

ШАМТИЕВА КАМИЛА ВИТАЛЬЕВНА

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ И ГОМЕОСТАЗ НАТРИЯ

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук
кандидат медицинских наук

Добрынина Лариса Анатольевна
Шабалина Алла Анатольевна

Официальные оппоненты:

Дамулин Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Савин Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени 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

Кузнецова Полина Игоревна

I. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Церебральная микроангиопатия / болезнь мелких сосудов (ЦМА / БМС), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является причиной $\frac{1}{4}$ всех инсультов (Norrvig B., 2008; Kim B. J., Kim J. S., 2014), основной причиной сосудистых когнитивных расстройств и смешанных форм с болезнью Альцгеймера (Gorelick P. et al., 2011; Natchinski V., World Stroke Organization, 2015; Azarpazhooh M. R. et al., 2018). Артериальная гипертензия (АГ) является главным фактором риска развития возраст-зависимой ЦМА (Калашникова Л. А., 1981; Максимова М. Ю., 2002; Дамулин И. В., 2007; Гераскина Л. А., 2008; Гулевская Т. С., Моргунов В. А., 2009; Парфенов В. А., 2016; Pantoni L., 2010; The LADIS Study Group et al., 2011). Вместе с тем, в значительной части случаев прямые причинно-следственные отношения между АГ и ЦМА отсутствуют (Pantoni L., 2010; Wardlaw J. M. et al., 2013; Williamson J. D. et al., 2019), что может объясняться влиянием иных, помимо АГ, факторов риска.

Наиболее вероятным фактором риска развития ЦМА может быть нарушение гомеостаза натрия, которое до последнего времени рассматривалось только в качестве соль-чувствительного варианта АГ (Weinberger M. H. et al., 2001; Choi H. Y. et al., 2015). Недавние эпидемиологические исследования установили, что высокое потребление пищевой соли может быть независимым от АГ фактором сердечно-сосудистого риска (Weinberger M. H., 2012; World Health Organization. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children, 2012). Подтверждением этого являются исследования на спонтанно-гипертензивных крысах, предрасположенных к инсульту (модель SHR-SP), которые выявили повреждение эндотелия, белков матрикса, глиальных клеток и миелина до развития АГ и ускоренное развитие ЦМА на высокосолевой диете (Bailey E. L., 2011).

Работы по самостоятельной роли гипернатриемии в повреждении церебральных сосудов и головного мозга единичны и принадлежат одной группе исследователей (Heye A. K. et al., 2016; Makin S. D. J. et al., 2017). Установлено, что высокое содержание соли в пище приводит к прогрессирующему нарастанию МРТ-признаков ЦМА – гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ), лакун и микрокровоизлияний (Heye A. K. et al., 2016; Makin S. D. J. et al., 2017). Согласно данным МРТ T1-динамического контрастирования, гипернатриемия вызывает повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (Heye A. K. et al., 2016).

Актуальным является изучение у больных ЦМА с АГ и без нее показателей гомеостаза натрия, отражающих его ведущие биологические функции в организме. Среди них наиболее обоснованным является оценка ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (20-НЕТЕ), соль-чувствительности и функции натриевых транспортеров клеточных мембран.

Особую значимость имеет определение индивидуальной чувствительности к нарушениям гомеостаза натрия на биологических моделях, среди которых востребованным в клинической практике может быть использование эритроцитов больного. Ранее при использовании эритроцитарной модели было установлено значение дисфункции натриевых транспортеров клеточных мембран в развитии АГ (Постнов Ю. В., Орлов С. Н., 1987), общность буферной емкости для натрия гликокаликса эндотелия и эритроцитов и ее связь с соль-чувствительностью (Oberleithner H., Wilhelmi M., 2013), возможность оценки функции натриевых транспортеров клеточных мембран по осморезистентности (Guy R. B. et al., 1973; Izumo H. et al., 1987).

Уточнение связи показателей гомеостаза натрия с диагностическими МРТ-признаками ЦМА, механизмами поражения головного мозга и повреждения сосудистой стенки у больных с ЦМА позволит выделять маркеры риска ее развития и использовать их в клинической практике.

Цель работы: изучить роль гомеостаза натрия в развитии ЦМА и ее клинических проявлений.

Задачи работы

1. Исследовать гомеостаз натрия – показатели РААС, 20-НЕТЕ, индивидуальные соль-чувствительность и осморезистентность на эритроцитарной модели у пациентов с ЦМА и лиц из группы контроля.
2. Уточнить связь показателей гомеостаза натрия с особенностями АГ и МРТ-признаками ЦМА у пациентов с ЦМА.
3. Рассчитать прогностическую способность индивидуальных соль-чувствительности и осморезистентности в отношении развития ЦМА.
4. Уточнить связь соль-чувствительности и осморезистентности с показателями, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки, микроструктурой вещества головного мозга и проницаемостью гематоэнцефалического барьера у пациентов с ЦМА и лиц из группы контроля.
5. Исследовать связь соль-чувствительности и осморезистентности с нарушениями ходьбы, не связанными с гемипарезом, когнитивными и психоэмоциональными расстройствами у пациентов с ЦМА.

Научная новизна

Установлено самостоятельное и опосредуемое АГ влияние нарушений гомеостаза натрия на развитие ЦМА.

Повышенная соль-чувствительность, соответствующая буферной емкости гликокаликса для натрия, у пациентов с ЦМА связана с 1) особенностями АГ – ночной

гипертонической нагрузкой диастолическим АД и дневной гипертонической нагрузкой систолическим АД; 2) тяжестью нарушений ходьбы и 3) выраженностью гиперинтенсивности белого вещества. Механизмами данной взаимосвязи следует рассматривать повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера в сером и визуально неизменном белом веществе полушарий головного мозга; повреждение сосудистой стенки с повышением t-PA и снижением VEGF-A; изменения микроструктуры вещества головного мозга, соответствующие демиелинизации, в визуально неизменном белом веществе задних отделов лобной доли, передних отделах поясной извилины, заднем отделе мозолистого тела.

Повышенные осморезистентность и коэффициент осморезистентности, отражающие функцию натриевых транспортеров клеточных мембран, не связаны с АГ, однако повышение их уровня коррелирует с когнитивным снижением, депрессией, а также выраженностью гиперинтенсивности белого вещества и расширением периваскулярных пространств в семиовальных центрах полушарий головного мозга. Предполагаемыми механизмами, опосредующими связь осморезистентности с ЦМА, являются: TGF- β 1-фибротическое повреждение сосудистой стенки и головного мозга, изменения микроструктуры вещества головного мозга, соответствующие демиелинизации, в визуально неизменном белом веществе передних и задних отделов лобной доли, задних отделах поясной извилины, мозолистом теле.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Установлено, что соль-чувствительность и осморезистентность являются основными показателями гомеостаза натрия, ассоциированными с клиническими проявлениями и диагностическими МРТ-признаками ЦМА.
2. Установлено, что соль-чувствительность, осморезистентность, 20-НЕТЕ и активность РААС не зависят друг от друга.
3. Показано, что у пациентов с МРТ-признаками ЦМА целесообразно проведение индивидуального определения на эритроцитах соль-чувствительности по резервной емкости гликокаликса для натрия (модифицированный тест Oberleithner Н., 2013) и осморезистентности по функции натриевых транспортеров клеточных мембран (модифицированный тест Меньшикова В. В., 1987).
4. Впервые определены пороговые значения индивидуальных соль-чувствительности и осморезистентности, превышение которых несет риск развития ЦМА и является обоснованием для индивидуальных рекомендаций по ограничению потребления пищевой соли.
5. Впервые предложена предиктивная модель развития ЦМА на основе одновременного определения соль-чувствительности и осморезистентности, что позволяет

рассматривать повышенные соль-чувствительность и осморезистентность в качестве самостоятельных факторов риска развития ЦМА.

