

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

На правах рукописи

ЗАБИТОВА МАРЬЯМ РУСЛАНОВНА

**ПОВРЕЖДЕНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ПРОНИЦАЕМОСТЬ
ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА
У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ:
КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

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

доктор медицинских наук,

М.В. Кротенкова

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Церебральная микроангиопатия: определение, факторы риска, МРТ-диагностика	10
1.2. Патогенез церебральной микроангиопатии.....	13
1.3. Показатели крови, ассоциированные с поражением сосудов и МРТ-проявлениями церебральной микроангиопатии.....	15
1.4. МРТ в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при церебральной микроангиопатии.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Общая характеристика групп исследования.....	41
2.2. Клиническое обследование.....	42
2.3. Лабораторные методы определения показателей крови.....	45
2.4. МРТ-исследования головного мозга.....	47
2.5. Статистическая обработка полученных результатов.....	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	59
3.1. Клинические особенности церебральной микроангиопатии.....	59
3.2. МРТ-проявления церебральной микроангиопатии.....	62
3.3. Показатели крови, ассоциированные с поражением сосудистой стенки и мозга, у больных с церебральной микроангиопатией.....	67
3.4. Связь факторов сосудистого риска и повреждения сосудов с клиническими и МРТ- проявлениями церебральной микроангиопатии.....	69
3.5. Проницаемость гематоэнцефалического барьера по данным МРТ T1- динамического контрастирования у больных с церебральной микроангиопатией.....	83
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	97
ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Церебральная микроангиопатия (ЦМА), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является причиной $\frac{1}{4}$ всех инсультов, значимой доли нарушений ходьбы и функции тазовых органов у пожилых (Sudlow C., Warlow C., 1997; Norrving B. 2008; Poggesi A. et al., 2008; Gorelick P. et al., 2011), основной причиной сосудистых когнитивных расстройств и смешанных форм с болезнью Альцгеймера (Pantoni L., 2010). Ее диагностирование проводится по МРТ-признакам поражения головного мозга, ассоциированных с поражением мелких сосудов (Wardlaw J. et al., 2013). Последними исследованиями установлена связь суммарного балла ЦМА, рассчитанная по комбинации МРТ-признаков с когнитивными расстройствами (КР), риском повторного инсульта, прогнозом смертности после инсульта (Del Brutto V.J. et al., 2017; Song T. J. et al., 2017; Lau K.K. et al., 2017).

К настоящему времени механизмы развития и прогрессирования заболевания активно изучаются и окончательно не определены. Многие десятилетия артериальная гипертензия (АГ) считалась единственным фактором риска развития ЦМА, что в нашей стране нашло отражение в широко используемом термине гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии (Максудов Г.А., 1975; Шмидт Е.В. и соавт., 1976; Шмидт Е.В. 1985; Гулевская Т.С., Моргунов В. А., 2009; Левин О.С., 2006; Кадыков А.С. и соавт., 2014; Боголепова А. Н., 2015; Парфенов В.А., 2017). Однако успехи лечения АГ не привели к ожидаемому снижению доли ЦМА и ее осложнений в популяции (Dufouil C. et al., 2005; Sachdev P. et al., 2007; Weber R. et al., 2012; Benavente O. et al., 2013). Кроме того, установлено, что в значительной части случаев спорадическая ЦМА не связана с АГ или не соответствует ее тяжести (Lammie G., 1997; Gouw A. et al., 2008). Накапливающиеся факты о неоднозначности факторов риска ЦМА в последние годы дополнились свидетельствами дискутабельности первичной роли ишемии в ее развитии. Все настойчивее в качестве альтернативного механизма

инициирования и прогрессирования ЦМА обсуждается эндотелиальное повреждение (Bailey E. et al., 2011; Wardlaw J. et al., 2013; Rajani R. et al., 2018), а в качестве ее ведущей причины – хроническое стерильное воспаление с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (Wardlaw J. et al., 2003; Wardlaw J. et al., 2017; Rosenberg G. et al., 2016).

Приоритет исследований по уточнению роли эндотелия в поражении сосудов при АГ в нашей стране принадлежит НЦН (ранее НИИ неврологии РАМН). В исследованиях второй половины XX и начала XXI века были получены убедительные свидетельства роли дисфункции эндотелия в развитии гипертонической энцефалопатии по гистологическим находкам (Колтовер А.Н. и соавт., 1986; Гулевская Т. С., Людковская И. Г., 1992; Гулевская Т.С., Моргунов В. А., 2009) и в эксперименте (Ганнушкина И.В., 1987), протромботическому сдвигу показателей гемостаза с развитием лакунарных инфарктов (Максимова М.Ю., 2007), нарушению функциональных свойств сосудов со снижением общей артериальной податливости (Гераскина Л.А. и соавт., 2001; Гераскина Л.А., 2008). Исследования роли эндотелия в инициировании нетромботических механизмов повреждения стенки мелких сосудов немногочисленны (Poggesi A. et al., 2016). В тоже время уточнение их маркеров имеет определяющее значение для разработки патогенетически оправданной профилактики и лечения в предотвращении прогрессирования и развития клинически значимых осложнений ЦМА (Добрынина Л.А., 2016).

Появление новых МРТ методик, ориентированных на оценку патофизиологических механизмов поражения сосудов и мозга, может стать доказательной составляющей поиска патогенетически значимых биохимических маркеров прогрессирования ЦМА (Добрынина Л.А., 2016). Среди МРТ методик – диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) с количественной оценкой повреждений микроструктуры головного мозга и МРТ T1-динамическое контрастирование (МРТ T1-ДК) с определением показателей проницаемости сосудистой стенки во времени по проникновению контрастного вещества через ГЭБ, являются наиболее перспективными в изучении механизмов развития ЦМА. Данные работы единичны и полученные в них результаты противоречивы (Raja R. et al., 2017). Незученность

факторов и механизмов нетромботического повреждения стенки мелких сосудов и высокая социальная актуальность ЦМА явилась обоснованием для проведения данного исследования.

Цель работы: уточнить связь факторов, отражающих различные механизмы повреждения сосудистой стенки и проницаемости гематоэнцефалического барьера, с клиническими проявлениями и характером поражения головного мозга у больных с ЦМА.

Задачи работы:

1. Оценить связь особенностей АГ с показателями крови, отражающими повреждение сосудов, у больных с ЦМА.
2. Провести анализ основных МРТ-признаков ЦМА, уточнить их возможное сочетание и связь с исследуемыми показателями крови.
3. Изучить микроструктуру головного мозга по показателям ДТ-МРТ в гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) и в визуально неизменном белом веществе (НИБВ) и их связь с исследуемыми показателями крови.
4. Уточнить влияние изменений в показателях крови, отражающих повреждение сосудов, на тяжесть КР у больных ЦМА.
5. Оценить проницаемость ГЭБ по показателям МРТ T1-ДК в сером веществе (СВ), НИБВ, ГИБВ. Рассчитать взаимосвязь исследованных показателей проницаемости между собой и с выраженностью МРТ-признаков ЦМА.

Научная новизна:

1. Впервые методом кластерного анализа выделены МРТ-типы ЦМА на стадии Fazekas 3 и предположены различия в механизмах их развития. 1 тип характеризуется распространенной ГИБВ, лакунами, микрокровоизлияниями (Мкр) и связью формирования ГИБВ с повышением креатинина, мочевины, снижением сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), 2 тип – преобладанием перивентрикулярной височно-теменной или юстакортикально-глубокой ГИБВ, лакун в белом веществе, а также связью ГИБВ с повышением фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и бóльшей проницаемостью ГЭБ при МРТ T1-ДК.

2. Впервые в России проведено исследование МРТ T1-ДК с использованием фармакокинетической модели Патлака для оценки медленной проницаемости ГЭБ при ЦМА. Установлено увеличение проницаемости в НИБВ и сером веществе при ЦМА. Показана роль увеличения проницаемости ГЭБ в формировании ранней ГИБВ и ГИБВ МРТ-типа 2 стадии Fazekas 3 ЦМА.

3. Впервые проведенный анализ связи основных МРТ-признаков и микроструктурного поражения мозга с показателями крови, отражающими повреждение сосудов, позволил выделить биомаркеры прогрессирующего повреждения стенки сосудов и мозга при ЦМА – TNF- α , VEGF-A, растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия-1 (sVCAM-1), тканевой активатор плазминогена (t-PA), фибриноген.

4. Установленные связи t-PA и фибриногена с МРТ-признаками ЦМА с разными механизмами развития, повреждением микроструктуры мозолистого тела и поясной извилины, а t-PA и с тяжестью КР, указывают на участие данных факторов не только в коагуляции/фибринолизе, но и в повышении проницаемости ГЭБ и нейротоксичности при ЦМА.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Установлены биомаркеры повреждения сосудистой стенки и мозга при ЦМА, которые потенциально могут использоваться при уточнении риска и механизмов прогрессирования ЦМА и связанных с ней КР, разработке индивидуальных профилактических мероприятий.

2. Показана значимость повышенной проницаемости ГЭБ, независимая от АГ, в формировании ранней ГИБВ и особенностей ГИБВ на стадии Fazekas 3, что указывает на необходимость уточнения дополнительных факторов риска повышения проницаемости, приводящих к развитию ГИБВ.

3. Пациенты с АГ и повышением креатинина и мочевины представляют наибольшую угрозу для развития тяжелого поражения головного мозга, обусловленного ЦМА, и требуют тщательного наблюдения.

Методология и методы исследования

Объектом изучения в настоящем исследовании явились пациенты с ЦМА, диагностированной в соответствии с международными МРТ-стандартами диагностики ЦМА при возрастном старении и дегенерации (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging, STRIVE, 2013) и группа сравнения без МРТ-признаков патологии головного мозга, соответствующего пола и возраста. Обследование пациентов проводилось однократно и включало в себя: стандартное клиничко-неврологическое обследование, оценку сосудистых факторов риска, взятие образцов крови для лабораторного исследования, проведение МРТ-исследования головного мозга, в стандартных режимах, а также ДТ-МРТ, МРТ T1-ДК.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для развития тяжелой ЦМА ведущим фактором риска является АГ 3 степени. Фактором риска ЦМА является АГ кризового течения любой степени с повышением 15-НЕТЕ.
2. По сочетанию и особенностям расположения МРТ-признаков поражения головного мозга на стадии Fazekas 3 можно выделить 2 типа ЦМА. Различия в профиле их биомаркеров – при 1 типе – повышение креатинина и мочевины со снижением VEGF-A, при 2 типе – повышение TNF- α позволяют предполагать различия патофизиологических механизмов их формирования.
3. Повышение проницаемости ГЭБ имеет наибольшую значимость в формировании ГИБВ на ранних стадиях ЦМА и при МРТ-типе 2 ЦМА.
4. Выраженность ГИБВ связана с повышением sVCAM-1, t-РА, фибриногена и снижением VEGF-A.
5. t-РА и фибриноген, показавшие прямую связь с аксонально-демиелинизирующим повреждением микроструктуры мозолистого тела и поясной извилины по данным ДТ-МРТ, а t-РА – с КР, наряду с их участием в процессах коагуляции/фибринолиза могут рассматриваться факторами нейротоксического повреждения головного мозга при ЦМА.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов обусловлена достаточностью когорты обследованных пациентов, применением современных методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников 1,2,3,4,5,6 неврологических и научно-консультативного отделений, отделения лучевой диагностики, научно-координационного и образовательного отдела, лаборатории кардионеврологии, ультразвуковой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии и нейроиммунологии ФГБНУ НЦН (Протокол №___ от 21 ноября 2018 года). Материалы диссертации были представлены на: I Международной научной конференции "Доброхотовские чтения", Махачкала, 2016 г.; 41th Annual Meeting European Society of Neuroradiology 2018, Нидерланды, 2018; Объединенном международном конгрессе «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии», Москва, 2018 г.; III Национальном Конгрессе «Кардионеврология», Москва, 2018 г.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно отобраны больные, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, оценка сосудистых факторов риска, сбор и обработка биоматериала (образцы крови) и лабораторное исследование, постобработка данных ДТ-МРТ и МРТ T1-ДК. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведены аналитическая и статистическая обработка, а также обобщены полученные данные.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, содержит 22 таблицы и иллюстрирована 15 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы собственных результатов исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего 27 отечественных, 257 зарубежных источников и 10 публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Церебральная микроангиопатия: определение, факторы риска, МРТ-диагностика

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) – синдром неврологических, когнитивных, нейровизуализационных и морфологических проявлений, обусловленный поражением мелких церебральных артерий, артериол, капилляров и венул (Pantoni L., 2010). ЦМА является ведущей причиной чисто сосудистых когнитивных расстройств и вносит основной вклад в развитие смешанных форм деменций (Gorelick P.B., 2011), объясняет развитие не менее пятой части всех инсультов и значимой доли нарушений ходьбы и функции тазовых органов у пожилых (Sudlow C.L., Warlow C.P., 1997; Norrving B., 2008; Poggesi A. et al., 2008). Многие десятилетия артериальная гипертензия (АГ) считалась единственным фактором риска развития ЦМА, что в нашей стране нашло отражение в широко используемом термине гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии (Максудов Г.А., 1975; Шмидт Е.В. и соавт., 1976; Шмидт Е.В., 1985; Левин О.С., 2006; Гулевская Т.С., Моргунов В.А., 2009; Кадыков А.С. и соавт., 2014; Боголепова А.Н., 2015; Парфенов В.А., 2017). Однако успехи лечения АГ не привели к снижению доли ЦМА и ее осложнений в популяции, что в том числе подтверждено и результатами рандомизированных контролируемых исследований, показавших низкую эффективность гипотензивной терапии в замедлении прогрессирования ЦМА (Dufouil C. et al., 2005; Sachdev P. et al., 2007; Weber R. et al., 2012; Benavente O. et al., 2013). Кроме того, установлено, что в значительной части случаев спорадическая ЦМА не связана с АГ или не соответствует ее тяжести (Lammie G.A., 1997; Taylor W. et al., 2003; Kathleen C. et al., 2006; Gouw A. et al., 2008). Проведенный анализ взаимосвязи классических сосудистых факторов риска с развитием гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ), наиболее часто используемой в качестве МРТ-признака ЦМА, показал, что среди 750 пожилых и 150 пациентов с ишемическим инсультом только у 2% наличие ГИБВ объясняется сосудистыми факторами, из которых АГ и курение являются наиболее значимыми

(Wardlaw J. et al., 2014). Это обосновывает проведение исследований по поиску факторов и маркеров повреждения сосудистой стенки, механизмов прогрессирования спорадической ЦМА.

Диагностирование ЦМА проводится по МРТ-признакам поражения головного мозга, ассоциированным с повреждением мелких сосудов. Они закреплены в международных стандартах исследования ЦМА при старении и нейродегенерации STRIVE (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging) (Wardlaw J. et al., 2013a). Помимо классических проявлений ЦМА – ГИБВ² и лакун (киста после организации лакунарного инфаркта), они включают острые и подострые малые субкортикальные инфаркты, расширенные периваскулярные пространства (ПВП), микрокровоизлияния (Мкр), поверхностный корковый сидероз и атрофию головного мозга. Последними исследованиями установлена связь суммарного балла ЦМА, рассчитанного по комбинации МРТ-признаков, с когнитивными расстройствами, риском повторного инсульта, прогнозом смертности после инсульта (Del Brutto V.J. et al., 2017; Song T.J. et al., 2017; Lau K.K. et al., 2017). В то же время определение клинической значимости выявляемых изменений для отдельных пациентов затруднено. За исключением лакун в стратегических областях головного мозга для объяснения клинических проявлений лакунарных синдромов, они не позволяют прогнозировать достаточность изменений для развития когнитивных расстройств (КР), нарушений походки и тазовых функций. Имеются значимые расхождения предиктивной клинической ценности ГИБВ. Хотя ГИБВ признана ведущим МРТ-признаком прогрессирования ЦМА и развития клинических осложнений ЦМА (Sachdev P. et al., 2007), для значительной части случаев она носит случайный характер, не соответствующий неврологическому и когнитивному статусу больного (de Groot J. et al., 2000; Vermeer S. et al., 2003).

Таким образом, использование стандартных режимов МРТ (T2-ВИ, T2-FLAIR) ограничивает прогностическую ценность выявления ГИБВ, представляющую лишь «верхушку айсберга» поражения мозга, связанного с ЦМА. Стандартные режимы позволяют грубо дифференцировать поврежденное белое

² термин заменил ранее использовавшийся «лейкоареоз»

вещество и визуально неизменное белое вещество (НИБВ), достоверно не отражая тяжесть повреждения (Telgte A. et al., 2018).

Внедрение в клинику диффузионно-тензорной (ДТ) МРТ с расчетом различных коэффициентов диффузии воды, отражающих ее скорость и/или направленность и условно соответствующих повреждению аксона и миелина, позволяет количественно оценить тяжесть повреждения микроструктуры в определенных областях мозга или интегративно всего мозга (Soares J. et al., 2013). В исследованиях с использованием ДТ-МРТ показано, что ГИБВ окружена зоной с измененными показателями диффузии, которая в стандартных режимах МРТ выглядит как НИБВ – «пенумбра» ГИБВ ЦМА. Степень нарушений диффузии зависит от удаленности по отношению к ГИБВ, представляя более выраженные изменения в проксимальном направлении (Maillard P. et al., 2011; Maniega S. et al., 2015). Основными параметрами оценки микроструктурных изменений являются фракционная анизотропия (fractional anisotropy, FA) и средняя диффузия (mean diffusivity, MD). FA отражает аксональную гибель, а MD – нарушение движения воды и является коррелятом трудно уловимого повышения проницаемости ГЭБ (Maniega S. et al., 2018).

Последними исследованиями показано, что MD является более чувствительным маркером для разграничения ГИБВ и НИБВ во всех возрастных группах (Maniega S. et al., 2018). Многими работами показано, что НИБВ является субстратом для прогрессирования ЦМА и формирования зон ГИБВ (de Groot M. et al., 2013; Maillard P. et al., 2013; van Leijssen E. et al., 2018). Возможности ДТ-МРТ по дифференцированию тяжести поражения явились основанием для предложения метода в качестве МРТ-маркера прогрессирования ЦМА (Zeebren E. et al., 2016).

Кроме того, как показано в недавних работах ДТ-МРТ позволяет выявить различия в микроструктурных изменениях у пациентов с умеренной и выраженной ГИБВ, подтверждая гетерогенность как НИБВ, так и ГИБВ, что по мнению авторов может объяснять клиническую вариабельность, наблюдаемую у пациентов с одинаковой тяжестью поражения мозга, обусловленную ЦМА (van Leijssen E. et al., 2018).

1.2. Патогенез церебральной микроангиопатии

Патогенез заболевания до конца не ясен. Длительное время единственным механизмом развития ЦМА рассматривалась хроническая ишемия (гипоксия), связанная с артериолосклерозом и липогиалинозом у больных с АГ. Главным доказательством значимости данного механизма служат гистологические изменения по ишемическому типу в терминальной стадии гипертонической ангиоэнцефалопатии (Колтовер А.Н. и соавт., 1986; Гулевская Т. С., Людковская И. Г., 1992; Гулевская Т.С., Моргунов В.А., 2009). *In vivo* оценка значимости данного механизма на более ранних стадиях основана на оценке общего кровотока и перфузии (CBF, cerebral blood flow) с помощью современных методов их диагностики. Более чем в 10 кросс-секционных исследованиях показано, что CBF в покое ниже у лиц с более тяжелым повреждением белого вещества. Однако после исключения пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) связь ГИБВ и CBF утрачивается (Shi Y. et al., 2016). Дилемма между первичностью ишемии по отношению к ГИБВ или редукции CBF в ответ на снижение метаболических потребностей при поражении вещества головного мозга, имеет давнюю историю и сторонников разных точек зрения (Pantoni L. et al., 1997; O'Sullivan M. et al., 2007; Yata K. et al., 2014; Rosenberg G. A., 2017). Последними работами показано, что исходно низкие значения CBF не приводят к прогрессированию ГИБВ, наоборот, изначально тяжелые поражения белого вещества приводят к редукции CBF при повторных исследованиях, что позволяет предполагать вторичное снижение CBF в ответ на ограниченные метаболические потребности (Shi Y. et al., 2016). Кроме того, показано, что интенсивная гипотензивная терапия у пациентов с тяжелой ЦМА не приводит к снижению CBF (Croall I. et al., 2018). В качестве альтернативного механизма инициирования и прогрессирования ЦМА в последние годы стало рассматриваться эндотелиальное повреждение (Bailey E. et al., 2011; Rajani R. et al., 2018), а в качестве его ведущей причины – хроническое стерильное воспаление и как следствие повышенная проницаемость ГЭБ (Wardlaw J. et al., 2003; Wardlaw J. et al., 2017).

Приоритет исследований по уточнению роли эндотелия в поражении сосудов при АГ в нашей стране принадлежит НЦН (ранее НИИ неврологии РАМН). В

исследованиях второй половины XX и начала XXI века были получены убедительные свидетельства роли дисфункции эндотелия в развитии гипертонической энцефалопатии по гистологическим находкам (Колтовер А.Н. и соавт., 1986; Гулевская Т. С., Людковская И. Г., 1992; Гулевская Т.С., Моргунов В.А., 2009), протромботическому сдвигу показателей гемостаза с развитием лакунарных инфарктов (Максимова М.Ю., 2007), нарушению функциональных свойств сосудов со снижением общей артериальной податливости, имеющей ведущую роль в иницировании прогрессивного диффузного поражения головного мозга (Гераскина Л.А. и соавт., 2001; Гераскина Л.А., 2008). Неоспоримые доказательства роли нарушений барьерной функции сосудистой стенки в развитии гипертонической ангиоэнцефалопатии представлены Т.С. Гулевской (1992) при описании ее морфологических случаев.

Среди описанных гистологических изменений, ассоциированных с повреждением сосудистой стенки и ее высокой проницаемостью – расширенные ПВП и криблы, периваскулярные очаги энцефалолизиса, Мкр, воспалительная инфильтрация сосудистой стенки, признаки персистирующего отека мозга, плазморрагическое пропитывание стенки сосудов. Последнее, как и описание наличия активированных и гиперплазированных эндотелиоцитов, периваскулярных гипертрофированных астроцитов позволяет предполагать, что процесс поражения сосудистой стенки начинается с эндотелия, распространяясь в сторону адвентиции (Гулевская Т.С. и соавт., 1992). Несмотря на очевидность выявляемых признаков, свидетельствующих о значимости нарушений барьерной функции эндотелия в поражении сосудистой стенки, гипотеза ранней дисфункции эндотелия, как ведущего механизма запуска каскада патологических реакций повреждения сосудистой стенки, была предложена лишь в 2013 году (Wardlaw J., et al., 2013). Ее основные положения, включающие нарушение функции эндотелия, выход жидкой фракции плазмы и миграции клеток в стенку сосуда с нарушением ее нормального строения, включая повреждение гладкомышечного слоя артериол, отложение фибрина – фибриноидный некроз, липогиалиноз и артериолосклероз полностью согласуются с ранее описанными гистологическими находками. Данная гипотеза соотносится и с механизмами активации эндотелия с проявлением

нарушений в его основных функциях: регулирование фибринолиза и коагуляции, тонуса сосудов, участие в воспалительных процессах и ремоделировании сосудов.

1.3. Показатели крови, ассоциированные с повреждением сосудов и МРТ-проявлениями церебральной микроангиопатии

Учитывая неспецифичность нейровизуализационных изменений на ранних стадиях, несоответствие МРТ-признаков тяжести клинических проявлений, а также возможность прогрессирования заболевания при контроле классических факторов риска, особую актуальность приобретает поиск биохимических маркеров патогенетически значимых механизмов повреждения сосудистой стенки. Абсолютное большинство ранее проведенных исследований было посвящено изучению таких функций эндотелия, как регулирование фибринолиза и коагуляции, меньшее – тонуса, единичные – факторам воспаления и практически отсутствуют исследования факторов ангиогенеза при ЦМА (Poggesi A. et al., 2016). До настоящего времени биохимические маркеры крови, свидетельствующие о прогрессировании ЦМА, не установлены. Их уточнение имеет определяющее значение для разработки патогенетически оправданной профилактики и лечения с целью предотвращения прогрессирования и развития клинически значимых осложнений ЦМА (Добрынина Л.А. и соавт., 2016). Крайне важным представляется изучение показателей по отношению к стадиям поражения сосудов и вещества головного мозга, поскольку значение тех или иных нарушений на разных стадиях очевидно различно. Так, еще в 2002 году М.Ю. Максимовой на группе больных с острыми малыми глубинными (лакунарными) инфарктами была показана возможность дифференцировать их гипертоническое происхождение от атеросклеротического по снижению уровня простаглицлина, нарушению функции эритроцитов и устойчивости системы фибринолиза, в отсутствии нейровизуализационных различий, единых сроках обследования и сопоставимости возраста больных данных групп (Максимова М.Ю., 2002). Особую актуальность представляет использование МРТ-признаков для сопоставления с показателями крови, соответствующих определенным патофизиологическим механизмам повреждения сосудов и мозга. Это может стать доказательной составляющей

поиска патогенетически значимых биохимических маркеров прогрессирования ЦМА (Добрынина Л.А. и соавт., 2016).

Показатели крови, ассоциированные с повреждением сосудистой стенки, могут выделяться непосредственно сосудистой стенкой – эндотелием (показатели эндотелиальной активации или дисфункции), гладкомышечными клетками или синтезироваться вне ее.

Активация и дисфункция эндотелия. Термин «эндотелиальная активация» был введен J.S. Pober (1988). Под эндотелиальной активацией подразумеваются последовательные реакции, связанные с нарушением интегративности сосудистой стенки, активацией экспрессии молекул клеточной адгезии, высвобождением цитокинов, сменой антитромботического фенотипа сосудистой стенки на протромботический (Pober J., 1988). Выделяют 2 типа эндотелиальной активации. Тип I характеризуется повышением содержания цитоплазматического кальция, обусловленного активацией рецептора, связанного с G-белком. Такое транзиторное повышение кальция является триггером для экзоцитоза телец Вейбеля – Палада (небольших, интрацитоплазматических везикул, содержащих по существу два белка – фактор фон-Виллебранда и P-селектин) и индукции соединения P-селектина с поверхностью эндотелия, что способствует прикреплению лейкоцитов к сосудистой стенке. Тип II активации характеризуется устойчивой воспалительной реакцией, вызванной повышенной транскрипцией и синтезом провоспалительных белков-цитокинов, хемокинов и молекул адгезии. В частности, эндотелиальные клетки, активированные по II типу, имеют высокий уровень экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1), молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и E-селектина (Pober J. et al., 1990; Niu J. et al., 2003; Pober J. et al., 2007). Это приводит к рекрутированию лейкоцитов и запуску адгезии и роллинга лейкоцитов, их трансэндотелиальной миграции, инициирующих высвобождение факторов воспаления – интерлейкинов, тромбоксанов, матриксных металлопротеиназ (Blanco M. et al., 2005). Эндотелиальная активация может приводить к эндотелиальной дисфункции с повреждением эндотелия или без него (Pober, J., 1988).

Эндотелиальная дисфункция в литературе определяется функциональным и обратимым изменением эндотелиальных клеток, приводящим к нарушению доступности оксида азота (NO) (Viridis A. et al., 2010). Эндотелиальная активация и дисфункция рассматриваются отдельно от эндотелиального повреждения, которое представлено *анатомическим повреждением эндотелия*. Причина эндотелиальных нарушений при ЦМА до конца не ясна. Основными факторами их развития и поддержании являются окислительный стресс и воспаление (Szmitko P. et al., 2003; Blanco M. et al., 2005). Проокислительным эффектом обладают высокое АД, окисленные липопротеины низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности, гипергликемия при сахарном диабете (СД), курение, инфекции и гипергомоцистеинемия. Они приводят к дисбалансу между повышенным образованием активных форм кислорода и недостаточностью ферментов – антиоксидантов таких, как супероксиддисмутаза, каталаза и эндотелиальная NO-синтаза, что индуцирует внутриклеточный синтез пероксинитрита с развитием окислительного стресса (Blanco M. et al., 2005). Дисфункция эндотелия также приводит к повышению секреции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и эндотелина-1, которые вместе оказывают влияние на другие клетки в головном мозге и в конечном итоге приводят к повышению проницаемости ГЭБ (Rajani R. et al., 2017). Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, эндотелиальная дисфункция – иницирующий и обратимый фактор развития ЦМА и является центральным звеном в развитии заболевания (Rajani R. et al., 2018). Выявляемое при ЦМА сопутствующее поражение почек, сосудов сетчатки позволяет предполагать, что эндотелиальная дисфункция носит диффузный характер и соответствует системной эндотелиопатии (Wardlaw J. et al., 2013).

Молекулы клеточной адгезии и МРТ-проявления ЦМА

Молекулы клеточной адгезии при повторных исследованиях подтвердили возможность использования их в качестве биомаркеров эндотелиальной активации при сосудистых и системных воспалительных заболеваниях (Gearing A., Newman W., 1993). Они включают 5 семейств – адгезивные рецепторы суперсемейств

иммуноглобулинов, интегрины, селектины, кадгеринины, хоминговые рецепторы (Gearing A. et al., 1992).

Адгезивные рецепторы суперсемейств иммуноглобулинов являются самыми распространенными, выполняют множество функций, являясь рецепторами для факторов роста и Fc фрагмента иммуноглобулинов (Mulvihill N. et al., 2002). Одними из основных представителей этого семейства являются молекулы межклеточной адгезии 1го типа (ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1го типа (VCAM-1) и их растворимые формы (sICAM-1, sVCAM-1) (Gearing A. et al., 1992).

ICAM-1 (CD-54) экспрессируется лимфоцитами, дендритными клетками и активированным эндотелием, VCAM-1 (CD-106) – активированным эндотелием как крупных, так и небольших сосудов. ICAM-1 и VCAM-1 на эндотелиальных клетках ответственны за этапы плотной адгезии и трансэндотелиальной миграции, в том числе через ГЭБ (Muller W., 2002). Было установлено повышение ICAM-1 и VCAM-1 у пациентов с тяжелым течением атеросклероза, АГ, острым коронарным синдромом, СД, тяжелым течением атеротромботического инсульта (De Souza C. et al., 1997; Kriegelstein C., Granger D., 2001; Parissis J. et al., 2001; Охтова Ф.Р. и соавт., 2018). В последних работах показано, что повышение уровня sICAM-1 и sVCAM-1 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с оптикомиелитом является независимым маркером повреждения ГЭБ (Haarmann A. et al., 2015).

ICAM-1 и VCAM-1 выполняют различные функции, что объясняется их лигандной селективностью. Основными лигандами для ICAM-1 являются Mac-1 – адгезивный комплекс моноцитов и LFA-1 – антиген, ассоциируемый с функцией лимфоцитов, а для VCAM-1 – VLA-4 – антиген поздней стадии. Так ICAM-1 вовлечена в процессы трансэндотелиальной миграции лейкоцитов к очагу воспаления, взаимодействия антиген-презентирующих клеток с Т-клетками, а VCAM-1, главным образом, в процессы диапедеза лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов (Lawson C., Wolf S. et al., 2009; Gauberti M. et al., 2018).

Исследование sICAM-1 с наибольшим числом наблюдений ($n=1,763$) было проведено у асимптомных лиц среднего возраста (без инсульта, ТИА, иных неврологических и онкологических заболеваний) из когорты Фремингемского исследования. В ряду других показателей панели биомаркеров воспаления, оценивалась связь sICAM-1 с МРТ-признаками ЦМА – ГИБВ, асимптомными лакунами, Мкр. Было установлено влияние высокого уровня sICAM-1 на объем ГИБВ, число асимптомных лакун, при отсутствии такового на Мкр (Shoamanesh A. et al., 2015). Ранее А. Hassan и соавторы (2003) также показали связь повышения sICAM-1 как с изолированными лакунами, так и в сочетании их с лейкоарезом при отсутствии различий между группами с разной тяжестью поражения мозга (Hassan A. et al., 2003). В исследовании R. Rouhl и соавторов (2012) установлено влияние повышенного уровня sICAM-1 на формирование асимптомных лакун, а повышение sVCAM-1 – как на наличие асимптомных лакун, так и на распространенность ГИБВ (Rouhl R. et al., 2012). Проведенное J. Han и соавторами (2009) сравнение уровня sICAM-1 у асимптомных лиц с разной степенью выраженности глубокой и перивентрикулярной ГИБВ показало, что в группе с ГИБВ, соответствующей стадиям Fazekas 2-3, содержание sICAM-1 было достоверно выше, чем на стадии 0-1 (Han J. et al., 2009). Н. Markus и соавторы (2005) в проспективном исследовании установили достоверную, независимую от факторов риска и демографических показателей связь sICAM-1 с прогрессированием ГИБВ (Markus H. et al., 2005).

Роль молекул межклеточной адгезии изучалась и при клинически значимых проявлениях ЦМА. На небольшой выборке ($n=30$) пациентов афроамериканского происхождения, перенесших лакунарный инсульт, установлено повышение sVCAM-1 по сравнению с группой контроля (Brown C. et al., 2015). В то же время мета-анализ S. Wiseman и соавт. (2014), основанный на 7,316 наблюдениях по 42 исследованиям показал пограничные по значимости связи повышенных показателей молекул адгезии (Е-селектина, Р-селектина, sICAM-1, sVCAM-1) с лакунарным инсультом по сравнению с другими подтипами (Wiseman S. et al., 2014). Сравнение sVCAM-1 в группах пациентов с хронической ишемией без деменции, с сосудистой деменцией и поздним дебютом БА показало, что уровень sVCAM-1 был достоверно выше в группе с сосудистой деменцией и БА по

сравнению с контролем (Zuliani G. et al., 2008). Исследование А. Tchalla и соавторов (2015) у 680 больных в возрасте старше 65 лет с хронической ишемией показало, что повышение уровня sVCAM-1 и sICAM-1 связано с депрессией (Tchalla A. et al., 2015a), сниженной скоростью кровотока в покое, замедлением скорости ходьбы и высокой частотой травматичных падений (Tchalla A. et al., 2015b), общим когнитивным снижением (менее 24 баллов по MMSE), худшими результатами по тестам на немедленное и отсроченное воспроизведение, ТМТ-В тесту, а также низкой цереброваскулярной реактивностью в покое (Tchalla A. et al., 2016). Авторы не приводят данные по структуре цереброваскулярной патологии и наличию очаговых изменений в головном мозге, известно, что у четверти из них была распространенная ГИБВ. R. Uiterwijk и соавторы в проспективном наблюдении больных с гипертонической ЦМА, диагностированной по МРТ-признакам, использовали панель молекул адгезии, (sICAM-1, sVCAM-1, sE-селектин, sP-селектин), для вычисления суммарного балла эндотелиальной активации и уточнения его влияния на КР. Была показана предиктивная роль суммарного балла эндотелиальной активации в развитии КР через 3 года после их определения. Это влияние было независимым от демографических данных и сосудистых факторов риска (Uiterwijk R. et al., 2015).

Таким образом, проведенные к настоящему времени исследования позволяют рассматривать молекулы клеточной адгезии как устойчивые, стабильно воспроизводимые маркеры эндотелиальной активации, повышение которых ассоциируется как с МРТ-проявлениями ЦМА – лакунами и ГИБВ, так и ее клиническими осложнениями – лакунарными инсультами, КР, нарушениями ходьбы и тазовыми нарушениями. Следует, однако, отметить, что в литературе отсутствуют исследования роли sICAM-1, sVCAM-1 в формировании ПВП и поражении микроструктуры вещества мозга, лишь в единичных обсуждается их роль в формировании Мкр.

