

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Добрынина Лариса Анатольевна

кандидат медицинских наук

Кремнева Елена Игоревна

Официальные оппоненты:

Мартынов Михаил Юрьевич доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Захарова Наталья Евгеньевна доктор медицинских наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Защита состоится: «___» _____ 2019 года в _____:_____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года.

Учёный секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01,

кандидат медицинский наук

Лысогорская Елена Владимировна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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.V. 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 А.М. 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 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

¹ В России входит в более широкое понятие дисциркуляторной энцефалопатии

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-Feugas 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-Feugas 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 работы: 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 В-А (ТМТ В-А)), 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, увеличением 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 объемом 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).

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в работу отделения лучевой диагностики, третьего неврологического отделения и научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики.

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.

2. МАТЕРИАЛ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследуемых

Отбор пациентов. Работа проводилась с января 2016 по декабрь 2017 года в ФГБНУ «Научный центр неврологии» на базе отделений: 3 неврологического и лучевой диагностики.

Критерии включения:

- 1) возраст больных от 46 до 70 лет;
- 2) обоснование проведения МРТ – обращение с когнитивными жалобами;
- 3) изменения на МРТ, соответствующие ЦМА по критериям STRIVE (2013): недавние малые субкортикальные инфаркты, лакуны, ГИБВ, расширенные периваскулярные пространства (ПВП), микрокровоизлияния (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:

- 1) выраженное снижение когнитивных функций (КФ), затрудняющее проведение исследования;
- 2) когнитивные расстройства (КР) вследствие болезни Альцгеймера [Albert M.S. et al., 2011];
- 3) другие самостоятельные причины ЦМА: генетические, воспалительные, тромбофилические, системные, токсические, тяжелая мигрень в анамнезе.
- 4) другая причина инсульта и сопутствующая патология головного мозга, кроме ЦМА;
- 5) атеросклеротическое поражение экстра- или интракраниальных артерий со стенозом $>50\%$;
- 6) корковые инфаркты, подкорковые инфаркты >15 мм в диаметре;
- 7) тяжелая соматическая патология: сердечная недостаточность со снижением сердечного выброса (фракция выброса $<50\%$), выраженные метаболические нарушения (сахарный диабет I типа, сахарный диабет II типа с тяжелыми сосудистыми осложнениями и на инсулинотерапии, почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин), некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы и др.);
- 8) противопоказания для проведения МРТ-исследования.

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

добровольца: 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.

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.

У всех больных оценивались возраст, пол, факторы риска, общеклинические и лабораторные данные, анамнез, наличие и выраженность основных неврологических синдромов ЦМА, КР. Степень нарушений ходьбы определялась по оригинальной 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.

Тяжесть КР определялась по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) [Nasreddine Z.S., 2005] и независимости в повседневной жизни (DSM-5, 2013) [Arlington V.A., 2013]. 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). Дополнительно оценивались нарушения отдельных когнитивных функций (КФ): 1) память – в тесте «Заучивание 10 слов», учитывалось отсроченное воспроизведение [Лурия А.Р., 1969]; 2) управляющие функции мозга – по тесту ТМТ В-А (Trail Making Test В-А) [Lezak M.D., 2004]. Тяжесть нарушения каждой КФ определяли по отклонению (σ) от данных, полученных в группе контроля (VASCOG, 2013): $1-2\sigma$ – умеренное нарушение, $>2\sigma$ – выраженное нарушение КФ [Sachdev P. et al., 2014]. Для теста «Заучивания 10 слов», отсроченное воспроизведение: норма – 7-10 слов, умеренное нарушение – 6 слов, выраженное нарушение – ≤5 слов; тест ТМТ В-А: норма – ≤75 с, умеренное нарушение – 76-96 с, выраженное нарушение – ≥97с.

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. План исследования включал проведение рутинной МРТ для оценки диагностических МРТ-признаков ЦМА, фазово-контрастной МРТ для определения показателей кровотока и ликворотока, оценку объема венозных вокселей с использованием изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI).

Рутинная клиническая МРТ включала режимы: T2-взвешенные изображения, спиновое эхо (далее – T2), T1- взвешенные изображение, градиентное эхо с возможностью многоплоскостных реконструкций (далее – T1), FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging), DWI (Diffusion-Weighted Imaging, диффузионно-взвешенные изображения), SWI (Susceptibility Weighted Imaging, режим изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости). Анализ изображений проводился в программе для работы с медицинскими изображениями RadiAnt DICOM Viewer, version 3.0.2 (<https://radiantviewer.com/>).

МРТ-данные использовались для оценки диагностических МРТ-признаков ЦМА в соответствии со стандартами STRIVE [Wardlaw J.M. et al., 2013]. По данным DWI у больных отсутствовали острые и подострые лакунарные инфаркты, в связи с чем далее этот признак не обсуждается. На рисунке 1 приведена схема исследования МРТ-

признаков ЦМА по соответствующим им основным МРТ-режимам, принципы оценки МРТ-признаков по локализации и выраженности.

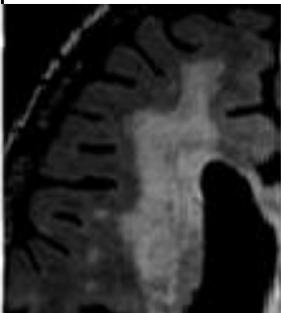
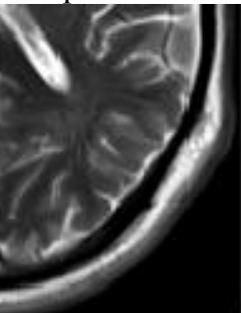
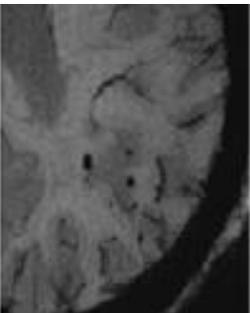
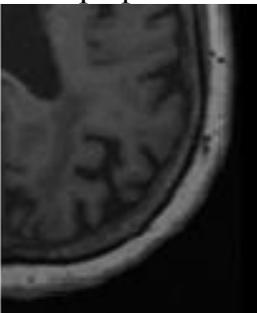
FLAIR: ГИБВ	FLAIR/T1: лакуны	T2/T1: расширенные ПВП	SWI: МКР	T1: атрофия
				