Методология и методы исследования

Объектом изучения в настоящем исследовании явились пациенты с ЦМА, диагностированной в соответствии с международными стандартами МРТ-диагностики ЦМА при старении и нейродегенерации (STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging, STRIVE, 2013), и группа сравнения без клинических и нейровизуализационных признаков патологии головного мозга, сопоставимая по полу и возрасту с основной группой. Обследование проводилось однократно и включало в себя: стандартное общеклиническое и неврологическое обследование; оценку сосудистых факторов риска; МРТ головного мозга в стандартных режимах, диффузионно-тензорную МРТ (ДТ-МРТ) и МРТ T1-динамическое контрастирование (МРТ T1-ДК); исследование в крови показателей РААС, 20-НЕТЕ, натрия и показателей, ассоциированных с повреждением сосудистой стенки; проведение тестов соль-чувствительности и осморезистентности на эритроцитах обследуемых.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных с ЦМА имеются нарушения гомеостаза натрия – повышенная соль-чувствительность, соответствующая буферной емкости гликокаликса к натрию, повышенная осморезистентность клеточных мембран, обусловленная дисфункцией натриевых транспортеров.
2. Повышенные соль-чувствительность и 20-НЕТЕ у больных с ЦМА связаны с особенностями АГ – ее тяжестью, частыми кризами, гипертонической систолической и диастолической нагрузкой в дневные и ночные часы, ассоциированными с поражением головного мозга.
3. Соль-чувствительность связана с нарушениями ходьбы, а осморезистентность – с когнитивным снижением и депрессией, оба показателя – с гиперинтенсивностью белого вещества и повреждением микроструктуры визуально неизмененного белого вещества лобных долей, мозолистого тела и поясной извилины. Предполагаемыми механизмами, опосредующими поражение головного мозга, для соль-чувствительности является повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера с увеличением t-РА и снижением VEGF-A, а для осморезистентности – повышение жесткости сосудистой стенки вследствие увеличения активности профибротического действия TGF- β 1.
4. Модифицированные тесты измерения на эритроцитах пациента соль-чувствительности и осморезистентности позволяют получать индивидуальные

значения соль-чувствительности и осморезистентности. Превышение их пороговых величин соответствует возрастающему риску, а расчет с использованием предиктивной модели – вероятности развития ЦМА.

5. Повышенные соль-чувствительность и осморезистентность являются факторами риска развития ЦМА, что обосновывается возможностью предикции ЦМА на основании результатов тестов, их связи с клиническими проявлениями, поражением головного мозга и показателями, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов основывается на достаточности когорты обследованных пациентов, применении современных методов исследования и адекватной статистической обработки полученных данных. 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 отделов, лабораторий ультразвуковой диагностики, клинической нейрофизиологии, патологической анатомии, гемореологии и нейроиммунологии ФГБНУ НЦН (протокол № 2 от 21 июня 2019 года).

Материалы диссертации были представлены на: Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов, Москва, 2018; III Национальном Конгрессе «Кардионеврология», Москва, 2018; The 5th European Stroke Organization Conference, Milan, 2019; The 5th Congress of the European Academy of Neurology, Oslo, 2019.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в ФГБНУ НЦН в работу неврологических отделений, учебный процесс подготовки клинических ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке целей и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно отобраны пациенты, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, оценка сосудистых факторов

риска, сбор и обработка биоматериала (образцы крови) и лабораторные исследования, постобработка данных диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) и МРТ T1-динамического контрастирования (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 148 страницах машинописного текста, содержит 37 таблиц и иллюстрирована 22 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы собственных результатов исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего 40 отечественных и 201 зарубежных источников и 12 публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) с октября 2016 года по декабрь 2018 года. Больные отбирались среди пациентов, проходивших МРТ-диагностику в связи с когнитивными жалобами.

2.1. Клиническая характеристика обследуемых

Основная группа: 73 пациента (48 женщин, средний возраст – $60,1 \pm 6,5$ лет), удовлетворяющие критериям включения и невключения в данное исследование.

Критерия включения: 1) обоснование проведения МРТ головного мозга – наличие когнитивных жалоб; 2) изменения вещества головного мозга, соответствующие ЦМА (STRIVE, 2013); 3) возраст от 46 до 70 лет; 4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании и обработку личных данных.

Критерии невключения: 1) тяжелая деменция; 2) вероятная болезнь Альцгеймера по критериям национального института старения и ассоциации болезни Альцгеймера для умеренных когнитивных расстройств (Albert M. S. et al., 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 патология вещества головного мозга, кроме ЦМА; 5) атеросклеротическое поражение сосудов >50% экстра- или интракраниальных артерий; 6) тяжелая соматическая патология; 7) острый и подострый период малого субкортикального инфаркта; 8) перенесенные инфекционные заболевания менее чем за 1 месяц до забора крови; 9) противопоказания для МРТ-исследования.

Группа контроля: 19 добровольцев (14 женщин, средний возраст $56,9 \pm 6,4$ лет) без клинических и нейровизуализационных признаков патологии головного мозга, сопоставимые по возрасту и полу с основной группой и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и обработку личных данных.

Исследование и его протокол были одобрены локальным Этическим комитетом ФГБНУ НЦН № 12-3/16 от 14.10.16.

2.2. Клиническое обследование

Клиническое обследование включало сбор жалоб и анамнеза, включая информацию о перенесенных нарушениях мозгового кровообращения (НМК); оценку классических сосудистых факторов риска – АГ, сахарного диабета (СД), курения, гиперхолестеринемии, ожирения, а также потребления пищевой соли по сокращенному опроснику Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по эпидемиологическому мониторингу факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (Riley L. et al., 2016); проведение общесоматического и неврологического осмотра. Оценивались основные неврологические синдромы – нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом, гемипарез, псевдобульбарный синдром, тазовые расстройства, а также тяжесть когнитивных расстройств с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) (Nasreddine Z. S. et al., 2005) и независимости в повседневной жизни (Arlington V. A. et al., 2013), тревога и депрессия по Госпитальной шкале Тревоги и Депрессии (ГШТД) (Zigmond A. S., Snaith R. P., 1983).

2.3. Суточное мониторирование артериального давления

Всем больным проводилось СМАД осциллометрическим методом аппаратом МДП-НС-02с ВОСХОД (ООО «ДМС Передовые Технологии», г. Москва). Оценивались показатели: средние и максимальные значения и вариабельность систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) отдельно днем и ночью; индекс нагрузки по времени (ИВ) и площади (ИП) нагрузкой повышенным САД и ДАД отдельно днем и ночью; степень ночного снижения САД и ДАД.

2.4. Лабораторные методы исследования показателей крови

Исследование крови пациентов и лиц из группы контроля проводилось в лаборатории, аккредитованной в соответствии с принятым регламентом. Исследовались показатели гомеостаза натрия: натрий, 20-НЕТЕ, рениновая активность, ангиотензин-1, альдостерон. Исследовались показатели, ассоциированные с повреждением сосудистой стенки: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), фактор некроза опухоли

альфа (TNF- α), трансформирующий ростовой фактор бета 1 (TGF- β 1), гипоксией индуцируемый фактор 1 альфа (HIF-1 α), тканевой активатор плазминогена (t-PA).

Натрий измерялся ионометрическим методом на автоматическом анализаторе Konelab 30IPrime (Финляндия) с использованием электродов фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Определение показателей РААС (рениновая активность, ангиотензин-1, альдостерон) проводилось конкурентным методом иммуноферментного анализа наборами фирмы Technoclone (Австрия). Определение 20-НЕТЕ и показателей, ассоциированных с повреждением сосудистой стенки, проводилось с помощью иммуноанализа сэндвич-типа. Для определения в крови 20-НЕТЕ использовался набор фирмы Cayman chemical (США), TGF- β 1 и VEGF-A – BCM Diagnostics (США), HIF-1 α – Cusabio (Китай), t-PA – Technoclone (Австрия), TNF- α – Invitrogen (Thermo Fisher, Финляндия).

Определение соль-чувствительности

Соль-чувствительность оценивалась с помощью модифицированного теста соль-чувствительности (Oberleithner H., 2013), основанного на определении буферной емкости гликокаликса эритроцитов по отношению к натрию после прохождения ими специальной обработки.

Этапы методики. 2 мл крови получали при кубитальной венопункции натощак в утренние часы в пробирки-вакутейнеры с КЗ ЭДТА, затем центрифугировали 5 минут со скоростью 1800 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли. В 2 центрифужные пробирки раскапывали по 80 мкл остаточной жидкости, содержащей эритроцитарную массу, в каждую из которых добавляли 15 мг сахарозы для экранирования гликокаликса. В первую пробирку добавляли 120 мкл 0,73% раствора хлорида натрия, во вторую пробирку – 120 мкл 0,87% раствора хлорида натрия. Полученные смеси помещались в капилляры Панченкова для экспозиции в течение 60 минут, по истечению которой измерялась скорость оседания эритроцитов в мм/ч.

В рамках теста оценивали соль-чувствительность в 0,73% и 0,87% растворах хлорида натрия и коэффициент соль-чувствительности по отношению этих двух показателей.