Тканевой активатор плазминогена (t-PA) и ингибитор тканевого активатора плазминогена (PAI-1) и МРТ-проявления ЦМА

Тканевой активатор плазминогена (t-PA) и ингибитор тканевого активатора

плазминогена (РАI-1) являются 2 основными маркерами коагуляции, повышение плазменных уровней которых ассоциировано с высоким риском сердечно – сосудистых заболеваний. t-РА и РАI-1 относятся к сериновым протеазам и играют определяющую роль в процессе расщепления фибринового сгустка (Saksela O., Rifkin D. et al., 1988). РАI-1 выделяется эндотелием. Показана его значимость при воспалении, сепсисе, метаболическом синдроме, онкологических заболеваниях (Alessi M., Juhan-Vague I., 2012; Iwaki T. et al., 2012; Declerck P., Gils A. et al., 2013). Основная функция РАI-1 – ингибирование образования плазмина из плазминогена, стабилизация фибринового сгустка и нарушение фибринолитического каскада (Saksela O., Rifkin D., 1988). В экспериментальных исследованиях показано, что повышение экспрессии РАI-1 приводит к развитию тромбоза коронарных артерий и субэндотелиальному инфаркту миокарда, подтверждая гипотезу о влиянии нарушенного фибринолиза на развитие сердечно – сосудистых заболеваний (Egen M. et al., 2002). Однако, в 2 проспективных исследованиях на пациентах с ИБС показано, что несмотря на то, что уровень РАI-1 прямо коррелировал с риском сердечно-сосудистых событий, эта связь была статистически незначимой после поправки на факторы риска (Juhan-Vague I, et al., 1996; Thögersen A. et al. 1998).

t-РА выделяется эндотелиальными клетками и также экспрессируется нейронами и астроцитами. Ингибитором t-РА в крови является РАI-1, а в ЦНС – нейросерпин (Kruithof E., Dunoyer-Geindre S., 2014). Повышение продукции t-РА связано с активацией эндотелия (Deanfield J. et al., 2007). Показано его влияние в ответ на выработку факторов роста – VEGF-A, фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующего фактора роста (TGF β -1), цитокинов – интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), TNF- α (Kruithof E., Dunoyer-Geindre S., 2014). В последние годы обсуждается роль t-РА в нарушении ГЭБ (Niego B. et al., 2012; Niego B., Medcalf R. L., 2014). Основным рассматриваемым механизмом является деградация белков экстрацеллюлярного матрикса как вследствие прямого воздействия плазмина, так и через активацию матриксных металлопротеиназ, в частности MMP-3 (Suzuki Y., 2010).

Ранее при экспериментальном введении в мозг крыс плазмина (образуется из плазминогена под влиянием t-РА) было установлено развитие классического

морфологического феномена ЦМА – острого фибриноидного некроза в стенке перфорирующих артерий и повышение эндотелиальной проницаемости (Armao D. et al., 1997). В настоящее время вновь уточненное свойство t-PA изменять проницаемость ГЭБ изучается при травматическом повреждении мозга (Sashindranath M. et al., 2011), ишемическом инсульте (Adibhatla R., Hatcher J. F. et al., 2008). Кроме того, показано участие t-PA в нейроваскулярной сопряженности, микроглиальной активации/воспалении, нейрональной пластичности и многих других (Fredriksson L. et al., 2017).

Изучение роли t-PA в генезе нетромботических механизмов ЦМА немногочисленны. Показано, что у больных с лакунарным инсультом имеется связь активности t-PA с ГИБВ и ее прогрессированием (Knottnerus I. et al., 2010; van Overbeek E. et al., 2016), а также низкого уровня PAI-1 и ГИБВ (Knottnerus I. et al., 2010). Последнее не было подтверждено в исследовании Y. Kim (2014) и соавторов. При проспективном исследовании 137 пациентов в возрасте >50 лет без неврологического дефицита не получено достоверных различий по содержанию PAI-1 между группами с распространенной ГИБВ и ее отсутствием (Kim Y. et al., 2014).

Тромботические механизмы ЦМА, связанные со взаимоотношением t-PA и PAI-1, изучены лучше. А.А. Шабалиной на группе больных в острейшем периоде ишемического инсульта показаны различия атеротромботического подтипа от лакунарного по профилю t-PA и PAI-1: в группе больных с атеротромботическим инсультом отмечалось низкое содержание t-PA и повышение PAI-1, тогда как в группе больных с лакунарным инсультом отмечалось статистически значимое повышение уровня t-PA и PAI-1 (Шабалина А.А., 2008). У 123 асимптомных пациентов с АГ выявлена прямая зависимость числа «немых» лакун и повышения уровня PAI-1, а также их расположения в базальных ганглиях (Kario K. et al., 2001). Доступно единственное исследование по уточнению роли PAI-1 в повреждении микроструктуры головного мозга у больных 50-65 лет с церебральным атеросклерозом без КР. PAI-1 был отрицательно связан с FA в лобно-затылочном пучке и с выполнением тестов на скорость и зрительно-моторную координацию. Уровень PAI-1 не влиял на тяжесть поражения белого вещества, рассчитанного по

шкале ARWMC (Age-Related White Matter Change), объем серого вещества по данным воксель-ориентированной морфометрии (Miralbell J. et al., 2012). Данные о влиянии t-РА на микроструктуру головного мозга и КР недоступны.

Фибриноген и МРТ-проявления ЦМА

Фибриноген представляет собой гликопротеин, синтезирующийся гепатоцитами и являющийся ключевым фактором регуляции гемостаза (Koenig W., 2003; Kannel W., 2005; Mosesson M., 2005), воспаления и восстановления тканей (Petersen M. et al., 2018). Молекула фибриногена имеет множество сайтов для разных рецепторов и белков, что обеспечивает плеiotропность его действия (Petersen M. et al., 2018). Важно отметить, что сигнальные пути его провоспалительного и прокоагулянтного действия различны (Solovjov D. et al., 2005). Повышение уровня фибриногена – признанный фактор риска ишемической болезни сердца, инсульта и смертности после инсульта (Ernst E. et al., 1988; Di Minno G., Mancini M., 1990; Coull B. et al., 1991; Ernst E., Resch K., 1993; Danesh J. et al., 2005). Установлено повышение фибриногена в острейшем периоде ишемического инсульта вне зависимости от подтипа – атеромботического или лакунарного (Шабалина А.А., 2008). Показано его значение в формировании атеросклеротической бляшки, повышении вязкости крови, активации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, рекрутинге иммунных клеток (Mikhailidis D. et al., 1987; Mosesson M., 2005; Davalos D., Akassoglou K., 2012). Следует отметить, описанное повышение фибриногена при травмах, рассеянном склерозе, БА, ревматоидном артрите и других (Davalos D., Akassoglou K., 2012).

Фибриноген влияет на тонус и эндотелиальную целостность сосудистой стенки. Связываясь с эндотелиальными рецепторами, он приводит к активации сигнального каскада с участием молекул клеточной адгезии, что приводит к дисбалансу тонуса сосудистой стенки через повышение эндотелина-1 – основного вазоконстриктора и снижение NO (Sen U. et al., 2009). Другим последствием гиперфибриногенемии является нарушение целостности монослоя эндотелиальных клеток, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки (Patibandla

P. et al., 2009). Предполагаемым механизмом реализации данного взаимодействия является связывание фибриногена с ICAM-1, которое приводит к повышению образования филаментного актина и экспрессии связанных с ним белков плотных контактов (окклюдин, белок плотных контактов-1, белок плотных контактов-2). Другим рассматриваемым механизмом является активация матриксных металлопротеиназ (MMP-9) (Tyagi N. et al., 2008; Patibandla P. et al., 2009; Muradashvili N. et al., 2012). Показано участие фибриногена и в восстановлении эндотелия за счет связывания с VEGF-A (Sahni A., Francis C. et al., 2000).

Фибриноген в норме не проходит в ЦНС и его иммуногистохимическое выявление в мозге используется в качестве биомаркера дисфункции ГЭБ при многих заболеваниях (Bardehle S. et al., 2007; Zlokovic B. V., 2008). Проникая в мозг, фибриноген запускает каскад патологических реакций нейровоспаления, нейродегенерации, демиелинизации с нарушением ремиелинизации. Действие фибриногена связано с активацией микроглии с аксональным повреждением; нарушением дифференциации клеток – предшественников олигодендроцитов с демиелинизацией; гибелью нейронов; образованием комплексов фибрина с амилоидом А-бета с активацией контактной системы и высвобождением брадикинина. Последнее поддерживает воспаление, дальнейшее нарушение проницаемости ГЭБ, что также приводит к нейрональному повреждению и нейродегенерации (Petersen M. et al., 2018). Установлено участие фибриногена в механизмах повреждения при БА, рассеянном склерозе, травматическом повреждении мозга, и других (Petersen M. et al., 2018). Отложение фибрина при БА происходит как периваскулярно, вместе с амилоидными бляшками, периваскулярными макрофагами, участками поврежденных/погибших пероцитов и дистрофичных нейронов, так и на внутренней поверхности сосуда. Последнее отмечается, главным образом, при сочетании БА с ЦМА (Cortes-Canteli M. et al., 2010; Hultman K. et al., 2013). При патоморфологическом исследовании K. Cullen и коллегами было показано, что отложения амилоида А-бета и гемосидеринсодержащих субстратов коррелируют с содержанием фибриногена в мозге (Cullen K. et al., 2006).

Особый интерес представляет то, что при рассеянном склерозе как в

активной, так и в хронической стадиях в НИБВ выявляется периваскулярный паттерн накопления фибрина (Kwon E., Prineas J., 1994; Claudio L. et al., 1995; Vos C. et al., 2005; Leech S. et al., 2007). Морфологические исследования также выявили его накопление при нормальном старении, что было использовано в качестве подтверждения теории возраст-ассоциированного нарушения проницаемости ГЭБ (Goodall E. et al., 2018).

Исследования по уточнению связи фибриногена с клиническими и нейровизуализационными признаками ЦМА начались практически сразу после внедрения метода в клиническую практику. Следует отметить, что до последнего времени все из получаемых закономерностей объяснялись протромботическими свойствами фибриногена. R. Schneider и соавторы в 1987 году на 21 пациенте с болезнью Бинсвангера и 40 пациентах с лакунарным инсультом с отсутствием атеросклероза показали, что фибриноген, агрегация эритроцитов, вязкость крови, напряжение сдвига были значимо выше в группе пациентов с болезнью Бинсвангера по сравнению с группой контроля. Авторы сделали вывод о роли данных изменений в нарушении микроциркуляции, гипоксии с развитием ЦМА (Schneider R. et al., 1987). Последующие исследования подтвердили связь гиперфибриногенемии с развитием лакунарных инфарктов и/или ГИБВ (Breteler M. et al., 1994; Schmidt R. et al, 1997; Martí-Fàbregas J. et al. 2002), в том числе и при асимптомном их развитии (Aono Y. et al., 2007). В то же время в некоторых исследованиях при использовании методов статистики, применяющих поправки на сосудистые факторы риска и другие одновременно оцениваемые показатели, не подтвердили самостоятельную значимость гиперфибриногенемии в развитии лакунарных инфарктов и ГИБВ у больных с клиническими проявлениями ЦМА (Wada M. et al., 2011) и при ее асимптомном течении (Longstreth W. et al., 1996).

В более поздних исследованиях помимо ГИБВ и лакунарных инфарктов стал проводиться поиск связи фибриногена и с другими проявлениями ЦМА, такими как расширенные ПВП и Мкр и показателями воспаления. B.S. Aribisala и соавторы у пациентов с ЦМА в возрасте 71-74 лет установили слабую связь между воспалительными маркерами (фибриноген, СРБ, IL-6) и расширенными ПВП, но не с ГИБВ (Aribisala B. et al., 2014). На когорте пациентов Framingham Heart Study

фибриноген не показал связи ни с одним из МРТ-признаков ЦМА (ГИБВ, Мкр, ПВП, асимптомные лакуны) (Shoamanesh A. et al., 2015). У пациентов с недавними (острыми и подострыми) лакунарными инфарктами не удалось установить взаимосвязи между содержанием фибриногена с количеством и объемом расширенных ПВП (Wang X. et al., 2016). У пациентов в остром периоде лакунарного инфаркта выявлена связь высокого уровня фибриногена с перивентрикулярной, но не с глубокой ГИБВ, в том числе при проведении поправки на имеющиеся классические сосудистые факторы риска (You C. et al., 2018).

Цитокин – опосредованные механизмы повреждения сосудистой стенки и МРТ-проявления ЦМА

Цитокины – гетерогенная группа растворимых быстро действующих белков, гликопротеинов, продуцируемых различными иммунными и сосудистыми клетками и оказывающих свое действие в пико- и наномолярных концентрациях. Они активируют специфические рецепторы, регулируя функции многих клеток и тканей (Sprague A., Khalil R., 2009). Для цитокинов характерна плеiotропность – различные типы клеток могут секретировать одни и те же цитокины, и один и тот же цитокин может индуцировать в разных клетках различные биологические эффекты (Хаитов Р.М., 2013). К первичным провоспалительным цитокинам относятся интерлейкин-1 α (IL-1 α), IL-1 β , TNF- α , IL-6. IL-1 α и TNF- α действуют преимущественно локально, а IL-6 индуцирует синтез белков острой фазы воспаления в печени. Клетки сосудистой стенки являются как источником, так и мишенью для цитокинов. Эндотелиальные клетки продуцируют IL-1 α и IL-1 β , в то время как гладкомышечные клетки – TNF- α , IL-1 α и IL-1 β (Sprague A., Khalil R., 2009).

Интерлейкин-1 β (IL-1 β). Значение данного фактора для ЦМА не уточнялось. Показано, что гомозиготный вариант гена *IL-1 β* -511T ассоциирован с повышенным воспалительным ответом и большей выраженностью ГИБВ (Raz N. et al., 2010).

Интерлейкин-6 (IL-6). К настоящему времени проведено значительное количество исследований по уточнению роли данного фактора в развитии нейровизуализационных проявлений ЦМА. У больных с ЦМА установлена связь повышения IL-6 с «немыми» инфарктами (Fornage M. et al., 2008; Yoshida M. et al., 2010), наличием глубокой ГИБВ (Yoshida M. et al., 2010; Nagai K. et al., 2011), с большим объемом ГИБВ, меньшими объемами серого вещества и гиппокампа и повышением объема ЦСЖ у пациентов без деменции (Satizabal C., et al., 2012; Satizabal C. et al., 2013; Aribisala V. et al., 2014). Уровень IL-6 не влиял на нарастание МРТ-признаков при проспективном наблюдении (Satizabal C., et al., 2012). Высокие уровни IL-6 влияли на выраженность глубоких и лобарных Мкр (Miwa K. et al., 2011). Значимой ассоциации между уровнем IL-6 и расширенными ПВП получено не было (Aribisala V. et al., 2014). Нам не встретилось в доступной литературе данных о влиянии IL-6 на изменение микроструктуры вещества головного мозга при ЦМА, это тем более удивительно, так как связанные с его повышением изменения микроструктуры мозолистого тела у лиц с нормальным старением были расценены как возраст-зависимое иммуноопосредованное воспаление (Bettcher V. et al., 2015).

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) – основной цитокин, определяемый при повреждении сосудистой стенки. С его повышением связано изменение экспрессии тромбоцитарного фактора роста (PDGF), VEGF, FGF, молекул адгезии, цитокинов, деградация экстрацеллюлярного матрикса матриксными металлопротеиназами, пролиферация и миграция гладкомышечных клеток (Sprague A., Khalil R., 2009). Исследованиями установлено, что TNF- α участвует как в повреждении стенки сосудов, так и в поражении белого вещества. Его выработка в мозге микроглией может вызываться хронической церебральной гипоперфузией (Masumura M. et al., 2001) и нейровоспалением (Walker E. et al., 2010; Yang Y. et al., 2011). Показана связь повышения TNF- α с гибелью олигодендроцитов и деструкцией основного белка миелина (Masumura M. et al., 2001; Walker E. et al., 2010; Yang Y. et al., 2011). На модели гипертензивных крыс с односторонней окклюзией сонной артерии, находящихся на диете с низким содержанием белка и высоким содержанием соли, отмечалось увеличение

экспрессии микроглией TNF- α , реактивными астроцитами и олигодендроцитами MMP-3 и MMP-9. Это позволило авторам подтвердить гипотезу о значимой роли воспаления в повреждении белого вещества при ишемии (Jalal F. et al., 2012). В экспериментальных работах на *in vitro* модели ГЭБ показано, что применение TNF- α индуцирует экспрессию эндотелиальными клетками капилляров головного мозга эндотелина-1, а астроцитами – IL-1 β , приводя к повышению проницаемости ГЭБ (Didier N. et al., 2003).

TNF- α вместе с IL-1 β являются основными активаторами сигнального пути NF- κ B – универсального транскрипционного фактора, который контролирует экспрессию генов иммунного воспаления, продукции цитокинов, клеточного цикла и апоптоза (Ионова Ж. И. и соавт., 2015). NF- κ B занимает центральное место не только в развитии воспаления через регуляцию генов, кодирующих провоспалительные цитокины, но также через активацию молекул адгезии (E-селектинов, VCAM-1, ICAM-1), хемокинов, ростовых факторов и индуцибельных ферментов таких, как циклооксигеназа-2 и индуцибельная NO-синтаза (Bond M. et al., 2001). Индукция NF- κ B также повышает активность MMP-2/-9, кальпаина-1, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, TGF- β 1, что может способствовать структурному и функциональному ремоделированию сосудов (Xu X. et al., 2017).

Полиморфизмы в гене *TNF- α* увеличивают риск развития сосудистой деменции и ишемического инсульта (McCusker S. et al., 2001; Cui G. et al., 2012). Повышение IL-6 и рецептора-1 TNF- α показало предиктивное значение в прогнозировании повторных сосудистых событий у пациентов с недавними лакунарными инфарктами (Boehme A. et al., 2016). Повышение TNF- α ассоциировано с депрессией у пациентов с немными лакунарными инфарктами (Wu R. et al., 2014). В исследованиях, посвященных оценке совокупной роли воспалительных маркеров не удалось получить достоверных ассоциаций TNF- α с ЦМА (Zeng L. et al., 2013; Wiseman S. et al., 2014; Kim Y. et al., 2014; Shoamanesh A. et al., 2015; Wang X. et al., 2016).

Трансформирующий ростовой фактор (TGF- β 1) – цитокин, имеющий 5 изоформ (TGF- β 1, 2, 3, 4, 5). Известно, что изоформа TGF- β 1 имеет значение в повреждении ГЭБ. Участие TGF- β 1 в повреждении ГЭБ опосредовано влиянием

на процессы клеточного взаимодействия между эндотелиальными клетками, астроцитами и перицитами (Garcia C. et al., 2004). Показано, что гиперэкспрессия TGF- β 1 астроцитами в мозге мышей приводит к возраст-ассоциированному отложению амилоида и выраженному периваскулярному астроцитозу, лежащих в основе сосудистого повреждения с развитием церебральной амилоидной ангиопатии (Wyss-Coray T. et al., 1995). Ronen Weiss и соавторами установлено, что TGF- β 1 влияет на взаимодействие эндотелиальных клеток с макрофагами и Т-клетками, приводя к развитию амилоидной ангиопатии (Weiss R. et al., 2010). Роль TGF- β 1 в поддержании целостности ГЭБ показана на модели трансгенных мышей. Особи, у которых был выключен сигнальный путь TGF- β 1 в клетках – предшественниках олигодендроцитов, демонстрировали церебральные кровоизлияния и дисфункцию ГЭБ (Seo J. et al., 2014). Сигнальный путь TGF- β 1 также влияет на функцию эндотелиальных клеток и стимулирует образование коллагена 1го и 3го типов, приводя к повышению жесткости и ремоделированию артерий (Fleenor B. et al., 2010).

Хорошо описана роль TGF- β 1 при моногенных вариантах ЦМА, которые в настоящее время рассматриваются в качестве «наиболее адекватных» моделей в изучении спорадических форм ЦМА. Суперсемейство TGF- β регулирует продукцию экстрацеллюлярного матрикса, который участвует в формировании таких характерных особенностей повреждения сосудистой стенки при ЦМА, как гиалиноз, фибриноидный некроз, с утолщением стенки и сужением просвета сосуда. При CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy/ церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) более 95% мутаций в гене *NOTCH3* распределены в EGF-подобном повторяющемся экстрацеллюлярном домене (NECD) (Tournier-Lasserre E. et al., 1993). Недавними исследованиями показано, что мутантный домен NECD прямо взаимодействует с латентным TGF- β -связывающим белком – ключевым регулятором биодоступности TGF- β , нарушая его сигнальный путь (Kast J. et al., 2014). Нарушение сигнального пути TGF- β также показано и при других наследственных формах ЦМА – CARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and

leukoencephalopathy/ церебральная аутосомно – рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией), микроангиопатии, ассоциированной с мутациями в гене *COL4A1/A2*, болезни Фабри (Yamamoto Y. et al., 2016). Исследования по изучению TGF- β при спорадической ЦМА единичные. Установлена ассоциация высокого уровня TGF- β 1 с прогрессированием поражения глубокого белого вещества и возможность использования кодона 10 TGF- β в качестве фактора риска ЦМА с развитием ГИБВ (Kuriyama N. et al., 2014).

Гипоксией индуцируемый фактор (HIF-1 α) – белок, участвующий в адаптации организма к гипоксии. Он синтезируется во многих тканях организма, в том числе в нервной ткани, где его экспрессия максимальна в нейронах (Левина А.А., 2009). Участвует в 2 ключевых патогенетических процессах – нарушении проницаемости ГЭБ и регуляции процессов ангио- и нейрогенеза. Повышение HIF-1 α последовательно запускает каскад молекулярного повреждения ГЭБ через активацию MMP-2. В дальнейшем HIF-1 α активирует основные факторы ангио- и нейрогенеза – VEGF-A и TGF β -1 (Rosenberg G.A., 2012). Индуцированный им сигнальный путь нацелен на разрушение плотных контактов, что приводит к повышению проницаемости ГЭБ (Engelhardt S. et al., 2013). Имеются ограниченные исследования, посвященные оценке HIF-1 α при ЦМА. При гистологическом иммуногистохимическом исследовании показана связь повышения экспрессии HIF-1 α и HIF-2 в глубоком белом веществе с выраженностью церебральной амилоидной ангиопатии (Simpson J. et al., 2007). Нам не встретилось исследований по оценке этого показателя у больных с ЦМА *in vivo*.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) – мультифункциональный цитокин, продуцируемый эндотелием. Он экспрессирует рецепторы VEGFR-1 и VEGFR-2, участвует в высвобождении фактора Виллебранда (Brock T. et al., 1991), индукции экспрессии интегринов (Enaida H. et al. 1998; Suzuma K. et al., 1998), молекул адгезии (ICAM-1, VCAM) (Melder R. et al., 1996), активаторов плазминогена (в т.ч. t-PA), PAI-1 (Pepper M. et al., 1991; Mandriota S. et al., 1995; Mandriota S. et al., 1997), стимуляции миграции эндотелиальных клеток (Yoshida A. et al., 1996). VEGF участвует в восстановлении сосудистой стенки после повреждения (Arroyo M. et al., 1998). Среди многих

ростковых факторов, VEGF принадлежат самая значимая роль в процессах ангиогенеза как физиологического, так и патологического (Sahni A., Francis C., 2000). Известно 6 гомологов VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и плацентарный ростковый фактор). Каждый из них играет определенную роль в ангиогенезе.

VEGF-A стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток. Он взаимодействует с рецептором VEGFR-2, активируя тирозинкиназу и инициируя прорастание новых сосудов из существующих микрососудов (Gallin J. et al., 1999). Экспрессия VEGF-A повышается при снижении напряжения кислорода в тканях, что регулируется через HIF1- α . Наряду со стимуляцией ангиогенеза, VEGF-A повышает проницаемость сосудов, за счет образование фенестр – небольших пор в эндотелиальных клетках (Wu F. et al., 2010). VEGF-A повышает как парацеллюлярную, так и трансцеллюлярную проницаемость интактных сосудов и монослоя эндотелиальных клеток (Мангилёва Т.А., 2012). Вместе с VEGF-A в поддержании целостности ГЭБ участвует VEGF-B (Nag S. et al., 2002). VEGF-C в основном вовлечен в процессы лимфангиогенеза, в то время как VEGF-D придается значение в ангиогенезе при онкологических заболеваниях (Harrigan M., 2003).

В доступной литературе представлено всего несколько исследований, посвященных роли VEGF-A в патогенезе ЦМА. Показано снижение VEGF-A в крови больных с острым лакунарным инсультом как в первые сутки инсульта, так и после лечения (Анацкая Л.Н. и соавт., 2012), при хронической ишемии головного мозга у больных с атеросклерозом (Воскресенская О.Н. и соавт., 2016), установлена связь VEGF-A с риском ПНМК и инсульта (Pikula A. et al., 2013). Нам не встретилось исследований по уточнению участию VEGF, показавшего свою значимость в нарушении проницаемости ГЭБ в формировании МРТ-признаков, связанных с данным механизмом – ГИБВ, расширения ПВП, поражения микроструктуры белого вещества.

20-НЕТЕ (20-Hydroxyeicosatetraenoic acid/20 -гидроксиэйкозатетраеновая кислота) является метаболитом арахидоновой кислоты, участвующим в множестве биологических реакций в сосудистой системе. 20-НЕТЕ активно

взаимодействует с компонентами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, индуцирует и усиливает сосудистую дисфункцию и повышение АД. Широко изучено участие 20-НЕТЕ в механизмах васкулярной реактивности, активации и ремоделирования сосудистого русла. Изменение синтеза 20-НЕТЕ также регулирует процессы сосудистого воспаления при сахарном диабете, ишемии/реперфузии и оксидативного повреждения при цереброваскулярных заболеваниях. Несколькими исследованиями показано участие 20-НЕТЕ в процессах ангиогенеза при нормальных и патологических состояниях (Hoopes S. et al., 2016). 20-НЕТЕ обладает ренопротективным действием и выступает в качестве антагониста TGF- β 1 в повреждении почек с развитием протеинурии при АГ. Идут активные исследования и испытания вновь создаваемой группы препаратов, направленных на 20-НЕТЕ (Williams J. et al., 2011). Исследования показали, что гладкомышечные клетки церебральных артерий экспрессируют цитохром P (СУР) 450 4A – фермент, катализирующий образование 20-НЕТЕ, синтез которого значимо усиливается при повышении внутрисосудистого давления (Garcia-Roldan J. et al., 1990; Gebremedhin D. et al., 2000; Fan F. et al., 2015). Ранее проведенными исследованиями показано, что 20-НЕТЕ запускает каскад патологических реакций, приводящих к деполяризации гладкомышечных клеток, повышению внутриклеточного содержания кальция и вазоконстрикции (Harder D. et al., 2011).

Концепция об участии 20-НЕТЕ в миогенной регуляции подтверждается наблюдениями, показавшими, что ингибирование образования 20-НЕТЕ ослабляет вызванный внутрисосудистым давлением вазоспазм *in vitro*, и нарушает регуляцию CBF *in vivo*. Кроме того, получены доказательства, что продукция 20-НЕТЕ лежит в основе миогенного ответа и ауторегуляторной адаптации к гипертензии (Dunn K. et al., 2015). В недавно проведенном исследовании показано, что ингибирование 20-НЕТЕ при травматическом повреждении мозга уменьшает проницаемость ГЭБ (Lu L. et al., 2018).

15-НЕТЕ – метаболит арахидоновой кислоты. 15-НЕТЕ стимулирует образование VEGF через различные клеточные сигнальные пути, участвуя в процессах ангиогенеза (Singh N. et al., 2011; Chen L. et al., 2017). 15-НЕТЕ участвует в пролиферации, миграции и образовании эндотелиальных трубочек (Cheranov S.

et al., 2008; Zhao T. et al., 2009). Гипоксия стимулирует образование 15-НЕТЕ, который в свою очередь регулирует сосудистое ремоделирование и ангиогенез при легочной АГ (Ma C. et al., 2011).

Уточнение значения 20-НЕТЕ и 15-НЕТЕ при различных вариантах ЦМА не проводилось.

Продукты азотистого обмена и МРТ-признаки ЦМА

Высокое АД приводит к схожим изменениям в мелких сосудах головного мозга и почек. Это обусловлено как схожестью строения афферентных артериол юкстамедуллярных нефронов с церебральными артериолами, так и механизмами повреждения сосудистой стенки. Эндотелиальная дисфункция и липогиалиноз признаются значимыми патогенетическими механизмами в патогенезе как ЦМА, так и хронической болезни почек (ХБП) (Ito S. et al., 2009; Caplan L.R., 2015). ХБП является установленным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт (Toyota K. et al., 2013). В проспективном исследовании J.W. Jeon и соавт. (2017) показано, что у пациентов с ХБП и ЦМА отмечается снижение трехлетней выживаемости после острого ишемического инсульта (Jeon J. et al., 2017).

На протяжении десятилетий изучается взаимосвязь ХБП и ЦМА. Но по-прежнему вопросы о том, являются ли заболевания следствием общих факторов риска или имеют причинную связь, а также является ли ХБП и ЦМА следствием воздействия АГ на органы-мишени или это проявление системной эндотелиальной дисфункции, остаются открытыми (Stephen D. et al., 2015). Диагностика ХБП основывается на выявлении анатомического или структурного повреждения почек и/или снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м², которые прослеживаются в течение трех и более месяцев, независимо от их характера и этиологии (Abboud O. et al., 2012; Смирнов А.В. и соавт., 2012).

Основные подходы к исследованию связи между ЦМА и ХБП включают сопоставление МРТ-признаков ЦМА с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) по содержанию креатинина или цистатина С, протеинурией, отношением альбумин/креатинин. Исследования по непосредственному сопоставлению уровня креатинина крови с признаками ЦМА единичные, а

мочевины – отсутствуют. В проведенных к настоящему времени эпидемиологических исследованиях установлена независимая от факторов риска связь между цистатином С и распространенностью асимптомных инфарктов (Seliger S. et al., 2005), снижением расчётной СКФ с большим числом асимптомных инфарктов (Ikram M. et al., 2008), разных проявлений ХБП с лакунарными инфарктами (Wada M. et al., 2008). При многофакторном анализе установлено, что самым сильным фактором, ассоциированным с лакунами, является снижение клиренса креатинина: при клиренсе креатинина >40 мл/мин/1,73 м² асимптомные лакуны выявлялись у 25% пациентов, а <40 мл/мин/1,73 м² – у 85% пациентов (Kobayashi S. et al., 2004).

Исследования по уточнению связи признаков ХБП с ГИБВ показали влияние на ее выраженность высокого соотношения альбумина к креатинину (Akoudad S. et al., 2015), снижения рСКФ (Khatri M. et al., 2007; Ikram M. et al., 2008). В исследовании L. Zong и коллег (2016) снижение рСКФ приводило к повышению только перивентрикулярной ГИБВ. Установлено, что снижение рСКФ на 30 мл/мин/1.73 м² ассоциировано с 75% риском наличия ГИБВ, соответствующей стадии Fazekas 3 (Zong L. et al., 2016).

Мкр развиваются не менее чем у ¼ у больных с ХБП, не находящихся на диализе (Shima H. et al., 2010). Показано влияние различных показателей ХБП не только на их наличие, но и на выраженность (Ovbiagele B. et al., 2010). В то же время B. Ovbiagele и соавторы (2013) подтвердили данные закономерности на афроамериканской популяции, но не установили их на не испаноязычных белых (Ovbiagele B. et al., 2013). Y. Tsai и соавторы (2018) показали, что стадия ХБП у пациентов с медиальными кровоизлияниями зависела от длительности АГ и являлась значимым фактором риска выраженности глубоких и лобарных Мкр, глубокой ГИБВ, не влияя на ПВП (Tsai Y. et al., 2018). В то же время L. Xiao и соавторы установили влияние снижения рСКФ на расширение и количество ПВП в семиовальном центре и подкорковых структурах (Xiao L. et al., 2015).

Представленный анализ результатов исследований указывает на высокую значимость патологии почек в развитии повреждений мозга при ЦМА. Однако несомненный интерес представляет и оценка влияния конечных продуктов

белкового обмена – креатинина и мочевины, свидетельствующих о нарушении выделительной функции почек на развитие макро- и микроструктурного поражения мозга при ЦМА.

1.4. МРТ в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при церебральной микроангиопатии

ГЭБ состоит из эндотелиальных клеток базальной мембраны, окончаний астроцитов и перицитов, встроенных в базальную мембрану. Все указанные клеточные элементы ГЭБ обеспечивают поддержание структурно – функциональной целостности ГЭБ и формируют интерактивный клеточный комплекс – нейроваскулярную единицу. (Heue A. et al., 2014). Его основной функцией является обеспечение гомеостаза в ЦНС. Эндотелиальные клетки церебральных капилляров имеют плотные контакты, ограничивающие парацеллюлярный транспорт гидрофильных молекул через ГЭБ и низкое содержание пиноцитозных пузырьков (везикул). Небольшие липофильные молекулы, такие как O_2 и CO_2 свободно диффундируют через плазменные мембраны по градиенту концентрации (Grieb P. et al., 1985). Питательные вещества, включая глюкозу и аминокислоты, поступают в мозг через транспортеры, тогда как рецептор-опосредованный эндоцитоз обеспечивает проникновение более крупных молекул, включая инсулин, лептин и трансферрин (Pardridge W. et al., 1985; Zhang Y. et al., 2001). Перициты являются наименее изученным клеточным компонентом ГЭБ, но, по-видимому, играют определяющую роль в ангиогенезе, структурной целостности и дифференцировке сосуда, а также в образовании плотных эндотелиальных контактов (Lindhahl P. et al., 1997; Balabanov R. et al., 1998; Allt G. et al., 2001; Vandopadhyay R. et al., 2001).

В недавней экспериментальной работе А. Montagne и соавторов (2018) с использованием методики МРТ T1-динамического контрастирования показано, что у мышей с дефицитом перицитов повышается содержание внесосудистого фибриногена, который оказывает токсичное влияние на нейроны, приводя к повреждению белого вещества и нарушению продукции миелина олигодендроцитами (Montagne A. et al., 2018). Как было описано ранее,

проникновение фибриногена за пределы сосудистой стенки является следствием повышения проницаемости ГЭБ (Montagne A. et al., 2015). Связь патологии белого вещества с дисфункцией ГЭБ, определяемой выходом белков плазмы (фибриногена, альбумина, IgG) за пределы сосудистой стенки, подтверждена многими гистологическими исследованиями (Wallin A. et al., 1990; Akiguchi I. et al., 1998; Fernando M. et al., 2004). Гулевской Т.С. описаны морфологические признаки повреждения ГЭБ – скопление лимфо- и плазмоцитарных инфильтратов вокруг гиалинизированных стенок артерий, персистирующий отек с накоплением воды в олигодендроцитах, астроцитах, отростки которых набухают и разрываются, что лежит в основе формирования периваскулярных пространств и криблюр (Гулевская Т.С. и соавт., 2009). Задолго до внедрения нейровизуализации в экспериментальных работах И.В. Ганнушкиной было показано, что при острой гипертонической энцефалопатии имеет место выход Эванса синего в периваскулярное пространство артерий коры головного мозга с пропитыванием паренхимы мозга и распространением в направлении глубокого белого вещества («фильтрационный», синоним «вазогенный» отек) (Ганнушкина И.В., 1987).

Успехи современной нейровизуализации с внедрением новейших МРТ-методик приблизили возможность изучения патофизиологии повреждений головного мозга при ЦМА, начиная с самых ранних стадий. Недавняя разработка с внедрением методики МРТ T1-динамического контрастирования (МРТ T1-ДК) в клинические исследования позволили неинвазивно *in vivo* начать изучение целостности ГЭБ. До недавнего времени методика использовалась для оценки проницаемости ГЭБ при опухолях (Singh A. et al., 2007; Долгушин М.Б., 2012; Нечипай Э.А., Долгушин М.Б., 2015) и остром ишемическом инсульте (Kassner A. et al., 2009), где повышение проницаемости ГЭБ достаточно выраженное. Особенностью изменений проницаемости ГЭБ при ЦМА является то, что она «хроническая» и «медленная». Низкая величина проницаемости, вычисляемая по коэффициенту проницаемости K_{trans} , является причиной нередких расхождений в его значениях (Heue A. et al., 2014).

Принцип метода основан на том, что при МРТ-исследовании с использованием низкомолекулярного контрастного вещества в случае повышенной

проницаемости ГЭБ происходит его экстравазация. Накопление контраста в экстраваскулярном экстрацеллюлярном пространстве пораженных тканей приводит к повышению продольной релаксации и повышению интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) (Heye A. et al., 2014). МРТ T1-ДК использует это повышение интенсивности сигнала для выявления и оценки зон с нарушенной проницаемостью ГЭБ. Процедура МРТ- исследования включает внутривенное болюсное введение контраста, за которым следует получение повторных T1-ВИ с соответствующим измерением сигнала во времени. В последующем проводится анализ данных ручным, полуколичественным или фармакокинетическим способом. При последнем используются различные фармакокинетические модели. Их детальное описание представлено в обзоре S. Sourbron и D. Buckley (2011, 2013) (Sourbron S.P., 2012; Sourbron S., Buckley D., 2013). Одним из основных показателей МРТ T1-ДК является *коэффициент* переноса молекул из плазмы в интерстициальное пространство – K_{trans} (Sourbron S.P., Buckley D.L., 2013). Выбор модели для анализа определяется в первую очередь особенностями проницаемости ГЭБ. ЦМА характеризуется низкой, однонаправленной проницаемостью. Данным требованиям удовлетворяет фармакокинетическая модель Patlak (Larsson H. et al., 2009; Heye A. et al., 2014).