<p>ГИБВ:</p> <p>I. По стадиям Fazekas: нет ГИБВ, F1 – единичные очаги, F2 – единичные и частично сливные очаги, F3 – сливные очаги [Fazekas F. et al., 1987; Pantoni L. et al., 2004].</p> <p>II. По долям/отделам белого вещества (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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>III. Измерение объёмов FLAIR-ГИБВ (программа LST version 1.2.3 [Schmidt et al., 2012] пакета программ SPM8 (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm), ИТК-SNAP, Version 3.6.0 (http://itksnap.org)).</p> <p>Лакуны: отдельно в подкорковых структурах, БВ полушарий мозга в категориях: нет/ <5/ 5-10/ >10.</p> <p>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.</p> <p>МКР: отдельно в юкстакортиальном БВ, глубоком БВ, перивентрикулярном БВ и в подкорковых структурах по категориям нет/ <5/ 5-10/ >10.</p> <p>Наружная атрофия оценивается по расширению субарахноидальных пространств: норма/ раскрытие борозд/ снижение объёма извилин/ атрофия извилин по типу «лезвия ножа» (шкала общей атрофии коры, Pasquier F. et al., 1997).</p>				

Рисунок 1. Схема исследования МРТ-признаков ЦМА по соответствующим им основным МРТ-режимам, принципы оценки МРТ-признаков по локализации и выраженности.

Фазово-контрастная МРТ использовалась для оценки кровотока и ликворотока.

Сбор данных проводился в условиях синхронизации по датчику периферического пульса.

Сердечный цикл охватывался за 32 кадра. Параметры сканирования составили: 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 артериях и позвоночных артериях, а также во внутренних яремных венах на уровне С2-С3 позвонков, направлению ликворотока в дуральном мешке на уровне С2-С3 позвонков и на уровне водопровода мозга, а также перпендикулярно кровотоку в прямом и верхнем сагиттальном синусах (рисунок 2). Время исследования зависело от частоты сердечных сокращений, в связи с чем варьировало для разных больных от 15 до 20 минут. Изображения обрабатывались в программе Bio Flow Image, Flow Analysis Software, Version 04.12.16, <http://tidam.fr/>. Были рассчитаны: объёмный кровоток в ВСА и ПА, и их суммация – общий церебральный артериальный кровоток (total arterial blood flow, tABF) (мл/мин); общий венозный кровоток (отток) по внутренним яремным венам (internal jugular venous blood flow, ijVBF) (мл/мин); венозный кровоток по верхнему сагиттальному синусу (superior sagittal sinus venous blood flow, sssVBF) (мл/мин), прямому синусу (straight sinus venous blood flow, stVBF) (мл/мин), ударный объём ликвора (aqueduct liquor flow, aqLF) ($\text{мм}^3/\text{с}$) и площадь водопровода мозга (S_{aq}) (мм^2).

Для оценки упруго-эластических свойств (жёсткости) артериальной сосудистой стенки рассчитывался индекс артериальной пульсации (pulsatility index, Pi) по формуле: $Pi = (V_{max} - V_{min}) / V_{mean}$, где V_{mean} – это среднее значение кровотока в течение сердечного цикла, V_{max} , V_{min} – максимальные и минимальные значения кровотока, соответственно; индекс интракраниального комплаенса (index of intracranial compliance, ICC) = ударный объём ликвора ($\text{мм}^3/\text{с}$) на уровне водопровода мозга / артериальный пульсовый объём ($\text{мм}^3/\text{с}$) (площадь под кривой артериального кровотока выше среднего значения кровотока в течение сердечного цикла). Повышение данного индекса отражает снижение интракраниального комплаенса.