Определение осморезистентности

Осмотическая резистентность (осморезистентность) определялась с помощью метода Меншикова В. В. (1987), основанного на оценке устойчивости эритроцитов к лизису в гипотонических растворах хлорида натрия со снижающимися концентрациями.

Этапы методики. 2 мл крови получали при кубитальной венопункции натощак в утренние часы в пробирки-вакутейнеры с КЗ ЭДТА. Затем раскапывали по 20 мкл

цельной крови в 14 центрифужных пробирок, в каждую из которых добавляли 5 мл растворов хлорида натрия концентрацией от 1% до 0,10 %. Полученные смеси оставляли для экспозиции на 30 минут при комнатной температуре, после чего центрифугировали в течение 5 минут со скоростью 2000 об/мин. В надосадочной жидкости каждой из 14 центрифужных пробирок оценивали выраженность гемолиза на фотоэлектроколориметре по интенсивности поглощения (абсорбции) света в единицах абсорбции (ед. аб).

Выраженность гемолиза в пробирке с его началом принимали за минимальную осморезистентность, а в пробирке с полным гемолизом – за максимальную осморезистентность. По отношению этих двух показателей вычисляли коэффициент осморезистентности.

2.5. МРТ-исследования головного мозга

Стандартное МРТ-исследование головного мозга проводилось на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Verio с величиной магнитной индукции 3 Тл и включало режимы: T2-спиновое эхо, 3D FLAIR, 3D T1-mpr, DWI, SWI. Анализ полученных данных включал качественную и количественную оценку МРТ-признаков ЦМА: ГИБВ по шкале Fazekas (F0 (контроль) – отсутствие ГИБВ, F1 – единичные очаги, F2 – наличие частично сливных очагов, F3 – сливные очаги) (Fazekas F. et al., 1987; Pantoni L. et al., 1997) и количественно (в программе ITK-Snap), а также лакун, микрокровоизлияний, периваскулярных пространств.

Оценка микроструктуры вещества головного мозга проводилась с помощью диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) по картам фракционной анизотропии (fractional anisotropy, FA), средней (mean diffusivity, MD), радиальной (radial diffusivity, RD) и аксиальной (axial diffusivity, AD) диффузии (Jensen J. H., Helpern J. A., 2010) на формализованных аксиальных срезах в областях интереса размером 2x2 мм (Region-of-interest-based analysis, ROI). Областями интереса служили: передний, переднесредний, заднесредний и задний отделы мозолистого тела; передние, средние и задние отделы поясной извилины; головки и хвосты гиппокампа; визуально неизмененное белое вещество (НИБВ) и ГИБВ полушарий головного мозга в проекции условных осей переднего (передние отделы лобной доли) и заднего (височно-теменная область) рогов левого бокового желудочка, а также по оси, расположенной перпендикулярно центру тела левого бокового желудочка (задние отделы лобной доли) отдельно в перивентрикулярном, юстакортикальном и глубоком белом веществе (Kim K.W., 2008). Выбор левого полушария обусловлен имеющимися данными патоморфологических и экспериментальных работ о более выраженных патологических изменениях в нем у пациентов с АГ (Ганнушкина И. В., Лебедева Н. В., 1987).

Оценка проницаемости ГЭБ проводилась с помощью МРТ T1-динамического контрастирования (МРТ T1-ДК) с использованием фармакокинетической модели Патлака (NordicICE, Norway) с построением карт параметров проницаемости – Ktrans (коэффициент проницаемости), Vp (relative plasma volume, частичный объем плазмы), AUC (area under curve, площадь под кривой динамического контрастирования) в сером веществе, НИБВ и ГИБВ путем наложения соответствующих масок на индивидуальные карты проницаемости (в программе ITK-SNAP).

2.6. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 23.0 (IBM). Основной описательной статистикой были частота и процентная доля, среднее и стандартное отклонение или медиана и квартили. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Учитывая объем выборки близкий к 100, в спорных случаях предпочтение отдавалось анализу параметрическими методами.

Качественные показатели сравнивали при помощи критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера, количественные показатели – t-критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни, а при количестве категорий более 2-х – одномерного дисперсионного анализа или критерия Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением по методу наименьшей значимой разницы, T3 Даннета или с помощью критерия Манна-Уитни с введением поправки Бонферрони, при необходимости введением обобщенной смешанной линейной модели.

Для оценки связей двух показателей использовался корреляционный анализ Пирсона; нескольких – линейный регрессионный анализ; предсказательной способности отдельных показателей в развитии ожидаемых исходов – бинарная логистическая регрессия. Адекватность логистической модели оценивали ROC-анализом (Receiver Operator Characteristic) по предсказанным моделью вероятностям (бинарного исхода) с определением чувствительности, специфичности и площади под кривой.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика основной и контрольной групп

В таблице 1 представлены основные демографические показатели, сосудистые факторы риска, включая характеристики АГ по анамнезу и результатам СМАД, имевшие статистически значимые различия между основной и контрольной группами.

Таблица 1 – Сопоставление демографических показателей и сосудистых факторов риска, показавших статистически значимые различия между основной и контрольной группами

<i>Показатель</i>	<i>Основная группа (n=73)</i>	<i>Контрольная группа (n=19)</i>	<i>p</i>
Средний возраст (Mean±SD)	60,1±6,5	56,9±6,4	0,061
Женщины (n, %)	48 (65,8%)	14 (73,7%)	0,592
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	15 (20,5%)	0 (0,0%)	0,034
АГ (n, %)	64 (87,7%)	9 (47,4%)	<0,001
• 1 степень	15 (23,4%)	5 (55,6%)	
• 2 степень	13 (20,3%)	3 (33,3%)	
• 3 степень	36 (56,3%)	1 (11,1%)	
Гипертонические кризы (n, %)			0,005
• редкие (1-2 раза в год)	15 (23,4%)	1 (11,1%)	
• частые (3 и более раз в год)	19 (29,7%)	0 (0%)	
Длительность АГ (n, %)			0,009
• до 10 лет	23 (35,9%)	6 (66,7%)	
• 10-25 лет	35 (54,7%)	3 (33,3%)	
• >25 лет	6 (9,4%)	0 (0%)	
Среднее ДАД днем (мм рт.ст.)	82 [77; 92]	77 [74; 81]	0,028
Максимальное САД днем (мм рт.ст.)	146 [136; 168]	142 [134; 148]	0,05
Среднее САД ночью (мм рт.ст.)	115 [106,8; 23,6]	110 [102; 116]	0,029
ИВ нагрузкой ↑ САД ночью (мм рт.ст./ч)	23,6 [3,1; 67,3]	5,8 [0; 20,0]	0,029
ИП нагрузкой ↑ САД ночью (мм рт.ст./ч)	8,4 [0,8; 52,1]	1,0 [0,0; 12,0]	0,037
ИП нагрузкой ↑ ДАД ночью (мм рт.ст./ч)	44,3 [8,3; 89,9]	18,5 [4,0; 33,3]	0,037

Среди оцениваемых сосудистых факторов риска статистически значимые различия установлены для АГ и СД 2 типа. Курение, гиперхолестеринемия, ожирение и потребление пищевой соли не имело статистически значимой разницы между группами. Группы отличались по характеристикам АГ. При ЦМА преобладала АГ 3 степени (56,3%) с наличием гипертонических кризов (53,1%), в контроле – АГ 1 степени (55,6%). Результаты СМАД показали различия между основной и контрольной группами по среднему ДАД и максимальному САД днем, среднему САД ночью, ИВ нагрузкой повышенным САД ночью, ИП нагрузкой повышенными САД и ДАД ночью.

