

ГАДЖИЕВА ЗУХРА ШАРАПУТДИНОВНА

**НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И СТРУКТУРНО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ
ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ**

14.01.11 – Нервные болезни

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук
доктор медицинских наук

Добрынина Лариса Анатольевна
Кротенкова Марина Викторовна

Официальные оппоненты:

Дамулин Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовского университета);

Фокин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, заведующий отделом лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

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

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

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года.

Учёный секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01,
кандидат медицинских наук

Лысогорская Елена Владимировна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Церебральная микроангиопатия (ЦМА)/ болезнь мелких сосудов¹, связанная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является главной причиной сосудистых когнитивных расстройств (КР), ведущей причиной смешанных деменций и основным модифицируемым фактором болезни Альцгеймера (БА) (Gorelick P.V. et al., 2011; Deramacourt V. et al., 2012; Wardlaw J.M. et al., 2013; Østergaard L. et al., 2016; Livingston G. et al., 2017; Smith E.E., Beaudin A.E., 2018). Сложностью изучения ЦМА является невозможность визуализации поражения мелких сосудов и ее диагностирование по макроструктурным МРТ-признакам. Отражением особой актуальности изучения роли ЦМА в развитии КР стали принятые международным экспертным советом в 2013 году МРТ-критерии исследования ЦМА при старении и нейродегенерации (STRIVE – Standards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging», 2013), призванные стандартизировать проводимые исследования ЦМА и консолидировать усилия ученых всего мира в ее изучении (Wardlaw J.M. et al., 2013). Основными МРТ-признаками ЦМА являются острые и подострые малые субкортикальные инфаркты, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), лакуны, расширенные периваскулярные пространства (ПВП), микрокровоизлияния (Мкр) и атрофия, не связанная с очаговым поражением. Среди МРТ-признаков, прогрессирование ГИБВ показало наибольшую чувствительность в прогнозировании развития КР (Pantoni L., LADIS Study Group, 2015).

Однако наряду с многочисленными подтверждениями роли ГИБВ (ранее лейкоареоз) в развитии КР (Калашникова Л.А. и соавт., 1996; Левин О.С., 1996; Дамулин И.В., 1999; Яхно Н.Н. и соавт., 2001; Кадыков А. С., Шахпаронова Н. В., 2002; Парфенов В.А., 2017; The LADIS Study Group et al., 2011; Lawrence A.J. et al., 2013; Wardlaw J.M. et al., 2013), накоплены свидетельства неполного соответствия выраженности ГИБВ тяжести КР (Pasi M. et al., 2016; Smith E.E., Beaudin A.E., 2018).

Признание в качестве возможной причины данных противоречий нередкой коморбидности ЦМА с дегенеративной патологией головного мозга (Боголепова А. Н., 2015; Deramacourt V. et al., 2012; Grinberg L.T. et al., 2013; Wardlaw J.M. et al., 2013; McAleese K. E. et al., 2016) инициировало исследования по изучению соответствия нейропсихологического статуса пациентов с МРТ-признаками ЦМА – микроструктурному поражению головного мозга по данным диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) (Pарма J.M. et al., 2014; Pasi M. et al., 2016), а также поиск интегративных показателей нейропсихологического статуса наиболее точно соответствующих микроструктурным показателям разной модальности (The LADIS

¹ в России входит в более широкое понятие дисциркуляторной энцефалопатии, за рубежом обозначается small vessel disease/ cerebral microangiopathy.

Study Group et al., 2011; Lawrence A.J. et al., 2013). Несмотря на немногочисленность данных исследований, полученные в них результаты демонстрируют преимущество использования ДТ-МРТ в изучении КР. Это связано с возможностью как количественной оценки поражения, в том числе визуально неизмененного белого вещества (НИБВ) головного мозга, так и определения характера процесса – преимущественно демиелинизирующего или аксонального (Pasi M. et al., 2016). По мнению ведущих экспертов в области ЦМА, уточнение стратегических для КР областей микроструктурных повреждений может стать основой объективного мониторинга, индивидуального прогнозирования и использования в клинических исследованиях препаратов (Biessels G.J., 2015; Smith E.E., Beaudin A.E., 2018).

Поскольку основой КР при ЦМА является разобщение связей головного мозга, особую актуальность приобретают исследования его функциональных связей с помощью фМРТ с заданием, направленном на оценку преимущественно пораженной когнитивной функции (КФ) у пациентов с разной степенью структурного поражения головного мозга. Ранее подобные исследования у пациентов с ЦМА не проводились. Уточнение фМРТ-феноменов структурного разобщения головного мозга необходимо для оценки адекватности его компенсаторных стратегий, а также поиска мишеней для его неинвазивной стимуляции с целью лечения КР у пациентов с ЦМА.

Цель работы: исследовать нейропсихологический профиль и структурно-функциональные основы КР при ЦМА.

Задачи исследования:

1. Оценить связь основных сосудистых факторов риска с КР разной тяжести при ЦМА. Исследовать нейропсихологический профиль и независимость пациентов в повседневной жизни, на основании чего определить тяжесть и типы КР при ЦМА.
2. Уточнить связь основных МРТ-признаков ЦМА с тяжестью КР.
3. Сопоставить микроструктурные изменения в областях интереса головного мозга по данным ДТ-МРТ с данными нейропсихологического профиля.
4. Уточнить связь изменений объемов ликворосодержащих пространств, всего мозга, а также отдельных регионов коры по данным воксель-ориентированной морфометрии (ВОМ) с данными нейропсихологического профиля и микроструктурным поражением головного мозга.
5. Разработать фМРТ-тест для оценки управляющих функций мозга (УФМ) с опорой на компонент переключения и оценить с его помощью функциональную связность у пациентов с ЦМА и дисрегуляторными нарушениями разной степени тяжести.

Научная новизна:

1. Впервые в нашей стране в популяции 46-70 лет уточнена структура тяжести и типов КР среди лиц с когнитивными жалобами и МРТ-признаками ЦМА,

диагностированными в соответствии с международными стандартами диагностики ЦМА (STRIVE, 2013).

2. Впервые на основе микроструктурных показателей головного мозга разработана предиктивная модель тяжести КР (УКР и деменции).

3. Впервые применена стандартизированная количественная оценка результатов тестов отдельных КФ для выделения типов КР: изолированный (отклонения в одной КФ $>1\sigma$), преимущественный (отклонения в одной КФ $>2\sigma$, а во второй КФ – $1-2\sigma$), смешанный (отклонения в одной КФ в σ = отклонения во второй КФ в σ).

4. Впервые показано, что смешанный тип КР, характерный для большинства пациентов с деменцией, характеризуется наиболее тяжелым поражением микроструктуры головного мозга. Создана предиктивная модель смешанных КР, которая по состоянию микроструктуры определенных областей мозга позволяет рассчитать вероятность их наличия, подтверждая правомерность предложенного подхода выделения смешанного типа КР при ЦМА.

5. Впервые показано влияние тяжести дисрегуляторных нарушений при ЦМА на перестройку функциональных сетей выявления значимости и управляющего контроля, проявляющейся угасанием меж- и внутрислоушарных связей. Это согласуется и подтверждается поражением микроструктуры мозолистого тела, цингулярной извилины и является структурно-функциональной основой феномена разобщения.

6. Впервые выявлены фМРТ-эквиваленты феномена разобщения – угасание связей дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК), дополнительной моторной коры (ДМК) и передней цингулярной коры (ПЦК) между собой и с задними отделами мозга, сверхактивация структур задних отделов мозга.

7. Впервые был разработан и применен оригинальный фМРТ-тест исследования УФМ с опорой на переключение (серийный счет про себя) для исследования пациентов с ЦМА с нарушением УФМ и для выбора цели навигации при неинвазивной стимуляции мозга.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Предложена предиктивная модель тяжести КР, для определения индивидуальной вероятности наличия умеренных КР (УКР) и деменции у пациентов с ЦМА. Расчет вероятности у пациента УКР и деменции проводится на основе трех показателей микроструктуры одной модальности – аксиальной диффузии (Axial Diffusivity, AD) в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли, средних отделов правой цингулярной извилины и заднесреднем отделе мозолистого тела (р модели 0,001; ОШ 80, 65, 57 соответственно; чувствительность 86%; специфичностью 80%).

2. Предложенное выделение типов КР может быть использовано в клинической практике для индивидуальной стандартизированной оценки

нейропсихологического профиля и его изменения при наблюдении, отражающего при переходе к смешанному типу КР, нарастание тяжести поражения головного мозга.

3. Разработан оригинальный фМРТ-тест серийного счета про себя для оценки компенсаторных функциональных стратегий у пациентов с разной степенью дисрегуляторных расстройств, который может использоваться для выбора цели навигации при неинвазивной стимуляции мозга.

Методология и методы исследования

Объектом изучения в настоящем исследовании явились пациенты (n=96) с когнитивными жалобами и ЦМА, диагностированной в соответствии с международными МРТ-стандартами диагностики ЦМА при возрастном старении и дегенерации (STRIVE, 2013). Контрольную группу составили здоровые добровольцы (n=23), соответствующего пола, возраста и уровня образования. Обследование пациентов проводилось однократно и включало в себя: стандартное клиничко-неврологическое и нейропсихологическое обследование, оценку независимости в повседневной жизни, депрессии и тревоги, МРТ-исследование головного мозга (стандартная МРТ, ДТ-МРТ, ВОМ и фМРТ с оценкой карт активации и функциональной связности).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При отсутствии КР по данным скрининговой шкалы обосновано тестирование отдельных КФ в соответствии с профилем когнитивных жалоб для объективизации нарушений КФ.