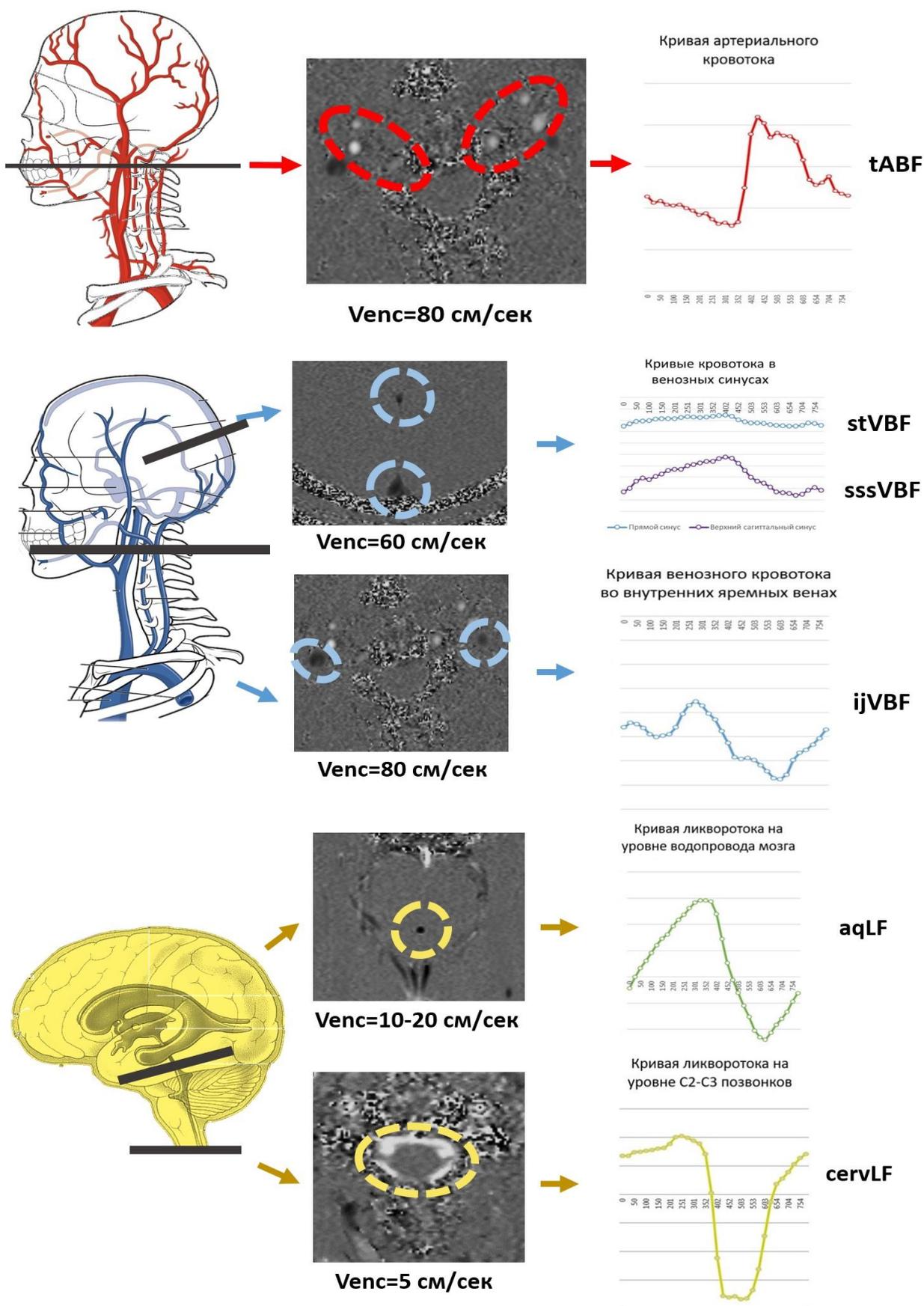


Рисунок 2. Схематичное изображение уровней и этапов получения ФК-изображений, их обработки с построением кривых кровотока и ликворотока.

Методика оценки объема венозных вокселей с использованием изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI). SWI-изображения использовались 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>), далее в программе Multivox Dicom Viewer, version 5.0 (<https://multivox.ru/>) [Архипов И.В. и соавт., 2014] на них накладывали маски зон поверхностного и глубокого венозного оттока, предварительно созданные на базе ИТК-SNAP, Version 3.6.0 (<http://itksnap.org>). Рассчитанный общий объём венозных вокселей в каждой из масок принимали за объём мелких вен поверхностной и глубокой зоны 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 распределённых количественных переменных были среднее±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.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Характеристика больных с ЦМА и лиц группы контроля

В таблице 2 приведены демографические данные, основные сосудистые факторы риска у больных с ЦМА и лиц группы контроля. 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 2 типа ($p = 0,022$). Достоверных различий по полу, возрасту, индексу массы тела, а также курению не выявлено.

Таблица 2. Общая характеристика обследованных больных с ЦМА и лиц группы контроля по полу, возрасту, 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	нд
Пол:			
мужской	32 (33,3%)	8 (34,8%)	нд
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 2 типа	17 (17,7%)	0 (0%)	0,022
Индекс массы тела	28,85±4,28	27,91±4,32	нд
Курение	25 (26%)	7 (30,4%)	нд

В таблице 3 приведена характеристика основных проявлений у больных ЦМА.

Среди обследованных больных с ЦМА только у 20 (20,8%) в анамнезе имелись указания на перенесенные НМК, верифицированные наличием лакун при МРТ головного мозга. В иных случаях течение было безинсультным и характеризовалось постепенным нарастанием клинических проявлений, среди которых ведущими были КР и нарушения походки. Среди обследованных больных субъективные КР (субКР) диагностированы у 35 (36,5%), УКР – у 46 (47,9%), деменция – у 15 (15,6%). Нарушения ходьбы были обусловлены гемипарезами вследствие развития лакунарных инсультов у 8 (8,3%) больных, у 51 (53%) – нарастали постепенно и соответствовали лёгким у 26 (27,1%), умеренным – у 11 (11,6%), выраженным – у 12 (12,5%) и грубым – у 2 (2,1%) больных.

Таблица 3. Основные неврологические проявления у больных с ЦМА.

Неврологические синдромы	n (%)
<i>Перенесенные НМК</i>	20 (20,8%)
<i>Когнитивные расстройства:</i>	
субКР	35 (36,5%)
УКР	46 (47,9%)
деменция	15 (15,6%)
<i>Дисрегуляторные нарушения (по тесту ТМТ В-А):</i>	51 (53,1%)
умеренные	19 (19,8%)
выраженные	32 (33,4%)
<i>Нарушения памяти (тест «Заучивание 10 слов», отсроченное воспроизведение):</i>	47 (49,0%)
умеренные	24 (25,0%)
выраженные	23 (23,9%)
<i>Гемипарезы</i>	8 (8,3%)
<i>Нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом:</i>	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>	35 (36,5%)
учащение мочеиспускания	20 (20,8%)
недержание мочи	15 (15,6%)

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

По данным однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) выявлены достоверные различия $tABF$ ($p=0,002$) и P_i ($p=0,001$) между группами с разной степенью АГ. Апостериорное попарное сравнение средних показало статистически значимо более низкий $tABF$ в группе АГ 3 степени по сравнению с группой без АГ ($p=0,001$) и более высокий P_i в группе АГ 3 степени по сравнению с группами без АГ ($p=0,001$), АГ 1 степени ($p=0,039$) и АГ 2 степени ($p=0,039$).

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

В таблице 4 приведены полученные при анализе ANOVA различия (p) показателей церебрального кровотока и ликворотока между контролем и группами с разными КР.