Клинические проявления и МРТ-признаки ЦМА

Оценка основных клинических проявлений и МРТ-признаков ЦМА у пациентов основной группы представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клинические проявления и МРТ-признаки ЦМА у пациентов основной группы

Клинические проявления	Основная группа (n=73)	МРТ-признаки ЦМА	Основная группа (n=73)
Когнитивные расстройства (n, %): • субъективные • умеренные • деменция	73 (100%) 29 (39,7%) 34 (46,6%) 10 (13,7%)	ГИБВ по Fazekas (n, %) • 1 стадия • 2 стадия • 3 стадия	73 (100%) 18 (24,7%) 25 (34,2%) 30 (41,1%)
Нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом (n, %): • легкие • умеренные • выраженные: - лобно-мозжечковый тип - лобно-подкорковый тип	42 (57,5%) 24 (32,8%) 7 (9,6%) 11 (15,1%) 7 (9,6%) 4 (5,5%)	Лакуны (n, %)	54 (73,9%)
		Микрокровоизлияния (n, %)	45 (61,6%)
		Периваскулярные пространства (n, %) • ≥ 3 мм в семиовальных центрах • ≥ 3 мм в проекции подкорковых структур	73 (100%) 4 (5,5%) 22 (30,1%)
Тазовые нарушения (n, %)	27 (37,0%)		
НМК в анамнезе (n, %):	15 (20,5%)		

Ведущими клиническими проявлениями ЦМА были когнитивные расстройства: субъективные – у 29 (39,7%), умеренные – у 34 (46,6%), деменция – у 10 (13,7%) пациентов. Вторым по распространённости проявлением ЦМА были нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом: легкие – у 24 (32,8%), умеренные – у 7 (9,6%), выраженные – у 11 (15,1%) пациентов. Более трети пациентов имели тазовые нарушения (37,0%). Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе имели 15 пациентов (20,5%).

У больных с ЦМА выраженность ГИВВ по шкале Fazekas соответствовала 3 стадии у 30 (41,1%), 2 стадии – у 25 (34,2%) и 1 стадии – у 18 (24,7%) пациентов. Лакуны определялись у 54 (73,9%), микрокровоизлияния – у 45 (61,6%) пациентов. Периваскулярные пространства числом >10 в исследованных областях визуализировались у всех пациентов, в том числе размером ≥ 3 мм в семиовальных центрах – у 4 (5,5%), в проекции подкорковых структур – у 22 (30,1%) пациентов.

3.2. Показатели гомеостаза натрия у пациентов с ЦМА и лиц из группы контроля

Сравнение показателей гомеостаза натрия в крови в основной и контрольной группах представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели гомеостаза натрия в крови в основной и контрольной группах

Показатели (Me [Q25%; Q75%])	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=19)	p
Натрий, ммоль/л	140 [139; 142]	139 [138; 142]	0,839
20-НЕТЕ, пг/мл	215 [70; 355]	252 [96; 300]	0,993
Альдостерон, пг/мл	122 [93; 158]	118 [95; 149]	0,490
Ангиотензин-1, нг/мл	0,61 [0,39; 1,70]	0,70 [0,40; 1,33]	0,756
Рениновая активность, нг/мл/ч	0,67 [0,24; 2,14]	1,01 [0,36; 1,62]	0,706

Уровень натрия, 20-НЕТЕ, показатели РААС не отличались между основной и контрольной группами.

Показатели соль-чувствительности, имевшие значимые различия между основной и контрольной группами, и ROC-анализ их прогностической ценности в отношении развития ЦМА, представлены на рисунке 1.

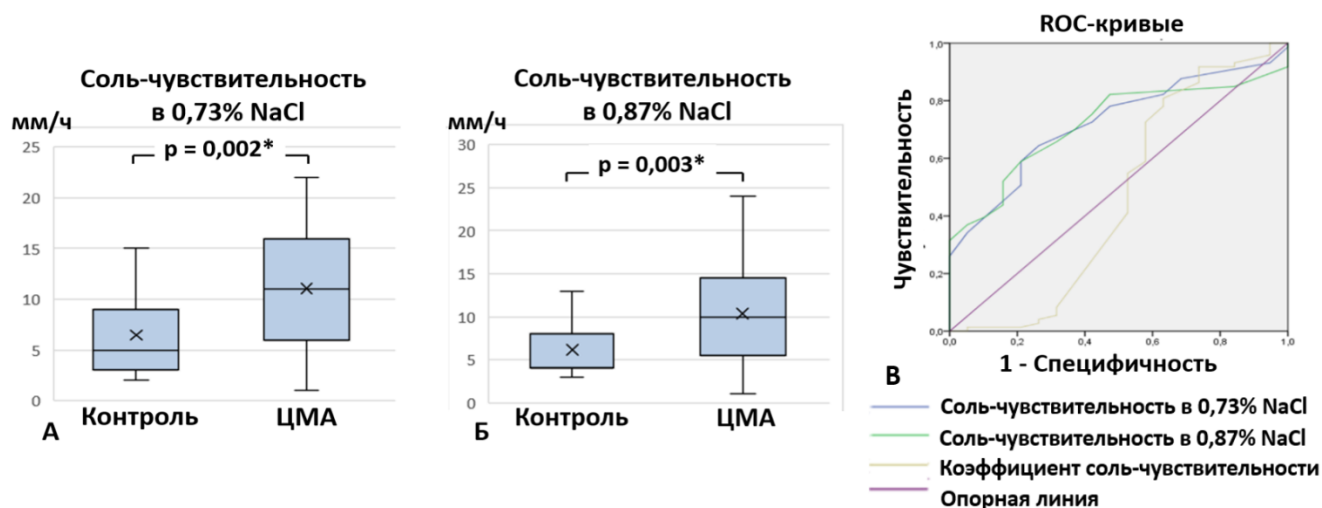


Рисунок 1 – Сопоставление показателей соль-чувствительности в 0,73% (А) и 0,87% (Б) растворах хлорида натрия между пациентами с ЦМА и контролем и ROC-кривые показателей соль-чувствительности в отношении развития ЦМА (В)

Более высокие значения соль-чувствительности в 0,73% и 0,87% растворах хлорида натрия наблюдались у пациентов с ЦМА по сравнению с контролем ($p=0,002$ и $p=0,003$, соответственно). Из проведённых лабораторных тестов на соль-чувствительность при прогнозировании развития ЦМА наибольшей площадью под кривой обладала соль-чувствительность в 0,73% растворе хлорида натрия. В связи с этим для дальнейшего анализа использовалась только соль-чувствительность в меньшем разведении. Коэффициент соль-чувствительности не использовался, так как не показал статистически значимых различий при сравнении групп.

Показатели осморезистентности, показавшие значимые различия между основной и контрольной группами, и ROC-анализ их прогностической ценности в отношении развития ЦМА, представлены на рисунке 2.

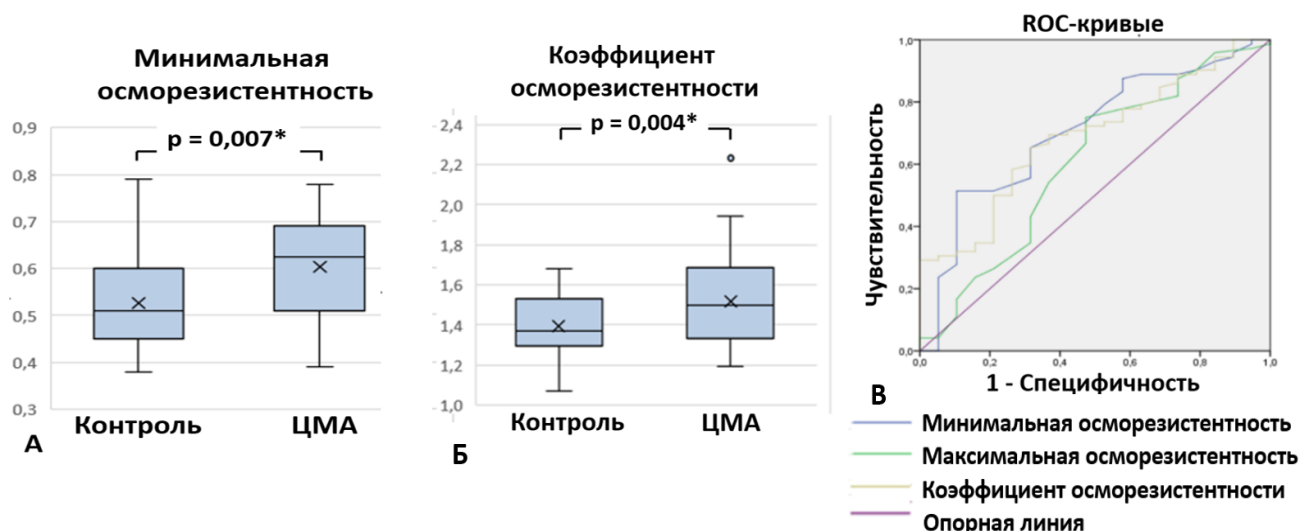


Рисунок 2 – Сопоставление минимальной осморезистентности (А) и коэффициента осморезистентности (Б) между пациентами с ЦМА и контролем и ROC-кривые показателей осморезистентности в отношении развития ЦМА (В)

Пациенты с ЦМА и лица из контрольной группы имели статистически значимые различия по минимальной осморезистентности и коэффициенту осморезистентности ($p=0,007$ и $p=0,004$, соответственно), но не по максимальной осморезистентности. Из проведённых лабораторных тестов на осморезистентность при прогнозировании развития ЦМА наибольшей площадью под кривой обладала минимальная осморезистентность, что свидетельствует о наибольшей предсказательной способности данного теста. В связи с этим для дальнейшего анализа использовалась минимальная осморезистентность, а также коэффициент осморезистентности, показавший статистически значимые различия при сравнении основной и контрольной групп.

3.3. Связь показателей гомеостаза натрия с АГ и МРТ-признаками ЦМА

Проводился сопоставительный анализ показателей гомеостаза натрия с характеристиками АГ.

Статистически значимые различия получены в отношении связи 20-НЕТЕ с частотой гипертонических кризов ($p=0,044$), соль-чувствительности с степенью АГ ($p=0,002$) и частотой гипертонических кризов ($p=0,014$). Натрий, показатели РААС, осморезистентность и коэффициент осморезистентности не имели связи с характеристиками АГ по данным анамнеза.

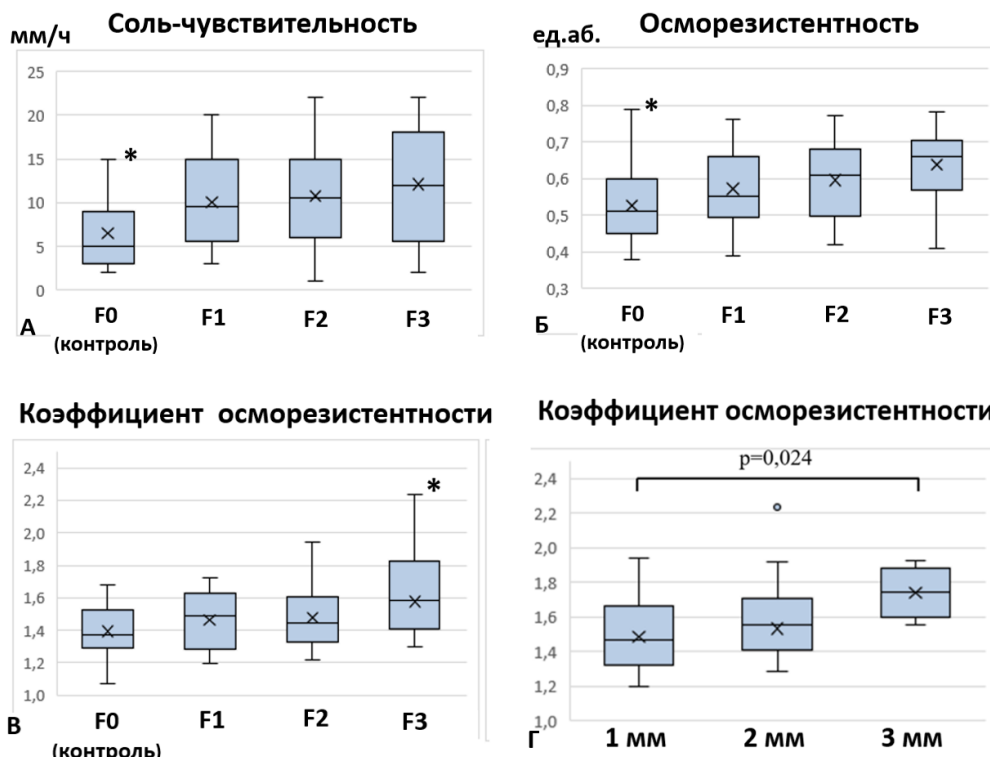
Статистически значимые корреляционные взаимосвязи 20-НЕТЕ и соль-чувствительности, имевших различия по характеристикам АГ по анамнезу, с показателями СМАД представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Взаимосвязь соль-чувствительности и 20-НЕТЕ с показателями СМАД (корреляционный анализ Пирсона, $p^* < 0,05$)

<i>Показатели СМАД</i>	<i>Соль-чувствительность</i>	<i>20-НЕТЕ</i>
ИП повышенного САД днем	0,229*	0,100
Среднее САД ночью	0,175	0,273*
Среднее ДАД ночью	0,266*	0,222
Максимальное САД ночью	0,235*	0,252*
Максимальное ДАД ночью	0,357*	0,113
ИВ нагрузкой ↑ САД ночью	0,120	0,247*
ИП нагрузкой ↑ САД ночью	0,037	0,273*
ИП нагрузкой ↑ ДАД ночью	0,258*	0,264*

Соль-чувствительность коррелировала со средним и максимальным ДАД ночью, ИП нагрузкой повышенным ДАД ночью, максимальным САД ночью, ИП нагрузкой повышенным САД днем, а 20-НЕТЕ – со средним и максимальным САД ночью, ИП и ИВ нагрузкой повышенным САД ночью, ИП нагрузкой повышенным ДАД ночью.

Проводился сопоставительный анализ различных показателей гомеостаза натрия с выраженностью ГИБВ по шкале Fazekas и при получении значимых различий – с другими МРТ-признаками ЦМА. Результаты сопоставлений, показавшие значимые различия, представлены на рисунке 3.



* – $p < 0,05$ для обозначенной группы в сравнении с остальными группами

Рисунок 3 – Связь соль-чувствительности (А), осморезистентности (Б) и коэффициента осморезистентности (В) с выраженностью ГИБВ по стадиям Fazekas, а также коэффициента осморезистентности с размером периваскулярных пространств в семиовальных центрах (Г)

Выявлена связь соль-чувствительности, осморезистентности и коэффициента осморезистентности с выраженностью ГИБВ по стадиям Fazekas, а также коэффициента осморезистентности с размером периваскулярных пространств в семиовальных центрах.

Показатели РААС, 20-НЕТЕ и натрий не имели статистически значимых различий между группами с разной выраженностью ГИБВ по стадиям Fazekas и их сопоставление с остальными МРТ-признаками ЦМА не проводилось.

3.4. Прогностическая способность соль-чувствительности и осморезистентности в отношении развития ЦМА

Полученные данные по соль-чувствительности и осморезистентности были использованы для построения предиктивной модели развития ЦМА методом бинарной логистической регрессии. Ее характеристика представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика предиктивной модели развития ЦМА (бинарная логистическая регрессия, $p < 0,000001$)

Предикторы	В	р	ОШ	95% ДИ, границы	
				Нижняя	верхняя
Соль-чувствительность	-0,251	0,001	0,778	0,667	0,907
Осморезистентность	-9,833	0,001	$5,4 \cdot 10^{-5}$	$1,5 \cdot 10^{-7}$	$1,9 \cdot 10^{-2}$
Константа	6,306	0,001	547,7		

Примечание: **В** – коэффициент, на который умножают значение предиктора, чтобы рассчитать линейную функцию экспоненты при расчете вероятности развития ЦМА.

В соответствии с моделью бинарной логистической регрессии отобранные тесты обладали высокой предсказательной способностью в отношении развития ЦМА, где общее p для модели $< 0,000001$.

Полное уравнение логистической модели развития ЦМА:

$$1 - P = 1 - \frac{1}{1 + e^{-z}} = 1 - \frac{1}{1 + 2,718^{-(\text{константа} + B_1 \times \chi_1 + B_2 \times \chi_2)}} = 1 - \frac{1}{1 + 2,718^{-(6,306 + (-0,251 \times \chi_1) + (-9,833 \times \chi_2))}}; \text{ где}$$

$1 - P$ – вероятность того, что ЦМА разовьется.

Качество построенной предиктивной модели развития ЦМА (одновременного использования двух лабораторных тестов – соль-чувствительности и осморезистентности) и каждого отдельного предиктора (лабораторного теста) оценивали посредством ROC-анализа с определением пороговых значений, оптимальной чувствительности и специфичности. Пороговое значение для предиктивной модели развития ЦМА составило 0,62 (чувствительность – 88%, специфичность – 68%), соль-чувствительности – 8,5 мм/ч (чувствительность – 64%, специфичность – 74%), осморезистентности – $0,615 \approx 0,62$ ед. аб. (чувствительность – 52%, специфичность – 90%).

ROC-кривые построенной предиктивной модели развития ЦМА (одновременного использования соль-чувствительности и осморезистентности) и каждого лабораторного теста в отношении развития ЦМА в отдельности представлены на рисунке 4.