Исследования проницаемости ГЭБ при ЦМА немногочисленны, а результаты их противоречивы. На выборке из 22 пациентов с болезнью Бинсвангера показано повышение проницаемости ГЭБ в белом веществе, при отсутствии корреляции с его тяжестью. В 9% повышенная проницаемость отмечалась внутри зоны ГИБВ, в 49% - в НИБВ и в 52% - непосредственно вокруг ГИБВ (Huisa V. et al., 2015). В данном исследовании для оценки проницаемости использовались карты проницаемости K_{trans} . Исходные и через 1-2 года данные по МРТ T1-ДК свидетельствовали об исчезновении первичной зоны и появлении иных зон повышенной проницаемости ГЭБ. Отсутствие данных изменений в группе контроля позволило исследователям предположить патофизиологическое значение данного феномена у больных с ЦМА. Другой выявленной особенностью стало отсутствие корреляции объема ГИБВ с проницаемостью, которые авторы объяснили регрессом воспалительных реакций с характерной повышенной

проницаемостью и формированием в этих зонах глиозных изменений (Huisa B. et al., 2015). Исследование с помощью МРТ Т1-ДК пациентов с лакунарными и корковыми инфарктами показало повышение проницаемости ГЭБ в базальных ганглиях, а при обследовании их в динамике - прямую связь проницаемости ГЭБ в базальных ганглиях с прогрессированием ГИБВ и плохим функциональным исходом через 3 года после инсульта, не связанным с сосудистыми факторами риска, исходным баллом по NIHSS или подтипом инсульта (Wardlaw J. et al., 2013).

R. Torakian и соавторами (2010) у больных с ЦМА была проведена оценка проницаемости ГЭБ. В качестве параметра, отражающего проницаемость ГЭБ была использована площадь под значениями кривой проницаемости (AUC), рассчитанная по среднему изменению интенсивности сигнала по времени. Достоверные различия между контролем и пациентами были получены для НИБВ, что позволило авторам сделать вывод о повышенной проницаемости ГЭБ в НИБВ. В то же время статистически значимых различий по AUC в ГИБВ между пациентами и контролем получено не было (Torakian R. et al., 2010). С.Е. Zhang и соавторы (2016) в исследовании проницаемости ГЭБ у больных с ЦМА использовали графическую модель Патлака, а в качестве ее характеристик – коэффициент проницаемости (K_i) (мин^{-1}), частичный объем плазмы крови (V_p). Авторами показано, что K_i не отличался между основной группой и пациентами ни по одной из зон интереса. Отсутствие достоверных различий по K_i авторы объяснили трудно уловимым характером нарушения проницаемости (Zhang C. et al., 2016).

В мета-анализе A. Farrall и соавт. (2009) показано, что проницаемость ГЭБ повышается при нормальном старении, при сосудистой деменции и БА по сравнению с возрастным контролем; при сосудистой деменции по сравнению с деменцией при БА и при нарастании лейкоареоза (Farrall A., Wardlaw J., 2009). Позже была подтверждена связь повышенной проницаемости по данным МРТ Т1-ДК с развитием сосудистой деменции (Taheri S. et al., 2011). В исследовании A. Montagne и соавторов (2015) установлено селективное повышение у здоровых лиц с возрастом K_{trans} в гиппокампе, которое, однако, было достоверно ниже, чем у больных с умеренными КР (Montagne A. et al., 2015). В то же время, значимых различий в проницаемости при нормальном старении в лобных и теменных отделах

коры, таламусе, стриатуме не получено. Не выявлено различий по K_{trans} в сером и белом веществе (Montagne A. et al., 2015).

У больных через 1-3 месяца после лакунарного инсульта, изменения показателей T1-ДК и MD при ДТ-МРТ, соответствовали повышению проницаемости ГЭБ и, связанному с этим повышению мобильности интерстициальной воды и увеличению ее содержания, как вблизи зон ГИБВ, так и в самой ГИБВ. Проницаемость ГЭБ коррелировала с тяжестью диффузных изменений белого вещества, АГ и повышенным пульсовым давлением (Wardlaw J. et al., 2017). Yue Li и соавторами показано, что выраженность ГИБВ прямо коррелирует со степенью повышения проницаемости ГЭБ в НИБВ, в зонах ГИБВ, в коре и глубоком сером веществе головного мозга, в то время как V_p уменьшается при тяжелой ГИБВ. Повышение проницаемости ГЭБ в зонах ГИБВ и глубоком сером веществе было ассоциировано с низким когнитивным статусом (Li Y. et al., 2017). Так как V_p связан с церебральным кровотоком, снижение V_p согласуется с результатами мета-анализа о глобальном снижении СВФ у пациентов с выраженной ГИБВ (Shi Y. et al., 2016). С другой стороны, исходно низкие значения СВФ не прогнозируют прогрессирование ГИБВ, что поддерживает дискуссию о том, является ли хроническая гипоперфузия причиной ГИБВ или вторичной реакцией на сниженный метаболизм в поврежденном белом веществе (van der Veen P. et al., 2015).

Таким образом подтверждения о роли повышенной проницаемости ГЭБ в патогенезе ЦМА, полученные из экспериментальных работ и по данным нейровизуализации, позволяют рассматривать в качестве основы формирования зон ГИБВ накопление воды и развитие «отека» белого вещества. Л.А. Добрыниной с соавт. на группе больных с асимптомной АГ показано повышение ИКД у больных АГ 2 степени в неизмененном белом веществе, а при АГ 3 степени повышение ИКД носил распространенный характер и выявлялся во всех исследуемых зонах. Авторами предположено, что данные изменения могут соответствовать ограниченному неполному отеку белого вещества (Добрынина Л.А. и соавт., 2016). Аналогичные выводы были сделаны в последующих исследованиях зарубежных коллег при использовании методик ДТ-МРТ и МРТ T1-динамического

контрастирования. Так, S. Maniega и соавторами (2017) показано, что показатель MD, получаемый при ДТ-МРТ позволяет достоверно разделять ГИБВ и НИБВ, а также предполагать, что повышение интерстициальной воды - доминирующий процесс, лежащий в основе повреждений белого вещества, сопровождающихся развитием ГИБВ (Maniega S. et al., 2017).

Установлено, что повышение проницаемости ГЭБ как в НИБВ, так и в зонах ГИБВ, увеличивается с нарастанием тяжести ГИБВ и АГ, независимо от возраста, тогда как подвижность и содержание воды увеличивается по мере накопления повреждений в белом веществе. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что нарушение проницаемости ГЭБ, а не ишемия предшествуют развитию ГИБВ (Maniega S. et al., 2017). Интересные данные, свидетельствующие о накоплении воды в белом веществе получены при изучении патологии белого вещества CADASIL. В экспериментальных работах обсуждается роль интрамиелинового отека в развитии ранних очаговых изменений в белом веществе (Cognat E. et al., 2014). Увеличение объема мозга показано как на ранних стадиях заболевания, так и на поздних стадиях с формированием обширных зон ГИБВ (De Yao M. et al., 2012; Guio F. et al., 2015). Исследований, направленных на комплексную оценку биомаркеров по крови больных и повышенной проницаемости по данным МРТ в доступной литературе, не встретилось.

Проведенные исследования с использованием T1-ДК пока носят немногочисленный характер. Разнонаправленные результаты исследований, разброс показателей проницаемости между исследованиями, а также небольшой процент исследований, проведенных на хорошо отобранных группах пациентов согласно имеющимся нейровизуализационным критериям, обосновывает проведение дальнейших исследований с использованием данного метода.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основой настоящего исследования стало уточнение связи показателей крови, ассоциированных с разными механизмами повреждения сосудистой стенки и мозга, и проницаемости ГЭБ с клиническими проявлениями и поражением головного мозга у пациентов с ЦМА. Больные тщательно отбирались на основании соответствия МРТ-признаков головного мозга критериям STRIVE (2013). Исследование основывалось на клинических, лабораторных, инструментальных данных и их сопоставлении.

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) с 2016 по 2017 год. Клиническая часть была выполнена в 3-м неврологическом отделении (отделение ранней реабилитации для больных с инсультом и другими заболеваниями нервной системы с психолого-логопедической группой). Исследование в крови показателей эндотелиальной дисфункции, иммунного ответа и воспаления, ангиогенеза, коагуляции и фибринолиза, конечных продуктов белкового обмена проводилось в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН. МРТ-исследования проводились в отделении лучевой диагностики ФГБНУ НЦН.

2.1. Общая характеристика групп исследования

Критерия включения:

- 1) изменения на МРТ головного мозга, соответствующие ЦМА по критериям STRIVE (J.M. Wardlaw и соавт., 2013);
- 2) возраст от 46 до 70 лет;
- 3) подписанное информированное согласие на проведение исследования и обработку личных данных.

Критерии невключения:

- 1) тяжелая деменция;

- 2) вероятная БА по критериям Национального института по проблемам старения и ассоциации болезни Альцгеймера для умеренного КР (Albert M.S., 2011) и деменции (McKhann G.M., 2011);
- 3) ЦМА вследствие другой самостоятельной причины – генетической, воспалительной, тромбофилической, тяжелой мигрени в анамнезе;
- 4) иные причины инсульта и патологии вещества головного мозга, кроме ЦМА;
- 5) атеросклеротический стеноз >50% экстра- или интракраниальных артерий;
- 6) тяжелая соматическая патология: кардиальная (фракция выброса <50%); эндокринная (сахарный диабет (СД) I типа или СД II типа, на инсулине или с тяжелыми сосудистыми осложнениями; некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы); почечная (хроническая болезнь почек при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин), иная;
- 7) острый и подострый период малого субкортикального инфаркта (до 3 мес);
- 8) перенесенные инфекционные заболевания менее чем за 1 месяц до забора крови;
- 9) противопоказания для МРТ-исследования.

Основная группа состояла из 71 пациента с ЦМА в возрасте от 46 до 70 лет (48 ж., 23 м., ср. возраст – $60,51 \pm 6,76$), обратившегося с когнитивными, иными церебральными жалобами в Научный центр неврологии с января 2016 по декабрь 2017 года.

Группа контроля: 21 доброволец (15 ж., 6 м., средний возраст – $57,3 \pm 5,2$) без клинических и МРТ-данных сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга, сопоставимые по возрасту и полу.

Обследование основной группы и группы контроля проводилось однократно. Исследование и его протокол были одобрены локальным Этическим комитетом ФГБНУ НЦН. №2-4/16 от 17.02.2016г.

2.2. Клиническое обследование

Клиническое обследование включало уточнение клинических сосудистых факторов риска, неврологического и соматического анамнеза, общего и неврологического осмотра. Оценивались основные неврологические синдромы: нарушения ходьбы, гемипарез, псевдобульбарный синдром, тазовые расстройства,

когнитивные нарушения и психоэмоциональные расстройства (тревога и депрессия).

Анализ факторов риска у пациентов с ЦМА

АГ. АГ диагностировалась при повышении АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. по результатам его двухкратного измерения в утренние часы, в положении сидя, на правой руке с интервалом 5 минут в ходе двух визитов и/или по факту приема гипотензивных препаратов. Степень АГ оценивалась согласно рекомендациям рабочей группы по лечению АГ Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общества Кардиологов (ESH/ESC 2013): АГ 1 степени соответствовала АД 140-159/90-99 мм рт. ст., АГ 2 степени – АД 160-179/100-109 мм рт. ст., АГ 3 степени – АД $>180/110$ мм рт. ст. Отдельно оценивались следующие особенности течения АГ: возраст дебюта, длительность, наличие гипертонических кризов и их частота, комплаентность к лечению после установления диагноза АГ, схема гипотензивной терапии на момент включения в исследование. Гипертонический криз определялся как состояние, характеризующееся внезапным повышением АД, сопровождающееся клиническими симптомами и требующее немедленного его снижения (ВОЗ, 1999). Гипертонические кризы считались единичными при количестве ≤ 1 в год, редкими – 1-2 в год, частыми – ≥ 3 в год. Комплаентность к лечению гипотензивными препаратами определялась как: отсутствие лечения АГ, эпизодический прием препаратов – разовые приемы при повышении АД, прием препаратов короткими курсами – суммарная длительность приема 3 – 4 месяца в год, постоянный прием препаратов – суммарная длительность приема не менее 8-10 месяцев в год. Анализ схемы терапии включал оценку количества принимаемых гипотензивных препаратов из разных групп по следующим категориям: монотерапия, прием двух препаратов, прием трех препаратов, прием более трех препаратов.

СД, курение оценивались качественно по их 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), который рассчитывался по формуле: ИМТ = масса тела

(кг)/рост (м)² (норма – 18,5-24,99). Для определения наличия/отсутствия противопоказаний для включения в исследование рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по методу СКД (ЕРІ) с использованием креатинина (Levey A.S. et al., 2009) (норма СКФ – ≥ 90 мл/мин/1,73 м²).

Анализ ведущих неврологических синдромов

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

Нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом, оценивались по выраженности клинических признаков. Они расценивались как *легкие*, когда при обычной ходьбе признаки изменения походки отсутствовали, однако, в усложненных пробах (тандемная, фланговая ходьба) выявлялась легкая, клинически значимая неустойчивость. Нарушения ходьбы расценивались как *умеренные* при наличии клинических признаков нарушения ходьбы в виде укорочения длины шага, замедления ходьбы, неустойчивости в усложнённых пробах (фланговая, тандемная ходьба), при отсутствии изменений базы, ритма ходьбы и потребности в опоре. *Выраженные* нарушения ходьбы определялись при наличии четко сформированных лобно-мозжечковых, лобно-подкорковых нарушений ходьбы. *Лобно-мозжечковый тип* расценивался при наличии следующих признаков: укорочении длины шага, увеличении базы ходьбы, отсутствие изменений осанки (камптокормии), признаков постуральной неустойчивости, нарушение ритма ходьбы. *Лобно-подкорковый тип* расценивался при укорочении длины шага и базы ходьбы, появлении затруднений инициации ходьбы, изменений осанки, постуральной неустойчивости. *Грубые* нарушения ходьбы определялись при изменении паттерна ходьбы, соответствующего выраженной степени и появлении потребности в одно- или двусторонней опоре из-за неврологического дефицита, но не из-за опасений пациента.

Пирамидный синдром оценивался по наличию спастического гемипареза и его выраженности.

Псевдобульбарный синдром диагностировался по наличию дисфагии, дисфонии, дизартрии с сопутствующим повышением глоточного, небного и нижнечелюстного рефлексов, положительных рефлексов орального автоматизма, насильственного смеха и плача.

Газовые расстройства диагностировались по наличию учащенного мочеиспускания и/или недержания мочи при исключении других вероятных причин (урологической и гинекологической патологии).

Когнитивные нарушения оценивались по общекогнитивному уровню при тестировании по шкале MoCa (Montreal Cognitive Assessment) и независимости в повседневной жизни. Пациенты были разделены на следующие группы: субъективные КР (субКР) – наличие когнитивных жалоб, MoCA \geq 26; умеренные КР (УКР) – MoCA $<$ 26, независимость в повседневной жизни; деменция – MoCA $<$ 26, утрата независимости в повседневной жизни.

Психоэмоциональные расстройства. Оценивались по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД), где 0-7 баллов – норма; 8-10 баллов – субклиническая тревога/депрессия; \geq 11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия.

2.3. Лабораторные методы определения показателей крови

Проводилось исследование в крови показателей, потенциально связанных с различными механизмами повреждения сосудистой стенки и головного мозга: факторов воспаления и повышенной сосудистой проницаемости – растворимая форма молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 (sVCAM-1), интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α); регуляции гемостаза – фибриноген, тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор тканевого активатора плазминогена (PAI-1); тонуса сосудов – 15-, 20-гидроксисэйкозотетраеновая кислота (15-НЕТЕ, 20-НЕТЕ); ангиогенеза – сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), основной фактора роста фибробластов (bFGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β 1); гомеостаза кислорода – гипоксией индуцируемый фактор (HIF-1 α); конечных продуктов белкового обмена (креатинин, мочевина).

Исследование биоматериала проводилось в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН, аккредитованной в соответствии с принятым регламентом. Лаборанты не имели информации о клинических и нейровизуализационных данных группы. Образцы крови были получены при кубитальной венопункции в утренние часы, натощак, в пробирки вакутейнеры с активатором свертывания. Сыворотку отделяли от клеток крови путем центрифугирования в течение 10 минут при 1500 g при комнатной температуре. Полученную надосадочную жидкость переносили в отдельные маркированные эпендоры/микроцентрифужные пробирки. Одну пару использовали для определения ряда биохимических показателей сразу после взятия крови, другую замораживали при -80°C до проведения исследования. Перед проведением исследования образцы были разморожены при комнатной температуре.

Иммуноферментный анализ

Использовался иммуноанализ сэндвич-типа. На первой стадии на поверхность планшета сорбировались антитела, специфичные к исследуемому антигену (антитела подложки). После удаления не связавшихся молекул антител добавлялся образец, содержащий антиген. Для детекции образовавшегося комплекса антитела подложки-антиген добавлялись вторые антитела, специфичные к другому, пространственно удаленному, эпитопу антигена, конъюгированные с какой-либо меткой. Использование в иммуноанализе сэндвич-типа антител, специфичных к двум различным эпитопам антигена, позволяло добиваться высокой чувствительности и специфичности при определении антигена.

При определении в крови TGF- β 1, bFGF, VEGF-A, sICAM-1, sVCAM-1 в сыворотке крови иммуноферментным методом ELISA (вариант сэндвич-типа) использовались наборы реагентов BCM Diagnostics, HIF-1 α – Cusabio, 20 - и 15-NETE – Cayman chemical. t-PA и PAI-1 определяли в плазме крови с использованием наборов реагентов Technoclone. При всех исследованиях использовались калибраторы фирм производителей реагентов. Контроль исполнения анализов иммуноферментным методом проводился в дублях на

плашечном ридере VICTOR 2 Perken Elmer (США) с использованием лиофилизированных контрольных сывороток/плазм с низким и высоким содержанием исследуемых параметров.

Содержание фибриногена определялось по методу Клауса, основанного на добавлении тромбина к разведенной плазме с последующей регистрацией времени свертывания крови.

Креатинин, мочевина, холестерин измерялись на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30 I (Финляндия) с использованием реактивов фирмы Randox (Англия). Контроль качества исследований осуществлялся с использованием специфических сывороток двух и трех уровней значимости. Мочевину определяли уреазным методом, креатинин по методу Яффе.

2.4. МРТ-исследования головного мозга

Рутинная МРТ головного мозга

Рутинное МРТ-исследование проведено 71 больному (48 ж., 23 м., ср. возраст – $60,51 \pm 6,76$) и 21 здоровому добровольцу (15 ж., 6 м., ср. возраст – $57,3 \pm 5,2$ года). Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Verio с величиной магнитной индукции 3 Тл с использованием 12-канальной головной катушки (Siemens AG, Erlangen, Германия). Рутинный МРТ-протокол включал в себя следующие режимы:

1. T2-спиновое эхо в аксиальной проекции (время повторения (TR – time repetition) 4000 мсек, время эхо (TE – time echo) 118 мсек, толщина среза 5 мм, межсрезовой интервал 1,5 мм; продолжительность 2 мин 2 сек);

2. 3D FLAIR с изотропным вокселем (1x1x1 мм) в сагиттальной проекции с последующей реконструкцией изображений во всех трех плоскостях (TR 6000 мсек, TE 395 мсек; продолжительность – 7 мин 12 сек);

3. 3D T1-mpr в сагиттальной проекции для получения изотропных анатомических данных (TR 1900 мс, TE 2,5 мс; толщина среза 1.0 мм; межсрезовой интервал 1 мм; продолжительность: 4 мин 16 сек);

4. Диффузионно-взвешенная МРТ (DWI/diffusion-weighted image) в аксиальной проекции (TR 6600 мсек, TE 100 мсек, 25 срезов, толщина среза 4 мм,

2 b-фактора = 0 и 1000 с/мм², 3 направления диффузии; продолжительность: 2 мин 04 сек);

5. SWI (susceptibility-weighted imaging/ изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости) в аксиальной проекции с получением 88 аксиальных срезов фазовых и магнитудных изображений с толщиной среза 1.2 мм (TR=28 мс, TE=20 мс, время исследования: 7 мин 50 сек).

Анализ полученных МР-изображений проводился по критериям STRIVE ЦМА (Wardlaw J. et al., 2013). Оценивались лакуны, ГИБВ, Мкр, ПВП, атрофия мозга. Ни у одного из пациентов по данным режима ДВИ острых лакунарных инфарктов выявлено не было.

ГИБВ головного мозга определялась в режиме FLAIR. Оценивались: **1) ГИБВ** общая – по модифицированной шкале Fazekas (F): 0 – отсутствие ГИБВ, 1 стадия (F1) – единичные очаги, 2 стадии (F2) – наличие как единичных, так и частично сливных очагов, 3 стадии (F3) – сливные очаги (Fazekas F. et al., 1987; Pantoni L. et al., 2004) (Рисунок 1); в отдельных областях по 4 балльной шкале выраженности: передних и задних отделах лобных, теменных, височных и затылочных долей отдельно по зонам – в юстакортикальном (до 4 мм от границы коры с белым веществом), перивентрикулярном (до 13 мм от стенки боковых желудочков) и глубоком (зона между перивентрикулярным и глубоким белым веществом) белом веществе (Woong K., et al., 2008), а также количественным измерением объема FLAIR-ГИБВ всего мозга. С этой целью 3D-FLAIR изображения приводились к единому стереотаксическому пространству MNI (Montreal neurological institute) (программа SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)). Далее последовательно проводилась сегментация ГИБВ (программа LST (Schmidt P. et al., 2017) пакета программ SPM12), проверялась правильность сегментации и при необходимости ее мануальная коррекция в программе ITK-SNAP (<http://itksnap.org>), после чего в этой же программе рассчитывался объем ГИБВ всего головного мозга. Бинаризованные изображения ГИБВ всего головного мозга в последующем также использовались для расчета показателей проницаемости в них.

Лакуны определялись на T1-взвешенных и FLAIR изображениях как

полости диаметром до 15 мм, заполненные цереброспинальной жидкостью и окруженные перифокальной зоной глиоза. Оценивались расположение лакун (белое вещество полушарий, подкорковые структуры, ствол мозга и мозжечок) и количество по категориям 0, <5, 5-10 и >10 лакун. Для статистического анализа использовались лакуны, расположенные в белом веществе полушарий и подкорковых структурах.

Мкр определялись в режиме SWI. Учитывалось их количество по категориям 0, <5, 5-10 и >10, отдельно в подкорковых структурах и различных отделах мозга (передние и задние отделы лобных долей, теменные доли, височные доли, затылочные доли). При сопоставлении с Мкр в белом веществе использовали данные по височной доле, имеющей их наибольшую выраженность.

Общая атрофия головного мозга оценивалась методом воксель-ориентированной морфометрии (ВОМ). Анатомические 3D-T1 данные обрабатывались автоматически с помощью пакета программ SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). В качестве маркера атрофии головного мозга использовался показатель общего объема мозга, нормированного к общему интракраниальному объему (Total brain volume/Total intracranial volume (TBV/TIV)).

Расширенные ПВП оценивались в категориях количества 0, <5, 5-10 и >10 и размера от 1 до 4 мм, отдельно в семиовальных центрах и подкорковых структурах. Количество визуализируемых ПВП у большинства больных (98%) составляло >10, в связи с чем в дальнейшем статистическом анализе использовалось их деление только по размеру.

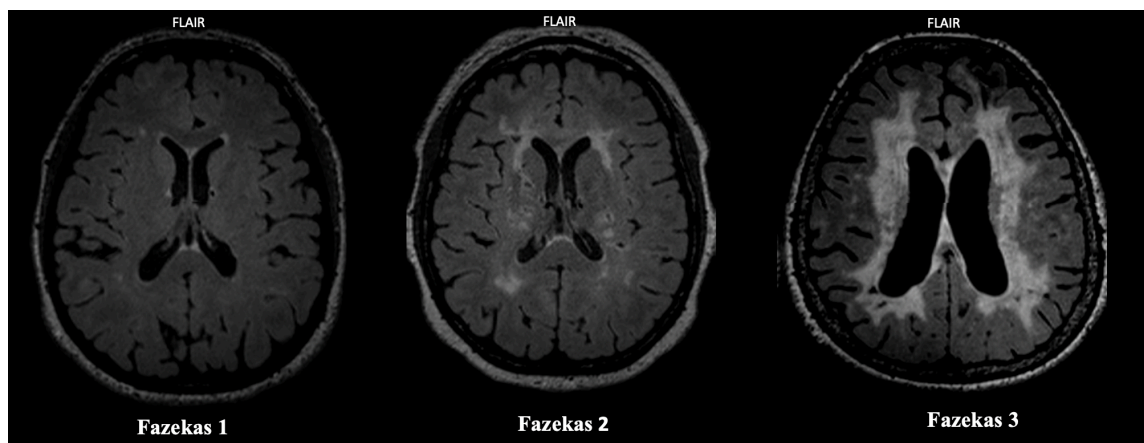


Рисунок 1. Шкала Fazekas для оценки ГИБВ.

Диффузионно-тензорная МРТ

Дополнительно к стандартным режимам, исследующим макроструктурные изменения головного мозга, 54 больным ЦМА (35 ж., 19 м., ср. возраст – $59,8 \pm 6,9$ лет) и 17 здоровым добровольцам (12 ж., 5 м., ср. возраст – $59,6 \pm 6,7$ лет) была проведена ДТ-МРТ для оценки микроструктурных изменений. Диффузионные данные были получены при помощи спин-эхо эхо-планарной последовательности с 3 диффузионно-взвешенными значениями ($b=0, 1000$ и 2500 с/мм²) для 64 направлений кодирующих диффузионных градиентов; TE/TR 115/12600 мс; матрица 100 x 100, разрешение $2 \times 2 \times 2$ мм³.

Обработка диффузионных данных включала в себя следующие шаги: оценку и коррекцию шума для всех диффузионных изображений используя нецентральное хи-квадрат распределение (Aja-Fernandez et al., 2011); далее неоднородности внешнего магнитного поля с последующей его коррекцией при помощи утилит *top up* и *eddy* (на базе программы FSL) (Andresson J., Sotiropoulos S., 2016). Кроме этого, коррекция включала в себя исправление геометрических искажений, наведенных «паразитными токами» во время переключения магнитных градиентов, и пространственную коррекцию сдвигов различных диффузионных изображений относительно друг друга. В соответствии с общим выравниваем отдельных диффузионных изображений также были исправлены соответствующие направления кодирующих градиентов, используя найденное аффинное преобразование (Leemans A., Jones D., 2009). С целью удаления артефактов, полученных из-за конечной дискретизации к-пространства (так называемый

эффект Гиббса) (Veraart et al., 2016) и снижения числа возможных неконтролируемых ошибочных диффузионных данных (так же известных как случайные выбросы) (Maximov et al., 2015; Vellmer et al., 2018) применялась Гауссова сглаживающая функция с размером ядра 1.5 x 1.5 x 1.5 мм³. Затем проводилась автоматическая сегментация головного мозга с исключением областей скальпа. Результаты сегментирования оценивались визуально и в случае необходимости исправлялись в программе ITK-SNAP. Все карты диффузионных метрик были построены при помощи программы Explore DTI (Leemans et al., 2009) методом наименьших квадратов с весами. Итоговые изображения включали в себя карты фракционной анизотропии (FA), средней диффузии (MD), а также диффузионно-взвешенные (b0) изображения (Jensen and Helpern, 2010; Poot et al., 2010). Далее b0-изображения загружались в программу ITK-SNAP, где для каждого испытуемого в левом полушарии были вручную выделены зоны интереса (Region-of-interest-based analysis/ROI анализ). Они включали:

1. Области преимущественной локализации ГИБВ – условные оси переднего (лобная доля) и заднего (височно-теменная область) рогов боковых желудочков, а также по оси, расположенной перпендикулярно центру тела бокового желудочка. На каждой из осей отдельно рассматривались юстакортикальные отделы в пределах 4 мм от кортикомедулярного перехода, перивентрикулярные отделы, отступая до 13 мм от стенки боковых желудочков, и глубокие отделы, располагающиеся между двумя вышеописанными зонами (Kim K.W., 2008) (Рисунок 2). Маркеры зон интереса устанавливали, как в области ГИБВ (в основной группе) при дополнительной сверке ее расположения по T2- и FLAIR-изображениям, так и в НИБВ (в основной и контрольной группах). При отсутствии в зоне интереса ГИБВ или НИБВ, выбор точки проводился на 1-2 среза выше/ниже от заранее определённого уровня или отступая от оси на 5 мм в стороны. После получения значений FA и MD в юстакортикальном, перивентрикулярном и глубоком белом веществе в ГИБВ и НИБВ рассчитывалось среднее значение FA и MD в передних и задних отделах лобных долей, теменно-височной области;

2. В мозолистом теле зоны интереса располагались по центру передней, переднесредней, заднесредней и задней частей (Paul J. Wang, 2006, Rob A.R. Gons,

2012), что в упрощенном анатомическом разделении соответствует колену, передней части ствола, перешейку и валику мозолистого тела;

3. В поясной извилине зонами интереса служили передний, средний и задний отделы, маркер устанавливался в центральной их части (Concha L., 2005; Nick Medford, Hugo D. Critchley, 2010);

4. Крючковидный пучок в области его лобного расширения (Peltier J. et al. 2010), ориентиром для которого служило поле Бродмана 47 (BA47/12) (U. Ebcling, D. v. Cramon);

5. Головка и хвост гиппокампа (Holmes CJ, et al. 1998; Iglesias J. E. et al. 2015).

Контроль правильности выделения зоны интереса достигался оценкой местоположения маркера с помощью 3D курсора по всем трем проекциям (аксиальной, сагиттальной, фронтальной). Уточнение исходной топографии выбранных зон производилась с использованием электронного атласа IMAIOS (<https://www.imaios.com/ru>). Полученные зоны сохранялись в виде бинарных масок и в дальнейшем использовались для оценки значений диффузионных метрик с расчетом соответствующих показателей в каждой зоне интереса.

Выбор левого полушария для оценки показателей ДТИ был обусловлен его доминирующей ролью в выполнении нейропсихологических тестов.

Полученные зоны сохранялись в виде бинарных масок и в дальнейшем использовались для оценки значений соответствующих диффузионных метрик обследуемого с расчетом соответствующих показателей в каждой зоне интереса.

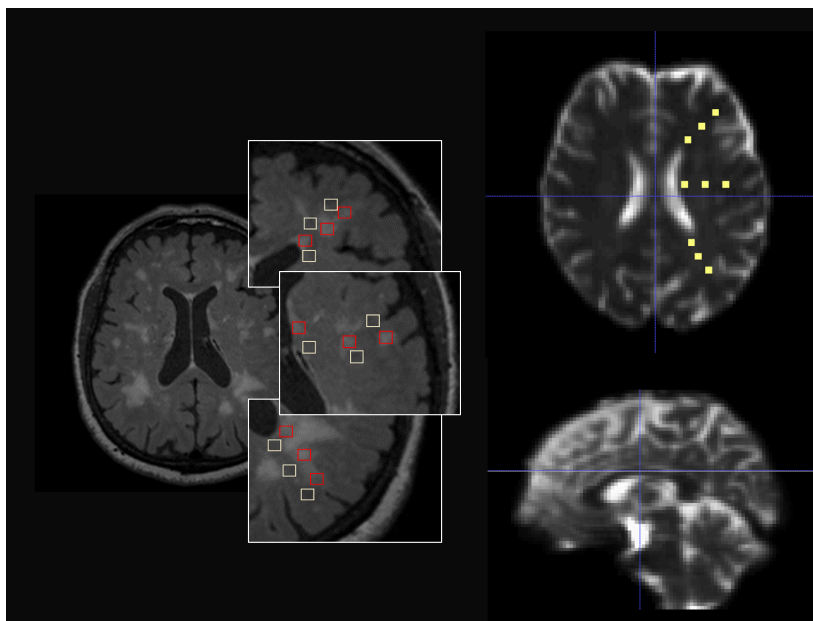


Рисунок 2. Выбор зон интереса в белом веществе для расчета показателей FA, MD.

МРТ T1-динамическое контрастирование

С помощью МРТ T1-ДК (T1-dynamic contrast enhanced MR-perfusion) при использовании импульсной последовательности T1-VIBE оценивалась проницаемость ГЭБ у 65 больных ЦМА (45 ж., 20 м., ср. возраст – $59,9 \pm 6,8$) и 13 здоровых добровольцев (9 ж., 4 м., ср. возраст – $59,6 \pm 6,7$). Она включала этапы:

1. Предварительное получение режимов T1-VIBE для расчета T1-параметрических карт по параметрам, аналогичным основным, но с разными значениями углов отклонения (flip angle, 2 и 15 градусов);

2. T1-VIBE динамическое контрастирование со сбором нативных данных (2 серии до введения контрастного препарата);

3. Внутривенное болюсное введение контрастного вещества. Вводилось контрастное вещество «Омнискан» из расчёта $0,1$ ммоль/кг со скоростью $3,0$ мл/сек с помощью инъекторной системы Medrad Spectris Solaris EP; внутривенное введение контрастного вещества дополнялось инфузией 20 мл физиологического раствора после основного болюса с аналогичной скоростью, что позволяло направить в венозный коллектор оставшееся в системе катетеров, контрастное вещество;

4. Получение T1-параметрических карт.

Общее время сбора данных составило 15 минут 33 сек, количество последовательный серий – 100.

Параметры сканирования составили: TR=8.6 мс, TE=4.0 мс, поле обзора 250 мм, матрица 256x230 пикселей, flip angle 15 градусов, толщина среза – 3.6 мм, время исследования: 15 мин 33 сек.

Весь массив полученных данных проходил предварительную обработку (программное обеспечение NordicICE, version 4.1.2 (NordicNeuroLab, Bergen, Norway). Она включала в себя: автоматическую коррекцию двигательных артефактов, корегистрацию пре- и постконтрастных данных динамических серий, автоматическое выделение областей оценки содержания контрастного вещества (vascular input function/VIF). В нашем исследовании в качестве данных областей служили синусы твердой мозговой оболочки, аналогично тому, как это было использовано в исследовании Y. Li и соавт. (Li Y. et al., 2018). Для каждого пациента индивидуально задавался гематокрит, доза и релаксивность контрастного вещества. С помощью фармакокинетической модели Патлака строились карты K_{trans} (коэффициент переноса контрастного вещества через сосудистую стенку), V_p (fractional blood plasma volume/частичный объем плазмы), AUC (area under curve/площадь под кривой динамического контрастирования, соответствующая задержке контрастного вещества в паренхиме мозга) (Рисунок 3).

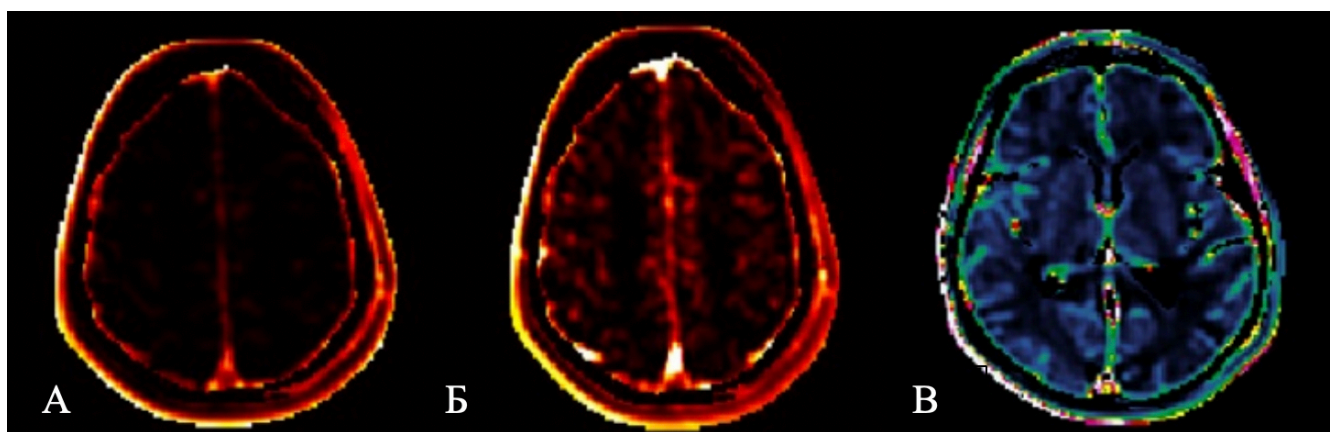


Рис. 3. Пример карт параметров проницаемости. А) K_{trans} – коэффициент переноса контрастного вещества из плазмы в интерстициальное пространство; Б) AUC (area under the curve) – площадь под кривой динамического контрастирования); В) V_p (relative plasma volume) – частичный объем плазмы.