Таблица 4. 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»	Тест ТМТ В-А
tABF	0,032	0,172	0,003
Pi	0,001	0,026	0,001
ijVBF	нд	нд	нд
stVBF	нд	нд	0,001
sssVBF	нд	нд	0,009
aqLF	0,001	0,002	0,115
Saq	0,001	0,001	0,010
ICC	0,001	0,001	нд
cervLF	нд	нд	нд

При сравнительном анализе показателей, показавших статистически значимых различия между группами больных с разной тяжестью КР и контролем 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 значимые различия между больными с разной тяжестью КР, но не с контролем (рисунок 3).

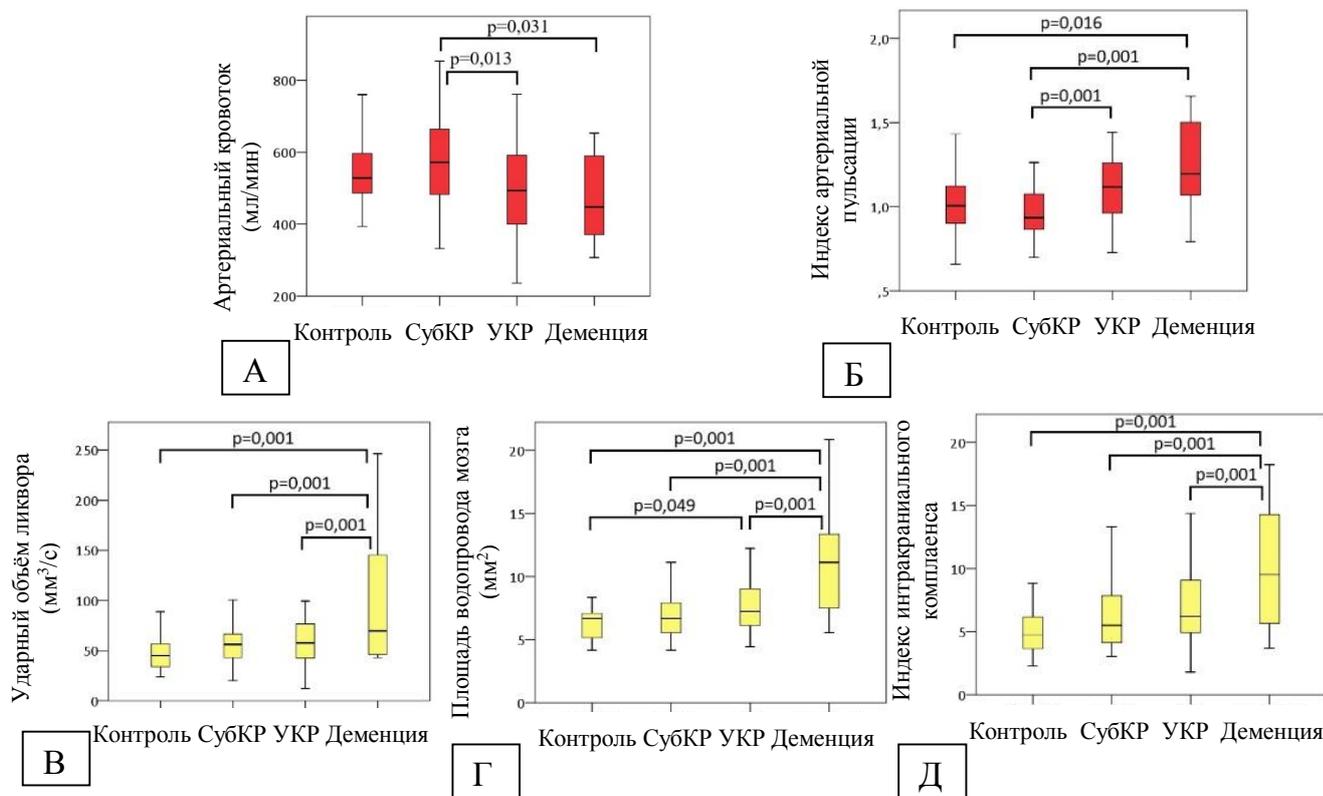


Рисунок 3. Сравнительный анализ артериального кровотока (А), индекса артериальной пульсации (Б) и показателей ликворотока (В, Г) между группами больных с разной тяжестью КР и контролем.

Сходные закономерности были получены при анализе данных по тесту «Заучивание 10 слов» Лурия (отсроченное воспроизведение): статистически значимое повышение P_i , $aqLF$, Saq , ICC в группе выраженного нарушения памяти по сравнению с группами контроля и субКР, а Saq , ICC – и с УКР), в отсутствие различий с $tABF$ контроля. В то же время при анализе данных по дисрегуляторным нарушениям выявлено статистически значимое снижение $tABF$, $stVBF$, $sssVBF$ и статистически значимое повышение P_i 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.

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

При оценке значимости различий (p) показателей церебрального кровотока и ликворотока между группами больных с нарушениями ходьбы и контролем методом ANOVA, получены статистически значимые различия в P_i ($p=0,010$), $stVBF$ ($p=0,022$), $sssVBF$ ($p=0,009$), Saq ($p=0,001$), ICC ($p=0,011$).