2. Для УКР при ЦМА характерно преобладание дисрегуляторного типа нарушений КФ, тогда как для деменции – смешанного.

3. Деменция для большинства пациентов с ЦМА характеризуется более тяжелым поражением мозга с сочетанием выраженной ГИБВ, множественных Мкр, расширенных ПВП и атрофии, однако для части случаев данные закономерности не прослеживаются, и деменция развивается в отсутствие сочетания всех МРТ-признаков и меньшей выраженности поражения головного мозга. При УКР выраженность ГИБВ, атрофии головного мозга, Мкр и лакун значимо не отличается от пациентов с субъективными КР (СубКР).

4. Микроструктурные изменения белого вещества головного мозга по данным ДТ-МРТ имеют бóльшую чувствительность для характеристики КР. Это подтверждается созданными предиктивными моделями тяжести КР (УКР и деменции) и смешанного типа КР, имеющими предсказательную способность высокой чувствительности и специфичности.

5. Мозолистое тело и цингулярная извилина являются общими структурами всех созданных предиктивных моделей – тяжести КР (УКР и деменции), результатов

тестов и смешанного типа КР, что позволяет утверждать о приоритетной значимости интегративной деятельности мозга в развитии КР при ЦМА. Характер изменений показателей микроструктуры мозолистого тела и цингулярной извилины соответствует аксонально-демиелинизирующему.

6. Утрата меж- и внутрислоушарных связей между структурами сетей выявления значимости и управляющего контроля является фМРТ-эквивалентом феномена разобщения с развитием КР.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе стандартизированных и признанных критериев, шкал, тестов, современных МРТ-методик, применением адекватного задачам исследования статистического анализа.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го и 6-го неврологических отделений, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, лаборатории патологической анатомии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (протокол No 11_ от 14.11.2018 г.).

Материалы диссертации были представлены на: I Международных Доброхотовских чтениях (Махачкала, 2016); Dementia Conference (Франция, 2018); European Stroke Conference (Греция, 2018); European Society of Radiology (Австрия, 2018); European Society of Neuroradiology (Нидерланды, 2018), Радиология (Москва, 2018).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в работу 3-го неврологического отделения, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики и отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 статей, из них 4 работы в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, и зарегистрированы 2 патента на изобретение (дата поступления 27.03.2018, входящий No 016840, регистрационный No 2018110868; дата поступления 18.09.2018, входящий No 054236, регистрационный No 2018133096).

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно отобраны пациенты, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, нейропсихологическое обследование, предварительный тренинг фМРТ-тестов. Разработан алгоритм выделения типов КР и оригинальный фМРТ-тест. Проведены обработка и анализ результатов МРТ-обследования, статистический анализ полученных результатов. Подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, включающего характеристику пациентов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 13 рисунками и содержит 28 таблиц. Библиографический указатель содержит 35 отечественных и 215 зарубежных источников литературы и 12 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследуемых

Отбор пациентов. В исследование включались все пациенты, прошедшие МРТ-обследование в отделе лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии» с января 2016 по декабрь 2017 года и удовлетворяющие критериям включения и невключения в исследование.

Критерии включения:

1. Возраст пациентов 46-70 лет;
2. Обоснование проведения МРТ – наличие когнитивных жалоб;
3. Изменения на МРТ, соответствующие ЦМА по критериям STRIVE (2013). Пациенты с ГИБВ стадии Fazekas 1 включались в исследование при наличии АГ 2 и 3 степени и/или ≥ 1 лакунарного инфаркта.

Критерии невключения:

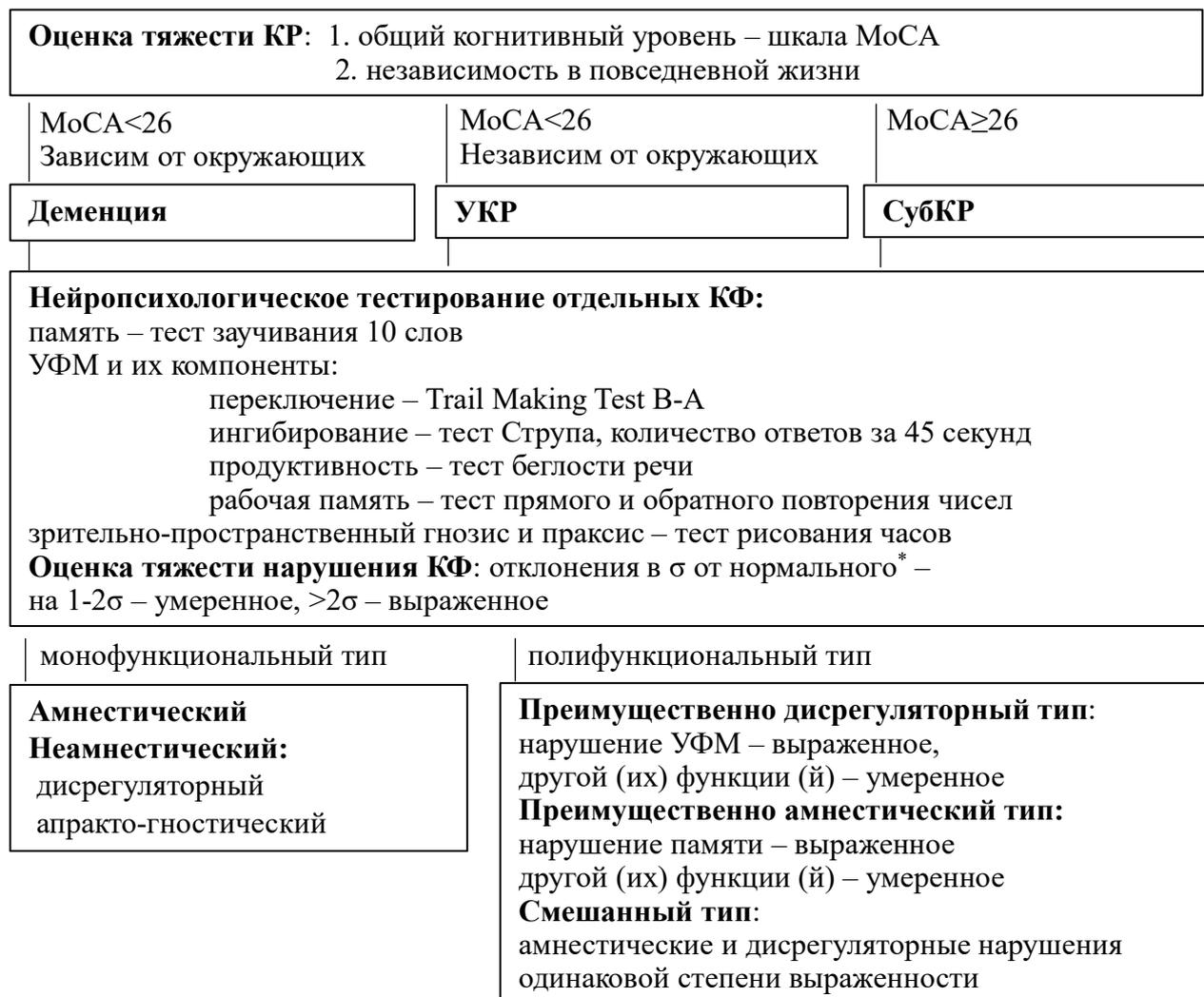
1. Деменция, выраженность которой затрудняет проведение исследования;
2. Афазия;
3. Вероятная БА по критериям NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association) для УКР (Albert M.S. et al., 2011) и деменции (McKhann G.M., 2011);
4. ЦМА, обусловленная другими самостоятельными причинами: генетическими, воспалительными, тромбофилическими, системными, токсическими, тяжелой мигренью в анамнезе;
5. Иные причины инсульта и поражения мозга;
6. Атеросклеротическое поражение экстра-/ интракраниальных артерий $>50\%$;
7. Тяжелая соматическая патология: кардиальная (фракция выброса $<50\%$), метаболическая (сахарный диабет (СД) I типа, СД II типа с тяжелыми сосудистыми осложнениями и на инсулинотерапии), почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин), некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы), иная;
8. Противопоказания для МРТ-исследования.

В исследование было включено 96 пациента (65 ж., ср. возраст – $61 \pm 6,6$ лет). Группу контроля составили 23 здоровых добровольца, сопоставимых по возрасту, полу (15 ж., ср. возраст – 58 ± 6 лет) и уровню образования, без МРТ-признаков какой-либо патологии головного мозга и отсутствием когнитивных жалоб. Всем пациентам проводились общее, неврологическое и нейропсихологическое обследование, оценка независимости в повседневной жизни, депрессии и тревоги, МРТ головного мозга. Исследование и его протокол были одобрены локальным Этическим комитетом ФГБНУ НЦН (№ 1-8/16 от 27.01.2016 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Общее обследование включало оценку возраста, пола, образования (в годах), наличие факторов риска – АГ, СД, гиперхолестеринемии, ожирения и курения, общеклинических проявлений, основных лабораторных показателей.

Неврологическое обследование включало оценку выраженности ведущих клинических синдромов: нарушений ходьбы, псевдобульбарного синдрома, гемипареза, тазовых расстройств.

Нейropsychологическое обследование проводилось в соответствии с дизайном, представленным на Рисунке 1.



*В качестве нормы использовались данные, полученные у лиц контрольной группы.

Рис. 1. Дизайн исследования структуры и тяжести КР у пациентов с ЦМА.