Использовалась фармакокинетическая модель Патлака для оценки низкой проницаемости ГЭБ при ЦМА. В ее основе лежит механизм однонаправленного переноса контрастного вещества через ГЭБ из внутрисосудистого пространства во внесосудистое экстрацеллюлярное пространство (Рисунок 4).

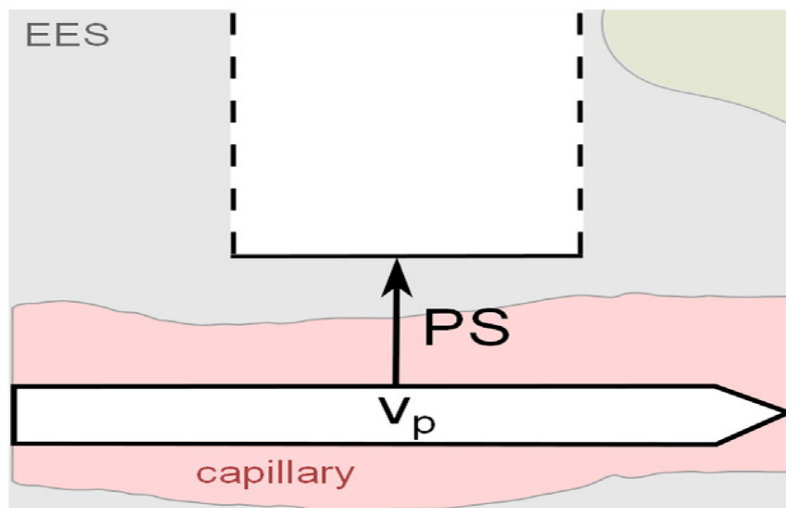


Рис.4. Схематическое изображение фармакокинетической модели Патлак. EES – внесосудистое экстрацеллюлярное пространство, V_p – частичный объем плазмы крови, $PS = K_{trans}$ – коэффициент переноса контрастного вещества через ГЭБ (A. Neye et al., 2014).

Постпроцессинг карт параметров проницаемости ГЭБ

После получения карт параметров проницаемости дальнейшая обработка данных проводилась в SPM12. Она включала последовательные этапы: корегистрацию каждой из карт параметров проницаемости с T1-изображениями; сегментацию T1-изображений на серое и белое вещество с последующей коррекцией полученных изображений с учетом маски ГИБВ (см. анализ стандартной МРТ) и выделением бинарных изображений скорректированного серого вещества и НИБВ (маски) с помощью скрипта на базе MatLab. Расчет показателей проницаемости проводился в программе ITK-SNAP в сером веществе, НИБВ и ГИБВ путем наложения соответствующих масок на индивидуальные карты проницаемости (Рисунок 5).

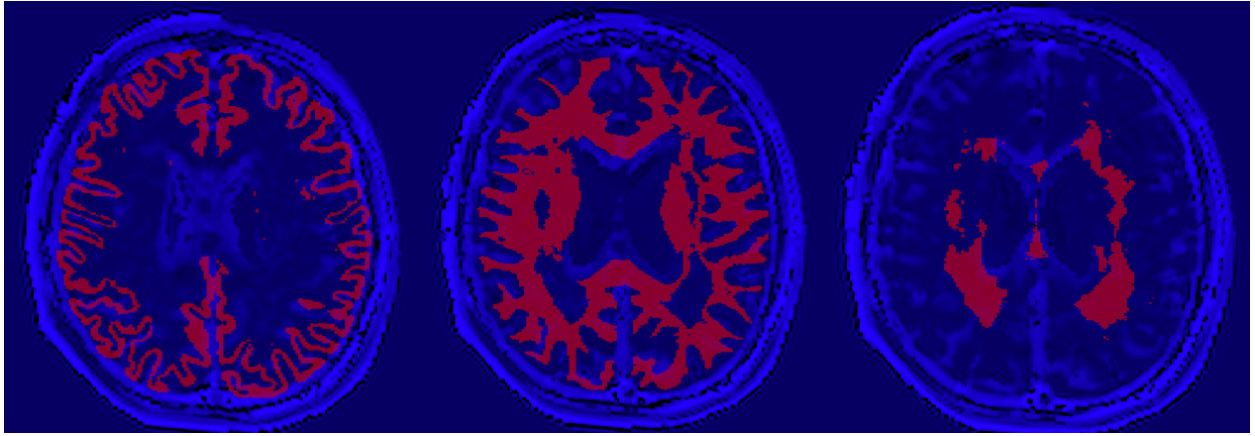


Рис. 5. Расчет показателей проницаемости ГЭБ по маскам (слева направо): серое вещество, НИБВ, ГИБВ.

Схематическое изображение всего алгоритма МРТ-исследований представлено на Рисунке 6.

Визуальный анализ МРТ признаков ЦМА

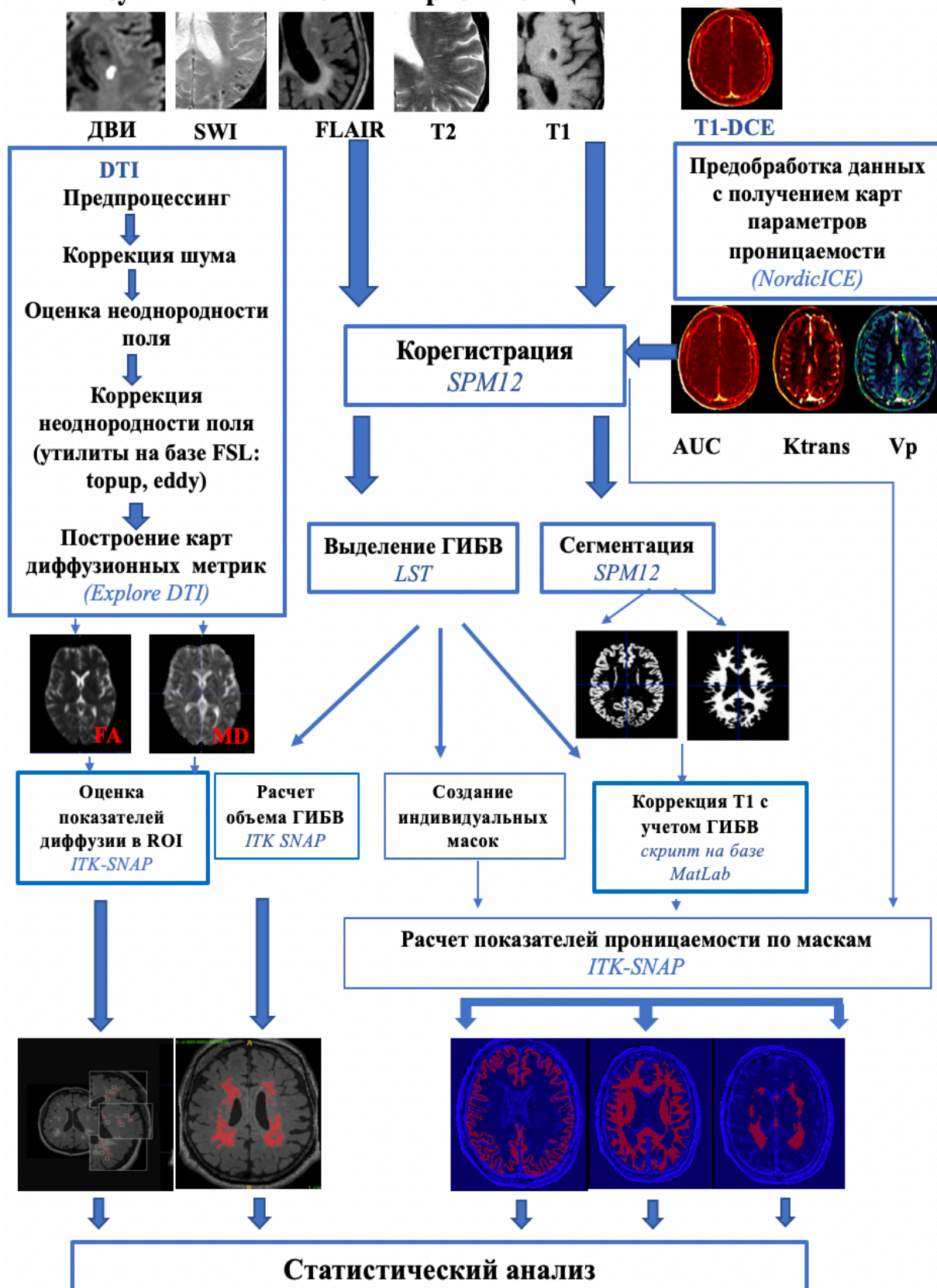


Рис. 6. Алгоритм МРТ-исследований

2.5. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения IBMSPSS 23.0 и R 3.4.3. Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для нормально распределенных количественных переменных – среднее и стандартное отклонение. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия Хи-квадрата или точного критерия Фишера.

Количественные показатели сравнивали одномерным дисперсионным анализом ANOVA с последующим попарным сравнением (между уровнями группирующей переменной) с поправкой по методу Шеффе. В случае показателей, распределенных не нормально, проводили сравнения критерием Краскела-Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манну-Уитни с поправкой Бонферрони. Для оценки взаимосвязи показателей крови с объемом ГИБВ, микроструктурными изменениями, проницаемостью ГЭБ по данным T1-ДК, а также взаимосвязи показателей крови между собой использовался корреляционный анализ Пирсона. По качественным результатам МРТ (категориям количества микрокровоизлияний, лакунарных инфарктов, ГИБВ в разных зонах мозга) был проведен иерархический кластерный анализ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинические особенности церебральной микроангиопатии

Основные демографические показатели и факторы риска в основной группе и в группе контроля представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Факторы риска у больных с ЦМА и в контрольной группе

Показатели	ЦМА (n=71)	Контроль (n=21)	p
<i>Возраст (Mean±SD)</i>	60,51±6,76	57,33±5,19	p=0,79
<i>Пол (n, %):</i> женский мужской	48(67,6%) 23 (32,4%)	15 (71,4%) 6 (28,6%)	p=0,74
<i>АГ (n, %)</i> <i>Степень АГ (n, %):</i> 1 2 3	59 (83,1%) 7 (9,9%) 15 (21,1%) 37 (52,1%)	9 (42,9%) 5(23,8%) 3 (14,3%) 1 (4,8%)	p=0,0002 p=0,002
<i>Длительность АГ (n, %):</i> >3 лет 3-5 лет 5-10 лет 10-15 лет 15-25 лет >25 лет	6 (10,17%) 4 (6,78%) 6 (10,17%) 10 (16,95%) 25 (42,37%) 8 (13,56%)	3 (33,3%) 1 (11,11%) 2 (22,22%) 2 (22,22%) 1 (11,11%) 0	p=0,005
<i>Дебют АГ (n, %):</i> в молодом возрасте в 30-40 лет после 40 лет	6 (10,17%) 13 (22,03%) 40 (67,8%)	0 1 (11,11%) 8 (88,89%)	p=0,002
<i>Кризовое течение АГ (n, %):</i> <i>Частота кризов (n, %):</i> единичные (<1 раза в год) редкие (1-2 раза в год) частые (> 3 раз в год)	47 (66,2%) 18 (25,4%) 13 (18,3%) 16 (22,5%)	4 (19,1%) 3 (14,3%) 1 (4,8%) 0 (0%)	p=0,0001 p=0,001
<i>Комплаентность к лечению за время заболевания (АГ) (n, %):</i> не лечится постоянно принимает препараты эпизодически при повышении АД короткими курсами	6 (10,17%) 35 (59,32%) 15 (25,42%) 3 (5,08%)	4 (44,45%) 5 (55,55%) 0 0	p=0,003
<i>Схема гипотензивной терапии на момент включения в исследование (n, %):</i> не принимает препараты 1 препарат 2 препарата 3 препарата >3 препаратов	6 (10,17%) 15 (25,42%) 25 (42,37%) 9 (15,25%) 4 (6,78%)	4 (44,44%) 0 (0%) 3 (33,33%) 2 (22,23%) 0	p=0,003
<i>Сахарный диабет 2 типа (n, %):</i>	15 (21,13%)	0	p=0,02
<i>Уровень холестерина, ммоль/л (Mean±SD):</i>	6,29±1,28	7,03±0,79	p=0,14
<i>Курение (n, %):</i>	19 (26,76%)	9 (42,86%)	p=0,12
<i>Ожирение (n, %):</i>	25 (43,9%)	4 (26,7%)	p=0,23

Пациенты с ЦМА и группа контроля не отличались по полу и возрасту. Как в группе с ЦМА, так и в группе контроля отмечалось преобладание женщин (67,6% и 71,4%, соответственно). Среди оцениваемых факторов риска достоверные различия были установлены для АГ и СД. Степень АГ и характеристики ее течения (или анамнестические особенности) значимо отличались между группами. У пациентов с ЦМА преобладала АГ3 степени (52,1%) с кризовым течением (66,2%), в то время как в группе контроля – АГ1-2 степени. При этом одинаково часто встречалась АГ с единичными, редкими и частыми кризами. Как в группе с ЦМА, так и в группе контроля преобладала доля пациентов с дебютом АГ в возрасте старше 40 лет (67,8% и 88,9%, соответственно). В группе контроля отсутствовали пациенты с дебютом АГ в молодом возрасте, в то время как в группе с ЦМА число таких больных составило 6 человек (10,17%). Длительность АГ, как и приверженность к лечению были выше у пациентов с ЦМА. Большинство обеих групп использовали двухкомпонентную гипотензивную терапию. В группе пациентов с ЦМА 4 человека (6,78%) принимали более 3х гипотензивных препаратов. Среди иных оцениваемых факторов риска достоверные различия отмечены только в отношении наличия СД (21,1% и 0, соответственно).

Клинические проявления у больных с ЦМА и в контрольной группе

Оценивались синдромы, определяющие нарушения ходьбы, тазовые, псевдобульбарные, когнитивные и психоэмоциональные расстройства. Результаты представлены в Таблице 2.

В основной группе *нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом*, были выявлены у 40 больных (56,3%). В соответствии с используемой шкалой оценки они были легкой степени выраженности – у 20 (28,1%), умеренной – у 8 (11,3%) и выраженной – у 12 больных (16,9%). Среди последних она была представлена лобно-мозжечковым типом нарушений ходьбы у 9 и лобно-подкорковым у 3 больных.

У 3 больных (4,2%) отмечался *умеренный гемипарез* вследствие перенесенного лакунарного инсульта.

Псевдобульбарный синдром выявлен у 5 (7,04%) больных.

Тазовые нарушения наблюдались у 29 (40,8%) больных – у 16 (22,5%) в виде учащенного мочеиспускания, у 13 (18,3%) – недержания мочи.

Согласно результатам нейропсихологического тестирования, **когнитивные нарушения** достигали деменции у 12 (16,9%), УКР – у 30 (42,25%) и соответствовали субъективным КР – у 29 (40,84%). **Психоэмоциональные нарушения** у больных с ЦМА характеризовались наличием субклинической и клинической депрессии (14,08% и 26,76%, соответственно) и субклинической и клинической тревоги (15,49% и 21,13%, соответственно).

В группе контроля не было выявлено отклонений при неврологическом и нейропсихологическом обследовании, кроме субклинической депрессии (9,5%) и тревоги (14,3%).

Таблица 2. Клинические проявления у больных с ЦМА и в контрольной группе

Клинические проявления	ЦМА (n=71)
<i>Нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом (n, %):</i>	40 (56,3%)
легкие	20 (28,1%)
умеренные	8 (11,3%)
выраженные	12 (16,9%)
-лобно-мозжечковый тип	9
-лобно – подкорковый тип	3
грубые	0
<i>Гемипарез (n, %):</i>	3 (4,2%)
<i>Псевдобульбарный синдром (n, %):</i>	5 (7,04%)
<i>Тазовые нарушения, (n, %):</i>	29 (40,8%)
Учащение мочеиспускания	16 (22,5%)
Недержание мочи	13 (18,3%)
<i>Когнитивные нарушения (n, %):</i>	
Деменция	12 (16,9%)
УКР	30 (42,25%)
Субъективные КР	29 (40,84%)
<i>Депрессия (n, %):</i>	29 (40,8%)
Субклиническая	10 (14,08%)
Клиническая	19 (26,76%)
<i>Тревога (n, %):</i>	26 (36,6%)
Субклиническая	11 (15,49%)
Клиническая	15 (21,13%)

3.2. МРТ-проявления церебральной микроангиопатии

Качественный анализ МРТ-признаков ЦМА

Результаты визуального анализа МРТ-признаков ЦМА представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Качественный анализ МРТ-признаков ЦМА

Признаки	n (%)
ГИБВ по стадиям Fazekas:	71 (100%)
стадия F1	17 (23,94%)
стадия F2	24 (33,8%)
стадия F3	30 (42,26%)
Лакуны в подкорковых структурах:	26 (36,6%)
<5	10 (14,01%)
5-10	6 (8,45%)
>10	10 (14,1%)
Лакуны в мозжечке:	14 (19,72%)
<5	9 (12,68%)
5-10	5 (7,04%)
>10	0 (0%)
Лакуны в стволе:	21 (29,58%)
<5	15 (21,13%)
5-10	6 (8,45%)
>10	0 (0%)
Лакуны в белом веществе полушарий головного мозга:	32 (45%)
<5	12 (16,9%)
5-10	7 (9,86%)
>10	13 (18,31%)
Микрокровоизлияния в подкорковых структурах:	23 (32,4%)
<5	10 (14,08%)
5-10	5 (7,04%)
>10	8 (11,27%)
Микрокровоизлияния субкортикальные (височная доля):	18 (25,35%)
<5	9 (12,68%)
5-10	2 (2,81%)
>10	7 (9,86%)
Периваскулярные пространства в проекции подкорковых структур:	71 (100%)
1 мм	14 (19,72%)
2 мм	39 (54,93%)
3 мм	12 (16,9%)
единичные, 4 мм	6 (8,45%)
Периваскулярные пространства в семиовальных центрах:	69 (97, 18%)
1 мм	40 (56,34%)
2 мм	26 (36,62%)
3 мм	3 (4,22%)

У больных с ЦМА степень **ГИБВ** по шкале Fazekas соответствовала стадии F3 у 42,26%, F2 – у 33,8% и F1 – у 23,94%. **Лакуны** определялись у 35 больных (49,3%), из них у 27 больных – в двух и более отделах. Чаще они располагались в белом веществе полушарий головного мозга – 32 (45%), подкорковых структурах – 26 (36,6%), реже в стволе – 21 (29,6%) и мозжечке – 14 (19,7%). При наличии множественных (>10) лакун они располагались в подкорковых структурах (14,1%)

и в белом веществе полушарий головного мозга (18,31%). При их множественности у 3 больных, они распределялись в двух и более отделах мозга. *Мкр* разной степени выраженности были выявлены в подкорковых структурах у 23 (32,4%) и в субкортикальном белом веществе височной доли головного мозга у 18 (25,4%) больных. При их множественном (>10) характере они одинаково часто встречались в подкорковых структурах (11,27%) и субкортикальном белом веществе височной доли (9,86%), у 15 больных выявлялись одновременно в оцениваемых отделах мозга. *Расширенные ПВП* как в семиовальных центрах, так и в подкорковых структурах числом >10 наблюдались практически у всех пациентов с ЦМА. Большие размеры (>2 мм) отмечались при расположении в подкорковых структурах – у 57 (80%) больных, в отличие от семиовальных центров – у 29 (40,8%) больных.

Кластерный анализ МРТ-признаков ЦМА

При проведении иерархического кластерного анализа по МРТ-признакам ЦМА были выделены две группы пациентов: группа 1 (14 пациентов, 5 ж., 9 м., ср. возраст – $59,8 \pm 6,8$) и группа 2 (57 пациентов, 53 ж., 14 м., ср. возраст – $61,0 \pm 6,8$). Все пациенты группы 1 имели стадию F3, тогда как пациенты группы 2 имели стадию F3 (16 человек), F2 (22 человека), F1 (17 человек). Из-за статистических ограничений в проведении последующих этапов кластеризации в связи с неравномерным распределением пациентов между группами, дальнейший анализ кластеров осуществлялся между пациентами стадии F3. Группы кластерного анализа были обозначены соответственно как МРТ-тип 1 и МРТ-тип 2 стадии F3. Достоверных различий по степени АГ между МРТ-типами ЦМА выявлено не было ($p > 0,05$). В 1 типе стадии F3 ЦМА по сравнению со 2 типом отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) преобладание следующих МР-признаков: выраженной перивентрикулярной ГИБВ во всех отделах полушарий мозга, стволе, подкорковых структурах; множественных лакун и Мкр во всех отделах; атрофии (Рисунок 7). Во 2 типе стадии F3 ЦМА преобладали перивентрикулярная височно-теменная или юстакортикально-глубокая ГИБВ, лакуны в белом веществе полушарий, расширенные ПВП в проекции базальных ядер при отсутствии Мкр.

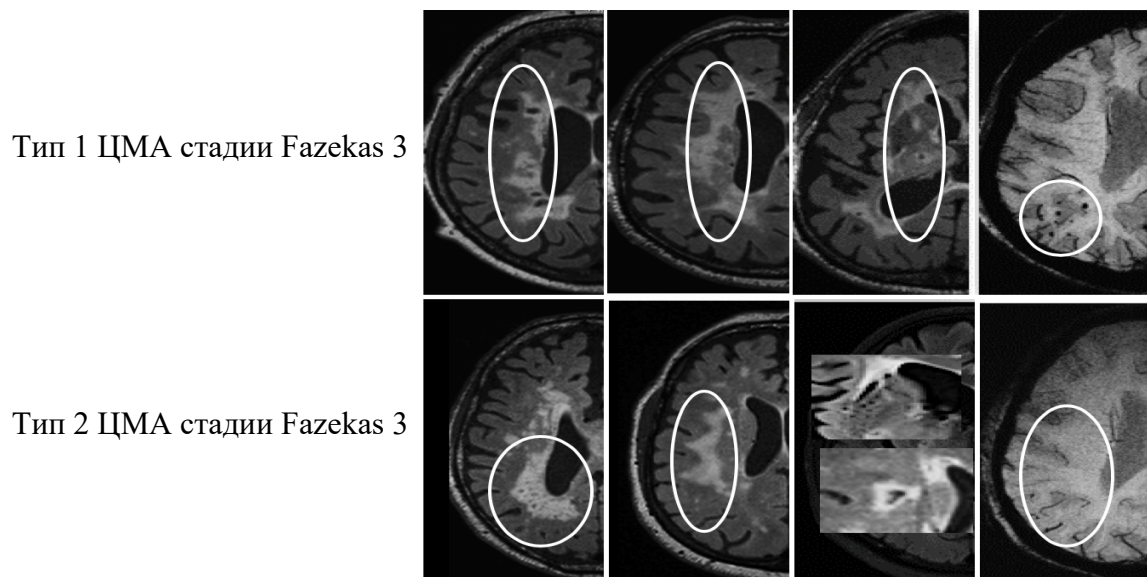


Рис. 7. МРТ-типы ЦМА на стадии Fazekas 3

Количественный анализ МРТ-признаков ЦМА. Микроструктурные изменения белого вещества головного мозга

Результаты количественных измерений (Me (Q25%; Q 75%) и Mean±SD) объема ГИБВ и объема мозга/интракраниальному объему для стадий Fazekas, микроструктуры по FA, MD в ГИБВ и НИБВ выбранных зон интереса в передней лобной, задней лобной долях и теменно-височной области представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Количественный анализ МРТ-признаков ЦМА, микроструктурных изменений в белом веществе головного мозга

Признаки	Me (Q25%; Q 75%)	Mean±SD
Объем ГИБВ (мм³):		
F1	2548,0 (1097,0; 4357,0)	3180,1±2389,9
F2	13050,0 (8839,0; 22650,0)	16629,5±10216,0
F3	34205,0 (30100,0; 44140,0)	38523,1±20057,3
Объем мозга/интракраниальный объем:		
F1	0,702 (0,68; 0,72)	0,7±0,06
F2	0,7 (0,66; 0,74)	0,7±0,05
F3	0,63 (0,61; 0,66)	0,64±0,05
MD, 10⁻³ мм²/сек:		
<i>в ГИБВ</i>		
лобная доля, передний отдел	1,39 (1,24; 1,55)	1,42±0,24
лобная доля, задний отдел	1,42 (1,28; 1,53)	1,43±0,17
теменно-височная область	1,42 (1,25; 1,6)	1,44±0,24
<i>в НИБВ</i>		
лобная доля, передний отдел	1,02 (0,96; 1,07)	1,02±0,01
лобная доля, задний отдел	1,04 (0,96; 1,12)	1,05±0,12
теменно-височная область	1 (0,92; 1,07)	1±0,11

ФА:		
<i>в ГИБВ</i>		
лобная доля, передний отдел	0,29 (0,27;0,33)	0,18±0,06
лобная доля, задний отдел	0,33 (0,29; 0,37)	0,23±0,05
теменно-височная область	0,38 (0,33; 0,45)	0,25±0,05
<i>в НИБВ</i>		
лобная доля, передний отдел	0,17 (0,14; 0,21)	0,3±0,05
лобная доля, задний отдел	0,23 (0,19; 0,25)	0,33±0,05
теменно-височная область	0,24 (0,21; 0,28)	0,39±0,01

Результаты проведенного сопоставительного анализа (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p < 0,05$) объема ГИБВ, отношения объема мозга к интракраниальному объему у пациентов с разными стадиями поражения белого вещества по Fazekas представлены в Таблице 5. Было выявлено достоверное нарастание ГИБВ ($p = 0,000$) с различиями между всеми группами, что сопровождалось снижением объема мозга к интракраниальному объему ($p = 0,000$) с различиями между группами F1 и F3 ($p = 0,001$), F2 и F3 ($p = 0,000$) и отсутствием таковых F1 и F2.

Таблица 5. Сопоставительный анализ объема ГИБВ, отношения объема мозга к интракраниальному объему у пациентов с разными стадиями поражения БВ (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p < 0,05$)

Показатель	F1 (Mean±SD)	F2 (Mean±SD)	F3 (Mean±SD)	p, ANOVA	p, post-hoc
Объем ГИБВ (мм ³)	3180,1±2389,9	16629,5±10216,0	38523,1±20057,3	0,000	F1 vs F2, $p = 0,035$ F1 vs F3, $p = 0,000$ F2 vs F3, $p = 0,000$
Объем мозга/ интракраниальный объем	0,7±0,06	0,7±,05	0,64±0,05	0,000	F1 vs F3, $p = 0,001$ F2 vs F3, $p = 0,000$

Результаты сопоставительного анализа FA, MD в НИБВ зон интереса у больных с ЦМА и в группе контроля представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Сопоставительный анализ FA и MD в НИБВ зон интереса (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA).

Показатель	ЦМА (Mean±SD)	Контроль (Mean±SD)	p
FA			
<i>Белое вещество полушарий</i>			
Лобная доля, передний отдел	0,3±0,05	0,3±0,07	0,805
Лобная доля, задний отдела	0,33±0,05	0,34±0,08	0,261
Теменно-височная область	0,39±0,1	0,42±0,11	0,223
<i>Мозолистое тело</i> , передний отдел	0,77±0,15	0,86±0,19	0,016
<i>Поясная извилина</i> , передний отдел	0,39±0,1	0,46±0,13	0,028
<i>Крючковидный пучок</i>	0,31±0,08	0,35±0,09	0,058
MD, 10⁻³ мм²/сек			
<i>Белое вещество полушарий</i>			
Лобная доля, передний отдел	1,02±0,096	0,92±0,04	0,000
Лобная доля, задний отдел	1,05±0,12	0,89±0,04	0,000
Теменно-височная область	1±0,11	0,92±0,05	0,001
<i>Мозолистое тело:</i>			
передний отдел	0,94±0,25	0,75±0,07	0,001
задний отдел	0,98±0,22	0,85±0,1	0,011
передне-средний отдел	1,36±0,32	1,13±0,17	0,002
задне-средний отдел	1,5±0,39	1,2±0,2	0,003
<i>Крючковидный пучок</i>	1,04±0,13	0,94±0,06	0,001
<i>Поясная извилина</i>			
передний отдел	1,03±0,11	0,95±0,12	0,010
средний отдел	0,92±0,12	0,84±0,08	0,002

Показатели FA в НИБВ зон интереса полушарий головного мозга между группами достоверно не отличались ($p > 0,005$), но значимое снижение FA отмечено в передних отделах мозолистого тела ($p = 0,016$), передней поясной извилине ($p = 0,028$). MD в НИБВ была достоверно выше у больных с ЦМА во всех исследуемых зонах долей мозга, мозолистого тела (передний, задний, передне-средний, задне-средний отделы), крючковидном пучке и передней поясной извилине.

Для пациентов с ЦМА дополнительно проводился сравнительный анализ показателей FA, MD при разной степени ГИБВ по Fazekas. Результаты представлены в Таблице 7. Установлено, что FA достоверно снижалась от F1 к F3 в переднем отделе лобной доли ($p = 0,037$) и в теменно-височной области ($p = 0,018$), в то время как MD достоверно нарастала в передних ($p = 0,000$), задних отделах лобных ($p = 0,011$) долей и теменно-височной ($p = 0,000$) области. Сравнительный внутригрупповой анализ FA и MD для всех зон показал достоверные различия между F1 и F3 и отсутствие таковых между F1 и F2. Различия между F2 и F3 отмечены в MD в переднем отделе лобной доли и теменно-височной области.

Таблица 7. Сопоставительный анализ FA, MD у пациентов с ЦМА при разной степени ГИБВ (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p < 0,05$)

Показатель	F1 (Mean±SD)	F2 (Mean±SD)	F3 (Mean±SD)	p, ANOVA	p, post-hoc
FA					
Лобная доля, передний отдел	0,24±0,04	0,2±0,06	0,16±0,05	0,016	F1 vs F3, p=0,037
Лобная доля, задний отдел	0,23±0,06	0,23±0,04	0,2±0,04	0,211	
Теменно-височная область	0,31±0,05	0,27±0,06	0,22±0,05	0,005	F1 vs F3, p=0,018
MD, 10⁻³ мм²/сек					
Лобная доля, передний отдел	1,09±0,16	1,32±0,17	1,52±0,23	0,000	F1 vs F3, p=0,002 F2 vs F3, p=0,023
Лобная доля, задний отдел	1,22±0,06	1,41±0,13	1,49±0,15	0,011	F1 vs F3, p=0,015
Теменно-височная область	1,3±0,01	1,29±0,17	1,594±0,21	0,000	F1 vs F3, p=0,024 F2 vs F3, p=0,000

3.3. Показатели крови, ассоциированные с поражением сосудистой стенки и мозга, у больных с ЦМА

Уровни исследованных показателей крови у больных ЦМА и в группе контроля

Проводилось исследование в крови показателей, потенциально связанных с различными механизмами повреждения сосудистой стенки и головного мозга (далее по тексту исследуемые показатели крови), свидетельствующих об иммунном воспалении, повышенной сосудистой проницаемости, регуляции гемостаза, тонуса сосудов, ангиогенеза и других. Содержание в крови показателей (Mean±SD) у больных с ЦМА и в группе контроля, а также различия между исследуемыми группами (t-критерий) приведены в Таблице 8. Достоверные различия от группы контроля были получены по более высокому содержанию у больных с ЦМА – TNF- α , TGF- β 1, креатинина. Для остальных показателей крови статистически значимых различий получено не было.

Таблица 8. Сопоставление показателей крови у больных с ЦМА и в группе контроля (t-критерий)

Показатели	ЦМА (Mean±SD), n=71	Контроль (Mean±SD), n=21	p
IL-1β, пг/мл	2,9 (±2,4)	3,2(±0,5)	0,675
IL-6, пг/мл	1,66 (±0,69)	1,9 (±0,7)	0,192
TNF-α, пг/мл	39,3 (±28,9)	25,6 (±15,5)	0,027
TGF-β1, нг/мл	4,3 (±2,5)	2,9 (±1,5)	0,000
VEGF-A, пг/мл	316,6 (±174,4)	243,4 (±180,1)	0,663
HIF-1α, нг/мл	0,61 (±0,6)	0,6 (±0,2)	0,674
20-НЕТЕ, пг/мл	204,8 (±151,4)	207,3 (±127,5)	0,917
15-НЕТЕ, пг/мл	205,6 (±135,7)	201,7 (±110,6)	0,778
sICAM-1, нг/мл	0,7 (±0,5)	0,1 (±0,3)	0,071
sVCAM-1, нг/мл	19,4 (±11,92)	18,5 (±7,95)	0,762
t-РА, нг/мл	7 (±5,57)	4,6 (±5,3)	0,060
РАI-1, нг/мл	26,2 (±10,9)	22,2 (±13,5)	0,211
bFGF, пг/мл	365,5 (±150,6)	368,1 (±139,2)	0,673
Фибриноген, г/л	3,5 (±0,7)	2,7 (±0,6)	0,354
Креатинин, мкмоль/л	86,1 (±18,5)	71,7 (±8,5)	0,03
Мочевина, ммоль/л	5,8 (±2,17)	5,7 (±1,6)	0,924

Для уточнения возможной патологической цепочки повреждения сосудистой стенки и мозга проводился расчет связей показателей крови между собой (корреляционный анализ Пирсона). Результаты проведенного анализа представлены в Таблице 9. Выявлена умеренная корреляционная зависимость TNF-α с TGF-β1, HIF-1α, bFGF, а последнего с HIF-1α. Фибриноген показал умеренную связь с t-РА, 20-НЕТЕ, 15-НЕТЕ, креатинином. Креатинин также имел умеренную связь с 20-НЕТЕ, 15-НЕТЕ. 20-НЕТЕ была связана с 15-НЕТЕ, а креатинин с мочевиной.

Таблица 9. Связь исследуемых показателей крови между собой (корреляционный анализ Пирсона, **p <0,001, *p <0,05).

	IL-6	TNF- α	TGF- β 1	VEGF-A	HIF-1 α	20-НЕТЕ	15-НЕТЕ	sICAM-1	sVCAM-1	t-PA	PAI-1	bFGF	Фибриноген	Креатинин	Мочевина
IL-1- β	-0,06	-0,04	-0,04	0,2	0,02	0,2	0,2	0,1	0,04	-0,09	0,07	0,05	-0,09	0,05	0,08
IL-6	1	-0,1	-0,1	0,1	-0,009	0,1	0,1	0,02	-0,04	0,04	-0,1	0,1	0,03	0,04	-0,18
TNF- α		1	0,49 **	0,01	0,54 **	-0,02	-0,07	-0,08	-0,09	-0,005	0,1	0,43 **	0,07	-0,1	0,07
TGF- β 1			1	0,07	0,23 **	-0,1	-0,1	0,08	0,01	-0,1	0,09	0,1	-0,09	-0,2	-0,12
VEGF-A				1	-0,06	0,06	0,05	0,2	-0,1	-0,08	-0,04	0,1	-0,1	-0,2	-0,11
HIF-1 α					1	0,1	0,09	-0,1	-0,09	-0,01	0,007	0,6 **	0,01	-0,2	-0,007
20-НЕТЕ						1	0,94 **	0,08	0,09	0,1	0,1	0,02	0,29 *	0,32 *	0,2
15-НЕТЕ							1	0,1	0,1	0,2	0,1	-0,002	0,35 **	0,33 **	0,15
sICAM-1								1	0,1	0,1	0,02	-0,09	0,02	-0,02	0,02
sVCAM-1									1	0,06	0,02	-0,2	0,07	-0,0	-0,04
t-PA										1	-0,02	0,2	0,37 **	0,2	0,08
PAI-1											1	-0,03	0,01	0,2	0,25
bFGF												1	-0,03	-0,2	0,04
Фибриноген													1	0,36 **	0,19
Креатинин														1	0,54 **

3.4. Связь факторов сосудистого риска и повреждения сосудов с клиническими и МРТ-проявлениями церебральной микроангиопатии

Связь показателей крови с особенностями АГ и иными факторами риска

Проводился сравнительный анализ уровня показателей крови с особенностями АГ однофакторным дисперсионным анализом ANOVA, а в отношении сопоставлений, показавших достоверные различия, апостериорными попарными тестами по методу Шеффе. Результаты представлены в Таблице 10. Среди всех исследованных показателей крови значимая связь с тяжестью АГ выявлена только в отношении повышения креатинина со степенью АГ ($p=0,04$) с различиями креатинина при АГ 3 степени по отношению к контролю ($p=0,03$) и АГ 1 степени ($p=0,046$). Выявлена взаимосвязь большей частоты кризов АГ с повышением 15-НЕТЕ ($p=0,03$) и креатинина ($p=0,001$), с достоверными

различиями в отношении обоих показателей при попарном сравнении групп с разной частотой кризов. Креатинин был выше в группах, где пациенты принимали 2 и более гипотензивных препарата по сравнению с группой, не получавшей лечения, при этом самый высокий уровень креатинина был в группе, принимавшей >3 препаратов.

Таблица 10. Сопоставительный анализ показателей крови с характеристиками течения АГ в группе с ЦМА (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p < 0,05$).

Характеристика АГ	15-НЕТЕ (Mean±SD)	Креатинин (Mean±SD)	Мочевина (Mean±SD)
Степень АГ:			
0	150,6±125,5	75,3±10,4	5,4±1,7
1	202,9±87,9	73,5±10,0	4,8±1,3
2	191,5±136,0	83,9±21,1	5,1±1,5
3	229,6±146,2	92,0±23,4	6,3±2,5
p, ANOVA	0,36	0,04	0,17
p, post-hoc		АГ0 vs АГ3, $p=0,03$ АГ1 vs АГ3, $p=0,046$	
Частота кризов:			
нет кризов (1)	191,8±122,0	77,5±11,2	5,3±1,5
единичные (2)	166,6±128,9	82,3±16,5	6,1±2,2
редкие (3)	173,8±114,3	86,6±14,5	5,6±1,4
частые (4)	292,8±156,3	102,5±32,2	6,5±3,1
p, ANOVA	0,03	0,001	0,3
p, post-hoc	1 vs 4, $p=0,018$ 2 vs 4, $p=0,008$ 3 vs 4, $p=0,017$	1 vs 4, $p=0,000$ 2 vs 4, $p=0,003$ 3 vs 4, $p=0,02$	
Схема лечения:			
не принимает (1)	163,4±123,2	74,9±11,0	5,04±1,3
монотерапия (2)	183,4±118,8	82,7±19,5	4,5±1,3
два препарата (3)	210,4±148,0	89,781±17,8	6,3±2,1
три препарата (4)	255,8±138,7	95,2±36,1	7,1±3,4
более трех (5)	283,3±149,2	103,5±33,8	7,9±1,9
p, ANOVA	0,33	0,04	0,004
p, post-hoc		3 vs 1, $p=0,02$ 4 vs 1, $p=0,02$ 5 vs 1, $p=0,02$	3 vs 1, $p=0,05$ 4 vs 1, $p=0,02$ 5 vs 1, $p=0,01$

Методом множественного линейного регрессионного анализа проводилась оценка влияния эпидемиологических данных, АГ и иных факторов риска на каждый из исследуемых показателей крови. В результате проведенного анализа с пошаговым подбором модели достоверных данных о влиянии факторов риска на исследуемые показатели крови получено не было.

Связь показателей крови с МРТ-признаками ЦМА

Проводилось уточнение влияния изменений в каждом из исследуемых показателей крови на выраженность МРТ-признаков ЦМА.

ГИБВ. При сопоставлении показателей крови с выраженностью ГИБВ по шкале Fazekas использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а для сравнений, показавших достоверные различия, апостериорные попарные тесты по методу Шеффе. Сопоставление показателей крови между кластерами Fazekas 3 проводилось t-критерием. Результаты представлены в Таблице 11.

Таблица 11. Сопоставительный анализ показателей крови с разной степенью ГИБВ (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p < 0,05$), МРТ-типами ЦМА Fazekas 3 (t-критерий).

Показатель (Mean±SD)	ГИБВ				Типы ЦМА F3	
	Контроль n=21	F1 n=17	F2 n=24	F3 n=30	Тип 1 n=14	Тип 2 n=16
IL-1β пг/мл	3,2±0,5	3,9±4,8	2,5±0,5	2,7±0,5	2,6±0,4	2,8±0,5
	p=0,151				p=0,299	
IL-6 пг/мл	1,9±0,7	1,72±1,2	1,6±0,5	1,7±0,4	1,6±0,4	1,7±0,5
	p=0,546				p=0,56	
TNF-α пг/мл	25,6±15,5	42,4±31	36,1±31,7	40,2±25,9	30,4±12,8	56,2±35,8
	p=0,189				p=0,016	
bFGF пг/мл	368,2±139,2	381,8±150	350,8±119	368,2±175	313±158,5	428±173,7
	p=0,93				p=0,069	
TGF-β1 нг/мл	2,9±1,5	4,3±2,5	4,3±2,3	4,4±2,8	3,7±2,4	4,96±3,1
	p=0,109				p=0,234	
VEGF-A пг/мл	316,6±174,4	337,9±224,9	231,1±176,8	199,8±138	145,2±95,1	247,0±154,4
p, ANOVA	p=0,025				p=0,042	
p, post-hoc	F0 vs F3, p=0,021; F1 vs F3, p=0,011					
HIF-1α нг/мл	0,59±0,15	0,8±0,5	0,5±0,3	0,6±0,4	0,5±0,22	0,7±0,4
	p=0,554				p=0,076	
20-НЕТЕ пг/мл	207,3±126,5	258,4±162,2	138,1±117,1	227,7±155	202,1±153,8	207,5±163
p, ANOVA	p=0,041				p=0,927	
p, post-hoc	F1 vs F2, p=0,009; F2 vs F3, p=0,023					
15-НЕТЕ пг/мл	201,7±110,6	240,2±138,4	146,3±99,1	233,3±149,5	198,8±132,1	224,8±164,1
	p=0,051				p=0,64	
sICAM-1 нг/мл	0,1±0,3	0,9±0,3	0,7±0,4	0,8±0,6	0,8±0,7	0,7±0,6
	p=0,176				p=0,798	
sVCAM-1 нг/мл	18,5±7,9	18,1±9,5	14,9±8,3	23,5±14,1	22,3±15,3	23,5±14,4
p, ANOVA	p=0,045				p=0,837	
p, post-hoc	F2 vs F3, p=0,006					
t-PA нг/мл	4,6±3,3	3,5±2,6	5,6±4,6	9,9±5,8	14,4±4,3	10,6±6,7
p, ANOVA	p=0,000				p=0,546	
p, post-hoc	F0 vs F3, p=0,000; F1 vs F3, p=0,000; F2 vs F3, p=0,002					
PAI-1 нг/мл	22,2±13,5	28,4±8,3	22,7±10,1	27,8±12,4	29,7±12,6	27,8±12,4
	p=0,15				p=0,683	
Фибриноген г/л	2,7±0,6	2,9±0,6	3,4±0,8	3,8±0,8	3,9±0,9	3,80±0,6
p, ANOVA	p=0,004				p=0,802	
p, post-hoc	F0 vs F3, p=0,044; F1 vs F3, p=0,002; F2 vs F3, p=0,031					
Креатинин мкмоль/л	71,7±8,5	83,2±14,4	79,8±12,6	92,3±26,9	102,2±35	84,7±13,1
	p=0,069				p=0,040	
Мочевина ммоль/л	5,1±1,3	6,4±2,5	5,3±1,4	6±2,5	7,3±2,9	5,3±1,6
	p=0,361				p=0,012	

Установлено влияние на выраженность ГИБВ уровня VEGF-A ($p=0,025$), 20-НЕТЕ ($p=0,041$), sVCAM-1 ($p=0,045$), t-РА ($p=0,000$), фибриногена ($p=0,004$). Статистически значимые межгрупповые различия включали снижение VEGF-A в Fazekas 3 по сравнению с контролем (F0) и F1; снижение 20-НЕТЕ в F2 по сравнению с F1 и его повышение в F3 по сравнению с F2; повышение t-РА и фибриногена в F3 по сравнению с F0-F2; повышение sVCAM-1 в F3 по сравнению с F2 (Рисунок 8). Для выделенных при кластерном анализе МРТ-типов ЦМА получены значимые различия в показателях крови – для первого типа – повышение креатинина и мочевины, снижения VEGF-A, второго – повышения TNF- α (Рисунок 9).

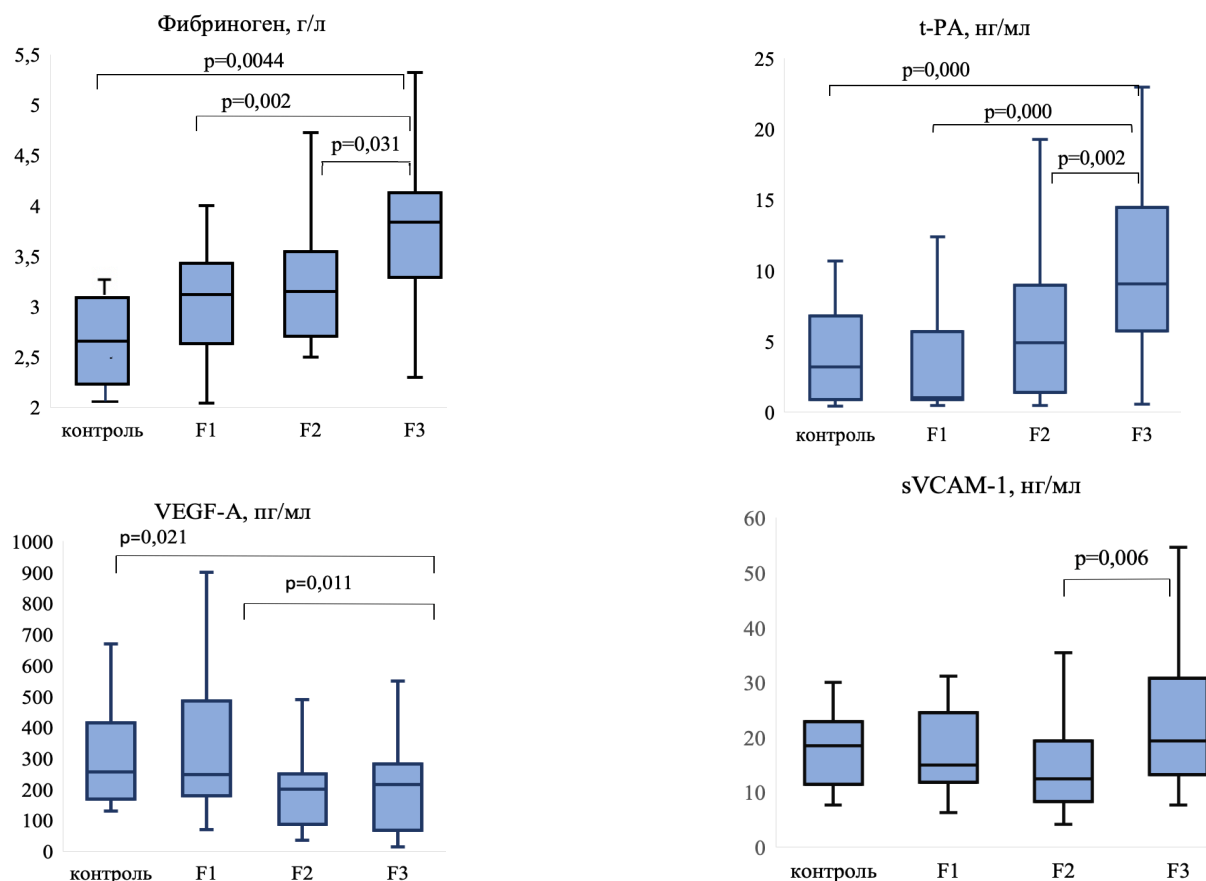


Рис.8. Связь уровней VEGF-A, фибриногена, t-РА, sVCAM-1 с выраженностью ГИБВ.

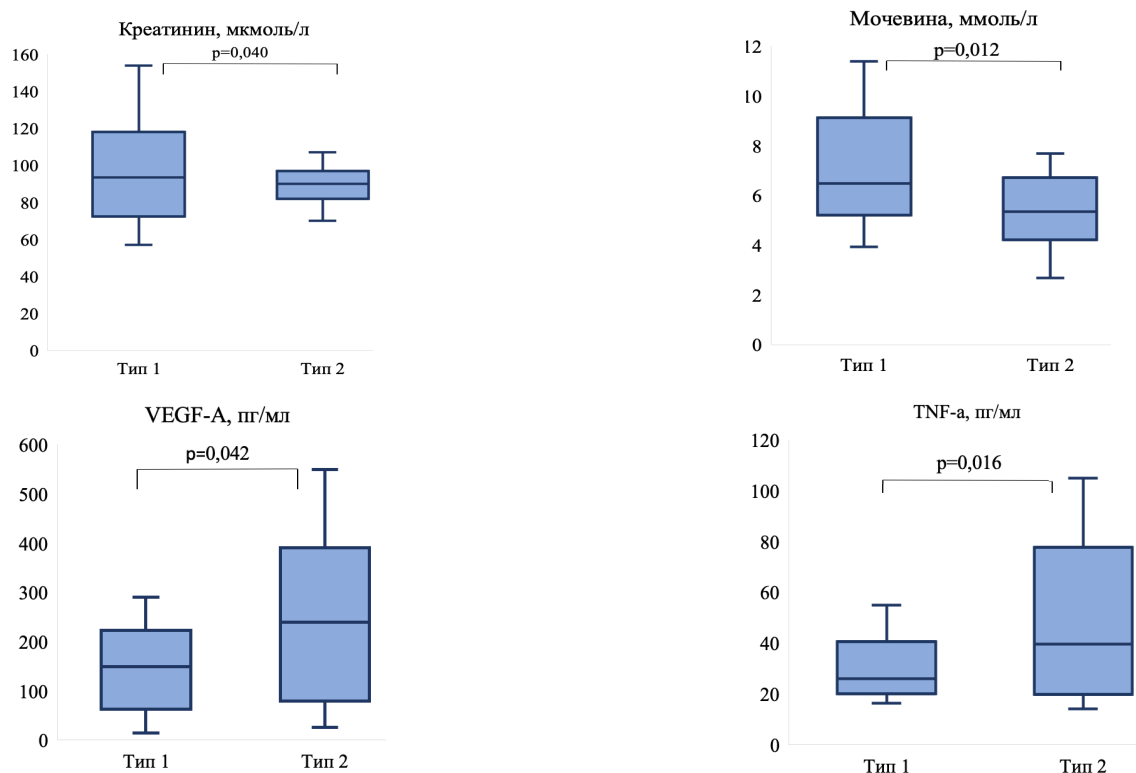


Рис.9. Связь уровня креатинина, мочевины, VEGF-A, TNF- α с МРТ-типами ЦМА стадии F3.

Лакуны. При сопоставлении показателей крови с числом лакун использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а в отношении сопоставлений, показавших достоверные различия, апостериорные попарные тесты по методу Шеффе (Таблица 12). Установлено влияние на число лакун в белом веществе полушарий головного мозга уровня VEGF-A ($p=0,009$), фибриногена ($p=0,023$), креатинина ($p=0,011$). Статистически значимые межгрупповые различия включали снижение VEGF-A при числе лакун <5 и >10 по сравнению с их отсутствием; повышение фибриногена и креатинина для формирования >10 лакун по сравнению с их отсутствием (Рисунок 10). Установлено влияние на число лакун в подкорковых структурах головного мозга уровня sVCAM-1 ($p=0,002$), фибриногена ($p=0,000$), креатинина ($p=0,004$). Статистически значимые межгрупповые различия включали повышение sVCAM-1 при числе лакун <5 по сравнению с их отсутствием и числе лакун >10 ; повышение фибриногена и креатинина при числе лакун 5-10 и >10 по сравнению с их отсутствием и в группе 5-10 по сравнению <5 (Рисунок 11).

Таблица 12. Сопоставительный анализ показателей крови с лакунами (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p < 0,05$).

Показатель	Лакуны в БВ				Лакуны в подкорковых структурах			
	нет	<5	5-10	>10	нет	<5	5-10	>10
IL-1-β пг/мл	3,1±3,4	2,9±0,6	2,6±0,4	2,5±0,4	3,1±3,2	2,8±0,55	2,5±0,47	2,7±0,37
	p=0,895				p=0,928			
IL-6 пг/мл	1,8±0,9	1,5±0,3	1,7±0,8	1,6±0,4	1,7±0,8	1,6±0,4	1,6±0,39	1,6±0,6
	p=0,615				p=0,935			
TNF-α пг/мл	40,6±30,5	45±38	23,6±8	31,3±14,2	39,7±31,6	43,7±31,4	28,9±11,8	32,8±18,8
	p=0,402				p=0,730			
bFGF пг/мл	390,4±155,2	375,8±137	247±45,6	289,2±125,6	375,6±134,9	357,2±217,6	338,3±145,9	280,6±114,1
	p=0,052				p=0,372			
TGF-β1 нг/мл	4,80±2,6	4,4±2,9	3±1,4	3,8±2,4	4,5±2,4	5,5±3,3	3,2±1,4	3,5±2,3
	p=0,292				p=0,193			
VEGF-A нг/мл	308,4±202,8	178,4±114,1	213,7±163,6	135,9±87,8	280,7±199,4	187,9±175,1	150,8±76,6	199±109,3
p, ANOVA	p=0,009				p=0,178			
p, post-hoc	нет лакун vs <5, p=0,024; нет лакун vs >10, p=0,002							
HIF-1α нг/мл	0,7±0,8	0,6±0,4	0,4±0,09	0,4±0,2	0,7±0,3	0,7±0,5	0,5±0,1	0,5±0,2
	p=0,503				p=0,802			
20-НЕТЕ пг/мл	210,4±159,2	192,9±134,3	210±161,6	215,9±160,8	190,3±146	218,3±178,6	248,8±168	252,6±153
	p=0,984				p=0,624			
15-НЕТЕ пг/мл	213,8±142,4	195,6±125,8	202±171,1	209,5±135	192±122	236,2±195,6	233,8±140,3	239±146,9
	p=0,963				p=0,67			
sICAM-1 нг/мл	0,7±0,5	0,6±0,3	0,7±0,2	0,9±0,7	0,7±0,3	1,1±0,9	0,6±0,3	0,8±0,6
	p=0,672				p=0,093			
sVCAM-1 нг/мл	17,9±11,2	19,8±12,5	18,4±10,4	24,5±15,2	17,3±9,1	32,2 ±19	24,6±9,8	13,8±9,2
p, ANOVA	p=0,448				p=0,002			
p, post-hoc					нет лакун vs <5, p=0,001; <5 vs >10, p=0,001			
t-PA нг/мл	5,2±5,0	7,9±5,5	7±4,9	9,7±4,7	5,6±5,4	7,7±4,7	11,3±4,3	7,9±5,1
	p=0,051				p=0,069			
PAI-1 нг/мл	25,2±10,3	28,5±11,82	22,8±5,9	32,2±11,8	25,5±11	27,3±7,4	30,4±12,6	31,3±11,8
	p=0,175				p=0,442			
Фибриноген г/л	3,3±0,6	3,6±0,9	3,5±0,6	4±0,9	3,2±0,6	3,7±0,6	4,4±0,9	3,9±1,1
p, ANOVA	p=0,023				p=0,000			
p, post-hoc	нет лакун vs >10, p=0,002				нет лакун vs 5-10, p=0,000; нет лакун vs >10, p=0,012; <5 vs 5-10, p=0,018			
Креатинин мкмоль/л	79±11,5	89,6±17,5	103,5±19	95,5±34,7	81,4±15,1	83,8±15,4	96,7±43,3	106,7±17,9
p, ANOVA	p=0,011				p=0,004			
p, post-hoc	нет vs 5-10, p=0,01; нет vs >10, p=0,008				нет vs 5-10, p=0,048; нет vs >10, p=0,001; <5 vs >10, p=0,019			
Мочевина ммоль/л	5,4±1,9	6,1±2,0	4,9±1,2	6,9±2,7	5,4±1,8	5,9±1,4	7,1±3,3	6,9±2,7
	p=0,08				p=0,068			

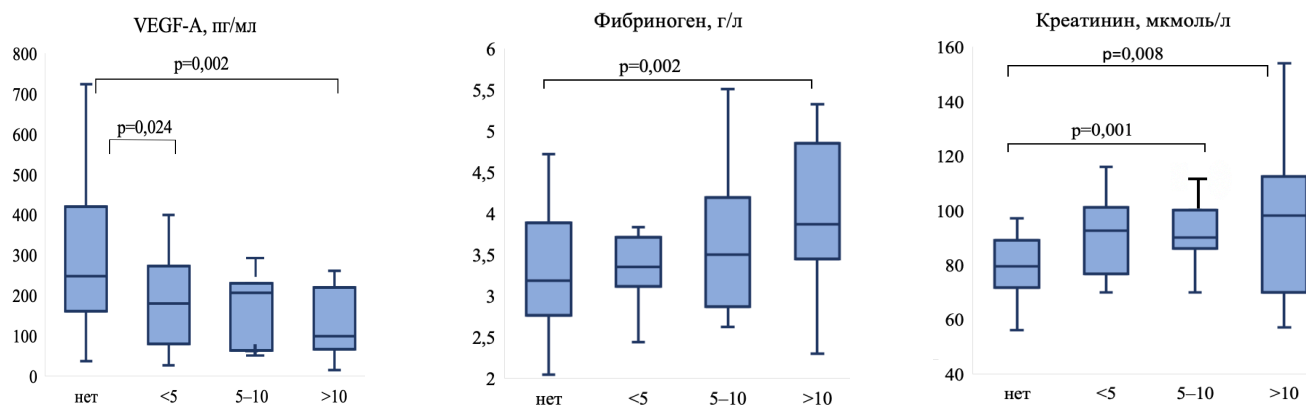


Рис. 10. Связь VEGF-A, фибриногена и креатинина с числом лакун в белом веществе.

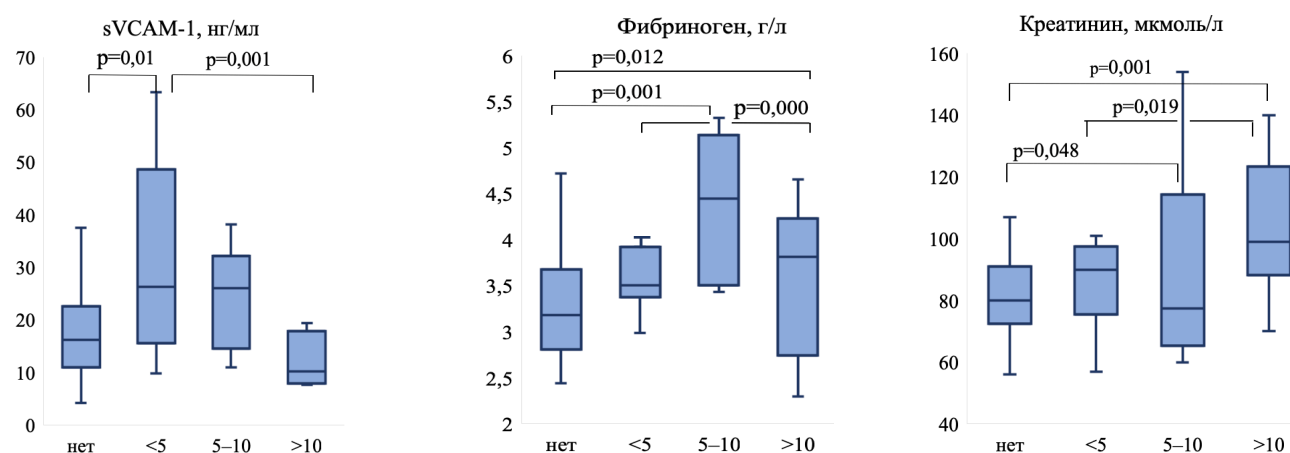


Рис. 11. Связь уровня sVCAM-1, фибриногена и креатинина с числом лакун в подкорковых структурах.

Мкр. Результаты сопоставительного анализа показателей крови с Мкр представлены в Таблице 13. Среди исследованных показателей значимость для развития Мкр в подкорковых структурах показали фибриноген ($p=0,03$), креатинин ($p=0,001$) и мочевина ($p=0,039$). Статистически значимые межгрупповые различия включали повышение фибриногена в группе с числом Мкр <5 и >10 по сравнению с их отсутствием; повышение креатинина и мочевины при числе Мкр >10 по сравнению с их отсутствием и >10 по сравнению с <5 (Рисунок 12). Для развития Мкр в височной доле значимыми оказались уровни TGF- $\beta 1$ ($p=0,039$), креатинина ($p=0,002$) и мочевины ($p=0,008$). Статистически значимые межгрупповые различия включали снижение TGF- $\beta 1$ в группе с числом Мкр <5 , повышение креатинина и

мочевины при $M_{кр} > 10$ по сравнению с их отсутствием и креатинина при $M_{кр} > 10$ по сравнению с < 5 (Рисунок 13).

Таблица 13. Сопоставительный анализ показателей крови с МКР (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p < 0,05$)

Показатель (Mean±SD)	Микрокровоизлияния подкорковые				Микрокровоизлияния в височной доле			
	нет	до 5	5-10	>10	нет	до 5	5-10	>10
IL-1β пг/мл	3,04±3,0	2,7±0,4	2,8±0,2	2,5±0,4	3±2,8	2,6±0,4	2,5±0,2	2,6±0,3
	p=0,927				p=0,935			
IL-6 пг/мл	1,7±0,8	1,6±0,5	1,7±0,5	1,5±0,4	1,7±0,5	1,4±0,3	1,5±0,1	1,7±0,5
	p=0,875				p=0,696			
TNF-α пг/мл	40,2±30,7	37,1±20,9	30±14,2	26,6±9	39,4±30,5	40,3±23,4	36,8±25,8	29,6±14
	p=0,551				p=0,857			
bFGF, пг/мл	378,2±146	293,5±90,6	330±167,2	329,4±138,9	370,4±145	333,3±196,2	242,5±60,1	356,4±146,2
	p=0,332				p=0,609			
TGF-β1 нг/мл	4,6±2,51	4,8±2,9	3,2±1,7	3±1,8	4,8±2,6	2,3±0,4	5,6±5,1	3,8±2
p, ANOVA	p=0,242				p=0,039			
p, post hoc					нет vs >5, p=0,006			
VEGF-A пг/мл	264,9±196,3	204,6±165,2	158,8±113,5	187,5±66,7	262,2±195,9	219,1±145,8	118,5±128	183,0±101,7
	p=0,395				p=0,498			
HIF-1α нг/мл	0,7±0,6	0,4±0,1	0,5±0,2	0,5±0,2	0,6±0,7	0,5±0,3	0,4±0,2	0,5±0,2
	p=0,633				p=0,902			
20-НЕТЕ пг/мл	185,5±149,8	211,5±169,1	211,6±185,9	291,9±127,7	192,2±148,7	266,3±168,3	235±204,1	208,7±137,3
	p=0,349				p=0,602			
15-НЕТЕ пг/мл	195,9±133,1	204±158,02	208,8±163,9	269,3±135,5	198,6±135,2	239,7±141,9	292,5±293,5	204±122,2
	p=0,596				p=0,67			
sICAM-1 нг/мл	0,7±0,5	0,7±0,2	1,2±1,1	0,6±0,4	0,7±0,4	0,6±0,3	0,8±0,2	0,9±0,4
	p=0,189				p=0,52			
sVCAM-1 нг/мл	18,1±11,2	23,5±14,7	21,6±16,5	20,2±12,0	18,2±11,1	24±9,5	37±25	17,3±14,6
	p=0,643				p=0,094			
t-PA нг/мл	5,8±5	9,2±8	9,04±2,7	10,3±5,5	6,2±5,5	10,01±5,1	7,4±9,7	9,5±4,9
	p=0,071				p=0,16			
PAI-1 нг/мл	26,6±10,5	23,8±13	27,6±9,7	26,0±13,7	26,0±10,3	23,4±14,5	25,8±13,3	31,0±12,0
	p=0,917				p=0,6			
Фибриноген г/л	3,3±0,7	4±1,04	4±0,5	3,8±1,04	3,4±0,8	3,5±0,9	3,5±0,7	3,9±0,9
p, ANOVA	p=0,03				p=0,385			
p, post hoc	нет vs <5, p=0,029; нет vs >10, p=0,047							
Креатинин мкмоль/л	80,9±13,3	88,5±9,8	90±22,2	103,8±35,7	81,2±13,6	91,8±21,1	112±15,6	104,6±41,1
p, ANOVA	p=0,001				p=0,002			
p, post hoc	нет vs >10, p=0,000; <5 vs >10, p=0,026				нет vs 5-10, p=0,037; нет vs >10, p=0,001			
Мочевина ммоль/л	5,6±1,8	4,9±1,5	7,06±3,2	7,1±3,2	5,4±1,7	6,3±1,8	4,7±2,1	7,6±2,8
p, ANOVA	p=0,039				p=0,008			
p, post hoc	нет vs >10, p=0,023; <5 vs >10, p=0,02				нет vs >10, p=0,001			

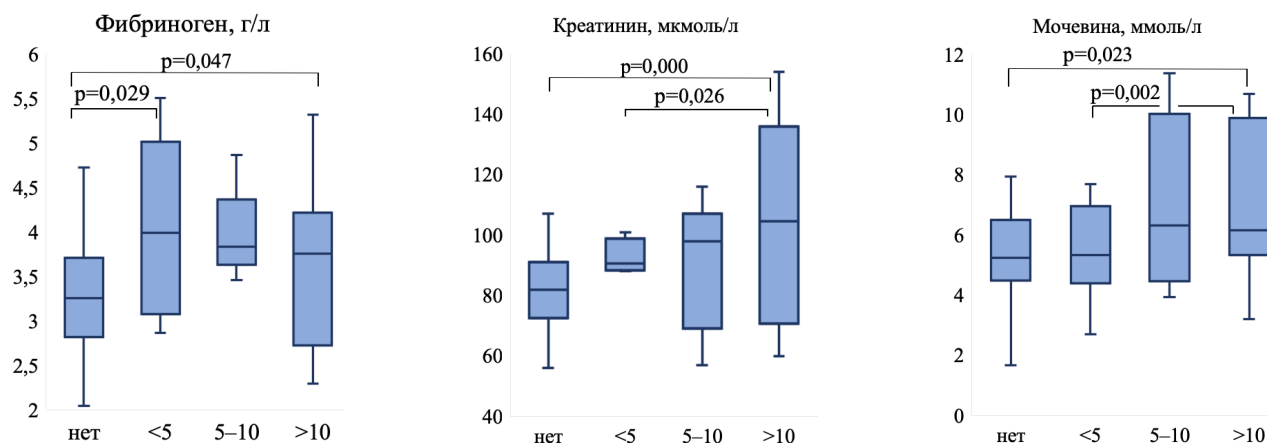


Рис.12. Связь фибриногена, креатинина и мочевины с числом микрокровоизлияний в подкорковых структурах.



Рис.13. Связь креатинина и мочевины с числом микрокровоизлияний в белом веществе.

ПВП. Проводилось сопоставление показателей крови с величиной ПВП в семиовальном центре и в подкорковых структурах (Таблица 14). Установлено влияние на величину ПВП в семиовальном центре уровней sVCAM-1 ($p=0,015$) и t-PA ($p=0,008$). Статистически значимые межгрупповые различия включали повышение уровня t-PA в группе с ПВП 2 мм по сравнению с 1 мм. Установлено влияние на величину подкорковых ПВП уровней VEGF-A (0,000), t-PA ($p=0,002$), фибриногена ($p=0,014$). Статистически значимые различия включали снижение уровня VEGF-A в группе с ПВП 2 мм и 3 мм по сравнению с 1 мм, а также 2 мм по сравнению с 4 мм; повышение уровня t-PA и фибриногена при ПВП 3 мм и 4 мм по сравнению с 1 мм, 4 мм по сравнению с 2 мм. (Рисунок 14).

Таблица 14. Сопоставительный анализ показателей крови с расширенными ПВП (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p < 0,05$).

Показатель (Mean±SD)	Семиовальные ПВП				Подкорковые ПВП			
	нет	1 мм	2 мм	3мм	1 мм	2 мм	3 мм	4 мм и >
IL-1-β пг/мл	2,3±0,4	3,1±3,0	2,7±0,6	2,6±0,2	4,2±5,5	2,6±0,5	2,9±0,5	2,7± 0,5
	p=0,915				p=0,224			
IL-6 пг/мл	1,5±0,4	1,7±0,8	1,6±0,4	1,5±0,1	1,8±1,2	1,7±0,6	1,5±0,4	1,6±0,5
	p=0,792				p=0,724			
TNF-α пг/мл	20±7,1	40,7±32	32,4±22,1	74±7,9	40,5±30,9	35,1±28,9	39,6±23	43,9±28,1
	p=0,064				p=0,686			
bFGF пг/мг	352,5±81,3	375,5±140,4	334,8±148,8	395±249,7	393,1±157,5	337,2±129,1	355,8±157,5	451,5±186,4
	p=0,714				p=0,264			
TGF-β1 нг/мл	5,1±3,0	4,6±2,4	4,2±2,8	2,4±0,3	5,0±2,7	4,5±2,6	3,6±2,1	3,7±2,8
	p=0,519				p=0,469			
<i>VEGF-A нг/мл</i>	140,5±94,1	290,7±209	177±121,2	298,3±98,8	465,3±234,6	169,8±116,1	106,9±94,6	328,3±144,3
p, ANOVA	p=0,070				p=0,000			
p, post-hoc					1 мм vs 2 мм, p=0,000; 1мм vs 3мм, p=0,000 2мм vs 4мм, p=0,015			
HIF-1α нг/мл	0,5±0,4	0,6±0,8	0,6±0,4	0,6±0,4	0,5±0,3	0,6±0,8	0,5±0,2	0,8±0,4
	p=0,976				p=0,865			
20-НЕТЕ пг/мл	198±130,1	215,8±151,8	180,4±149,2	272,3±220,9	216,2±151,9	178±145,2	285,9±164,2	190,5±154,3
	p=0,7				p=0,193			
15-НЕТЕ пг/мл	180±42,4	212,4±130	195,3±151,4	259,3±177	224,7±126,3	177,8±121,4	289,6±171,4	194,8±142
	p=0,863				p=0,091			
sICAM-1 нг/мл	0,8±0,3	0,7±0,5	0,8±0,6	0,4±0,2	0,9±0,4	0,6±0,3	0,9±0,9	0,9±0,7
	p=0,63				p=0,122			
<i>sVCAM-1 нг/мл</i>	13,7±3,8	18,1±15,9	25,4±15	18,3±11,3	17,6±5,5	19,4±12,7	21,9±15,8	18,4±9,2
p, ANOVA	p=0,015				p=0,857			
p, post-hoc	1 мм vs 2 мм, p=0,002							
<i>t-PA нг/мл</i>	9,1±5,3	5,03±4,3	9,5±5,7	10,2±9,6	3,5±4	6,7±5,1	9,2±5,4	12,7±6,9
p, ANOVA	p=0,008				p=0,002			
p, post-hoc	1 мм vs 2 мм, p=0,001				1 мм vs 3 мм, p=0,007; 1 vs 4 мм, p=0,004 2 мм vs 4мм, p=0,009			
PAI-1 нг/мл	19,9±4,8	25,7±10,9	27,02±10,5	29± 21,4	26,8±10	26,5±10,1	27±14,6	20,7±12,1
	p=0,791				p=0,539			
Фибриноген г/л	3,2±0,6	3,5±0,8	3,6±0,9	3,5±0,5	3,1±0,6	3,5±0,8	3,7±0,8	4,3±0,7
p, ANOVA	p=0,712				p=0,014			
p, post-hoc					1мм vs 3 мм, p=0,047; 1 мм vs 4 мм, p=0,002 2 мм vs 4 мм, p=0,014			
Креатинин мкмоль/л	71±15,6	86,9±25,4	87,7±18	81,3±11,2	77±11,4	86±24,1	97±22,6	85,7±8,7
	p=0,738				p=0,09			
Мочевина ммоль/л	4,9±1,04	6,3±2,4	5,3±2	5,8±1,4	5,7±1,4	5,8±2,2	6,4±2,9	5,3±1,5
	p=0,256				p=0,654			

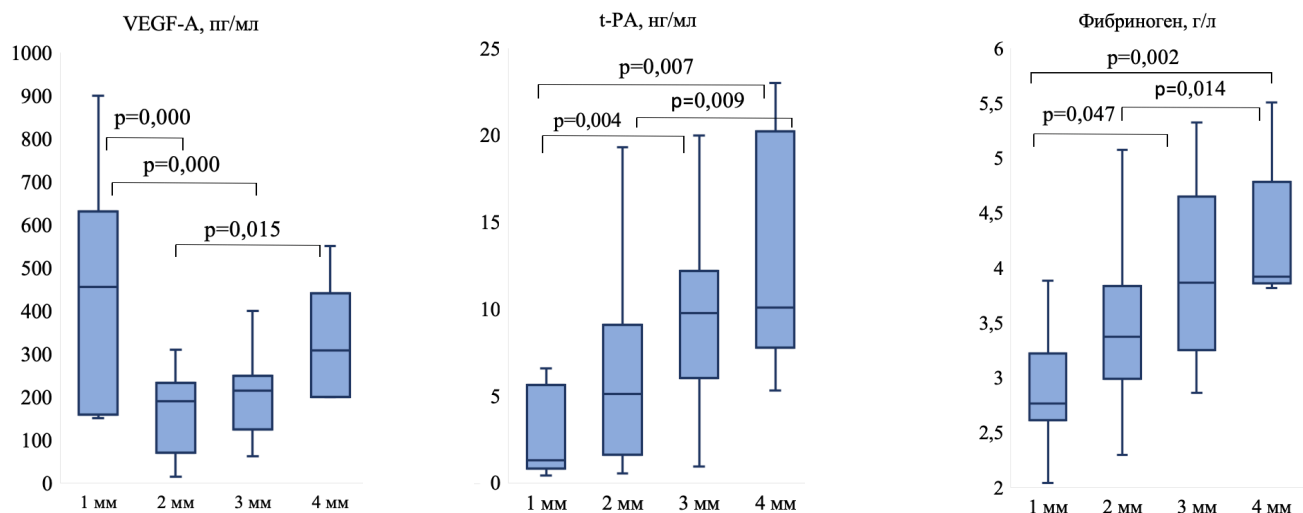


Рис.14. Связь уровня VEGF-A, t-PA, фибриногена с размерами ПВП в подкорковых структурах.

Проведенный сопоставительный анализ ANOVA между показателями крови и МРТ-признаками с групповым (категориальным) делением, был дополнен уточняющим сопоставлением показателей крови с абсолютными значениями объема ГИБВ, определяющего ее выраженность, и количеством Мкр в белом веществе височной доли методом корреляционного анализа Пирсона. Установлено, что уровень VEGF-A отрицательно связан с объемом ГИБВ ($R=-0,357$, $p=0,008$), что согласуется с представленными выше результатами ANOVA – снижением VEGF-A на стадии F3. Для sVCAM-1, t-PA, фибриногена, креатинина, мочевины установлена умеренная прямая связь с объемом ГИБВ ($R=0,301$, $p=0,034$; $R=0,289$, $p=0,289$; $R=0,383$, $p=0,004$; $R=0,323$, $p=0,014$, соответственно). Для мочевины выявлена умеренная прямая связь с МКр в височной доле ($R=0,310$, $p=0,016$).

Связь показателей крови с МРТ-микроструктурными изменениями головного мозга

Уточнялась взаимосвязь показателей крови с МРТ-микроструктурными изменениями в зонах интереса головного мозга по показателям ДТ-МРТ – FA, MD методом корреляционного анализа Пирсона. Достоверные умеренные и слабые взаимосвязи показателей крови, FA и MD в зонах интереса представлены в Таблицах 15, 16.

Таблица 15. Взаимосвязь показателей крови и FA в зонах интереса (корреляционный анализ Пирсона, $p^{**}<0,01$).

	П-6	VEGF-A	sVCAM-I	t-PA	Фибриноген	Креатинин
Лобная доля, передний отдел (НИБВ)	0,112	-0,042	-0,091	-0,257	-0,268**	-0,165
Теменно-височная область (НИБВ)	-0,090	0,152	-0,347**	-0,318**	-0,203	-0,166
Лобная доля, передний отдел (ГИБВ)	-0,343*	-0,109	-0,108	-0,310*	-0,007	0,136
Мозолистое тело задний отдел	-0,008	0,292**	-0,180	-0,302**	-0,128	-0,048
Мозолистое тело передне-средний отдел	0,056	0,144	-0,141	-0,485**	-0,126	-0,199
Мозолистое тело задне-средний отдел	-0,005	0,139	0,037	-0,322**	-0,403**	-0,305**
Крючковидный пучок	0,169	0,237	0,031	-0,258	-0,208	-0,276**
Поясная извилина передний отдел	0,098	0,055	-0,026	-0,287**	-0,061	-0,010
Поясная извилина средний отдел	-0,079	0,160	-0,117	-0,327**	-0,336**	-0,134
Хвост гиппокампа	0,189	0,307**	-0,178	-0,109	-0,105	0,012

Значимая связь в ГИБВ установлена только между снижением FA в передней лобной доле с повышением t-PA ($R=-0,310$, $p<0,01$). Статистически значимые различия получены в отношении взаимосвязи в НИБВ снижения FA в переднем отделе лобной доли с повышением фибриногена ($R=-0,268$) и теменно-височной области с повышением t-PA ($R=-0,318$). Статистически значимые различия получены в НИБВ в отношении взаимосвязи повышения MD в НИБВ в переднем отделе лобной доли с повышением t-PA ($R=0,276$) и креатинина ($R=0,302$); задней лобной области – с повышением t-PA ($R=0,388$), креатинина ($R=0,334$) и фибриногена ($R=0,267$); височно-теменной области – с повышением t-PA ($R=0,428$) и креатинина ($R=0,404$). Статистически значимые различия получены в отношении взаимосвязи снижения FA в областях исследования мозолистого тела: переднесреднего – с повышением t-PA ($R=-0,485$), заднесреднего – с повышением t-PA ($R=-0,322$), фибриногена ($R=-0,403$) и креатинина ($R=-0,305$), заднего – с повышением t-PA ($R=-0,302$). Повышение FA в задних отделах мозолистого тела и гиппокампе ассоциировалось с повышением VEGF-A ($R=0,292$; $R=0,307$, соответственно). Статистически значимые различия получены в отношении

взаимосвязи повышения MD в переднесредней ($R=0,384$) и заднесредней областях исследования ($R=0,408$) с повышением t-PA. Статистически значимые различия получены в отношении взаимосвязи снижения FA в областях исследования поясной извилины: передней – с повышением t-PA ($R=-0,287$), средней – с повышением t-PA ($R=-0,327$), фибриногена ($R=-0,336$). Статистически значимые различия получены в отношении взаимосвязи повышения MD в передней и задней областях исследования с повышением sVCAM-1 ($R=0,300$, $R=0,335$, соответственно), в средней и задней областях исследования – с повышением t-PA ($R=0,440$, $R=0,455$, соответственно). В отношении иных показателей крови выявлены единичные корреляции: IL-6 – обратная с FA в ГИБВ переднего отдела лобной доли, sVCAM-1 – обратная с FA НИБВ теменно-височной области, bFGF с MD в ГИБВ заднего отдела лобной доли, фибриноген с MD в НИБВ заднего отдела лобной доли.

Таблица 16. Взаимосвязь показателей крови и MD в зонах интереса (корреляционный анализ Пирсона, $p^{**}<0,01$).

	TNF- α	ИИФ-1 α	sVCAM-1	t-PA	bFGF	Фибриноген	Креатинин
Лобная доля, передний отдел (НИБВ)	-0,006	-0,090	0,150	0,276 **	-0,153	0,229	0,302 **
Лобная доля, задний отдел (НИБВ)	-0,070	-0,044	0,067	0,388 **	-0,115	0,267 **	0,334 **
Теменно-височная область (НИБВ)	0,101	0,002	0,055	0,428 **	-0,002	0,184	0,404 **
Лобная доля, задний отдел (ГИБВ)	0,331	0,450 **	-0,141	0,232	0,407 **	-0,105	-0,101
Височно-теменная область (ГИБВ)	0,330 **	0,060	0,162	0,294	0,182	0,117	0,130
Мозолистое тело переднесредний отдел	0,153	0,001	0,096	0,384 **	0,093	0,023	0,179
Мозолистое тело заднесредний отдел	0,008	-0,086	-0,113	0,408 **	0,075	0,215	0,174
Поясная извилина передний отдел	0,002	-0,079	0,300 **	0,165	-0,014	0,176	0,061
Поясная извилина средний отдел	0,029	-0,043	0,014	0,440 **	-0,069	0,254	0,282 **
Поясная извилина задний отдел	-0,041	-0,238	0,335 **	0,455 **	-0,191	0,093	0,083

Связь показателей крови с когнитивными и психоэмоциональными нарушениями

Уточнение влияния изменений в показателях крови на тяжесть КР проводилось методом однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Результаты представлены в Таблице 17. Выявлена значимая связь уровня t-РА с КР ($p=0,032$). При проведении апостериорных попарных тестов по методу Шеффе установлено, что t-РА был выше в группе УКР по сравнению с группами нормы и СубКР. Обращало внимание близкое к уровню значимости влияние VEGF-A ($p=0,051$), TNF- α ($p=0,07$) и TGF- β 1 ($p=0,07$) на тяжесть КР.

Таблица 17. Сопоставительный анализ показателей крови с разной тяжестью КР (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p<0,05$).

	Деменция n=12 (Mean \pm SD)	УКР n=30 (Mean \pm SD)	СубКР n=29 (Mean \pm SD)	Контроль n=19 (Mean \pm SD)	p
IL-1- β пг/мл	2,4 \pm 0,4	2,7 \pm 0,5	3,3 \pm 3,7	3,2 \pm 0,5	0,508
IL-6 пг/мл	1,5 \pm 0,41	1,7 \pm 0,6	1,7 \pm 0,9	1,8 \pm 0,7	0,282
TNF- α пг/мл	38,8 \pm 22,6	34,5 \pm 23,7	45,14 \pm 35,0	24,4 \pm 15,18	0,07
TGF- β 1 нг/мл	4,9 \pm 2,8	4,1 \pm 2,1	4,3 \pm 2,8	2,9 \pm 1,5	0,07
VEGF-A пг/мл	192,6 \pm 141,2	290,5 \pm 218,6	210,3 \pm 136,5	325,9 \pm 173,5	0,051
HIF-1 α нг/мл	0,5 \pm 0,3	0,5 \pm 0,2	0,8 \pm 0,9	0,6 \pm 0,1	0,26
20-НЕТЕ пг/мл	206,8 \pm 138	202,7 \pm 158,6	199,3 \pm 155,6	213,6 \pm 123,4	0,99
15-НЕТЕ пг/мл	193,5 \pm 111,9	220,3 \pm 153,4	192,9 \pm 127,4	197,9 \pm 112,2	0,853
sICAM-1 нг/мл	0,8 \pm 0,7	0,8 \pm 0,5	0,6 \pm 0,3	0,9 \pm 0,3	0,084
sVCAM-1 нг/мл	22,2 \pm 13,4	18,8 \pm 12,3	18,5 \pm 11,1	19,1 \pm 8,0	0,798
t-РА нг/мл	7,6 \pm 5,2	8,4 \pm 6,2	5 \pm 4,6	4,4 \pm 5,5	0,032
					контроль vs УКР, $p=0,014$ СубКР vs УКР, $p=0,017$
РАI-1 нг/мл	28,4 \pm 14,1	25,7 \pm 11,5	25,6 \pm 8,8	22,2 \pm 14,2	0,529
bFGF пг/мл	325,4 \pm 171,3	355,9 \pm 138	402,2 \pm 159,5	357,5 \pm 129,1	0,421
Фибриноген, г/л	3,6 \pm 1,0	3,5 \pm 0,9	3,5 \pm 0,7	2,7 \pm 0,6	0,517
Креатинин мкмоль/л	94,5 \pm 32,1	85,9 \pm 20,8	83,2 \pm 14,7	76 \pm 5,7	0,368
Мочевина ммоль/л	6,9 \pm 2,8	5,7 \pm 2,4	5,4 \pm 1,2	5,2 \pm 1,8	0,240

Взаимосвязь изменений уровня показателей крови и выраженности тревоги и депрессии проводилось с помощью корреляционного анализа Пирсона. Выявлена слабая прямая корреляция уровня t-РА, фибриногена, РАI-1 и выраженности депрессии в баллах (Таблица 18).

Таблица 18. Связь показателей крови с госпитальной шкалой тревоги и депрессии (корреляционный анализ Пирсона, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$).

Показатель	Госпитальная шкала тревоги	Госпитальная шкала депрессии
IL-1- β пг/мл	-0,069	-0,144
IL-6 пг/мл	-0,031	-0,200
TNF- α пг/мл	-0,009	-0,102
TGF- β 1 нг/мл	0,140	0,093
VEGF-A пг/мл	0,140	0,093
HIF-1 α нг/мл	-0,072	-0,113
20-НЕТЕ пг/мл	-0,082	-0,039
15-НЕТЕ пг/мл	-0,104	-0,032
sICAM-1 нг/мл	0,014	-0,068
sVCAM-1 нг/мл	0,109	0,069
t-РА нг/мл	0,199	0,264**
РАI-1 нг/мл	0,127	0,235**
bFGF пг/мл	0,071	0,054
Фибриноген г/л	-0,014	0,242**
Креатинин	-0,037	0,185
Мочевина	-0,034	0,114

3.5. Проницаемость гематоэнцефалического барьера по данным МРТ T1-динамического контрастирования у больных с церебральной микроангиопатией

По полученным методом МРТ T1-ДК картам исследуемых показателей и сгенерированным для оценки зон интереса маскам, была рассчитана проницаемость ГЭБ – коэффициент проницаемости (K_{trans}), частичный объем плазмы (V_p), площадь под кривой (AUC) в СВ, НИБВ, ГИБВ. Значения исследованных показателей ($Mean \pm SD$) AUC, K_{trans} , V_p в СВ и НИБВ у больных с ЦМА и контроле, а также различия между группами (t-критерий) приведены в Таблице 19. Были получены достоверно более высокие значения V_p , AUC в СВ головного мозга и в НИБВ у больных с ЦМА по сравнению с контролем. Несмотря на более высокие абсолютные значения K_{trans} в СВ головного мозга и в НИБВ у больных с ЦМА, статистически значимых различий с контролем не получено.

Таблица 19. Сопоставительный анализ показателей проницаемости ГЭБ у пациентов ЦМА и в группе контроля (t-критерий).

Показатель	Пациенты с ЦМА (n=65), (Mean±SD)	Контроль (n=13), (Mean±SD)	p
AUC С	0,0033±0,0013	0,0022±,00056	0,003
AUC НИБВ	0,0014±0,00051	0,00097±0,0002428	0,009
Ktrans СВ (мин ⁻¹)	0,00026±0,00016	0,00018±0,00012	0,137
Ktrans НИБВ (мин ⁻¹)	0,000068±0,0000731	0,000050±0,000067	0,439
Vp СВ	1,41±0,63	1,02±0,25	0,041
Vp НИБВ	0,58±0,24	0,44±0,13	0,032

Дополнительно оценивалась корреляция показателей проницаемости между собой. Выявлены высокие прямые корреляции Ktrans в СВ, НИБВ, ГИБВ с AUC в этих же зонах (Таблица 20).

Таблица 20. Связь показателей проницаемости Ktrans, AUC в СВ, НИБВ, ГИБВ (корреляционный анализ Пирсона, **p<0,01).

	AUC СВ	AUC НИБВ	AUC ГИБВ	Ktrans СВ	Ktrans НИБВ	Ktrans ГИБВ
AUC СВ	1	0,976**	0,952**	0,928**	0,923**	0,783**
AUC НИБВ		1	0,933**	0,902**	0,928**	0,754**
AUC ГИБВ			1	0,866**	0,895**	0,787**
Ktrans СВ				1	0,931**	0,883**
Ktrans НИБВ					1	0,805**
Ktrans ГИБВ						1

МРТ-показатели проницаемости ГЭБ и выраженность ГИБВ по Fazekas

Дополнительно проводился сопоставительный анализ исследуемых показателей для групп с разной выраженностью ГИБВ по Fazekas (Таблица 21, Рисунок 15). Показана значимость AUC в ГИБВ (p=0,005) и Vp в ГИБВ (p=0,002) для выраженности ГИБВ с достоверно более высокими значениями AUC при F1 по сравнению с F2 и F3, и более высокими значениями Vp в F1 по сравнению с F3.

Таблица 21. Сопоставительный анализ показателей проницаемости ГЭБ в зонах ГИБВ (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p < 0,05$).

Показатель	Больные с ЦМА			p	p, post-hoc
	F1 (n=13)	F2 (n=21)	F3 (n=31)		
AUC СВ	0,0032±0,0013	0,0032±0,0012	0,0033±0,0013	0,935	
AUC НИБВ	0,0013±0,00047	0,0012±0,00038	0,0015±0,00059	0,293	
AUC ГИБВ	0,0019±0,001	0,0014±0,00063	0,0012±0,00053	0,005	F1 vs F2, p=0,044 F1 vs F3, p=0,002
Ktrans СВ (мин ⁻¹)	0,00022±0,00014	0,00028±0,00018	0,00026±0,00015	0,660	
Ktrans НИБВ (мин ⁻¹)	0,000054±0,000052	0,000052±0,00004	0,000084±0,000082	0,237	
Ktrans ГИБВ (мин ⁻¹)	0,00012±0,00011	0,00011±0,00015	0,00010±0,0007	0,965	
Vp СВ	1,48±0,55	1,41±0,75	1,37±0,6	0,872	
Vp НИБВ	0,59±0,21	0,54±0,23	0,59±0,25	0,754	
Vp ГИБВ	0,93±0,5	0,60±0,39	0,48±0,25	0,002	F1 vs F3, p=0,005

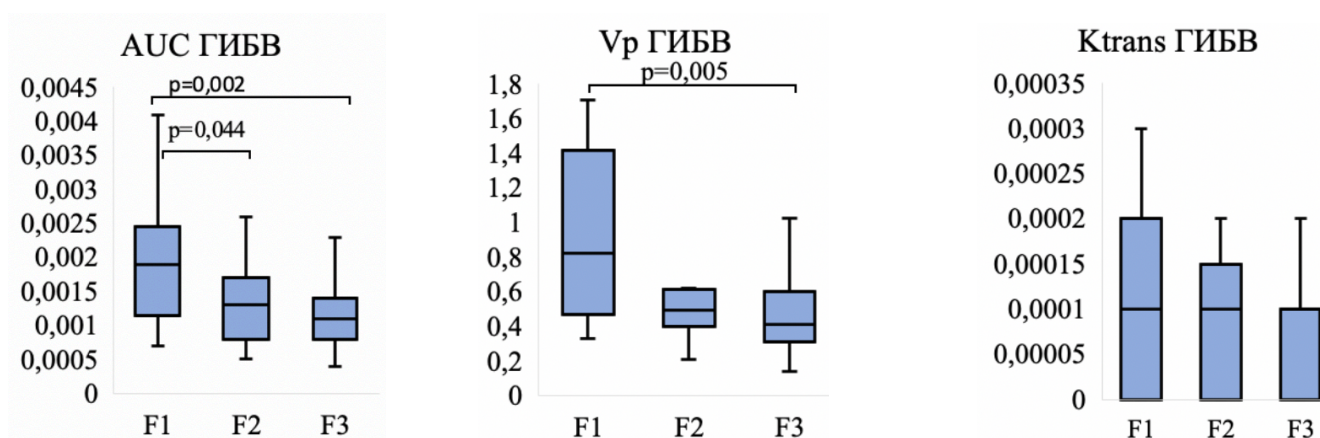


Рис. 15. Показатели AUC, Vp, Ktrans в ГИБВ при разных стадиях Fazekas.

Сопоставительный анализ исследуемых показателей проницаемости ГЭБ между МРТ-типами Fazekas 3 ЦМА (Таблица 22) показал значимые различия для повышения во втором типе AUC в ГИБВ, Vp в НИБВ и ГИБВ.

Таблица 22. Сопоставительный анализ показателей проницаемости ГЭБ в МРТ-типах Fazekas 3 (t-критерий).

Показатель	Тип 1 F3 (Mean±SD)	Тип 2 F3 (Mean±SD)	p
AUC СВ	0,0031±0,00069	0,0035±0,0016	0,403
AUC НИБВ	0,0013 ±0,00029	0,0016±0,00073	0,298
AUC ГИБВ	0,00097±0,28	0,0036±0,00062	0,046
K _{trans} СВ (мин ⁻¹)	0,000262±0,00014	0,00026±0,00017	0,918
K _{trans} НИБВ (мин ⁻¹)	0,00008±0,00007	0,00009±0,00007	0,837
K _{trans} ГИБВ (мин ⁻¹)	0,00012±0,0009	0,0001±0,00011	0,585
V _p СВ	1,19±0,24	1,51± 0,73	0,137
V _p НИБВ	0,49±0,09	0,67±0,3	0,048
V _p ГИБВ	0,34±0,1	0,58±0,28	0,005

МРТ-показатели проницаемости ГЭБ и выраженность МРТ-признаков ЦМА

Сопоставительный анализ показателей проницаемости в СВ, НИБВ, ГИБВ и выраженности лакун в белом веществе, подкорковых структурах, M_{кр} в белом веществе, подкорковых структурах по качественному анализу, не выявил достоверных различий между группами с разной выраженностью учитываемых МРТ-признаков ($p > 0,05$). Сопоставительный анализ показателей проницаемости в СВ, НИБВ, ГИБВ с размером расширенных ПВП также не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ между объемом ГИБВ и показателями проницаемости ГЭБ показал слабую прямую связь K_{trans} в НИБВ с объемом ГИБВ ($R=0,305$, $p=0,030$) и обратную - V_p в ГИБВ с количеством M_{кр} ($R=-0,254$, $p=0,041$).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основой настоящего исследования стал поиск биомаркеров крови повреждения сосудистой стенки по их связи с макро- и микроструктурным поражением головного мозга у пациентов с разной тяжестью ЦМА и проницаемостью ГЭБ. Для решения этой задачи был использован дизайн исследования, предполагающий строгий отбор пациентов по МРТ-критериям STRIVE (2013), принятых международным исследовательским сообществом в качестве стандартов диагностики ЦМА при возрастном старении и дегенерации (Wardlaw J.M. et al. 2013) и позволяющих унифицировать подходы изучения ЦМА. Исключение иных причин ЦМА проводилось в соответствии с общепризнанными критериями их диагностики (Pantoni L., 2014), возрастными ограничениями. Нижнее ограничение по возрасту в 46 лет позволяло исключить связь ЦМА с наследственной патологией, поскольку к данному возрасту изменения МРТ становятся типичными, например, при наиболее частой наследственной форме ЦМА – CADASIL имеется ГИБВ полюсов височных долей и наружных капсул (А.А. Мороз и соавт., 2018). Так как ведущим клиническим проявлением ЦМА являются КР, верхнее возрастное ограничение в 70 лет с большей долей вероятности позволило избежать большой вклад дегенеративных вариантов в исследуемую группу больных. Мы тщательно следили за исключением и иных причин КР, включая вероятную БА (Albert M.S., 2011; McKhann G.M., 2011), декомпенсированные метаболические состояния, соматические осложнения, инфекционные и аутоиммунные заболевания, чтобы приблизиться к максимально объективной информации об исследуемых биохимических показателях крови. Пациенты, перенесшие острый лакунарный инсульт, в исследование включались не раньше, чем через 3 месяца после перенесенного острого инсульта. Учитывая перекрестное повышение некоторых показателей крови при атеросклерозе (De Souza C. et al., 1997; Krieglstein C., Granger D., 2001; Miralbell J. et al., 2012), были исключены пациенты с атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы $\geq 50\%$. Стоит отметить, что, не смотря на введенный порог $\geq 50\%$, при отборе пациентов с признаками ЦМА по критериям STRIVE, степень

церебрального атеросклероза у подавляющего большинства пациентов не превышала 25%.

Дизайн исследования предполагал обследование за определенный временной период, что в целом позволяло уточнить распространенность классических факторов риска ЦМА, макро- и микроструктурное поражение, в популяции. Преимуществом нашего исследования явилось и то, что в исследование были включены пациенты с ранними формами ЦМА, соответствующие стадии F1, имеющие лакуны и АГ 2-3 степени.

При отборе показателей крови мы опирались на известные из эксперимента данные о роли эндотелиальной дисфункции (Gearing A., Newman W., 1993; Bailey E. L. et al., 2011), стерильного воспаления (Wardlaw J. et al., 2003; Rosenberg G. et al., 2016) и повышенной проницаемости ГЭБ в иницировании ЦМА (Wardlaw J. et al., 2013; Rajani R. et al., 2018), а также установленное для данных показателей участие одновременно в повреждении сосудистой стенки и головного мозга.

При оценке клинических данных (когнитивных и психоэмоциональных нарушений, тазовых расстройств, нарушений походки), факторов сосудистого риска и МРТ-данных показана клиничко-нейровизуализационная гетерогенность группы.

Первым этапом нашего исследования были оценены демографические данные и классические факторы риска – АГ, СД, курение, гиперхолестеринемия, ожирение. Использование множественного линейного регрессионного анализа и пошаговый подбор оптимальной модели не выявил связи классических сосудистых факторов риска с исследуемыми показателями крови. Отчасти это было ожидаемо, поскольку большая часть отобранных показателей крови было связано с воспалением и проницаемостью ГЭБ. Исследованием показана возможность уточнения риска ЦМА по повышению 15-НЕТЕ, показавшего свою связь с гипертоническими кризами, которые в свою очередь связаны с прогрессированием ЦМА. Мы не встретили в доступной литературе, исследований, посвященных уточнению роли 15-НЕТЕ в ЦМА. В нашем исследовании показана высокая прямая корреляция 15-НЕТЕ с другой более известной производной арахидоновой кислоты – 20-НЕТЕ. 20-НЕТЕ является активно изучаемым метаболитом,

обладающим вазоконстрикторными свойствами. Ее образование увеличивается под действием ангиотензина-2 и эндотелина-1, а также при гипероксии и является одним из ведущих факторов АГ (Dunn K. et al., 2015; Fan F. et al., 2015). В настоящее время проводятся активные клинические испытания антигипертензивных препаратов с блокирующим 20-НЕТЕ действием. В нашем исследовании не было выявлено связи 20-НЕТЕ с тяжестью АГ, однако ее повышение приводило к увеличению ГИБВ. Механизм повреждения сосудистой стенки при ее повреждении мог быть связан с повышением креатинина, с которым 20-НЕТЕ показала прямую связь, а также вазоконстрикцией, приводящей к выработке гипоксией индуцируемого фактора-1, что в свою очередь может приводить к воспалению в стенке и повышению ее проницаемости (Engelhardt S. et al., 2013). Данный механизм может реализовываться и опосредованно - через вазоспазм почечных артерий с развитием ишемии почек (Hoopes S. et al., 2016).

Основной сложностью в изучении ЦМА является то, что состояние мелких сосудов оценивается по МРТ-признакам поражения головного мозга. Предложенные международные критерии STRIVE (Wardlaw J. et al., 2013) позволяют диагностировать ЦМА, но не позволяют предполагать патогенетические варианты ее развития. Сложность изучения ЦМА представляет и отмечаемое исследователями неполное соответствие тяжести клинических проявлений – выраженности МРТ-признаков (de Groot J. et al., 2000; Vermeer S. et al., 2003). В данном исследовании было принято решение уточнить гетерогенность МРТ-вариантов ЦМА, основываясь на комбинации МРТ-признаков и предполагая, что типирование групп на одной стадии заболевания отражает гетерогенность механизмов ее развития. Проведенный нами иерархический кластерный анализ позволил дифференцировать два МРТ-типа ЦМА на стадии Fazekas 3. МРТ-тип 1 характеризовался статистически значимым преобладанием распространенной ГИБВ, лакун, микрокровоизлияний и сопровождался атрофией головного мозга. В МРТ-типе 2 статистически значимо преобладала перивентрикулярная височнотемная (задний лейкоареоз) или юстакортикально-глубокая ГИБВ, лакуны располагались в белом веществе, имелись расширенные периваскулярные пространства в проекции базальных ганглиев, микрокровоизлияния отсутствовали.

Нам не встретилось в доступной литературе сведений о подобном подходе в уточнении патогенетических вариантов ЦМА. Мы использовали уточненные МРТ-типы ЦМА, наряду с МРТ-признаками ЦМА, для сопоставления с показателями крови, ассоциированными с различными механизмами повреждения сосудистой стенки, и классическими факторами риска для уточнения возможных связей, указывающих на доминирующие механизмы в развитии тех или иных признаков ЦМА и уточненных МРТ-типов стадии Fazekas 3 ЦМА.

Исследование показало значение АГ 3 степени, с сопутствующим повышением креатинина и мочевины в развитии тяжелой ЦМА, подтверждая известные данные о наиболее тяжелом поражении головного мозга при АГ с хронической почечной недостаточностью (Kobayashi S. et al., 2004; Ikram M.A. et al., 2008; Shima H. et al., 2010; Ovbiagele B. et al., 2010). Тяжесть поражения головного мозга при АГ с сопутствующим повышением креатинина и мочевины, в первую очередь, проявлялась множественными лакунами и микрокровоизлияниями разной локализации, что согласуется с ранее проведенными исследованиями (Kobayashi S. et al., 2004; Ikram M.A. et al., 2008; Shima H. et al., 2010; Ovbiagele B. et al., 2010). В то же время развитие ГИБВ в целом по группе не было связано с исследуемыми продуктами азотистого обмена – ни с мочевиной, ни с креатинином, однако оно было связано с формированием ГИБВ в МРТ-типе 1 ЦМА стадии Fazekas 3. Проведенное нами уточнение связи микроструктуры с креатинином показало, что повышение креатинина приводит к поражению микроструктуры в виде увеличения MD во всех отделах НИБВ полушарий головного мозга, а также снижения FA в заднесреднем отделе мозолистого тела, что соответствует аксонально-демиелинизирующему характеру повреждения головного мозга. В доступной литературе нам не встретилось исследований, в которых были установлены связи креатинина с нарушением микроструктуры у больных с ЦМА. Вероятные патофизиологические механизмы реализации данных взаимосвязей могут включать повышение проницаемости ГЭБ, приводящее к проникновению креатинина за пределы сосудистой стенки и его взаимодействию с моноцитарным хемоаттрактантным белком-1 (MCP-1), результатом которого является синтез и высвобождение провоспалительных

цитокинов из фибробластов и макрофагов, как это было показано на группе пациентов с БА (Brian R. Ott et al., 2018). Уточненная нами связь креатинина не только с развитием МРТ-признаков – микрокровоизлияний и лакун, но и с формированием определенного типа ГИБВ, а также повреждением микроструктуры, позволяет предполагать не только его роль в развитии ЦМА в качестве опосредующего маркера хронической болезни почек при тяжелой АГ, но и обсуждать его непосредственное участие в повреждении микроструктуры белого вещества, как это показано в эксперименте. Данное заключение подтверждается и относительно невысоким содержанием креатинина в исследуемой группе больных, максимальные значения которого не превышали 140 мкмоль/л.

Комбинация описанных признаков МРТ-типа 1 ЦМА, включая атрофию головного мозга, в целом указывая на более тяжелое и распространенное повреждение сосудистой стенки и мозга при данном типе по сравнению со 2 МРТ-типом. Вследствие чего, выявленная связь МРТ-типа 1 ЦМА стадии Fazekas 3 со статистически значимым снижением уровня VEGF-A может рассматриваться маркером истощения или значимого повреждения эндотелия. Исследования роли VEGF-A при патологии головного мозга предоставляют противоречивую информацию о его протективном и повреждающем действии (Воскресенская О.Н. и соавт. 2016; Pikula A. et al., 2013). Исследователями указывается на его роль, в основном, в повышении проницаемости ГЭБ (Nag S. et al., 2002; Wu F. et al., 2010) и ангиогенезе (Sahni A., Francis C., 2000). Данным сопоставлением показана еще и возможность по уровню VEGF-A делать заключение о функциональной состоятельности эндотелия вообще, предполагая его значимое повреждение при тяжелой гипертонической ЦМА (Гулевская Т. С., Людковская И. Г., 1992). Исследования по уточнению роли VEGF-A при ЦМА не многочисленны. Часть из них проводилась у пациентов в остром периоде лакунарного инсульта, что затрудняет экстраполирование данных на результаты нашего исследования (Анацкая Л.Н. и соавт., 2012; Pikula A. et al., 2013). Сходные выводы о снижении ангиогенного резерва сосудистой стенки и неэффективности образования коллатералей были сделаны О.Н.Воскресенской и соавторами (2017) на основании снижения VEGF-A у пациентов с хронической ишемией головного мозга

вследствие атеросклероза магистральных артерий головы (О.Н. Воскресенская и соавт., 2017).

Для МРТ-типа 2 ЦМА с преобладанием перивентрикулярной височной или юкстакортикально-глубокой ГИБВ, расширением ПВП в проекции подкорковых структурах, лакунами в БВ, выявлена связь с повышением TNF- α . Показанное многочисленными исследованиями участие TNF- α в развитии воспаления в стенке сосудов (Sprague A., Khalil R., 2009) и нейровоспалении (Yang Y. et al., 2011; Walker E. et al., 2010) свидетельствует о роли TNF- α -опосредованного системного воспаления в формировании МРТ-типа 2 ЦМА стадии Fazekas 3. Подтверждением данного предположения могут быть данные экспериментальных исследований, показавших участие TNF- α в нейровоспалении с повреждением белого вещества через последовательные этапы активации матриксных металлопротеиназ, воспалительных цитокинов, в частности IL-1 β с повышением проницаемости ГЭБ (Didier N. et al., 2003; Jalal F. et al., 2012).

Значимую связь для развития множественных лакун, подкорковых Мкр и расширения ПВП в проекции подкорковых структур показал фибриноген. Связь с МРТ-признаками, в патогенезе развития которых участвуют разные механизмы, согласуется с плеiotропным действием фибриногена. Многофункциональность фибриногена объясняется наличием множества сайтов для связывания с разными молекулами, посредством которых прокоагулянтное и провоспалительное действие фибриногена реализуется через разные сигнальные пути (Solovjov D., et al., 2005).

В большей части ранее проведенных исследований получены аналогичные результаты по ассоциации высокого содержания фибриногена с лакунами и расширенными ПВП (Martí-Fàbregas J. et al. 2002; Aribisala B. et al., 2014), в то время как в других эта связь подтверждена не была (Longstreth W. et al., 1996; Wada M. et al., 2011; Shoamanesh A. et al., 2015). В доступной литературе нами не найдено исследований, показавших связь фибриногена с Мкр. Если развитие лакунарных инфарктов может быть объяснено ишемией вследствие гиперфибриногенемии, то формирование ПВП и Мкр требуют иного объяснения. В связи с этим значимый интерес представляет доказанное участие фибриногена в повреждении сосудистой

стенки и нарушении проницаемости ГЭБ при нейродегенеративных и первично воспалительных заболеваниях ЦНС, таких как БА, церебральная амилоидная ангиопатия и рассеянный склероз (Davalos D. et al., 2012). Подтверждением данного предположения является и то, что иммуногистохимическое выявление фибриногена в ЦНС является признанным всеми исследователями маркером дисфункции ГЭБ (Bardehle S. et al., 2007; Zlokovic V. V., 2008). Образую комплексы с амилоидом А-бета, фибриноген откладывается как вокруг сосудов, так и на внутренней поверхности сосудистой стенки. Проникая в мозг, фибриноген запускает каскад патологических реакций нейровоспаления, нейродегенерации и демиелинизации (Petersen M. et al., 2018). Повышение фибриногена при Мкр может отражать деструктивные изменения сосудистой стенки, а связь с размером ПВП – активацию воспалительных реакций и повышение сосудистой проницаемости, опосредованное фибриногеном (Cullen K. et al., 2006; Cortes-Canteli M. et al. 2010; Hultman K. et al., 2013; Petersen M. et al., 2018).

В исследовании также установлена связь размера расширенных ПВП и тяжести ГИБВ с t-PA и sVCAM-1. Выявленные закономерности для признаков ЦМА, ассоциированных с повышенной проницаемостью ГЭБ и эндотелиальной дисфункцией (Li Y. et al., 2018, Brown R. et al., 2018), указывают на участие t-PA и sVCAM-1 в данном механизме. Для t-PA они подтверждаются и отсутствием связи уровня t-PA с лакунарными инфарктами, а также с PAI-1, что можно было бы предполагать в случае их преимущественного участия в коагуляции и фибринолизе. Подтверждением последнего является и отсутствие влияния PAI-1 на развитие инфарктов, а также t-PA на развитие микрокровоизлияний. Полученные данные позволяют предполагать независимое от АГ значение t-PA в развитии ЦМА. Несмотря на то, что больные с ЦМА отличались от добровольцев по тяжести АГ и ее особенностям, указывающим на потенциально агрессивное воздействие на органы-мишени, включая головной мозг, исследование не предоставило доказательств влияния АГ на уровень t-PA. Ранее участие t-PA в формировании ГИБВ было установлено в проспективном исследовании голландских исследователей: у больных с лакунарным инсультом была выявлена связь активности t-PA с ГИБВ и ее прогрессированием (Knottnerus I. et al., 2010; van E.

van Overbeek et al., 2016). Проведенное нами исследование показало самостоятельное, вне связи с лакунами, влияние t-PA на выраженность ГИБВ. В исследовании впервые установлено участие t-PA в формировании расширенных ПВП (М.Р. Забитова и соавт., 2018). Включение расширенных ПВП в качестве самостоятельного МРТ-признака в международные стандарты исследования ЦМА при возрастном старении и дегенерации STRIVE (2013), обусловлено признанием их маркером высокой проницаемости ГЭБ и иммуноопосредованного поражения мозга (Wardlaw J., 2013; Aribisala B. S. et al., 2014; Xiao L. et al., 2015). Установленные закономерности позволяют по-иному оценить роль, вырабатываемого эндотелиальными клетками t-PA, в повреждении мелких сосудов. t-PA относится к семейству сериновых протеаз. Его хорошо известным свойством является превращение плазминогена в плазмин, расщепляющего фибриновые сгустки (Armao D. et al., 1997). Ингибитором t-PA в крови является PAI-1, а селективным ингибитором в ЦНС – нейросерпин (Kruithof E., Dunooyer-Geindre S., 2014). Лишь в последние годы интерес исследователей привлекли нефибринолитические свойства t-PA (Yepes M., Lawrence D., 2004). На *in vitro* моделях ГЭБ показано прямое t-PA-дозозависимое повышение проницаемости ГЭБ, влияние t-PA на морфологию эндотелиальных клеток и астроцитов, реализующиеся через Rho – киназный путь (Niego B. et al., 2012). Среди механизмов t-PA-опосредованного нарушения проницаемости ГЭБ обсуждается деградация белков экстрацеллюлярного матрикса как вследствие прямого воздействия плазмина, так и через активацию матриксных металлопротеиназ, в частности MMP-3 (Suzuki Y., 2010). Ранее при экспериментальном введении плазмина в мозг крыс было установлено развитие классического морфологического феномена ЦМА - острого фибриноидного некроза в стенке перфорирующих артерий и повышение эндотелиальной проницаемости (Armao D. et al., 1997). Кроме того, показано участие t-PA в нейроваскулярной сопряженности, микроглиальной активации/воспалении, нейрональной пластичности и многих других (Fredriksson L., 2017). Кроме связи с МРТ- феноменами ЦМА, t-PA был связан с КР. Он постепенно повышался от СубКр к деменции и был достоверно выше в группе с УКР по сравнению с контролем и пациентами с СубКР.

Выявленная связь t-РА с микроструктурным поражением белого вещества и зонами, связанными с когнитивными функциями (мозолистое тело, поясная извилина) в виде прямой корреляции с MD и обратной с FA, может свидетельствовать об участии t-РА в повреждении мозга и рассматривать его в качестве нейротоксического фактора.

Дополнительный анализ взаимосвязи t-РА с другими факторами крови выявил прямую связь с фибриногеном, который в свою очередь оказался значимым для всех феноменов ЦМА – ГИБВ, лакун в белом веществе и подкорковых структурах, количеством Mкр и размером расширенных периваскулярных пространств в подкорковых структурах. Последнее может указывать и на последовательность этапов повреждения сосудистой стенки.

Прослеживаемая ассоциация нарастания содержания sVCAM-1 со степенью ГИБВ и, наоборот, снижение по мере увеличения количества лакун, указывает на разное значение sVCAM-1 при разных МРТ-феноменах ЦМА. Участие sVCAM-1 в процессах сосудистого воспаления, трансэндотелиальной миграции лейкоцитов через ГЭБ с нарастанием тяжести диффузного поражения белого вещества согласуется с теорией нарушения целостности сосудистой стенки в генезе ГИБВ (Blanco M. et al., 2005). Снижение sVCAM-1 по мере увеличения количества лакун может расцениваться как эндотелиальное истощение, связанное с более грубым повреждением сосудистой стенки у пациентов с множественными лакунами, приводящего к структурному повреждению эндотелия.

В исследовании впервые получены доказательства роли повышенной проницаемости ГЭБ на ранней стадии ЦМА в виде повышения показателя AUC в ГИБВ, корреляции показателя Ktrans в НИБВ с объемом ГИБВ, а также в формировании ГИБВ при МРТ-типе 2 стадии Fazekas 3 ЦМА. В ранее проведенных работах получены разнонаправленные результаты. Наши данные отличаются от результатов исследования Y. Li и соавторов (2017), показавших связь показателя Ktrans с тяжестью ГИБВ, а также J.Wardlaw и соавторов, установивших связь повышенной проницаемости с формированием лакунарных инфарктов (Li Y. et al., 2017; Wardlaw J. et al., 2017). Сходные в нашими результаты были получены в исследовании R.Торакіан и соавторов (2010) (Торакіан R. et al., 2010). Ими была

установлена статистически значимая разница между пациентами с ЦМА и здоровыми добровольцами в повышении проницаемости ГЭБ в НИБВ, рассчитанная по показателю AUC (Torakian R. et al., 2010). Как и в нашей работе, С.Е. Zhang и соавторам (2016) не удалось выявить статистически значимых различий по K_{trans} между ЦМА и контролем ни по одной из исследуемых областей интереса (Zhang C. et al., 2016). Наиболее вероятно, что отсутствие статистически значимых различий по показателю K_{trans} связано с очень низкими значениями показателя и невозможностью получения статистически значимых различий. Выявленная связь повышения показателя AUC в ГИБВ при стадии F1, высокие значения V_p , отражающие сохранный кровоток в перфорирующих артериях, при отсутствии таковой на поздних стадиях, по всей вероятности, объясняется регрессом воспалительных изменений и преобладанием процессов фиброзирования сосудистой стенки, уменьшением плотности капиллярного русла, что согласуется и с представлениями зарубежных авторов (Zhang C. et al., 2016).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование по уточнению связи показателей крови, отражающих разные механизмы повреждения сосудистой стенки, с МРТ-признаками ЦМА, микроструктурным поражением головного мозга и КР, позволило определить биомаркеры прогрессирующего повреждения стенки сосудов и мозга при ЦМА – TNF- α , VEGF-A, sVCAM-1, t-PA, фибриноген. Полученный биомаркерный профиль ЦМА указывает на значимую роль воспаления и проницаемости ГЭБ в развитии ЦМА. Установленные связи t-PA и фибриногена с МРТ-признаками, соответствующими разным механизмам их развития, а также с микроструктурными изменениями в мозолистом теле и поясной извилине не только указывают на их роль в коагуляции/фибринолизе, но и подтверждают установленное для них в эксперименте участие в повышении проницаемости ГЭБ, воспалении и нейротоксичности. В исследовании с помощью кластерного анализа на основе сочетания МРТ-признаков установлена возможность выделения двух МРТ-типов ЦМА на стадии Fazekas 3. Особенностью 1 типа является преобладание распространенной ГИБВ, разной локализации лакун и Мкр, 2 типа – преобладание перивентрикулярной височно-теменной или юстакортикально-глубокой ГИБВ, лакун в белом веществе и отсутствие Мкр. Наличие связи МРТ-типа 1 ЦМА с повышением креатинина, мочевины и снижением VEGF-A, а типа 2 – с повышением TNF- α и бóльшей проницаемостью ГЭБ при МРТ T1-ДК позволяет предполагать различия патофизиологических механизмов их развития. Исследование подтвердило значение АГ 3 степени, ассоциированной с повышением креатинина и мочевины, в развитии тяжелой ЦМА. В то же время выявление ЦМА у значительного числа пациентов с АГ 1-2 степени и без АГ требует дальнейшего уточнения факторов риска и механизмов повреждения головного мозга. Установленные в исследовании роль повышенной проницаемости ГЭБ в развитии ранней ГИБВ и биомаркеры повреждения сосудов могут стать основой дальнейшего изучения факторов риска развития и прогрессирования ЦМА.

ВЫВОДЫ

1. Развитие тяжелой ЦМА связано с АГ 3 степени кризового течения, сопровождающейся повышением креатинина и мочевины, тогда как для нетяжелой ЦМА влияние АГ не однозначно. В качестве фактора риска ЦМА можно рассматривать кризы разной частоты с повышением 15-НЕТЕ вне зависимости от степени АГ.

2. Сочетание и особенности расположения МРТ-признаков ЦМА на стадии Fazekas 3 позволяют выделить два МРТ-типа ЦМА. Особенностью 1 типа является преобладание распространенной перивентрикулярной гиперинтенсивности белого вещества, множественных лакун и микрокровоизлияний, атрофии; 2 типа – перивентрикулярной височно-теменной или юстакортикально-глубокой гиперинтенсивности белого вещества, лакун в белом веществе полушарий головного мозга, расширенных периваскулярных пространств в проекции подкорковых ядер.

3. На прогрессирование гиперинтенсивности белого вещества влияет снижение VEGF-A, повышение sVCAM-1, t-PA, фибриногена. Развитие гиперинтенсивности белого вещества МРТ-типа 1 ЦМА связано со снижением VEGF-A, повышением креатинина, мочевины, МРТ-типа 2 – с повышением TNF- α . Характер взаимосвязи лакун, микрокровоизлияний и расширенных периваскулярных пространств с исследованными показателями крови зависит от выраженности МРТ-признаков и их локализации.

4. Сохранность микроструктуры мозолистого тела и гиппокампа, проявляющаяся более высокой FA, связана с повышением VEGF-A, тогда как повреждение микроструктуры, проявляющееся снижением FA и повышением MD в гиперинтенсивности белого вещества и неизменном белом веществе, областях мозолистого тела и поясной извилины – с повышением t-PA и фибриногена. Выявленная связь повышения t-PA с тяжестью когнитивных расстройств и микроструктурой мозолистого тела и поясной извилины указывает на его значимую роль в механизмах повреждения сосудов и мозга с развитием когнитивных расстройств.

5. У больных с ЦМА по сравнению с лицами контрольной группы имеется повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера в сером веществе головного мозга и неизменном белом веществе, оцениваемая по росту показателя площади под кривой, соответствующего задержке контрастного вещества в паренхиме мозга. Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера в гиперинтенсивности белого вещества, оцениваемая по показателю площади под кривой, связана с формированием ранней гиперинтенсивности белого вещества и гиперинтенсивности белого вещества МРТ-типа 2 ЦМА.

6. Биомаркерами прогрессирующего повреждения сосудистой стенки и мозга при ЦМА являются повышенные уровни TNF- α , sVCAM-1, t-PA, фибриногена и сниженные уровни VEGF-A, показавшие связи с МРТ-признаками ЦМА, микроструктурным поражением неизмененного белого вещества, проницаемостью гематоэнцефалического барьера; а для t-PA – с когнитивными расстройствами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с ЦМА без АГ или с АГ, степень выраженности которой не соответствует тяжести поражения головного мозга, целесообразно определение в крови установленных биомаркеров поражения сосудистой стенки и мозга для уточнения факторов прогрессирования ЦМА.

2. У больных со склонностью к гипертоническим кризам целесообразно определение 15-НЕТЕ, повышение которой может рассматриваться как дополнительный фактор риска прогрессирования ЦМА.

3. Пациенты АГ 3 степени с повышением креатинина и мочевины должны находиться под особым наблюдением как наиболее угрожаемая категория больных по развитию тяжелого поражения мозга, обусловленного ЦМА.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

15-/20-НЕТЕ – 15-/20-Hydroxyeicosatetraenoic acid, 15-/20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота

АГ – артериальная гипертензия

БА – болезнь Альцгеймера

ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества

ГШТД – госпитальная шкала тревоги и депрессии

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная МРТ

КР – когнитивные расстройства

Мкр – микрокровоизлияния

ММР-3-, ММР-9 – matrix metalloproteinases-3, -9, матриксные металлопротеиназы-3, -9

НИБВ – визуально неизмененное белое вещество

ПВП – периваскулярные пространства

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СВ – серое вещество

СД – сахарный диабет

МРТ T1-ДК – МРТ T1-динамическое контрастирование

УКР – умеренные когнитивные расстройства

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦМА – церебральная микроангиопатия

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ARWMC – Age-Related White Matter Change, изменения в белом веществе, связанные с возрастом

AUC – area under curve, площадь под кривой динамического контрастирования

bFGF – basic fibroblast growth factor, основной фактор роста фибробластов

СубКР – субъективные когнитивные расстройства

СВФ – cerebral blood flow, церебральный кровоток

CADASIL – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией

DWI – diffusion-weighted imaging, диффузионно-взвешенное изображение

F – шкала Fazekas

FA – fractional anisotropy, фракционная анизотропия

HIF-1 α – hypoxia-inducible factor 1-alpha, гипоксией индуцируемый фактор - 1 α

ICAM-1 (CD-54) – intercellular adhesion molecule – 1, молекула межклеточной адгезии – 1

IL-1 β – interleukin 1 β , интерлейкин -1 β

IL-4 – interleukin 4, интерлейкин 4

IL-6 – interleukin-6, интерлейкин -6

Ktrans – коэффициент проницаемости

LFA-1 – lymphocyte function-associated antigen-1, антиген, ассоциируемый с функцией лимфоцитов-1

Mac-1 – monocyte adhesion complex-1, адгезивный комплекс моноцитов-1

MD – mean diffusivity, средняя диффузия

MoCa – Montreal Cognitive Assessment, Монреальская шкала оценки когнитивных функций

NO – оксид азота

PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1, ингибитор тканевого активатора плазминогена

PDGF – platelet-derived growth factor, тромбоцитарный фактор роста

ROI-анализ – region-of-interest-based analysis, основанный на выборе областей интереса

sICAM-1 – soluble intercellular adhesion molecule-1, растворимая форма молекулы межклеточной адгезии-1

STRIVE – STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging, МРТ-стандарты исследования церебральной микроангиопатии при старении и нейродегенерации

sVCAM-1 – soluble vascular cell adhesion molecule-1, растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1

SWI – susceptibility-weighted imaging, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости

t-PA – tissue type plasminogen activator, тканевой активатор плазминогена

TBV/TIV – total brain volume/total intracranial volume, общий объем мозга/интракраниальный объем.

TGF- β 1 – transforming growth factor- β 1, трансформирующий фактор роста- β 1

TNF- α – tumor necrosis factor- α , фактор некроза опухоли- α

VCAM-1(CD-106) – vascular adhesion molecule-1, молекула сосудистой адгезии -1

VEGF-A – vascular endothelial growth factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста

VLA-4 - Very Late Antigen-4, антиген поздней стадии

V_p – relative plasma volume, частичный объем плазмы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анацкая, Л. Н. Роль циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток и эндотелиального фактора роста в остром периоде лакунарных инфарктов мозга при церебральной микроангиопатии / Л.Н. Анацкая и др. // Известия национальной академии наук Беларуси. – 2012. – №3. – С.15 – 21.
2. Боголепова, А.Н. Современная концепция смешанной деменции / А.Н. Боголепова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – №. 5. – С. 120-126.
3. Воскресенская, О.Н. и др. Маркеры воспаления и ангиогенеза при хронических цереброваскулярных заболеваниях / О.Н. Воскресенская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2016. – Т. 116. – №. 12. – С. 3-6.
4. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. / И.В. Ганнушкина, Н.В. Лебедева. – Москва.: Медицина, 1987. — 224 с.
5. Гераскина, Л.А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертонии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв: автореф. дисс. ... д. м. н.: 14.00.13, 14.00.06/ Л.А. Гераскина. – М. – 2008. – 50 с.
6. Гераскина, Л.А. Реактивность сосудов головного мозга у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертонии и риск развития гипоперфузии мозга / Л. А. Гераскина, З. А. Суслина, А. В. Фоякин // Терапевтический архив. – 2001. – Т. 73. – №. 2. – С. 43-48.
7. Гулевская, Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и гипертонической болезни. – Гулевская Т. С., Верещагин Н. В., Моргунов В. А. — М.: Медицина, 1997. – 287 с.
8. Гулевская, Т.С. Артериальная гипертония и патология белого вещества головного мозга / Т.С. Гулевская, И.Г. Людковская // Архив патологии. – 1992. – Т. 54. – №. 2. – С. 53-59.

9. Гулевская, Т.С. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Гулевская Т.С., Моргунов В.А. – М.: Медицина, 2009. – 296 с.
10. Добрынина, Л. А. МРТ изменения головного мозга при асимптомной, впервые диагностированной артериальной гипертензии / Л.А. Добрынина // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2016. – Т. 10. – №. 3. С. 25 – 32.
11. Долгушин, М. Б. Нейровизуализация метастазов злокачественных опухолей в головном мозге и оценка эффективности их лечения: автореф. дис. ... док.мед.наук.:14.01.12, 14.01.13/ М.Б. Долгушин – М. – 2012.– 123 с.
12. Ионова, Ж.И. Патогенетические механизмы иммунного воспаления сосудистой стенки: роль рецепторов активатора пролиферации пероксисом А и У типов и тканевого фактора / Ж. Ионова // *Трансляционная медицина.* – 2015. – №. 2-3. – С. 18-22.
13. Кадыков, А.С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга / А.С. Кадыков, Л.С. Манвелов, Н.В. Шахпаронова. – М.: Гэотар-Медиа, 2014.– 288 с.
14. Колтовер, А.Н. Гипертоническая ангиопатия головного мозга / Колтовер А.Н. и др. // *Арх. пат.* – 1986. – Т. 11. – С. 34-39.
15. Левин, О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечения / О.С. Левин // *Consilium medicum.* – 2006. – Т. 8. – №. 8. – С. 72-79.
16. Левина, А.А. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (НIF) и его значение в гомеостазе кислорода / А.А.Левина // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2009. – Т. 87. – №. 4. – С. 92-97.
17. Максимова, М.Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.13, 03.00.04/ М.Ю. Максимова – М. – 2002. – 51 с.

18. Максимова, М. Ю. Гемореология и гемостаз в острейшем периоде лакунарного инсульта / М. Ю. Максимова, З. А. Суслина, В. Г. Попова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107. – №. 12. – С. 1-8.
19. Мангилёва, Т.А. Система сосудистого эндотелиального фактора роста и артериальная гипертензия / Т.А. Мангилёва // Серце і судини. – 2012. – №. 4. – С. 107-115.
20. Нечипай, Э.А. Возможности МР-динамического контрастирования в дифференциальной диагностике первичных и вторичных опухолей головного мозга / Э. А. Нечипай и др. // Медицинская визуализация. – 2015. – №. 4. – С. 18-30.
21. Охтова, Ф.Р. Молекулы адгезии при тяжелом течении атеротромботического инсульта / Ф.Р. Охтова, В.Н. Михальченко, М.Ю. Максимова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12. – №. 1. С. 24 – 30.
22. Парфенов, В. А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства / В.А. Парфенов – М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. – 128 с.
23. Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А. В. Смирнов и др. // Нефрология. – 2012. – Т. 16. – №. 1. С. 89 – 115.
24. Хаитов, Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы / Р.М. Хаитов – М.: Гэотар-Медиа, 2013.– 280 с.
25. Шабалина, А. А. Гемостаз и биохимические маркеры повреждения ткани мозга при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемического инсульта: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.13, 03.00.04 / А.А. Шабалина. – М. – 2009. – 133 с.
26. Шмидт, Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт // Журнал невропатологии и психиатрии – 1985. – Т. 85. – № 9. – С.1281-1288.
27. Шмидт Е. В., Лунев Д. К., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт, Д.К. Лунев, Н.В. Верещагин – М.: Медицина, 1976. – 284 с.

28. Abboud, O. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / O. Abboud et al. // *Journal of the International Society of Nephrology. KDIGO.* – 2012. – P. 5-119.
29. Adibhatla, R. M. Tissue plasminogen activator (tPA) and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of stroke: therapeutic strategies / R. M. Adibhatla, J. F. Hatcher // *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders).* – 2008. – V. 7. – №. 3. – P. 243-253.
30. Aja-Fernández, S. Statistical noise analysis in GRAPPA using a parametrized noncentral Chi approximation model / S. Aja-Fernández, A. Tristán-Vega, W. S. Hoge // *Magnetic resonance in medicine.* – 2011. – V. 65. – №. 4. – P. 1195-1206.
31. Akiguchi, I. Blood-brain barrier dysfunction in Binswanger's disease; an immunohistochemical study / I. Akiguchi et al. // *Acta neuropathologica.* – 1997. – V. 95. – №. 1. – P. 78-84.
32. Akoudad, S. Kidney function and cerebral small vessel disease in the general population / S. Akoudad et al. // *International Journal of Stroke.* – 2015. – V. 10. – №. 4. – P. 603-608.
33. Albert, M. S. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / M. S. Albert et al. // *Alzheimer's & dementia.* – 2011. – V. 7. – №. 3. – P. 270-279.
34. Alessi, M.C. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis / M. C. Alessi, Juhan-Vague I. // *Thrombosis and haemostasis.* – 2008. – V. 99. – №. 06. – P. 995-1000.
35. Allt, G. Pericytes: cell biology and pathology / G. Allt, J. G. Lawrenson // *Cells tissues organs.* – 2001. – V. 169. – №. 1. – P. 1-11.
36. Andersson, J. L. R. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging / Andersson J. L. R., Sotiropoulos S. N. // *Neuroimage.* – 2016. – V. 125. – P. 1063-1078.
37. Aono, Y. Plasma fibrinogen, ambulatory blood pressure, and silent cerebrovascular lesions: the Ohasama study / Y. Aono et al. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2007. – V. 27. – №. 4. – P. 963-968.

38. Aribisala, B. S. Circulating inflammatory markers are associated with magnetic resonance imaging-visible perivascular spaces but not directly with white matter hyperintensities / B. S. Aribisala et al. // *Stroke*. – 2014. – V. 45. – №. 2. – P. 605-607.
39. Armao, D. Neutral proteases and disruption of the blood–brain barrier in rat / Armao D. et al // *Brain research*. – 1997. – V. 767. – №. 2. – P. 259-264.
40. Arroyo, M. V. A. Role of vascular endothelial growth factor in the response to vessel injury / M. V. A. Arroyo et al. // *Kidney International*. – 1998. – V. 54. – P. S7-S9.
41. Bailey, E. L. Cerebral small vessel endothelial structural changes predate hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: a blinded, controlled immunohistochemical study of 5-to 21-week-old rats / E.L. Bailey et al. // *Neuropathology and applied neurobiology*. – 2011. – V. 37. – №. 7. – P. 711-726.
42. Balabanov, R. Role of the CNS microvascular pericyte in the blood-brain barrier / R. Balabanov, P. Dore-Duffy // *Journal of neuroscience research*. – 1998. – V. 53. – №. 6. – P. 637-644.
43. Bandopadhyay, R. Contractile proteins in pericytes at the blood-brain and blood-retinal barriers / R. Bandopadhyay et al. // *Journal of neurocytology*. – 2001. – V. 30. – №. 1. – P. 35-44.
44. Bardehle, S. Breaking boundaries—coagulation and fibrinolysis at the neurovascular interface / S. Bardehle, V.A. Rafalski, K. Akassoglou // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2015. – V. 9. – P. 354.
45. Benavente, O. R. The secondary prevention of small subcortical strokes (SPS3) study / O.R. Benavente et al. // *International Journal of Stroke*. – 2011. – V. 6. – №. 2. – P. 164-175.
46. Bettcher, B. M. Declines in inflammation predict greater white matter microstructure in older adults / B.M. Bettcher et al. // *Neurobiology of aging*. – 2015. – V. 36. – №. 2. – P. 948-954.
47. Blanco, M. Platelets, inflammation, and atherothrombotic neurovascular disease: the role of endothelial dysfunction / M. Blanco et al. // *Cerebrovascular diseases*. – 2005. – V. 20. – №. Suppl. 2. – P. 32-39.

48. Boehme, A.K. Inflammatory markers and outcomes after lacunar stroke: levels of inflammatory markers in treatment of stroke study / A.K. Boehme et al. //Stroke. – 2016. – P. STROKEAHA. 115.012166.
49. Bond, M. Inhibition of transcription factor NF- κ B reduces matrix metalloproteinase-1,-3 and-9 production by vascular smooth muscle cells / M. Bond et al. // Cardiovascular research. – 2001. – V. 50. – №. 3. – P. 556-565.
50. Breteler, M.M. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study The Rotterdam Study / M.M. Breteler et al. //Neurology. – 1994. – V. 44. – №. 7. – P. 1246-1246.
51. Brock, T. A. Tumor-secreted vascular permeability factor increases cytosolic Ca²⁺ and von Willebrand factor release in human endothelial cells / T.A. Brock, H.F. Dvorak, D.R. Senger //The American journal of pathology. – 1991. – V. 138. – №. 1. – P. 213.
52. Brown, C. M. Chronic systemic immune dysfunction in African-Americans with small vessel-type ischemic stroke / C.M. Brown et al. //Translational stroke research. – 2015. – V. 6. – №. 6. – P. 430-436.
53. Caplan, L.R. Lacunar infarction and small vessel disease: pathology and pathophysiology / L.R. Caplan //Journal of stroke. – 2015. – V. 17. – №. 1. – P. 2.
54. Cees De Groot, J. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study / J. Cees De Groot et al. //Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 2000. – V. 47. – №. 2. – P. 145-151.
55. Chen, L. The 15-LO-1/15-HETE system promotes angiogenesis by upregulating VEGF in ischemic brains / L. Chen et al. //Neurological research. – 2017. – V. 39. – №. 9. – P. 795-802.
56. Cheranov, S.Y. An essential role for SRC-activated STAT-3 in 14, 15-EET–induced VEGF expression and angiogenesis / S.Y. Cheranov et al. //Blood. – 2008. – V. 111. – №. 12. – P. 5581-5591.
57. Claudio, L. Evidence of persistent blood-brain barrier abnormalities in chronic-progressive multiple sclerosis / L. Claudio, C.S. Raine, C.F. Brosnan //Acta neuropathologica. – 1995. – V. 90. – №. 3. – P. 228-238.

58. Claus, J. J. Vascular risk factors, atherosclerosis, cerebral white matter lesions and cerebral perfusion in a population-based study / J.J. Claus et al. // *European journal of nuclear medicine*. – 1996. – V. 23. – №. 6. – P. 675-682.
59. Cognat, E. Early white matter changes in CADASIL: evidence of segmental intramyelinic oedema in a pre-clinical mouse model / E. Cognat, S. Cleophax, V. Domenga-Denier, A. Joutel // *Acta neuropathologica communications*. – 2014. – V. 2. – №. 1. – P. 1.
60. Concha, L. Diffusion tensor tractography of the limbic system / L. Concha, D.W. Gross, C. Beaulieu // *American Journal of Neuroradiology*. – 2005. – V. 26. – №. 9. – P. 2267-2274.
61. Cortes-Canteli, M. Fibrinogen and β -amyloid association alters thrombosis and fibrinolysis: a possible contributing factor to Alzheimer's disease / Cortes-Canteli M. et al. // *Neuron*. – 2010. – V. 66. – №. 5. – P. 695-709
62. Coull, B.M. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke / B.M. Coull et al. // *Stroke*. – 1991. – V. 22. – №. 2. – P. 162-168.
63. Croall, I.D. Effect of Standard vs Intensive Blood Pressure Control on Cerebral Blood Flow in Small Vessel Disease: The PRESERVE Randomized Clinical Trial / I.D. Croall et al. // *JAMA neurology*. – 2018. – V. 75. – №. 6. – P. 720-727
64. Cui, G. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene promoter, circulating TNF-alpha level, and cardiovascular risk factor for ischemic stroke / G. Cui et al. // *Journal of neuroinflammation*. – 2012. – V. 9. – №. 1. – P. 235.
65. Cullen, K.M. Microvascular pathology in the aging human brain: evidence that senile plaques are sites of microhaemorrhages / K.M. Cullen, Z. Kócsi, J. Stone // *Neurobiology of aging*. – 2006. – V. 27. – №. 12. – P. 1786-1796.
66. Danesh, J. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis / J. Danesh et al. // *JAMA* – 2005. – V.294. – №14. P.1799-1809.
67. Davalos D., Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease / D. Davalos, K. Akassoglou // *Seminars in immunopathology*. – Springer-Verlag – 2012. – V. 34. – №. 1. – P. 43-62.

68. De Groot, M. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions / M. De Groot et al. // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – №. 4. – P. 1037-1042.
69. De Guio, F. White matter edema at the early stage of cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy / F. De Guio et al. // *Stroke*. – 2015. – V. 46. – №. 1. – P. 258-261
70. Deanfield, J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – V. 115. – №. 10. – P. 1285-1295.
71. Declerck, P.J. Three decades of research on plasminogen activator inhibitor-1: a multifaceted serpin / P.J.Declerck, A. Gils // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. – Thieme Medical Publishers, 2013. – V. 39. – №. 04. – P.356-364.
72. Del Brutto, V.J. Total cerebral small vessel disease score and cognitive performance in community-dwelling older adults. Results from the Atahualpa Project / V.J. Del Brutto et al. // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2018. – V. 33. – №. 2. – P. 325-331.
73. De Souza, C.A. Elevated levels of circulating cell adhesion molecules in uncomplicated essential hypertension / C.A. De Souza et al. // *American Journal of Hypertension*. – 1997. – V. 10. – №. 12. – P. 1335-1341.
74. Di Minno, G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction / G. Di Minno, M. Mancini // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 1990. – V. 10. – №. 1. – P.1-7.
75. Didier, N. Secretion of interleukin-1 β by astrocytes mediates endothelin-1 and tumour necrosis factor- α effects on human brain microvascular endothelial cell permeability / N. Didier et al. // *Journal of neurochemistry*. – 2003. – V. 86. – №1. – P. 246-254.
76. Dufouil, C. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy / C. Dufouil et al. // *Circulation*. – 2005. – V. 112. – №. 11. – P. 1644-1650.

77. Dunn, K.M. Elevated production of 20-HETE in the cerebral vasculature contributes to severity of ischemic stroke and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats / K.M. Dunn et al. // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2008. – V. 295. – №. 6. – P. 2455-2465.
78. Ebeling, U. Topography of the uncinata fascicle and adjacent temporal fiber tracts / U. Ebeling, D. Cramon // *Acta neurochirurgica*. – 1992. – V. 115. – №. 3-4. – P. 143-148.
79. Enaida, H. Effect of growth factors on expression of integrin subtypes in microvascular endothelial cells isolated from bovine retinas / H. Enaida et al. // *Fukushima journal of medical science*. – 1998. – V. 44. – №. 1. – P. 43-52
80. Engelhardt, S. Hypoxia selectively disrupts brain microvascular endothelial tight junction complexes through a hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) dependent mechanism / S. Engelhardt et al. // *Journal of cellular physiology*. – 2014. – V. 229. – №. 8. – P. 1096-1105.
81. Eren, M. Age-dependent spontaneous coronary arterial thrombosis in transgenic mice that express a stable form of human plasminogen activator inhibitor-1 / M. Eren et al. // *Circulation*. – 2002. – V. 106. – №. 4. – P. 491-496.
82. Ernst, E. Blood rheology in patients with transient ischemic attacks / E. Ernst, A. Matrai, M. Marshall // *Stroke*. – 1988. – V. 19. – №. 5. – P. 634-636.
83. Ernst, E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature / E. Ernst, K.L. Resch // *Annals of internal medicine*. – 1993. – V. 118. – №. 12. – P. 956-963.
84. Fan, F. Impaired myogenic response and autoregulation of cerebral blood flow is rescued in CYP4A1 transgenic Dahl salt-sensitive rat / F. Fan et al. // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2014. – V. 308. – №. 5. – P. 379-390.
85. Farrall, A.J. Blood–brain barrier: ageing and microvascular disease—systematic review and meta-analysis / A.J. Farrall, J.M. Wardlaw // *Neurobiology of aging*. – 2009. – V. 30. – №. 3. – P. 337-352.

86. Fazekas, F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas et al. // *AJR Am J Roentgenol.* – 1987. – V.149 – №2.–P.351-356.
87. 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 et al. // *Neuropathology and applied neurobiology.* – 2004. – V. 30. – №. 4. – P. 385-395.
88. Fleenor, B.S. Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor- β 1-related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic exercise / B.S. Fleenor et al. // *The Journal of physiology.* – 2010. – V. 588. – №. 20. – P. 3971-3982.
89. Fornage, M. Biomarkers of inflammation and MRI-defined small vessel disease of the brain: the Cardiovascular Health Study / M. Fornage et al. // *Stroke.* – 2008. – V. 39. – №. 7. – P. 1952-1959.
90. Fredriksson, L. tPA modulation of the blood-brain barrier: a unifying explanation for the pleiotropic effects of tPA in the CNS? / L. Fredriksson, D.A. Lawrence, R.L. Medcalf // *Seminars in thrombosis and hemostasis.* – NIH Public Access, 2017. – V. 43. – №. 2. – P. 154.
91. Gallin J. I., Goldstein I. M., Snyderman R. (ed.). *Inflammation: basic principles and clinical correlates.* – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. – V. 756984604.
92. Garcia, C.M. Endothelial cell–astrocyte interactions and TGF β are required for induction of blood–neural barrier properties / C.M. Garcia et al. // *Developmental Brain Research.* – 2004. – V. 152. – №. 1. – P. 25-38.
93. Garcia-Roldan, J.L. Flow-induced constriction and dilation of cerebral resistance arteries / Garcia-Roldan J.L., Bevan J.A. // *Circulation research.* – 1990. – V. 66. – №. 5. – P. 1445-1448.
94. Gauberti, M. Molecular Magnetic Resonance Imaging of Endothelial Activation in the Central Nervous System / M. Gauberti et al. // *Theranostics.* – 2018. – V. 8. – №. 5. – P. 1195.

95. Gearing, A.J.H. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathological significance / A.J.H. Gearing et al. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1992. – V. 667. – №. 1. – P. 324-331.
96. Gearing, A.J.H. Circulating adhesion molecules in disease / Gearing A.J.H., W. Newman // *Immunology today*. – 1993. – V. 14. – №. 10. – P. 506-512.
97. Gebremedhin, D. Production of 20-HETE and its role in autoregulation of cerebral blood flow / D. Gebremedhin // *Circulation research*. – 2000. – V. 87. – №. 1. – P. 60-65.
98. Gons, R.A.R. Hypertension is related to the microstructure of the corpus callosum: the RUN DMC study / R.A.R. Gons et al. // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2012. – V. 32. – №. 3. – P. 623-631.
99. Goodall, E.F. Age-associated changes in the blood-brain barrier: comparative studies in human and mouse / E.F. Goodall // *Neuropathology and applied neurobiology*. – 2018. – V. 44. – №. 3. – P. 328-340.
100. Gorelick, P.B. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / P.B. Gorelick et al. // *Stroke*. – 2011. – V. 42. – №. 9. – P. 2672-2713.
101. Gouw, A.A. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study / A.A. Gouw et al. // *Stroke*. – 2008. – V. 39. – №. 5. – P. 1414-1420.
102. Grieb, P. O₂ exchange between blood and brain tissues studied with 18O₂ indicator-dilution technique / P. Grieb et al. // *Journal of Applied Physiology*. – 1985. – V. 58. – №. 6. – P. 1929-1941.
103. Haarmann, A. Soluble VCAM-1 impairs human brain endothelial barrier integrity via integrin α -4-transduced outside-in signalling / A. Haarmann et al. // *Acta neuropathologica*. – 2015. – V. 129. – №. 5. – P. 639-652.
104. Han, J.H. Plasma level of sICAM-1 is associated with the extent of white matter lesion among asymptomatic elderly subjects / J.H. Han et al. // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2009. – V. 111. – №. 10. – P. 847-851

105. Harder, D.R. Pressure-induced myogenic tone and role of 20-HETE in mediating autoregulation of cerebral blood flow / D.R. Harder, J. Narayanan, D. Gebremedhin // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2011. – V. 300. – №. 5. – P.1557-1565.
106. Harrigan, M.R. Angiogenic factors in the central nervous system / M.R. Harrigan // *Neurosurgery*. – 2003. – V. 53. – №. 3. – P. 639-661.
107. Hassan, A. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis / A. Hassan et al. // *Brain*. – 2003. – V. 126. – №. 2. – P. 424-432.
108. Heye, A.K. Assessment of blood–brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI. A systematic review / A.K. Heye et al. // *NeuroImage: Clinical*. – 2014. – V. 6. – P. 262-274.
109. Hoopes, S.L. Vascular actions of 20-HETE / S.L. Hoopes et al. // *Prostaglandins & other lipid mediators*. – 2015. – V. 120. – P. 9-16.
110. Huisa, B.N. Long-term blood–brain barrier permeability changes in Binswanger disease / Huisa B.N. et al. // *Stroke*. – 2015. – V.46 – №9 – P. 2413-2418.
111. Hultman, K. The APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotype potentiates vascular fibrin(ogen) deposition in amyloid-laden vessels in the brains of Alzheimer's disease patients / K. Hultman, S. Strickland, E.H. Norris // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2013. – V. 33. – №. 8. – P. 1251-1258.
112. Iglesias, J.E. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: application to adaptive segmentation of in vivo MRI / J.E. Iglesias et al. // *Neuroimage*. – 2015. – V. 115. – P. 117-137.
113. Ikram, M.A. Kidney function is related to cerebral small vessel disease / M.A. Ikram et al. // *Stroke*. – 2008. – V. 39. – №. 1. – P. 55-61.
114. Insel, K.C. White matter hyperintensities and medication adherence / K.C. Insel, S.L. Reminger, C.P. Hsiao // *Biological research for nursing*. – 2008. – V. 10. – №. 2. – P. 121-127.
115. Isaka, Y. Decreased cerebrovascular dilatatory capacity in subjects with asymptomatic periventricular hyperintensities / Y. Isaka et al. // *Stroke*. – 1994. – V. 25. – №. 2. – P. 375-381.

116. Ito, S. Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk / S. Ito et al. // *Hypertension Research*. – 2009. – V. 32. – №. 2. – P. 115.
117. Iwaki, T. PAI-1, progress in understanding the clinical problem and its aetiology / T. Iwaki, T. Urano, K. Umemura // *British journal of haematology*. – 2012. – V. 157. – №. 3. – P. 291-298.
118. Jalal, F.Y. Myelin loss associated with neuroinflammation in hypertensive rats / F.Y. Jalal et al. // *Stroke*. – 2012. – V. 43. – №. 4. – P. 1115-1122.
119. Jeon, J.W. Prognostic relationships between microbleed, lacunar infarction, white matter lesion, and renal dysfunction in acute ischemic stroke survivors / J.W. Jeon et al. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2017. – V. 26. – №. 2. – P. 385-392.
120. Jensen, J.H. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis / J.H. Jensen, J.A. Helpert // *NMR in Biomedicine*. – 2010. – V. 23. – №. 7. – P. 698-710.
121. Juhan-Vague, I. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris / I. Juhan-Vague et al. // *Circulation*. – 1996. – V. 94. – №. 9. – P. 2057-2063.
122. Kannel, W.B. Overview of hemostatic factors involved in atherosclerotic cardiovascular disease / W.B. Kannel // *Lipids*. – 2005. – V. 40. – №. 12. – P. 1215-1220.
123. Kario, K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects / Kario K. et al. // *Journal of the american college of cardiology*. – 2001. – V. 37. – №. 3. – P. 871-877.
124. Kassner, A. Recombinant tissue plasminogen activator increases blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke: an MR imaging permeability study / A. Kassner et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2009. – V. 30. – №. 10. – P. 1864-1869.
125. Kast, J. Sequestration of latent TGF- β binding protein 1 into CADASIL-related Notch3-ECD deposits / J. Kast et al. // *Acta neuropathologica communications*. – 2014. – V. 2. – №. 1. – P. 96.

126. Khatri, M. Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS) / M. Khatri et al. // *Stroke*. – 2007. – V. 38. – №. 12. – P. 3121-3126.
127. Kim, K.W. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons / K.W. Kim et al. // *Biological psychiatry*. – 2008. – V. 64. – №. 4. – P. 273-280.
128. Kim, Y. Circulating matrix metalloproteinase-9 level is associated with cerebral white matter hyperintensities in non-stroke individuals / Y. Kim et al. // *European neurology*. – 2014. – V. 72. – №. 3-4. – P. 234-240.
129. Knottnerus, I.L.H. Endothelial activation in lacunar stroke subtypes / I. L.H. Knottnerus et al. // *Stroke*. – 2010. – V. 41. – №. 8. – P. 1617-1622.
130. Kobayashi, S. Asymptomatic cerebral lacunae in patients with chronic kidney disease / S. Kobayashi et al. // *American journal of kidney diseases*. – 2004. – V. 44. – №. 1. – P. 35-41.
131. Koenig, W. Fibrin (ogen) in cardiovascular disease: an update / W. Koenig // *Thrombosis and haemostasis*. – 2003. – V. 90. – №. 04. – P. 601-609.
132. Krieglstein, C.F. Adhesion molecules and their role in vascular disease / C.F. Krieglstein, D.N. Granger // *American journal of hypertension*. – 2001. – V. 14. – №. S3. – P. 44S-54S.
133. Kruithof, E.K. Human tissue-type plasminogen activator / E.K. Kruithof, S. Dunoyer-Geindre // *Thrombosis and haemostasis*. – 2014. – V. 112. – №. 02. – P. 243-254.
134. Kuriyama, N. TGF-beta1 is associated with the progression of intracranial deep white matter lesions: a pilot study with 5 years of magnetic resonance imaging follow-up / N. Kuriyama et al. // *Neurological research*. – 2014. – V. 36. – №. 1. – P. 47-52.
135. Kwon, E.E. Blood-brain barrier abnormalities in longstanding multiple sclerosis lesions. An immunohistochemical study / E.E. Kwon, J.W. Prineas // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 1994. – V. 53. – №. 6. – P. 625-636.
136. Lammie, G.A. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease: an autopsy study / G.A. Lammie // *Stroke*. – 1997. – V. 28. – №. 11. – P. 2222-2229.

137. Larsson, H.B.W. Measurement of brain perfusion, blood volume, and blood-brain barrier permeability, using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI at 3 tesla / H.B.W. Larsson et al. // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2009. – V. 62. – №. 5. – P. 1270-1281.
138. Lau, K.K. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke: validation in 2 large cohorts / Lau K.K. et al. // *Neurology*. – 2017. – V. 88. – №. 24. – P. 2260-2267.
139. Lawson, C. ICAM-1 signaling in endothelial cells / C. Lawson, S. Wolf // *Pharmacological Reports*. – 2009. – V. 61. – №. 1. – P. 22-32.
140. Leech, S. Persistent endothelial abnormalities and blood–brain barrier leak in primary and secondary progressive multiple sclerosis / S. Leech et al. // *Neuropathology and applied neurobiology*. – 2007. – V. 33. – №. 1. – P. 86-98.
141. Leemans, A. The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data / A. Leemans, D.K. Jones // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2009. – V. 61. – №. 6. – P. 1336-1349.
142. Levey, A.S. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey et al. // *Annals of internal medicine*. – 2009. – V. 150. – №. 9. – P. 604-612.
143. Li, Y. Higher blood–brain barrier permeability is associated with higher white matter hyperintensities burden / Y. Li et al. // *Journal of neurology*. – 2017. – V. 264. – №. 7. – P. 1474-1481.
144. Lindahl, P. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice / P. Lindahl et al. // *Science*. – 1997. – V. 277. – №. 5323. – P. 242-245.
145. Longstreth, W.T. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the Cardiovascular Health Study / W.T. Longstreth et al. // *Stroke*. – 1996. – V. 27. – №. 8. – P. 1274-1282.
146. Lu, L. 20-HETE Inhibition by HET0016 Decreases the Blood–Brain Barrier Permeability and Brain Edema After Traumatic Brain Injury / L. Lu et al. // *Frontiers in aging neuroscience*. – 2018. – V. 10. – P. 1-10.

147. Ma, C. Key role of 15-lipoxygenase/15-hydroxyeicosatetraenoic acid in pulmonary vascular remodeling and vascular angiogenesis associated with hypoxic pulmonary hypertension / C. Ma et al. // *Hypertension*. V.58. – 2011. – P. 679-688.
148. Maillard, P. FLAIR and diffusion MRI signals are independent predictors of white matter hyperintensities / P. Maillard et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2013. – V. 34. – №. 1. – P. 54-61.
149. Maillard, P. White matter hyperintensity penumbra / P. Maillard et al. // *Stroke*. – 2011. – V. 42. – №. 7. – P. 1917-1922.
150. Makin, S.D.J. Cerebral small vessel disease and renal function: systematic review and meta-analysis / S.D.J. Makin et al. // *Cerebrovascular Diseases*. – 2015. – V. 39. – №. 1. – P. 39-52.
151. Mandriota, S.J. Vascular endothelial growth factor increases urokinase receptor expression in vascular endothelial cells / S.J. Mandriota et al. // *Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – V. 270. – №. 17. – P. 9709-9716.
152. Mandriota, S.J. Vascular endothelial growth factor-induced in vitro angiogenesis and plasminogen activator expression are dependent on endogenous basic fibroblast growth factor / S.J. Mandriota, M.S. Pepper // *Journal of cell science*. – 1997. – V. 110. – №. 18. – P. 2293-2302.
153. Maniega, S.M. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain / S.M. Maniega et al. // *Neurobiology of aging*. – 2015. – V. 36. – №. 2. – P. 909-918.
154. 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 // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2017. – V. 37. – №. 2. – P. 644-656.
155. Markus, H.S. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: longitudinal results of the Austrian Stroke Prevention Study / H.S. Markus et al. // *Stroke*. – 2005. – V. 36. – №. 7. – P. 1410-1414.

156. Martí-Fàbregas, J. Fibrinogen and the amount of leukoaraiosis in patients with symptomatic small-vessel disease / J. Martí-Fàbregas et al. // *European neurology*. – 2002. – V. 48. – №. 4. – P. 185-190.
157. Masumura, M. Oligodendroglial cell death with DNA fragmentation in the white matter under chronic cerebral hypoperfusion: comparison between normotensive and spontaneously hypertensive rats / M. Masumura et al. // *Neuroscience research*. – 2001. – V. 39. – №. 4. – P. 401-412.
158. Maximov, I.I. Statistical instability of TBSS analysis based on DTI fitting algorithm / I.I. Maximov et al. // *Journal of Neuroimaging*. – 2015. – V. 25. – №. 6. – P. 883-891.
159. McCusker, S.M. Association between polymorphism in regulatory region of gene encoding tumour necrosis factor α and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: a case-control study / S.M. McCusker et al. // *The Lancet*. – 2001. – V. 357. – №. 9254. – P. 436-439.
160. McKhann, G.M. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / G.M. McKhann et al. // *Alzheimer's & dementia*. – 2011. – V. 7. – №. 3. – P. 263-269
161. Melder, R.J. During angiogenesis, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium / R.J. Melder et al. // *Nature medicine*. – 1996. – V. 2. – №. 9. – P. 992-997.
162. Mikhailidis, D.P. Fibrinogen enhances and albumin reduces RBC aggregation / D.P. Mikhailidis // *Angiology*. – 1987. – V. 38. – №. 8. – P. 615.
163. Miralbell, J. Structural brain changes and cognition in relation to markers of vascular dysfunction / J. Miralbell et al. // *Neurobiology of Aging*. – 2012. – V. 33. – №. 5. – P. 1003. e9-1003. e17.
164. Miwa, K. Relations of blood inflammatory marker levels with cerebral microbleeds / Miwa K. et al. // *Stroke*. – 2011. – P. 3202-3206.
165. Montagne, A. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus / A. Montagne et al. // *Neuron*. – 2015. – V. 85. – №. 2. – P. 296-302.

166. Montagne, A. Pericyte degeneration causes white matter dysfunction in the mouse central nervous system / A. Montagne et al. // *Nature medicine*. – 2018. – V. 24. – №. 3. – P. 326.
167. Mosesson, M.W. Fibrinogen and fibrin structure and functions / M.W. Mosesson // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – V. 3. – №. 8. – P. 1894-1904.
168. Muller, W.A. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration / W.A. Muller // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. – 2011. – V. 6. – P. 323-344.
169. Mulvihill, N.T. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules / N.T. Mulvihill et al. // *European heart journal*. – 2002. – V. 23. – №. 20. – P. 1569-1574.
170. Muradashvili, N. Fibrinogen-induced increased pial venular permeability in mice / N. Muradashvili et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2012. – V. 32. – №. 1. – P. 150-163.
171. Nag, S. Differential expression of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) and VEGF-B after brain injury / S. Nag et al. // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2002. – V. 61. – №. 9. – P. 778-788.
172. Nagai, K. Relationship between interleukin-6 and cerebral deep white matter and periventricular hyperintensity in elderly women / K. Nagai et al. // *Geriatrics & gerontology international*. – 2011. – V. 11. – №. 3. – P. 328-332.
173. Niego, B. t-PA-specific modulation of a human BBB model involves plasmin-mediated activation of the Rho-kinase pathway in astrocytes / B. Niego et al. // *Blood*. – 2012. – P. 4752-4761.
174. Niego, B. Plasmin-dependent modulation of the blood–brain barrier: a major consideration during tPA-induced thrombolysis? / B. Niego, R.L. Medcalf // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2014. – V. 34. – №. 8. – P. 1283-1296.
175. Niu, J. G protein $\beta\gamma$ subunits stimulate p114RhoGEF, a guanine nucleotide exchange factor for RhoA and Rac1: regulation of cell shape and reactive oxygen species production / J. Niu et al. // *Circulation research*. – 2003. – V. 93. – №. 9. – P. 848-856.

176. Norrving, B. Lacunar infarcts: no black holes in the brain are benign / B. Norrving // *Practical neurology*. – 2008. – V. 8. – №. 4. – P. 222-228.
177. Nylander, R. Quantitative and qualitative MRI evaluation of cerebral small vessel disease in an elderly population: a longitudinal study / R. Nylander et al. // *Acta Radiologica*. – 2018. – V. 59. – №. 5. – P. 612-618.
178. O'sullivan, M. Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis / M. O'sullivan et al. // *Neurology*. – 2002. – V. 59. – №. 3. – P. 321-326.
179. Ott, B.R. A SPECT imaging study of MRI white matter hyperintensity in patients with degenerative dementia / B.R. Ott et al. // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 1997. – V. 8. – №. 6. – P. 348-354.
180. Ovbiagele, B. Association of chronic kidney disease with cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage / B. Ovbiagele et al. // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – №. 9. – P. 2409-2413.
181. Ovbiagele, B. Strong independent correlation of proteinuria with cerebral microbleeds in patients with stroke and transient ischemic attack / B. Ovbiagele et al. // *Archives of neurology*. – 2010. – V. 67. – №. 1. – P. 45-50.
182. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / Pantoni L. // *The Lancet Neurology*. – 2010. – V. 9. – №. 7. – P. 689-701.
183. Pantoni, L. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review / L. Pantoni, J.H. Garcia // *Stroke*. – 1997. – V. 28. – №. 3. – P. 652-659.
184. Pardridge, W.M. Human blood—brain barrier insulin receptor / W.M. Pardridge, J. Eisenberg, J. Yang // *Journal of neurochemistry*. – 1985. – V. 44. – №. 6. – P. 1771-1778.
185. Parissis, J.T. Plasma levels of soluble cellular adhesion molecules in patients with arterial hypertension. Correlations with plasma endothelin-1 / J.T. Parissis et al. // *European journal of internal medicine*. – 2001. – V. 12. – №. 4. – P. 350-356.
186. Patibandla, P.K. Fibrinogen induces alterations of endothelial cell tight junction proteins / P.K. Patibandla et al. // *Journal of cellular physiology*. – 2009. – V. 221. – №. 1. – P. 195-203.

187. Peltier, J. Microsurgical anatomy of the temporal stem: clinical relevance and correlations with diffusion tensor imaging fiber tracking / J. Peltier et al. // *Journal of neurosurgery*. – 2010. – V. 112. – №. 5. – P. 1033-1038.

188. Pepper, M.S. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in microvascular endothelial cells / M.S. Pepper et al. // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1991. – V. 181. – №. 2. – P. 902-906.

189. Petersen, M.A. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics / M.A Petersen., J.K. Ryu, K. Akassoglou // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2018. – V. 19. – №. 5. – P. 283.

190. Pikula, A. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Levels Are Associated With Risk of Stroke and Vascular Brain Injury: Framingham Study / A. Pikula et al. // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – №. 10. – P. 2768-2775.

191. Pober, J.S. Warner-Lambert/Parke-Davis award lecture. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium. Physiology and pathology / J.S. Pober // *The American journal of pathology*. – 1988. – V. 133. – №. 3. – P. 426.

192. Pober, J.S. The role of endothelial cells in inflammation / J.S. Pober, R.S. Cotran // *Transplantation*. – 1990. – V. 50. – №. 4. – P. 537-544.

193. Pober, J.S. Evolving functions of endothelial cells in inflammation / J.S. Pober, W.C. Sessa // *Nature Reviews Immunology*. – 2007. – V. 7. – №. 10. – P. 803

194. Poggesi, A. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review / A. Poggesi et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – V. 36. – №. 1. – P. 72-94.

195. Poggesi, A. Urinary complaints in nondisabled elderly people with age-related white matter changes: the Leukoaraiosis And DISability (LADIS) study / Poggesi A. et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2008. – V. 56. – №. 9. – P. 1638-1643.

196. Raja R., Rosenberg G. A., Caprihan A. MRI measurements of blood-brain barrier function in dementia: a review of recent studies / Raja R., Rosenberg G. A., Caprihan A. // *Neuropharmacology*. – V. 134. – 2017 – P.259-271.

197. Rajani, R.M. Reversal of endothelial dysfunction reduces white matter vulnerability in cerebral small vessel disease in rats / R.M. Rajani et al. // *Science translational medicine*. – 2018. – V. 10. – №. 448. – P. 1-12.
198. Rajani, R.M. Endothelial cell–oligodendrocyte interactions in small vessel disease and aging / R.M. Rajani, A. Williams // *Clinical Science*. – 2017. – V. 131. – №. 5. – P. 369-379.
199. Raz, N. Volume of white matter hyperintensities in healthy adults: contribution of age, vascular risk factors, and inflammation-related genetic variants / N. Raz et al. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. – 2012. – V. 1822. – №. 3. – P. 361-369.
200. Rosenberg, G.A. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia / G.A. Rosenberg // *Clinical Science*. – 2017. – V. 131. – №. 6. – P. 425-437.
201. Rosenberg, G.A. Neurological diseases in relation to the blood–brain barrier / G.A. Rosenberg // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2012. – V. 32. – №. 7. – P. 1139-1151
202. Rouhl, R.P.W. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease / R.P.W. Rouhl et al. // *Neurobiology of aging*. – 2012. – V. 33. – №. 8. – P. 1800-1806
203. Sachdev, P. Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years / Sachdev P. et al. // *Neurology*. – 2007. – V. 68. – №. 3. – P. 214-222.
204. Sahni, A. Vascular endothelial growth factor binds to fibrinogen and fibrin and stimulates endothelial cell proliferation / A. Sahni, C.W. Francis // *Blood*. – 2000. – V. 96. – №. 12. – P. 3772-3778.
205. Saksela, O. Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions / O. Saksela, D.B. Rifkin // *Annual review of cell biology*. – 1988. – V. 4. – №. 1. – P. 93-120.
206. Sashindranath, M. Compartment-and context-specific changes in tissue-type plasminogen activator (tPA) activity following brain injury and pharmacological stimulation / M. Sashindranath et al. // *Laboratory investigation*. – 2011. – V. 91. – №. 7. – P. 1079.

207. Satizabal, C.L. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly The 3C-Dijon Study / C.L. Satizabal et al. // *Neurology*. – 2012. – V. 78. – №. 10. – P. 720-727.
208. Satizabal, C.L. Inflammatory proteins and the severity of dilated Virchow-Robin Spaces in the elderly / C.L. Satizabal et al. // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2013. – V. 33. – №. 2. – P. 323-328.
209. Schmidt P. LST: A lesion segmentation tool for SPM / Schmidt P., Wink L. // *Manual/Documentation for version 2.0.15*. 2017.
210. Schmidt, R. Risk factors for microangiopathy-related cerebral damage in the Austrian stroke prevention study / R. Schmidt et al. // *Journal of the neurological sciences*. – 1997. – V. 152. – №. 1. – P. 15-21.
211. Schneider, R. The role of plasma hyperviscosity in subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease) / R. Schneider et al. // *Journal of neurology*. – 1987. – V. 234. – №. 2. – P. 67-73.
212. Seliger, S.L. Cystatin C and subclinical brain infarction / S.L. Seliger et al. // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2005. – V. 16. – №. 12. – P. 3721-3727.
213. Sen, U. Fibrinogen-induced endothelin-1 production from endothelial cells / U. Sen et al. // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 2009. – V. 296. – №. 4. – P. 840-847.
214. Seo, J.H. Oligodendrocyte precursor cells support blood-brain barrier integrity via TGF- β signaling / J.H. Seo et al. // *PLoS One*. – 2014. – V. 9. – №. 7. – P. e103174.
215. Shi, Y. Cerebral blood flow in small vessel disease: a systematic review and meta-analysis / Y. Shi et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – V. 36. – №. 10. – P. 1653-1667.
216. Shima, H. Cerebral microbleeds in predialysis patients with chronic kidney disease / H. Shima et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2009. – V. 25. – №. 5. – P. 1554-1559.

217. Shoamanesh, A. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study / A. Shoamanesh et al. // *Neurology*. – 2015. – V. 84. – №. 8. – P. 825-832.
218. Simpson, J.E. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: astrocytic, microglial and oligodendrocyte precursor cell responses / J.E. Simpson et al. // *Neuropathology and applied neurobiology*. – 2007. – V. 33. – №. 4. – P. 410-419.
219. Singh, A. Quantification of physiological and hemodynamic indices using T1 dynamic contrast-enhanced MRI in intracranial mass lesions / A. Singh et al. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2007. – V. 26. – №. 4. – P. 871-880.
220. Singh, N.K. 12/15-Lipoxygenase gene knockout severely impairs ischemia-induced angiogenesis due to lack of Rac1 farnesylation / N.K. Singh, V. Kundumani-Sridharan, G.N. Rao // *Blood*. – 2011. – P. 5701-5712.
221. Soares, J. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging / J. Soares et al. // *Frontiers in neuroscience*. – 2013. – V. 7. – P. 31.
222. Solovjov, D.A. Distinct roles for the α and β subunits in the functions of integrin α M β 2 / D.A. Solovjov, E. Pluskota, E.F. Plow // *Journal of biological chemistry*. – 2005. – V. 280. – №. 2. – P. 1336-1345.
223. Song, T.J. Total cerebral small-vessel disease score is associated with mortality during follow-up after acute ischemic stroke / T.J. Song et al. // *Journal of Clinical Neurology*. – 2017. – V. 13. – №. 2. – P. 187-195
224. Sourbron, S.P. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI / S.P. Sourbron, D.L. Buckley // *NMR in Biomedicine*. – 2013. – V. 26. – №. 8. – P. 1004-1027.
225. Sourbron, S.P. Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability / S.P. Sourbron, D.L. Buckley // *Physics in Medicine & Biology*. – 2011. – V. 57. – №. 2. – P.1-29.
226. Sprague, A.H. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease / A.H. Sprague, R.A. Khalil // *Biochemical pharmacology*. – 2009. – V. 78. – №. 6. – P. 539-552.

227. Sudlow, C.L.M. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration / C.L.M. Sudlow et al. // *Stroke*. – 1997. – V. 28. – №. 3. – P. 491-499.

228. Suzuki, Y. Role of tissue-type plasminogen activator in ischemic stroke / Y. Suzuki // *Journal of pharmacological sciences*. – 2010. – V. 113. – №. 3. – P. 203-207.

229. Suzuma, K. Hypoxia and vascular endothelial growth factor stimulate angiogenic integrin expression in bovine retinal microvascular endothelial cells / K. Suzuma et al. // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 1998. – V. 39. – №. 6. – P. 1028-1035.

230. Szmitko, P.E. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation: Part II / P.E. Szmitko et al. // *Circulation*. – 2003. – V. 108. – №. 17. – P. 2041-2048.

231. Taheri, S. Blood–brain barrier permeability abnormalities in vascular cognitive impairment / S. Taheri et al. // *Stroke*. – 2011. – V. 42. – №. 8. – P. 2158-2163.

232. Taylor, W.D. Serial MR imaging of volumes of hyperintense white matter lesions in elderly patients: correlation with vascular risk factors / W.D. Taylor, J.R. MacFall, J.M. Provenzale, et al. // *AJR Am J Roentgenol*. – 2003. – V. 81 – P.571– 576.

233. Tchalla, A.E. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 is associated with cerebral blood flow dysregulation, mobility impairment, and falls in older adults / A.E. Tchalla et al. // *Hypertension*. – 2015a. – P. 1–7.

234. Tchalla, A.E. Elevated circulating vascular cell Adhesion Molecule-1 (sVCAM-1) is associated with concurrent depressive symptoms and cerebral white matter Hyperintensities in older adults / A.E. Tchalla et al. // *BMC geriatrics*. – 2015b. – V. 15. – №. 1. – P. 62.

235. Tchalla, A.E. Elevated soluble vascular cell adhesion molecule-1 is associated with cerebrovascular resistance and cognitive function / A.E. Tchalla et al. // *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. – 2016. – V. 72. – №. 4. – P. 560-566.

236. Telgte, A. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective / A. Telgte et al. // *Nature Reviews Neurology*. – 2018. – P. 387–398.

237. Thøgersen, A.M. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor / A.M. Thøgersen et al. // *Circulation*. – 1998. – V. 98. – №. 21. – P. 2241-2247.

238. Topakian, R. Blood–brain barrier permeability is increased in normal-appearing white matter in patients with lacunar stroke and leucoaraiosis / R. Topakian et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2010. – V. 81. – №. 2. – P. 192-197.

239. Tournier-Lasserre, E. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12 / E. Tournier-Lasserre et al. // *Nature genetics*. – 1993. – V. 3. – №. 3. – P. 256.

240. Toyoda, K. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease / K. Toyoda, T. Ninomiya // *The Lancet Neurology*. – 2014. – V. 13. – №. 8. – P. 823-833.

241. Tsai, Y.H. Association of chronic Kidney Disease With small Vessel Disease in Patients With hypertensive intracerebral hemorrhage / Y.H. Tsai // *Frontiers in Neurology*. – 2018. – V. 9. – P. 284

242. Tyagi, N. Fibrinogen induces endothelial cell permeability / N. Tyagi et al. // *Molecular and cellular biochemistry*. – 2008. – V. 307. – №. 1-2. – P. 13-22

243. Uiterwijk, R. Endothelial activation is associated with cognitive performance in patients with hypertension / N. Tyagi et al. // *American journal of hypertension*. – 2015. – V. 29. – №. 4. – P. 464-469.

244. 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 et al. // *Stroke*. – 2015. – V. 46. – №. 5. – P. 1233-1238.

245. van Leijsen, E.M.C. Progression of White Matter Hyperintensities Preceded by Heterogeneous Decline of Microstructural Integrity / E.M.C. van Leijsen et al. // *Stroke*. – 2018. – V. 49. – №. 6. – P. 1386-1393.

246. van Overbeek, E.C. et al. Plasma tPA-activity and progression of cerebral white matter hyperintensities in lacunar stroke patients / van Overbeek E. C. et al. // *PloS one*. – 2016. – V. 11. – №. 3. – P. e0150740.
247. Veraart J. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory / J. Veraart et al. // *NeuroImage*. – 2016. – V. 142. – P. 394-406.
248. Vermeer, S.E. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline / S.E. Vermeer et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – V. 348. – №. 13. – P. 1215-1222.
249. Viridis, A. Endothelial dysfunction and vascular disease in later life / A. Viridis et al. // *Maturitas*. – 2010. – V. 67. – №. 1. – P. 20-24.
250. Vos, C.M.P. Blood–brain barrier alterations in both focal and diffuse abnormalities on postmortem MRI in multiple sclerosis / C.M.P. Vos // *Neurobiology of disease*. – 2005. – V. 20. – №. 3. – P. 953-960.
251. Wada, M. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly / M. Wada et al. // *Journal of the neurological sciences*. – 2008. – V. 272. – №. 1-2. – P. 36-42.
252. Wada, M. Plasma fibrinogen, global cognitive function, and cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-dwelling Japanese elderly / M. Wada et al. // *Internal Medicine*. – 2011. – V. 50. – №. 9. – P. 999-1007.
253. Walker, E.J. Divergent role for MMP-2 in myelin breakdown and oligodendrocyte death following transient global ischemia / E.J.Walker, G.A. Rosenberg // *Journal of neuroscience research*. – 2010. – V. 88. – №. 4. – P. 764-773.
254. Wallin, A. Intrathecal synthesis of immunoglobulin G in vascular dementia / A. Wallin et al. // *Acta neurologica scandinavica*. – 1990. – V. 81. – №. 2. – P. 168-172.
255. Wang, X. Endothelial function, inflammation, thrombosis, and basal ganglia perivascular spaces in patients with stroke / X. Wang et al. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2016. – V. 25. – №. 12. – P. 2925-2931.
256. 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 et al. // *Alzheimer's & Dementia*. – 2017. – V. 13. – №. 6. – P. 634-643.

257. Wardlaw, J.M. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? / J.M. Wardlaw et al. // *Stroke*. – 2003. – V. 34. – №. 3. – P. 806-812.

258. Wardlaw, J.M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J.M. Wardlaw et al. // *The Lancet Neurology*. – 2013. – V. 12. – №. 8. – P. 822-838

259. Wardlaw, J.M. Vascular risk factors, large-artery atheroma, and brain white matter hyperintensities / J.M. Wardlaw et al. // *Neurology*. – 2014. – P. 1331-1338.

260. Wardlaw, J.M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. // *The Lancet Neurology*. – 2013. – V. 12. – №. 5. – P. 483-497.

261. Weber, R. Telmisartan on top of antihypertensive treatment does not prevent progression of cerebral white matter lesions in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) MRI substudy / R. Weber et al. // *Stroke*. – 2012. – V. 43. – №. 9. – P. 2336-2342.

262. Weiss, R. TGF- β 1 affects endothelial cell interaction with macrophages and T cells leading to the development of cerebrovascular amyloidosis / R. Weiss, V. Lifshitz, D. Frenkel // *Brain, behavior, and immunity*. – 2011. – V. 25. – №. 5. – P. 1017-1024.

263. Williams, J.M. 20-HETE: a new target for the treatment of hypertension / J.M. Williams et al. // *Journal of cardiovascular pharmacology*. – 2010. – V. 56. – №. 4. – P. 336.

264. Wiseman, S. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis / S. Wiseman et al. // *Cerebrovascular diseases*. – 2014. – V. 37. – №. 1. – P. 64-75

265. Wu, F.T.H. A systems biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role and therapeutic use / F.T.H. Wu et al. // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2010. – V. 14. – №. 3. – P. 528-552.

266. Wu, R.H. Depression in silent lacunar infarction: a cross-sectional study of its association with location of silent lacunar infarction and vascular risk factors / R.H. Wu et al. // *Neurological Sciences*. – 2014. – V. 35. – №. 10. – P. 1553-1559.

267. Wyss-Coray, T. Increased central nervous system production of extracellular matrix components and development of hydrocephalus in transgenic mice overexpressing transforming growth factor-beta 1 / T. Wyss-Coray // *The American journal of pathology*. – 1995. – V. 147. – №. 1. – P. 53.

268. Xiao, L. Chronic kidney disease in patients with lacunar stroke: association with enlarged perivascular spaces and total magnetic resonance imaging burden of cerebral small vessel disease / L. Xiao et al. // *Stroke*. – 2015. – V. 46. – №. 8. – P. 2081-2086.

269. Xu, X. Recent progress in vascular aging: Mechanisms and its role in age-related diseases / X. Xu et al. // *Aging and disease*. – 2017. – V. 8. – №. 4. – P. 486.

270. Yamamoto, Y. Disruption of transforming growth factor- β superfamily signaling: A shared mechanism underlying hereditary cerebral small vessel disease / Y. Yamamoto, M. Ihara // *Neurochemistry international*. – 2017. – V. 107. – P. 211-218.

271. Yang, Y. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 mediates the death of immature oligodendrocytes via TNF- α /TACE in focal cerebral ischemia in mice / Y. Yang et al. // *Journal of neuroinflammation*. – 2011. – V. 8. – №. 1. – P. 108.

272. Yao, M. Extensive white matter hyperintensities may increase brain volume in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy / M. Yao et al. // *Stroke*. – 2012. – V. 43. – №. 12. – P. 3252-3257.

273. Yata, K. Chronic cerebral hypoperfusion and dementia / K. Yata, H. Tomimoto // *Neurology and Clinical Neuroscience*. – 2014. – V. 2. – №. 5. – P. 129-134.

274. Yoshida, A. Differential endothelial migration and proliferation to basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor / A. Yoshida, B. Anand-Apte, B.R. Zetter // *Growth Factors*. – 1996. – V. 13. – №. 1-2. – P. 57-64.

275. Yoshida, M. Correlation between images of silent brain infarction, carotid atherosclerosis and white matter hyperintensity, and plasma levels of acrolein, IL-6 and CRP / M. Yoshida et al. // *Atherosclerosis*. – 2010. – V. 211. – №. 2. – P. 475-479.

276. You, C.J. Correlation between Fibrinogen and White Matter Hyperintensities among Nondiabetic Individuals with Noncardiogenic Ischemic Stroke / C.J. You et al. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2018. – V. 27. – №. 9. – P. 2360 – 2366.

277. Zeestraten, E.A. Application of diffusion tensor imaging parameters to detect change in longitudinal studies in cerebral small vessel disease / E.A. Zeestraten et al. // PLoS One. – 2016. – V. 11. – №. 1. – P. 1-16.
278. Zeng, L. Differences of circulating inflammatory markers between large-and small vessel disease in patients with acute ischemic stroke / L. Zeng et al. // International journal of medical sciences. – 2013. – V. 10. – №. 10. – P. 1399.
279. Zhang, C.E. Blood–brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease / C.E. Zhang et al. // Neurology. – 2017. – V. 88. – №. 5. – P. 426-432.
280. Zhang, Y. Rapid transferrin efflux from brain to blood across the blood–brain barrier / Y. Zhang, W.M. Pardridge // Journal of neurochemistry. – 2001. – V. 76. – №. 5. – P. 1597-1600.
281. Zhao, T. A novel role for activating transcription factor-2 in 15 (S)-hydroxyeicosatetraenoic acid-induced angiogenesis / T. Zhao et al. // Journal of lipid research. – 2009. – V. 50. – №. 3. – P. 521-533.
282. Zlokovic, B.V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders / B.V. Zlokovic // Neuron. – 2008. – V. 57. – №. 2. – P. 178-201.
283. Zong, L. Kidney function is associated with severity of white matter hyperintensity in patients with acute ischemic stroke/TIA / L. Zong et al. // BMC neurology. – 2016. – V. 16. – №. 1. – P. 1 – 6.
284. Zuliani G. Markers of endothelial dysfunction in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia / G. Zuliani et al. // Journal of the neurological sciences. – 2008. – V. 272. – №. 1-2. – P. 164-170.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

285. **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.

286. 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. — 2018. — Т. 10, №2. — С. 4-16.

287. Мороз, А.А. Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидами ассоциированная с двумя мутациями гена csfr1: описание семейного случая / А.А. Мороз, **М.Р. Забитова**, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, Н.Ю. Абрамычева, Л.А. Добрынина, С.Н. Иллариошкин // Нервные болезни. — 2018. — Т. 8, № 2. — С. 52–56.

288. **Забитова, М.Р.** Роль генетических факторов при церебральной микроангиопатии. // Забитова М.Р. // Материалы I Международной научной конференции "Доброхотовские чтения". — 2016. С. 81 -85.

289. **Забитова, М.Р.** Роль тканевого активатора плазминогена в развитии церебральной микроангиопатии. / Забитова М.Р. и др. // Материалы объединенного международного конгресса «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии». — 2018. С.317-319.

290. **Забитова, М.Р.** Роль молекул адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1) в развитии церебральной микроангиопатии. / **М.Р. Забитова**, Л.А. Добрынина, А.А.Шабалина, М.В. Костырева, Б.М. Ахметзянов, Е.И. Кремнева, М.В. Кротенкова // Материалы III Национального Конгресса «Кардионеврология». — 2018. С.67.

291. Лагода, Д.Ю. Оценка нарушений ходьбы у больных с церебральной микроангиопатией. / Д.Ю. Лагода, **М.Р. Забитова**, Л.А. Добрынина // Материалы III Национального Конгресса «Кардионеврология». —2018. С.99.

292. 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.

293. Kremneva, E. Cognitive impairment in cerebral small vessel disease / E. Kremneva, Z. Gadzhieva, B. Akhmetzianov, **M. Zabitova**, K. Shamtieva, A. Sergeeva, S. Morozova, M. Krotenkova, L. Dobrynina. // *Neuroradiology*. — 2018. — Vol. 60, no. suppl 2. — P. S496–S496.

294. Kremneva, E. Assessment of different pathogenetic mechanisms and disease progression in sporadic cerebral small vessel disease patients based on MRI STRIVE criteria / E. Kremneva B. Akhmetzyanov, Z. Gadzhieva, A. Sergeeva, **M. Zabitova**, S. Morozova, K. Shamtieva, M. Krotenkova, L. Dobrynina. // *Neuroradiology*. — 2018. — Vol. 60, no. suppl 2. — P. S430–S430.

295. 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 № 2018110868.