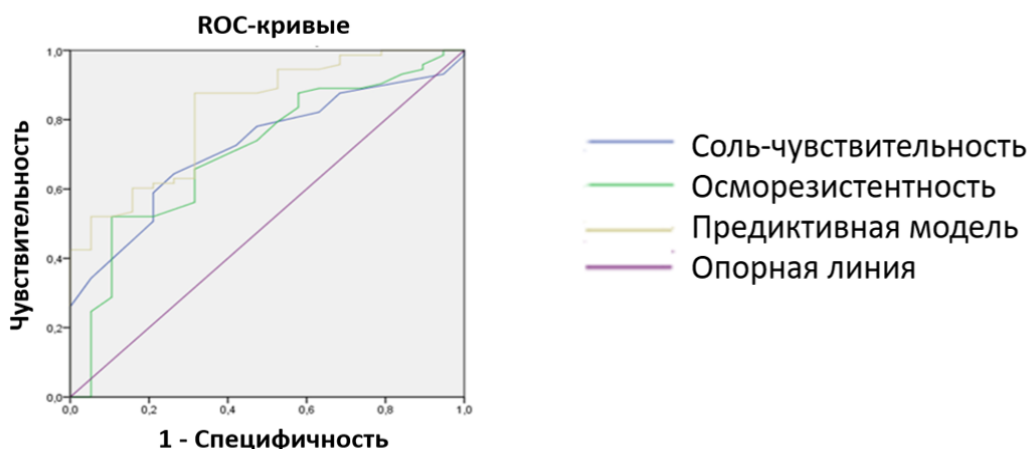


Рисунок 4 – ROC-кривые предиктивной модели развития ЦМА (одновременного использования соль-чувствительности и осморезистентности) и раздельного использования тестов соль-чувствительности и осморезистентности в отношении развития ЦМА

Лучшие характеристики имела построенная предиктивная модель развития ЦМА (одновременное использование соль-чувствительности и осморезистентности).

3.5. Связь соль-чувствительности и осморезистентности с повреждением микроструктуры вещества головного мозга

Разделение пациентов по порогу соль-чувствительности и осморезистентности было использовано для сравнения показателей микроструктуры вещества головного мозга в выбранных зонах интереса. Результаты сопоставлений, имевшие значимые различия, представлены на рисунке 5.

Соль-чувствительность была связана с повышением MD, RD, AD в области НИБВ задних отделов лобной доли, а также MD в передних отделах поясной извилины и AD в заднесреднем отделе мозолистого тела, а осморезистентность – с повышением MD и AD в области НИБВ передних отделов лобной доли, RD в области НИБВ и AD в области ГИБВ задних отделов лобной доли; MD и RD в задних отделах поясной извилины; MD, RD и AD в переднем и заднем отделах мозолистого тела.

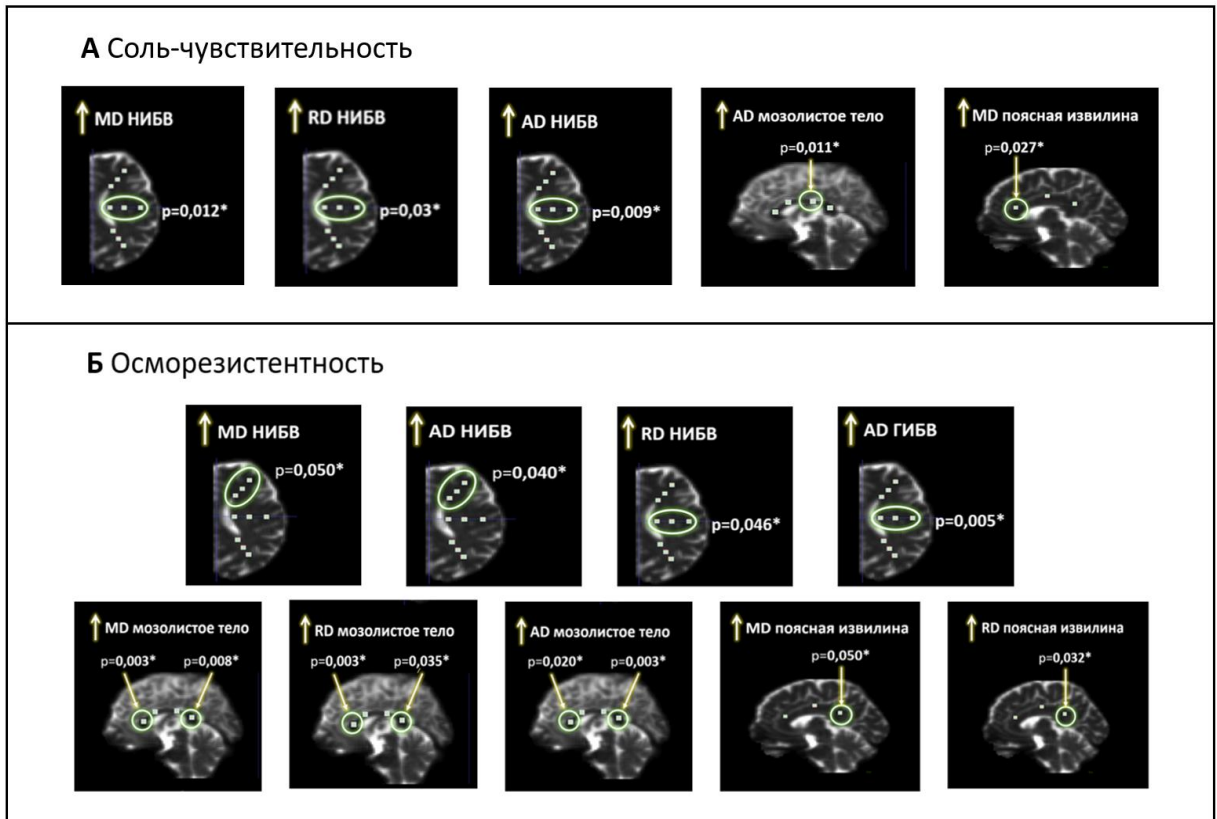


Рисунок 5 – Связь соль-чувствительности (А) и осморезистентности (Б) с микроструктурной целостностью вещества головного мозга по данным ДТ-МРТ

3.6. Связь соль-чувствительности и осморезистентности с проницаемостью гематоэнцефалического барьера и показателями крови, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки

Установленные значимые взаимосвязи соль-чувствительности и осморезистентности с проницаемостью ГЭБ по данным МРТ T1-ДК (K_{trans} , V_p , AUC) и показателями крови, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки (TGF- β 1, VEGF-A, TNF- α , HIF-1 α , t-PA), представлены на рисунках 6 и 7.

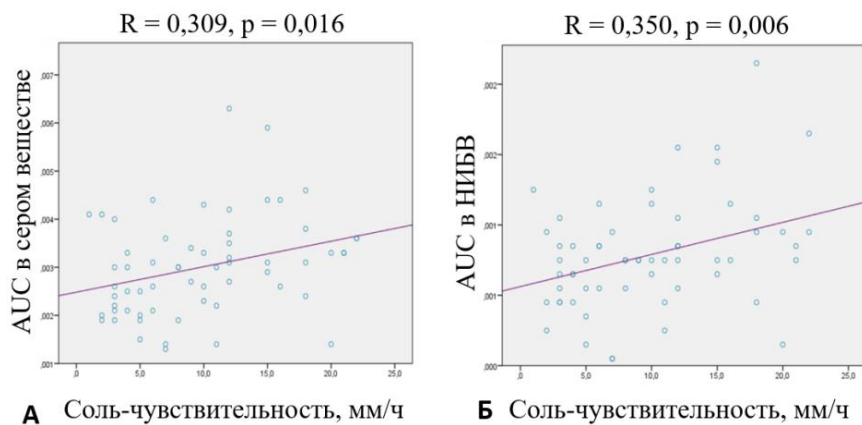


Рисунок 6 – Взаимосвязь соль-чувствительности с площадью под кривой (AUC) в сером веществе (А) и НИБВ (Б) полушарий головного мозга

Соль-чувствительность коррелировала с повышенной проницаемостью ГЭБ по площади под кривой (AUC) в сером веществе ($R = 0,309$) и НИБВ ($R = 0,350$) полушарий головного мозга. Осморезистентность не показала статистически значимой взаимосвязи с показателями проницаемости ГЭБ.

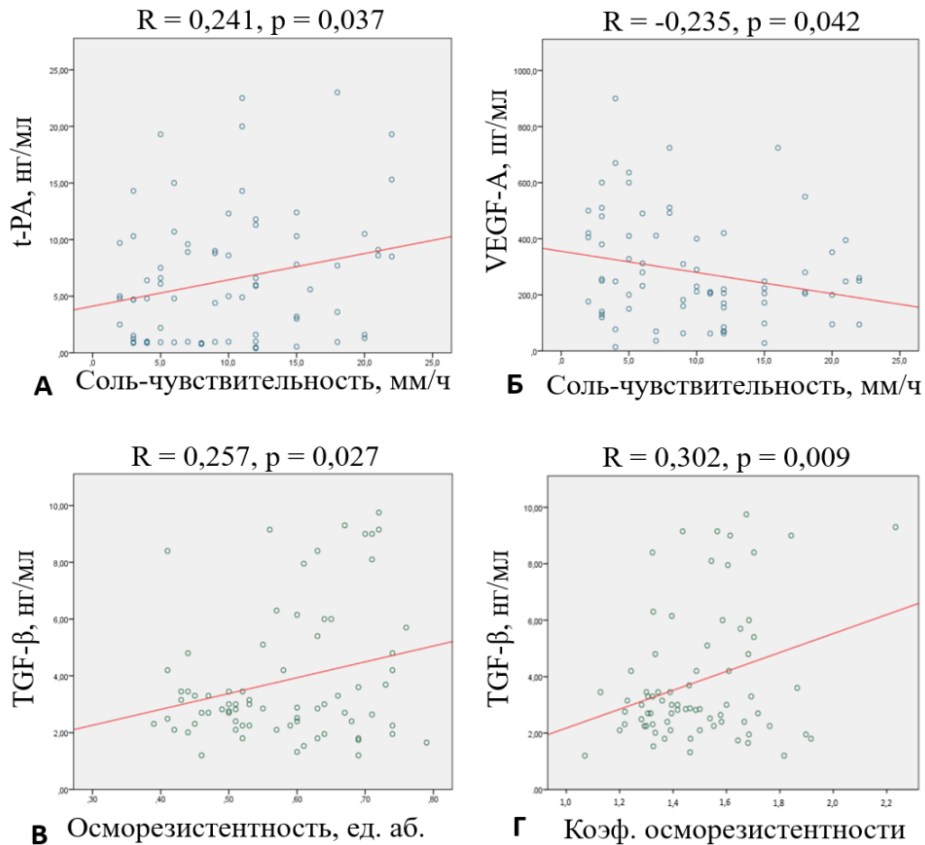


Рисунок 7 – Взаимосвязь соль-чувствительности с t-PA (А) и VEGF-A (Б), осморезистентности и коэффициента осморезистентности – с TGF-β1 (В и Г)

Соль-чувствительность коррелировала с уровнем t-PA ($R = 0,241$) и VEGF-A ($R = -0,235$), осморезистентность и коэффициент осморезистентности – с TGF-β1 ($R = 0,257$ и $R = 0,302$, соответственно).

3.7. Связь соль-чувствительности и осморезистентности с клиническими проявлениями ЦМА

Сравнение выраженности нарушений ходьбы, не связанных с гемипарезом, между группами с превышением порога и нормальными значениями соль-чувствительности и осморезистентности представлены в таблице 6.

Тяжелые нарушения ходьбы у пациентов с ЦМА статистически значимо чаще отмечалась при повышенной соль-чувствительности ($>8,5$ мм/ч) ($p=0,029$).

Таблица 6 – Связь соль-чувствительности и осморезистентности с нарушениями ходьбы, не связанными с гемипарезом

Нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом (n = 42):	Соль-чувствительность			Осморезистентность		
	<8,5 мм/ч (n = 14):	>8,5 мм/ч (n = 28):	p	<0,615 ед.аб. (n = 19):	>0,615 ед.аб. (n = 23):	p
- легкие	12 (85,7%)	12 (42,9%)	0,029*	12 (63,1%)	12 (52,2%)	0,257
- умеренные	2 (14,3%)	5 (17,9%)		1 (5,3%)	6 (26,1%)	
- выраженные:	0 (0%)	11 (39,3%)		6 (31,6%)	5 (21,7%)	
• лобно-мозжечковый тип	0 (0%)	7 (25%)		3 (15,8%)	4 (17,4%)	
• лобно-подкорковый тип	0 (0%)	4 (14,3%)		3 (15,8%)	1 (4,3%)	

Уточнение взаимосвязи осморезистентности и соль-чувствительности с когнитивными и психоэмоциональными нарушениями установило ее наличие только в отношении осморезистентности (рисунок 8).

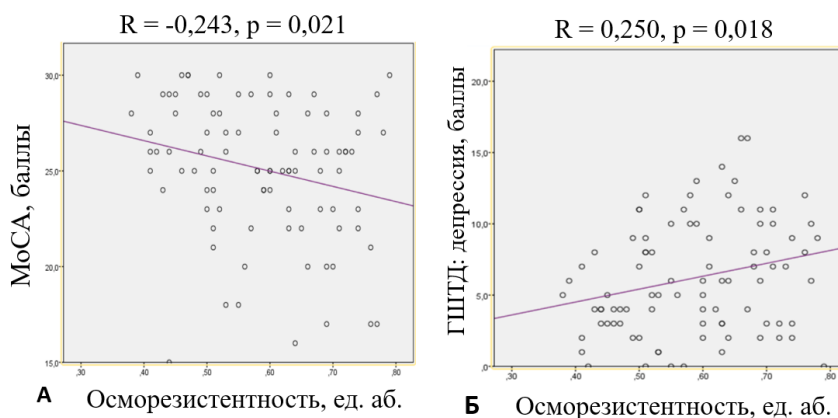


Рисунок 8 – Взаимосвязь осморезистентности с когнитивным снижением (А) и депрессией (Б)

Осморезистентность имела значимую обратную взаимосвязь с результатами Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) ($R = -0,243$) и прямую – с результатами Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД) ($R = 0,250$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная оценка показателей основных биологических функций натрия у пациентов с ЦМА установила маркеры и механизмы независимого и опосредованного АГ влияния нарушений гомеостаза натрия на развитие клинических проявлений, поражение головного мозга и повреждение сосудистой стенки при ЦМА.

Соль-чувствительность и осморезистентность являются основными показателями нарушения гомеостаза натрия, ассоциированными с ЦМА. Использование модифицированных тестов измерения соль-чувствительности и осморезистентности на эритроцитах пациентов и лиц из контрольной группы позволило установить диапазон их нормальных биологических значений, превышение которых определяет индивидуальный риск развития ЦМА. Установленная связь повышенных соль-

чувствительности с тяжелыми нарушениями ходьбы и осморезистентности с когнитивным снижением и депрессией, обоих показателей с выраженностью основного диагностического МРТ-признака ЦМА – гиперинтенсивности белого вещества, а также повреждением микроструктуры белого вещества областей головного мозга, значимых для клинических проявлений, позволяет рассматривать данные показатели самостоятельными факторами риска развития ЦМА.

Установленными механизмами, опосредующими связь повышенной соль-чувствительности с поражением головного мозга и развитием клинических проявлений, является выявленная при МРТ T1-динамическом контрастировании повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера в сером и визуально неизменном белом веществе полушарий головного мозга при истощении эндотелиальной защиты с повышением t-PA и снижением VEGF-A. Наиболее вероятными механизмами, опосредующими связь осморезистентности с поражением головного мозга и развитием клинических проявлений, являются опосредованное повышением TGF- β 1 фибрирование сосудистой стенки и повышение активности Na⁺/K⁺-АТФазы, инициирующей выход натрия из сосудистого русла в центральную нервную систему.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ЦМА отмечаются нарушения в разных звеньях гомеостаза натрия, которые независимо или опосредовано через АГ, связаны с развитием клинических проявлений, МРТ-признаков ЦМА, механизмами повреждения головного мозга и сосудистой стенки.
2. Среди показателей гомеостаза натрия установлена связь соль-чувствительности со степенью АГ и частыми кризами, гипертоической нагрузкой диастолическим АД в течение ночи и систолическим АД в течение дня, а 20-НЕТЕ – с частыми кризами и гипертоической нагрузкой систолическим и в меньшей степени диастолическим АД в течение ночи.
3. Соль-чувствительность связана с тяжелыми нарушениями ходьбы, осморезистентность – с когнитивным снижением и депрессией. Соль-чувствительность и осморезистентность влияют на выраженность гиперинтенсивности белого вещества, повреждение микроструктуры визуально неизменного белого вещества лобных долей, мозолистого тела и поясной извилины.
4. Поражение головного мозга при повышенной соль-чувствительности связано с увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера в сером и визуально неизменном белом веществе полушарий головного мозга в условиях дисфункции

эндотелия с повышением тканевого активатора плазминогена (t-PA) и снижением сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A). Повышенная осморезистентность коррелирует с повышением обладающего профибротическим действием трансформирующего ростового фактора бета 1 (TGF- β 1).

5. Тесты соль-чувствительности и осморезистентности на эритроцитах больного позволяют определять их индивидуальные показатели. Превышение пороговых значений соль-чувствительности $>8,5$ мм/ч (ROC-анализ: чувствительность – 64%, специфичность – 74%), и осморезистентности $>0,62$ ед.аб. (ROC-анализ: чувствительность – 52%, специфичность – 90%), указывает на возрастающий риск развития ЦМА, а использование полученных показателей в предиктивной модели (ROC-анализ: чувствительность – 88%, специфичность – 68%) позволяет рассчитать вероятность развития ЦМА.
6. Связь соль-чувствительности и осморезистентности с клиническими проявлениями и МРТ-признаками ЦМА и возможность предикции развития ЦМА как по каждому тесту, так и по их одновременному использованию, обосновывает рассмотрение соль-чувствительности и осморезистентности факторами риска ЦМА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендации по ограничению потребления соли у пациентов с ЦМА могут быть сделаны только на основании показателей индивидуальных соль-чувствительности и осморезистентности.
2. Целесообразно использование тестов соль-чувствительности и осморезистентности для определения индивидуального риска развития ЦМА. Пациенты с соль-чувствительностью $>8,5$ мм/ч и осморезистентностью $>0,62$ ед.аб. нуждаются в соблюдении диеты с ограничением потребления пищевой соли.
3. Тесты определения индивидуальных соль-чувствительности и осморезистентности нуждаются в валидации на большей группе пациентов для последующего использования в качестве рутинной методики определения риска развития возраст-зависимой ЦМА.
4. Пациентам с ЦМА рекомендовано проведение СМАД с отдельной оценкой гипертонической систолической и диастолической нагрузки и вариабельности АД в дневное и ночное время суток.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Добрынина, Л. А. Синдром задней обратимой энцефалопатии при гипокальциемии: описание наблюдения и анализ патогенетической значимости электролитных нарушений / Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова, И. С. Бакулин, Е. И. Кремнева, М. В. Кротенкова, **К. В. Шамтиева** // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №. 7. – С. 70-77.
2. Добрынина, Л. А. Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией / Л. А. Добрынина, **К. В. Шамтиева**, Е. И. Кремнева, Л. А. Калашникова, М. В. Кротенкова, Е. В. Гнедовская, А. Б. Бердалин. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Т. 13. – №. 1. – С. 36-46.
3. Добрынина, Л. А. Солечувствительность и церебральная микроангиопатия (болезнь мелких сосудов) / Л. А. Добрынина, **К. В. Шамтиева**, А. А. Шабиллина // Нервные болезни. – 2019. – Т. 9. – №. 2. – С. 3-11.
4. Gadzhieva, Z. Cognitive impairment in cerebral small vessel disease / E. Kremneva, Z. Gadzhieva, B. Akhmetzyanov, M. Zabitova, **K. Shamtieva**, A. Sergeeva, S. Morozova, M. Krotenkova, L. Dobrynina // *Neuroradiology*. – 2018. – Vol. 60. – №. 2, suppl. (Abstracts of the 41st Annual Meeting of the European Society of Neuroradiology) – P. S496–S496.
5. 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. – №. 2, suppl. (Abstracts of the 41st Annual Meeting of the European Society of Neuroradiology) – P. S430–S430.
6. Gadzhieva, Z. Cognitive impairment in cerebral small vessel disease / Z. Gadzhieva, E. Kremneva, S. Morozova, A. Sergeeva, M. Zabitova, **K. Shamtieva**, B. Akhmetzyanov, M. Krotenkova, L. Dobrynina // *Neuroradiology*. – 2018– Vol. 60. – №. 2, suppl. (Abstracts of the 41st Annual Meeting of the European Society of Neuroradiology) – P. S496–S496.
7. Gadzhieva, Z. fMRI of healthy elderly during Stroop test and the serial count: Comparative analysis / Z. Gadzhieva, E. Kremneva, S. Morozova, A. Sergeeva,

- M. Zabitova, **K. Shamtieva**, M. Krotenkova, L. Dobrynina // Journal of Alzheimer Disease & Parkinsonism (JADP). – 2018. – V. 8 (Abstracts of the 10th International Conference on Vascular Dementia, Paris, 2018) – P. 52-52.
8. Шамтиева, К. В. Артериальная гипертензия и микроструктурное поражение головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией / **К. В. Шамтиева**, Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова, Е. И. Кремнева, Н. С. Николаева // Сборник тезисов Конгресса российского общества рентгенологов и радиологов. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 179-180.
 9. Шамтиева, К. В. Микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных артериальной гипертензией с наличием и отсутствием МРТ-признаков церебральной микроангиопатии. / **К. В. Шамтиева**, Л. А. Добрынина, Е. И. Кремнева, Л. А. Калашникова, А. Б. Бердалин // Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология» – Москва, 2018. – С. 219-219.
 10. Gadzhieva, Z. Diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: correlation with cognitive function / Z. Gadzhieva, **K. Shamtieva**, B. Akhmetzyanov, E. Kremneva, M. Krotenkova, L. Dobrynina // European Stroke Journal – 2019. – Vol. 4. – №. 1, suppl. (European Stroke Organisation Conference, ESOC, Milan, 2019). – P. 695-695.
 11. Shamtieva, K. Role of diastolic arterial pressure in microstructural changes of the brain in patients with hypertension-related cerebral small vessel disease/ **K. Shamtieva**, L. Dobrynina, E. Kremneva, M. Krotenkova, L. Kalashnikova, E. Gnedovskaya, A. Berdalin // European Stroke Journal – 2019. – Vol. 4. – №. 1, suppl. (European Stroke Organisation Conference, ESOC, Milan, 2019). – P. 700-700.
 12. Shamtieva, K. The impact of vascular risk factors on microstructural changes of the brain in patients with cerebral small vessel disease / **K. Shamtieva**, L. Dobrynina, E. Kremneva, M. Krotenkova, L. Kalashnikova, A. Berdalin // European Journal of Neurology. – 2019. – Vol. 26. – Suppl. 1 (Abstracts of the 5th Congress of the European Academy of Neurology, Oslo, Norway, 2019). – P. 278-278.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества
- ГШТД – госпитальная шкала тревоги и депрессии
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДАД - диастолическое артериальное давление
- ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная МРТ
- ИВ - индекс времени (нагрузкой повышенным АД)
- ИП - индекс площади (нагрузкой повышенным АД)
- НИБВ – визуально неизменное белое вещество
- НМК – нарушение мозгового кровообращения
- САД – систолическое артериальное давление
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- СД – сахарный диабет
- МРТ T1-ДК – МРТ T1-динамическое контрастирование
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- ЦМА – церебральная микроангиопатия
- AD – axial diffusivity / аксиальная диффузия
- AUC – площадь под кривой динамического контрастирования
- F – шкала Fazekas
- FA – fractional anisotropy / фракционная анизотропия
- HIF-1 α – hypoxia-inducible factor 1-alpha / гипоксией индуцируемый фактор 1 альфа
- K_{trans} – коэффициент проницаемости
- MD – mean diffusivity / средняя диффузия
- MoCa – Монреальская шкала оценки когнитивных функций
- RD – radial diffusivity / радиальная диффузия
- ROI-анализ – анализ, основанный на выборе областей интереса
- STRIVE – стандарты МРТ-диагностики ЦМА при старении и нейродегенерации
- t-PA – tissue type plasminogen activator / тканевой активатор плазминогена
- TGF- β 1 – transforming growth factor- β 1 / трансформирующий фактор роста бета 1
- TNF- α – tumor necrosis factor- α / фактор некроза опухоли альфа
- VEGF-A – vascular endothelial growth factor / сосудистый эндотелиальный фактор роста
- V_p – частичный объем плазмы
- 20-НЕТЕ – 20-hydroxyeicosatetraenoic acid / 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота