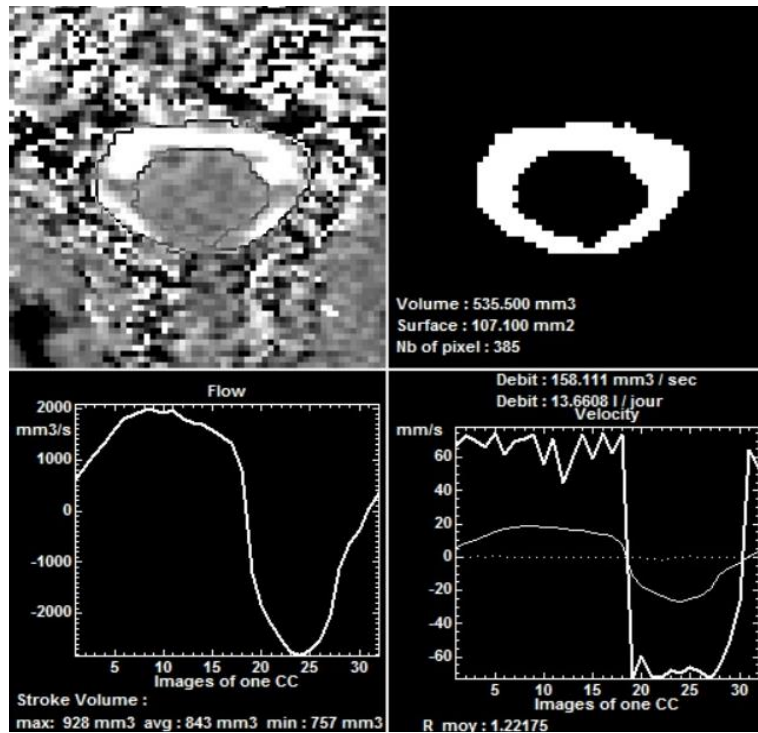


Рисунок 7. Интерфейс программы Bio Flow Image. В выбранной зоне интереса на уровне С2-С3 позвонков программа осуществляет автоматическую сегментацию «движущихся» пикселей (верхние картинки). В дальнейшем производится расчёт ударного объема ликвора в зоне интереса. Цифровые показатели экспортируются в отдельный файл.

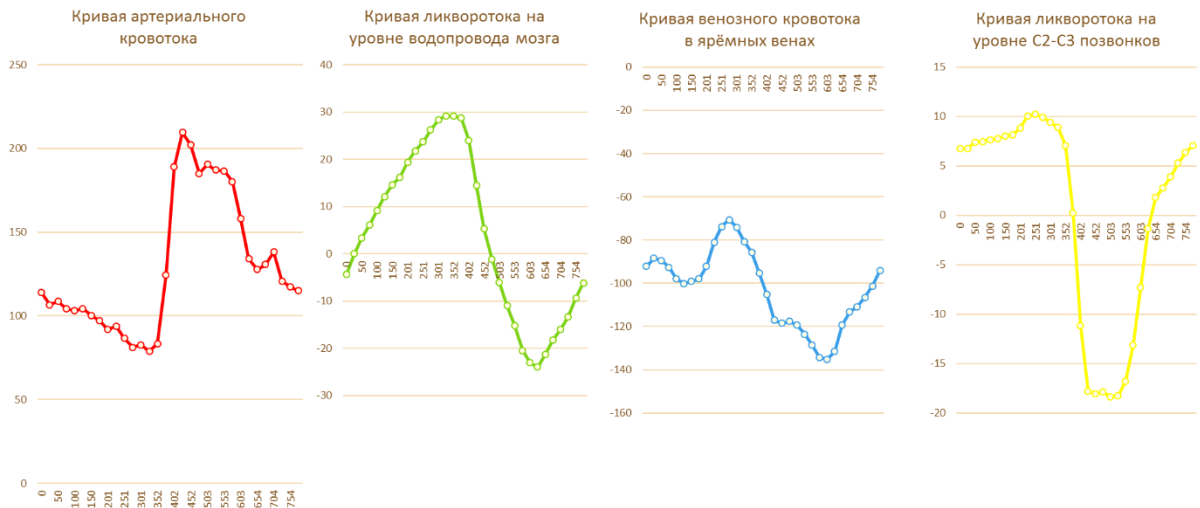


Рисунок 8. Кривые показателей кровотока и ликворотока, построенные по данным программы Bio Flow Image.

Кривая артериального кровотока



Рисунок 9. Кривая артериального кровотока пациента из группы контроля. Расчёт индекса артериальной пульсации (P_i) осуществлялся по следующей формуле: $(V_{max} - V_{min}) / V_{mean}$, где V_{max} , V_{min} – максимальные и минимальные значения кровотока, соответственно. Горизонтальная линия представляет собой среднее значение кровотока в течение сердечного цикла (V_{mean}). Площадь под кривой выше данной линии отражает артериальный пульсовый объем ($\text{мм}^3/\text{с}$).

2.2.3. Методика оценки объёма венозных вокселей с использованием изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI)

МР-изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости, также обрабатывались для расчёта объёма венозных вокселей в зонах поверхностного и глубокого венозного оттока. Для этого SWI изображения приводились к единому стереотаксическому пространству MNI (Monreal neurological institute) в программе SPM 8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), после чего в программе Multivox Dicom Viewer, version 5.0 (<https://multivox.ru/>) [Архипов И.В. и соавт., 2014] на нормализованные SWI изображения каждого пациента накладывали маски зон поверхностного и глубокого венозного оттока, предварительно созданные на базе ITK-SNAP, Version 3.6.0 (<http://itksnap.org>), и рассчитывали общий объём венозных вокселей в каждой из масок (рисунок 10).

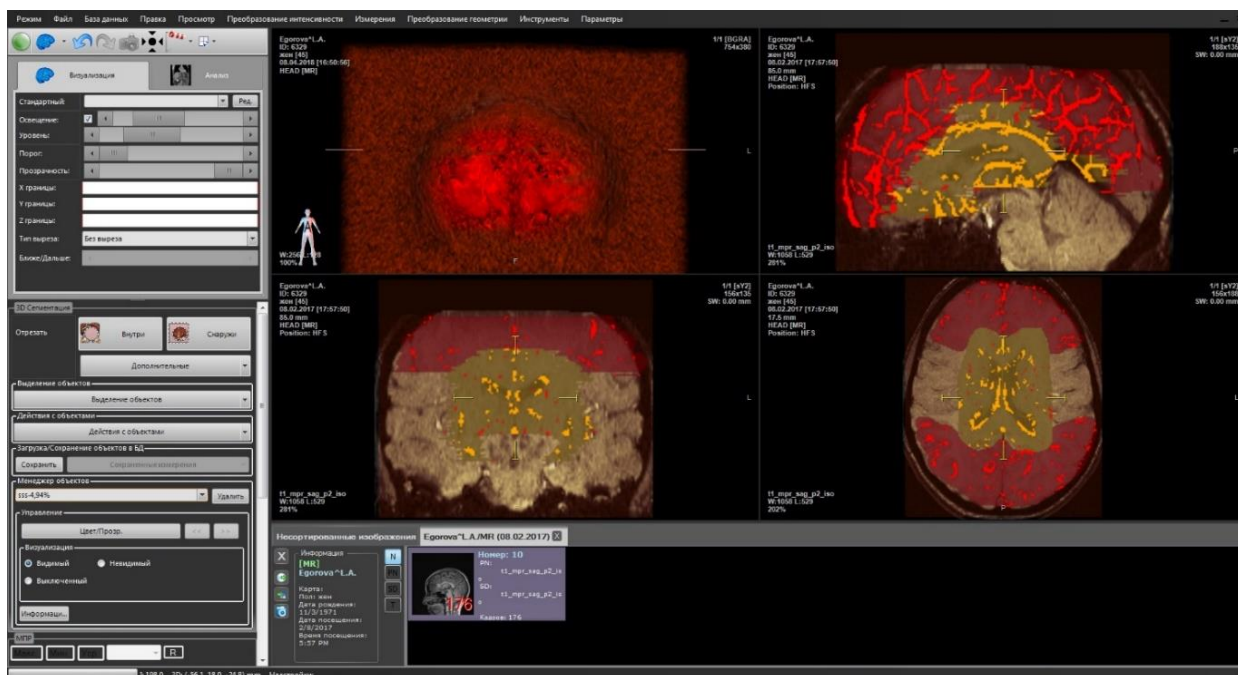


Рисунок 10. Интерфейс программы Multivox, на котором отображены зоны глубокого и поверхностного венозного оттока.

2.3. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 23.0. Основой описательной статистики для нормально распределенных количественных переменных были среднее \pm стандартное (среднеквадратическое) отклонение, для количественных переменных распределение которых не соответствовало нормальному – медиана и 1-й, 3-й квартили, для категориальных и порядковых переменных – частота и доля (%). Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. В случае зависимой переменной количественного типа для оценки влияния независимой качественной переменной использовали одномерный дисперсионный анализ ANOVA с последующим попарным сравнением (между уровнями группирующей переменной) с поправкой по методу наименьшей значимой разности (НЗР). В случае зависимой переменной качественного типа сравнение выполняли в таблицах сопряженности методом Хи-квадрат или точным критерием Фишера (если хотя бы одно ожидаемое число в ячейках таблицы оказывалось менее 5). Корреляции количественных переменных между собой оценивали методом Пирсона, с оценкой значимости корреляции.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика больных с ЦМА и лиц группы контроля

В таблице 3 приведены демографические данные, основные сосудистые факторы риска у больных с ЦМА и лиц группы контроля. Больные основной и контрольной групп не различались по полу и возрасту. Статистически значимые различия были определены в отношении АГ ($p < 0,001$) – в группе больных с ЦМА преобладала тяжелая степень АГ, а в группе контроля – отсутствие АГ или легкие формы. Также больные с ЦМА и группа контроля отличались по наличию сахарного диабета ($p = 0,022$). Достоверных различий в значениях ИМТ, а также в наличии такого фактора риска как курение не выявлено.

Таблица 3. Общая характеристика обследованных больных с ЦМА и лиц группы контроля по полу, возрасту, основным сосудистым факторам риска (mean±SD, частота/доля, %).

Показатели	Больные с ЦМА (n=96)	Контроль (n=23)	p
Возраст (годы)	60,91±6,57	59,13±6,56	0,615
Пол			0,814
мужской	32 (33,3%)	8 (34,8%)	
женский	64 (66,7%)	15 (65,2%)	
АГ			<0,001
нет	14 (14,6%)	13 (56,6%)	
1 степень	9 (9,4%)	5 (21,7%)	
2 степень	20 (20,8%)	4 (17,4%)	
3 степень	53 (55,2%)	1 (4,3%)	
Сахарный диабет	17 (17,7%)	0 (0%)	0,022
Гиперхолестеринемия	38 (39,6%)	нд	-
Индекс массы тела	28,85±4,28	27,91±4,32	0,617
Курение	25 (26%)	7 (30,4%)	0,440

В таблице 4 приведена характеристика основных неврологических проявлений у обследованных больных ЦМА. Среди обследованных больных с ЦМА только у 20 (20,8%) в анамнезе имелись указания на перенесенные НМК,

верифицированные наличием лакунарных инфарктов и лакун при МРТ головного мозга. В иных случаях течение было безинсультным и характеризовалось постепенным нарастанием неврологических проявлений. Среди обследованных больных нарушения ходьбы отсутствовали у 37 (38,5%), были обусловлены гемипарезами вследствие развития лакунарных инсультов у 8 (8,3%) больных или нарастали постепенно у 51 (53%) больного. Среди последних нарушения ходьбы были лёгкими у 26 (27,1%), умеренными – у 11 (11,6%), выраженными – у 12 (12,5%) и грубыми – у 2 (2,1%) больных. Нарушение функции тазовых органов отсутствовали у 61 (63,6%) больных, носили характер учащенного мочеиспускания у 20 (20,8%) больных и недержания у 15 (15,6%) больных.

Таблица 4. Основные неврологические проявления у больных с ЦМА.

Неврологические синдромы	n (%)
<i>Перенесенные НМК</i>	20 (20,8%)
<i>Нарушения ходьбы</i>	
Нет	37 (38,5%)
Гемипарезы	8 (8,3%)
Не связанные с гемипарезом:	51 (53,2%)
легкие	26 (27,1%)
умеренные	11 (11,5%)
выраженные:	12 (12,5%)
лобно-мозжечковый тип	9 (9,4%)
лобно-подкорковый тип	3 (3,1%)
грубые	2 (2,1%)
<i>Тазовые нарушения</i>	
нет	61 (63,6%)
учащение мочеиспускания	20 (20,8%)
недержание мочи	15 (15,6%)

В таблице 5 приведены результаты оценки тяжести КР и основных когнитивных функций. Среди обследованных больных с ЦМА тяжесть КР по шкале MoCA и независимости в повседневной деятельности была представлена субКР – у 35 (36,5%), УКР – у 46 (47,9%) и деменцией – у 15 (15,6%) пациентов. Умеренные дисрегуляторные нарушения (по тесту ТМТ В-А) наблюдались у 19

(19,8%), выраженные – у 32 (33,4%) больных. Умеренные нарушения памяти выявлены у 24 (25,0%), выраженные – у 23 (23,9%) больных.

Таблица 5. Когнитивные расстройства у больных с ЦМА.

	<i>n (%)</i>
Тяжесть КР	
субКР	35 (36,5%)
УКР	46 (47,9%)
деменция	15 (15,6%)
Дисрегуляторные нарушения (по тесту ТМТ В-А)	
Нет	45 (46,8%)
Умеренные	19 (19,8%)
Выраженные	32 (33,4%)
Нарушения памяти (тест «Заучивание 10 слов», отсроченное воспроизведение)	
Нет	49 (51,1%)
Умеренные	24 (25,0%)
Выраженные	23 (23,9%)

3.2. Церебральный артериальный кровоток и индекс артериальной пульсации при артериальной гипертензии разной тяжести у больных ЦМА

Поскольку АГ является основным фактором риска ЦМА, уточнялось её влияние на изменение tABF и Pi. В таблице 6 приведены средние значения tABF и Pi, а также значимость их различий (p) между группами с разной степенью АГ по данным однофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Таблица 6. Средние tABF и Pi и значимость их различий (p) у больных с разной тяжестью АГ (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, p<0,05).

Степень АГ	tABF (мл/мин)	p	Pi	p
Отсутствие АГ	602,96±118,75	0,002	0,93±0,14	0,001
1 степень	542,93±117,75		1,03±0,23	
2 степень	533,68±101,98		1,05±0,16	
3 степень	480,90±128,20		1,20±0,32	

При последующем апостериорном попарном сравнении средних по методу наименьшей значимой разности (НЗР) статистически значимыми оказались различия $tABF$ в группе АГ 3 степени по сравнению с группой без АГ ($p=0,001$), а Pi в группе АГ 3 степени по сравнению с группами без АГ ($p=0,001$), АГ 1 степени ($p=0,039$) и АГ 2 степени ($p=0,039$) (рисунок 11).

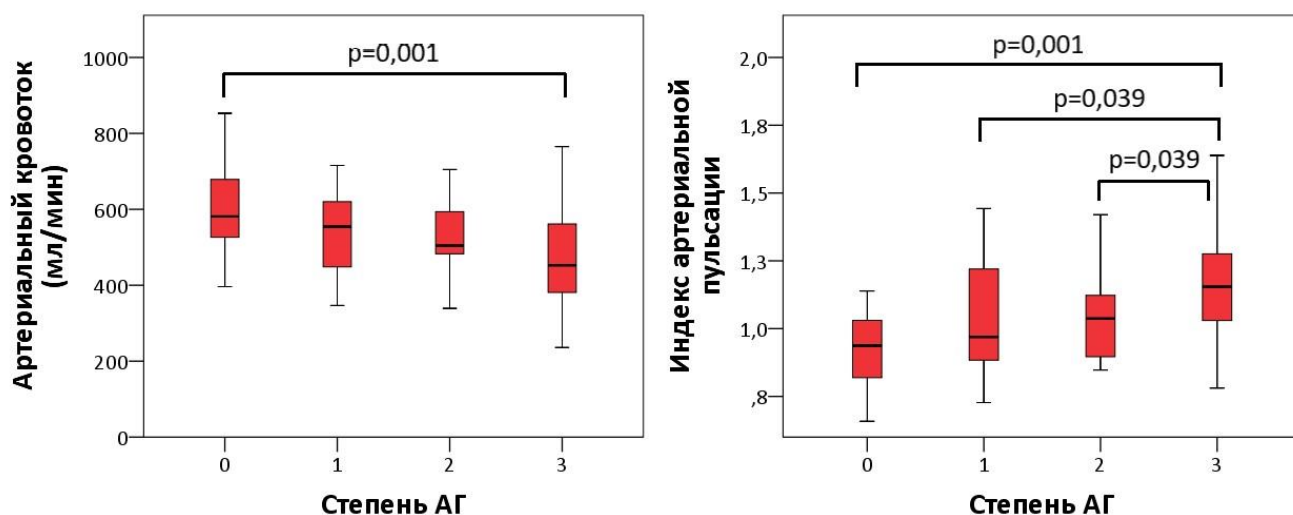


Рисунок 11. Сравнение $tABF$ и Pi при АГ разной степени тяжести.

3.3. Церебральный кровоток и ликвороток при когнитивных расстройствах у больных с ЦМА

В таблице 7 приведены полученные при однофакторном дисперсионном анализе ANOVA различия (p) показателей церебрального кровотока и ликворотока между контролем и группами больных с разной тяжестью КР, нарушений управляющих функций мозга (по тесту ТМТ В-А) и памяти (по тесту «Заучивание 10 слов», отсроченное воспроизведение).

Для сравнений, показавших достоверные различия в показателях кровотока и ликворотока между контролем и группами больных, были проведены апостериорные попарные сравнения средних значений по методу НЗР. В таблице 8 приведен сравнительный анализ показателей артериального кровотока и ликворотока между группами больных с разной тяжестью КР и контролем [контроль (0), субъективные КР (1), УКР (2) и деменция (3)].

Таблица 7. Значимые различия (p) показателей кровотока и ликворотока между контролем и группами больных с разной тяжестью КР и нарушений КФ (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, $p < 0,05$).

Показатели	Тяжесть КР	Тест «Заучивание 10 слов» Лурии	Тест ТМТ В-А
tABF	0,032	0,172	0,003
Pi	0,001	0,026	0,001
ijVBF	0,384	0,305	0,098
stVBF	0,148	0,061	0,001
sssVBF	0,202	0,099	0,009
aqLF	0,001	0,002	0,115
Saq	0,001	0,001	0,010
ICC	0,001	0,001	0,057
cervLF	0,676	0,751	0,097

Таблица 8. Сравнительный анализ показателей церебрального артериального кровотока и ликворотока между группами больных с разной тяжестью КР и контролем (апостериорные сравнения средних по методу НЗР).

Показатели	Контроль (0)	Субъективные КР (1)	УКР (2)	Деменция (3)	p post-hoc
tABF, мл/мин	557,49± 113,81	571,45± 125,49	495,1± 128,7	481,63± 119,48	группы 1-2 0,013 группы 1-3 0,031
Pi	1,011± 0,205	0,960± 0,144	1,163± 0,318	1,239± 0,287	группы 0-3 0,016 группы 1-2 0,001 группы 1-3 0,001
AqLF, мкл/с	46,06± 17,16	58,01± 22,97	68,23± 45,60	127,38± 87,64	группы 0-3 0,001 группы 1-3 0,001 группы 2-3 0,001
Saq, мм ²	6,24± 1,24	7,28± 2,28	7,97± 2,77	11,81± 5,17	группы 0-2 0,049 группы 0-3 0,001 группы 1-3 0,001 группы 2-3 0,001
ICC	4,98± 1,80	6,32± 2,80	7,05± 3,01	13,00± 8,61	группы 0-3 0,001 группы 1-3 0,001 группы 2-3 0,001

При апостериорном попарном сравнении средних по методу НЗР выявлено статистически значимое повышение Pi, aqLF, Saq, ICC в группе деменции по сравнению с контролем. Данные показатели статистически значимо различались и

между группами больных с разной тяжестью КР. tABF снижался по мере нарастания КР, имел статистически значимые различия между группами больных с разной тяжестью КР, но не с контролем.

В таблице 9 приведен сравнительный анализ показателей кровотока и ликворотока, показавших статистически значимые различия при проведении однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, между группами больных с разной тяжестью нарушений памяти (по тесту «Заучивание 10 слов» Лурия, отсроченное воспроизведение) и контролем [контроль (0), норма (1), умеренное (2) и выраженное (3) нарушение].

Таблица 9. Сравнительный анализ показателей церебрального кровотока и ликворотока между группами больных с разной тяжестью нарушений памяти (тест «Заучивание 10 слов» Лурия, отсроченное воспроизведение) и контролем (апостериорные сравнения средних по методу НЗР).

Показатели	Контроль (0)	Норма (1)	Умеренное нарушение (2)	Выраженное нарушение (3)	p post-hoc
Pi	1,011± 0,205	1,023± 0,270	1,170± 0,226	1,205± 0,316	группы 0-3 0,032 группы 1-3 0,016
AqLF, мкл/с	46,06± 17,16	57,13± 21,73	80,46± 59,99	109,89± 86,23	группы 0-3 0,001 группы 1-3 0,001
Saq, мм ²	6,24± 1,24	7,51± 2,52	8,31± 3,01	10,44± 5,00	группы 0-3 0,001 группы 1-3 0,001 группы 2-3 0,040
ICC	4,98± 1,80	6,12± 2,54	7,99± 3,49	11,63± 8,25	группы 0-3 0,001 группы 1-3 0,001 группы 2-3 0,042

При апостериорном попарном сравнении средних по методу НЗР выявлено достоверное повышение Pi, aqLF, Saq, ICC в группе выраженного нарушения памяти по тесту «Заучивание 10 слов» Лурия по сравнению с группами контроля и субКР, а Saq, ICC – и с УКР.

В таблице 10 приведен сравнительный анализ показателей церебрального кровотока и ликворотока, показавших статистически значимые различия при

проведении однофакторного дисперсионного анализа ANOVA между группами больных с разной тяжестью дисрегуляторных нарушений (по тесту ТМТ В-А) и контролем [контроль (0), норма (1), умеренное (2) и выраженное (3) нарушение].

Таблица 10. Сравнительный анализ показателей церебрального кровотока и ликворотока между группами больных с разной тяжестью дисрегуляторных нарушений (по тесту ТМТ В-А) и контролем (апостериорные сравнения средних по методу НЗР).

Показатели	Контроль (0)	Норма (1)	Умеренное нарушение (2)	Выраженное нарушение (3)	p post-hoc
tABF, мл/мин	557,49± 113,81	571,56± 110,35	483,95± 121,31	459,91± 141,34	группы 0-3 0,013 группы 1-3 0,001
Pi	1,011± 0,205	0,984± 0,161	1,117± 0,205	1,275± 0,375	группы 0-3 0,001 группы 1-3 0,001
stVBF, мл/мин	98,40± 19,93	99,71± 22,38	90,85± 16,96	73,24± 20,01	группы 0-3 0,001 группы 1-3 0,001 группы 2-3 0,016
sssVBF, мл/мин	281,25± 58,59	269,44± 59,58	247,70± 54,99	223,37± 62,91	группы 0-3 0,003 группы 1-3 0,004
Saq, мм ²	6,24± 1,24	7,57± 2,18	7,72± 2,79	9,56± 4,86	группы 0-3 0,001 группы 1-3 0,015

При апостериорном попарном сравнении средних по методу НЗР выявлено статистически значимое снижение tABF, stVBF, sssVBF и статистически значимое повышение Pi и Saq в группе с выраженными дисрегуляторными нарушениями (по тесту ТМТ В-А) по сравнению с группами контроля и субКР, а sssVBF – и с УКР.

Уточненное при однофакторном дисперсионном анализе ANOVA влияние изменений в кровотоке и ликворотоке на развитие КР было проверено корреляционным анализом по методу Пирсона.

Результаты проведенного корреляционного анализа по методу Пирсона представлены в таблице 11.

Таблица 11. Корреляции показателей церебрального кровотока и ликворотока с количеством баллов по шкале MoCA и когнитивным тестам (* $p < 0,05$).

	tABF	Pi	ijVBF	sssVBF	stVBF	aqLF	Saq	ICC
MoCA	0,383*	-0,416*	0,195	0,202*	0,231*	-0,253*	-0,384*	-0,265*
Заучивание 10 слов, отсроченное воспроиз.	0,280*	-0,258*	0,161	0,199*	0,285*	-0,305*	-0,317*	-0,347*
TMT B-A	-0,348*	0,424*	-0,192	-0,241*	-0,394*	0,408*	0,492*	0,421*

В отношении всех исследуемых показателей кровотока и ликворотока кроме ijVBF выявлены статистически значимые умеренные и слабые корреляции, свидетельствующие о связи изменений как кровотока, так ликворотока с общим когнитивным уровнем, дисрегуляторными нарушениями и, в меньшей степени, нарушениями памяти.

3.4. Церебральный кровоток и ликвороток при нарушениях ходьбы, не связанных с гемипарезом, у больных с ЦМА

Полученные при однофакторном дисперсионном анализе ANOVA различия показателей церебрального кровотока и ликворотока между группами больных с нарушениями ходьбы, не связанными с гемипарезом, и контролем приведены в таблице 12.

Таблица 12. Значимость различий (p) показателей церебрального кровотока и ликворотока между группами больных с нарушениями ходьбы и контролем (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA).

Показатели	p
tABF	0,087
Pi	0,010
ijVBF	0,064
stVBF	0,022
sssVBF	0,009
aqLF	0,056
Saq	0,001
ICC	0,011
cervLF	0,515

Как видно из таблицы 12, имелись статистически значимые различия в P_i , $stVBF$, $sssVBF$ и Saq , ICC между группами больных с разной тяжестью нарушений ходьбы и контролем. Для сравнений, показавших достоверные различия, были проведены апостериорные попарные сравнения средних значений по методу НЗР.

В таблице 13 приведен сравнительный анализ показателей кровотока и ликворотока апостериорным попарным сравнением средних по методу НЗР между группами больных с разной тяжестью нарушений ходьбы и контролем [контроль (0), отсутствие нарушений ходьбы (1), легкие нарушения ходьбы (2), умеренные нарушения ходьбы (3), выраженные и грубые нарушения ходьбы (4)].

Таблица 13. Сравнительный анализ показателей церебрального кровотока и ликворотока между группами больных с разной тяжестью нарушений ходьбы и контролем (апостериорные сравнения средних по методу НЗР).

Показатели	Контроль (0)	Нарушения ходьбы				p post-hoc
		Нет (1)	Легкие (2)	Умеренные (3)	Выраженные и грубые (4)	
P_i	1,011± 0,205	0,991± 0,203	1,136± 0,315	1,066± 0,262	1,280± 0,319	группы 0-4 0,006 группы 1-2 0,041 группы 1-4 0,001
$stVBF$, мл/мин	98,40± 19,93	96,13± 22,17	93,70± 26,10	84,85± 32,63	73,15± 15,44	группы 0-4 0,003 группы 1-4 0,003 группы 2-4 0,011
$sssVBF$, мл/мин	281,25± 58,59	260,90± 61,95	265,57± 59,41	261,98± 75,23	201,09± 55,77	группы 0-4 0,001 группы 1-4 0,003 группы 2-4 0,003
Saq , мм ²	6,24± 1,24	7,42± 2,56	7,50± 2,16	8,90± 4,69	11,53± 5,41	группы 0-4 0,001 группы 1-4 0,001 группы 2-4 0,001
ICC	4,98± 1,80	6,44± 2,37	6,90± 4,14	8,74± 5,38	12,07± 8,32	группы 0-4 0,001 группы 1-4 0,003 группы 2-4 0,008

Выявлено статистически значимое снижение $stVBF$, $sssVBF$, повышение Saq , ICC в группе выраженных и грубых нарушений ходьбы по сравнению с контролем, группами больных с легкими нарушениями ходьбы и без нарушений ходьбы.

Отмечено статистически значимое повышение P_i в группе выраженных и грубых нарушений ходьбы по сравнению с контролем и группой больных с отсутствием нарушений ходьбы, а также повышение P_i в группе легких – по сравнению с группой больных с отсутствием нарушений ходьбы.

3.5. МРТ-признаки церебральной микроангиопатии

3.5.1. Характеристика МРТ-признаков ЦМА

Гиперинтенсивность белого вещества

Все больные по выраженности ГИБВ были разделены в соответствии с модифицированной шкалой Fazekas на стадии. Стадия F1 отмечалась у 26 (27,1%) больных, F2 – у 31 (32,3%) больного, F3 – у 39 (40,6%) больных. Больные разных групп не имели различий по полу и возрасту.

В таблице 14 представлены результаты анализа выраженности ГИБВ в разных отделах мозга по предложенной шкале оценки (в баллах). Выявлено преимущественное вовлечение в патологический процесс лобных и теменных долей. В передних отделах лобных долей выраженная (3 и 4 балла) пГИБВ, гГИБВ, юГИБВ определялись у 49 (51%), 57 (59,4%), 36 (37,5%) больных соответственно, задних отделов лобных долей – у 40 (41,7%), 66 (68,8%), 32 (33,3%) больных, теменных долей – у 44 (45,8%), 67 (69,8%), 26 (27,1%) больных, височных – у 14 (14,6%), 34 (35,4%), 20 (20,8%) и затылочных долей – у 11 (11,5%), 10 (10,4%), 1 (1%) больных. Выраженная ГИБВ в подкорковых структурах отмечалось у 21 (21,8%) больного.

Лакуны

Лакуны выявлены у 49 (51%) больных. В таблице 15 приведены данные по выраженности лакун в исследуемых отделах мозга. Лакуны наиболее часто встречались в белом веществе полушарий большого мозга – у 42 (43,8%) больных, далее по мере убывания частоты – в подкорковых структурах – 32 (33,3%), стволе – 27 (28,1%), мозжечке – 18 (18,8%).

Таблица 14. Выраженность ГИБВ в исследованных отделах мозга у больных с ЦМА.

ГИБВ, локализация	1 балл (n, %)	2 балла (n, %)	3 балла (n, %)	4 балла (n, %)
ГИБВ в подкорковых структурах	48 (50%)	27 (28,1%)	15 (15,6%)	6 (6,3%)
ГИБВ в передних отделах лобных долей:				
пГИБВ	4 (4,2%)	43 (44,8%)	34 (35,4%)	15 (15,6%)
гГИБВ	1 (1%)	38 (39,6%)	42 (43,8%)	15 (15,6%)
юГИБВ	36 (37,5%)	24 (25%)	17 (17,7%)	19 (19,8%)
ГИБВ в задних отделах лобных долей:				
пГИБВ	9 (9,4%)	47 (49%)	24 (25%)	16 (16,7%)
гГИБВ	0 (0%)	30 (31,3%)	37 (38,5%)	29 (30,2%)
юГИБВ	39 (40,6%)	25 (26%)	9 (9,4%)	23 (24%)
ГИБВ в теменных долях:				
пГИБВ	20 (20,8%)	32 (33,3%)	20 (20,8%)	24 (25%)
гГИБВ	2 (2,1%)	27 (28,1%)	33 (34,4%)	34 (35,4%)
юГИБВ	46 (47,9%)	24 (25%)	11 (11,5%)	15 (15,6%)
ГИБВ в височных долях:				
пГИБВ	59 (61,5%)	23 (24%)	13 (13,5%)	1 (1%)
гГИБВ	13 (13,5%)	49 (51%)	34 (35,4%)	0 (0%)
юГИБВ	52 (54,2%)	24 (25%)	12 (12,5%)	8 (8,3%)
ГИБВ в затылочных долях:				
пГИБВ	49 (51%)	36 (37,5%)	11 (11,5%)	0 (0%)
гГИБВ	50 (52,1%)	36 (37,5%)	10 (10,4%)	0 (0%)
юГИБВ	83 (86,5%)	12 (12,5)	1 (1%)	0 (0%)

Таблица 15. Локализация и выраженность лакун у больных ЦМА.

Локализация	нет	до 5	5-10	более 10
БВ полушарий большого мозга	54 (56,3%)	16 (16,7%)	9 (9,4%)	17 (17,7%)
Подкорковые структуры	64 (66,7%)	11 (11,5%)	9 (9,4%)	12 (12,5%)
Ствол мозга	69 (71,9%)	19 (19,8%)	8 (8,3%)	0 (0%)
Мозжечок	78 (81,3%)	10 (10,4%)	5 (5,2%)	3 (3,1%)

Микрокровоизлияния

В таблице 16 представлены результаты оценки выраженности МКР в исследуемых отделах мозга. При анализе учитывалось наличие АГ.

Таблица 16. Локализация и выраженность МКР у больных ЦМА.

МКР	нет	<5	5-10	>10
МКР в подкорковых структурах	68 (70,8%)	12 (12,5%)	5 (5,2%)	11 (11,5%)
ГИБВ в передних отделах лобных долей:				
пГИБВ	96 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
гГИБВ	92 (95,8%)	4 (4,2%)	0 (0%)	0 (0%)
юГИБВ	75 (78,1%)	12 (12,5%)	5 (5,2%)	4 (4,2%)
ГИБВ в задних отделах лобных долей:				
пГИБВ	95 (99%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
гГИБВ	86 (89,6%)	9 (9,4%)	1 (1%)	0 (0%)
юГИБВ	77 (80,2%)	13 (13,5%)	1 (1%)	5 (5,2%)
ГИБВ в теменных долях:				
пГИБВ	95 (99%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
гГИБВ	92 (95,8%)	3 (3,1%)	1 (1%)	0 (0%)
юГИБВ	75 (78,1%)	8 (8,3%)	2 (2,1%)	11 (11,5%)
ГИБВ в височных долях:				
пГИБВ	96 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
гГИБВ	95 (99%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
юГИБВ	72 (75%)	12 (12,5%)	2 (2,1%)	10 (10,4%)
ГИБВ в затылочных долях:				
пГИБВ	96 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
гГИБВ	96 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
юГИБВ	79 (82,3%)	11 (11,5%)	4 (4,2%)	2 (2,1%)

МКР разной степени выраженности определялись у 37 (38,5%) больных. Распределение по отделам БВ было следующим: только в юкстакортикальном БВ/коре – у 5 (5,2%) больных (у 3 больных с АГ 3 степени и у 2 – 1 и 2 степени); только в базальных ядрах – у 8 (8,3%) больных (у всех АГ 3 степени); только в перивентрикулярном и глубоком БВ – у 3 (3,1%) больных (у всех АГ 3 степени), смешанной локализации (юкстакортикальное БВ и базальные ядра) – у 21 (21,9%) больного (у 19 больных с АГ 3 степени и у 2 больных – 2 степени). МКР в БВ характеризовались увеличением их числа по мере удаления от желудочков мозга.

Расширение субарахноидальных пространств (наружная атрофия)

Результаты оценки САП представлены в таблице 17. В передних и задних отделах лобных долей расширение САП было слабым у 51 (53,1%) и 46 (47,9%) больных соответственно; умеренным – у 6 (6,3%) и 3 (3,1%) больных

соответственно. В теменных, височных и затылочных долях расширение САП было только слабым у 33 (34,3%), 15 (15,6%) и 7 (7,3%) больных соответственно. В остальных случаях САП исследованных отделов мозга были не изменены.

Таблица 17. Расширение субарахноидальных пространств в исследованных отделах мозга у больных с ЦМА.

Отделы мозга	Не расширены	Слабо расширены	Умеренно расширены	Выраженно расширены
Передние отделы лобных долей	39 (40,6%)	51 (53,1%)	6 (6,3%)	0 (0%)
Задние отделы лобных долей	47 (49%)	46 (47,9%)	3 (3,1%)	0 (0%)
Теменные доли	63 (65,6%)	33 (34,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Височные доли	81 (84,3%)	15 (15,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Затылочные доли	89 (92,7%)	7 (7,3%)	0 (0%)	0 (0%)

Расширение периваскулярных пространств

У 94 (97,9%) больных в семиовальных центрах и у всех больных в подкорковых структурах выявлялось >10 ПВП. В указанных регионах ПВП имели размеры 1-2 мм у 90 (93,8%) и 68 (70,8%) больных соответственно. ПВП в семиовальных центрах размером 3 мм выявлены у 4 (4,2%) больных. ПВП в подкорковых структурах размером 3 и 4 мм имели 21 (21,9%) и 7 (7,3%) больных соответственно.

3.5.2. МРТ-признаки ЦМА у больных с разной выраженностью ГИБВ

В таблице 18 приведены результаты анализа числа *лакун* в разных отделах мозга в зависимости от выраженности ГИБВ по стадиям Fazekas. Выявлены статистически значимые различия в числе лакун между больными с ГИБВ стадий Fazekas. Обращало внимание, что несмотря на то, что на стадии ГИБВ F3 преобладали больные с множественными лакунами, имелись больные без лакун или с единичными лакунами. У части больных на стадии ГИБВ F1 выявлялось <5 лакун.

Таблица 18. Сравнительная характеристика числа лакун у больных с ГИБВ по стадиям Fazekas (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, $p < 0,05$).

МРТ-признак, локализация	ГИБВ			p
	F1 n=26	F2 n=31	F3 n=39	
<i>Лакуны в БВ полушарий головного мозга</i>				
нет	22 (22,9%)	22 (22,9%)	10 (10,4%)	<0,0005
<5	4 (4,2%)	4 (4,2%)	8 (8,3%)	
5-10	0 (0%)	2 (2,1%)	7 (7,3%)	
>10	0 (0%)	3 (3,1%)	14 (14,6%)	
<i>Лакуны в подкорковых структурах</i>				
нет	24 (25%)	26 (27,1%)	14 (14,6%)	<0,0005
<5	2 (2,1%)	1 (1%)	8 (8,3%)	
5-10	0 (0%)	1 (1%)	8 (8,3%)	
>10	0 (0%)	3 (1%)	9 (9,4%)	
<i>Лакуны в мозжечке</i>				
нет	23 (24%)	30 (21,3%)	25 (26%)	0,012
<5	2 (2,1%)	1 (1%)	7 (7,3%)	
5-10	0 (0%)	0 (0%)	5 (5,2%)	
>10	1 (1%)	0 (0%)	2 (2,1%)	
<i>Лакуны в стволе</i>				
нет	23 (24%)	27 (28,1%)	19 (19,8%)	0,001
<5	3 (3,1%)	3 (3,1%)	13 (13,5%)	
5-10	0 (0%)	1 (1%)	7 (7,3%)	
>10	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

В таблице 19 приведены результаты анализа выраженности **МКР** по разным отделам мозга в зависимости от ГИБВ по стадиям Fazekas.

Как видно из таблицы 19, МКР >5 встречались у абсолютного большинства больных только на стадии ГИБВ F3, в единичных случаях – F2 и никогда – F1. МКР <5 также чаще встречались на стадии ГИБВ F3, реже – F2 и в единичных случаях – F1.

Таблица 19. Сравнительная характеристика выраженности МКР в исследованных отделах мозга у больных с ГИБВ по стадиям Fazekas (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, $p < 0,05$).

МРТ-признак	ГИБВ			p
	F1 n=26	F2 n=31	F3 n=39	
<i>МКР в подкорковых структурах</i>				<0,0005
нет	25 (26%)	25 (26%)	17 (17,7%)	
<5	1 (1%)	3 (3,1%)	8 (8,3%)	
5-10	0 (0%)	1 (1%)	4 (4,2%)	
>10	0 (0%)	1 (1%)	10 (10,4%)	
<i>МКР субкортикальные переднелобные</i>				0,0005
нет	25 (26%)	27 (28,1%)	23 (24%)	
<5	0 (0%)	3 (3,1%)	12 (12,5%)	
5-10	1 (1%)	0 (0%)	5 (5,2%)	
>10	0 (0%)	1 (1%)	4 (4,2%)	
<i>МКР субкортикальные заднелобные</i>				0,031
нет	24 (25%)	28 (29,2%)	25 (26%)	
<5	2 (2,1%)	3 (3,1%)	8 (8,3%)	
5-10	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	
>10	0 (0%)	0 (0%)	5 (5,2%)	
<i>МКР субкортикальные теменные</i>				0,001
нет	26 (27,1%)	26 (27,1%)	23 (24%)	
<5	0 (0%)	3 (3,1%)	5 (5,2%)	
5-10	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	
>10	0 (0%)	1 (1%)	10 (10,4%)	
<i>МКР субкортикальные височные</i>				<0,001
нет	26 (27,1%)	27 (28,1%)	19 (19,8%)	
<5	0 (0%)	0 (0%)	8 (8,3%)	
5-10	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,1%)	
>10	0 (0%)	0 (0%)	10 (10,4%)	
<i>МКР субкортикальные затылочные</i>				0,003
нет	26 (27,1%)	28 (29,2%)	25 (26%)	
<5	0 (0%)	3 (3,1%)	8 (8,3%)	
5-10	0 (0%)	0 (0%)	4 (4,2%)	
>10	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,1%)	

Оценивалась зависимость ***атрофии вещества головного мозга*** по показателям расширения САП, ВКК, объем головного мозга/интракраниальный объем (TBV/TIV), объем ликворосодержащих пространств/интракраниальный объем (CSF/TIV) при разной выраженности ГИБВ по стадиям Fazekas. САП между

группами разной выраженности ГИБВ по стадиям Fazekas отличалась только для теменных долей головного мозга ($p=0,047$). Все ВКК возрастали с выраженностью ГИБВ и имели значимые различия между группами ($p<0,05$) (таблица 20).

Таблица 20. Средние значения ВКК и значимость различий (p) между группами больных с ГИБВ по стадиям Fazekas (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, $p<0,05$).

ВКК	ГИБВ			p
	F1 n=26	F2 n=31	F3 n=39	
ВКК1	0,265±0,019	0,271±0,019	0,287±0,035	0,003
ВКК2	0,142±0,021	0,148±0,023	0,237±0,043	0,001
ВКК3	0,047±0,013	0,051±0,013	0,069±0,024	0,001
ВКК4	0,502±0,034	0,508±0,034	0,551±0,048	0,001

На рисунке 12 представлены результаты анализа связи ГИБВ стадий Fazekas с атрофией по коэффициентам TBV/TIV и CSF/TIV.

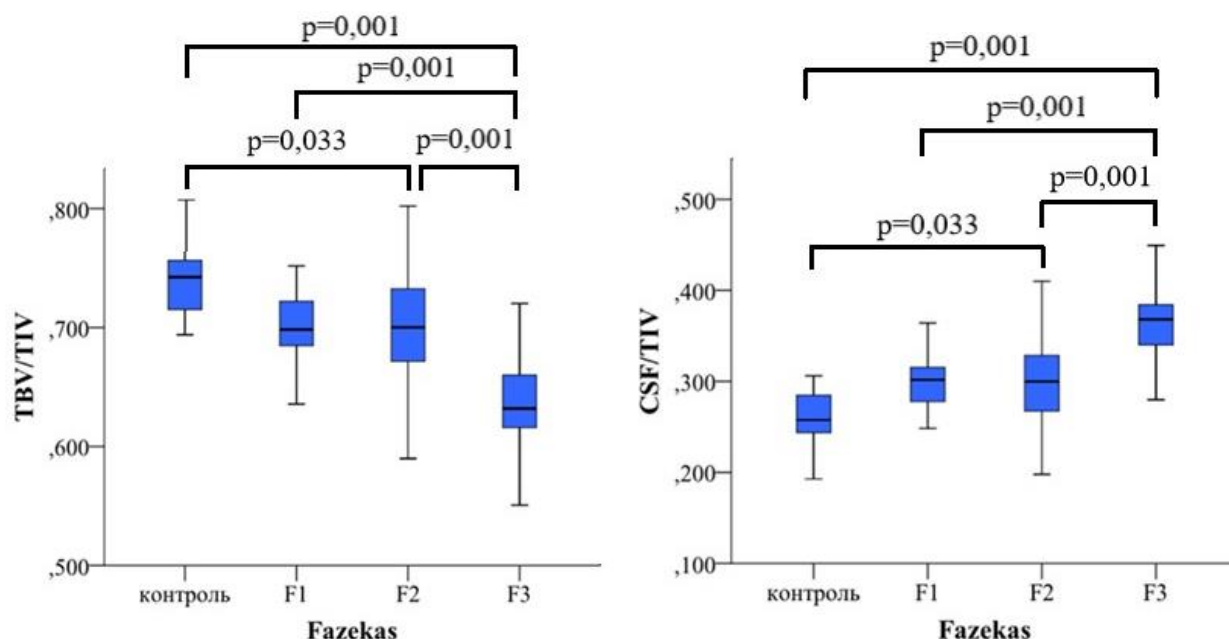


Рисунок 12. Связь атрофии по TBV/TIV и CSF/TIV с ГИБВ по стадиям Fazekas (апостериорные попарные сравнения средних по методу НЗР).

Как видно из рисунка 12, для обоих коэффициентов выявлены статистически значимые различия группы стадии ГИБВ F3 от всех других групп, F2 – от контроля и F3, F1 – от F3.

3.6. Церебральный кровоток и ликвороток по данным ФК-МРТ у больных с ЦМА

3.6.1. Связь церебрального артериального кровотока и индекса артериальной пульсации с МРТ-признаками ЦМА

Гиперинтенсивность белого вещества

Проводилось уточнение связей tABF (мл/мин) и Pi с выраженностью ГИБВ по стадиям Fazekas и объему ГИБВ.

Средние значения tABF и Pi и значимость их различий (p) между группами больных с ГИБВ по стадиям Fazekas приведены в таблице 21.

Таблица 21. Средние значения tABF(мл/мин) и Pi (mean±SD) и значимость их различий (p) у больных с ГИБВ по стадиям Fazekas (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, p<0,05).

Группы	tABF (мл/мин) (mean±SD)	p	Pi (mean±SD)	p
контроль	559,74±116,53	0,032	1,006±0,197	0,001
ГИБВ стадии Fazekas 1	579,77±130,23		0,977±0,226	
ГИБВ стадии Fazekas 2	507,0±116,37		1,038±0,180	
ГИБВ стадии Fazekas 3	487,64±129,21		1,252±0,323	

Как видно из таблицы 21, tABF и Pi имели статистически значимые различия между больными с ГИБВ по стадиям Fazekas. В отношении данных показателей дополнительно были проведены апостериорные множественные сравнения методом НЗР. Результаты представлены на рисунке 13. tABF был статистически значимо ниже в группе ГИБВ стадии F3 по сравнению с контролем (p=0,047) и F1 (p=0,009), а более высоким – в группе ГИБВ стадии F1 по сравнению с F2 (p=0,041). Pi в группе ГИБВ стадии F3 был более высоким по сравнению со всеми другими группами – контролем (p=0,001), F1 (p=0,001), F2 (p=0,001), при отсутствии межгрупповых различий в отношении иных групп.

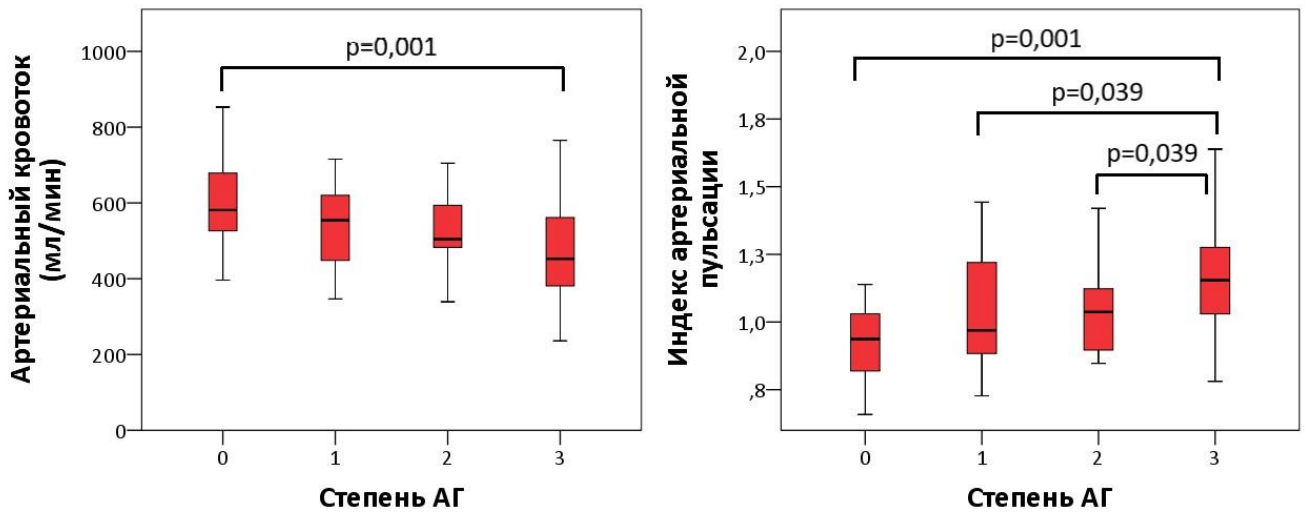


Рисунок 13. Связь tABF и Pi с ГИБВ по стадиям Fazekas.

Согласно проведенному корреляционному анализу Пирсона, объем ГИБВ имел статистически значимые умеренные взаимосвязи с tABF ($r = -0,442$, $p = 0,001$) и Pi ($r = 0,453$, $p = 0,001$) (рисунок 14).

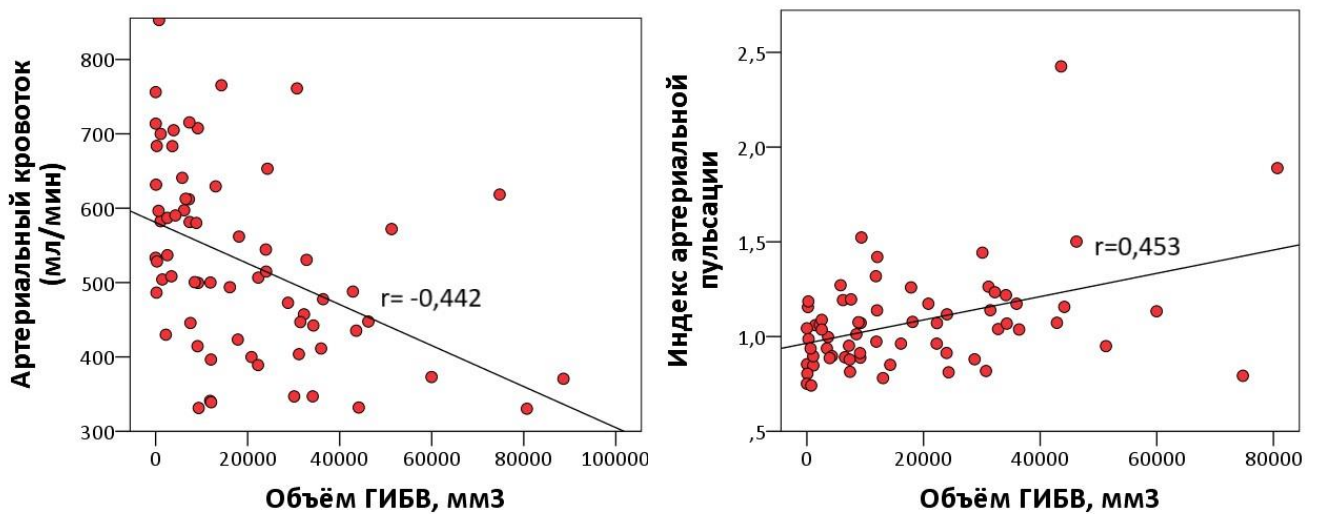


Рисунок 14. Корреляции tABF и Pi с объемом ГИБВ.

Лакуны

В таблице 22 приведена значимость различий tABF и Pi между группами больных с разной выраженностью лакун (с отсутствием, <5, 5-10 и >10) в исследованных областях мозга.

Таблица 22. Значимость различий (p) tABF (мл/мин) и Pi между группами с разной выраженностью лакун в исследованных областях мозга у больных ЦМА (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, p<0,05).

Исследуемые области	tABF	Pi
Белое вещество полушарий большого мозга	0,001	0,001
Подкорковые структуры	0,001	0,002
Ствол мозга	0,001	0,001
Мозжечок	0,015	0,083

Для сравнений, показавших достоверные различия, дополнительно были проведены апостериорные попарные сравнения по методу НЗР. В таблице 23 приведен сравнительный анализ tABF между группами больных с разной выраженностью лакун [нет (1 группа), <5 (2), 5-10 (3) и >10 (4)] в исследованных областях мозга.

Таблица 23. Сравнительный анализ tABF (мл/мин) (mean±SD) между группами больных с разной выраженностью лакун в исследованных областях мозга (апостериорные сравнения средних по методу НЗР, p<0,05).

Исследуемые области	tABF (мл/мин) (mean±SD) при разной выраженности лакун				p
	нет (1)	<5 (2)	5-10 (3)	>10 (4)	
Белое вещество полушарий большого мозга	569,64± 114,48	462,09± 136,20	441,97± 112,74	434,57± 95,99	группы 1-2 0,003 группы 1-3 0,008 группы 1-4 0,001
Подкорковые структуры	556,37± 125,15	430,83± 83,32	477,81± 112,47	418,02± 101,80	группы 1-2 0,003 группы 1-4 0,001
Ствол мозга	553,8± 115,32	431,34± 123,39	442,08± 127,06	-	группы 1-2 0,001 группы 1-3 0,014
Мозжечок	538,16± 125,31	409,53± 125,03	478,64± 62,57	397,18± 71,19	группы 1-2 0,002

Как видно из таблицы 23, отмечалось снижение tABF в группах с лакунами в белом веществе по мере увеличения их количества, однако, значимые различия были получены только группы без лакун по отношению ко всем другим группам. При оценке влияния tABF на выраженность лакун в подкорковых структурах,

стволе и мозжечке, также были получены значимые различия по отношению к группе с отсутствием лакун.

В таблице 24 приведен сравнительный анализ средних P_i между группами с разной выраженностью лакун в исследуемых областях мозга.

Таблица 24. Сравнительный анализ P_i (mean±SD) между группами с разной выраженностью лакун в исследуемых областях мозга (апостериорные сравнения средних по методу НЗР, $p < 0,05$).

Исследуемые области	P_i (mean±SD) при разной выраженности лакун				p
	нет (1)	<5 (2)	5-10 (3)	>10 (4)	
Белое вещество полушарий большого мозга	1,008± 0,163	1,146± 0,225	1,430± 0,510	1,236± 0,334	группы 1-3 0,001 группы 1-4 0,003 группы 2-3 0,016
Подкорковые структуры	1,027± 0,189	1,214± 0,203	1,320± 0,396	1,284± 0,470	группы 1-2 0,038 группы 1-3 0,006 группы 1-4 0,005
Ствол мозга	1,030± 0,180	1,282± 0,424	1,271± 0,283	-	группы 1-2 0,001 группы 1-3 0,015
Мозжечок	1,076± 0,277	1,249± 0,292	1,094± 0,118	1,472± 0,041	группы 1-4 0,046

Как видно из таблицы 24, P_i у больных с лакунами в белом веществе, был значимо выше в группах 5-10 и >10 лакун по сравнению с группой с их отсутствием и в группе >10 по сравнению с группой 5-10 лакун. P_i в группах больных с разным числом лакунам в подкорковых структурах и стволе был значимо выше по сравнению с группой без лакун. P_i в группе с >10 лакун в мозжечке был значимо выше по сравнению с группой с их отсутствием.

Микрокровоизлияния

Связи церебрального артериального кровотока и индекса артериальной пульсации с разной выраженностью МКР не получено.

Расширение периваскулярных пространств

В таблице 25 приведено сравнение средних значений tABF (мл/мин) и Pi, а также значимость их различий (p) между группами пациентов с расширенными и нерасширенными ПВП. Как видно из таблицы 25, сравнение средних двух независимых выборок выявил статистически значимые различия как в tABF (p=0,009) – снижался в группе с расширенными ПВП, так и Pi (p=0,009) – повышался в группе с расширенными ПВП.

Таблица 25. Средние значения tABF(мл/мин) и Pi (mean±SD), значимость их различий (p) у пациентов с расширенными и нерасширенными ПВП (сравнение средних двух независимых выборок, p<0,05).

Группы	tABF (мл/мин) (mean±SD)	p	Pi (mean±SD)	p
Расширенные ПВП	493,13±134,01	0,009	1,155±0,316	0,009
Нерасширенные ПВП	558,334±112,07		1,018±0,188	

Атрофия вещества головного мозга

В таблице 26 приведены полученные различия tABF и Pi между группами больных с разной степенью расширения САП головного мозга (нет расширения, слабое, умеренное, выраженное).

Таблица 26. Значимые различия (p) tABF (мл/мин) и Pi между группами с разной степенью расширения субарахноидальных пространств полушарий головного мозга у больных ЦМА (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, p<0,05).

Исследуемые области	tABF, p	Pi, p
Лобная доля передние отделы	0,215	0,280
Лобная доля задние отделы	0,116	0,072
Теменная доля	0,182	0,001
Височная доля	0,057	0,001
Затылочная доля	0,553	0,002

Как видно из таблицы 26, отсутствовала связь tABF с расширением САП в исследуемых областях мозга. В то же время Pi был связан с разной выраженностью расширения САП в задних отделах мозга.

Корреляционный анализ по методу Пирсона показал наличие достоверных взаимосвязей объема боковых желудочков мозга (в мл) с tABF ($r=-0,256$, $p=0,010$), Pi ($r=0,336$, $p=0,001$), ТВV/TIV с tABF ($r=0,389$, $p=0,001$), Pi ($r=-0,504$, $p=0,001$), CSF/TIV с tABF ($r=-0,389$, $p=0,001$), Pi ($r=0,504$, $p=0,001$).

3.6.2. Связь церебрального венозного кровотока и ликворотока с МРТ-признаками ЦМА

Гиперинтенсивность белого вещества

В таблице 27 приведены средние значения показателей ijVBF, stVBF и sssVBF, aqLF, cervLF, Saq, ICC, а также значимость их различий (p) между группами с ГИБВ по стадиям Fazekas. Все исследованные показатели, кроме cervLF, имели достоверные различия между группами с разной выраженностью ГИБВ.

Таблица 27. Средние значения показателей (mean±SD) венозного кровотока и ликворотока, значимость различий (p) между группами ГИБВ по стадиям Fazekas.

Показатели	Контроль	ГИБВ			p
		F1	F2	F3	
ijVBF (мл/мин)	468,6±99,0	422,5±121,9	424,2±135,3	360,5±154,1	0,041
stVBF (мл/мин)	98,52±18,9	92,8±19,3	95,4±24,2	81,2±24,3	0,027
sssVBF (мл/мин)	279,5±55,6	253,4±58,6	261,8±57,5	231,1±70,9	0,05
aqLF (мкл/сек)	44,86±16,63	56,7±19,1	63,2±45,5	95,3±82,8	0,008
Saq (мм ²)	6,29±1,17	6,8±1,5	7,5±2,5	10,1±4,3	0,001
ICC	4,84±1,75	5,9±1,9	6,9±3,1	9,7±8,7	0,01
cervLF (мкл/сек)	498,8±192,8	517,2±194,4	507,7±177,4	536,8±191,7	0,90

В отношении показателей, показавших достоверные различия, дополнительно проведено апостериорное попарное сравнение средних по методу НЗР. Результаты апостериорных попарных сравнений по венозному кровотоку представлены на рисунке 15. В группе ГИБВ стадии F3 по сравнению с группой контроля статистически значимо ниже был $ijVBF$ ($p=0,006$), $stVBF$ ($p=0,009$), $sssVBF$ ($p=0,008$).

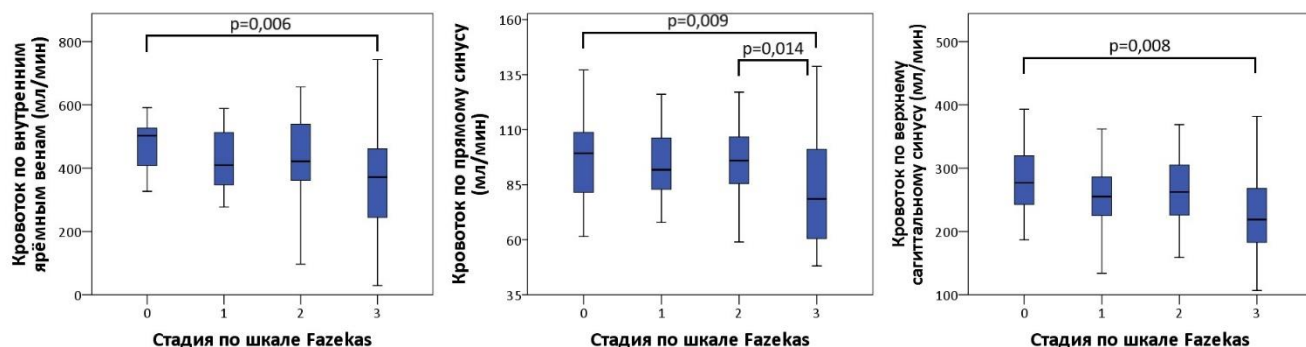


Рисунок 15. Связь $ijVBF$, $stVBF$, $sssVBF$ с ГИБВ по стадиям Fazekas.

На рисунке 16 представлены результаты апостериорных попарных сравнений $aqLF$, Saq , ICC между группами больных с ГИБВ по стадиям Fazekas. Все оцениваемые показатели имели статистически значимо более высокие значения в группе F3 по сравнению со всеми исследованными группами ($p<0,05$).

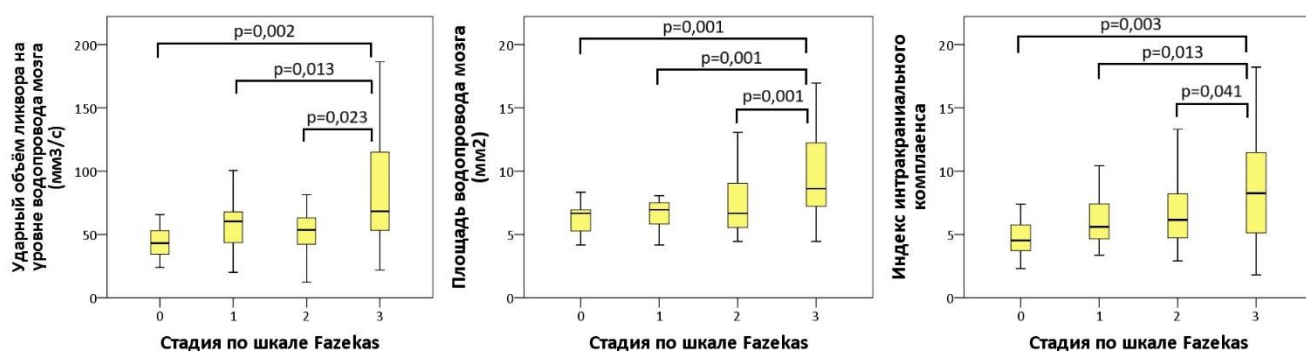


Рисунок 16. Связь $aqLF$, Saq , ICC с ГИБВ по стадиям Fazekas.

Согласно проведенному корреляционному анализу Пирсона, объем ГИБВ имел статистически значимые взаимосвязи с Saq ($r=0,517$, $p=0,001$), ICC ($r=0,296$, $p=0,016$), $ijVBF$ ($r= -0,400$, $p=0,006$), $sssVBF$ ($r= -0,338$, $p=0,001$), $stVBF$ ($r= -0,268$, $p=0,029$) (рисунок 17).

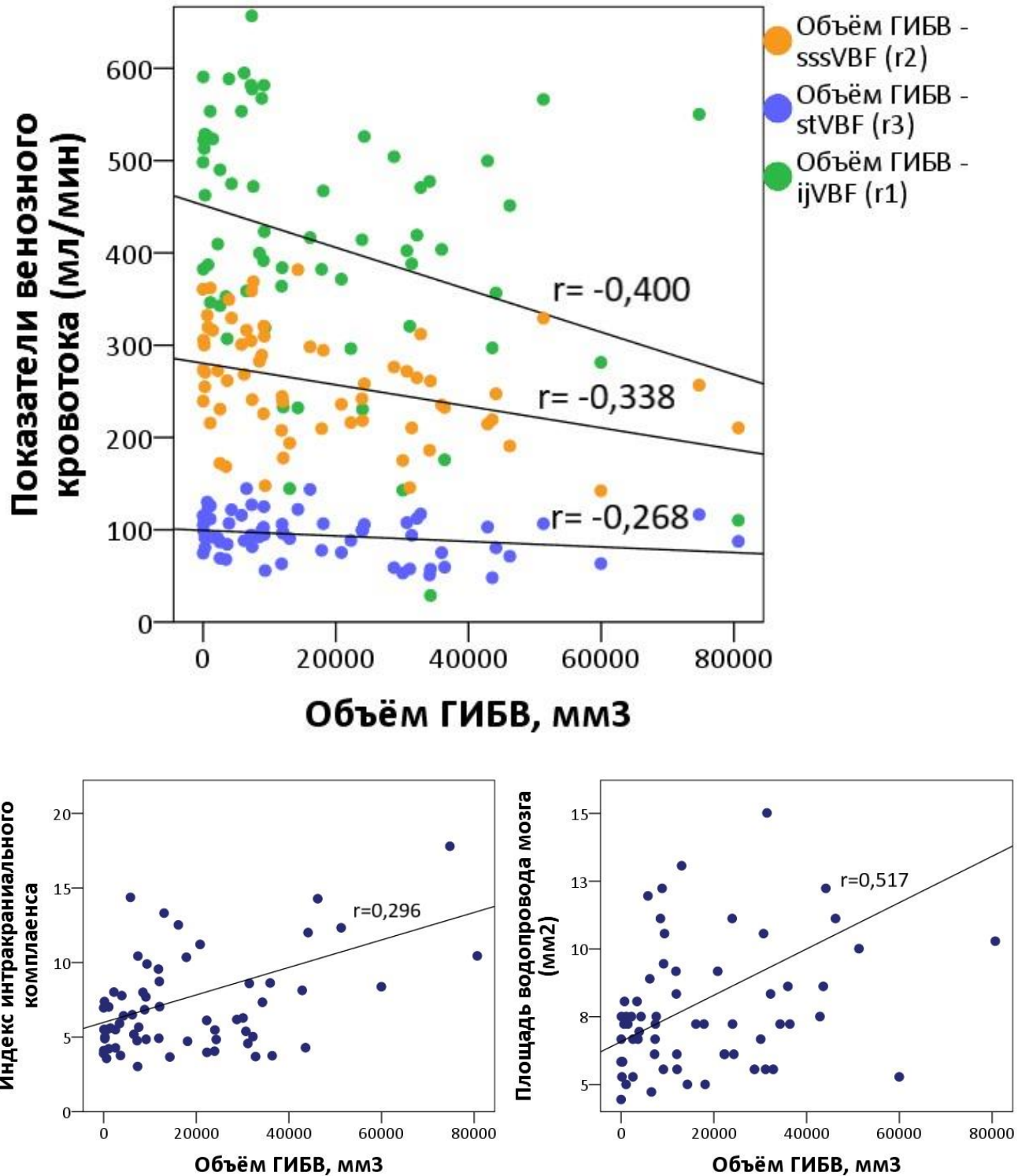


Рисунок 17. Корреляции показателей венозного кровотока и ликворотока с объемом ГИБВ полушарий мозга, $p < 0,05$.

Лакуны

В таблице 28 приведены полученные при однофакторном дисперсионном анализе ANOVA различия ijVBF, stVBF, sssVBF между группами больных с разной

выраженностью лакун (с отсутствием, <5, 5-10 и >10) в исследованных областях мозга.

Таблица 28. Значимость различий (p) ijVBF, stVBF, sssVBF (мл/мин) между группами с разной выраженностью лакун в исследованных областях мозга (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, p<0,05).

Исследуемые области	ijVBF, p	stVBF, p	sssVBF, p
БВ полушарий большого мозга	0,131	0,027	0,008
Подкорковые структуры	0,127	0,007	0,029
Ствол мозга	0,05	0,001	0,001
Мозжечок	0,297	0,129	0,112

Для сравнений, показавших достоверные различия, дополнительно были проведены апостериорные попарные сравнения по методу НЗР. В таблице 29 и 30 приведен сравнительный анализ stVBF и sssVBF соответственно между группами больных с разной выраженностью лакун [нет (1 группа), <5 (2), 5-10 (3) и >10 (4)] в исследованных областях мозга. Как видно из таблицы 29 и 30, отмечалось снижение stVBF и sssVBF по мере увеличения количества лакун. Выявлены статистически значимые различия между группами больных без лакун и с разным числом лакун почти для всех зон исследования.

Таблица 29. Сравнительный анализ stVBF (мл/мин) (mean±SD) между группами больных с разной выраженностью лакун в исследованных областях мозга (апостериорные сравнения средних по методу НЗР).

Исследуемые области	stVBF (мл/мин) (mean±SD) при разной выраженности лакун				p
	нет (1)	<5 (2)	5-10 (3)	>10 (4)	
БВ полушарий большого мозга	95,18± 23,64	87,79± 24,41	77,02± 20,17	76,44± 19,30	группы 1-3 0,050 группы 1-4 0,008
Подкорковые структуры	94,75± 24,12	86,73± 16,59	75,82± 21,81	70,32± 16,41	группы 1-3 0,038 группы 1-4 0,002
Ствол мозга	95,21± 22,92	77,88± 20,91	70,12± 17,87	-	группы 1-2 0,006 группы 1-3 0,004

Таблица 30. Сравнительный анализ sssVBF (мл/мин) (mean±SD) между группами больных с разной выраженностью лакун в исследованных областях мозга (апостериорные сравнения средних по методу НЗР).

Исследуемые области	sssVBF (мл/мин) (mean±SD) при разной выраженности лакун				p
	нет (1)	<5 (2)	5-10 (3)	>10 (4)	
Белое вещество полушарий большого мозга	266,51± 61,30	238,88± 71,32	213,38± 59,69	210,10± 44,29	группы 1-3 0,033 группы 1-4 0,003
Подкорковые структуры	262,32± 64,42	219,96± 51,24	215,63± 56,61	217,25± 56,27	группы 1-2 0,049 группы 1-4 0,036
Ствол мозга	265,20± 61,87	203,43± 45,00	216,47± 61,24	-	группы 1-2 0,001 группы 1-3 0,031

В таблице 31 приведены полученные при однофакторном дисперсионном анализе ANOVA различия aqLF, Saq, ICC между группами больных с разной выраженностью лакун (с отсутствием, <5, 5-10 и >10) в исследованных областях мозга.

Таблица 31. Значимость различий (p) aqLF (мкл/с), Saq (мм²) и ICC между группами с разной выраженностью лакун в исследованных областях мозга (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA).

Исследуемые области	aqLF, p	Saq, p	ICC, p
Белое вещество полушарий мозга	0,171	0,004	0,011
Подкорковые структуры	0,122	0,053	0,061
Ствол мозга	0,089	0,062	0,066
Мозжечок	0,654	0,55	0,810

Для сравнений, показавших достоверные различия, дополнительно были проведены апостериорные попарные сравнения по методу НЗР. В таблице 32 приведен сравнительный анализ Saq и ICC между группами больных с разной выраженностью лакун в исследованных областях мозга. Как видно из таблицы 32 отмечалось повышение Saq и ICC по мере увеличения количества лакун в белом

веществе полушарий с наличием статистически значимых различий между группами больных без лакун и >10 лакун.

Таблица 32. Сравнительный анализ Saq (мм²) (mean±SD) и ICC между группами больных с разной выраженностью лакун в белом веществе полушарий головного мозга (апостериорные сравнения средних по методу НЗР).

Показатели	Группы с числом лакун				p
	нет (1)	<5 (2)	5-10 (3)	>10 (4)	
Saq (мм ²)	7,28± 2,10	8,74± 3,25	9,46± 4,18	10,83± 5,26	группы 1-4 0,001
ICC	6,21± 3,12	8,10± 3,21	8,40± 4,03	12,15± 8,90	группы 1-4 0,001

Микрокровоизлияния

Проведенное сравнение с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA ijVBF, stVBF, sssVBF между группами больных с разной выраженностью МКР (нет, <5, 5-10, >10) в исследуемых областях мозга, выявило связь 1) sssVBF с числом МКР в глубоком БВ задних отделов лобной доли (p=0,034), юкстакортикальном БВ теменной доли (p=0,026); 2) stVBF с числом МКР в юкстакортикальном БВ теменной доли (p=0,038). Для сопоставлений, имевших достоверные различия, были проведены апостериорные попарные сравнения по методу НЗР между группами с разной выраженностью МКР [нет (группа 1), <5 (2), 5-10 (3) и >10 (4)]. Результаты сравнительного анализа sssVBF и stVBF представлены в таблицах 33 и 34 соответственно. Выявлено влияние снижения sssVBF (мл/мин) и stVBF (мл/мин) на формирование ранних (<5) МКР.

Таблица 33. Сравнительный анализ sssVBF (мл/мин) (mean±SD) между группами больных с разной выраженностью МКР (апостериорные сравнения средних по методу НЗР).

Исследуемые области	sssVBF (мл/мин) (mean±SD) при МКР				p
	нет (1)	<5 (2)	5-10 (3)	>10 (4)	
Лобная доля задние отделы глубокое БВ	252,68± 63,40	202,59± 53,70	-	-	группы 1-2 0,034
Теменная доля юкстакортикальное БВ	257,64± 60,30	191,75± 52,60	200,21± 81,92	236,35± 75,52	группы 1-2 0,005

Таблица 34. Сравнительный анализ stVBF (мл/мин) (mean±SD) между группами больных с разной выраженностью МКР (апостериорные сравнения средних по методу НЗР).

Исследуемые области	stVBF (мл/мин) (mean±SD) при разной выраженности МКР				p
	нет (1)	<5 (2)	5-10 (3)	>10(4)	
Теменная доля юкстакортикальное БВ	92,73± 23,88	68,3± 14,17	84,61± 30,01	82,98± 20,35	подгруппы 1-2 0,006

В таблице 35 приведены полученные при однофакторном дисперсионном анализе ANOVA различия aqLF (мкл/сек), Saq (мм²), ICC между группами больных с разной выраженностью МКР в исследуемых областях мозга. Статистический анализ проводился только для областей, в которых выявлено наличие МКР. Статистически значимые различия получены лишь при сопоставлениях для юкстакортикального БВ разных долей мозга.

Для отделов, показавших достоверные различия, были проведены апостериорные попарные сравнения по методу НЗР. В таблице 36 приведен сравнительный анализ aqLF мозга между группами с разной выраженностью МКР [нет МКР (группа 1), <5 (2), 5-10 (3), >10 (4)].

Таблица 35. Значимость различий (p) aqLF, Saq, ICC между группами с разной выраженностью МКР в исследуемых областях мозга (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA).

Исследуемые области	aqLF, p	Saq, p	ICC, p
Лобная доля передние отделы: юкстакортикальное БВ	0,036	0,001	0,005
глубокое БВ	0,497	0,596	0,486
перивентрикулярное БВ	-	-	-
Лобная доля задние отделы: юкстакортикальное БВ	0,006	0,001	0,002
глубокое БВ	0,851	0,933	0,924
перивентрикулярное БВ	-	-	-
Теменная доля: юкстакортикальное БВ	0,05	0,002	0,005
глубокое БВ	0,282	0,580	0,590
перивентрикулярное БВ	-	-	-
Височная доля: юкстакортикальное БВ	0,001	0,005	0,001
глубокое БВ	-	-	-
перивентрикулярное БВ	-	-	-
Подкорковые структуры	0,018	0,004	0,014

Таблица 36. Сравнительный анализ aqLF (мкл/сек) (mean±SD) между группами с разной выраженностью МКР в исследованных областях мозга (апостериорные сравнения средних по методу НЗР).

Исследуемые области	aqLF (мкл/сек) (mean±SD) при разной выраженности МКР				p
	нет (1)	<5 (2)	5-10 (3)	>10(4)	
Лобная доля передние отделы юкстакортикальное БВ	66,55 ± 32,51	117,32 ± 86,25	112,00 ±85,93	51,91 ± 8,76	группы 1-2 0,013
Лобная доля задние отделы: юкстакортикальное БВ	66,21 ±32,32	124,77 ±84,23	186,38	50,71 ±10,53	#
Височная доля: юкстакортикальное БВ	65,48 ±31,52	69,82 ±40,22	97,02 ±35,23	67,81± 54,11	группы 1-2 0,001 группы 1-3 0,001
Подкорковые структуры	62,98± 36,63	122,05± 78,40	63,08± 30,99	95,95± 45,04	группы 1-2 0,003

- апостериорные сравнения невозможны, из-за нерепрезентативности одной из групп.

Как видно из таблицы 36, развитие ранних МКР в юстакортикальном БВ лобной, височной долей, подкорковых структурах было связано с увеличением в данных группах aqLF по сравнению с больными без МКР.

В таблице 37 представлен сравнительный анализ Saq (мм²) между группами с разной выраженностью МКР в исследованных областях мозга. Формирование МКР <10 в юстакортикальном БВ передних отделов лобной, теменной и височной долей и подкорковых структурах было связано с увеличением Saq в данных группах по сравнению больными без МКР.

Таблица 37. Сравнительный анализ Saq (мм²) групп с разной выраженностью МКР (апостериорные сравнения средних по методу НЗР).

Исследуемые области	Saq (мм ²) (mean±SD) при МКР				p
	нет (1)	<5 (2)	5-10 (3)	>10(4)	
Лобная доля передние отделы: юстакортикальное БВ	7,62 ± 2,45	11,51 ±6,02	12,14 ±4,40	8,90 ±2,97	группы 1-2 0,001 группы 1-3 0,017
Лобная доля задние отделы: юстакортикальное БВ	7,67 ±2,42	12,07 ±6,36	11,12	9,11 ±2,87	#
Теменная доля: юстакортикальное БВ	7,75 ±2,45	11,96 ±6,81	9,70 ±0,59	9,94 ±3,59	группы 1-2 0,001
Височная доля: юстакортикальное БВ	7,65 ±2,46	9,80 ± 4,94	14,46 ±8,65	9,85 ±4,15	группы 1-2 0,038 группы 1-3 0,004
Подкорковые структуры	7,47 ±2,40	10,52 ±4,69	10,85 ±3,63	9,57 ±6,38	группы 1-2 0,005 группы 1-3 0,007

- апостериорные сравнения невозможны, из-за нерепрезентативности одной из групп.

В таблице 38 представлен сравнительный анализ ИСС между группами больных с разной выраженностью МКР в исследованных областях мозга. Формирование МКР <5 в юстакортикальном БВ передних отделов лобной, теменной и височной долей и подкорковых структурах было связано с увеличением ИСС в данных группах по сравнению больными без МКР.

Таблица 38. Сравнительный анализ ICC между группами с разной выраженностью МКР в исследованных областях мозга (апостериорные сравнения средних по методу НЗР).

Исследуемые области	ICC (mean±SD) при разной выраженности МКР				p
	нет (1)	<5 (2)	5-10 (3)	>10(4)	
Лобная доля передние отделы: юкстакортикальное БВ	6,76 ±3,16	13,28 ± 3,90	12,43 ±6,49	6,15 ±0,85	группы 1-2 0,001 группы 2-4 0,035
Лобная доля задние отделы: юкстакортикальное БВ	6,81 ±3,19	13,92 ±8,91	14,28	6,03 ±0,96	#
Теменная доля: юкстакортикальное БВ	6,79 ±3,22	14,54 ±9,38	6,61 ±2,50	8,75 ±4,70	группы 1-2 0,001 группы 2-4 0,043
Височная доля: юкстакортикальное БВ	6,79 ±3,15	7,95 ±3,91	28,44 ±19,85	9,64 ±4,60	группы 1-3 0,001 группы 2-3 0,001 группы 3-4 0,001
Подкорковые структуры	6,49 ±3,07	12,45 ±10,48	8,69 ±1,81	9,85 ±4,91	группы 1-2 0,002

- апостериорные сравнения невозможны, из-за нерепрезентативности одной из групп.

Расширение периваскулярных пространств

В таблице 39 приведено сравнение средних значений tVBF, stVBF, sssVBF (мл/мин) и aqLF (мкл/с), Saq (мм²), ICC между группами пациентов с расширенными и нерасширенными ПВП. При сравнении средних двух независимых выборок выявлены статистически значимые различия в tVBF (p=0,049), sssVBF (p=0,018) – данные показатели достоверно ниже в группе с расширенными ПВП.

Таблица 39. Средние значения tVBF, stVBF, sssVBF(мл/мин), aqLF (мкл/с), Saq (мм²), ICC (mean±SD) и значимость их различий (p) у пациентов с расширенными и нерасширенными ПВП (сравнение средних двух независимых выборок, p<0,05).

Показатель	Расширенные ПВП	Нерасширенные ПВП	p
tVBF	382,59±150,14	437,89±121,93	0,049
stVBF	86,82±25,67	95,66± 19,99	0,060
sssVBF	240,25±67,40	270,12±55,30	0,018
aqLF	76,93±71,82	61,23±36,73	0,184
Saq	8,15±3,24	7,80±3,35	0,603
ICC	8,13±7,15	6,39±3,38	0,132

Атрофия вещества головного мозга

В таблице 40 приведены полученные при однофакторном дисперсионном анализе ANOVA различия (p) в ijVBF, sssVBF, stVBF между группами больных с разной степенью расширения САП полушарий головного мозга (нет, слабое, умеренное, выраженное).

Таблица 40. Значимость различий (p) показателей венозного кровотока между группами с разной степенью расширения САП головного мозга (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, $p < 0,05$).

Исследуемые области	ijVBF, p	sssVBF, p	stVBF, p
Лобная доля передние отделы	0,168	0,287	0,113
Лобная доля задние отделы	0,497	0,119	0,033
Теменная доля	0,787	0,040	0,015
Височная доля	0,445	0,049	0,015
Затылочная доля	0,985	0,619	0,942

Как видно из таблицы 40, установлены статистически значимые различия в sssVBF между группами с разной степенью расширения САП в височных и теменных долях и stVBF – в задних отделах лобных долей, височных и теменных долях. Для сравнений, показавших статистически значимые различия, были проведены попарные апостериорные сравнения по методу НЗР. Установлена статистически значимые связи снижения sssVBF со слабым расширением САП в теменных ($p=0,040$) и височных ($p=0,049$) долях по сравнению с группой без атрофии, а также снижения stVBF со слабым расширением САП в задних отделах лобных ($p=0,033$), теменных ($p=0,015$) и височных ($p=0,015$) долей.

В таблице 41 приведены полученные при однофакторном дисперсионном анализе ANOVA различия (p) в aqLF, Saq, ICC между группами больных с разной степенью расширения САП полушарий головного мозга (нет, слабое, умеренное, выраженное).

Таблица 41. Значимость различий (p) aqLF, Saq, ICC между группами больных с разной степенью расширения САП полушарий головного мозга (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA).

Исследуемые области	aqLF, p	Saq, p	ICC, p
Лобная доля передние отделы	0,285	0,064	0,267
Лобная доля задние отделы	0,633	0,062	0,502
Теменная доля	0,016	0,001	0,035
Височная доля	0,951	0,082	0,837
Затылочная доля	0,012	0,002	0,166

Как видно из таблицы 41, имелись статистически значимые различия aqLF и Saq между группами с разной степенью расширения САП теменных и затылочных долей, а ICC – теменных долей. Для сравнений, показавших достоверные различия, дополнительно были проведены апостериорные попарные сравнения по методу НЗР. Установлены значимые связи: 1) повышенного aqLF и Saq со слабым расширением САП теменных ($p=0,016$ и $p=0,001$ соответственно) и затылочных ($p=0,012$ и $p=0,002$) долей по сравнению с aqLF, Saq группы без атрофии; 2) повышенного ICC – со слабым расширением САП теменных долей ($p=0,035$) по сравнению с ICC группы без атрофии.

Корреляционный анализ по методу Пирсона показал наличие достоверных взаимосвязей объема боковых желудочков мозга (в мл) с stVBF ($r=-0,303$, $p=0,002$), sssVBF ($r=-0,267$, $p=0,008$), а также с aqLF ($r=0,557$, $p=0,001$), Saq ($r=0,602$, $p=0,001$), ICC ($r=0,600$, $p=0,001$) (рисунок 18).

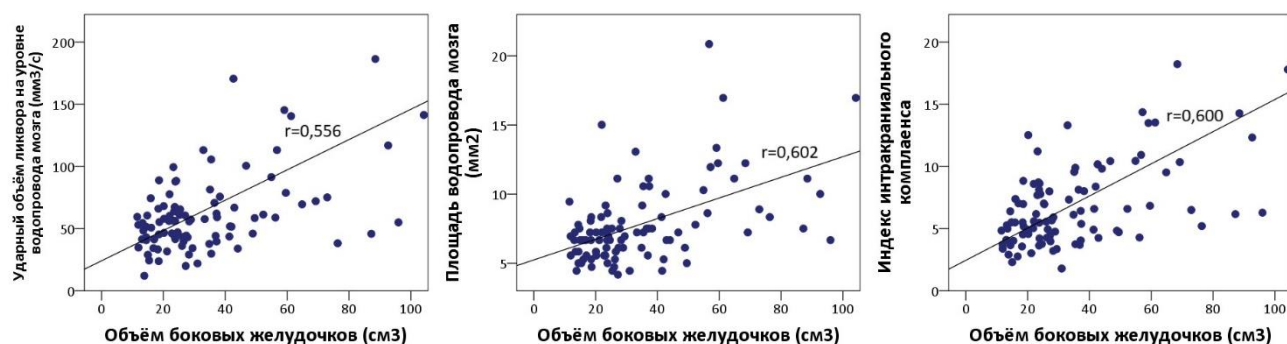


Рисунок 18. Взаимосвязь объема боковых желудочков с aqLF, Saq, ICC.

Кроме того, выявлены взаимосвязи TBV/TIV с stVBF ($r=0,520$, $p=0,001$), sssVBF ($r=0,380$, $p=0,001$), Saq ($r=-0,329$, $p=0,007$) и CSF/TIV с stVBF ($r=-0,520$, $p=0,001$), sssVBF ($r=-0,380$, $p=0,001$), Saq ($r=0,329$, $p=0,007$) (таблица 42).

Таблица 42. Корреляции показателей интракраниального венозного кровотока и ликворотока с объёмом боковых желудочков мозга, TBV/TIV, CSF/TIV (* $p<0,05$).

	ijvVBF	stVBF	sssVBF	aqLF	Saq	ICC
Объём боковых желудочков мозга	-0,072	-0,303*	-0,267*	0,557*	0,602*	0,601*
TBV/TIV	0,150	0,520*	0,380*	-0,240	-0,329*	-0,239
CSF/TIV	-0,150	-0,520*	-0,380*	0,240	0,329*	0,239

3.6.3. Связь церебрального венозного кровотока и микрокровоизлияний с объёмом церебральных вен

С помощью корреляционного анализа по методу Пирсона уточнялась взаимосвязь stVBF и sssVBF с объёмом глубоких и поверхностных вен – SWI-венозных вокселей по маске глубокого и поверхностного венозного кровоснабжения. Полученные результаты представлены на рисунке 19. Установлена обратная взаимосвязь объема глубоких вен с stVBF ($r= -0,288$; $p=0,010$), а объема поверхностных вен с sssVBF ($r= -0,292$; $p=0,009$).

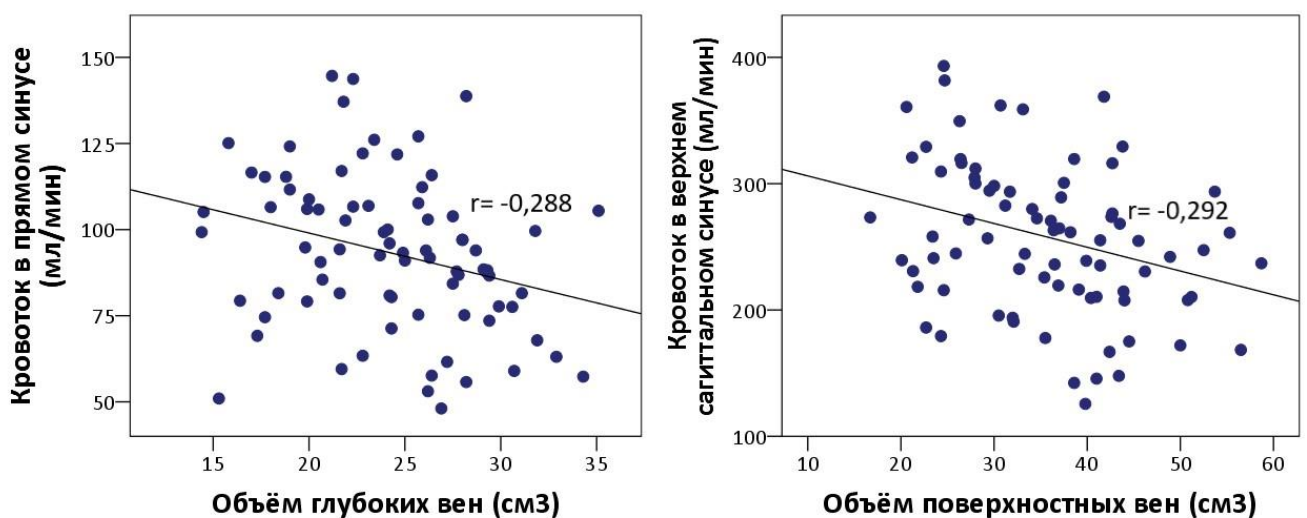


Рисунок 19. Корреляции объема глубоких вен с stVBF, объема поверхностных вен с sssVBF.

С помощью корреляционного анализа по методу Пирсона уточнялась так же взаимосвязь объёма поверхностных и глубоких вен – SWI-венозных вокселей по маске глубокого и поверхностного венозного кровоснабжения с числом МКР. Полученные результаты представлены в таблице 43.

Таблица 43. Коэффициенты корреляции объёма поверхностных и глубоких вен с количеством МКР в исследованных отделах головного мозга (* $p < 0,05$).

МКР в исследуемых отделах	Объём поверхностных вен	Объём глубоких вен
Лобные доли, передние отделы:		
юкстакортикальное БВ	0,191	0,135
глубокое БВ	0,084	0,024
перивентрикулярное БВ	#	#
Лобные доли, задние отделы:		
юкстакортикальное БВ	0,225*	0,198
глубокое БВ	0,202*	0,237*
перивентрикулярное БВ	0,071	0,192
Теменные доли:		
юкстакортикальное БВ	0,202*	0,159
глубокое БВ	0,185	0,241*
перивентрикулярное БВ	0,186	0,215*
Височные доли:		
юкстакортикальное БВ	0,208*	0,145
глубокое БВ	0,180	0,158
перивентрикулярное БВ	#	#
Затылочные доли:		
юкстакортикальное БВ	0,117	0,065
глубокое БВ	#	#
перивентрикулярное БВ	#	#
Подкорковые структуры	0,245*	0,255*

– вычисление невозможно, так как по крайней мере одна из переменных – это константа.

Корреляционный анализ Пирсона показал наличие слабой достоверной ($p < 0,05$) взаимосвязи 1) объёма поверхностных вен и количества МКР в подкорковых структурах ($r=0,245$, $p=0,016$), в юкстакортикальном ($r=0,225$, $p=0,027$) и глубоком БВ ($r=0,202$, $p=0,047$) задних отделов лобных долей, в юкстаркортикальном БВ теменных ($r=0,202$, $p=0,047$), височных ($r=0,208$, $p=0,041$) долей; 2) объёма глубоких вен и количества МКР в подкорковых структурах ($r=0,255$, $p=0,012$), в глубоком БВ задних отделов лобных долей ($r=0,237$, $p=0,019$),

в глубоком ($r=0,241$, $p=0,018$) и перивентрикулярном ($r=0,215$, $p=0,035$) БВ теменных долей.

3.7. Связь показателей церебрального кровотока и ликворотока между собой

Результаты корреляционного анализа методом Пирсона исследованных показателей кровотока и ликворотока представлены в таблице 44.

Таблица 44. Корреляции кровотока и ликворотока (* $p<0,05$).

	ICC	Saq	aqLF	Pi	sssVBF	stVBF	ijvVBF
tABF	-0,258*	-0,120	-0,07	-0,558*	0,544*	0,512*	0,434*
ijvVBF	-0,071	-0,099	0,042	-0,265*	0,502*	0,374*	
stVBF	-0,179	-0,096	-0,122	-0,458*	0,694*		
sssVBF	-0,161	-0,180	-0,050	-0,347*			
Pi	0,153	0,288*	0,220*				
aqLF	0,911*	0,686*					
Saq	0,670*						

Как видно из таблицы 44, выявлены достоверные взаимосвязи: 1) ijVBF с tABF ($r=0,434$, $p=0,001$), ijVBF с Pi ($r= -0,265$, $p=0,008$), ijVBF с sssVBF ($r=0,502$, $p=0,001$), ijVBF с stVBF ($r=0,374$, $p=0,001$); 2) stVBF с tABF ($r=0,512$, $p=0,001$), stVBF с Pi ($r= -0,458$, $p=0,001$), stVBF с sssVBF ($r=0,694$, $p=0,001$); 3) sssVBF с tABF ($r=0,544$, $p=0,001$), sssVBF с Pi ($r= -0,347$, $p=0,001$); 4) Saq с Pi ($r=0,288$, $p=0,004$); 5) aqLF мозга с Pi ($r=0,220$, $p=0,028$), aqLF с Saq ($r=0,686$, $p=0,001$); 6) ICC с Saq ($r=0,670$, $p=0,001$).

3.8. Клинический пример

Пациент П., 47 лет находился на обследовании и лечении в 3 неврологическом отделении Научного центра неврологии с 15.07.2017 по 29.07.2017.

Жалобы при поступлении на изменение походки в виде трудностей её начала и замедленности, шаткости при ходьбе, снижение памяти на текущие события, сложности формулирования предложений, недержание мочи, преимущественно в ночные часы, головные боли тупого характера в теменной области.

Анамнез заболевания. Из анамнеза, собранного со слов пациента и его матери, известно, что в 20 лет во время прохождения медицинской комиссии в военкомате, отмечено повышение АД до 140/80 мм рт ст. До 2011 года беспокоили редкие головные боли, характер не помнит. Считает себя больным с 2011 года, когда стали беспокоить частые головные боли, требующие приема обезболивающих препаратов. С этого же времени при периодическом измерении отмечалось повышение АД до 240/120 мм рт ст. К врачам не обращался, антигипертензивные препараты не принимал. С 2015 года стало беспокоить снижение памяти на текущие события, мать отметила, что стал более грубым голос. В 2016 году присоединились эмоциональные изменения – стал безразличным, раздражительным, появились трудности при формулировании предложений, к концу года – нарушения походки. С декабря 2016 года перестал работать. С начала 2017 года появились проблемы с мочеиспусканием (недержание). 25.04.17г. проведена МРТ головного мозга, при которой в субкортикальных и глубоких отделах белого вещества полушарий большого мозга выявлены множественные очаги, сливающиеся между собой, повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2, T2-FLAIR; в перивентрикулярном белом веществе – диффузные зоны повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2, T2-FLAIR; лакуны в области базальных ядер, умеренное расширение боковых желудочков, субарахноидальных пространств. В связи с указанными жалобами в апреле 2017 года обратился в поликлинику по месту жительства, откуда был направлен в московский окружной центр по рассеянному склерозу. Выставлен диагноз: Лейкоэнцефалопатия, вероятнее всего, сосудистого генеза. Рекомендовано дообследование. При исследовании крови на антинуклеарный фактор, волчаночный антикоагулянт, антитела к фосфолипидам, антистрептолизин-О – результаты отрицательные; СРБ, РФ, глюкоза, электролиты крови, ЛДГ, ТТГ – в пределах референсных значений. Обращало внимание повышение в анализах крови креатинина до 171 мкмоль/л (норма 62-115 мкмоль/л), мочевой кислоты – 505,75 мкмоль/л (норма 210-420 мкмоль/л). При УЗИ почек (30.05.17г.) патологии не выявлено. При дуплексном сканировании магистральных артерий головы (16.06.17г.) – начальные проявления

атеросклероза в виде гемодинамически незначимой атеросклеротической бляшки, стенозирующей просвет левой общей сонной артерии на 20-25%, остальные исследованные сосуды полностью проходимы. В июле 2017 года впервые госпитализирован в 3 неврологическое отделение ФГБНУ НЦН.

При поступлении: АД 150/100 мм рт. ст, Пульс 67 уд в мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения.

В неврологическом статусе: Сознание ясное. Контактен, ориентирован в собственной личности, в пространстве и времени правильно. Критика к своему состоянию снижена. Менингеальных знаков нет. Поля зрения не нарушены. Зрачки, глазные щели OD=OS. Объем движений глазных яблок полный. Фотореакция сохранена. Установочный нистагм при крайних отведениях глазных яблок. Чувствительность на лице сохранена. Лицо симметрично. Дисфония, дизартрии, дисфагии нет. Слух сохранен. Язык по средней линии. Мышечная сила в руках и ногах сохранна. Мышечный тонус не изменен. Глубокие рефлексы оживлены с рук и ног, без четкой разницы сторон. Четких чувствительных нарушений нет. Положительные рефлексы орального автоматизма с двух сторон. Рефлекс Бабинского с двух сторон. Координаторные пробы выполняет с легкой дисметрией с двух сторон. В позе Ромберга неустойчив. Ходьба без опоры с пошатыванием. Походка на широкой базе с остановками, в замедленном темпе и уменьшенной длиной шага. Функции тазовых органов нарушены – недержание мочи.

Результаты дополнительных исследований

Оценка нарушений ходьбы (по оригинальной шкале оценки нарушений ходьбы при ЦМА): соответствуют выраженным 3А степени (лобно-мозжечковый тип).

Оценка общего когнитивного уровня: умеренные когнитивные расстройства – по шкале MoCA 20 баллов, самообслуживание доступно.

Консультация нейропсихолога: умеренные когнитивные нарушения с тенденцией к системному нарушению высших психических функций. Объективно отмечается общее снижение динамики интеллектуально-мнестической

деятельности в виде снижения концентрации активного внимания, выраженного снижения семантической и фонематической речевой активности, снижение объема оперативной и долгосрочной памяти, снижение нейродинамики психической деятельности. Отмечаются изменения в зрительно-конструктивной, пространственной и двигательной сфере, где общим является ослабление регуляторного звена психической деятельности.

Консультация офтальмолога: гипертоническая ангиопатия сетчатки (выраженные изменения). ОУ миопия средней степени.

В общем анализе крови значимых отклонений от нормы выявлено не было.

В биохимическом анализе крови: повышение креатинина до 167 мкмоль/л (норма – 62-115 мкмоль/л), мочевины 10,78 ммоль/л (норма – 1,7-8,3 ммоль/л), в коагулограмме – повышение фибриногена 5,322 г/л (норма – 2,2-4,0 г/л).

При дуплексном сканировании магистральных артерий головы: начальные проявления атеросклероза в виде гемодинамически незначимой атеросклеротической бляшки, стеноз: левой общей сонной артерии – 20-25%. Остальные исследованные сосуды полностью проходимы. Показатели линейной скорости кровотока по сонным артериям в пределах возрастной нормы без значимой асимметрии сторон и локальных изменений гемодинамики.

Суточное мониторирование АД (на фоне приема бисопролола 2,5 мг утром, индапамида МВ 1,5 мг утром, тамсулозина 0,4 мг утром, лозартана 100 мг утром, нифекарда XL 60 мг вечером) в дневные часы среднеинтегральное систолическое АД – 155,1 мм.рт.ст., среднеинтегральное диастолическое АД – 107,6 мм.рт.ст.; в ночные часы: среднеинтегральное систолическое АД – 148,3 мм.рт.ст., среднеинтегральное диастолическое АД – 96,2 мм.рт.ст.; степень ночного снижения систолического АД недостаточная – 4,4% (non dipper), степень ночного снижения диастолического АД – 10,5 %; скорость утреннего подъема САД – (-8,4), скорость утреннего подъема ДАД – 6.0 мм.рт.ст. (повышенная).

При *MPT головного мозга* в перивентрикулярных и глубоких отделах белого вещества обоих полушарий большого мозга определяются диффузные симметричные зоны повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2, FLAIR

(гиперинтенсивность белого вещества, стадия Fazecas 3). В глубоком белом веществе полушарий большого мозга определяются множественные небольшие полости (до 15мм), заполненные ликвором, окруженный гиперинтенсивным в режиме FLAIR венчиком (лакуны). В таламусах с обеих сторон, лентикулярных ядрах, полушариях мозжечка, субкортикальном белом веществе обоих полушарий большого мозга определяются множественные небольшие очаги пониженной интенсивности МР-сигнала в режиме SWI (микрорывозлияния). В семиовальных центрах и подкорковых структурах визуализируются периваскулярные пространства шириной до 2 мм. Боковые желудочки мозга симметричны, слабо расширены. Третий желудочек мозга шириной до 10мм. Четвертый желудочек мозга обычной формы и размеров. Остальные отделы ликворосодержащего пространства в пределах возрастной нормы (рисунки 20, 21).

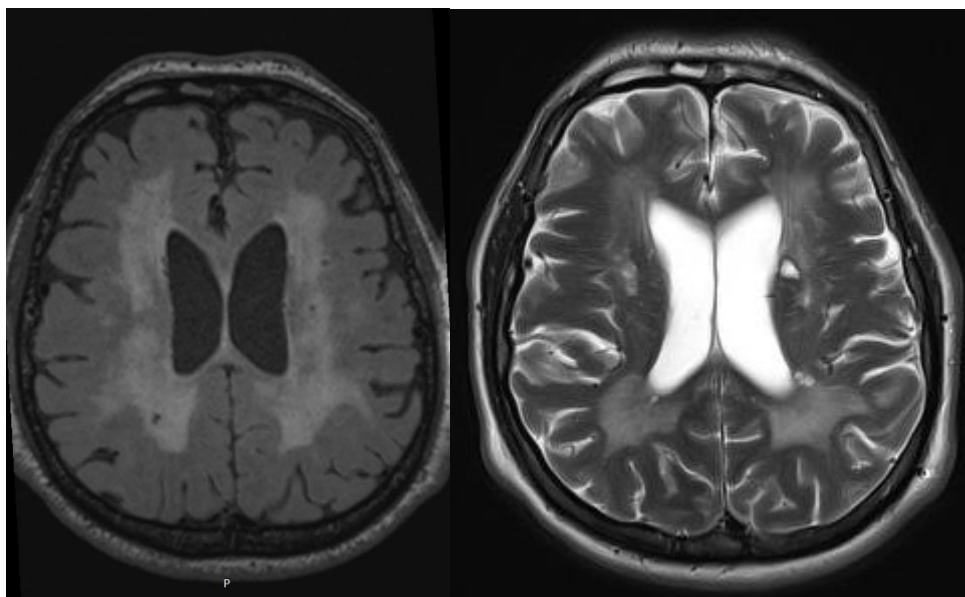


Рисунок 20. Больной П., 47 лет. МРТ FLAIR и T2, аксиальная проекция: диффузные симметричные зоны повышенной интенсивности сигнала перивентрикулярном и глубоком белом веществе (ГИБВ), а также лакуны вблизи стенки левого бокового желудочка.

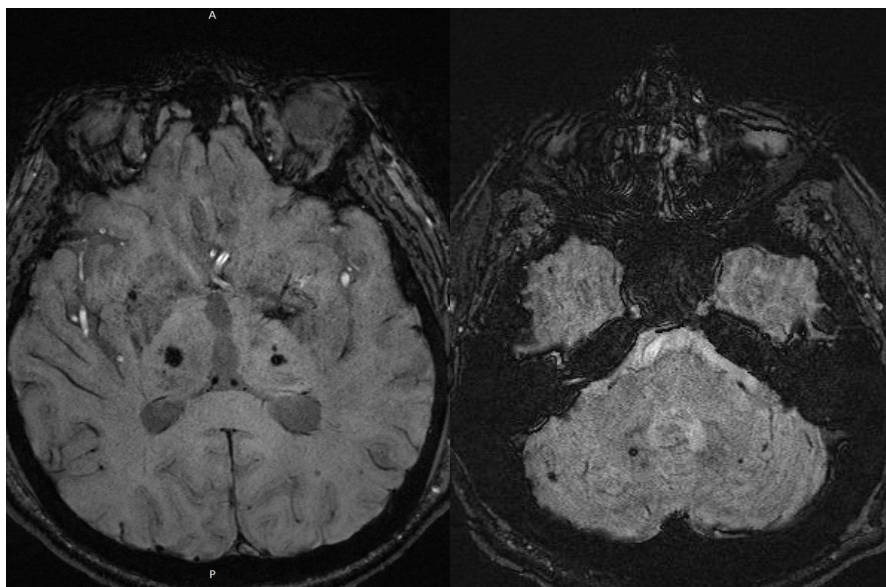


Рисунок 21. Больной П., 47 лет. МРТ SWI, аксиальная проекция: множественные очаги пониженной интенсивности МР-сигнала (микрорровоизлияния) на уровне подкорковых структур и полушарий мозжечка.

Проведена *фазово-контрастная МРТ* головного мозга. Выявлено снижение суммарного объемного кровотока по магистральным артериям на уровне С2-С3 позвонков до 330,27 мл/мин (норма – 559,74±116,53 мл/мин), по внутренним ярёмным венам – до 220,23 мл/мин (норма – 468,6±99,0 мл/мин), по прямому синусу – до 87,40 мл/мин (норма – 98,52±18,9 мл/мин), по верхнему сагиттальному синусу – до 210,32 мл/мин (норма – 279,5±55,6 мл/мин). Значение индекса артериальной пульсации повышено до 1,890 (норма – 1,006±0,197). Ударный объем ликвора на уровне водопровода мозга повышен до 114 мкл/с (норма – 44,86±16,63 мкл/с), площадь водопровода мозга – до 10,8 мм²(норма – 6,29±1,17 мм²). Значение индекса интракраниального комплаенса повышено и составляет 13,02 (норма – 4,84±1,75). Ударный объем ликвора на уровне С2-С3 позвонков 481 мкл/с (норма– 498,8±192,8 мкл/с) (рисунки 22, 23, таблица 45).

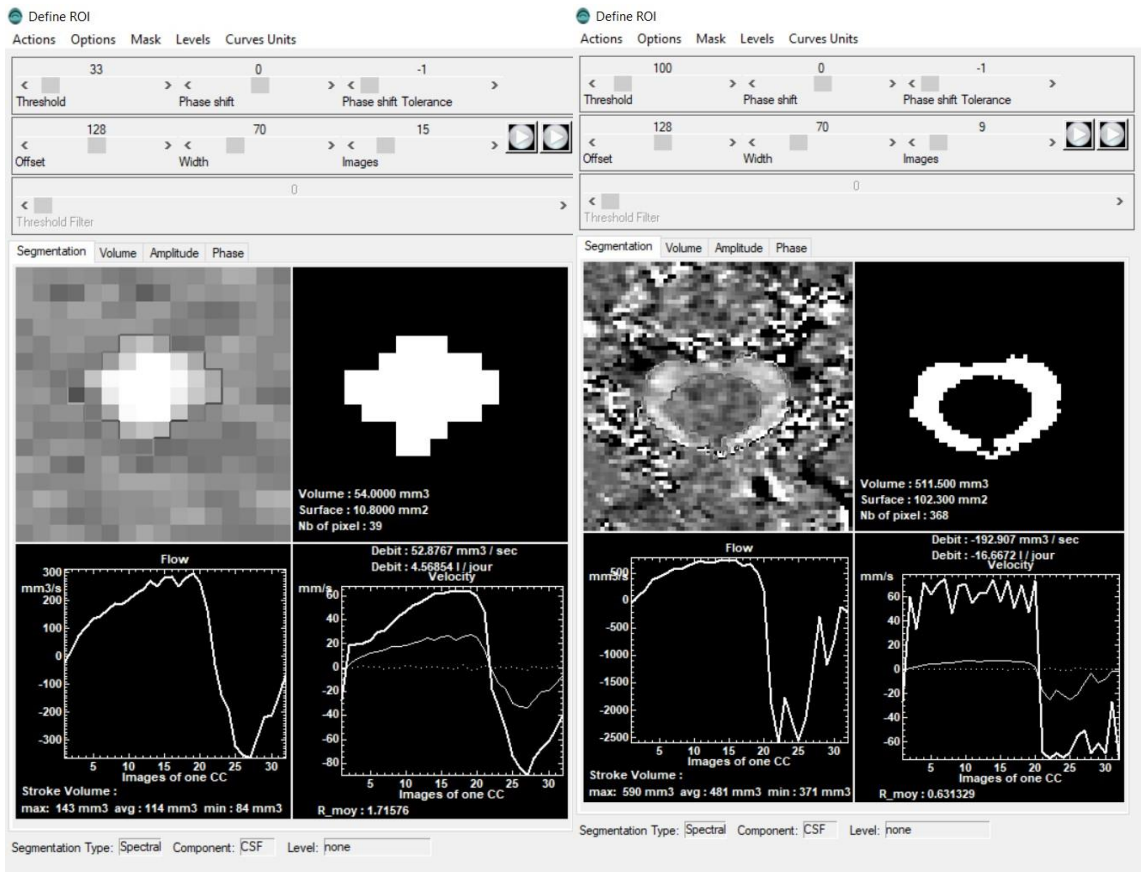
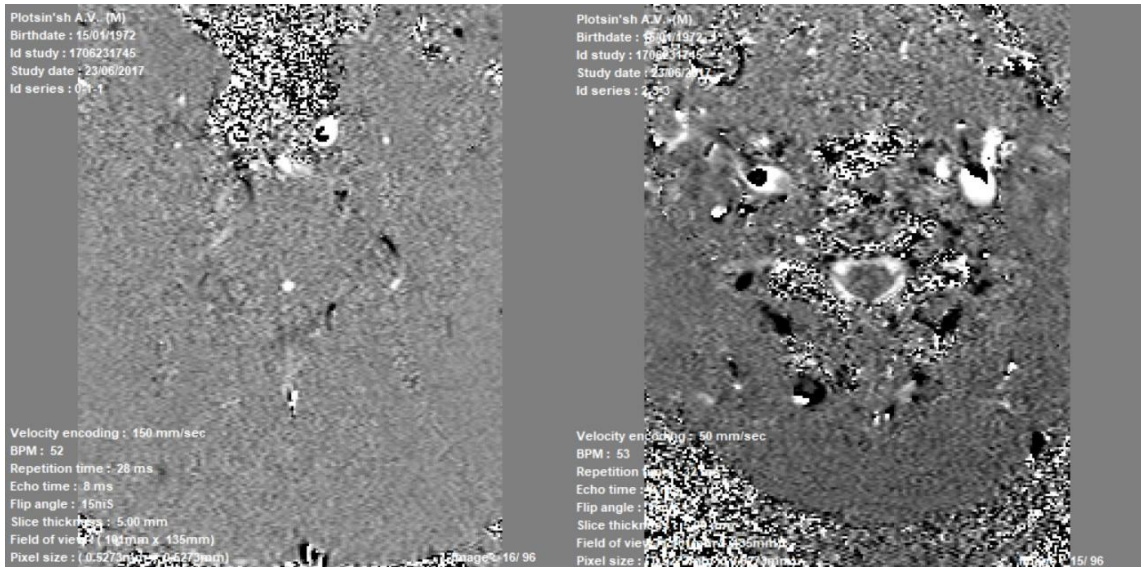


Рисунок 22. В верхнем ряду представлены фазовые изображения на уровне водопровода мозга ($V_{enc}=15$ см/с) и C2-C3 позвонков ($V_{enc}=5$ см/с). В нижнем ряду представлены результаты постпроцессинга полученных при сканировании изображений с полуавтоматической сегментацией ликворотока в зоне интереса с расчетом показателей ударного объема ликвора на уровне водопровода мозга (слева), C2-3 позвонков (справа).

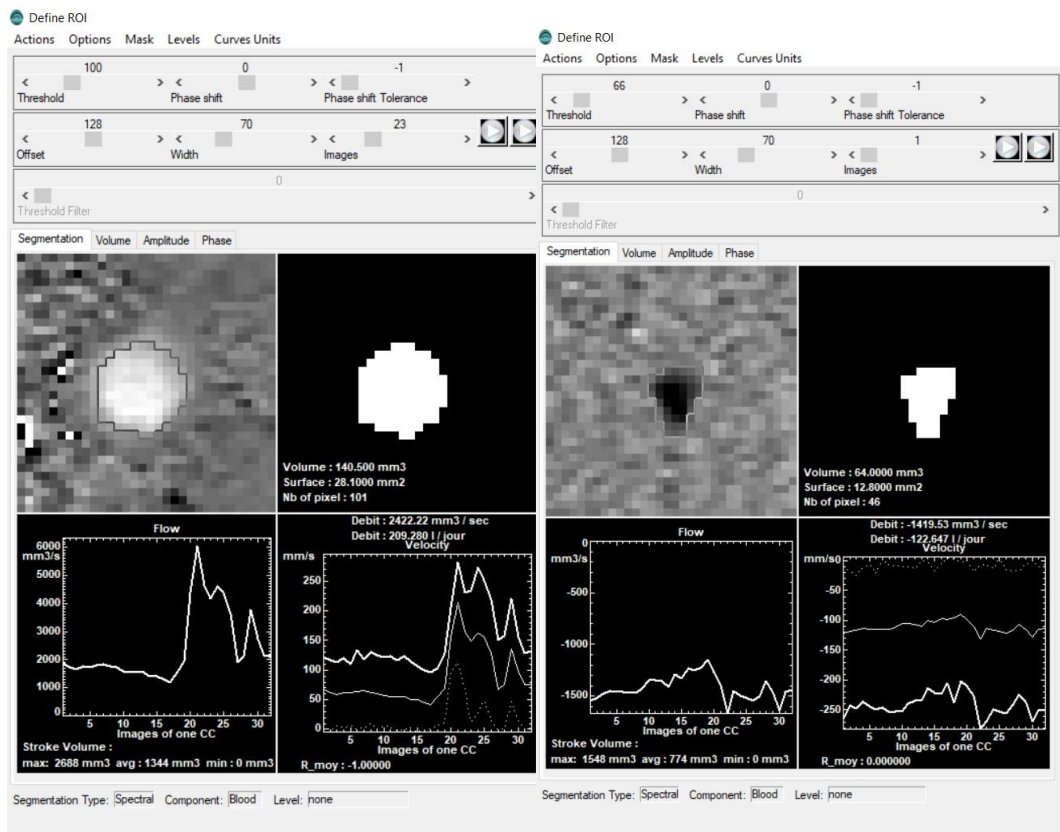
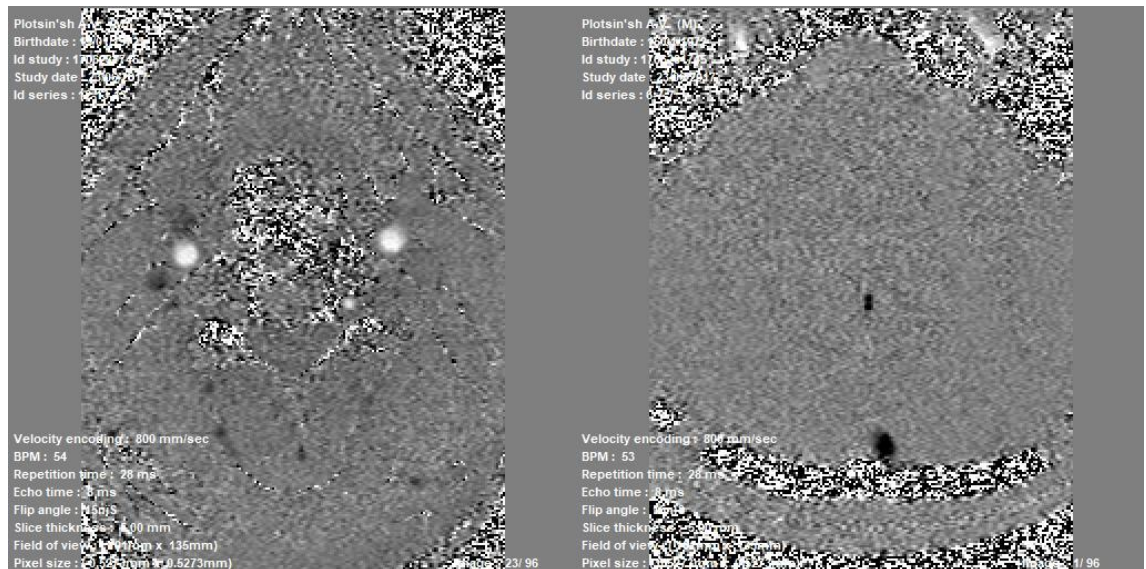


Рисунок 23. В верхнем ряду представлены фазовые изображения на C2-C3 позвонков ($V_{enc} = 80$ см/с), а также перпендикулярно кровотоку в прямом и верхнем сагиттальном синусах ($V_{enc} = 80$ см/с). В нижнем ряду представлены результаты постпроцессинга полученных при сканировании изображений с полуавтоматической сегментацией кровотока в зоне интереса с расчетом показателей объемного кровотока в правой внутренней сонной артерии (слева), прямом синусе (справа).

Таблица 45. Сравнение ФК-МРТ показателей пациента П. со значениями в контрольной группе.

Показатель ФК-МРТ	Значение у пациента П.	Значения в группе контроля
tABF, мл/мин	330,27	559,74±116,53
Pi	1,890	1,006±0,197
ijVBF, мл/мин	220,23	468,6±99,0
stVBF, мл/мин	87,40	98,52±18,9
sssVBF, мл/мин	210,32	279,5±55,6
aqLF, мкл/с	114	44,86±16,63
Saq, мм ²	10,8	6,29±1,17
ICC	13,02	4,84±1,75
cervLF, мкл/с	481	498,8±192,8

Обсуждение клинического случая

Таким образом, у больного длительно страдающего АГ, находящегося на многокомпонентной терапии с недостаточной медикаментозной компенсацией отмечено постепенное нарастание когнитивных расстройств, нарушений походки и функции тазовых органов (недержание). Степень выраженности клинических проявлений соответствовала умеренным когнитивным расстройствам и выраженным нарушениям ходьбы лобно-мозжечкового типа. Особенности развития заболевания и его клинические синдромы в сочетании с изменениями при неврологическом осмотре, соответствующими двустороннему повреждению кортико-спинальных, кортико-нуклеарных и мозжечковых путей, а также отсутствие поражения магистральных артерий головы, указывают на диффузное поражение головного мозга вследствие гипертензивной микроангиопатии. Проведенное МРТ головного мозга выявила основные диагностические МРТ-признаки ЦМА – распространенную ГИБВ, соответствующую стадии Fazecas 3, множественные лакуны в белом веществе полушарий большого мозга и микрокровоизлияния в подкорковых структурах, мозжечке, субкортикальном белом веществе обоих полушарий большого мозга.

Выявленные при ФК-МРТ изменения в виде повышения индекса артериальной пульсации, интракраниального комплаенса, снижения артериального и венозного

кровотока в верхнем сагиттальном и прямом синусах, внутренних яремных венах, повышении объёма ликвора на уровне водопровода мозга с увеличением его площади свидетельствуют о нарушении упруго-эластических свойств сосудов и всех гидрокомпонентов мозга. Сочетанные нарушения кровотока и ликворотока при их одномоментном определении методом ФК-МРТ у больного с выраженными клиническими и МРТ-проявлениями гипертензивной микроангиопатии указывает на нарушение гомеостаза Монро-Келли и патогенетическую значимость связанных с этим механизмов в развитии ЦМА.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Впервые в нашей стране было проведено исследование с использованием международных стандартов диагностики ЦМА (STRIVE, 2013) [Wardlaw J.M. et al., 2013] для изучения изменений в артериальном и венозном кровотоке, ликворотоке, их взаимосвязи и патогенетической значимости в развитии клинических проявлений и формировании МРТ-признаков ЦМА. Исследование не ставило своей задачей уточнение структуры и особенностей клинических проявлений, а только изучение роли нарушений кровотока и ликворотока в их развитии. Отдельным небольшим фрагментом исследования стало уточнение влияния на артериальный кровоток и индекс пульсации артериальной гипертензии – основной фактор риска ЦМА [Гулевская Т.С. и соавт., 2009; Fisher С.М., 1969; Pantoni L., 2010]. Проведение данного исследования стало возможным, в том числе, благодаря использованию метода ФК-МРТ. Метод позволяет быстро, неинвазивно и независимо от исследователя одновременно оценивать показатели: 1) артериального и венозного кровотока, включая индексы пульсации, характеризующие упруго-эластические свойства сосудов; 2) ликворотока; 3) временную взаимосвязь показателей по отношению к фазам сердечного цикла; 4) рассчитать интракраниальный комплаенс (податливость), отражающий резервную ёмкость сосудов, возможность сохранять баланс его гидросред – крови и ликвора - без повреждения мозговой ткани [Ахметзянов Б.М. и соавт., 2018]. Данное исследование использовало индекс интракраниального комплаенса – отношение ударного объёма ликвора ($\text{мм}^3/\text{с}$) на уровне водопровода мозга к артериальному пульсовому объёму ($\text{мм}^3/\text{с}$). Поскольку взаимосвязь кровотока и ликворотока, обеспечивающая постоянство внутричерепного давления и соответственно мозговую перфузию, описывается доктриной Монро-Келли, при анализе результатов были применены её положения для обоснования выявленных закономерностей. В литературном обзоре были подробно представлены основные

закономерности взаимодействия кровотока и ликворотока в замкнутом черепном пространстве.

В исследование были включены больные, обратившиеся в НЦН с когнитивными жалобами и имевшие изменения на МРТ, соответствующие ЦМА (STRIVE, 2013). Выбранный возрастной диапазон (46-70 лет) позволил исключить ЦМА, связанную с наследственной патологией, в первую очередь, CADASIL, которая дебютирует в более молодом возрасте и к 46 годам имеет характерные МРТ-изменения в виде ГИБВ полюсов височных долей и наружных капсул. Верхнее возрастное ограничение в 70 лет было связано с нарастанием нейродегенерации в более старшей возрастной категории.

Исследуемая группа больных отличалась от контроля по частоте встречаемости АГ, СД 2 типа. Данные литературы в отношении влияния сосудистых факторов риска на развитие ЦМА противоречивы [van Dijk E.J. et al., 2008; Staals J., 2014; Ihara M. et al., 2016; Shi Y., 2016], за исключением АГ, являющегося, как неоднократно подчеркивалось, её основным признанным фактором риска [Гулевская Т.С. и соавт., 2009; Fisher С.М., 1969; Pantoni L., 2010]. Основные доказательные исследования у людей по уточнению закономерностей возраст-зависимого повреждения мелких сосудов и связанных с ними морфологических/гистологических изменений мозга и клинических проявлений, были выполнены у больных с АГ [Колтовер А.Н. и соавт., 1984; Гулевская Т.С., 1994, Fisher С.М., 1982]. В настоящее время активно используются животные модели АГ при изучении различных аспектов возраст-зависимой ЦМА [Foulquier S. et al., 2018]. В данном исследовании было установлено статистически значимое снижение артериального кровотока и повышение индекса артериальной пульсации при АГ 3 степени по сравнению с лицами без АГ. Это соответствует морфологическим данным о влиянии тяжести АГ на выраженность изменений в мелких сосудах [Колтовер А.Н. и соавт., 1984; Гулевская Т.С. и соавт., 2009] и согласуется с результатами исследований других авторов [ten Dam V.H. et al., 2007; van der Veen P.H. et al., 2015; Shi Y et al., 2018]. Однако поскольку в данном исследовании почти половина больных с возраст-зависимой ЦМА имело АГ 1-2

степени или не страдало АГ, выявленные закономерности не могут являться единственным объяснением развития ЦМА.

Данное исследование по изучению роли нарушений кровотока и ликворотока в развитии ЦМА отличается от ранее проводимых, в которых значимость изменений определялась по сопоставлению с лейкоареозом (ГИБВ) и лакунами [Bateman G.A., 2004; Henry-Feugeas M.C. et al., 2009; El Sankari S. et al. 2011; Jolly T.A.D. et al., 2013]. В настоящем исследовании, основанном на стандартизированной диагностике ЦМА по её МРТ-признакам (STRIVE, 2013) [Wardlaw J.M. et al., 2013], уточнение связи показателей кровотока и ликворотока проводилось с выраженностью всех МРТ-признаков ЦМА, включенных в современные стандарты её диагностики, и клиническими проявлениями.

Последовательно было проведено сопоставление показателей артериального, венозного кровотока и ликворотока с когнитивными расстройствами и нарушениями ходьбы – основными клиническими проявлениями ЦМА. Использование при сопоставлении результатов нейропсихологического обследования по общему когнитивному уровню и отдельным тестам на память и управляющие функции мозга позволило предположить доминирующую значимость определенных механизмов в развитии когнитивных расстройств [Добрынина Л.А. и соавт., 2018]. Развитие деменции, как и выраженных мнестических сложностей, было связано с повышением индекса артериальной пульсации, интракраниального комплаенса, площади водопровода, ударного объёма ликвора в силвиевом водопроводе, тогда как тяжелых дисрегуляторных расстройств – одновременно со снижением венозного и артериального кровотока. Дисрегуляторные расстройства являются основным проявлением синдрома когнитивных расстройств у больных с ЦМА [Яхно Н.Н. и соавт., 2005; Добрынина Л.А. и соавт., 2018; The LADIS Study Group et al., 2011; Lawrence A.J. et al., 2013; Sachdev P. et al., 2014], в связи с чем выявленные для них связи с изменением и кровотока и ликворотока согласуются с результатами морфологических исследований и устоявшимися представлениями о повышении жёсткости сосудов, снижении артериального и венозного кровотока, связанных с артериолосклерозом

и венозным коллагенозом и предполагаемой перестройкой ликворотока [Колтовер А.Н. и соавт., 1984; Гулевская Т.С., 1994, Fisher С.М., 1982; Moody D.M. et al., 1995; Brown W.R. et al., 2002]. В то же время в отношении общего когнитивного уровня и нарушений памяти не было получено статистически значимых связей со снижением кровотока, а только с повышением индекса пульсации, интракраниального комплаенса, площади водопровода, ударного объема ликвора в сильвиевом водопроводе. Данные закономерности не позволяют исключить роль дегенеративного компонента при деменции и выраженных мнестических трудностях у больных ЦМА. Это подтверждается данными, указывающими на высокую коморбидность ЦМА и болезни Альцгеймера [Дамулин И.В., 2005; Боголепова А.Н., 2015; Добрынина Л.А., 2018; Smith E.E., Beaudin A.E., 2018].

В доступной литературе нам встретилось лишь работы группы исследователей под руководством G.A. Bateman (2002-2008), посвященные исследованию кровотока и ликворотока с помощью ФК-МРТ у больных с сосудистой деменцией и лейкоареозом. Авторами было установлено, что при деменции с умеренным лейкоареозом по сравнению с больными с деменцией без лейкоареоза отмечается увеличение индекса пульсации артерий – на 69%, ликвора – на 104%, сагиттального синуса – на 48%, кортикальных вен – на 34% [Bateman G.A., 2002], прямого синуса и водопровода мозга [Bateman G.A. et al., 2008], снижение кровотока в верхнем сагиттальном синусе, вследствие повышения в нём давления [Bateman G.A. et al., 2008]. Однако авторы не уточняют характер цереброваскулярной патологии, приведшей к деменции, в связи с чем проведение сопоставлений с результатами данного исследования не корректно.

Значительный интерес представляют и полученные в данном исследовании связи выраженных и грубых нарушений ходьбы у больных с ЦМА с показателями ФК-МРТ. Они соответствовали таковым для деменции, за исключением снижения артериального кровотока, и включали повышение индекса артериальной пульсации, интракраниального комплаенса, площади водопровода, ударного объёма ликвора в сильвиевом водопроводе, снижение кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусах, которые в свою очередь были связаны с

увеличением объёма мелких вен глубоких и поверхностных зон венозного оттока (венозного застоя). Данные сопоставления проведены нами впервые. Возможность оценки объёма мелких вен и их связи с венозным кровотоком стала возможной благодаря использованию режима SWI и программе, разработанной специалистами МГУ и прошедшей валидацию в НЦН [Архипов И.В. и соавт., 2014]. Как указывалось в литературном обзоре, типичные расстройства ходьбы при ЦМА вызваны нарушением процессов выбора и инициации локомоторных и постуральных синергий и не зависят от каких-либо других неврологических проявлений (например, нарушения чувствительности, парезов или изменения мышечного тонуса) [Inzitari M. et al., 2007; Takakusaki, K. 2013]. Нарушения ходьбы являются предиктором развития деменции неальцгеймеровского типа [Verghese J. et al., 2002]. Предполагаемым механизмом нарушений ходьбы при ЦМА является разобщение связей лобных долей со структурами, ответственными за регуляцию акта ходьбы (базальные ядра, мозжечок, ядра ствола головного мозга) [Дамулин И.В., 2005, 2018]. Ранее было установлено [De Laat K.F. et al., 2011], что степень нарушения ходьбы имеет прямую зависимость от выраженности ГИБВ в больших полушариях головного мозга. Известно, что связанные с выраженной ГИБВ гистологические изменения в мозге [Fazekas F. et al., 1993], могут быть причиной повреждения проводников белого вещества, в данном случае – корково-мосто-мозжечковых и корково-стриато-паллидо-таламо-кортикальных путей. Можно предполагать, что нарушения 1) венозного оттока по синусам с сопутствующим застоем в мелких венулах (увеличение числа МРТ-венозных вокселей в глубокой и поверхностной зоне венозного оттока) глубоких отделов белого вещества и базальных ядер, а также 2) ликвородинамики с увеличением ударного объёма ликвора с его сопутствующим трансэпендимарным распространением, могут стать причиной изменений в мозге, приводящих к нарушениям ходьбы. Нам не встретилось в доступной литературе исследований, посвященных изучению нарушений венозного оттока и ликворотока в развитии нарушений ходьбы у больных ЦМА.

Выявленные связи показателей кровотока и ликворотока между собой, а также с когнитивными расстройствами и нарушениями ходьбы, позволяют утверждать патогенетическую значимость механизмов, ассоциированных с нарушением гомеостаза Монро-Келли, в развитии данных клинических проявлений ЦМА. Сочетание нарушений в артериальном, венозном кровотоке и ликворотоке и доминирование одного из них, по всей вероятности, являются одним из значимых факторов, определяющих особенности клинических проявлений ЦМА [Gadzhieva Z.Sh., 2018; Morozova S.N. et al., 2018].

Диагностирование ЦМА на основании её МРТ-признаков, многообразии их сочетаний, определяющих гетерогенность МРТ-форм возраст-зависимой ЦМА, отсутствие однозначного влияния выраженности ГИБВ и других МРТ-признаков на тяжесть клинических проявлений ЦМА, позволило предположить, что особенности формирования МРТ-форм возраст-зависимой ЦМА также определяются сочетанием нарушений в компонентах гомеостаза, определяемых доктриной Монро-Келли, при преобладании какого-либо из них. Очевидно, что соответствующие данным нарушениям механизмы повреждения мозга и их выраженность определяют морфологические и соответствующие им МРТ-проявления ЦМА [Забитова М.Р. и соавт., 2018].

Проведенный анализ связи МРТ-признаков ЦМА по выраженности и локализации с кровотоком и ликворотоком показал особенности формирования МРТ-признаков в зависимости от доминирующих нарушений в кровотоке и ликворотоке [Sergeeva A.N. et al., 2018]. Так, описанная нами преимущественная локализация ГИБВ в глубоких и перивентрикулярных отделах лобных и теменных долей согласуется с результатами ранее проведенных нейровизуализационных исследований [Fazekas F. et al., 1987; Munoz D.G. et al., 1993]. Исследователи связывают локализацию ГИБВ в данных зонах при относительной сохранности коры и юкстакортикальных отделов белого вещества (U-образные волокна) с их гипоксически-ишемическим поражением вследствие артериолосклероза и утраты миоцитов средней оболочки корково-медуллярных артерий [Гулевская Т.С., 1994; Калашникова Л.А. и соавт., 2007; Hoth K. et al., 2007]. Среди неблагоприятных

предрасполагающих факторов их повреждения рассматриваются такие анатомические особенности кортико-медуллярных артерий, как протяженность с небольшим диаметром и минимальным числом анастомозов по пути следования, отхождение под прямым углом от лептоменингеальных артерий [Van den Bergh R., Van der Eecken H., 1968]. Кроме того, перивентрикулярное белое вещество кровоснабжается из интрацеребральных ветвей средней и передней мозговых артерий, а также по артериям сосудистых сплетений. Анастомозы между этими группами артерий отсутствуют, они связаны исключительно через капиллярную сеть и, таким образом, перивентрикулярные и глубокие отделы белого вещества являются интрацеребральной зоной смежного кровоснабжения [De Reuck J., 1971].

В настоящем исследовании выявлено постепенное изменение показателей кровотока и ликворотока с нарастанием выраженности ГИБВ по стадиям Fazekas. Однако статистически значимая связь снижения $tABF$, повышения P_i , снижения $ijVBF$, $stVBF$, $sssVBF$ и повышения $aqLF$, Saq , ICC выявлены только при ГИБВ стадии Fazekas 3 по сравнению с контролем [Ахметзянов Б.М. и соавт., 2018].

Одновременность нарушений кровотока и ликворотока при выраженной ГИБВ – главного МРТ-признака ЦМА, свидетельствует о сложности и многокомпонентности, определяющих её механизмов, приводящих к нарушению гомеостаза Монро-Келли. Полученные данные согласуются с результатами морфологических исследований ЦМА с АГ, указывающих на наличие в развернутой стадии не только изменений, связанных с ишемией вследствие артериолосклероза, но и венозного коллагеноза с застоем и отёком головного мозга [Гулевская Т.С. и соавт., 2009; Moody D.M. et al., 1995; Brown W.R. et al., 2002; Schmidt R. et al., 2011]. На основании полученных данных, результатов морфологических изменений в мозге и прижизненных исследований кровотока и ликворотока при ЦМА с АГ, можно предположить различия в доминировании механизмов повреждения мозга на разных стадиях ГИБВ, чему соответствует гетерогенность гистологических основ ГИБВ разных стадий Fazekas по данным морфологии [Schmidt R. et al., 2011].

Данные прижизненных изменений в кровотоке и ликворотоке у больных с ЦМА противоречивы. Данные ПЭТ, ОФЭКТ [Shi Y. et al., 2016] указывают на снижение артериального кровотока как в мозге в целом, так и избирательно в его белом веществе на стадии выраженного лейкоареоза, что предполагает авторам делать заключение о его ишемическом поражении. Другие исследователи не обнаружили связи между развитием лейкоареоза и снижением церебрального кровотока [Bateman G. A., 2002; Henry-Feugeas, M. C. et al., 2009]. В продолженном исследовании связи ГИБВ и церебрального кровотока [van der Veen P.H. et al., 2015] показано, что исходное более тяжёлое поражение ГИБВ развивалось до снижения церебрального кровотока, а не снижение церебрального кровотока предшествовало прогрессированию поражения ГИБВ. Это позволило исследователям сделать вывод о том, что уменьшение объёма мозговой ткани приводит к редукции церебрального кровотока. Полученные нами данные о повышении артериального кровотока при ГИБВ стадии Fazekas 1 и отсутствие достоверного снижения кровотока на стадии Fazekas 2 по сравнению с контролем подтверждают значение неишемических механизмов в развитии ранней ГИБВ и возможную редукцию кровотока в ответ на повреждение вещества головного мозга при выраженной ГИБВ [Ахметзянов Б.М. и соавт., 2018].

В исследовании установлено влияние постепенного снижения кровотока на увеличение числа лакун, что совпадает с данными других исследований [Mitchell G.F. et al., 2011; Poels M.M. et al., 2012] и свидетельствует об однозначной роли ишемии в их формировании. В исследовании также выявлена связь снижения кровотока в верхнем сагиттальном и прямом синусах, а также повышения ликворотока и индекса интракраниального комплаенса с формированием множественных лакун, что, по всей вероятности, отражает тяжесть поражения головного мозга больных на стадии множественных лакун [Kremneva E.I. et al., 2018].

Обращает внимание, что в проведенном исследовании повышение артериальной пульсации было универсально связано с нарастанием количества лакун и выраженности ГИБВ, что согласуется с данными Reykjavik study и

Rotterdam Scan Study [Mitchell G.F. et al., 2011; Poels M.M. et al., 2012], а также с расширением ПВП, что ранее в литературе не обсуждалось. Считается, что формирование ГИБВ и ПВП имеет схожие патогенетические механизмы [Doubal F.N. et al., 2010], связанные с повышением проницаемости ГЭБ [Wardlaw J.M. et al., 2013]. Повышение индекса артериальной пульсации является признаком снижения упругости стенок артерий [Webb A.J. et al., 2012], что обусловлено изменением ее свойств вследствие высокой проницаемости и пропитывания стенки и последующего артериолосклероза у больных ЦМА с АГ и без АГ [Гулевская Т.С. и соавт., 2009; Shi Y. et al., 2018]. Кроме того, показано, что и нормальное старение сопряжено со сходным снижением упруго-эластических свойств сосудов и цереброспинального компенсационного резерва, указывающим, что ткань головного мозга становится ригидной [Czosnyka M. et al., 2001]. Показано, что при нормальном старении имеется повышение всех пульсационных компонентов кровотока одновременно со снижением артериального притока и, что такое сочетание приводит к тому, что значительное увеличение артериального пульсового давления не способно демпфироваться за счет виндкessel-эффекта и гораздо большая пульсация может переходить к венозным сосудам [Bateman G.A. et al., 2008].

Стенозирующе-окклюзирующее поражение артерий при ЦМА сопряжено с повышением артериальной жёсткости и является причиной развития лакунарных инфарктов [Гераскина Л.А. и соавт., 2011; Poels M.M. et al., 2012]. Это согласуется с полученными в исследовании закономерностями – увеличением числа лакун с повышением артериальной пульсации. В настоящем исследовании лакуны в разных отделах мозга выявлялись у 49 (51%) больных, большинство из которых располагалось в белом веществе и подкорковых структурах, что согласуется и с результатами ранее проведенных исследований [Колтовер А.Н., 1984; Гулевская Т.С., 1994; Максимова М.Ю., 2008; Fisher С.М., 1969; Potter G.M., 2010].

Прогрессирующее стенозирующе-окклюзирующее поражение кортико-медуллярных артерий является причиной и ранее обсуждаемой ишемии белого вещества [Гулевская Т.С. и соавт., 2009]. В связи с чем, выявленная в исследовании

связь артериальной пульсации с формированием ГИБВ, может указывать на один из механизмов ее развития – ишемический. Кроме того, повышение артериальной пульсации затрудняет дренирование интерстициальной жидкости в периваскулярных пространствах [Piff J.J. et al., 2013] с накоплением токсичных продуктов метаболизма и их блоком, что проявляется расширением ПВП и признаками повреждения вещества головного мозга – ГИБВ [Potter G.M. et al., 2015]. Последнее активно обсуждается в литературе в свете недавно описанной системы дренирования мозга – глимфатической системы [Piff J.J. et al., 2013; Mestre N. et al., 2017], может служить объяснением полученных в исследовании ассоциаций артериальной пульсации с величиной ПВП и являться дополнительным обсуждаемым механизмом развития ГИБВ.

Кроме того, повышение индекса артериальной пульсации ассоциируется с гидродинамическими «ударами», создающими условия для вторичного повреждения эндотелия, ГЭБ, олигодендроцитов, что, в свою очередь, приводит к микроструктурным изменениям белого вещества [Jolly T.A.D. et al., 2013]. Жёсткие стенки артерий хуже демпфируют пульсовую волну, что приводит к её распространению вглубь на вены и рассеиванию энергии в тканях мозга с их повреждением («эффект гидравлического удара») [Fazekas F. et al., 1991]. Установлено, что если энергия пульсовой волны эффективно не демпфируется, то она проникает глубоко в венозный отдел, приводя к ремоделированию вен (венозному коллагенозу) и снижению их упругости [Bateman G.A., 2008]. В соответствии с обсуждаемыми в литературе концепциями, изменения вен могут приводить к затруднению венозного оттока и отражению пульсовой волны от венозных структур обратно в направлении капиллярного русла, что в свою очередь приводит к усилению пульсации капилляров с перераспределением гидродинамического удара и дальнейшим повреждением периваскулярных структур [Henry-Feugeas, M. C. et al., 2012; van Sloten T.T. et al., 2015], являясь таким образом, еще одним объяснением полученных в исследовании ассоциаций артериальной пульсации с величиной ПВП и дополнительным аргументом за участие данного механизма в формировании ГИБВ.

Кроме того, подтверждением значимости данного механизма в развитии ЦМА является выявленными нами статистически значимые умеренные отрицательные корреляции индекса артериальной пульсации не только с артериальным, но и венозным кровотоком в верхнем сагиттальном и прямом синусах. Снижение же венозного кровотока в свою очередь показало связь с увеличением объёма мелких вен, свидетельствующем о венозном застое. Статистически значимая обратная связь установлена между снижением кровотока в верхнем сагиттальном синусе с объёмом мелких вен поверхностной зоны венозного оттока и между снижением кровотока в прямом синусе с объёмом вен глубокой зоны венозного оттока. Ранее, на основании полученных закономерностей, нами уже указывалось на роль нарушения веноциркуляции в развитии ГИБВ. Роль механизмов непосредственного влияния нарушений веноциркуляции на диффузное поражение мозга окончательно не уточнена из-за единичности исследований, имеющих достаточный уровень доказательности его влияния на поражение мозга и развитие клинических проявлений ЦМА. В исследовании предпринята попытка дифференцированного подхода к оценке роли глубокого и поверхностного кровоснабжения в поражении мозга. Данный подход обоснован анатомическими особенностями венозного оттока из этих зон. Мелкие вены белого вещества полушарий головного мозга участвуют в непосредственном дренировании белого вещества через субэпендимиальные вены во внутреннюю мозговую вену или базальную вену Розенталя. Зоны глубокого венозного кровоснабжения охватывают белое вещество до U-образных волокон и прилежащего к ним белого вещества и осуществляют отток в прямой синус. U-образные волокна вместе с корой входят в поверхностную зону венозного кровоснабжения и осуществляют венозный отток, главным образом, в верхний сагиттальный синус [Van den Bergh R., Van der Eecken H., 1968; Bateman G.A. et al., 2008]. Данные особенности являются одним из оснований предложенного деления белого вещества на юстакортикальное, глубокое и перивентрикулярное белое вещества [Kim K.W. et al., 2008] и используемого в настоящем исследовании при проведении сопоставлений. Традиционное распространение ГИБВ (лейкоареоза)

соответствует зоне глубокого венозного оттока, тогда как в поверхностной зоне венозного оттока изменения значительно менее выражены. В то же время кортикальные вены являются важным функциональным элементом интракраниального комплаенса (податливости) мозга [Bateman G.A., 2003; Vignes J.R. et al., 2007], способности мозга сохранять баланс его гидросред – кровотока и ликворотока без повреждения мозговой ткани. Установленная при морфологических исследованиях связь тяжести перивентрикулярной ГИБВ с утолщением стенок перивентрикулярных венул позволила исследователям предположить значимую роль венозного коллагеноза в поддержании механизмов нарушения веноциркуляции [Moody D.M. et al., 1995]. В литературе обсуждается связь церебрального венозного коллагеноза с венозной ишемией, увеличением сосудистого сопротивления, нарушением циркуляции интерстициальной жидкости и повреждением ГЭБ с развитием вазогенного отека, что в свою очередь является одним из объяснений формирования ГИБВ [Moody D.M. et al., 1995; Black S. et al., 2009]. Окончательно не установлено, вызывается ли повреждение венул гидравлическим ударом или является самостоятельным патологическим процессом [Henry-Feugeas, M. C. et al., 2012; Yan S. et al., 2014; van Sloten T.T. et al., 2015].

Кроме того, в литературе обсуждается и влияние церебральной венозной гипертензии и недостаточности венозного оттока на уменьшение артериального кровотока [Bateman G.A., 2008]. С этим согласуются полученные нами связи сниженного артериального и венозного кровотока. Последнее может быть объяснено функционированием всех гидросред мозга в соответствии с доктриной Монро-Келли, использованной в данном исследовании в качестве опорной для построения гипотез выявленных изменений.

Согласно доктрине Монро-Келли, систолическое расширение артерий производит приводит к быстрому изгнанию ликвора в дуральный мешок, что снижает давление в субарахноидальных пространствах и способствует венозному оттоку через кортикальные вены и дуральные синусы [Greitz D., 1993; Ambarki K. et al., 2007]. Описанный механизм поддержания гомеостаза Монро-Келли, более известный как Виндкессел-эффект [Egnor M. et al., 2001], призван обеспечивать

плавный, непугсирующий и непрерывный поток крови через капиллярное русло мозга. Так как цереброспинальная жидкость несжимаема, любое снижение комплаенса кортикальных вен из-за задержки в них крови должно, теоретически, влиять на вилдкессел-механизм, который сглаживает кровоток в церебральном сосудистом русле [Vignes J.R. et al., 2007]. Доказательства в пользу этой теории получены в работе А.Ф. Frydrychowski и соавторов (2012), наблюдавших, что во время компрессии внутренних яремных вен пульсация пиальных артерий, проходящих через субарахноидальное пространство, увеличивалась на 107% [Frydrychowski A.F., 2012]. Мы не исключаем, что данный механизм связан с формированием в юкстакортикальном белом веществе очаговой ГИБВ и ранних микрокровоизлияний. Об этом свидетельствуют полученные нами статистически значимые связи снижения венозного кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусе с формированием ранних (<5) микрокровоизлияний, одновременно с ранее упоминаемым увеличением объема мелких вен в поверхностной зоне венозного кровоснабжения и нарастания ГИБВ по мере снижения венозного кровотока в верхнем сагиттальной синусе. В связи с полученными нами результатами большой интерес представляет работа М. Egnor и соавторов (2002). На экспериментальной модели пульсаций мозга при сообщающейся гидроцефалии, исследователи показали, что снижение краниоспинального комплаенса предсказывает снижение церебрального кровотока, повышение артериального пульсового давления, пульсации хориоидальных сплетений и ликвора на уровне водопровода мозга с расширением боковых желудочков. Кроме того, повышение венозного давления приводит к нарушению всасывания ликвора в верхний сагиттальный синус из-за снижения градиента между ними [Egnor M. et al., 2002]. Воспроизведенные в эксперименте закономерности нашли своё подтверждение в проведенном исследовании. Индекс интракраниального комплаенса (повышение данного индекса отражает снижение интракраниального комплаенса) имел высокую корреляцию с ударным объемом ликвора на уровне водопровода и его площадью, которые, в свою очередь, высоко коррелировали между собой, а также имели слабую отрицательную корреляцию с артериальным кровотоком. Одновременно

артериальная пульсация имела прямую корреляцию с ударным объемом ликвора на уровне водопровода и его площадью и обратную с артериальным и венозным кровотоком. В то же время и ударный объем ликвора, и индекс интракраниального комплаенса имели высокую прямую корреляцию с объемом боковых желудочков – внутренней гидроцефалией. Таким образом, изменения во всех гидросредах мозга привели к нарушению нормального взаимодействия и запустили механизмы патологического взаимовлияния в рамках доктрины Монро-Келли. Влияние повышения ударного объема ликвора и индекса интракраниального комплаенса на развитие внутренней гидроцефалии позволяет предполагать, что церебральные вены и ликворная система, являясь важными отделами амортизации артериальной пульсовой волны, не справились со своими функциями. В условиях складывающихся взаимодействий, можно предполагать, что увеличение ударного объема ликвора может быть причиной трансэпендимального проникновения ликвора с перивентрикулярным отеком и повреждением вещества мозга. При морфологических исследованиях показано отсутствие плотных соединений на большей части эпендимальной выстилки желудочков мозга [Гулевская Т.С. и соавт., 2009], что делает его проницаемым для ретроградного переноса воды, особенно когда повышается давление ликвора. С другой стороны, ретроградная венозная гипертензия в дуральных синусах, препятствующая абсорбции ликвора в верхний сагиттальный синус, приводит к уменьшению интракраниального комплаенса, снижению объемного потока ликвора в субарахноидальных пространствах и дополнительному повышению пульсации на уровне водопровода мозга. С.В. Beggs и соавторы (2014) показали, что ограниченный венозный отток, сильно ассоциирован с повышенной пульсацией ликвора на уровне водопровода мозга [Beggs С.В. et al., 2014]. Сужение путей венозного дренажа препятствует свободному выходу крови, временно сохраненной в кортикальных венах, и поэтому уменьшает комплаенс всего субарахноидального пространства. Это приводит к затруднению возврата ликвора обратно в субарахноидальное пространство в диастолу, в результате чего большая часть жидкости будет направлена через водопровод мозга в третий желудочек. G.A. Bateman (2002) в

исследовании гидродинамики нормотензивной гидроцефалии выявил снижение артериального кровотока и краниоспинального комплаенса, а также повышение пульсации ликворотока на уровне водопровода мозга, и предположил, что нарушена венозная компрессия и повышено венозное давление [Bateman G.A., 2002]. Тогда же авторами было указано на схожесть изменений внутричерепной гидродинамики при сосудистой деменции (как нами указывалось ранее без уточнения её причин) и нормотензивной гидроцефалии и был предложен термин «энцефалопатия пульсовой волны» («pulse wave encephalopathy»), указывающий на повреждение ткани мозга в результате изменений артериальной и венозной пульсации [Bateman G.A., 2004].

В проведенном исследовании повышение ударного объема ликвора, площади водопровода и индекса интракраниального комплаенса было связано с нарастанием тяжести поражения белого вещества головного мозга, оцениваемого по шкале Fazekas [Kremneva E.I. et al., 2018]. При этом повышение ликвородинамических показателей было связано с нарастанием ГИБВ в глубоких и перивентрикулярных отделах белого вещества, что было подтверждено в части исследований [Bateman G.A, 2002; Naish J.H. et al., 2006; Henry-Feugeas M.C. et al., 2009] и не выявлено в других [Jolly T.A.D. et al., 2013].

Отдельное обсуждение заслуживает уточнение особенностей формирования микрокровоизлияний и их связь с изменениями кровотока и ликворотока. Единичные и множественные микрокровоизлияния выявлялись более чем у трети больных. Проведенный анализ показал, что большинство из них располагалось в равной степени в подкорковых структурах или юкстакортикально по мере убывания частоты встречаемости – в височных, теменных, лобных и затылочных долях и у большинства больных (56,8 %) одновременно в подкорковых структурах и субкортикально [Забитова М.Р. и соавт., 2018]. Последнее представляет значительный интерес, поскольку существуют заключения о связи локализации микрокровоизлияний с характером патологического процесса: в подкорковых ганглиях – с АГ, юкстакортикальных и корковых – с церебральной амилоидной ангиопатией [Broderick J. et al., 2007; Cordonnier C. et al., 2007; Charidimou A., et al.,

2016]. Поскольку у данной выборки больных отсутствовали лобарные и поверхностные кровоизлияния, наличие которых являются опорным при диагностировании церебральной амилоидной ангиопатии *in vivo*, нельзя исключить для части случаев раннюю церебральную амилоидную ангиопатию, учитывая верхнее возрастное ограничение нашего исследования. В то же время, микрокровоизлияния были наиболее выражены в группе Fazekas 3, которая в том числе характеризовалась множественными лакунами, наличие которых является не типичным для церебральной амилоидной ангиопатии [Greenberg, S.M., 2009]. Недавнее исследование Н.-Н. Tsai и соавторов (2019) по сопоставлению данных МРТ и ПЭТ с Питсбургским контрастом показало, что одновременное расположение микрокровоизлияний/кровоизлияний в подкорковых структурах и субкортикально более характерно для гипертензивной ЦМА, а не церебральной амилоидной ангиопатии [Tsai Н.-Н. et al., 2019]. Полученные корреляции микрокровоизлияний юкстакортикального и глубокого расположения с объемом поверхностных вен, а микрокровоизлияний глубокого и перивентрикулярного расположения – с объемом глубоких вен, позволили предположить вероятную роль венозного застоя в соответствующих зонах в развитии микрокровоизлияний определенной локализации, подобно тому как это происходит при церебральных тромбозах вен и венозных синусов. Данный предполагаемый механизм может объяснить одновременность их локализации в подкорковых структурах и в субкортикальном белом веществе. Данное предположение ранее в литературе не обсуждалось. Выше были обсуждены результаты однофакторного анализа ANOVA, показавшего связь снижения кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусе с появлением ранних (<5) микрокровоизлияний. В то же время умеренные (<10) микрокровоизлияния были связаны только с повышением ударного объема ликвора, площади водопровода и индекса интракраниального комплаенса, что свидетельствует о преимущественной значимости повреждения механизмов веноциркуляции в их раннем появлении и выраженного нарушения комплаенса мозга с преобладанием изменений в ликвороциркуляции в их нарастании. Учитывая гетерогенность сочетаний МРТ-признаков у больных с возраст-

зависимой ЦМА и разную выраженность АГ, наиболее вероятно, что имеется вариабельность в доминировании причин развития микрокровоизлияний. Кроме того, коморбидность болезни Альцгеймера и близко связанной с ней церебральной амилоидной ангиопатии с ЦМА, может обеспечивать еще большее сочетание механизмов для развития микрокровоизлияний и их локализации. Последующее проспективное наблюдение за этими больными позволит уточнить прогностическую ценность локализации микрокровоизлияний и их сочетания с другими МРТ-признаками для уточнения ранних маркеров церебральной амилоидной ангиопатии. Последнее является крайне актуальным, поскольку бесконтрольный прием антиагрегантов пожилыми больными, является одним из ведущих факторов риска развития у них лобарных кровоизлияний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование по уточнению роли нарушений кровотока и ликворотока в развитии клинических проявлений и формировании МРТ-признаков ЦМА было основано на диагностировании ЦМА в соответствии с вновь предложенными международными стандартами диагностики ЦМА при старении и дегенерации (STRIVE, 2013), использовании метода ФК-МРТ, позволяющего оценивать одновременно кровотоки и ликворотоки, синхронизированные с фазами сердечного цикла.

Установленные взаимосвязь изменений в артериальном и венозном кровотоке и ликворотоке у больных ЦМА и их влияние на клинические и МРТ-проявления позволяют предполагать патогенетическую значимость в развитии ЦМА механизмов, связанных с нарушением гомеостаза Монро-Келли.

Исследование установило, что развитие определенных клинических проявлений и МРТ-признаков ЦМА обусловлено сочетанием нарушений кровотока и ликворотока при ведущей роли одного из них. Наиболее вероятно, инициирующей стадией дисбаланса гомеостаза Монро-Келли является повышение пульсации артерий, о чем свидетельствует универсальная связь данного показателя с основными клиническими проявлениями – когнитивными расстройствами и нарушениями ходьбы, и всеми диагностическими МРТ-признаками ЦМА.

Показатели ФК-МРТ, показавшие свою связь с клиническими и МРТ-признаками ЦМА – индекс пульсации, интракраниальный комплаенс, артериальный кровоток, венозный кровоток в прямом и верхнем сагиттальном синусах, ликвороток в силвиевом водопроводе, могут быть использованы для индивидуального уточнения механизмов повреждения головного мозга, динамического наблюдения и оценки эффективности проводимого лечения у больных ЦМА.

ВЫВОДЫ

1. Клинические и нейровизуализационные проявления ЦМА обусловлены нарушением взаимодействия артериального, венозного кровотока и ликворотока (описываемого доктриной Монро-Келли), при этом преобладание нарушений в одной из указанных гидросред определяет особенности клинической картины и МРТ-признаков.
2. У больных с ЦМА взаимосвязь артериальной гипертензии с показателями артериального кровотока (по данным метода фазово-контрастной МРТ) проявляется в основном при высоких уровнях артериального давления, с достоверным снижением артериального кровотока и повышением индекса артериальной пульсации при артериальной гипертензии 3 степени.
3. Деменция у больных с ЦМА связана с изменениями ряда ключевых нейровизуализационных показателей: повышением индекса артериальной пульсации и интракраниального комплаенса, а также увеличением площади сильвиева водопровода и ударного объема ликвора в нем.
4. Выраженные и грубые нарушения ходьбы у больных с ЦМА связаны как с повышением индекса артериальной пульсации и интракраниального комплаенса, увеличением площади сильвиева водопровода и ударного объема ликвора в нем, так и со снижением кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусах.
5. Развитие единичных лакун при ЦМА обусловлено снижением артериального кровотока и повышением артериальной пульсации, множественных – одновременным снижением венозного кровотока, увеличением ликворотока и повышением интракраниального комплаенса; выраженная гиперинтенсивность белого вещества формируется при снижении артериального и венозного кровотока, увеличении ликворотока и индекса интракраниального комплаенса.
6. Малое число микрокровоизлияний (<5) у пациентов с ЦМА связано преимущественно со снижением венозного кровотока в синусах, тогда как увеличение количества микрокровоизлияний (до 10) – с повышением ликворотока

и индекса интракраниального комплаенса. Расположение микрокровоизлияний зависит от увеличения объема поверхностных или глубоких мелких вен, который в свою очередь приводит к снижению венозного кровотока.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Фазово-контрастная МРТ как метод одновременной оценки основных патогенетических механизмов повреждения мозга при ЦМА – нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока – должен использоваться при динамическом наблюдении больных с ЦМА.
2. Основные показатели, связанные с развитием когнитивных расстройств и нарушений ходьбы у больных с ЦМА – индекс артериальной пульсации, артериальный кровоток, венозный кровоток в прямом и верхнем сагиттальном синусах, ликвороток на уровне водопровода мозга, индекс интракраниального комплаенса и площадь водопровода – могут быть использованы при индивидуальном наблюдении больных с ЦМА. Необходимо использовать данные показатели при оценке эффективности проводимого лечения и профилактики у больных с ЦМА.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- tABF – total arterial blood flow (общий артериальный кровоток)
- aqLF – aqueduct liquor flow (ударный объем ликвора на уровне водопровода мозга)
- ANOVA - ANalysis Of VAriance (дисперсионный анализ)
- BOLD - blood oxygen level–dependent (зависящий от оксигенации крови)
- CBF – cerebral blood flow (церебральный кровоток)
- CSF – cerebrospinal fluid (цереброспинальная жидкость)
- cervLF – cervical liquor flow (ударный объем ликвора на шейном уровне)
- DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания)
- F – Fazekas, Фацекас
- FLAIR - Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging (режим инверсии-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости)
- ICC – intracranial compliance (индекс интракраниального комплаенса)
- ijVBF – internal jugular venous blood flow (венозный кровоток по внутренним яремным венах)
- MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)
- MPR - Multiplanar reconstruction (многоплоскостные реконструкции)
- Pi – arterial pulsatility index (индекс артериальной пульсации)
- Saq – surface area aqueduct (площадь водопровода мозга)
- sssVBF – superior sagittal sinus venous blood flow (венозный кровоток в верхнем сагиттальном синусе)
- STRIVE – STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (стандарты представления изменений сосудистого генеза при нейровизуализации)
- stVBF – straight sinus venous blood flow (венозный кровоток в прямом синусе)
- SWI - susceptibility weighted imaging (режим изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости)
- TE – time echo (время эхо)

TMT B-A - Trail Making Test B-A (Методика последовательных соединений)

TR – time repetition (время повторения)

TBV – total brain volume (общий объём вещества головного мозга)

TIV – total intracranial volume (общий интракраниальный объём)

VBM - voxel-based morphometry (метод повоксельной морфометрии)

V_{enc} - velocity encoding value (скорость кодирования)

АГ –артериальная гипертония

АД – артериальное давление

гБВ – глубокое белое вещество

ВКК - вентрикуло-краниальный коэффициент

ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества

гГИБВ – глубокая гиперинтенсивность белого вещества

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

ИМТ – индекс массы тела

КР – когнитивные расстройства

КТ – компьютерная томография

КФ – когнитивные функции

ЛП – ликворные пространства

МАГ – магистральные артерии головы

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МКР – микрокровоизлияния

МРТ – магнитно-резонансная томография

МЦР – микроциркуляторное русло

НВБВ – белое вещество, выглядящее на МР-томограммах как неизмененное

НМК – нарушение мозгового кровообращения

САП – субарахноидальные пространства

субКР – субъективные когнитивные расстройства

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

пБВ – перивентрикулярное белое вещество

ПВП – периваскулярные пространства

пГИБВ – перивентрикулярная гиперинтенсивность белого вещества

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМА – средняя мозговая артерия

УЗ – ультразвук

УКР – умеренные когнитивные расстройства

УФМ – управляющие функции мозга

ФА – фракционная анизотропия

ФК-МРТ – фазово-контрастная магнитно-резонансная томография

ЦАА – церебральная амилоидная ангиопатия

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЦМА – церебральная микроангиопатия

юБВ – юкстакортикальное белое вещество

юГИБВ – юкстакортикальная гиперинтенсивность белого вещества

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архипов, И.В. Оценка состояния венул по МРТ SWI изображениям с применением масок белого и серого вещества / И.В. Архипов, А.М. Ятченко, А.В. Гаврилов и др. // Сборник: Proceedings of the 24th International Conference on Computer Graphics and Vision GraphiCon'2014. – С. 96–99.
2. Белова, Л.А. Роль артериовенозных взаимоотношений в формировании клиничко-патогенетических вариантов гипертонической энцефалопатии / Л. А. Белова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. –Т.112, №6. – С. 8–12.
3. Боголепова, А. Н. Современная концепция смешанной деменции / А.Н. Боголепова // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2015. – Т. 115. – №. 5. – С. 120–126.
4. Верещагин, Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н.В. Верещагин, В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская. – М.: Медицина, 1997. – 287 с.
5. Ганнушкина, И.В. Гипертоническая энцефалопатия/ И.В. Ганнушкина, Н.В., Лебедева. – АМН СССР. М.: Медицина, 1987. – 224 с.
6. Гераскина, Л.А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертензии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв / Л.А. Гераскина // Дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук. – М., 2008.
7. Гераскина, Л.А. Кровоснабжение головного мозга при гипертонической энцефалопатии и хронической сердечной недостаточности / Л.А., Гераскина, Т.Н., Шарыпова, В.В., Машин и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т.8, №5. – С. 28–32.
8. Гераскина, Л.А. Артериальная ригидность и церебральные нарушения при артериальной гипертензии и атеросклерозе / Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин, А.Р. Магомедова // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т.17. № 2. – С.175–181.

9. Гнедовская, Е.В. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии / Е.В. Гнедовская, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. Т.12, № 1. – С. 61–68.
10. Губский, Л.В. Рентгеновская компьютерная томография в неврологии / Л.В. Губский, Л.Г. Ерохина, С.Б. Вавилов и др. // *Методическое пособие для студентов медицинских институтов*. – М., РГМУ, 1994, 72 с.
11. Гулевская, Т.С. Патология белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертонии с нарушениями мозгового кровообращения / Т.С. Гулевская // *Дис. работа д-ра мед. наук*. – М., 1994.
12. Гулевская, Т.С. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии / Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов – М.: Медицина, 2009. – 296 с.
13. Дамулин, И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия / И.В. Дамулин // *Справочник поликлинического врача*. – 2002. – №. 3. – С. 21–25.
14. Дамулин, И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия / И.В. Дамулин, В.А. Парфенов, А.А. Скоромец, Н.Н. Яхно // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2005. – №1. – С.275.
15. Дамулин, И.В. Когнитивные и двигательные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции / И.В. Дамулин // *Врач*. – 2005. – №11. – С.3–6.
16. Дамулин, И.В. Изменения ходьбы при старении / И.В. Дамулин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2018. – Т. 118. №2. – С. 100–104.
17. Дамулин, И.В. Проблема смешанной деменции: «васкуляризация» болезни Альцгеймера и «альцгеймеризация» сосудистой деменции. / И.В. Дамулин // *Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения 2005*; 45–46.
18. 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 др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – Т. 10. № 3. – С. 33–39.
19. Добрынина, Л.А. МРТ-изменения головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии / Л.А. Добрынина, Е.В Гнедовская, А.Н. Сергеева и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – Т. 10. № 3. – С. 25–32.
20. Добрынина, Л.А. Артериальная гипертензия и церебральная микроангиопатия: генетические и эпигенетические аспекты взаимосвязи / Л.А. Добрынина, М.Р. Забитова, Л.А. Калашникова Е. В. Гнедовская, М. А. Пирадов // *Acta Naturae (русскаяязычная версия)*. — 2018. — Т.10, №2. — С. 4–16.
21. Захаров В. В. Клиника, диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии / В.В. Захаров // *Международный неврологический журнал*. – 2009. – №. 5. – С. 51–55.
22. Кадыков, А. С. Хронические прогрессирующие сосудистые заболевания головного мозга и деменция / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова // *Consilium medicum*. – 2002. – Т. 4. – №. 2. – С. 71–78.
23. Калашникова, Л.А. Инфаркты мозга: клинико-компьютерно-томографическое исследование. / Л.А. Калашникова // *Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук*. М., 1981.
24. Калашникова, Л.А. Когнитивные нарушения и деменция при субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии в пожилом и старческом возрасте / Л.А. Калашникова, А.С. Кадыков, Т.С. Гулевская // *Клиническая геронтология*. – 1996. – Т. 2. – №. 1. – С. 22–26.
25. Калашникова, Л. А. Факторы риска субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии / Л.А. Калашникова, Б.Б. Кулов // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. – 2002. – Т. 102. – №. 7. – С. 3–8.
26. Калашникова, Л.А. Сосудистая деменция бинсвангеровского типа: клинко-морфологическое исследование / Л.А. Калашникова, Т.С. Гулевская // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2007. – Спецвыпуск. Инсульт. Приложение к журналу. – 364 с.

27. 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. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. № 2. – С. 90–99.
28. Карлов, В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия у больных артериальной гипертензией / В.А. Карлов, Ю.А. Куликов, Н.Л. Ильина и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1997. – Т. 97. № 5. – С. 15–17.
29. Колтовер, А.Н. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения / А.Н. Колтовер, Н.В. Верещагин, И.Г. Людковская, В.А. Моргунов. – М.: Медицина, 1975. – 254 с.
30. Колтовер, А.Н. Гипертоническая ангиоэнцефалопатия в патоморфологическом аспекте / А.Н. Колтовер, И.Г. Людковская, Т.С. Гулевская и др. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1984. – Т.84. № 7 – С. 1016–1020.
31. Коновалов, Р.Н. Значение диффузного поражения белого вещества полушарий головного мозга, лакунарных инфарктов и гидроцефалии в развитии деменции бинсвангеровского типа / Р.Н. Коновалов, Л.А. Калашникова, М.В. Кротенкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2007. – Т.107. № 5 – С. 365.
32. Лавров, А.Ю. Характеристика артериальной и венозной церебральной гемодинамики на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии / А.Ю. Лавров, Н.Н. Яхно, Ю.И. Бузиашвили, М.В. Шумилина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение "Инсульт", 2005. – №. 15: С. 4–12.
33. Левин, О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении / О.С. Левин // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8. – №. 8. – С. 72–79.
34. Лурия, А.Р. Высшие корковые функции человека. Второе дополненное издание / А.Р. Лурия // М.: Издательство Московского университета, 1969. – С. 223.

35. Максимова, М.Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертонии и атеросклерозе / М.Ю. Максимова // Дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук. – М., 2008. – 51 с.
36. Максимова, М.Ю. Нарушение дыхания во сне при дисциркуляторной энцефалопатии и сахарном диабете / М.Ю. Максимова, Любшина О.В. // В сборнике: Кардионеврология сборник статей и тезисов II Национального конгресса. под редакцией: З.А. Суслиной, М.А. Пирадова, А.В. Фонякина. – 2012. – С. 279–283.
37. Максудов, Г.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Сосудистые заболевания нервной системы / Г.А. Максудов // М.: Медицина, 1975. – С. 501–12.
38. Машин, В.В. Гипертоническая энцефалопатия: клинические проявления и церебральная гемодинамика у больных хронической сердечной недостаточностью. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Государственное учреждение "Научно-исследовательский институт неврологии РАМН". Москва, 2004.
39. 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.
40. Парфенов, В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: дифференциальный диагноз и лечение / В.А. Парфенов // Клиницист – 2008. – №1. – С.38–44.
41. Парфенов, В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства / В.А. Парфенов // М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. – 128 с.
42. Шахпаронова, Н. В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: алгоритм диагностики и лечения / Н.В., Шахпаронова, А.С., Кадыков // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. – №. 2. – С. 104–109.
43. Шмидт, Е. В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт, Д.К. Лунев, Н.В. Верещагин // М.: Медицина, 1976. – 284 с.
44. Шмидт, Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт // Журнал невропатологии и психиатрии – 1985. – Т. 85. – № 9. – С.1281–8.

45. Яхно, Н.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия у пожилых / Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин // Российский медицинский журнал. – 2002. – №12. – С.7.
46. Яхно, Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005;105(2):13—7.
47. Ambarki, K.A new lumped-parameter model of cerebrospinal hydrodynamics during the cardiac cycle in healthy volunteers / K. Ambarki, O. Baledent, G. Kongolo G. et al. // IEEE Trans Biomed Eng. – 2007. – Vol. 54. – P. 483–91.
48. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
49. An, H. Cerebral venous and arterial blood volumes can be estimated separately in humans using magnetic resonance imaging / H. An, W Lin // Magn Reson Med. – 2002. – Vol. 48. – P. 583–8.
50. Appelman, A.P. White matter lesions and brain atrophy: more than shared risk factors? A systematic review / A.P., Appelman, L.G. Exalto, Y. Van der Graaf // Cerebrovasc Dis. – 2009. – Vol. 28. – P.227–42.
51. 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 // Eur Radiol. – 2013. – Vol. 23. – P. 1084–92.
52. Aribisala, B.S. Blood pressure, internal carotid artery flow parameters, and age-related white matter hyperintensities / B.S. Aribisala, Z. Morris, E. Eadie et al. // Hypertension. – 2014. – Vol. 63. – P. 1011–18.
53. Arboix, A. Advancements in understanding the mechanisms of symptomatic lacunar ischemic stroke: translation of knowledge to prevention strategies / A. Arboix, L. Blanco-Rojas, J.L. Marti-Vilalta // Expert Rev Neurother. – 2014. – Vol. 14, №3. – P. 261–76.
54. Ashburner, J. Voxel-based morphometry – the methods / J. Ashburner, K.J. Friston // Neuroimage. – 2000. – Vol.11 (6 Pt 1). – P. 805–21.

55. Bailey, E.L. Pathology of lacunar ischaemic stroke in humans - a systematic review / E.L. Bailey, C. Smith, C.L. Sudlow et al. // *Brain Pathol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 583–91.
56. Baledent, O. Cerebrospinal fluid dynamics and relation with blood flow: a magnetic resonance study with semi-automated cerebrospinal fluid segmentation / O. Baledent, M.C. Henry-Feugeas, I. Idy-Peretti // *Invest Radiol.* – 2001. – Vol. 36. – P. 368–77.
57. Basile, A. M. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes / A.M. Basile, L. Pantoni, G. Pracucci et al. // *Cerebrovascular diseases.* – 2006. – T. 21. – №. 5-6. – C. 315–322.
58. Basser, P. J. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis—a technical review / P.J. Basser, D.K. Jones // *NMR Biomed.* – 2002. – Vol. 15. – P. 456–67.
59. Bastin, M.E. Diffusion tensor and magnetization transfer MRI measurements of periventricular white matter hyperintensities in old age / M.E. Bastin, J.D. Clayden, A. Pattie // *Neurobiol Aging.* – 2009. – Vol. 30. – P. 125–36.
60. Bateman, G.A. Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus / G.A. Bateman // *Am J Neuroradiol.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1574–85.
61. Bateman, G.A. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal pressure hydrocephalus / G.A. Bateman // *Neuroradiology.* – 2002. – Vol. 44. – P. 740–8.
62. Bateman, G.A. The reversibility of reduced cortical vein compliance in normal-pressure hydrocephalus following shunt insertion / G.A. Bateman // *Neuroradiology.* – 2003. – Vol. 45. – P. 65–70.
63. 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.
64. 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.

65. Bateman, G.A. Magnetic resonance imaging quantification of compliance and collateral flow in late-onset idiopathic aqueductal stenosis: venous pathophysiology revisited / G.A. Bateman // *J Neurosurg.* – 2007. – Vol. 107. – P.951–8.
66. 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.
67. Baykara, E. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A novel imaging marker for small vessel disease based on skeletonization of white matter tracts and diffusion histograms / E. Baykara, B. Gesierich, R. Adam et al. // *Ann Neurol.* – 2016. – Vol. 80. – P. 581–92.
68. Beggs, C.B. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis /C.B., Beggs // *BMC Med.* – 2013. Vol. 11. – P.142.
69. Beggs, C.B. Aqueductal cerebrospinal fluid pulsatility in healthy individuals is affected by impaired cerebral venous outflow / C.B. Beggs, C. Magnano, S.J. Shepherd et al. // *J Magn Reson Imaging.* – 2014. Vol. 40. – P. 1215–22.
70. Benavente, O.R. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial / O.R. Benavente, C.S. Coffey, R. Conwit // *Lancet.* – 2013. Vol. 382 (9891). – P. 507–15.
71. Biedert, S. Multiinfarct dementia vs Alzheimer's disease: Sonographic criteria / S. Biedert, H. Forstl and W. Hoyer // *Angiology.* – 1995. Vol. 46. – P. 129–35.
72. Blair, G.W. Magnetic resonance imaging for assessment of cerebrovascular reactivity in cerebral small vessel disease: a systematic review / G.W. Blair, F.N. Doubal, M.J. Thrippleton // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2016. Vol. 36. – P.833–841.
73. Blair, G.W. Impairment of white matter cerebrovascular reactivity is associated with increased white matter hyperintensity and perivascular space burdens in patients with minor ischaemic stroke presentations of small vessel disease. UK stroke forum abstracts / G.W. Blair, Y. Shi, M.J. Thrippleton et al. // *Int J Stroke.* – 2017. Vol. 12. – P.12.

74. Black, S. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment / S. Black, F. Gao, J. Bilbao // *Stroke*. – 2009. Vol. 40. P.:48–52.
75. Bradley, W.G. Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging / W.G. Bradley, D. Scalzo, J. Queralt et al. // *Radiology* – 1996. Vol. 198. P.:523–29.
76. Braffman, B.H. Brain MR. pathologic correlation with gross and histopathology. 1. Lacunar infarction and Virchow-Robin spaces / B.H. Braffman, R.A. Zimmerman, J.Q. Trojanowski et al. // *Am J Roentgenol*. – 1988. Vol. 151. – P. 551–8.
77. Broderick, J. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group / J. Broderick, S. Connolly, E. Feldmann // *Stroke*. – 2007. Vol. 38. – P. 2001–2202.
78. Brown, W.R. Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis / W.R. Brown, D.M. Moody, V.R. Challa et al. // *J Neurol Sci*. – 2002. – Vol. 203-204. – P. 159–63.
79. Carmichael, O. Longitudinal changes in white matter disease and cognition in the first year of the Alzheimer disease neuroimaging initiative / O. Carmichael, C. Schwarz, D. Drucker // *Arch Neurol*. – 2010. – Vol. 67. – P.1370–78.
80. Charidimou, A. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts / A. Charidimou, L. Pantoni, S. Love // *Int J Stroke*. – 2016. – Vol. 11(1). – P. 6–18.
81. Chimowitz, M.I. Further observations on the pathology of subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging / M.I. Chimowitz, M.L. Estes, A.J. Furlan et al. // *Arch Neurol*. – 1992. – Vol. 49. – P. 747–52.
82. 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.

83. 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.
84. Cordonnier, C. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting / C. Cordonnier, R. Al-Shahi Salman, J. Wardlaw // *Brain.* – 2007. – Vol. 130. – P. 1988–2003.
85. Cutler, R.W. Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man / R.W. Cutler, L. Page, J. Galicich, G.V. Watters // *Brain.* – 1968. – Vol. 91. – P. 707–20.
86. Czosnyka, M. Age dependence of cerebrospinal pressure-volume compensation in patients with hydrocephalus / M. Czosnyka, Z.H. Czosnyka, P.C. Whitfield // *J Neurosurg.* – 2001. – Vol. 94. – P. 482–6.
87. 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:c3666.
88. De Laat, K.F. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease / K.F. De Laat, A.M. Tuladhar, A.G. Van Norden // *Brain.* – 2011. – Vol. 134 – P. 73–83.
89. De Reuck, J. The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions / J. De Reuck // *Eur Neurol.* – 1971. – Vol 5(6). – P. 321–34.
90. De Marco, G. Intracranial fluid dynamics in normal and hydrocephalic states: systems analysis with phase-contrast magnetic resonance imaging / G. de Marco, I. Idy-Peretti, A. Didon-Poncelet // *J Comput Assist Tomogr.* – Vol. 28, №2. – P. 247–54.
91. Del Bene A. Progressive lacunar stroke: review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments / A. Del Bene, V. Palumbo, M. Lamassa // *Int J Stroke.* – 2012. – Vol 7. – P.321–9.
92. Doepp, F. How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns / F. Doepp, S.J. Schreiber, T. von Munster et al. // *Neuroradiology.* – 2004. – Vol. 46. P. 565–70.

93. Doubal, F.N. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease / F.N. Doubal, A.M. MacLulich, K.J. Ferguson et al. // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – P.:450–4.
94. Dumoulin, C.L. Two- and three-dimensional phase contrast MR angiography of the abdomen / C.L. Dumoulin, E.K.Yucel, P. Vock et al. // *J Comput Assist Tomogr*. – 1990. – Vol. 14. – P.779 –84.
95. El Sankari, S. Cerebrospinal fluid and blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a differential diagnosis from idiopathic normal pressure hydrocephalus / S. El Sankari, C. Gondry-Jouet, A. Fichten // *Fluids Barriers CNS*. – 2011. Vol. 8, №1. – P. 12.
96. Egnor, M. A model of intracranial pulsations / M. Egnor, A. Rosiello, L. Zheng // *Pediatr Neurosurg*. – 2001. – Vol. 35. – P. 284–98.
97. Egnor M.A. A model of pulsations in communicating hydrocephalus / M. Egnor, L. Zheng, A. Rosiello // *Pediatr Neurosurg*. – 2002. – Vol. 36. – P. 281–303.
98. Ekstedt, J. CSF hydrodynamic studies in man. 1. Method of constant pressure CSF infusion / J. Ekstedt // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1977. – Vol. 40. – P. 105–19.
99. Ekstedt, J. CSF hydrodynamic studies in man. 2. Normal hydrodynamic variables related to CSF pressure and flow / J. Ekstedt // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1978. – Vol. 41. – P. 345–53.
100. Farral, A.J. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease—systematic review and meta-analysis / A.J. Farral, J.M. Wardlaw // *Neurobiol Aging*. – 2009. – Vol. 30. – P. 337–52.
101. Fazekas, F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas, J. B. Chawluk, A. Alavi et-al. // *AJR Am J Roentgenol*. – 1987. – Vol. 149, №2. – P. 351–6.
102. Fazekas, F. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images / F. Fazekas, R. Kleinert, H. Offenbacher et al. // *Am J Neuroradiol*. – 1991. – Vol. 12. – P. 915–21.

103. Fazekas, F. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities / F. Fazekas, R. Kleinert, H. Offenbacher et al. // *Neurology*. – 1993. – Vol. 43. – P. 1683–9.
104. Fazekas, F. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds / F. Fazekas, R. Kleinert, G. Roob // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 1999. – Vol. 20. – P. 637–42.
105. Fazekas, F. MTI of white matter hyperintensities / F. Fazekas, S. Ropele, C. Enzinger et al. // *Brain*. – 2005. – Vol. 128. – P. 2926–32.
106. Fazekas, F. Incidental periventricular white matter hyperintensities revisited: what detailed morphologic image analyses can tell us / F. Fazekas // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2014. – Vol. 35. – P. 63–4.
107. Fernando, M.S. Comparison of the pathology of cerebral white matter with post-mortem magnetic resonance imaging (MRI) in the elderly brain / M.S. Fernando, J.T. O'Brien, R.H. Perry // *Neuropathol Appl Neurobiol*. – 2004. Vol. 30. – P.:385–95.
108. Fisher, C.M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts / C.M. Fisher // *Neurology*. – 1965. – Vol. 15. – P. 774–84.
109. Fisher, C.M. The arterial lesions underlying lacunes / C.M. Fisher // *Acta Neuropathol*. – 1969. – Vol. 12. – P. 1–15.
110. Fisher, C.M. Capsular infarcts: the underlying vascular lesions / C.M. Fisher // *Arch Neurol*. – 1979. – Vol. 36. – P. 65.
111. Fisher, C.M. Lacunar strokes and infarcts: a review / C.M. Fisher // *Neurology*. – 1982. – Vol. 32, №8. – P. 871–6.
112. Foulquier, S. Hypertensio-induced cognitive impairment: insights from prolonged angiotensin II infusion in mice / S. Foulquier, P. Namsolleck, B.T. Van Hagen // *Hypertens Res*. – 2018. – Vol. 41(10). – P. 817-27.
113. Frydrychowski, A.F. Influence of acute jugular vein compression on the cerebral blood flow velocity, pial artery pulsation and width of subarachnoid space in humans / A.F. Frydrychowski, P.J. Winklewski, W. Guminski // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7:e48245.

114. 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, A. Scuteri, S.E. Black et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – P.2672–713.
115. 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 et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2011. – Vol. 82. – P. 126–35.
116. Gow, A.J. Neuroprotective lifestyles and the aging brain: activity, atrophy, and white matter integrity / A.J. Gow, M.E. Bastin, S. Munoz Maniega et al. // *Neurology*. – 2012. – Vol.79. – P. 1802–8.
117. Greenberg, S.M. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation / S.M. Greenberg, M.W. Vernooij, C. Cordonnier // *Lancet Neurol*. – 2009. – Vol. 8. – P. 165–74.
118. Greitz, D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography / D. Greitz // *Acta Radiol Suppl*. – 1993. – Vol. 386. – P. 1–23.
119. Gupta, A. Silent brain infarction and risk of future stroke—a systematic review and meta-analysis / A. Gupta, A.E. Giambrone, G. Gialdini et al. // *Stroke*. – 2016. Vol. 47. – P.719–25.
120. Haacke, E.M. Susceptibility weighted imaging (SWI) / E.M. Haacke, Y. Xu, Y.C. Cheng, J.R. Reichenbach // *Magn. Reson*. – 2004. – Vol. 52. P. 612–8.
121. Haley, A.P. Subjective cognitive complaints relate to white matter hyperintensities and future cognitive decline in patients with cardiovascular disease / A.P. Haley, K.F. Hoth, J. Gunstad // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2009. – Vol. 17. – P. 976–85.
122. Heier, L.A. Large Virchow-Robin spaces: MR-clinical correlation / L.A. Heier, C. J. Bauer, L. Schwartz et al. // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 1989. – Vol. 10. – P. 929–36.
123. Henry Feugeas, M.C. Age-related cerebral white matter changes and pulse-wave encephalopathy: observations with three dimensional MRI / M.C. Henry Feugeas, G. De Marco, I.I. Peretti // *Magn Res Imaging*. – 2005. Vol. 23. – P. 929–937.

124. Henry-Feugeas, M. C. Leukoaraiosis and pulse-wave encephalopathy: observations with phase contrast MRI in mild cognitive impairment / M.C. Henry-Feugeas, C. Roy, G. Baron, E. Schouman-Claeys // *J. Neuroradiol.* – 2009. Vol. 36. – P. 212–8.
125. 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.
126. Hernandez, M. C. Towards the automatic computational assessment of enlarged perivascular spaces on brain magnetic resonance images: a systematic review / M.C. Hernandez, R.J. Piper, X. Wang et al. // *J Magn Reson Imaging.* – 2013. – Vol. 38. – P. 774–85.
127. Hernandez, M.C. Morphologic, distributional, volumetric, and intensity characterization of periventricular hyperintensities / M.C. Hernandez, R.J. Piper, M.E. Bastin et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2014. – Vol. 35. – P. 55–62.
128. Herrmann, L.L. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review / L.L. Herrmann, M. Le Masurier, K.P. Ebmeier // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2008. – Vol. 79. – P. 619–24.
129. Heye, A.K. Blood pressure and sodium: association with MRI markers in cerebral small vessel disease / A.K. Heye, M.J. Thrippleton, F.M. Chappell et al. - *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2016. – Vol. 36. – P. 264–74.
130. Hoth, K.F. Endothelial function and white matter hyperintensities in older adults with cardiovascular disease / K.F. Hoth, D.F. Tate, A.Poppas // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38(2). – P. 308–12.
131. Huisa, B.N. Long-term blood-brain barrier permeability changes in Binswanger disease / B.N. Huisa, A. Caprihan, J. Thompson // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46. – P. 2413–8.
132. Ibayashi, S. Mechanism for decreased cortical oxygen metabolism in patients with leukoaraiosis: Is disconnection the answer? / S. Ibayashi, T. Nagao, Y. Kuwabara et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2000. – Vol. 9. – P. 22–6.

133. Ihara, M. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease / M. Ihara, Y. Yamamoto // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47. – P. 554–60.
134. Iliff, J.J. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain / J.J. Iliff, M. Wang, D.M. Zeppenfeld et al. // *J Neurosci*. – 2013. – Vol. 33. – P. 18190–9.
135. Inzitari, M. Cognitive and functional impairment in hypertensive brain microangiopathy / M. Inzitari, C. Pozzi, L.A. Rinaldi // *J Neurol Sci.* – 2007. – Vol. 257 (1-2). – P. 166–73.
136. Inzitari, D. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort / D. Inzitari, G. Pracucci., A. Poggesi et al. // *BMJ*. – 2009. – Vol 339. – P.279–82.
137. Jackson, C.A. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy? / C.A. Jackson, A. Hutchison, M.S. Dennis et al. // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – P. 624– 9.
138. Jolly, T.A.D. Early detection of microstructural white matter changes associated with arterial pulsatility / T.A.D. Jolly, G.A. Bateman, C.R. Levi et al. // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2013 (NOV) (no pagination).
139. Kim, B.J. Ischemic Stroke Subtype Classification: An Asian Viewpoint (Review) / B.J. Kim, J.S. Kim // *Journal of stroke*. – 2014. – Vol. 16, №1. – P. 8–17.
140. Kim, K.W. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons / K.W. Kim, J.R. MacFall, M.E. Payne // *Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 64. – P. 273–80.
141. Kuwabara, Y. Cerebral blood flow and vascular response to hypercapnia in hypertensive patients with leukoaraiosis / Y. Kuwabara, Y. Ichiya, M. Sasaki et al. // *Ann Nucl Med*. – 1996. – Vol. 10. – P. 293–8.
142. Kwee, R.M. Virchow-Robin spaces at MR imaging / Kwee R.M., Kwee T.C. // *Radiographics*. – 2007. – Vol. 27. – P. 1071–86.
143. 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. – T. 32. – №. 6. – C. 577–588.

144. Lammie, G.A. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study / G.A. Lammie, F. Brannan, J. Slattery, C. Warlow // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28, № 11. – P. 2222–9.

145. 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, B. Patel, R.G. Morris // *PloS one*. – 2013. – T. 8. – №. 4. – C. e61014.

146. Levy-Cooperman, N. Misclassified tissue volumes in Alzheimer disease patients with white matter hyperintensities: importance of lesion segmentation procedures for volumetric analysis / N. Levy-Cooperman, J. Ramirez, N.J. Lobaugh, S.E. Black // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P. 1134–41.

147. Lezak, M. D. Neuropsychological assessment (4th ed.) / M.D. Lezak, D. B. Howieson, D. W. Loring et al. // – New York: Oxford University Press. – 2004. – 1016 p.

148. Longstreth, W.T. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people. The Cardiovascular Health Study / W.T., Longstreth, C. Bernick, T.A. Manolio et al. // *Arch Neurol*. – 1998. – Vol. 5534. – P. 1217–25.

149. Luce, J.M. A Starling resistor regulates cerebral venous outflow in dogs / J.M. Luce, J.S. Huseby, W. Kirk, J. Butler // *J Appl Physiol*. – 1982. – Vol. 53. – P. 1496–503.

150. Maclullich, A.M. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men / A.M. Maclullich, J.M. Wardlaw, K.J. Ferguson et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. – 2004. – Vol. 75. – P. 1519–23.

151. Madden, D.J. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging / D.J. Madden, I.J. Bennett, A. Burzynska et al. // *Biochim Biophys Acta*. – 2012. – Vol. 1822. – P. 386–400.

152. Makin, S.D.J. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes / S.D.J.

Makin, S. Turpin, M.S. Dennis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2013. – Vol. 84. – P. 893–900.

153. Makin, S.D.J. Small vessel disease and dietary salt intake: cross-sectional study and systematic review / S.D.J. Makin, G.F. Mubki, F.N. Doubal et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2017. – Vol. 26. – P. 3020–8.

154. Maniega, S.M. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain / S.M. Maniega, M.C. Hernandez, J.D. Clayden et al. // *Neurobiol Aging*. – 2015. – Vol. 36. – P. 909–18.

155. Maniega, S.M. Integrity of normal-appearing white matter: influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease / S. M. Maniega, F.M. Chappell, M.C.Hernandez et al. // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2017. – Vol. 37. P. 644–56.

156. Martinez-Ramirez, S. Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment / S. Martinez-Ramirez., S.M. Greenberg, A. Viswanathan // *Alzheimers Res Ther*. – 2014. – Vol. 6. – P. 33.

157. Mestre, H. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease / H. Mestre, S. Kostrikov, R.I. Mehta, M. Nedergaard // *Clinical science*. – 2017. – Vol. 131. – P. 2257–74.

158. 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.

159. 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.

160. 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.

161. Mokri, B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion // B. Mokri // *Neurology*. – 2001. – Vol. 56, № 12. – P. 1746–8.

162. Montagne, A. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus / A. Montagne, S.R. Barnes, M.D. Sweeney et al. // *Neuron*. – 2015. – Vol. 85. – P. 296–302.
163. Moody, D.M. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis / D.M. Moody, W.R. Brown, V.R. Challa, R.L. Anderson // *Radiology*. – 1995. – Vol. 194. – P. 469–76.
164. Moody D.M. Quantification of afferent vessels shows reduced brain vascular density in subjects with leukoaraiosis / D.M. Moody, C.R. Thore, J.A. Anstrom et al. // *Radiology*. – 2004. – Vol. 233. – P. 883–90.
165. Moreau, F. Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence / F. Moreau, S. Patel, M.L. Lauzon // *Stroke*. – 2012. Vol. 43. – P. 1837–42.
166. Mungas, D. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease / D. Mungas, W.J. Jagust, B.R. Reed // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – P. 2229–35.
167. Munoz, D.G. Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging / D.G. Munoz, S.M. Hastak, B. Harper et al. // *Arch Neurol*. – 1993. – Vol. 50. – P. 492–7.
168. Naish, J.H. Abnormalities of CSF flow patterns in the cerebral aqueduct in treatment-resistant late-life depression: a potential biomarker of microvascular angiopathy / J.H. Naish, R.C. Baldwin, T. Patankar et al. // *Magn Reson Med*. – 2006. – Vol. 56. – P. 509–16.
169. Nasreddine, Z.S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bedirian et al. // *J Am Geriatr Soc*. – 2005. – Vol. 4. – P. 695–9.
170. O'Rourke, M.F. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective / M.F. O'Rourke, J. Hashimoto // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol. 50. – P. 1–13.
171. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // *Lancet Neurol*. – 2010. – Vol. 9. – P. 689–701.

172. 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. // *Eur. Neurol.* – 1997. – Vol. 36, № 5. – P. 268–72.
173. Poels, M.M. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study / M.M. Poels, M.W. Vernooij, M.A. Ikram et al. // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – P. 103–6.
174. Poels, M.M. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study / M.M. Poels, K. Zaccai, G.C. Verwoert et al. // *Stroke.* – 2012. – 43. – P. 2637–42.
175. Potter, G.M. Wide variation in definition, detection, and description of lacunar lesions on imaging / G.M. Potter, F.J. Marlborough, J.M. Wardlaw // *Stroke.* – 2010. – Vol. 42. – P. 359–66.
176. Potter, G.M. Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction / G.M. Potter, F.N. Doubal, C.A. Jackson // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – P. 267–72.
177. Potter, G.M. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease / G.M. Potter, F.N. Doubal, C.A. Jackson et al. // *Int J Stroke.* – 2015. – Vol. 10. – P. 376–81.
178. 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. 259–71.
179. Rost, N.S. White matter hyperintensity volume is increased in small vessel stroke subtypes / N.S. Rost, R.M. Rahman, A. Biffi et al. // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75. – P.1670–7.
180. Sachdev, P. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement / P. Sachdev, R. Kalaria, J. O'Brien et al. // *Alzheimer disease and associated disorders.* – 2014. – Vol. 28. – №. 3. – P. 206–218.
181. Saini, M. Silent stroke: not listened to rather than silent / M. Saini, K. Ikram, S. Hilal et al. // *Stroke.* – 2012. – Vol. 3. – P. 3102–4.

182. Saji, N. Association between silent brain infarct and arterial stiffness indicated by brachial-ankle pulse wave velocity / N. Saji, K. Kimura, H. Shimizu et al. // *Intern Med* 2012. – Vol. 51. P. 1003–8.
183. Saji, N. Cerebral Small Vessel Disease and Arterial Stiffness: Tsunami Effect in the Brain? / N. Saji, K. Toba, T. Sakurai // *Pulse*. – 2015. – Vol. 3. – P. 182–9.
184. Seo, W.K. Cerebral microbleeds are independently associated with arterial stiffness in stroke patients / W.K. Seo, J.M. Lee, M.H. Park M.H. // *Cerebrovasc Dis*. – 2008. – Vol. 26. – P. 618–23.
185. Scarpelli M. MRI and pathological examination of post-mortem brains: the problem of white matter high signal areas / M. Scarpelli, U. Salvolini, L. Diamanti et al. // *Neuroradiology*. – 1994. – Vol. 36. – P. 393–8.
186. Schaller, B. Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans / B. Schaller // *Brain Res Brain Res Rev*. – 2004. – Vol. 46. – P. 243–60.
187. Schmidt, R. Heterogeneity in age-related white matter changes / R. Schmidt, H. Schmidt, J. Haybaeck et al. // *Acta Neuropathol*. – 2011. – Vol. 122. – P. 171–85.
188. Shi, Y. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease / Y. Shi, J. Wardlaw // *Stroke and Vascular Neurology*. – 2016. – Vol. 2. – P. 83–92.
189. Shi, Y. Intracranial pulsatility in patients with cerebral small vessel disease: a systematic review / Y. Shi, M.J. Thrippleton, I. Marshall, J.M. Wardlaw // *Clinical Science (London)*. – 2018. – Vol. 32, № 1. – P. 157–71.
190. Shim, Y.S. Pathological correlates of white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging / Y.S. Shim, D.W. Yang, C.M. Roe et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2015. – Vol. 39, №1-2. – P. 92–104.
191. Schmidt, P. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in multiple sclerosis / P. Schmidt, C. Gaser, M. Arsic et al. // *Neuroimage*. – 2012. – Vol. 59, №4. – P. 3774–83.
192. Shoamanesh, A. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging / A. Shoamanesh, C.S. Kwok, O. Benavente // *Cerebrovasc Dis*. – 2011. – Vol. 32. – P. 528–34.

193. Smith, E.E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI / E.E. Smith, A.E. Beaudin // *Curr Opin Neurol.* // 2018. – Vol.31, №1. – P. 36–43.
194. 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. – P. 1714–22.
195. Song, S.K. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain / S.K. Song, J. Yoshino, T.Q. Le et al. // *Neuroimage.* – 2005. – Vol. 26. – P. 132–40.
196. Staals, J. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden / J. Staals, S.D. Makin, F.N. Doubal et al. // *Neurology.* – 2014. – Vol. 83. – P. 1228–34.
197. Stoquart-El Sankari, S. Aging effects on cerebral blood and cerebrospinal fluid flows / S. Stoquart-El Sankari, O. Baledent, C. Gondry-Jouet et al. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2007. – Vol. 27. – P. 1563–72.
198. Stoquart-El Sankari, S. A phase-contrast MRI study of physiologic cerebral venous flow / S. Stoquart-El Sankari, P. Lehmann, A. Villette et al. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 1208–15.
199. Sveinbjornsdottir, S. Cerebral microbleeds in the population based AGES-Reykjavik study: prevalence and location / S. Sveinbjornsdottir, S. Sigurdsson, T. Aspelund et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* – 2008. – Vol. 79. – P. 1002–6.
200. Sudlow C.L. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. Results from an international collaboration / C.L. Sudlow, C.P. Warlow // *Stroke.* – 1997. – Vol 28. – P.491–9.
201. Sun, S.W. Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in the mouse corpus callosum / S.W. Sun, H.F. Liang, K. Trinkaus et al. // *Magn. Reson. Med.* – 2006. – Vol. 55. – P. 302–8.
202. Taheri, S. Blood-brain barrier permeability abnormalities in vascular cognitive impairment / S. Taheri, C. Gasparovic, B.N. Huisa et al. // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – P. 2158–63.

203. Takakusaki, K. Neurophysiology of gait: From the spinal cord to the frontal lobe/ K. Takakusaki // *Movement Disorders*. – 2013. – Vol. 28(11). – P.1483–91.
204. ten Dam, V.H. Decline in total cerebral blood flow is linked with increase in periventricular but not deep white matter hyperintensities / V.H. ten Dam, D.M. Van den Heuvel, A.J. de Craen et al. // *Radiology*. – 2007. – Vol. 243. – P. 198–203.
205. Thrippleton, M.J. Cerebrovascular reactivity measurement in cerebral small vessel disease: rationale and reproducibility of a protocol for MRI acquisition and image processing / M.J. Thrippleton, Y. Shi, G. Blair et al. // *Int J Stroke*. – 2018. – Vol. 13. – P. 195–206.
206. 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. // *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. – 2010. – Vol. 81. – P. 192–7.
207. 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. – pii: 10.1212/WNL.0000000000006953.
208. Turk, M. Carotid arterial hemodynamic in ischemic leukoaraiosis suggests hypoperfusion mechanism / M. Turk, M. Zupan, M. Zaletel et al. // *European Neurology*. – 2015. – Vol. 73. – P. 310–5.
209. Van den Bergh, R. Anatomy and embryology of cerebral circulation / R. Van den Bergh, H. Van der Eecken // *Prog Brain Res*. – 1968. – Vol. 30. – P. 1–25.
210. Van der Flier, W.M. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study / W.M. Van der Flier, E.C. Van Straaten, F. Barkhof et al. // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P.2116–20.
211. Van der Veen, P.H. Longitudinal relationship between cerebral small-vessel disease and cerebral blood flow: the second manifestations of arterial disease-magnetic resonance study / P.H. Van der Veen, M. Muller, K.L. Vincken et al. // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46. – P. 1233–8.
212. Van Dijk, E.J. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study / E.J. Van Dijk, N.D. Prins, H.A. Vrooman et al. // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P. 2712–9.

213. Van Leijsen, E.M. Nonlinear temporal dynamics of cerebral small vessel disease: the RUN DMC study / E.M. Van Leijsen, I.W. Van Uden, M. Ghafoorian et al. // *Neurology*. – 2017. Vol. 89. – P. 1569–77.
214. 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.
215. Verghese, J. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia / J. Verghese, R.B. Lipton, C.B. Hall et al. // *N Engl J Med*. – 2002. – Vol. 347(22). – P. 1761–8.
216. Vermeer, S.E. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study / S.E. Vermeer, T. den Heijer, P.J. Koudstaal et al. // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 392–6.
217. Vermeer, S.E. Silent brain infarcts: a systematic review. S.E. Vermeer, W.T. Longstreth, P.J. Koudstaal // *Lancet Neurol*. – 2007 – Vol. 6. – P.611–9.
218. Vignes, J.R. A hypothesis of cerebral venous system regulation based on a study of the junction between the cortical bridging veins and the superior sagittal sinus. Laboratory investigation / J.R. Vignes, A. Dagain, J. Guerin, D. Liguoro // *J Neurosurg*. – 2007. – Vol. 107. – P. 1205–10.
219. Wahlin, A. Intracranial pulsatility is associated with regional brain volume in elderly individuals / A. Wahlin, K. Ambarki, R. Birgander R. et al. // *Neurobiol Aging*. – 2014. Vol. 35. – P. 365–72.
220. Wardlaw, J.M. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction / J.M. Wardlaw, F. Doubal, P. Armitage et al. // *Ann Neurol*. – 2009. – Vol. 65. – P. 194–202.
221. Wardlaw, J.M. Blood-brain barrier permeability and long-term clinical and imaging outcomes in cerebral small vessel disease / J.M. Wardlaw, F.N. Doubal, M.C. Valdes-Hernandez et al. // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 525–7.

222. Wardlaw, J.M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / J.M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet Neurol.* – 2013. – Vol. 12. – P. 483–97.
223. Wardlaw, J.M. 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 – P. 822–38.
224. 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. – P. 1331–8.
225. 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. Valdes-Hernandez et al. // *Alzheimers Dement.* – 2017. – Vol. 13. – P. 634–43.
226. Webb, A.J. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis / A.J. Webb, M. Simoni, S. Mazzucco et al. // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – P. 2631–6.
227. Weller, R.O. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease / R.O. Weller, E. Djuanda, H.Y. Yow et al. // *Acta Neuropathol.* – 2009. – Vol. 117. – P. 1–14.
228. Williams, H. A unifying hypothesis for hydrocephalus, Chiari malformation, syringomyelia, anencephaly and spina bifida / H. Williams // *Cerebrospinal Fluid Res.* – 2008. – Vol.5. – P. 7.
229. Windham, B.G. Covert neurological symptoms associated with silent infarcts from midlife to older age: the Atherosclerosis Risk in Communities study / B.G. Windham, M.E. Griswold, D. Shibata et al. // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – P. 1218–23.
230. Wu, I.H. Jugular venous reflux could influence cerebral blood flow: a transcranial Doppler study / I.H. Wu, W.Y. Sheng, H.H., Hu, C.P. Chung // *Acta Neurol Taiwan.* – 2011. – Vol. 20, №1. – P. 15–21.
231. Yan S. Increased visibility of deep medullary veins in leukoaraiosis: a 3-T MRI study / S. Yan, J. Wan, X. Zhang et al. // *Front Aging Neurosci.* – 2014. – Vol. 6. – P. 144.

232. Zamboni, P. The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics / P. Zamboni, E. Menegatti, B. Weinstock-Guttman et al. // *Funct Neurol.* – 2009. – Vol. 24. – P.133–8.
233. Zhu, Y.C. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study / Y.C. Zhu, C. Tzourio, A. Soumare et al. // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – P. 2483–90.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

234. 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 // *Russian electronic journal of radiology.* – 2018. – Т.8, №1. – С. 145–166.
235. 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.
236. 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, Е.В. Гнедовская, М.В. Кротенкова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2018. – Т.12, №4. – С.30–36.
237. 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».* – 2018. – С.19.

238. Роль растворимых молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 в развитии церебральной микроангиопатии / Забитова М.Р., Добрынина Л.А., Шабалина А.А., Костырева М.В., Ахметзянов Б.М., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В. // Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология». – 2018. – С.67.
239. Kremneva, E.I. Assessment of different pathogenetic mechanisms and disease progression in sporadic cerebral small vessel disease patients based on MRI STRIVE criteria / E.I. Kremneva, B.M. Akhmetzyanov, Z.Sh. Gadzhieva, A.N. Sergeeva, M.R. Zabitova, S.N. Morozova, K.V. Shamtieva, M.V. Krotenkova, L.A. Dobrynina // *Neuroradiology*. – 2018. – Vol. 60, no. suppl 2. – P. S430–S430.
240. Kremneva, E.I. Cognitive impairment in cerebral small vessel disease / E.I. Kremneva, Z.Sh. Gadzhieva, B.M. Akhmetzyanov, M.R. Zabitova, K.V. Shamtieva, A.N. Sergeeva, S.N. Morozova, M.V. Krotenkova, L.A. Dobrynina // *Neuroradiology*. – 2018. – Vol. 60, no. suppl 2. – P. S496–S496.
241. Gadzhieva, Z.Sh. Functional connectivity of the normal brain during executive function examination using traditional and new suggested fmri tasks / Z.Sh. Gadzhieva, A.N. Sergeeva, B.M. Akhmetzyanov, M.V. Krotenkova, L.A. Dobrynina, S.N. Morozova, E.I. Kremneva // *Neuroradiology*. – 2018. – Vol. 60, no. suppl 2. – P. S495–S495.
242. Morozova, S.N. Comparative study of activation during color-word stroop test and new suggested counting test performance / S.N. Morozova, E.I. Kremneva, Z.Sh. Gadzhieva, A.N. Sergeeva, B.M. Akhmetzyanov, M.R. Zabitova, E. Kashina, M.V. Krotenkova, L.A. Dobrynina // Springer. – 2018. – No. ECR2018 Book of Abstracts. – P. 533.
243. Sergeeva, A.N. Measurement of cerebral perfusion with arterial spin labelling in normocapnic and hypercapnic conditions / A.N. Sergeeva, E.V. Seliverstova, S.N. Morozova, E.I. Kremneva, Z.Sh. Gadzhieva, M.R. Zabitova, B.M. Akhmetzyanov, L.A. Dobrynina, M.V. Krotenkova // Springer. – 2018. – No. ECR2018 Book of Abstracts. – C-1381.
244. 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.

245. Ахметзянов Б.М., Кременева 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 на изобретение. Дата поступления 17.10.2018. Входящий № 060621. Регистрационный номер №2018136616.

246. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н., Кременева Е.И., Забитова М.Р., Ахметзянов Б.М., Кротенкова М.В. Способ выявления зон активации для оценки управляющих функций мозга. Патент на изобретение. Дата поступления 27.03.2018. Входящий № 016840. Регистрационный номер № 2018110868.

Приложение 2

Тест «Заучивание 10 слов» [Лурия А.Р., 1969]

Инструкция для взрослых. «Сейчас я прочту несколько слов. Слушайте внимательно. Когда я окончу читать, сразу же повторите столько слов, сколько запомните. Повторять слова можно в любом порядке».

«Сейчас я снова прочту Вам те же слова, и Вы опять должны повторить их, – и те, которые Вы уже назвали, и те, которые в первый раз пропустили. По рядок слов не важен».

Далее опыт повторяется без инструкций. Перед следующими 3-5 прочтениями экспериментатор просто говорит: «Ещё раз». После 5-6 кратного повторения слов, экспериментатор говорит испытуемому: «Через час Вы эти же слова назовете мне еще раз». На каждом этапе исследования заполняется протокол. Под каждым воспроизведенным словом в строчке, которая соответствует номеру попытки, ставится крестик. Если испытуемый называет «лишнее» слово, оно фиксируется в соответствующей графе. Спустя час испытуемый по просьбе исследователя воспроизводит без предварительного зачитывания запомнившиеся слова, которые фиксируются в протоколе кружочками.

Тестовый материал.

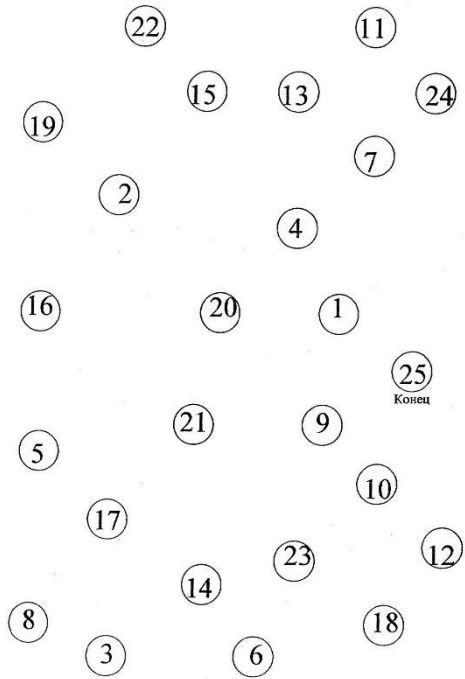
Слова должны быть короткими: односложными или двусложными, имена существительные в единственном числе именительного падежа, не связанные между собой. Слова можно придумать самостоятельно. Вот несколько вариантов слов для предъявления:

1. Стол, вода, кот, лес, хлеб, брат, гриб, окно, мёд, дом;
2. Дым, сон, шар, пух, звон, куст, час, лёд, ночь, пень;
3. Лес, хлеб, стул, брат, конь, гриб, мед, дом, мяч, куст;
4. Число, хор, камень, гриб, кино, зонт, море, шмель, лампа, рысь.

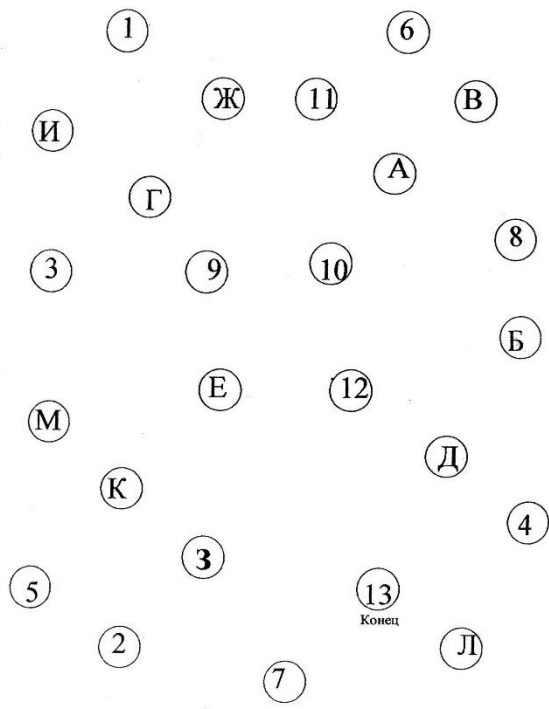
Приложение 3

Методика последовательных соединений, Trail-making test (TMT),
[Lezak M.D., 2004]

Часть А



часть Б



Приложение 4

Схематически изображены этапы получения ФК-изображений на различных уровнях с дальнейшей их обработкой и построением кривых крово- и ликворотока.