Тяжесть КР определяли по следующим критериям: 1) общий когнитивный уровень по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (МоСА) – с наличием или отсутствием КР (соответственно <26 баллов и ≥26 баллов) (Nasreddine Z.S., 2005) и 2) независимость в повседневной жизни (DSM-5, 2013) (Arlington V.A. et al., 2013). Пациенты были разделены на 3 группы: деменция (МоСА<26, утрата независимости в повседневной жизни (сложной инструментальной деятельности – легкая деменция или основной повседневной – умеренная деменция), УКР (МоСА<26, независимость в повседневной жизни), субъективные КР (СубКР) (МоСА≥26).

Всем пациентам проводилось тестирование отдельных КФ с использованием общепринятых тестов. Тяжесть нарушения каждой КФ определяли по отклонению от нормы в соответствии с критериями Международной ассоциации сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (VASCOG): отклонение $1-2\sigma$ соответствовало умеренному нарушению, $>2\sigma$ – выраженному нарушению КФ (Sachdev P., 2014). В качестве нормы использовались данные, полученные в группе контроля. По результатам тестирования, КР, имевшиеся у пациентов, были разделены на моно- и полифункциональные (Petersen R.C., 2003). При определении типа КР учитывались рекомендации VASCOG (2014) о равнозначности нарушений памяти и других КФ (Sachdev P., 2014). Среди монофункциональных типов КР были выделены: дисрегуляторный (нарушение УФМ по любому из использованных тестов); амнестический и апракто-гностический. Среди полифункциональных типов КР: преимущественно дисрегуляторный (выраженное нарушение УФМ по любому из использованных тестов, умеренное – остальных функций); преимущественно амнестический тип (выраженное нарушение памяти, умеренное – остальных функций); смешанный (равная степень нарушения памяти и УФМ).

2.2. МРТ-обследование

2.2.1. Рутинное МРТ-исследование

Рутинное МРТ-исследование проведено 96 пациентам (65 ж., ср. возраст – $61\pm 6,6$ лет) и 23 здоровым добровольцам (15 ж., ср. возраст – 58 ± 6 лет). Обследование головного мозга проводилось на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Verio (3 Тл) и включало стандартные режимы: T2-спиновое эхо, 3D FLAIR, 3D T1-mpr, DWI (Diffusion-Weighted Imaging, диффузионно-взвешенные изображения), SWI (Susceptibility-Weighted Imaging, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости).

Анализ полученных МР-изображений проводился по критериям STRIVE ЦМА (Wardlaw J. M., 2013). Оценивались **лакуны** в подкорковых структурах и белом веществе (БВ) полушарий большого мозга по категориям их количества 0, <5 , 5-10 и >10 ; **ГИБВ** – качественно по модифицированной шкале Fazekas: 0 – отсутствие ГИБВ, 1 стадия – единичные очаги, 2 – наличие как единичных, так и частично сливных очагов, 3 – сливные очаги (Fazekas F. et al., 1987) и измерением объемов FLAIR-ГИБВ всего мозга и в выделенных анатомических областях: передних (префронтальная область) и задних отделов (премоторная и моторная область) лобных долей, в теменных, височных, затылочных долях с использованием программ LST и SPM8 на базе MatLab и ИТК-SNAP; **Мкр** по категориям их количества 0/ <5 /5-10/ >10 во всех выделенных анатомических областях отдельно для юкстакортикального, глубокого и перивентрикулярного БВ и в подкорковых структурах; **расширенные ПВП** по их

количеству и размерам в семиовальных центрах и подкорковых структурах; **атрофия** головного мозга методом ВОМ по коэффициенту общего объема мозга, нормированного к общему интракраниальному объему (TBV/TIV). Ни у одного из пациентов по данным режима DWI острых/подострых лакунарных инфарктов выявлено не было.

2.2.2. Диффузионно-тензорные изображения

ДТ-МРТ проводилась 74 пациентам с ЦМА (48 ж., ср. возраст – 61 ± 7 лет) и 19 здоровым добровольцам (12 ж., ср. возраст – $57 \pm 6,5$ лет). 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 с построением карт диффузии (Explore DTI, Leemans A. et al., 2009) и последующей оценкой фракционной анизотропии (Fractional Anisotropy, FA), средней диффузии (Mean Diffusivity, MD), радиальной диффузии (Radial Diffusivity, RD) и AD. Оценка показателей проводилась на уровне формализованного среза через тела боковых желудочков выше подкорковых структур на сагиттальной проекции МРТ. Был использован ROI анализ (Region-of-interest-based analysis). Областями интереса служили: НИБВ и ГИБВ в полушариях головного мозга по условным осям переднего (передние отделы лобной доли) и заднего (височно-теменная область) рогов боковых желудочков, а также по оси, расположенной перпендикулярно центру тела бокового желудочка (задние отделы лобной доли) отдельно в перивентрикулярных, глубоких и юкстакортикальных отделах; а также переднем, переднесреднем, заднесреднем и заднем отделах мозолистого тела; в переднем, среднем и заднем отделах цингулярной извилины; своде; крючковидном пучке; головке и хвосте гиппокампа.

2.2.3. Воксель-ориентированная морфометрия

Для определения объема вещества головного мозга 79 пациентам с ЦМА (53 ж., ср. возраст – $61 \pm 6,7$ лет) и 18 здоровым добровольцам (13 ж., ср. возраст – $57,3 \pm 5,5$ лет) проводился анализ структурных T1 mpr-изображений методом ВОМ с последующей обработкой в SPM 12 и получением общего объема серого вещества и ликворосодержащих пространств. Области интереса включали в себя: лобную, теменную, височную и затылочную доли, цингулярную извилину, миндалевидные тела, гиппокамп, парагиппокампальную извилину, таламус с двух сторон.

2.2.4. Функциональная МРТ

Два фМРТ-исследования с блоковым дизайном проводились 12 здоровым добровольцам (10 ж., ср. возраст – $56 \pm 5,8$ лет) и 51 пациенту с ЦМА (38 ж., ср. возраст – $60 \pm 6,7$ лет). Каждое задание состояло из попеременно предъявляемых четырех активных блоков и четырех блоков покоя длительностью по 30 сек каждый (суммарно 8 блоков, общая продолжительность каждого задания – 4 минуты). В первом фМРТ-исследовании

периоды покоя – фиксация взгляда на кресте, выводимом в центре экрана, чередовались с периодами задания теста Струпа, когда на экран обследуемому проецировались изображения с названием цвета. Цвет шрифта совпадал, либо не совпадал со значением слова. Скорость подачи изображений составила 1,5 сек/изображение, чередование изображений носило случайный характер. Перед испытуемым ставилась задача реагировать про себя словом «да», если цвет шрифта совпадал со значением. Во втором фМРТ-исследовании периоды покоя, когда испытуемый спокойно лежал в томографе с открытыми глазами, чередовались с периодами счета про себя. После голосовой команды испытуемый выстраивал про себя числовой ряд от 1 и далее, пропуская числа, кратные трем (каждое третье, делящееся на три). В обоих случаях перед исследованием проводился тренинг выполнения задания. Для обработки данных фМРТ использовались пакеты программ SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) и CONN17.a (Whitfield-Gabrieli S., 2012) на базе MATLAB R2016a (9.0.0.341360).

Для исследования функциональных связей в программе CONN 17.a проводился корреляционный анализ Пирсона с последующим применением трансформации Фишера для каждого испытуемого, а затем групповой анализ с помощью одновыборочного критерия Стьюдента (one-sample t-test) с порогом статистической значимости $p < 0,005$ с коррекцией на множественные сравнения (эффект множественных сравнений был оценен по частоте ложных обнаружений – FDR (false discovery rate)).

2.3. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ в исследовании проводился с помощью программных обеспечений IBMSPSS 23.0 и R 3.4.3 и приложений на базе MATLAB (для данных фМРТ). Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для нормально распределенных количественных переменных – среднее и стандартное отклонение, для количественных переменных распределение которых не соответствовало нормальному – медиана и 1-й, 3-й квартили. 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-квадрат или точного критерия Фишера. В случае таблиц сопряженности более 2x2 проводили дополнительные сравнения во вложенных таблицах с последующей поправкой на множественность сравнений по Бонферони.

Количественные показатели сравнивали одномерным дисперсионным анализом 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.

Корреляции между отдельными количественными переменными проводили по методу Пирсона, с оценкой значимости корреляции.

Для одновременного уточнения связи многих признаков использовался метод многофакторного статистического анализа – линейный регрессионный анализ. Для оценки предсказательной способности отдельных показателей в развитии ожидаемых исходов использовали бинарную логистическую регрессию. Адекватность подобранной логистической модели дополнительно оценивали посредством ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) по предсказанным моделью вероятностям (бинарного исхода) с определением их чувствительности, специфичности и площади под кривой.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Нейропсихологический профиль, неврологические синдромы и факторы сосудистого риска у пациентов с ЦМА

КР, оцененные по шкале MoCA и независимости в повседневной жизни, соответствовали легкой и умеренной деменции – у 15(15,5%), УКР – у 46(48,0%) и СубКР – у 35(36,5%). Неврологические проявления были представлены: умеренными и выраженными нарушениями ходьбы, не связанными с гемипарезом, – у 42,7% пациентов, гемипарезом – у 7,3%, тазовыми нарушениями разной степени выраженности – у 36,5%, псевдобульбарным синдромом у – 9,4%.

Сравнение пациентов с ЦМА с разной тяжестью КР и лиц из группы контроля по эпидемиологическим данным и факторам риска представлено в Таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ЦМА с разной тяжестью КР и лиц группы контроля (mean±SD или n (%)).