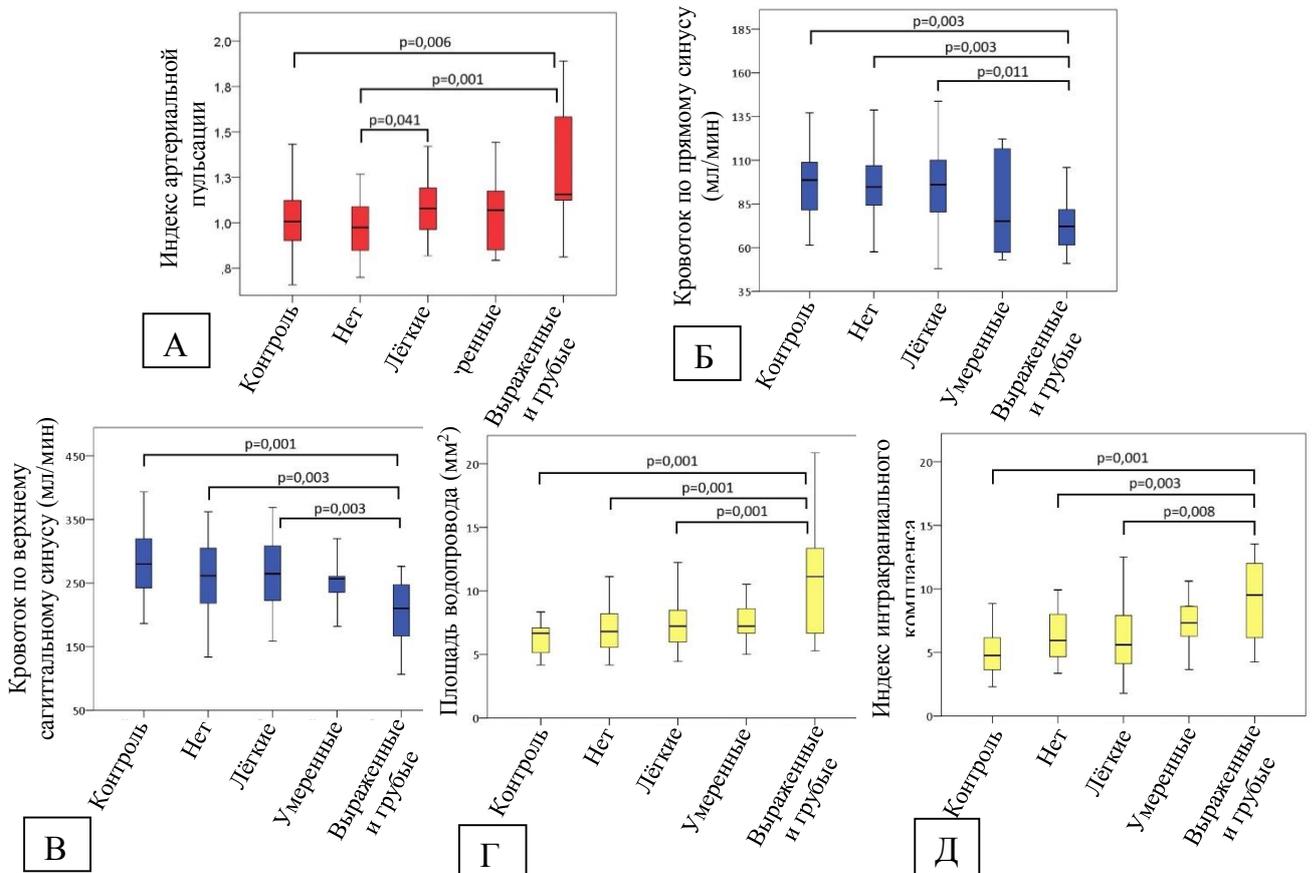


Рисунок 4. Сравнительный анализ показателей церебрального кровотока (А, Б, В) и ликворотока (Г, Д) между группами больных с разной тяжестью нарушений ходьбы и контролем.

Результаты сравнительного анализа средних данных показателей (метод НЗР) приведены на рисунке 4. Установлено статистически значимое влияние повышения P_i , ICC, S_{aq} и снижения $stVBF$, $sssVBF$ на развитие выраженных и грубых нарушений ходьбы.

3.5. Характеристика МРТ-признаков ЦМА

В таблице 5 приведена общая характеристика основных МРТ-признаков ЦМА.

Таблица 5. Общая характеристика МРТ-признаков у больных с ЦМА.

Показатель	n (%)
Выраженность ГИБВ: Fazekas 1/ Fazekas 2/ Fazekas 3	26 (27,1%)/ 31 (32,3%)/ 39 (40,6%)
Лакуны: в БВ полушарий мозга: <5/ 5-10/ >10 в подкорковых структурах: <5/ 5-10/ >10	42 (43,8%):16 (16,7%)/ 9 (9,4%)/ 17 (17,7%) 32 (33,3%): 11 (11,5%)/ 9 (9,4%)/ 12 (12,5%)
МКР: в БВ полушарий мозга: <5/ 5-10/ >10 в подкорковых структурах: <5/ 5-10/ >10	28 (29,2%):13 (13,5%)/ 4 (4,2%)/ 11 (11,5%) 28 (29,2%):12 (12,5%)/ 5 (5,2%)/ 11 (11,5%)
Атрофия:слабая/ умеренная/ выраженная	57 (59,4%): 51 (53,1%)/ 6 (6,3%)/ 0 (0%)

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

В таблице 6 приведены полученные при анализе ANOVA различия (p) показателей $tABF$ и P_i между контролем и группами с разной выраженностью МРТ-признаков. Статистически значимые различия получены в отношении ГИБВ, лакун, расширенных ПВП и атрофии в теменной, височной и затылочной коре. Связи $tABF$, P_i с выраженностью МКР и атрофией в других отделах коры не получено.

Таблица 6. Значимые различия (p) показателей $tABF$ и P_i между контролем и группами больных с разной выраженностью МРТ-признаков ЦМА (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, $p < 0,05$).

Показатели	ГИБВ по шкале Fazekas	Лакуны: БВ/ подкорковые структуры	Расширение ПВП	Наружная атрофия: теменная/височная/затылочная
$tABF$	0,032	0,001/0,001	0,009	нд
P_i	0,001	0,001/0,002	0,009	0,001/0,001/0,002

Проведенное сопоставление средних (метод НЗР) показало статистически значимое снижение $tABF$ и повышение P_i при ГИБВ стадии Fazekas 3 по сравнению с контролем и другими стадиями Fazekas, постепенное снижение $tABF$ и повышение P_i практически для всех групп выраженности лакун по сравнению с группой с их отсутствием (рисунок 5).

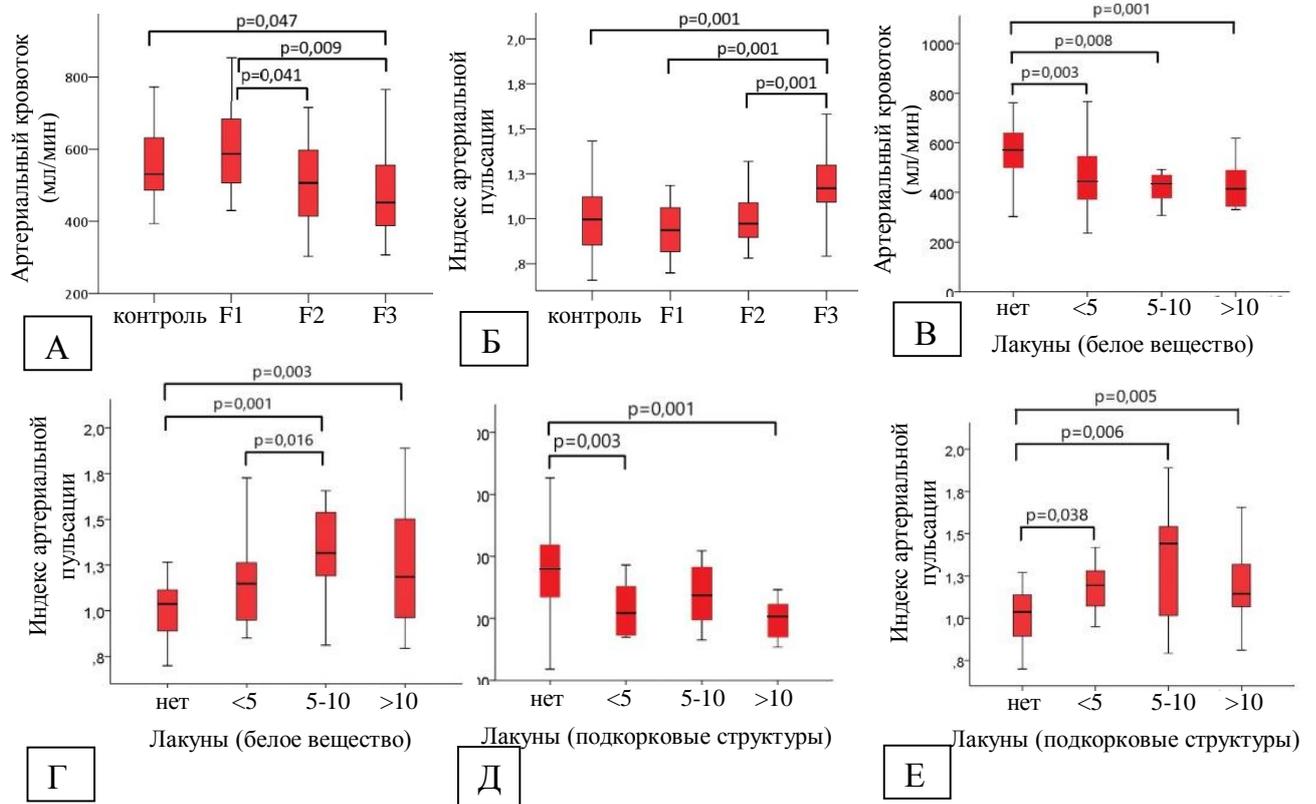


Рисунок 5. Сравнительный анализ $tABF$ и P_i между больными с ГИБВ по стадиям Fazekas и контролем (А и Б, соответственно), между группами больных с разной выраженностью лакун и без лакун в белом веществе (В, Г) и подкорковых структурах (Д, Е).

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

Проведенный анализ ANOVA показал статистически значимые различия показателей $ijVBF$, $stVBF$, $sssVBF$, $aqLF$, Saq , ICC между контролем и группами с разной выраженностью ГИБВ. Дальнейшее апостериорное сравнение средних данных показателей методом НЗР показало статистически значимое снижение $ijVBF$, $stVBF$, $sssVBF$ при ГИБВ стадии Fazekas 3 по сравнению с контролем, а $stVBF$ и по сравнению со стадией Fazekas 2, а $aqLF$, Saq , ICC при ГИБВ стадии Fazekas 3 по сравнению с контролем и всеми другими стадиями Fazekas (рисунок 6).

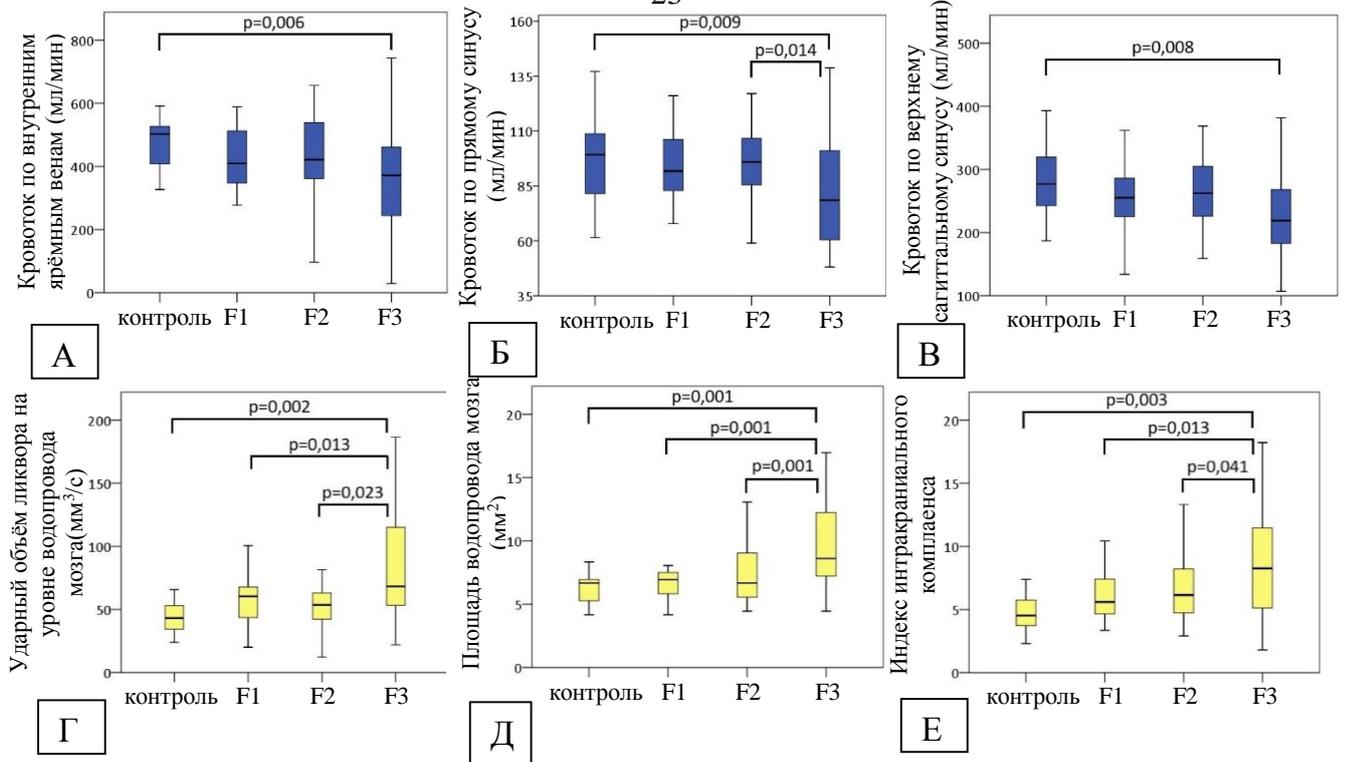


Рисунок 6. Сравнительный анализ показателей венозного кровотока (А-В) и ликворотока (Г-Е) между группами больных с ГИБВ по стадиям Fazekas и контролем.

Проведенный анализ ANOVA показал статистически значимые различия показателей $stVBF$, $sssVBF$, Saq , ICC между контролем и группами с разной выраженностью лакун в БВ, а $stVBF$, $sssVBF$ – и в подкорковых структурах.

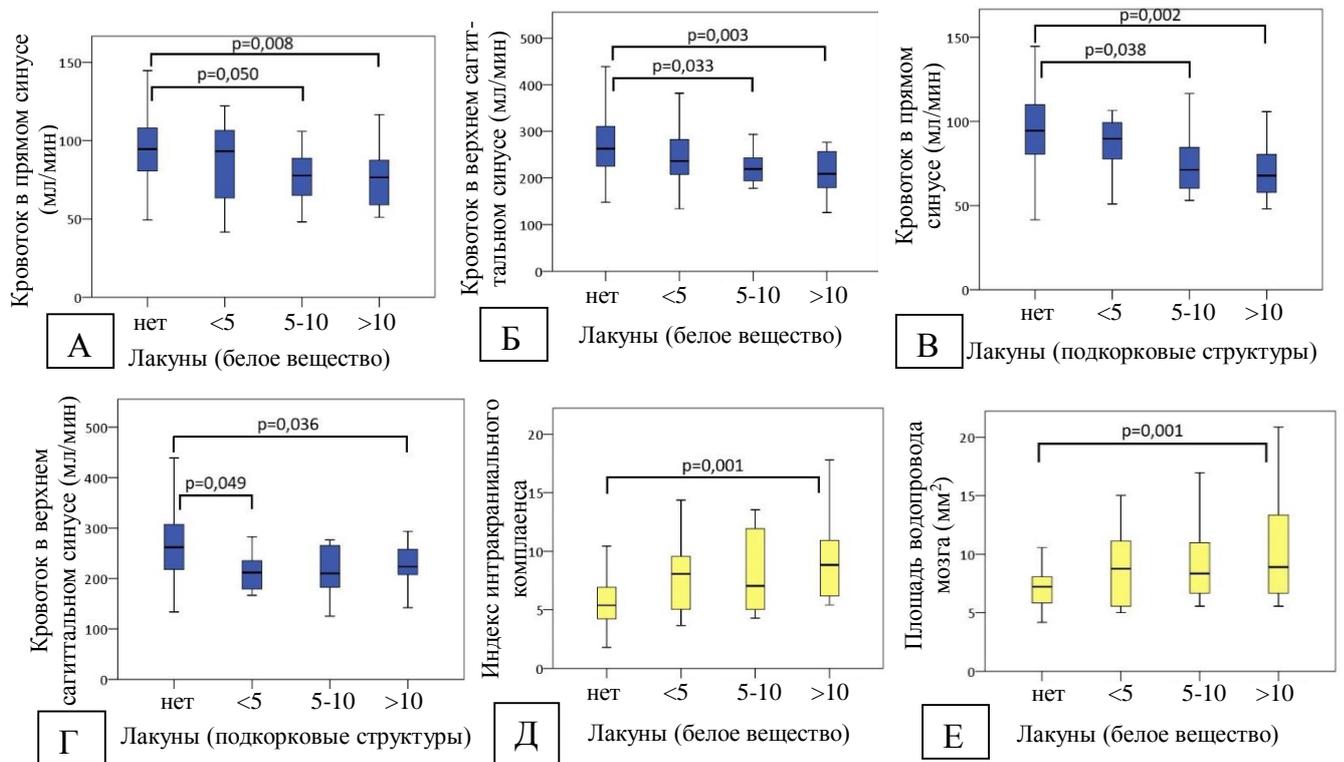


Рисунок 7. Сравнительный анализ показателей венозного кровотока (А-Г) и ликворотока (Д-Е) между группами больных с разной выраженностью лакун.

При проведении апостериорного сравнения средних методом НЗР выявлено статистически значимое снижение stVBF, sssVBF в группе больных с числом лакун >10 и 5-10 в белом веществе по сравнению с группой без лакун; снижение stVBF в группе больных с числом лакун >10 и 5-10 и снижение sssVBF в группе больных с числом лакун >10 и <5 в подкорковых ганглиях по сравнению с группой без лакун; увеличение Saq и ICC в группе больных с числом лакун >10 по сравнению с группой без лакун (рисунок 7).

Проведенный анализ ANOVA показал статистически значимые различия показателей stVBF, sssVBF, aqLF, Saq, ICC между контролем и группами больных с юстакортикальными МКР в разных отделах мозга. Проведенное апостериорное сравнение средних методом НЗР показало статистически значимую связь снижения в sssVBF и stVBF в группе ранних (<5) МКР в юстакортикальном БВ теменной доли по сравнению с больными без МКР, снижения в sssVBF в группе ранних (<5) МКР в глубоком БВ задних отделов лобной доли по сравнению с больными без МКР, а также увеличение aqLF, Saq, ICC в группе больных с 5-10 МКР в юстакортикальном БВ височных и теменных долей по сравнению с больными без МКР и ранними (<5) МКР.

Проведенный анализ ANOVA показал статистически значимые различия показателей ijVBF и sssVBF между контролем и группами больных с расширенными ПВП, а stVBF, sssVBF – с наружной атрофией в височной и теменных долях.

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

При уточнении с помощью корреляционного анализа по методу Пирсона взаимосвязи stVBF и sssVBF с объёмом глубоких и поверхностных вен – SWI-венозных вокселей по маске глубокого и поверхностного венозного кровоснабжения – выявлены статистически значимые слабые отрицательные корреляции stVBF с объёмом глубоких вен ($r=-0,29^*$), sssVBF – с объёмом поверхностных вен ($r=-0,29^*$) (рисунок 8). Также с помощью корреляционного анализа по методу Пирсона показано, что объём поверхностных вен имел статистически значимые слабые корреляции с числом МКР в задних отделах лобных долей юстакортикального и глубокого БВ ($r= 0,23^*$ и $0,20^*$, соответственно), теменных и височных долей юстакортикального БВ ($r= 0,20^*$), подкорковых структурах ($r= 0,25^*$); объём глубоких вен имел статистически значимые ($p<0,05$) слабые корреляции с числом МКР в задних отделах лобных долей глубокого БВ

($r=0,24$), теменных долей юстакортикального и перивентрикулярного БВ ($r=0,24^*$ и $0,22^*$, соответственно), подкорковых структурах ($r=0,26^*$).

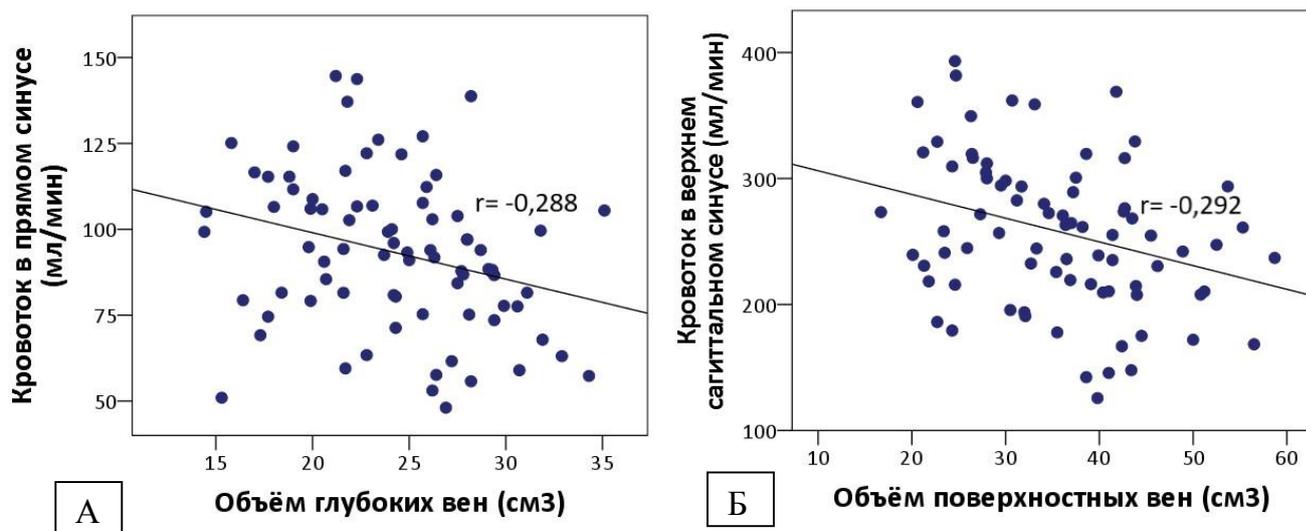


Рисунок 8. Корреляции объёма глубоких вен с stVBF (А) и объёма поверхностных вен с sssVBF (Б).

3.7. Связь показателей церебрального кровотока и ликворотока между собой

Установлены статистически значимые корреляции разной степени выраженности исследованных показателей кровотока и ликворотока между собой (таблица 8).

Таблица 8. Корреляции показателей 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*						

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 кровотоков и ликворотоков, 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, иницирующей 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 сильвиевом 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 применять данные показатели при оценке эффективности проводимого лечения и профилактики у больных с ЦМА.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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. – С-1381.
11. 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.

12. 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.

13. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н., Кремнева 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

aqLF – aqueduct liquor flow (ударный объем ликвора на уровне водопровода мозга)
 ANOVA - ANalysis Of VAriance (дисперсионный анализ)
 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)
 FLAIR – Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging (режим инверсии-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости)
 ICC – intracranial compliance (индекс интракраниального COMPLAENSA)
 ijVBF – internal jugular venous blood flow (венозный кровоток по внутренних яремных венах)
 MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)
 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)
 tABF – total arterial blood flow (общий артериальный кровоток)
 TMT B-A – Trail Making Test B-A (Методика последовательных соединений)
 АГ –артериальная гипертония
 БВ – белое вещество
 ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества
 КР – когнитивные расстройства
 КФ – когнитивные функции
 МКР – микрокровоизлияния
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НМК – нарушение мозгового кровообращения
 субКР – субъективные когнитивные расстройства
 ПВП – периваскулярные пространства
 УКР – умеренные когнитивные расстройства
 ФК-МРТ – фазово-контрастная магнитно-резонансная томография
 ЦМА – церебральная микроангиопатия