	Контроль n=23	Тяжесть КР			p
		СубКР n=35	УКР n=46	Деменция n=15	
Возраст (mean±SD) годы	58±6	59,7±7,2	61,5±6,2	62,3 ±5,9	p>0,05
Пол (женский)	15 (68,2%)	27 (77,1%)	32 (69,6%)	5 (33,3%)	p=0,03
Образование (mean ±SD) годы	15,8±2,1	15,1±1,9	13,4±2,4	14,9±2,7	p=0,002
АГ, n (%)					p<0,0005
нет	13 (56,5%)	6 (17,6%)	7 (15,2%)	0 (%)	
1 степень	5 (21,7%)	6 (17,6%)	4 (8,7%)	2 (13,3%)	
2 степень	4 (17,4%)	10 (29,4%)	11 (23,9%)	2 (13,3%)	
3 степень	1 (4,3%)	12 (35,3%)	24 (52,2%)	11 (73,3%)	
Сахарный диабет, n (%)	0 (0%)	4 (11,4%)	10 (21,7%)	3 (20%)	p=0,055
Гиперхолестеринемия, n (%)	нд	12 (46,2%)	21 (56,7%)	5 (41,6%)	p=0,81
Ожирение, n (%)	3 (23%)	15 (50%)	12 (38,7%)	6 (54,5%)	p=0,71
Курение, n (%)	7 (30,4%)	14 (40,0%)	7 (15,2%)	4 (26,7%)	p=0,098

Имелась тенденция нарастания тяжести КР с возрастом, однако различия не были статистически значимыми (p>0,05). Среди пациентов с СубКР и УКР преобладали женщины, а с деменцией – мужчины (p=0,03). У пациентов с деменцией АГ 3 степени диагностирована у 73,3%, чего не наблюдалось при СубКР и УКР (p <0,0005).

У 61 пациента с УКР и деменцией оценивалось сочетание нарушенных КФ и определялись типы КР. У большинства из них отмечалось нарушение нескольких КФ в различных комбинациях, чаще в УФМ и памяти (37,7%) и только у 21,3% –

изолированное нарушение УФМ. Типы КР отличались при УКР и деменции ($p=0,001$). УКР были представлены изолированным дисрегуляторным типом (21,3%), преимущественно дисрегуляторным (45,6%), преимущественно амнестическим (28,3%) и смешанным (26,1%) типами. В структуре деменции преобладал смешанный тип (80%) (Рисунок 2).

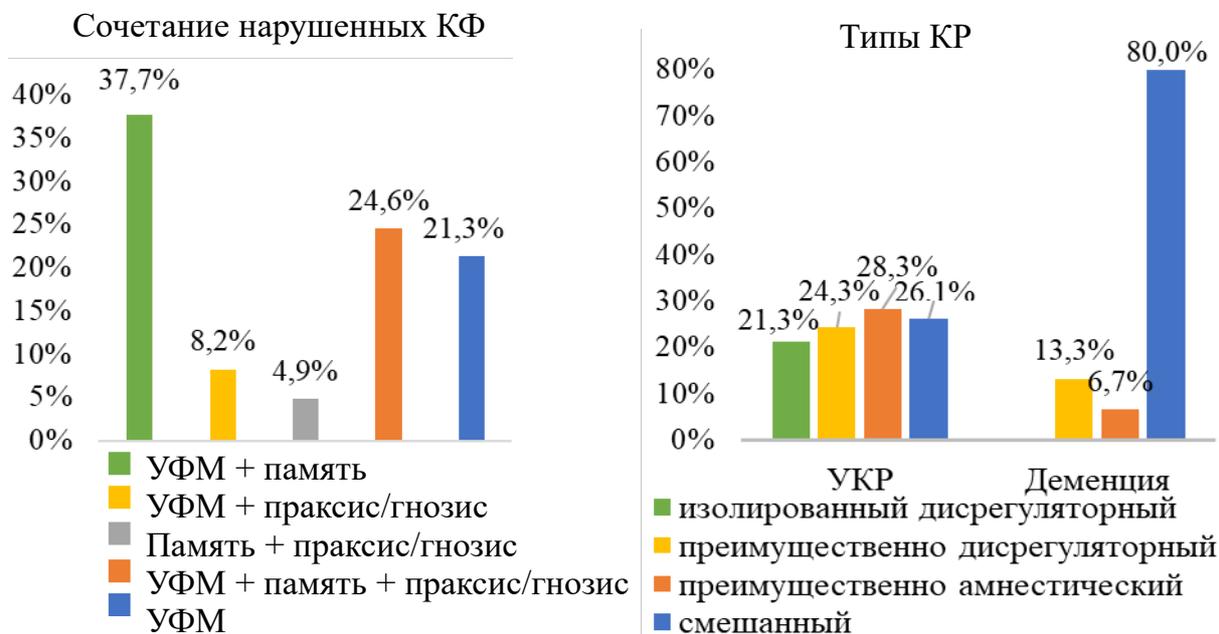


Рис. 2. Нейропсихологический профиль у пациентов с ЦМА с УКР и деменцией.

Среди 35 пациентов с результатами исследования по МоСА ≥ 26 , при тестировании отдельных КФ у 51,4% были выявлены отклонения $>1\sigma$ от нормальных значений в одной или нескольких КФ, что позволило диагностировать у них УКР. У абсолютного большинства из них отмечались нарушения в разных компонентах УФМ. У остальных 17 из 35 пациентов отклонения от нормы не превышали 1σ , что при наличии когнитивных жалоб, соответствовало СубКР. Таким образом, доля УКР в исследованной группе возросла до 66,7%, а СубКР снизилась до 17,7% (Рисунок 3).

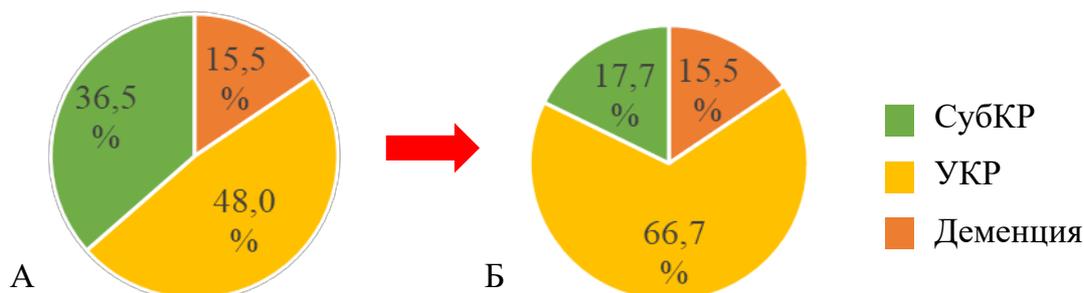


Рис. 3. Структура тяжести КР по шкале МоСА и независимости в повседневной жизни (А) и при дополнительной оценке КФ у пациентов с МоСА ≥ 26 (Б).

3.2. Связь МРТ-признаков с тяжестью КР у пациентов с ЦМА

Проведено сопоставление связи МРТ-признаков с тяжестью КР. У пациентов с СубКР с одинаковой частотой отмечались 1, 2, 3 стадии Fazekas поражения БВ

головного мозга, с УКР преобладали 2 и 3 стадии (40% и 37,8%, соответственно), с деменцией – у большинства (86,7%) выявлялась 3 стадия, у остальных – 2 стадия (13,3%). Статистически значимые различия в преобладании стадий Fazekas отмечены только в отношении деменции (Рисунок 4А). Объем ГИБВ при деменции двукратно превышал таковой у пациентов с СубКР и с УКР (Рисунок 4Б).

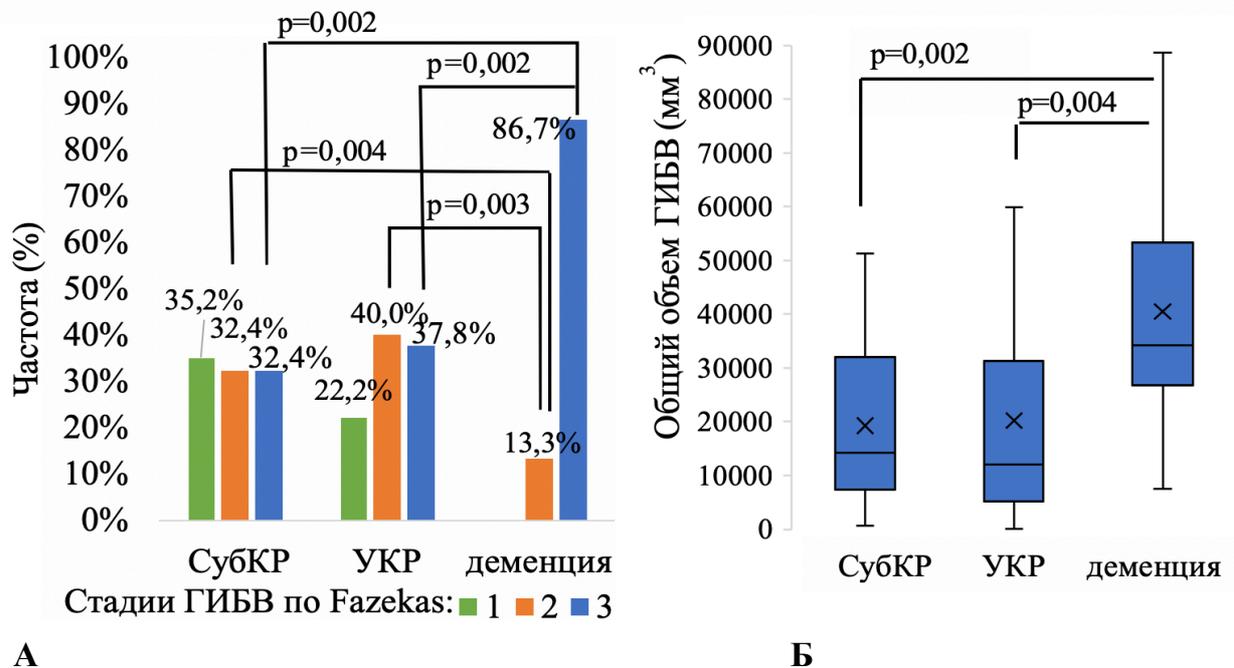


Рис. 4. ГИБВ по стадиям Fazekas (А) и общему объему (мм³) (Б) при разной тяжести КР.

У пациентов с деменцией в отличие от пациентов с СубКР и УКР статистически значимо чаще имелось >5 лаун в подкорковых структурах (53,4%) (Рисунок 5А) и в БВ полушарий головного мозга (73,3%) (Рисунок 5Б).

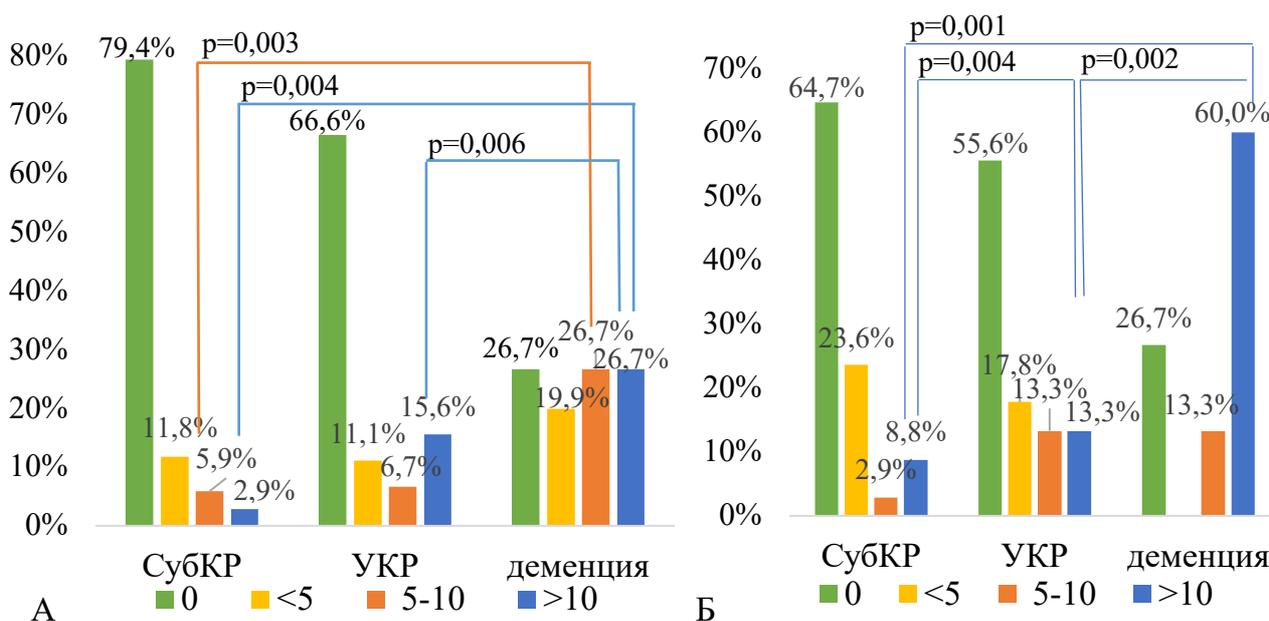
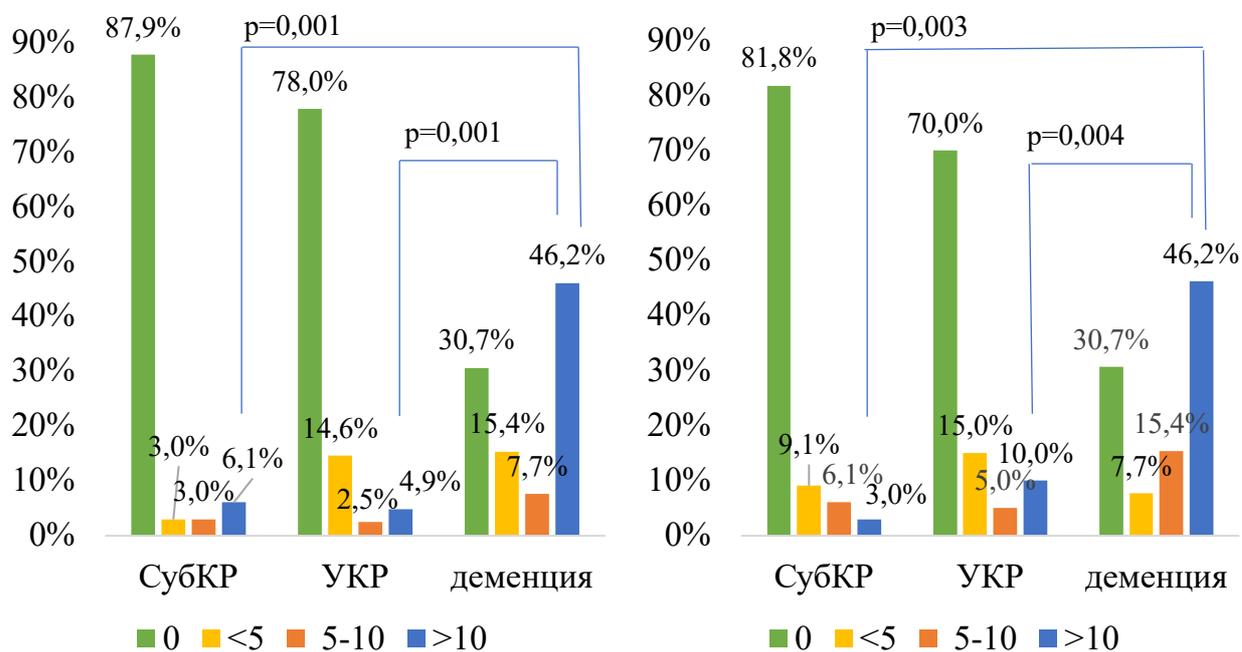


Рис. 5. Количество лаун в подкорковых структурах (А) и белом веществе полушарий головного мозга (Б) при разной тяжести КР.

Пациенты с деменцией статистически значимо чаще имели >10 Мкр как в подкорковых структурах (46,2%), так и в БВ разных долей головного мозга (23,1-46,2%) преимущественно юкстакортикального расположения (Рисунок 6).



А

Б

Рис. 6. Количество Мкр в височной доле (А) и в подкорковых структурах (Б) при разной тяжести КР.

Пациенты с деменцией имели статистически значимо более выраженную общую атрофию головного мозга, оцениваемую по коэффициенту ТВV/TIV, по сравнению с пациентами с УКР ($p=0,0002$) и СубКР ($p=0,0001$).

3.3. Связь микроструктурных изменений головного мозга и нейропсихологического профиля у пациентов с ЦМА

На Рисунке 7 представлены результаты ROI анализа ДТ-МРТ исследования микроструктуры в областях исследования, обозначенных желтым квадратом. Статистически значимые отличия деменции от других групп КР выделены белой звездочкой. В НИБВ отмечено статистически значимое снижение FA в перивентрикулярном БВ теменно-височной области, повышение MD в перивентрикулярном и глубоком БВ передних отделов лобной доли, глубоком БВ в задних отделах лобной доли, перивентрикулярном и глубоком БВ теменно-височной доли, повышение AD в перивентрикулярном и глубоком БВ задних отделов лобной доли, повышение RD в перивентрикулярном и глубоком БВ передних отделов лобной доли, глубоком БВ задних отделов лобной доли, перивентрикулярном и глубоком БВ теменно-височной доли. В ГИБВ выявлено снижение FA в глубоком БВ теменно-височной области, повышение MD – в глубоком БВ передних отделов лобной доли и

теменно-височной области, повышение AD и RD в глубоком БВ передних отделов лобной доли и перивентрикулярном теменно-височной области. Также показано снижение показателей FA и повышение MD, AD и RD практически во всех отделах мозолистого тела и в переднем и среднем отделах цингулярной извилины.

Области интереса	FA	MD	AD	RD
Полушария головного мозга, НИБВ				
Полушария головного мозга, ГИБВ				
Мозолистое тело				
Цингулярная извилина				

Рис. 7. Показатели ДТ-МРТ и тяжесть КР.

На основании полученных ДТ-МРТ данных, методом бинарной логистической регрессии уточнялись показатели микроструктуры, обладающие наибольшей предсказательной способностью в развитии УКР и деменции (предикторы тяжести КР). В Таблице 2 приведены данные построенной модели предикторов тяжести КР.

Таблица 2. МРТ-микроструктурные предикторы тяжести КР (бинарная логистическая регрессия, $p=0,001$).

Предикторы	В	р	ОШ	95% ДИ, границы	
				нижняя	верхняя
Лобная доля левая задние отделы перивентрикулярное НИБВ (AD)	4642,3	0,009	80	5,3	600,7
Цингулярная извилина правая средний отдел (AD)	3089,7	0,025	65	3,7	350,5
Мозолистое тело заднесредний отдел (AD)	2680,8	0,049	57	3,8	240,1

Комментарии к таблице:

В – коэффициент, на который нужно умножить значение предиктора, чтобы получить вероятность предсказываемого значения УКР и деменции (бинарной переменной).

Полное уравнение логистической модели:

$P = \frac{1}{1+e^{-z}}$; где P вероятность развития УКР или деменции,

$$z = -19.873 + 4642,3 \times x_1 + 3089,7 \times x_2 + 2680,8 \times x_3, \text{ где}$$

x_1 – AD в перивентрикулярном НИБВ задней лобной доли левого полушария,

x_2 – AD в среднем отделе правой поясной извилины,

x_3 – AD в заднесреднем отделе мозолистого тела.

В соответствии с моделью бинарной логистической регрессии наибольшими предсказательными способностями в отношении УКР и деменции по мере убывания их значимости обладают AD в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли (ОШ 80 [5,3; 600,7]), среднем отделе правой цингулярной извилины (ОШ 65 [3,7; 350,5]), заднесреднем отделе мозолистого тела (ОШ 57 [3,8; 240,1]) (общее p модели – 0,001).

Качество логистической регрессионной модели было оценено ROC-анализом по предсказанным моделью вероятностям УКР и деменции по трем микроструктурным признакам. Как видно на Рисунке 8, форма и характеристики ROC-кривой (площадь под кривой 0,86; ДИ 0,7-0,9; оптимальная чувствительность модели – 86%; специфичность – 80%) свидетельствует об эффективности использования полученных МРТ-микроструктурных показателей для расчета вероятности УКР и деменции.

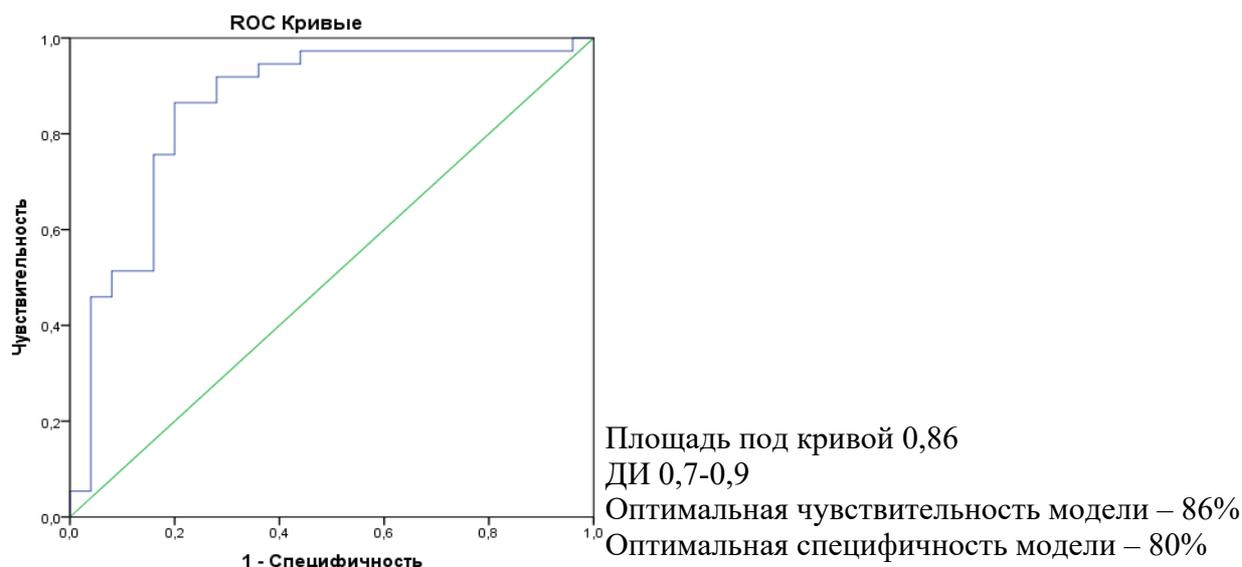


Рис. 8. ROC-кривая МРТ-микроструктурных предикторов тяжести КР.

На основании бинарной логистической регрессии была создана модель предикторов смешанного типа КР (Таблица 3).

Таблица 3. МРТ-микроструктурные предикторы смешанного типа КР (бинарная логистическая регрессия, $p=0,001$).

Предикторы	В	р	95% ДИ	
			Нижняя	Верхняя
Крючковидный пучок левый (MD)	7809,7	0,001	7309,7	8309,7
Мозолистое тело передний отдел (MD)	3808,2	0,002	3308,3	4308,3
Мозолистое тело заднесредний отдел (MD)	2903,8	0,002	2403,8	3403,8
Лобная доля левая передние отделы перивентрикулярное НИБВ (MD)	8782,5	0,004	8282,5	9282,5
Цингулярная извилина правая передний отдел (FA)	-8,9	0,006	-17,2	-2,4
Цингулярная извилина правая средний отдел (FA)	-8,5	0,008	-16,5	-2,1
Лобная доля левая задние отделы глубокое НИБВ (MD)	8871,6	0,011	8371,6	9371,6
Цингулярная извилина левая средний отдел (FA)	-7,6	0,013	-15,6	-1,5
Мозолистое тело передний отдел (FA)	-4,9	0,015	-9,8	-0,9

Комментарии к таблице: В – коэффициент, на который нужно умножить значение предиктора, чтобы получить вероятность наличия смешанных КР (бинарной переменной).

В соответствии с логистической регрессионной моделью наибольшими предсказательными способностями в отношении смешанного типа КР по мере убывания их значимости обладают MD в левом крючковидном пучке, передних и заднесредних отделах мозолистого тела, перивентрикулярное НИБВ передних отделов левой лобной доли, FA в переднем и среднем отделе правой цингулярной извилины.

3.3.1. Связь атрофии исследованных областей интереса по ВОМ с КР и выраженностью МРТ-признаков ЦМА

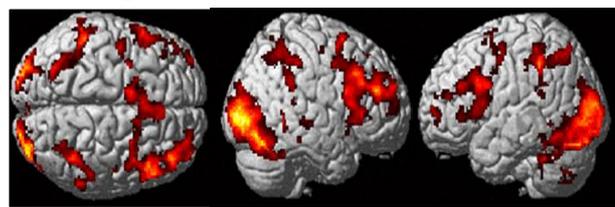
Проведенная ВОМ показала, что объемы всего серого вещества; всей коры; коры лобной, теменной, височной и затылочной долей; цингулярной извилины; миндалевидных тел; гиппокампов; парагиппокампальных извилин; таламуса с двух сторон у пациентов с ЦМА ниже по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Объемы всего серого вещества, коры височных долей, передних отделов левой и правой парагиппокампальных извилин и заднего отдела цингулярной извилины имели слабые положительные корреляции ($p < 0,05$) с отсроченным воспроизведением по тесту запоминания 10 слов. Однако тяжесть и типы КР не зависели от объема исследованных областей интереса. В то же время, получены статистически значимые положительные корреляции FA в задних отделах левой цингулярной извилины, левом миндалевидном теле и AD в передних отделах правой цингулярной извилины с объемами разных отделов коры.

3.4. фМРТ-оценка УФМ у пациентов с ЦМА и здоровых добровольцев

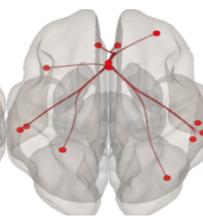
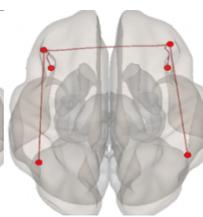
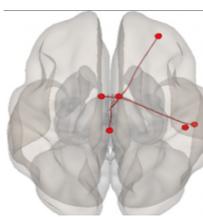
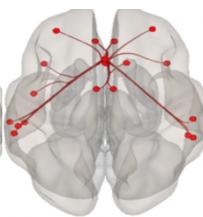
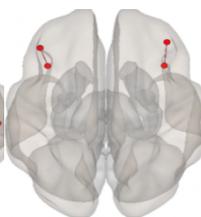
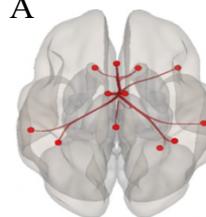
Для исследования УФМ, наиболее часто нарушающихся при ЦМА, был разработан фМРТ-тест серийного счета про себя с опорой на компонент переключения. Его фМРТ-результаты на здоровых добровольцах были сопоставлены с таковыми при классическом тесте Струпа, оценивающим преимущественно компонент торможения в УФМ (Рисунок 9).

Тест серийного счета про себя

Тест Струпа



А



Б

ДМК

ДЛПФК

ПЦК

ДМК

ДЛПФК

ПЦК

Рис. 9. фМРТ-карты активации (А) и функциональная связность (Б) при исследовании УФМ у здоровых добровольцев.

Анализ фМРТ-карт активации показал, что при выполнении обоих тестов отмечалась активация основных структур сети управляющего контроля – ДЛПФК с обеих сторон, премоторной коры (ПМК) и ДМК с обеих сторон, нижней теменной дольки с обеих сторон. Сеть выявления значимости была представлена активацией

передних отделов островка при выполнении обоих тестов и ПЦК при тесте Струпа. При тесте Струпа дополнительно активировались медиальные отделы лентикулярных ядер с обеих сторон, что связано с оценкой компонента торможения, и затылочные доли, что обусловлено вовлечением в задание зрительного анализатора.

Анализ фМРТ-связности у здоровых добровольцев выявил различия, обусловленные исследуемыми компонентами УФМ. В тесте серийного счета про себя отмечалось доминирование функциональной связности ДМК со всеми зонами активации полушарной локализации и между своим правым и левым представительством, что соответствует раннему признанию А.Р. Лурия (1969) значимости данной зоны в переключении. В тесте Струпа ДМК была связана только с ПМК и со структурами правого полушария, что обусловлено его ингибиторным контролем. ДЛПФК при выполнении теста серийный счет про себя и теста Струпа была связана со средними лобными извилинами, что наиболее вероятно соответствует участию рабочей памяти в выполнении теста. Кроме того, при тесте Струпа наблюдались межполушарные связи ДЛПФК между своим левым и правым представительством и с нижней теменной долькой с двух сторон. Функциональные связи ПЦК в тесте серийный счет про себя в основном совпадали с таковыми в тесте Струпа.

Полученные у лиц контрольной группы закономерности при фМРТ-связности были сопоставлены с таковыми у пациентов с ЦМА и нарушением УФМ разной степени тяжести (по тесту ТМТ В-А). При оценке общей связности показана постепенная утрата меж- и внутрислошарных функциональных связей между структурами сетей выявления значимости и управляющего контроля по мере нарастания дисрегуляторных расстройств у пациентов с ЦМА. Это наиболее вероятно является фМРТ-эквивалентом феномена разобщения – ведущего механизма развития КР при ЦМА (Рисунок 10).

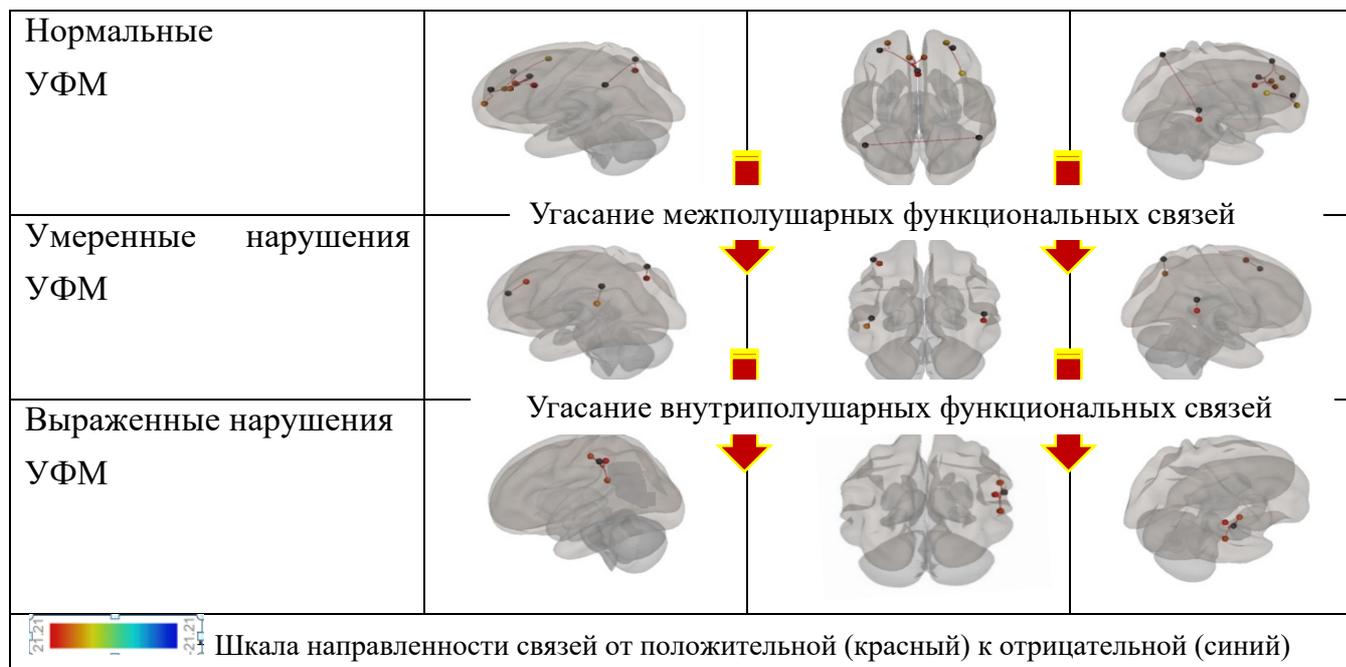


Рис. 10. Общая функциональная связность в сети выявления значимости и управляющего контроля при выполнении теста серийный счет про себя у пациентов с ЦМА с разной выраженностью нарушения УФМ (по тесту ТМТ В-А).

При расчете функциональных связей относительно ведущих активированных структур выявлено, что у пациентов с выраженными дисрегуляторными нарушениями по сравнению с контролем ДМК организует значительное число активирующих влияний на структуры сети выявления значимости и управляющего контроля обоих полушарий, ПЦК – на структуры старых отделов мозга – правый таламус, гиппокамп и ствол, что вероятно отражает компенсаторные стратегии головного мозга при разобщении его структур (Рисунок 11). Обращало внимание, что ДЛПФК в группе контроля по сравнению с пациентами с выраженными дисрегуляторными расстройствами осуществляла свой контроль посредством обратной связи с ДМК и прямой связи с подкорковыми структурами, чего лишалась ДЛПФК пациентов. Это может объяснять замедление нейродинамики психической деятельности у пациентов с ЦМА. Затруднение реализации программы и необходимость выстраивать ее с помощью ДМК может приводить к нарушениям плавности переключения между действиями и автоматизации деятельности, что объясняет имеющиеся нарушения нейродинамики психической деятельности у пациентов с ЦМА.

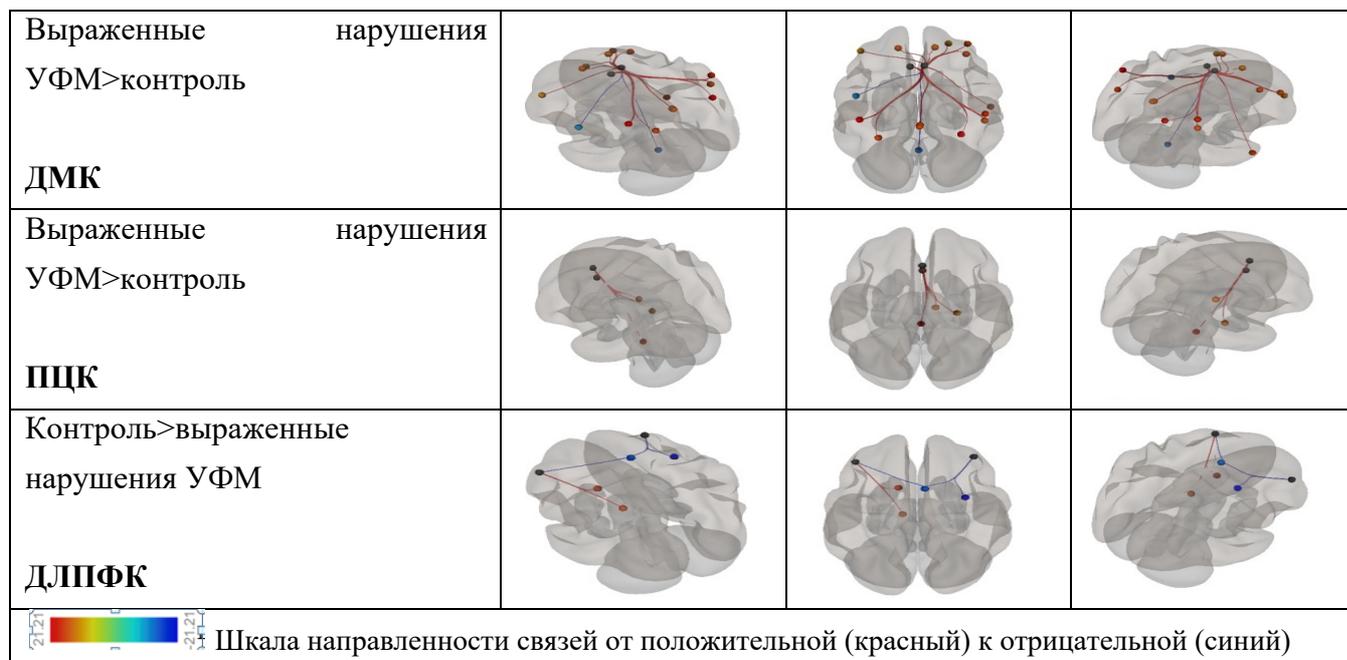


Рис. 11 Сравнительный анализ функциональных связей при выполнении теста счёт про себя между здоровыми добровольцами и группой пациентов с выраженными нарушениями УФМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование по изучению нейропсихологического профиля и структурно-функциональных основ ЦМА у пациентов с когнитивными жалобами и МРТ-признаками ЦМА, диагностированной по МРТ-критериям ЦМА (STRIVE, 2013), позволило установить структуру тяжести КР в популяции 46-70 лет, предложить стандартизированный количественный подход в определении типов КР и уточнить их распределение при УКР и деменции. Для уточнения структурно-функциональных основ КР при ЦМА были проведены мультимодальные МРТ-исследования, включавшие оценку при различной тяжести КР: особенностей макроструктурных признаков ЦМА; микроструктурных изменений в БВ при ДТ-МРТ в областях интереса; атрофии по ВОМ; функциональную перестройку коры по фМРТ с оригинальным тестом на УФМ. Сопоставление особенностей нейропсихологического статуса с выраженностью МРТ-признаков ЦМА позволило установить, что лишь на стадии деменции они значимо отличаются от УКР и СубКР, в отличие от таковых между УКР и СубКР. В то же время профиль микроструктурных изменений имел различия для КР разной тяжести. Созданные предиктивные МРТ-микроструктурные модели тяжести КР, результатов тестов и шкалы МоСА, смешанных КР позволяют провести с высокой точностью расчет вероятности развития оцениваемых проявлений, что указывает на большую чувствительность микроструктурных изменений для характеристики КР при ЦМА. Установленные при фМРТ с тестом на УФМ особенности функциональных связей у пациентов с ЦМА и разной тяжестью дисрегуляторных нарушений соответствуют перестройке функциональных сетей выявления значимости и управляющего контроля в

виде угасания меж- и внутрислоушарных связей. ФМРТ-эквивалентами феномена структурного разобшения головного мозга следует рассматривать угасание связей дорсолатеральной префронтальной коры, дополнительной моторной и передней цингулярной коры между собой и с задними отделами мозга, сверхактивацию структур задних отделов мозга. Последующее применение результатов исследования в клинической практике для динамического наблюдения пациентов с ЦМА позволит приблизить возможность индивидуального мониторинга структурно-функционального поражения и оценки эффективности лечения.

ВЫВОДЫ

1. Для развития умеренных когнитивных расстройств при ЦМА классические сосудистые факторы риска не имеют определяющего значения, тогда как для деменции высокую значимость имеет наличие АГ 3 степени. Тяжесть когнитивных расстройств по шкале МоСА и критерию независимости в повседневной жизни составляет: деменция – 15,5%, умеренные когнитивные расстройства – 48,0% и субъективные когнитивные расстройства – 36,5%. При дополнительном тестировании отдельных когнитивных функций у лиц с $MoCA \geq 26$ структура когнитивных расстройств составила: умеренные когнитивные расстройства – 66,7% и субъективные когнитивные расстройства – 17,7%, что обосновывают оценку отдельных когнитивных функций при нормальных результатах МоСА шкалы. Типы когнитивных расстройств у большинства пациентов с деменцией были смешанными (80%), тогда как при умеренных когнитивных расстройствах – преимущественно дисрегуляторными (45,6%).
2. Деменция статистически значимо связана с выраженной гиперинтенсивностью белого вещества, множественными лакунами, микрокровоизлияниями в подкорковых структурах и юкстакортикальном белом веществе височных и теменных долей, атрофией головного мозга. При умеренных когнитивных расстройствах выраженность гиперинтенсивности белого вещества, микрокровоизлияний и лакун статистически значимо не отличается от пациентов с субъективными когнитивными расстройствами, что обосновывает поиск иных подходов в уточнении их структурных основ.
3. Тяжесть когнитивных расстройств связана с нарушением микроструктуры головного мозга со снижением FA и повышением показателей MD, AD, RD по сравнению с контролем. Дифференцирование тяжести когнитивных расстройств возможно по состоянию микроструктуры глубокого и перивентрикулярного неизмененного белого вещества полушарий, мозолистого тела и цингулярной извилины, что при одновременном изменении RD и AD соответствует аксонально-демиелинизирующему повреждению неизмененного белого вещества головного мозга.
4. Возможность предсказания когнитивных расстройств по микроструктурным изменениям неизмененного белого вещества указывает на их большую точность по сравнению с МРТ-признаками для характеристики когнитивных расстройств при ЦМА,

а также на адекватность методических подходов в определении тяжести когнитивных расстройств и выделении смешанного типа когнитивных расстройств. Присутствие во всех созданных моделях общих областей-предикторов – мозолистого тела и цингулярной извилины – свидетельствует о приоритетной значимости интегративной деятельности мозга в развитии когнитивных расстройств при ЦМА.

5. Объемы серого вещества и ликворосодержащих пространств ниже у пациентов с ЦМА по сравнению с контролем, однако отсутствие их связи с тяжестью и типами когнитивных расстройств указывает на приоритетность иных механизмов в развитии когнитивных расстройств при ЦМА. Выявленная связь атрофии различных отделов мозга с микроструктурой цингулярной извилины по FA и AD указывает на аксональный тип поражения вследствие дегенеративного процесса.

6. У пациентов с ЦМА по мере нарастания дисрегуляторных расстройств отмечается утрата меж- и внутрислошарных функциональных связей между структурами сетей выявления значимости и управляющего контроля. При выраженных нарушениях управляющих функций мозга дополнительная моторная и передняя цингулярная кора увеличивают связи со многими структурами мозга, что, по всей вероятности, отражает компенсаторные стратегии головного мозга при разобщении его структур.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с когнитивными жалобами при нормальных результатах скринингового обследования по шкале MoCA рекомендовано проведение тестирования отдельных когнитивных функций для объективизации выявленных нарушений.

2. У пациентов с несоответствием когнитивных жалоб результатам нейропсихологического тестирования и МРТ-признакам ЦМА целесообразно использовать модель МРТ-микроструктурных предикторов тяжести когнитивных расстройств для расчета вероятности умеренных когнитивных расстройств и деменции.

3. Целесообразно использовать предложенный количественный подход в оценке нарушений когнитивных функций и определении типов когнитивных расстройств для стандартизации результатов исследования и их сопоставимости при динамическом наблюдении.

4. Разработанный фМРТ-тест серийного счета может быть рекомендован для выбора мишени навигации при неинвазивной стимуляции мозга у пациентов с нарушением управляющих функций мозга.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. 8, № 2. — С. 52–56.
2. Мороз, А.А. Наследственная диффузная лэйкоэнцефалопатия 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.
3. 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. - (в печати).
4. Добрынина, Л.А. Управляющие функции мозга: функциональная МРТ с использованием теста Струпа и теста серийный счет про себя у здоровых добровольцев / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, С.Н. Морозова, Е.И. Кремнева, М.В. Кротенкова, Е.М. Кашина, А.А. Поддубская // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. - 2018. - (в печати).
5. Гаджиева, З.Ш. Сосудистые когнитивные нарушения при болезни малых сосудов: нейровизуализационные маркеры // З.Ш. Гаджиева // Материалы I Международной научной конференции "Доброхотовские чтения". –2016. – С. 72 -75.
6. 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.
7. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А. Способ определения типов когнитивных расстройств у больных церебральной микроангиопатией. Патент на изобретение. Дата поступления 18.09.2018. Входящий № 054236. Регистрационный № 2018133096.
8. Gadzhieva, Z. Cognitive impairment in cerebral small vessel disease / Z. Gadzhieva et al. // *Neuroradiology*. — 2018. — Vol. 60, no. suppl 2. — P. S496–S496.
9. Gadzhieva, Z. Comparison of brain activation patterns during executive function tasks in healthy elderly. / Z. Gadzhieva et al. //27th European Stroke Conference, Athens, Greece, April 11-13, 2018.
10. Gadzhieva, Z. fMRI of healthy elderly during Stroop test and the serial count test: Comparative analysis / Z. Gadzhieva et al. // *Dementia Conference, J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2018, V.8.
11. Gadzhieva, Z. Functional connectivity of the normal brain during executive function examination using traditional and new suggested fMRI tasks/ Z. Gadzhieva et al. // *Neuroradiology*. — 2018. — Vol. 60, no. suppl 2. — P. S495–S495.
12. Kremneva, E. Assessment of different pathogenetic mechanisms and disease progression in sporadic cerebral small vessel disease patients based on MRI STRIVE criteria / E. Kremneva, B. Akhmetzyanov, Z. Gadzhieva et al. // *Neuroradiology*. — 2018. — Vol. 60, no. suppl 2. — P. S430–S430.
13. Morozova, S. Comparative study of activation during color-word Stroop test and new suggested counting test performance / S. Morozova, E. Kremneva, Z. Gadzhieva et al. // *ECR* 2018, book of abstracts. — no. 3311GZ, 2018. — P. 533.

14. Morozova, S. Connectivity changes in patients with different cerebral small vessel disease severity / S. Morozova, E. Kremneva, Z. Gadzhieva et al. // *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology, and Medicine*, Springer Verlag (Germany). — Vol. 30. —2017. — P. S450–S451.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония
 БА – болезнь Альцгеймера
 БВ – белое вещество
 ВОМ – воксель-ориентированная морфометрия
 ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества
 ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора
 ДМК – дополнительная моторная кора
 ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 КР – когнитивные расстройства
 КФ – когнитивные функции
 Мкр – микрокровоизлияния
 НИБВ – неизмененное белое вещество
 ПВП – периваскулярные пространства
 ПЦК – передняя цингулярная кора
 СД – сахарный диабет
 СубКР – субъективные когнитивные расстройства
 УКР – умеренные когнитивные расстройства
 УФМ – управляющие функции мозга
 фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
 ЦМА – церебральная микроангиопатия
 AD – Axial Diffusivity/аксиальная диффузия
 DWI – Diffusion-Weighted Imaging/диффузионно-взвешенные изображения
 FA – Fractional Anisotropy/фракционная анизотропия
 FDR – false discovery rate/частота ложных обнаружений
 MD – Mean Diffusivity/средняя диффузия
 MoCA – Montreal Cognitive Assessment/Монреальская шкала оценки когнитивных функций
 RD – Radial Diffusivity/радиальная диффузия
 ROI анализ – Region-of-interest-based analysis/основанный на выборе областей интереса анализ
 STRIVE – STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging – МРТ-стандарты исследования церебральной микроангиопатии при старении и нейродегенерации
 SWI – susceptibility-weighted imaging/изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости