

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

На правах рукописи

ШАМТИЕВА КАМИЛА ВИТАЛЬЕВНА

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ И ГОМЕОСТАЗ НАТРИЯ

14.01.11 – Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук Л. А. Добрынина
кандидат медицинских наук А. А. Шабалина

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Церебральная микроангиопатия (ЦМА), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска: определение и актуальность изучения. Артериальная гипертензия (АГ) – основной фактор риска развития ЦМА.....	12
1.2. Роль почек и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии АГ, ЦМА и повреждении сосудистой стенки	20
1.3. Роль соль-чувствительности и функции натриевых транспортеров клеточных мембран в развитии АГ, ЦМА и повреждении сосудистой стенки	22
1.4. Диагностика соль-чувствительности	30
1.5. Эритроцитарные модели чувствительности к нарушениям гомеостаза натрия.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Клиническая характеристика основной и контрольной групп	38
2.2. Клиническое обследование	40
2.3. Суточное мониторирование артериального давления.....	43
2.4. Лабораторные методы исследования показателей крови.....	44
2.5. МРТ-исследования головного мозга	49
2.6. Статистическая обработка полученных результатов.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	58
3.1. Характеристика основной и контрольной групп	58
3.2. Показатели гомеостаза натрия у пациентов с ЦМА и лиц из группы контроля....	64
3.4. Связь показателей гомеостаза натрия с МРТ-признаками ЦМА	76
3.5. Прогностическая способность соль-чувствительности и осморезистентности в отношении развития ЦМА	79
3.6. Связь соль-чувствительности и осморезистентности с повреждением микроструктуры вещества головного мозга	83
3.7. Связь соль-чувствительности и осморезистентности с проницаемостью ГЭБ.....	86

3.8. Связь показателей гомеостаза натрия с показателями крови, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки	88
3.9. Связь потребления поваренной соли с показателями соль-чувствительности и осморезистентности	91
3.10. Связь соль-чувствительности и осморезистентности с клиническими проявлениями ЦМА	92
3.11. Клинические примеры использования тестов соль-чувствительности и осморезистентности в предикции развития ЦМА	94
ОБСУЖДЕНИЕ	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Церебральная микроангиопатия / болезнь мелких сосудов (ЦМА / БМС), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является причиной $\frac{1}{4}$ всех инсультов (Norrving 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 высокосолевого 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. 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-РА 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 неизменного 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-PA 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 обработке 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 клиническо-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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Церебральная микроангиопатия (ЦМА), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска: определение и актуальность изучения.

Артериальная гипертензия (АГ) – основной фактор риска развития ЦМА

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) / болезнь мелких сосудов (англ. – cerebral microangiopathy / small vessel disease), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, – синдромокомплекс клинических, нейровизуализационных и морфологических проявлений, обусловленный повреждением мелких церебральных сосудов (артериол, капилляров и венул) (Pantoni L., 2010). ЦМА является причиной ¼ всех ишемических инсультов, значительной части кровоизлияний в мозг, основной причиной сосудистых когнитивных расстройств и смешанных форм с болезнью Альцгеймера (Norrving B., 2008; Gorelick P. et al., 2011; Kim B. J., Kim J. S., 2014; Hachinski V., World Stroke Organization, 2015; Azarpazhooh M. R. et al., 2018).

В России и странах ближнего зарубежья патология мелких сосудов входит в более широкие понятия «дисциркуляторная энцефалопатия» и «хроническая ишемия головного мозга», отражающие обширный спектр сосудистой патологии, приводящий к поражению головного мозга (Шмидт Е. В. и др., 1976; Гулевская Т. С., Попова С. А., 1995; Левин О. С., 1996; Дамулин И. В., 2002; Яхно Н. Н., 2002; Гулевская Т. С., Моргунов В. А., 2009; Боголепова А. Н., 2015; Парфенов В. А., 2016; Кадыков А. С. и др., 2018). Близкими к ЦМА российскими эквивалентами являются термины «гипертоническая ангиоэнцефалопатия» и «гипертоническая лейкоэнцефалопатия», подчёркивающие исключительную роль артериальной гипертензии (АГ) в развитии данной патологии (Колтовер А. Н. и др., 1975; Колтовер А. Н. и др., 1984; Гулевская Т. С., Людковская И. Г., 1992; Гулевская Т. С., Моргунов В. А., 2009).

Термин small vessel disease / cerebral microangiopathy (рус. болезнь мелких сосудов / ЦМА) был предложен за рубежом в конце 20 века и сразу получил широкую поддержку. Иницирующим основанием для этого стали результаты

морфологических исследований об уменьшении в структуре микроангиопатий доли больных с АГ и тяжелых случаев гипертонической патологии с фибриноидным некрозом и милиарными аневризмами, а также схожести морфологических проявлений с наличием артериолосклероза как облигатного проявления у больных с АГ и без АГ (Lammie G. A., 1997). В соответствии с классификацией болезней мелких сосудов, спорадическая ЦМА, ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, относится к типу 1 с уточнением артериолосклероза в качестве ее морфологического эквивалента (Pantoni L., 2010).

Основными клиническими проявлениями ЦМА являются лакунарные синдромы (чисто двигательный, чисто сенсорный, сенсомоторный, атаксический гемипарез, дизартрия-неловкая кисть и прочие) вследствие развития лакунарных инфарктов (Калашникова Л. А. и др., 1981; Fisher С. М., 1965, 1969; Spertell R. В., Ransom В. R., 1979; Bogousslavsky J., Regli F., 1990; Kim J., 1992), а также когнитивные и психоэмоциональные расстройства и нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом (Шмидт Е. В. и др., 1976; Левин О. С., 1996; Дамулин И. В., 2002; Яхно Н. Н., 2002; Боголепова А. Н., 2015; Парфенов В. А., 2016; Кадыков А. С. и др., 2018; Pantoni L., 2010; Gorelick P. et al., 2011).

Учитывая неспецифичность клинических симптомов, особую актуальность имеет доказательная диагностика ЦМА. Вследствие технических ограничений визуализации мелких церебральных сосудов диагностика ЦМА осуществляется на основании МРТ-признаков. В настоящее время международным научным сообществом приняты стандарты МРТ-диагностики ЦМА при старении и нейродегенерации («Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging» – STRIVE, 2013) (Wardlaw J. M. et al., 2013). Диагностическими МРТ-признаками ЦМА признаны лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ)¹, острые/подострые (недавние) малые субкортикальные инфаркты, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния и атрофия головного мозга

¹ Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) – термин предложен МРТ-стандартами диагностики ЦМА при старении и нейродегенерации вместо ранее используемого «лейкоареоз» (Wardlaw J. M. et al., 2013).

(Wardlaw J. M. et al., 2013). Все диагностические МРТ-признаки, включенные в стандарты диагностики ЦМА, были отобраны на основании их соответствия морфологическим изменениям и подтверждения их связи с клиническими проявлениями – лакунарными синдромами и когнитивными расстройствами (Wardlaw J. M. et al., 2013). Наличие лакун является облигатным при диагностировании лакунарных инсультов, связанных с ЦМА (Adams H. P. et al., 1997; Amarenco P. et al., 2013), а ГИБВ – для диагностики чисто сосудистых когнитивных расстройств вследствие ЦМА (Sachdev P. et al., 2014). Для других МРТ-признаков ЦМА проводится уточнение их клинической роли сопоставлением с особенностями когнитивных нарушений (Гаджиева З. Ш., 2019; MacLulich A. M. et al., 2004; Werring D. J. et al., 2004; Patankar T. F. et al., 2005; Goos J. D. et al., 2010; Poels M. M. et al., 2012; Gregoire S. M. et al., 2013; Benjamin P. et al., 2014). Принятие стандартов МРТ-диагностики ЦМА при старении и нейродегенерации (STRIVE, 2013) позволяет унифицировать изучение ЦМА с возможностью сопоставления результатов разных исследовательских групп для последующего уточнения факторов риска данного заболевания (Wardlaw J. M. et al., 2013).

Среди классических сосудистых факторов риска наряду с возрастом наибольшая доказательная связь с развитием ЦМА показана для АГ (Basile A. M. et al., 2006; Pantoni L., 2010). В отношении других факторов риска результаты дискуссионны (Dichgans M., Leys D., 2017).

Связь АГ с ЦМА подтверждена морфологически (Колтовер А. Н. и др., 1986; Гулевская Т. С., Людковская И. Г., 1992; Гулевская Т. С., Моргунов В. А., 2009), экспериментально (Ганнушкина И. В., Лебедева Н. В., 1987); соответствием тяжести АГ выраженности МРТ-признаков ЦМА – ГИБВ, лакун (Dufouil C. et al., 2001; Marsh E. B. et al., 2014) и клинических проявлений – когнитивных расстройств и инсультов (Максимова М. Ю., 2002; Гераскина Л. А., 2008; DeBette S., Markus H. S., 2010; LADIS Study Group et al., 2011).

В последние годы ведущие исследователи указывают, что 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). Подтверждением этого является развитие возраст-зависимой ЦМА при легкой АГ или ее отсутствии, а также невозможность прогнозирования течения ЦМА при контроле АГ (Tzourio C. et al., 2003; Dufouil C. et al., 2005; Sachdev P. et al., 2007; Weber R. et al., 2012; Williamson J. D. et al., 2019).

Одной из ведущих причин несоответствия тяжести АГ и ЦМА является использование современных антигипертензивных препаратов, применение которых изменило структуру АГ с преобладанием мягких вариантов ее течения (Гераскина Л. А., 2008; Tzourio C. et al., 2003; Dufouil C. et al., 2005; Sachdev P. et al., 2007). В то же время исследователи отмечают, что использование современных антигипертензивных препаратов не привело к ожидаемому снижению в популяции ЦМА и связанных с нею когнитивных расстройств (Tzourio C. et al., 2003; Dufouil C. et al., 2005; Sachdev P. et al., 2007; Weber R. et al., 2012; Williamson J. D. et al., 2019). Это обосновывает изучение АГ, проявления которой изменились в условиях применения современных антигипертензивных препаратов, что, по всей вероятности, нашло свое отражение и в изменении ее влияния на ЦМА.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) представляется наиболее адекватным методом оценки особенностей леченной АГ и уточнения изменений суточного профиля артериального давления (АД), способных приводить к поражению головного мозга. Помимо высокого уровня АД в дневные и ночные часы (гипертензивной нагрузки) в последние годы большое внимание отводится роли вариабельности АД в развитии церебральных сосудистых осложнений (Rothwell P. M. et al., 2010; Filomena J. et al., 2015). Более ранними исследованиями при проведении СМАД у пациентов с гипертонической энцефалопатией установлено, что наибольшее значение в поражении головного мозга и развитии клинических проявлений имеют такие показатели, как высокий суточный уровень АД (гипертензивная нагрузка), нарушение циркадного ритма с отсутствием или чрезмерным снижением АД в ночные часы (Кулов Б. Б., Калашникова Л. А., 2003; Гераскина Л. А. и др., 2006; Henskens L. H. et al., 2009).

Проведение СМАД у больных с болезнью Бинсвангера показало более высокий уровень диастолического АД (ДАД) по сравнению с больными с изолированными лакунами, для которых было более характерным высокое систолическое АД (САД) (Кулов Б. Б., Калашникова Л. А., 2003). Недавние исследования больных с ЦМА и леченной АГ продемонстрировали снижение уровня общей гипертензивной нагрузки при возрастании вклада повышения ДАД и его вариабельности, что было связано с формированием юстакортикальной ГИБВ у пациентов с ЦМА (Добрынина Л. А. и др., 2019). Среди возможных объяснений авторы рассматривают изменение условий реакций ауторегуляции при леченной АГ (Добрынина Л. А. и др., 2019).

Ранее в эксперименте на спонтанно-гипертензивных крысах (модель SHR) была установлена приоритетность срыва реакции ауторегуляции в сосудах коры (Ганнушкина И. В., Лебедева Н. В., 1987). Показано, что первичная гиперемия сосудов коры сменяется повышением их проницаемости, периваскулярным выходом плазмы и нисходящим пропитыванием белого вещества (вазогенный/фильтрационный отек), что, в свою очередь, приводит к уменьшению плотности сосудистой сети в областях выхода белков с вторичной ишемией вещества головного мозга и последующими нарушениями вено- и ликвороциркуляции (Ганнушкина И. В., Лебедева Н. В., 1987). Согласно эксперименту, повышение проницаемости ГЭБ сосудов коры является первичным, не связанным с ишемией, механизмом поражения головного мозга при АГ (Ганнушкина И. В., Лебедева Н. В., 1987).

Возможности уточнения влияния современного течения АГ на ЦМА значимо расширились с появлением диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ)². Изучение микроструктурных изменений в областях ГИБВ и визуально неизмененного белого вещества (НИБВ) головного мозга позволяют уточнять характер патологического процесса и структурных изменений по характеристикам

² Диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) – методика МРТ, позволяющая неинвазивно оценивать микроструктуру вещества головного мозга на основе диффузии молекул воды.

диффузии свободной воды (Pasi M. et al., 2016), что делает ДТ-МРТ инструментом тонкой оценки влияния леченной АГ на головной мозг.

На особую чувствительность ДТ-МРТ в оценке патологии белого вещества головного мозга при АГ указывает исследование клинически асимптомных больных с впервые диагностированной АГ (Добрынина Л. А. и др., 2016). Были продемонстрированы повышение средней диффузии (по измеряемому коэффициенту диффузии) в областях ГИБВ и НИБВ полушарий головного мозга и в структурах лимбической системы и связь выявленных изменений с трудностями запоминания, субклиническими тревогой и депрессией (Добрынина Л. А. и др., 2016). Учитывая, что повышение средней диффузии указывает на увеличение движения свободной воды, авторы предположили связь полученных изменений с вазогенным отеком вследствие повышенной проницаемости ГЭБ (Добрынина Л. А. и др., 2016). Парфенов В. А. и соавторы (2018) при неосложненной АГ 1 и 2 степени выявили снижение фракционной анизотропии, являющейся интегративным показателем микроструктурной целостности, в белом веществе лобной области (Парфенов В. А. и др., 2018). Исследование Gons R. A. и соавторов (2010) микроструктуры вещества головного мозга у больных с клиническими проявлениями ЦМА и АГ показало связь АГ с изменениями показателей фракционной анизотропии и средней диффузии как в области ГИБВ, так и НИБВ, что позволило авторам рекомендовать исследование указанных показателей для оценки влияния АД на состояние белого вещества и эффективности лечения ЦМА (Gons R. A. et al., 2010). Нами в недавнем исследовании у пациентов с ЦМА и АГ выявлена статистически значимая связь изменений профиля АД по данным СМАД с повреждением микроструктуры в юкстакортикальной ГИБВ передних отделов лобной доли, височно-теменной области и задних отделах поясной извилины (Добрынина Л. А. и др., 2019). Характер микроструктурных изменений соответствовал увеличению диффузии свободной воды и повреждению миелина, что позволило предположить их связь с повышением проницаемости ГЭБ и развитием вазогенного отека (Добрынина Л. А. и др., 2019).

В последние годы повреждение эндотелия с повышенной проницаемостью ГЭБ, наряду с ишемией (гипоксией) вследствие артериолосклероза, все чаще обсуждается в качестве равноценного патогенетически значимого механизма развития ЦМА у больных с АГ (Rosenberg G. et al., 2016; Wardlaw J. M. et al., 2017). Обсуждается нарушение функциональных свойств сосудов вследствие эндотелиальной дисфункции со снижением общей артериальной податливости, имеющей ведущую роль в иницировании прогрессивного диффузного поражения головного мозга (Гераскина Л. А. и др., 2009; Wardlaw J. et al., 2013). У пациентов с ЦМА, абсолютное большинство из которых имели АГ, выявлено повышение уровня показателей, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией и повышенной проницаемостью ГЭБ, – сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), тканевого активатора плазминогена (t-PA), трансформирующего ростового фактора бета 1 (TGF- β 1), гипоксией индуцируемого фактора 1 альфа (HIF-1 α) и других (Забитова М. Р., 2019; Simpson J. et al., 2007; Knottnerus I. et al., 2010; Kuriyama N. et al., 2014; van Overbeek E. et al., 2016; Rajani R. et al., 2017). Нельзя исключить, что установленное в развитии ЦМА у пациентов с АГ повреждение эндотелия с высокой проницаемостью ГЭБ и микроструктурные изменения вещества головного мозга, свидетельствующие о вазогенном отеке, являются механизмами развития когнитивных расстройств у больных с леченной АГ (Добрынина Л. А. и др., 2016). В связи с этим представляется актуальным поиск дополнительных факторов, позволяющих объяснить сложность взаимоотношений леченной АГ и ЦМА.

Согласно результатам полногеномных исследований, менее 3% наследуемой изменчивости АД способно объяснить клинические осложнения АГ, включая поражение головного мозга как органа мишени (Munroe P. V. et al., 2013), что позволяет предполагать влияние на течение АГ, являющейся многофакторным заболеванием, факторов внешней среды и питания.

Особый интерес представляет изучение тех из них, которые одновременно приводят к АГ и повышению проницаемости ГЭБ. В связи с этим перспективным

для понимания взаимоотношений АГ и ЦМА является изучение роли в их развитии нарушений гомеостаза натрия.

Установлено ведущее значение натрия в патогенезе самой АГ (Постнов Ю. В., Орлов С. Н., 1987) и фенотипе соль-чувствительности³ с формированием тяжело протекающих форм АГ (Morimoto A. et al., 1997; Weinberger M. H. et al., 2001; Farquhar W. B. et al., 2015), а также не зависящее от АГ влияние на развитие цереброваскулярной патологии (Weinberger M. H., 2002; World Health Organization. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children, 2012). На особую роль натрия в поражении головного мозга с развитием ЦМА указывают данные экспериментальных исследований. У спонтанно-гипертензивных крыс, предрасположенных к инсульту (модель SHR-SP), выявлялось развитие эндотелиальной дисфункции с повышением проницаемости ГЭБ, а также ускоренное развитие ЦМА на высокосолевого диете (Bailey E. L., 2011), что отражало как предрасположенность гипертензивных крыс к повреждению сосудистой стенки, так и особую роль гипернатриемии в поражении головного мозга.

Актуальность уточнения факторов, влияющих на течение леченной АГ и ее связи с ЦМА, обосновывает поэтапный анализ роли нарушений гомеостаза натрия в развитии АГ, ЦМА и повреждении сосудистой стенки. Это позволит уточнить наиболее значимые звенья измененного гомеостаза натрия, связанные с поражением головного мозга и развитием клинических проявлений ЦМА. Наибольший интерес представляет изучение показателей гомеостаза натрия, которые имеют одновременное влияние на АГ, ЦМА и повреждение сосудистой стенки. В соответствии с этим в рамках настоящего обзора и исследования изучались показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, соль-чувствительность и функция натриевых транспортеров клеточных мембран.

³ Соль-чувствительность – реакции организма на чрезмерное потребление пищевой соли (Weinberger M.H., 2002)

1.2. Роль почек и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии АГ, ЦМА и повреждении сосудистой стенки

Исторически формирование АГ связывают с нарушением гомеостаза натрия в почках – нарушением его экскреции или усилением его реабсорбции (Johnson R. J. et al., 2008). Данные процессы связаны с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в почках, осуществляющей регуляцию водно-солевого баланса и АД.

Результатом многоступенчатого взаимодействия основных активных ферментов данной системы, ренина и ангиотензин-превращающего фермента, является образование ангиотензина II из ангиотензиногена и ангиотензина I (рисунок 1). Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором и стимулятором выработки альдостерона и вазопрессина, активирующих работу Na^+/K^+ -АТФазы в почках. Следствием этого является увеличение реабсорбции натрия и воды, что ведет к изменениям в объёме внутрисосудистой жидкости и повышению АД. Сам ангиотензин II активирует работу Na^+/H^+ -обменника, что также способствует реабсорбции натрия, и стимулирует постганглионарные симпатические волокна, что вносит дополнительный вклад в сужение периферических сосудов (рисунок 1).

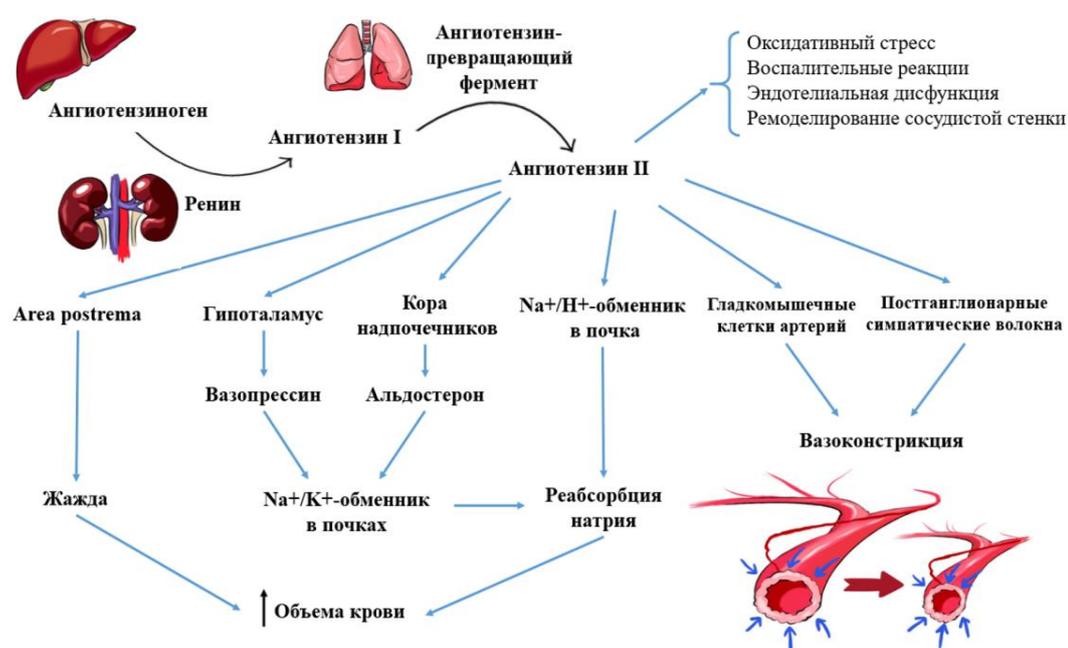


Рисунок 1 – Схема функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Почечные формы АГ характеризуются более агрессивным течением с развитием тяжелых вариантов энцефалопатий и острых форм нарушений мозгового кровообращения (Гулевская Т. С., Моргунов В. А., 2009; Arnold R. et al., 2016). В большинстве случаев тяжелые формы АГ являются ренин-зависимыми (van den Born B. J. et al., 2007). Показана связь ренин-зависимой АГ с повышением САД, которое рассматривается основным фактором повреждения сосудистой стенки (Niarchos A. P., Laragh J. H., 1984; Izzo J. J. L., 2000). У пациентов с тяжелой АГ степень повреждения мелких артерий по данным ангиографии связана с активностью ренина (Hollenberg N. K. et al., 1969). В более поздних исследованиях была установлена высокая корреляция между уровнем ренина, маркерами микроангиопатического повреждения и почечной дисфункцией, что позволило предположить ренин-опосредованное ускорение сосудистого повреждения у пациентов с тяжелой АГ (van den Born B. J. et al., 2007). В экспериментах на спонтанно-гипертензивных крысах, предрасположенных к инсульту (модель SHR-SP), выявлено, что альдостерон также играет важную роль в повреждении сосудов (Gavras H. et al., 1971).

В нескольких исследованиях показано, что аномальная активация РААС может способствовать поражению органов-мишеней, независимо от повышения АД (Luscher T. F., 2000). Одним из объяснений может служить продукция компонентов РААС другими тканями за пределами почек (Zieman S. J. et al., 2005; Aroor A. R. et al., 2013).

В настоящее время тканевая РААС гладкомышечных клеток сосудистой стенки, иммунных клеток и периваскулярной жировой ткани рассматривается важным фактором повреждения эндотелия с повышением жесткости артерий (Zieman S. J. et al., 2005; Aroor A. R. et al., 2013). Активация РААС у людей и животных моделей связана с усилением окислительного стресса и воспалением в сосудистой стенке за счет повышения продукции фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина 6 (IL-6), интерферона гамма (IFN- γ) (Zieman S. J. et al., 2005; Sriramula S. et al., 2008; Chamarthi B. et al., 2011; Aroor A. R. et al., 2013). Кроме того, основным метаболит РААС ангиотензин-II подавляет синтез эластина

и стимулирует образование коллагена, запуская, таким образом, ремоделирование матрикса и гипертрофию сосудистой стенки (Dzau V. J., 1986). Другим механизмом повышения сосудистой жесткости при участии РААС является повышение активации эпителиального натриевого канала (ENaC) и Na^+/K^+ -АТФазы, которое описано при увеличении в рационе пищевой соли (Zieman S. J. et al., 2005; Mewes M. et al., 2017). Активация работы данных транспортеров клеточных мембран приводит к увеличению вхождения натрия в эндотелиоциты и прилежащую базальную мембрану и, как следствие, изменению механических свойств самих клеток (Kusche-Vihrog K. et al., 2014). На экспериментальных моделях также установлена независимая от АГ роль РААС в дисфункции ГЭБ с развитием когнитивных нарушений (Pelisch N. et al., 2013).

Таким образом, активация РААС может участвовать в поражении головного мозга как через развитие тяжелых вариантов АГ, в основном, ренин-зависимых, так и через не связанные с АГ механизмы ремоделирования артерий с возрастанием их жесткости и развитием эндотелиальной дисфункции с изменением проницаемости ГЭБ. Оценка активности компонентов РААС у пациентов с ЦМА ранее не проводилась.

1.3. Роль соль-чувствительности и функции натриевых транспортеров клеточных мембран в развитии АГ, ЦМА и повреждении сосудистой стенки

Изучение влияния повышенного потребления пищевой соли на гомеостаз натрия в организме началось в 20 веке. Исследования W. Kempner и соавторов середины 20 столетия представили свидетельства значительного снижения АД у 60% больных с АГ на низкосолевой диете (Kempner W. et al., 1948). Полученные авторами результаты показали не только роль повышенного потребления пищевой соли в развитии АГ, но и позволили предположить различия в соль-чувствительности между больными с АГ (Kempner W. et al., 1948). Позже Weinberger M. H. и соавторами в конце 20 века было показано, что феномен соль-чувствительности может быть характерен как для больных с АГ, так и для лиц с нормальным уровнем АД (Weinberger M. H. et al., 1986). К настоящему времени

установлено, что соль-чувствительность независимо от уровня АД повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности (Weinberger M. H., 2002; Strazzullo P. et al., 2009; He F. J., MacGregor G. A., 2011; World Health Organization. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children, 2012).

Потенциальные механизмы влияния хронической гипернатриемии на развитие ЦМА у соль-чувствительных людей могут быть опосредованы как развитием соль-чувствительной АГ, так и механизмами, не связанными с высоким АД (Morimoto A. et al. 1997; Weinberger M. H., Fineberg N. S., 2001; Farquhar W. B. et al., 2015).

Ведущими механизмами развития соль-чувствительной АГ являются изменение функционирования почек с дисгомеостазом натрия, увеличение объема циркулирующей жидкости, активация РААС, повышение тонуса симпатической нервной системы; воспалительные процессы в почках и другие (Николаев К. Ю., 1992; Жарова Е. А., 1993; Choi H. Y. et al., 2015).

Большинство исследователей относят соль-чувствительную АГ к объем-зависимой форме гипертензии. Предполагается, что хроническая гипернатриемия приводит к гиперосмоляльности крови и других биологических жидкостей, что является причиной задержки воды с отеком интерстиция и гипогидратацией клеток вследствие изменяющегося градиента осмотического давления. Guyton A. C. и соавторы во второй половине 20 столетия доказали, что хроническая гипернатриемия ведет к необходимости повышения АД для увеличения экскреции натрия и воды (Guyton A. C. et al., 1972; Guyton A. C., 1990). Данный механизм был обозначен как прессорный натрийурез, и в последующем было показано, что у соль-чувствительных лиц изменяются условия его протекания – необходим более высокий уровень АД для выведения почками натрия и восстановления его нормального гомеостаза (Guyton A. C. et al., 1972; Guyton A. C., 1990).

Более того у соль-чувствительных лиц развитие АГ происходит в отсутствии необходимого компенсаторного снижения периферического сопротивления сосудов (Schmidlin O. et al., 2007). Одной из причин высокого периферического сопротивления сосудов рассматривается симпатическая

активация, в первую очередь, за счет повышения тонуса центральных и периферических вегетативных центров в ответ на увеличение концентрации натрия в биологических жидкостях (Strazzullo P. et al., 2001; Fujita T., 2014). Связь симпатикотонии с высоким потреблением пищевой соли подтверждена как экспериментальными, так и клиническими наблюдениями (Strazzullo P. et al., 2001; Fujita T., 2014).

Избыточное потребление соли изменяет функционирование тканевой РААС, играющей ключевую роль в гомеостазе натрия и регуляции АД (Baldo M. P. et al., 2015; Rust P., Екмексиоглу С., 2017). Установлено, что универсальное для экспериментальной соль-чувствительной АГ тубулоинтерстициальное накопление Т-лимфоцитов имеет положительное окрашивание на ангиотензин II (Alvarez V. et al., 2002). Последующими исследованиями показано, что Т-лимфоциты способны секретировать ангиотензиноген, ангиотензин-превращающий фермент и ренин и, соответственно, регулировать продукцию ангиотензина II и его патологические реакции (Ноч N. E. et al., 2009). Помимо хорошо известных свойств ангиотензина II, связанных с развитием АГ – вазоконстрикции, задержки натрия и воды, симпатической активации – установлено его участие в патологических реакциях в качестве росткового и провоспалительного агента, индуцирующего продукцию фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина 6 (IL-6), интерферона гамма (IFN- γ) (Sriramula S. et al., 2008; Chamarthi B. et al., 2011).

В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о связи избыточного потребления соли с иммунным воспалением. Повышенное потребление пищевой соли ассоциируется с увеличением продукции интерлейкина 17 (IL-17) посредством повышения ангиотензина II в крови и активации Т-лимфоцитов кишечника (Faraco G. et al., 2018). Ключевое значение интерлейкина 17 (IL-17) подтверждается тем, что его повышение в крови до тех же уровней, которые достигаются при питании с высоким содержанием соли, воспроизводит нейроваскулярную и когнитивную дисфункцию (Faraco G. et al., 2018).

Одним из механизмов развития соль-чувствительной АГ является связь повышенного потребления пищевой соли с подавлением активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в эндотелиоцитах с уменьшением высвобождения оксида азота (NO) (Kusche-Vihrog K. et al., 2014). Снижение в крови оксида азота (NO) при соль-чувствительной АГ считается одним из главных звеньев расстройства механизмов вазодилатации, а также способствует развитию эндотелиальной дисфункции (Bragulat E. et al., 2001). Предполагается, что истощение оксида азота (NO) происходит также за счет его участия в утилизации соль-индуцированных свободных радикалов (Laffer C. L. et al., 2006). Следствием снижения продукции оксида азота (NO) является повышение синтеза асимметричного диметиларгинина (ADMA), что не наблюдается при соль-нечувствительном фенотипе (Cao Yu. et al., 2013). Асимметричный диметиларгинин (ADMA) является эндогенным конкурентным ингибитором эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), а также универсальным маркером эндотелиальной дисфункции при гиперхолестеринемии, атеросклерозе, сахарном диабете и метаболическом синдроме (Танащян М. М., Раскуражев А. А., 2016; Sibal L. et al., 2010).

Среди механизмов повреждения церебральных сосудов и головного мозга при хронической гипернатриемии вне связи с АГ рассматриваются эндотелиальная дисфункция с повышенной проницаемостью ГЭБ, артериальная жесткость, синдром осмотической демиелинизации.

Исследования на спонтанно-гипертензивных крысах, предрасположенных к инсульту (модель SHR-SP), показали, что повреждение эндотелия, белков матрикса, глиальных клеток и миелина происходит до развития АГ, а высокосолевая диета приводит к ускоренному развитию ЦМА (Bailey E. L., 2011). У нормотензивных крыс повышенная солевая нагрузка также приводила к повреждению эндотелия с усилением проницаемости ГЭБ (Bailey E. L., 2011).

Результаты исследований последних лет установили, что повреждение эндотелия с повышением проницаемости сосудистой стенки определяется буферной емкостью гликокаликса эндотелия по отношению к натрию

(Oberleithner H., Wilhelmi M., 2013; Oberleithner H., 2015). Гликокаликс представляет собой гелеобразный слой воды и отрицательно заряженных гликозамингликанов, удерживающих натрий (Gouverneur M. et al. 2006) (рисунок 2). При избыточном потреблении соли он разрушается, что приводит к выходу натрия за пределы сосудистого русла в клетки и межклеточное пространство (Oberleithner H., Wilhelmi M., 2013; Oberleithner H., 2015). Повреждение гликокаликса эндотелия согласно новейшим литературным данным может лежать в основе повышения проницаемости ГЭБ (Ando Y. et al., 2018; Kutuzov N. et al., 2018).

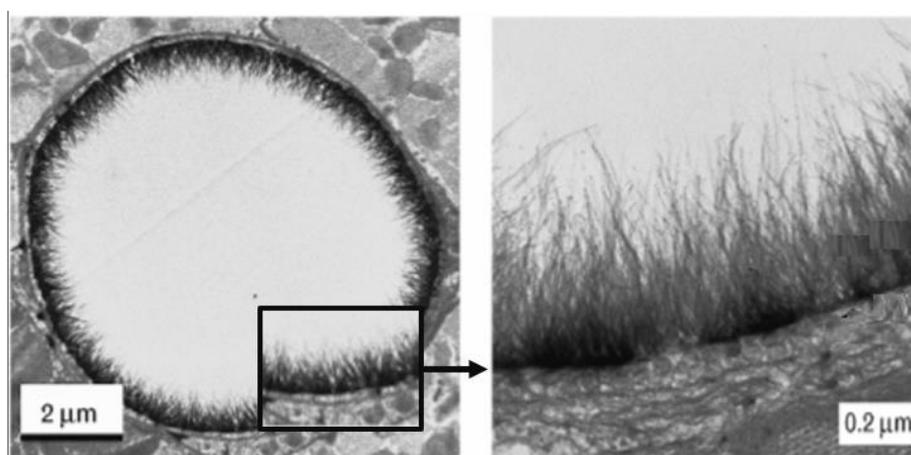


Рисунок 2 – Поперечное сечение кровеносного капилляра (слева) и увеличенное изображение гликокаликса на поверхности эндотелия (справа) (заимствовано из *Gouverneur M., et al. 2006*)

В эксперименте на животных выявлена не зависящая от повышения АД связь повышенного потребления пищевой соли с развитием ригидности артериальной стенки (Safar M. E. et al., 2009), связанная с усилением профибротического действия трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1) (Ying W. Z. et al., 1999). С этими экспериментальными данными согласуется то, что уменьшение потребления соли у пациентов с АГ снижало ригидность крупных периферических артерий (Gates P. E. et al., 2004). Выявлено, что продукция профибротического трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1) также может быть индуцирована ангиотензином II (Weigert C. et al., 2002).

Другим механизмом, связанным с гипернатриемией, является продемонстрированный на экспериментальных моделях синдром осмотической демиелинизации, который развивается в отсутствие предшествовавшей гипонатриемии и повышения АД (Adler S. et al., 2000).

Полученные в экспериментальных исследованиях доказательства высокой значимости соль-чувствительности в повреждении сосудов и мозга, а также показанная в эпидемиологических исследованиях независимая роль соль-чувствительности в развитии сердечно-сосудистых осложнений до настоящего времени не нашли своей востребованности в клинической практике.

В доступной литературе нам встретилось лишь два недавних исследования, принадлежащих одной научной группе, в которых изучалось влияние гипернатриемии на развитие ЦМА у больных с АГ (Heye A. K. et al., 2016; Makin S. et al., 2017). Была продемонстрирована зависимость выраженности макро- и микроструктурных изменений в мозге от гипернатриемии и повышенного потребления пищевой соли (Heye A. K. et al., 2016; Makin S. et al., 2017). Показано, что регулярное добавление в пищу большого количества соли связано с увеличением объема ГИБВ, более частым развитием острых малых субкортикальных инфарктов, лакун и микрокровоизлияний (Heye A. K. et al., 2016; Makin S. D. J. et al., 2017). С помощью МРТ T1-динамического контрастирования (МРТ T1-ДК)⁴ выявлена зависимость повышения проницаемости ГЭБ в области НИБВ от уровня гипернатриемии у пациентов с ЦМА (Heye A. K. et al., 2016). На основе полученных данных была предположена роль натрия в развитии вазогенного отека при ЦМА (Heye A. K. et al., 2016).

Другим направлением изучения роли нарушений гомеостаза натрия при ЦМА может быть оценка функции натриевых транспортеров клеточных мембран. До настоящего времени ее исследования у больных с ЦМА не проводилось. В 80-х годах 20 века исследования Постнова Ю. В. и коллег показали, что дисфункция натриевых транспортеров клеточных мембран является одним из ведущих

⁴ МРТ T1-динамическое контрастирование (МРТ T1-ДК) – методика МРТ, оценивающая проницаемость ГЭБ по проникновению контрастного вещества через сосудистую стенку

факторов развития гипертонической болезни (Постнов Ю. В., Орлов С. Н., 1987). Авторы предположили, что дисфункция натриевых транспортеров приводит к обратному току натрия в кровь, что создает условия для формирования гиперволемии (Постнов Ю. В., Орлов С. Н., 1987). В те же годы эксперименты, проводимые на гипертензивных крысах Ганнушкиной И. В., позволили ей предположить, что развитие вазогенного отека возможно только при участии транспортеров моновалентных катионов, в первую очередь Na^+/K^+ -АТФазы, так как ГЭБ не является свободно проницаемым для воды (Ганнушкина И. В., Лебедева Н. В., 1987).

Исследованиями последних лет установлено, что после полного заполнения положительно заряженными молекулами натрия отрицательно заряженного гликокаликса, натрий через эпителиальный натриевый канал (ENaC) попадает в эндотелиоциты (Kusche-Vihrog K. et al., 2014) (рисунок 3). Его последующее продвижение через эндотелиоциты в межклеточное пространство обеспечивается активностью натриевых транспортёров, главным образом Na^+/K^+ -АТФазы (Sun Y. et al., 2011; Kusche-Vihrog K. et al., 2014). В настоящее время активное изучение этого транспортера проводится в отношении проницаемости ГЭБ (Hladky S. B., Barrand M. A., 2016; Badaut J., Plesnila N., 2017). Na^+/K^+ -АТФаза расположена на поверхности эндотелиоцитов, обращенной к поверхности головного мозга, и обеспечивает входение 3 ионов натрия в цереброспинальную жидкость в обмен на 2 иона калия в клетку (Hladky S. B., Barrand M. A. 2016; Badaut J., Plesnila N., 2017) (рисунок 3).

Увеличенная в 1,5-2 раза активность Na^+/K^+ -АТФазы выявлена как у спонтанно-гипертензивных крыс, предрасположенных к инсульту (модель SHR-SP), так и у больных с гипертонической болезнью (Постнов Ю. В., Орлов С. Н., 1987). У экспериментальных животных она значимо возрастала на фоне пищевых модификаций с увеличением количества потребляемой соли и играла значимую роль в развитии АГ (Naito Y. et al., 2000).

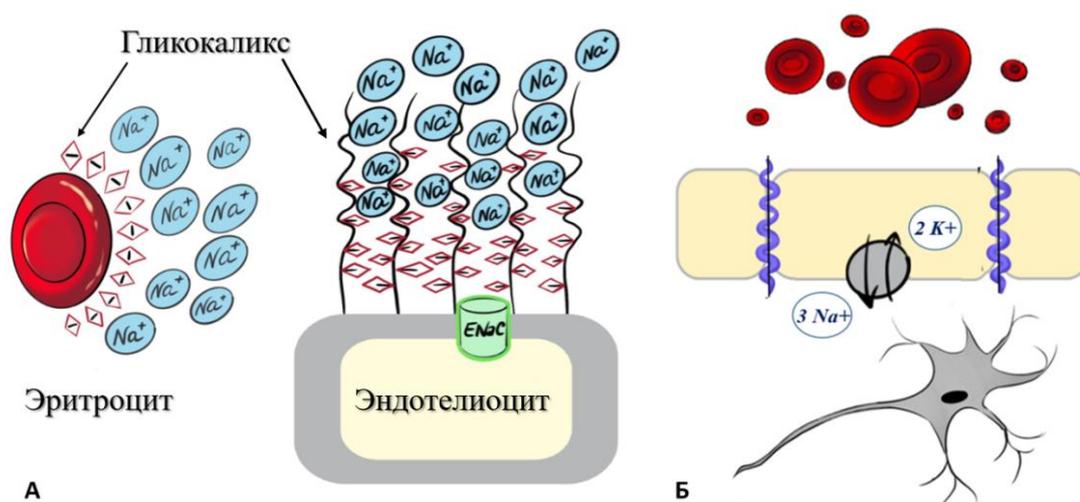


Рисунок 3 – Гликокаликс эритроцита и эндотелиоцита, эпителиальный натриевый канал (ENaC) эндотелиоцита (адаптировано из Kusche-Vihrog K. et al., 2014) (А). Расположение Na^+/K^+ -АТФазы на поверхности эндотелиоцита, обращенной к центральной нервной системе (адаптировано из Hladky S. B. and Barrand M. A. 2016) (Б).

Показано участие генетических полиморфизмов Na^+/K^+ -АТФазы в формировании экспериментальных моделей АГ (Herrera V. L. et al., 1998). Генетические перестройки данного транспортера влияют на риск развития болезни Альцгеймера, однако связей полиморфизмов генов с цереброваскулярной патологией к настоящему времени не идентифицировано (Zeng L. N. et al., 2013; de Lores Arnaiz G. R., López Ordieres M. G., 2014).

Значимой может быть оценка биологически активных соединений, регулирующих работу Na^+/K^+ -АТФазы. Среди них наиболее перспективным представляется 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (20-НЕТЕ), которая является метаболитом арахидоновой кислоты, продуцируемым под влиянием цитохрома P450. Данное соединение играет сложную роль в регуляции АД, в том числе через изменение гомеостаза натрия. Показана связь 20-НЕТЕ с соль-чувствительной АГ (Elijevich F., 2006). Одной из причин, способствующей задержке натрия и развитию соль-чувствительной АГ, является снижение транспорта данного катиона в почках из-за недостатка образования 20-НЕТЕ, которая ингибирует работу Na^+/K^+ -АТФазы, ответственной за реабсорбцию натрия (Yu M. et al., 2007; Williams J. M. et al., 2010). С другой стороны, 20-НЕТЕ активно взаимодействует с компонентами РААС, усиливает сосудистую

дисфункцию и повышение АД посредством экспрессии эндотелиального ангиотензин-превращающего фермента (Wu C. C. et al., 2014). Установлено участие 20-НЕТЕ в механизмах ремоделирования сосудов (Dunn K. et al., 2015).

Таким образом, установленные в эксперименте механизмы влияния гипернатриемии на повреждение сосудов и мозга, как при АГ, так и без повышения АД, не нашли своего продолжения в клинической практике.

Доказанная роль нарушений гомеостаза натрия в развитии сердечно-сосудистых осложнений обосновывает изучение влияния индивидуальной соль-чувствительности и функции натриевых транспортеров клеточных мембран на развитие ЦМА.

1.4. Диагностика соль-чувствительности

Учитывая ведущую биологическую роль натрия во всех физиологических процессах организма и значимые осложнения хронической гипернатриемии у соль-чувствительных лиц, особую актуальность для клинической практики имеет диагностика соль-чувствительности с целью выделения групп риска развития ЦМА.

Диагностика индивидуальной соль-чувствительности необходима еще и потому, что универсальное ограничение потребления пищевой соли во всей популяции сопряжено с развитием осложнений у соль-нечувствительных лиц, например, йод-дефицитного гипотиреоза, гиповолемии и гипотонии у больных с острой дегидратацией или диареей, снижением аппетита с недоеданием и, соответственно, ограничением потребления жизненно необходимых компонентов пищи (Zeanandin G. et al., 2012; Burnier M. et al., 2015). Несколько исследований показали связь низкого потребления соли с развитием сердечно-сосудистых осложнений и когнитивных нарушений (Van Horn L., 2015; Chung M. C. et al., 2017).

Определение индивидуальных реакций организма на высокое потребление пищевой соли позволит стратифицировать риски развития сердечно-сосудистых осложнений и проводить лечение у соль-чувствительных лиц. Несмотря на

высокую актуальность диагностирования соль-чувствительности, для оценки рисков развития церебральных осложнений в клинической практике отсутствуют доступные и общепризнанные методы ее определения.

Длительное время единственным методом диагностирования соль-чувствительности являлось определение повышения АД при солевой нагрузке (диеты с повышенным потреблением пищевой соли) (Weinberger M. H., 1996).

В самом крупном международном многоцентровом продолженном исследовании GenSalt заключение о соль-чувствительности АД делалось на основании повышения САД (>5 мм рт. ст.) в ответ на устойчивое увеличение потребления соли с пищей (GenSalt Collaborative Research Group, 2007; Zhang X. et al., 2018). Соль-чувствительность АД определялась в интервале между 7-дневным ограниченным (51,3 ммоль/день) и 7-дневным высоким (307,8 ммоль/день) содержанием натрия в пище. Уровни АД во время диетического протокола измерялись трижды в одно и то же время в утренние часы во время визитов к доктору на 5, 6 и 7 дни и рассчитывались как среднее из девяти измерений (GenSalt Collaborative Research Group, 2007; Zhang X. et al., 2018). К настоящему времени было предложено множество различных методик, основанных на мониторинговании цифр амбулаторного АД в рамках 2-3х недельных диетических протоколов, включающих периоды с высоким и низким потреблением соли (Choi H. Y. et al., 2015).

Определенный интерес представляет анализ СМАД у соль-чувствительных лиц. Установлено, что пациенты с фенотипическими характеристиками соль-чувствительной АГ имеют высокую распространенность недостаточной («non-dipper») степени ночного снижения САД, что объясняется необходимостью в более высоком ночном АД для экскреции излишнего количества натрия (Castiglioni P. et al., 2011).

Учитывая значительные сложности оценки потребления натрия через отслеживание диеты и измерение АД, была предложена оценка соль-чувствительности по экскреции натрия с мочой. Чтобы избежать трудностей и

неудобств, связанных с 24-часовым сбором мочи, были разработаны формулы расчета на основании точечных проб (Kawasaki T. et al., 1993).

В качестве альтернативного метода определения соль-чувствительности предлагалась оценка порога вкусовой чувствительности к соли путем нанесения растворов хлорида натрия в возрастающей концентрации на поверхность языка (Петрова Т. С. и др., 2012; Куликов В. П. и др., 2015).

В настоящее время приобретает актуальность подход диагностики соль-чувствительности на основании наличия генетических полиморфизмов, предрасполагающих к развитию данного феномена. В рамках исследования GenSalt более 10 лет идут поиски потенциальных генов, ответственных за развитие соль-чувствительной АГ, с целью генотипирования пациентов по соль-чувствительности и создания рациональных диетических рекомендаций (GenSalt Collaborative Research Group, 2007; Zhang X. et al., 2018).

Наибольшее число исследований посвящено изучению полиморфизмов функционирования РААС при соль-чувствительном фенотипе: генов ангиотензиногена (*AGT*), ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), альдостерон синтазы (*CYP11B2*), рецепторов ангиотензина II (*AGTR1*, *AGTR2*), ренина (*REN*) (Citterio L. et al., 2011). Другие изучаемые полиморфизмы относятся к семейству транспортёров растворённых веществ: натрий-бикарбонатного котранспортера в почках (*SLC4A5*); натрий-кальциевых обменников (*SLC8A1* и *SLC24A3*), участвующих в регуляции тонуса сосудов (Carey R. M. et al., 2012). Установлена связь соль-чувствительности с полиморфизмами генов компонентов систем внутриклеточной сигнализации – киназы рецепторов G-белков (*GRK4*), модулирующей работу рецепторов дофамина в почках, почечный кровоток и соответственно натрийурез (Felder R. A. et al., 2006), ЦМФ-зависимой протеинкиназы типа 1 (*PRKG1*), определяющей экспрессию Na^+/K^+ -АТФазы и переносчиков натрия в почках (Citterio L. et al., 2013), эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS*), альфа аддуцинов (семейство белков цитоскелета) и многих других (Felder R. A. et al., 2013).

Изучение генетических полиморфизмов может быть перспективным не только с точки зрения выявления соль-чувствительных лиц, но и понимания вклада данного феномена в механизмы повреждения сосудистой стенки и развития ЦМА. Установлено, что полиморфизмы гена ангиотензиногена (*AGT*) и ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), генетические перестройки в которых могут приводить к развитию соль-чувствительной АГ, значимо связаны и с поражением головного мозга при ЦМА (Amar K. et al., 1998; Schmidt R. et al., 2001; Schmidt H. et al., 2001; Purandare N. et al., 2006; Gormley K. et al., 2007; Paternoster L. et al., 2009).

В последние годы появились исследования, свидетельствующие о том, что избыточное потребление соли может быть значимым фактором эпигенетической дисрегуляции экспрессии генов, связанных с АГ и ЦМА (Lewis B. P. et al., 2005; Liu Y. et al., 2010; Söber S. et al., 2010; Ling S. et al., 2013; Robertson S. et al., 2013; Kontaraki J. E. et al., 2014). Учитывая потенциальную обратимость механизмов эпигенетической дисрегуляции, актуальным является уточнение патогенетически важных для развития соль-чувствительной АГ и ЦМА эпигенетических маркеров. Среди эпигенетических механизмов важную роль в развитии ЦМА могут играть процессы, регулируемые микроРНК (Добрынина Л. А. и др., 2018). Считается, что не менее 30% генов человека регулируются микроРНК (Lewis B. P. et al., 2005). При соль-чувствительной АГ на высоко солевой диете описана связь изменения экспрессии ряда микроРНК, таких как 21, 26b, 29b 320, 143, 145, 133, с ремоделированием сосудов с гипертрофией гладкомышечных клеток и увеличением содержания коллагена 1-ого и 3-го типов в стенке артерий (Liu Y. et al., 2010; Ling S. et al., 2013; Kontaraki J. E. et al., 2014).

Предложенные к настоящему времени методы оценки соль-чувствительности на основании солевой нагрузки и генетических исследований достаточно сложны, трудоемки и дороги для использования в клинической практике, что обосновывает поиск более адекватных методов оценки индивидуальной чувствительности к нарушениям гомеостаза натрия.

Одним из рациональных способов определения индивидуальной чувствительности к нарушениям гомеостаза натрия может быть использование эритроцитов больного в качестве модели.

1.5. Эритроцитарные модели чувствительности к нарушениям гомеостаза натрия

Использование эритроцитов для определения индивидуальной чувствительности к нарушениям гомеостаза натрия обосновано сходством функциональных свойств их клеточных мембран с эндотелием, в том числе натриевых транспортеров, и общим гликокаликсом, являющимся буфером натрия.

На эритроцитарной модели были проведены основные исследования в конце 20 века Постновым Ю. В. и соавторами, которые легли в основу концепции гипертонической болезни как патологии клеточных мембран (Постнов Ю. В., Орлов С. Н., 1987). Обоснованность выбора эритроцитов для изучения патогенеза цереброваскулярной патологии нашло подтверждение также при изучении модели ЦМА – спонтанно-гипертензивных крыс, предрасположенных к инсульту (модель SHR-SP). При патоморфологических исследованиях выявлено, что на начальной стадии заболевания у данной линии экспериментальных животных происходит скопление эритроцитов в капиллярах и артериолах, что ведет к нарушению проницаемости ГЭБ и развитию микрокровоизлияний (Schreiber S. et al., 2012).

В конце 90-х годов 20-го столетия свойства эритроцитов изучались у больных с различными стадиями хронической гипертонической энцефалопатии сотрудниками лаборатории патоморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ранее НИИ неврологии АМН) (Ибрагимова Л. Г., 1984; Ганнушкина И. В., Лебедева Н. В., 1987). Эритроциты имели тенденцию к изменению морфофункциональных характеристик – увеличению ригидности мембран (Ибрагимова Л. Г., 1984; Ганнушкина И. В., Лебедева Н. В., 1987). Позже Максимовой М. Ю. (2002) на группе больных с острыми малыми глубинными (лакунарными) инфарктами была показана возможность дифференцировать их

гипертоническое происхождение от атеросклеротического по гемореологическим характеристикам эритроцитов (Максимова М. Ю., 2002).

Оценка свойств эритроцитов предложена как суррогатный маркер поражения органов-мишеней при АГ (Fornal M. et al., 2014). Изменение свойств эритроцитов продемонстрировало себя предиктором более тяжелой степени лейкоареоза у пациентов с АГ (Lee H. V. et al., 2016).

В 2013 году Oberleithner H. предложил методику определения соль-чувствительности по измерению скорости оседания эритроцитов, прошедших предварительное экранирование гликокаликса мембраны, в растворах разной молярности хлорида натрия (Oberleithner H., Wilhelmi M., 2013; Oberleithner H., 2015). Эритроциты не слипаются и не прикрепляются к стенкам кровеносных сосудов благодаря эффекту отталкивания отрицательно заряженного гликокаликса их поверхности и поверхности эндотелия. Как было указано, гликокаликс эритроцитов и эндотелия имеет функциональное единство и является общим натриевым буфером крови. Положительно заряженные молекулы натрия имеют высокое сродство к отрицательно заряженным поверхностям эритроцитов и эндотелия, состоящим из гликопротеидов и протеогликанов, особенно при его высокой концентрации во внеклеточной жидкости. Данный физиологический феномен высокоселективен для натрия (Oberleithner H., 2015). При хронической гипернатриемии происходит превышение резервных возможностей гликокаликса, его разрушение с выходом натрия за пределы сосудистого русла (Oberleithner H., Wilhelmi M., 2013; Oberleithner H., 2015).

Автором разработан “Salt Blood Test” (2013), в соответствии с которым измеряется скорость оседания эритроцитов, предварительно прошедших специфическую обработку для экранирования гликокаликса, в изоосмотических растворах с различной концентрацией натрия (Oberleithner H., Wilhelmi M., 2013). В отличие от скорости оседания эритроцитов, используемой в клинической медицине для оценки воспалительных и опухолевых процессов, тест для определения соль-чувствительности выполняется в бесплазменной среде.

Таким образом, использование данного теста на эритроцитах пациента позволяет измерить индивидуальную буферную емкость гликокаликса, являющуюся эквивалентом индивидуальной соль-чувствительности.

Оценка соль-чувствительности с помощью данного теста у пациентов с ЦМА ранее не проводилась.

Другим потенциальным тестом определения индивидуальной чувствительности к нарушениям гомеостаза натрия у пациентов с ЦМА может быть оценка функции натриевых транспортеров клеточных мембран по осмотической резистентности (осморезистентности) эритроцитов.

Связь осморезистентности с функцией натриевых транспортеров, в частности Na^+/K^+ -АТФазы, была установлена при серповидно-клеточной анемии (Guy R. V. et al., 1977; Izumo H. et al., 1987). Тест основан на оценке устойчивости эритроцитов к лизису в гипотонических растворах со снижающимися концентрациями (Меньшиков В. В., 1987). При повышении активности Na^+/K^+ -АТФазы происходит выход натрия и пассивно следующей за ним воды из эритроцитов, что приводит к их дегидратации. Соответственно, при погружении эритроцитов в гипотонический раствор необходимо большее количество воды и времени для их лизиса (Guy R. V. et al., 1977; Izumo H. et al., 1987).

В настоящее время серповидно-клеточную анемию рассматривают одним из факторов риска развития ЦМА (van der Land V. et al., 2015; Jorgensen D. R. et al., 2016). Интерес представляет то, что для данного заболевания характерны изменения вещества головного мозга в виде ГИБВ, формирование которой связывают с эндотелиальной дисфункцией (van der Land V. et al., 2016).

Изучение осморезистентности у больных с гипертонической энцефалопатией проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ранее НИИ неврологии АМН) в конце 20 века сотрудниками лаборатории патоморфологии (Ибрагимова Л. Г., 1984; Ганнушкина И. В., Лебедева Н. В., 1987). При визуальной (качественной) оценке устойчивости к лизису эритроцитов в гипотонических растворах статистически значимой разницы между пациентами с цереброваскулярной патологией и лицами из контрольной группы выявлено не

было (Ибрагимова Л. Г., 1984). В настоящее время стала доступной количественная оценка выраженности гемолиза по интенсивности поглощения (абсорбции) света на фотоэлектроколориметре, что значительно повышает чувствительность метода.

Резюме

ЦМА, ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, остается одной из самых обсуждаемых, злободневных и нерешенных проблем ангионеврологии старшего и пожилого возраста. Контроль АД, основного фактора риска ЦМА, не позволяет прогнозировать сдерживание прогрессирования ЦМА, что обосновывает поиск иных факторов риска.

Участие натрия в механизмах формирования АД и развитии ее соль-чувствительных форм, поддержании мембранного потенциала, а также показанное в последние годы самостоятельное влияние соль-чувствительности на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний позволяет предполагать значение нарушений гомеостаза натрия в развитии ЦМА и ее клинических проявлений.

Единичные исследования указывают на связь гипернатриемии с повышением проницаемости ГЭБ и формированием ГИБВ – основного МРТ-признака ЦМА. Учитывая важность натрия для многочисленных биологических реакций, универсальные рекомендации об ограничении его приема не безопасны. Показатели гомеостаза натрия, ассоциированные с развитием ЦМА и ее клинических проявлений, не изучены и нуждаются в уточнении.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе был использован дизайн одномоментного сплошного исследования. Больные тщательно отбирались на основании наличия изменений в веществе головного мозга, соответствующих международным стандартам МРТ-диагностики ЦМА при старении и нейродегенерации (Wardlaw J. M. et al., 2013).

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) с октября 2016 года по декабрь 2018 года и основывалось на клинических, лабораторных, инструментальных данных и их сопоставлении. Клиническая часть была выполнена на базе 3-его неврологического отделения (ранней реабилитации для больных с инсультом и другими заболеваниями нервной системы с психолого-логопедической группой) ФГБНУ НЦН. Исследования показателей крови и лабораторные тесты проводились в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН. МРТ-исследования проводились в отделении лучевой диагностики ФГБНУ НЦН.

2.1. Клиническая характеристика основной и контрольной групп

В основную группу исследования были включены 73 больных (48 женщин, средний возраст – $60,1 \pm 6,5$ лет), удовлетворяющих критериям включения и невключения в данное исследование.

Критерии включения:

- 1) обоснование проведения МРТ головного мозга – наличие когнитивных жалоб (снижение памяти и/или внимания, замедленность мышления);
- 2) изменения вещества головного мозга, соответствующие международным стандартам МРТ-диагностики ЦМА при старении и нейродегенерации (Wardlaw J. M. et al., 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 согласно критериям Национального института старения и Альцгеймеровской ассоциации (National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA) для умеренных когнитивных нарушений и деменции (Albert M. S. et al., 2011; McKhann G. M., 2011);
- 3) ЦМА вследствие другой самостоятельной причины – генетической, воспалительной, тромбофилической, тяжелой мигрени в анамнезе;
- 4) иные причины инсульта и патологии вещества головного мозга, кроме ЦМА;
- 5) атеросклеротическое поражение сосудов с формированием стенозов >50% экстра- или интракраниальных артерий;
- 6) тяжелая соматическая патология: кардиальная (фракция выброса <50%); эндокринная (сахарный диабет (СД) I типа, а также СД II типа на инсулине или с тяжелыми сосудистыми осложнениями; некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы); почечная (хроническая болезнь почек при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин), иная;
- 7) острый и подострый период малого субкортикального инфаркта (до 3 месяцев);
- 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, оценку сосудистых факторов риска, проведение детального общесоматического и неврологического осмотра.

Анализ факторов риска

Наличие и степень АГ оценивались согласно рекомендациям Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общества Кардиологов (Mancia G. et al., 2013; Williams B. et al., 2018) и меморандума экспертов Российского кардиологического общества по данным рекомендациям (Арутюнов Г. П. и др., 2018), где АГ 1 степени соответствует АД 140-159/90-99 мм рт. ст., АГ 2 степени – АД 160-179/100-109 мм рт. ст., АГ 3 степени – АД >180/110 мм рт. ст. Таким образом, АГ диагностировалась при повышении АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. в анамнезе. Отдельно оценивались следующие особенности течения АГ: возраст дебюта, длительность заболевания, частота гипертонических кризов, гипотензивная терапия на момент включения в исследование. Гипертонический криз определялся как состояние, характеризующееся внезапным выраженным повышением АД, сопровождающимся клиническими симптомами и требующим немедленного его снижения (Mancia G. et al., 2013). Гипертонические кризы считались редкими при количестве 1-2 в год, частыми при количестве ≥ 3 в год. Анализ гипотензивной терапии включал оценку количества принимаемых препаратов из разных групп по следующим категориям: монотерапия, прием двух препаратов, прием трех препаратов, прием четырех и более препаратов. СД II типа и курение оценивались качественно по их наличию или отсутствию. Гиперхолестеринемия определялась как случайно выявленное лабораторное повышение холестерина ($>6,2$ ммоль/л) или компенсированные цифры на фоне лечения. Ожирение диагностировалось на основании результатов измерения индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{рост}^2$ (кг/м²) (норма – 18,5-24,99, ожирение более 30).

Опросник потребления пищевой соли

Пациентам и добровольцам из группы контроля проводился опрос по потреблению пищевой соли из рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по эпидемиологическому мониторингу факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (Riley L. et al., 2016). Были отобраны 3 вопроса, аналогичные использованным в исследовании по влиянию потребления соли на поражение головного мозга у пациентов с ЦМА (Makin S. et al., 2017), которые наиболее полно отражают пищевые привычки обследуемых в отношении потребления соли:

1. Как часто Вы добавляете соль перед тем, как съесть еду или в процессе приема пищи? *(выберете только один вариант ответа)*
Никогда – 1, редко – 2, иногда – 3, часто – 4, всегда – 5.
2. Как часто Вы или Ваши домочадцы добавляете соль при приготовлении пищи? *(выберете только один вариант ответа)*
Никогда – 1, редко – 2, иногда – 3, часто – 4, всегда – 5.
3. Как Вы думаете, может ли слишком большое содержание соли в Вашем рационе вызвать серьезные проблемы со здоровьем?
Да – 1, нет или затрудняюсь ответить – 2.

Балльная оценка ответов производилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (World Health Organization et al. The STEPS Instrument and Support Materials., 2017). Максимальное количество баллов (12) свидетельствовало о высоком потреблении соли.

Неврологическое обследование

Оценивались основные проявления ЦМА: наличие перенесённых нарушений мозгового кровообращения (лакунарных инсультов) в анамнезе, когнитивные и психоэмоциональные расстройства, нарушения ходьбы, тазовые нарушения и псевдобульбарный синдром.

Когнитивные расстройства оценивались по результатам тестирования с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) (Nasreddine Z. S. et al., 2005) и оценке независимости в повседневной жизни (Arlington V. A. et al., 2013). В зависимости от полученных результатов пациенты были разделены на группы субъективных когнитивных нарушений (MoCA \geq 26 при наличии когнитивных жалоб), умеренных когнитивных нарушений (MoCA <26, сохранена независимость в повседневной жизни), деменции (MoCA <26, утрачена независимость в повседневной жизни).

Наличие перенесенных нарушений мозгового кровообращения (лакунарных инсультов) уточнялось по анамнезу, гемипареза и псевдобульбарного синдрома оценивалось по их классическим клиническим признакам.

Нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом, оценивались по предложенной оригинальной клинической шкале (Добрынина Л. А. и др., 2018) (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая шкала оценки нарушений ходьбы, не связанных с гемипарезом, у пациентов с ЦМА

Степень нарушений		Характеристика ходьбы
0	Нет	Ходьба как навык и при усложненных пробах (фланговая, тандемная) не изменена.
1	Лёгкие	Неустойчивость при выполнении усложненных проб.
2	Умеренные	Укорочение длины шага и замедление темпа с сохранением базы шага и ритма ходьбы.
3	Выраженные	Нарушение базы и ритма, трудности при поворотах с сохранением ходьбы без опоры:
3А		<i>лобно-мозжечковый тип</i> – увеличение базы и «прилипание» ног к полу при ходьбе, отсутствие изменений осанки и пропульсий;
3Б		<i>лобно-подкорковый тип</i> – уменьшение базы и затруднение инициации ходьбы, изменение осанки, пропульсии.
4	Грубые	Ходьба с одно- или двусторонней опорой.

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

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

Психоэмоциональные расстройства оценивались по Госпитальной шкале Тревоги и Депрессии (Zigmond A. S., Snaith R. P., 1983), где 0-7 баллов соответствовали норме; 8-10 баллов – субклинической тревоге/депрессии; ≥ 11 баллов – клинически выраженной тревоге/депрессии.

2.3. Суточное мониторирование артериального давления

Всем больным проводилось СМАД осциллометрическим методом аппаратом МДП-НС-02с ВОСХОД (ООО «ДМС Передовые Технологии», г. Москва). Последующая обработка полученных данных осуществлялась в программе производителя. СМАД проводилось во время пребывания в стационаре, в связи с чем время сна и бодрствования, закодированное в приборе, совпадало с медицинским режимом. Манжета аппарата СМАД устанавливалась на недоминантном плече, АД измерялось в течение 24-26 часов с интервалом измерений в дневное время – 30 минут, в ночное – 60 минут. У всех больных было достигнуто $>70\%$ успешных измерений. Для сопоставлений были отобраны показатели СМАД, ранее показавшие свою значимость в развитии поражения вещества головного мозга у больных с АГ (Кулов Б. Б., Калашникова Л. А., 2003; Гераскина Л. А. и др., 2006) и/или вошедшие в российские и зарубежные рекомендации оценки результатов СМАД (Рогоза А. Н. и др., 1996; O'Brien E. et al., 2013). Нормативные значения учитываемых показателей СМАД были установлены в программе производителя и соответствовали таковым в общепризнанных рекомендациях (Рогоза А. Н. и др., 1996; Ратова Л. Г. и др., 2001; O'Brien E. et al., 2013). Оценивались:

- 1) средние значения САД и ДАД отдельно днем и ночью (нормальные значения для САД $<135/120$ мм рт. ст., для ДАД $<85/70$ мм рт. ст. для временных интервалов день/ночь);
- 2) максимальные значения САД и ДАД отдельно днем и ночью;

- 3) вариабельность САД и ДАД отдельно днем и ночью (в норме для САД <15/15 мм рт. ст., для ДАД <14/12 мм рт. ст. для временных интервалов день/ночь);
- 4) индекс нагрузки по времени (ИВ) повышенным САД/ДАД – процент времени, в течение которого АД превышает нормальный уровень в отдельные временные интервалы (измеряется в %);
- 5) индекс нагрузки по площади (ИП) повышенным САД/ДАД – показатель, который определяется площадью фигуры, ограниченной сверху кривой АД, снизу линией порогового уровня АД (измеряется в мм рт. ст./ч);
- 6) степень ночного снижения САД и ДАД: физиологическая / dipper – 10-20%, недостаточная / non-dipper – <10%, чрезмерная / over-dipper – >20%, ночное повышение АД / night-peaker.

У пациентов с ЦМА и лиц из группы контроля без АГ в анамнезе по результатам проведенного СМАД при дневном АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. и/или ночном АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Гипертонии по проведению и оценке мониторинга АД диагностировалась АГ (Parati G. et al., 2013).

2.4. Лабораторные методы исследования показателей крови

Исследование крови пациентов и лиц из группы контроля проводилось в лаборатории, аккредитованной в соответствии с принятым регламентом. Лаборанты не имели информации о клинических и нейровизуализационных данных группы.

Образцы крови были получены при кубитальной венопункции в утренние часы натощак в пробирки-вакутейнеры. Для последующих исследований использовали как цельную кровь, так и сыворотку, полученную путем центрифугирования в течение 10 минут со скоростью 1500 об/мин. Так как большинство показателей крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) по окончании набора обеих групп, часть полученной в результате центрифугирования надосадочной жидкости переносили в отдельные маркированные пробирки типа эппендорф и замораживали при температуре -80°C .

Размораживание образцов производилось при комнатной температуре непосредственно перед проведением ИФА.

Определение показателей гомеостаза натрия и показателей, ассоциированных с повреждением сосудистой стенки

Исследовались показатели гомеостаза натрия: натрий, 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (20-НЕТЕ), альдостерон, рениновая активность и ангиотензин-1. 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 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). При данном типе иммуноанализа к антигену, иммобилизованному на твердой фазе, одновременно добавляются исследуемый материал и конъюгат. При проведении реакции меченые и исследуемые антитела конкурируют за активные центры антигена, иммобилизованного на твердой фазе. После завершения инкубации и удаления не прореагировавших компонентов проводится ферментативная реакция, результаты которой оцениваются исходя из обратной пропорциональности количеству антител в исследуемом образце.

Для определения 20-НЕТЕ и биомаркеров, относящихся к повреждающим факторам сосудистой стенки, использовался иммуноанализ сэндвич-типа. В иммуноанализе сэндвич-типа на первой стадии на поверхность планшета сорбируются антитела, специфичные к исследуемому антигену (антитела подложки). После удаления не связавшихся молекул антител добавляется образец,

содержащий антиген. Для детекции образовавшегося комплекса антитела подложки-антиген добавляются вторые антитела, специфичные к другому, пространственно удаленному, эпитопу антигена, конъюгированные с какой-либо меткой. Использование в иммуноанализе сэндвич-типа антител, специфичных к двум различным эпитопам антигена, позволяет добиться высокой чувствительности и специфичности при определении антигена в таких гетерогенных образцах, как плазма крови. 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 «Salt Blood Test», предложенного Oberleithner Н. (2013), в основе которого лежит определение буферной емкости гликокаликса эритроцитов по отношению к натрию после прохождения ими специальной обработки.

Используемые в оригинальной методике буферные растворы для экранирования гликокаликса эритроцитов, альбумин и 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота, в настоящем исследовании были заменены на сахарозу, обладающую аналогичными свойствами.

2 мл крови получали при кубитальной венопункции натошак 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 (№1 и №2) раскапывали по 80 мкл остаточной жидкости, содержащей эритроцитарную массу, в каждую из которых добавляли 15 мг сахарозы, необходимой для экранирования гликокаликса. В пробирку №1 добавляли 120 мкл 0,73% раствора хлорида натрия, в пробирку №2 – 120 мкл 0,87% раствора хлорида натрия. Концентрации 0,73% или 0,87% растворов хлорида натрия соответствовали 125 и 150 ммоль/л растворам натрия, использованным в

исходной методике⁵. Далее растворы помещались в капилляры Панченкова, в которых производилась экспозиция в течение 60 минут при комнатной температуре (рисунок 4). По истечении этого времени скорость оседания эритроцитов в капиллярных трубках измерялась в мм/ч.

По отношению скорости оседания эритроцитов в 0,73% и 0,87% растворах хлорида натрия с сахарозой вычислялся коэффициент соль-чувствительности (коэф. соль-чувствительности).

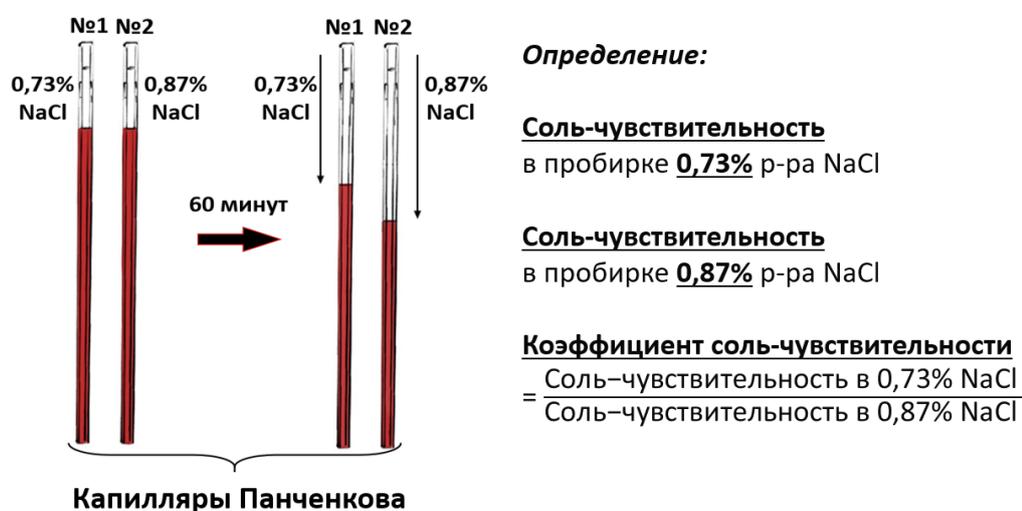


Рисунок 4 – Схема проведения теста соль-чувствительности

Определение осморезистентности

Осмотическая резистентность (осморезистентность) – способность эритроцитов противостоять гемолизу в гипотонических растворах. Для определения осморезистентности был использован способ, предложенный Меньшиковым В. В. (1987), основанный на оценке устойчивости эритроцитов к лизису в гипотонических растворах со снижающимися концентрациями.

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

⁵ Данные концентрации выбраны в связи с тем, что при слишком низкой концентрации натрия отрицательно заряженный гликокаликс не насыщается достаточно, а при слишком высокой – насыщается слишком быстро, что в обоих случаях делает тест не чувствительным (Oberleithner H., Wilhelmi M., 2013).

крови в 14 центрифужных пробирок. В каждую пробирку добавляли 5 мл растворов хлорида натрия концентраций от 1% до 0,10 %, в соответствие со схемой, представленной в таблице 2.

Таблица 2 – Схема приготовления растворов для определения гемолиза эритроцитов в гипотонических растворах

№ пробирок	Количество 1% NaCl, мл	Дистиллированная вода, мл	Концентрация NaCl
1	5,0	–	1% – холостая проба
2	4,25	0,75	0,85%
3	3,75	1,25	0,75%
4	3,5	1,5	0,7%
5	3,25	1,75	0,65%
6	3,0	2,0	0,6%
7	2,75	2,25	0,55%
8	2,5	2,5	0,5%
9	2,25	2,75	0,45%
10	2,0	3,0	0,4%
11	1,75	3,25	0,35%
12	1,5	3,5	0,3%
13	1,0	4,0	0,2%
14	0,5	4,5	0,1%

Полученные смеси крови с растворами хлорида натрия оставляли для экспозиции на 30 минут при комнатной температуре, после чего центрифугировали в течение 5 минут со скоростью 2000 об/мин (рисунок 5). В надосадочной жидкости каждой из 14 центрифужных пробирок оценивали выраженность гемолиза на фотоэлектроколориметре по интенсивности поглощения (абсорбции) света при длине волны 500—560 нм (зеленый светофильтр).

Поглощение (абсорбция) света определяется по потере энергии световой волной, проходящей через вещество, рассчитывается по отношению интенсивности света, прошедшего через какую-то среду, к интенсивности падающего света на данную среду и измеряется в единицах поглощения (абсорбции) – ед. аб.

Начало гемолиза, которое у обследуемых отмечалось при концентрации хлорида натрия 0,50-0,45%, принимали за минимальную осморезистентность (мин. осморезистентность). Полный гемолиз эритроцитов в 0,1% растворе хлорида натрия принимали за максимальную осморезистентность (макс. осморезистентность). По результатам тестов вычисляли коэффициент осморезистентности (коэф. осморезистентности) по отношению минимальной осморезистентности к максимальной осморезистентности.

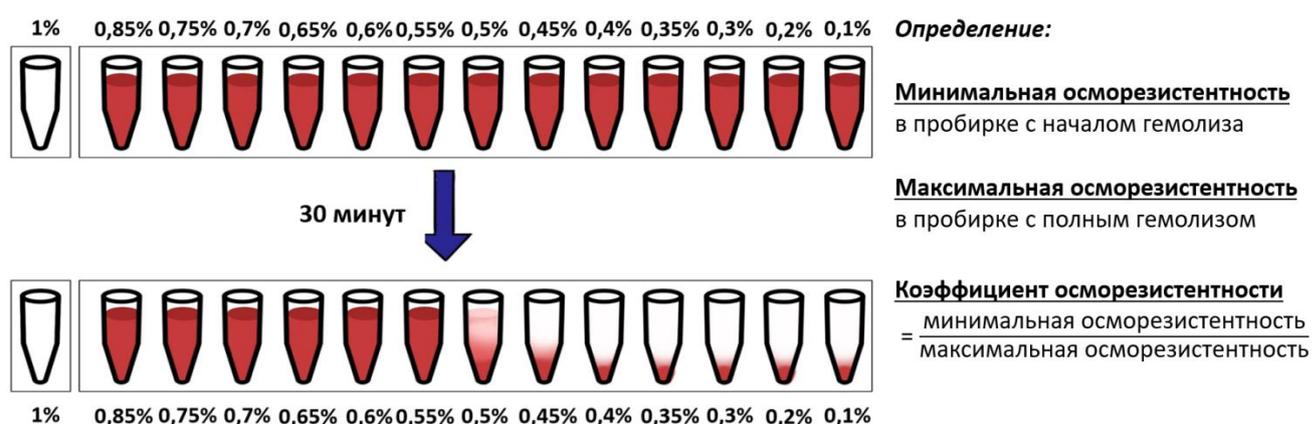


Рисунок 5 – Схема проведения теста осморезистентности

2.5. МРТ-исследования головного мозга

МРТ-исследования включали в себя проведение МРТ головного мозга в стандартных режимах с последующей оценкой МРТ-признаков ЦМА (STRIVE, 2013) (основная группа – 73, контрольная группа – 19), диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) с оценкой микроструктуры вещества головного мозга (основная группа – 57, контрольная группа – 18), МРТ T1-динамического контрастирования (МРТ T1-ДК) для оценки проницаемости ГЭБ (основная группа – 49, контрольная группа – 12).

Стандартный протокол МРТ-исследования головного мозга

МРТ-исследование головного мозга проводилось на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Verio с величиной магнитной индукции 3 Тл с

использованием 12-канальной головной катушки (Siemens AG, Erlangen, Германия) и включало следующие режимы:

1. T2-спиное эхо (T2-взвешенное изображение) в аксиальной проекции (time repetition (TR) – 4000 мсек, time echo (TE) – 118 мсек, толщина среза 5 мм, межсрезовый интервал 1,5 мм; продолжительность 2 мин 2 сек);

2. 3D T1-mpr эхо (*multiplanar reconstruction / многоплоскостное переформатирование / T1-взвешенное изображение*) в сагиттальной проекции для получения изотропных анатомических данных (TR – 1900 мсек, TE – 2,5 мсек; толщина среза 1,0 мм; межсрезовый интервал 1 мм; продолжительность: 4 мин 16 сек);

3. 3D FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery / последовательность инверсии-восстановления*) в сагиттальной проекции с изотропным вокселем 1x1x1 мм с последующей реконструкцией изображений во всех трех плоскостях (TR – 6000 мсек, TE – 395 мсек; продолжительность – 7 мин 12 сек);

4. DWI (*diffusion-weighted image / диффузионно-взвешенная МРТ*) в аксиальной проекции (TR – 6600 мсек, TE – 100 мсек, 25 срезов, толщина среза 4 мм, 2 b-фактора = 0 и 1000 с/мм², 3 направления диффузии; продолжительность: 2 мин 04 сек);

5. SWI (*susceptibility-weighted imaging / изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости*) в аксиальной проекции (TR – 28 мсек, TE – 20 мсек, 88 срезов, толщина среза 1,2 мм, время исследования: 7 мин 50 сек).

Проводилась качественная и количественная оценка МРТ-признаков ЦМА: ГИБВ, лакун, микрокровоизлияний, периваскулярных пространств (Wardlaw J. M. et al., 2013). Атрофия коры не оценивалась в данной работе. Ни у одного из пациентов не было выявлено острых / подострых малых субкортикальных инфарктов по данным режима DWI.

ГИБВ определялась на T2-взвешенных и FLAIR изображениях. Ее выраженность оценивалась по шкале Fazekas (F): F0 (контроль) – отсутствие ГИБВ, F1 – единичные очаги, F2 – наличие как единичных, так и частично сливных очагов, F3 – сливные очаги (Fazekas F. et al., 1987; Pantoni L. et al., 1997),

а также количественным измерением объема ГИБВ всего мозга. С этой целью 3D-FLAIR изображения приводились к единому стереотаксическому пространству MNI (Montreal neurological institute) в программе SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Далее последовательно проводилась сегментация ГИБВ в программе LST (Schmidt P. et al., 2017), проверялась правильность сегментации и при необходимости ее мануальная коррекция в программе ИТК-SNAP (<http://itksnap.org>), после чего в этой же программе рассчитывался объем ГИБВ всего головного мозга. Полученные данные сохранялись в качестве бинарной маски, с учетом которой в последующем создавалась маска НИБВ. Маски использовались для расчетов показателей проницаемости ГЭБ.

Лакуны определялись на T1-взвешенных и FLAIR изображениях. Уточнялось их наличие в проекции подкорковых структур, белом веществе полушарий большого мозга, стволе и мозжечке. Периваскулярные пространства определялись на T1-взвешенных и FLAIR изображениях в области семиовальных центров полушарий и проекции подкорковых структур головного мозга. Микрокровоизлияния оценивались в режиме SWI. Уточнялось их наличие в проекции подкорковых структур и в полушариях головного мозга.

Диффузионно-тензорная МРТ головного мозга

Оценка микроструктурной целостности вещества головного мозга проводилась с использованием диффузионно-тензорной МРТ (Diffusion Tensor Imaging / ДТ-МРТ). Принцип ДТ-МРТ заключается в том, что структура аксональных мембран и миелина проводящих путей белого вещества способствует движению воды (диффузии) в одном направлении (анизотропно) (Пронин И. Н. и др., 2008; Basser P. J. et al., 1994; O'Sullivan M. et al., 2004). Оценка анизотропной диффузии производится с помощью тензора диффузии, который определяет величину и направление движения молекул воды в трехмерном пространстве (Soares J. et al., 2013).

Диффузионные данные были получены при помощи эхо-планарной последовательности (с 3 диффузионно-взвешенными значениями $b = 0 / 1000 /$

2500 с/мм² для 64 направлений кодирующих диффузионных градиентов; TR – 115 мсек, TE – 12600 мсек; матрица 100x100 пикселей, разрешение 2x2x2 мм³) с последующей обработкой данных и построением карт диффузионных метрик в программе ExploreDTI (Leemans A., Jones D. K., 2009).

Обработка диффузионных данных включала в себя следующие шаги: оценку и коррекцию шума для всех диффузионных изображений, используя нецентральное хи-квадрат распределение (Aja-Fernandez S., et al., 2011); далее неоднородности внешнего магнитного поля проходили коррекцию при помощи утилит *topup* и *eddy* (на базе программы FSL) (Andersson J. L. R., Sotiropoulos S. N., 2016). Коррекция включала в себя исправление геометрических искажений, наведенных «паразитными токами» во время переключения магнитных градиентов, и пространственную коррекцию сдвигов различных диффузионных изображений относительно друг друга. В соответствии с общим выравниванием отдельных диффузионных изображений также были исправлены соответствующие направления кодирующих градиентов, используя найденное аффинное преобразование (Leemans A., Jones D. K., 2009). С целью удаления артефактов, полученных из-за конечной дискретизации k -пространства, так называемый эффект Гиббса (Veraart J. et al., 2016), и снижения числа возможных неконтролируемых ошибочных диффузионных данных, также известных как случайные выбросы (Maximov I. I. et al., 2015), применялась Гауссова сглаживающая функция с размером ядра 1.5x1.5x1.5 мм³. Затем проводилась автоматическая сегментация головного мозга с исключением областей скальпа. Результаты сегментирования оценивались визуально и в случае необходимости исправлялись в программе ITK-SNAP (<http://itksnap.org>). Все карты диффузионных метрик были построены при помощи программы Explore DTI (Leemans A., Jones D. K., 2009) методом наименьших квадратов с весами. Далее пройденные обработку b0-изображения загружались в программу ITK-SNAP (<http://itksnap.org>), где для каждого испытуемого были вручную выделены зоны интереса размером 2x2 мм (Region-of-interest-based analysis, ROI):

1. В областях НИБВ и ГИБВ (месторасположение уточнялось по FLAIR-изображениям) левого полушария головного мозга на уровне тел боковых желудочков выше подкорковых структур в проекции условных осей переднего (передние отделы лобной доли) и заднего (височно-теменная область) рогов бокового желудочка, а также по оси, расположенной перпендикулярно центру тела бокового желудочка (задние отделы лобной доли) отдельно в перивентрикулярном (3-13 мм от стенки боковых желудочков), юкстакортикальном (4 мм от кортикомедулярного перехода) и глубоком (между двумя описанными зонами) белом веществе головного мозга (Kim K. W., 2008). При отсутствии в зоне интереса ГИБВ или НИБВ, выбор точки проводился на 1-2 среза выше или ниже от заранее определённого уровня или отступая от оси на 5 мм в стороны (рисунок 6). 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).

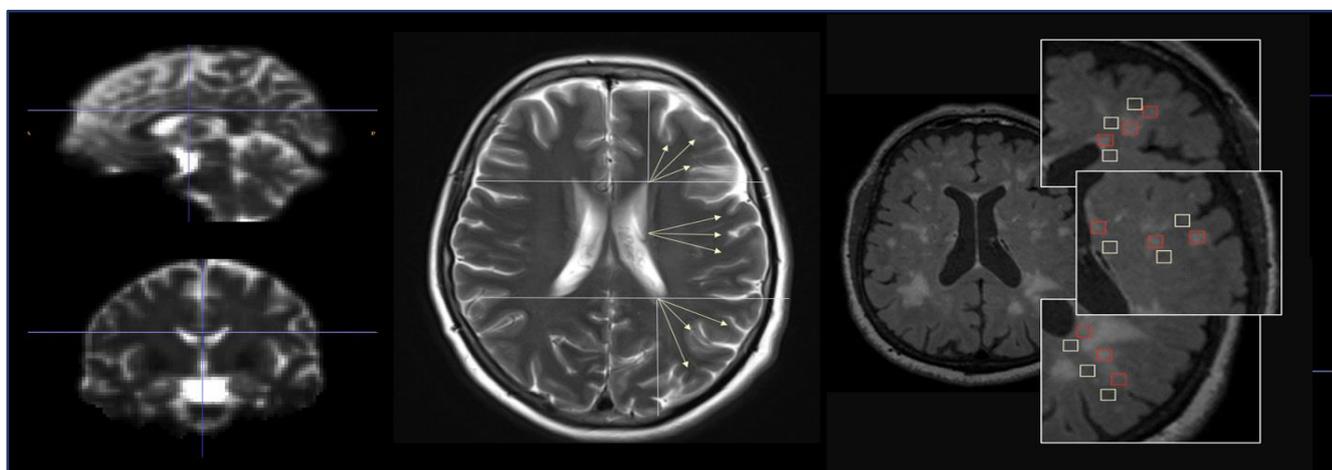


Рисунок 6 – Выбор зон интереса в НИБВ и ГИБВ левого полушария головного мозга

2. В мозолистом теле зоны интереса располагались по центру переднего, переднесреднего, заднесреднего и заднего отделов (Gons R. A. R., 2012), что в упрощенном анатомическом разделении соответствует колену, передней части ствола, перешейку и валику мозолистого тела.

3. В поясной извилине зонами интереса служили передний, средний и задний отделы с двух сторон. Маркер устанавливался в центральной их части (Concha L. et al., 2005). После получения значений в двух полушариях рассчитывалось среднее значение для каждого отдела.

4. В миндалевидном теле с двух сторон с последующим расчётом среднего значения (Iglesias J. E. et al., 2015).

5. В головке и хвосте гиппокампа с двух сторон с последующим расчётом средних значений (Iglesias J. E. et al., 2015).

Контроль правильности выделения зон интереса достигался оценкой местоположения маркера с помощью 3D курсора по всем трем проекциям (аксиальной, сагиттальной, фронтальной). Уточнение исходной топографии выбранных зон производилось с использованием электронного атласа IMAIOS (<https://www.imaios.com/ru>).

Полученные зоны сохранялись в виде бинарных масок и в дальнейшем использовались для оценки значений диффузионных метрик в каждой зоне интереса по картам фракционной анизотропии (fractional anisotropy, FA), средней диффузии (mean diffusivity, MD), радиальной диффузии (radial diffusivity, RD) и аксиальной диффузии (axial diffusivity, AD) (Jensen J. H., Helpern J. A., 2010).

Трактовка полученных результатов диффузионных метрик производилась в соответствии с таблицей 3 (Feldman H. M. et al., 2010, Alexander A. L. et al., 2012).

	FA	MD	AD	RD
Сохранная миелинизация	↑	↓	–	↓
Высокая аксональная плотность	↑	↓	↑	↓
Аксональная дегенерация	↓	↑	↓	↑
Демиелинизация	↓	↑	–	↑

Таблица 3 – Паттерны изменения характеристик диффузионных метрик

МРТ T1-динамическое контрастирование

Проницаемость ГЭБ оценивалась с помощью МРТ T1-динамического контрастирования (T1 dynamic contrast enhanced MR-perfusion / МРТ T1-ДК). Исследование проводилось с использованием импульсной последовательности T1 volumetric interpolated breath-hold examination (T1-VIBE), которая включала этапы:

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

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

3. Внутривенное болюсное введение контрастного вещества «Омнискан» из расчёта 0,1 ммоль/кг со скоростью 3,0 мл/сек с помощью инъекторной системы Medrad Spectris Solaris EP (США);

4. Получение T1-параметрических карт.

Общее время сбора данных составило 15 мин 33 сек, количество последовательных серий – 100.

Параметры сканирования составили: TR – 8,6 мсек, TE – 4 мсек, поле обзора 250 мм, матрица 256x230 пикселей, flip angle 15 градусов, толщина среза – 3,6 мм, время исследования: 15 мин 33 сек.

Весь массив полученных данных проходил предварительную обработку в программном обеспечении NordicNeuroLab (NordicICE, Norway). Она включала в себя: автоматическую коррекцию двигательных артефактов, корегистрацию пре- и постконтрастных данных динамических серий, автоматическое выделение областей оценки содержания контрастного вещества. В качестве данных областей служили синусы твердой мозговой оболочки (Li Y. et al., 2018). Для каждого пациента индивидуально задавался гематокрит, доза и релаксивность контрастного вещества. Для оценки низкой проницаемости ГЭБ при ЦМА использовалась фармакокинетическая модель *Patlak*, включающая карты K_{trans} (volume transfer coefficient / коэффициент переноса контрастного вещества через сосудистую стенку), V_p (fractional blood plasma volume / частичный объем

плазмы), и AUC (area under curve / площадь под кривой динамического контрастирования), соответствующая задержке контрастного вещества в веществе головного мозга. В основе данной фармакокинетической модели лежит механизм однонаправленного переноса контрастного вещества через ГЭБ из внутрисосудистого пространства во внесосудистое экстрацеллюлярное пространство.

После получения карт параметров проницаемости дальнейшая обработка данных проводилась в SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Она включала последовательные этапы: корегистрацию каждой из карт параметров проницаемости с T1-изображениями; сегментацию T1-изображений на серое и белое вещество головного мозга с последующей коррекцией полученных изображений с учетом масок НИБВ и ГИБВ и выделением бинарных изображений скорректированного серого вещества с помощью скрипта на базе MatLab (<https://matlab.ru/>). Расчет показателей проницаемости проводился в программе ИТК-SNAP (<http://itksnap.org>) в сером веществе, НИБВ и ГИБВ путем наложения соответствующих масок на индивидуальные карты проницаемости.

2.6. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 23.0 (IBM). Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и процентная доля, для количественных переменных – 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 по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Тип распределения количественных переменных оценивали при помощи построения и оценки частотных гистограмм, а также при помощи критерия

Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели с нормальным типом распределения сравнивали при помощи t-критерия Стьюдента или одномерного дисперсионного анализа (при количестве категорий группирующей переменной более 2-х) с последующим внутригрупповым анализом по методу наименьшей значимой разницы в случае равенства дисперсий или по методу Т3 Даннета в случае неравных дисперсий. Количественные показатели с типом распределения отличающимся от нормального сравнивали при помощи критерия Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса (при количестве категорий группирующей переменной более 2-х), апостериорные попарные сравнения проводили с помощью критерия Манну-Уитни с последующим введением поправки Бонферрони на множественность сравнений. В случае порядкового категориального деления анализ дополняли обобщенной смешанной линейной моделью для уточнения группировки порядковых категорий по исследуемому показателю.

Для оценки взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ Пирсона. 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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика основной и контрольной групп

Основные демографические показатели и сосудистые факторы риска основной и контрольной групп представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сопоставление демографических показателей и факторов риска у обследуемых основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=19)	p
Средний возраст (mean ± SD)*	60,1 ± 6,5	56,9 ± 6,4	0,061
Женщины (n, %)	48 (65,8%)	14 (73,7%)	0,592
Артериальная гипертензия (n, %)	64 (87,7%)	9 (47,4%)	<0,001
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	15 (20,5%)	0 (0,0%)	0,034
Гиперхолестеринемия (n, %)	39 (53,4%)	9 (47,4%)	0,188
Ожирение – ИМТ >30 кг/м ² (n, %)	34 (46,6%)	5 (26,3%)	0,127
Курение (n, %)	19 (26,0%)	8 (42,1%)	0,258
Потребление соли (баллы по опроснику) * (Me [Q25%; Q75%])	8 [5; 9]	9 [6; 11]	0,119

Примечание: * количественные показатели с нормальным типом распределения

Пациенты с ЦМА значимо не отличались по возрасту и полу от лиц из контрольной группы. В обеих группах отмечалось преобладание женщин (65,8% и 73,7%, соответственно). Курение, гиперхолестеринемия и ожирение встречались одинаково часто в обеих группах. Потребление поваренной соли, оцененное по суммарному баллу использованного опросника, также не имело значимой разницы между группами. Среди оцениваемых факторов риска статистически значимые различия были установлены только для АГ и СД 2 типа.

Характеристика АГ по данным анамнеза

Сравнение между группами характеристик АГ по данным анамнеза представлено в таблице 5. Процентная доля и значимость рассчитаны только для обследованных с наличием АГ в обеих группах.

Таблица 5 – Характеристика АГ по данным анамнеза

Показатели	Основная группа (n=64)	Контрольная группа (n=9)	<i>p</i>
<i>Тяжесть АГ</i> (n, %)			<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%)	
<i>Частота кризов</i> (n, %)			0,005
• нет	30 (46,9%)	8 (88,9%)	
• редкие (1-2 раз в год)	15 (23,4%)	1 (11,1%)	
• частые (≥ 3 раз в год)	19 (29,7%)	0 (0%)	
<i>Дебют АГ</i> (n, %)			0,272
• до 40 лет	21 (32,8%)	1 (11,1%)	
• после 40 лет	43 (67,2%)	8 (88,9%)	
<i>Длительность АГ</i> (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%)	
<i>Гипотензивная терапия</i> (n, %)			0,415
• не получали лечение	9 (14,1%)	4 (44,3%)	
• 1 препарат	13 (20,3%)	0 (0%)	
• 2 препарата	28 (43,8%)	3 (33,4%)	
• 3 препарата	10 (15,6%)	2 (22,2%)	
• ≥ 4 препаратов	4 (6,2%)	0 (0%)	

Степень АГ и частота гипертонических кризов статистически значимо различались между больными с АГ в основной и контрольной группах. У половины пациентов с ЦМА имело место АГ 3 степени (56,3%) и кризовым течением (53,1%). В группе контроля АГ в основном была 1-2 степени (88,9%), гипертонические кризы отсутствовали или были редкими (менее 3-х раз в год).

Как у пациентов с ЦМА, так и у лиц из группы контроля преобладала доля пациентов с дебютом АГ в возрасте старше 40 лет (67,2% и 88,9%, соответственно). Длительность АГ была статистически значимо больше у пациентов с ЦМА – в основном более 10 лет на момент включения в исследование (64,1%), в то время как у лиц из группы контроля в основном менее 10 лет (66,7%).

Характеристика АГ по результатам СМАД

Сравнение между группами характеристик АГ по результатам СМАД представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика АГ по результатам СМАД

Показатели СМАД	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=19)	p
<i>Дневные показатели (Me [Q25%; Q75%])</i>			
САД			
среднее (мм рт.ст.)*	123 [115;134]	119 [112; 125]	0,196
максимальное (мм рт.ст.)*	146 [136; 168]	142 [134;148]	0,050
вариабельность (откл. в мм рт.ст.)*	10,1 [8,1; 13,9]	9,4 [7,9; 10,9]	0,109
ИВ гипертонической нагрузки (%)**	3,9 [0; 33,9]	0,9 [0; 3,9]	0,157
ИП гипертонической нагрузки (мм рт.ст./ч)**	1,5 [0; 54,5]	0,3 [0; 2,0]	0,115
ДАД			
среднее (мм рт.ст.)*	82 [77; 92]	77 [74; 81]	0,028
максимальное (мм рт.ст.)*	100 [94; 113]	99 [92; 106]	0,160
вариабельность (откл. в мм рт.ст.)*	9,2 [7,2; 11,6]	9,7 [7,4; 11,6]	0,946
ИВ гипертонической нагрузки (%)**	12,6 [1,3; 54,6]	6,2 [0,8; 17,9]	0,101
ИП гипертонической нагрузки (мм рт.ст./ч)**	6,2 [0,4; 70,1]	3,7 [0,2;11,9]	0,126
<i>Ночные показатели (Me [Q25%; Q75%])</i>			
САД			
среднее (мм рт.ст.)*	115 [106,8; 123,6]	110 [102; 116]	0,029
максимальное (мм рт.ст.)*	130 [123,5; 144,5]	125 [119; 136]	0,057
вариабельность (откл. в мм рт.ст.)*	8,7 [6,9; 10,8]	8,4 [6,9; 10,8]	0,617
ИВ гипертонической нагрузки (%)**	23,6 [3,1; 67,3]	5,8 [0; 20,0]	0,029
ИП гипертонической нагрузки (мм рт.ст./ч)**	8,4 [0,8; 52,1]	1,0 [0,0; 12,0]	0,037

ДАД			
среднее (мм рт.ст.)*	75 [66,8; 81,2]	68 [64; 74]	0,054
максимальное (мм рт.ст.)*	90 [80,0; 97,0]	83 [76; 89]	0,068
вариабельность (откл. в мм рт.ст.)*	8,5 [6,6; 10,3]	8,6 [7,2; 10,9]	0,480
ИВ гипертонической нагрузки (%)**	65,2 [21,5; 95,6]	43,1 [13,8; 75,8]	0,105
ИП гипертонической нагрузки (мм рт.ст./ч)**	44,3 [8,3; 89,9]	18,5 [4,0; 33,3]	0,037
Степень ночного снижения АД (суточный ритм АД) (n, %)			
САД			0,528
Физиологическая (dipper)	24 (32,9%)	8 (42,1%)	
Недостаточная (non-dipper)	27 (36,9%)	9 (47,4%)	
Чрезмерная (over-dipper)	6 (8,3%)	0 (0%)	
Ночное повышение АД (night-peaker)	16 (21,9%)	2 (10,5%)	
ДАД			0,287
Физиологическая (dipper)	27 (36,9%)	12 (63,1%)	
Недостаточная (non-dipper)	26 (35,7%)	4 (21,1%)	
Чрезмерная (over-dipper)	11 (15,1%)	2 (10,5%)	
Ночное повышение АД (night-peaker)	9 (12,3%)	1 (5,3%)	

Примечание: *количественные показатели с нормальным типом распределения;
** количественные показатели с ненормальным типом распределения

Результаты СМАД показали статистически значимые различия между исследованными группами по среднему ДАД днем ($p=0,028$), максимальному САД днем ($p=0,050$), среднему САД ночью ($p=0,029$), ИВ нагрузки повышенным САД ночью ($p=0,029$), ИП нагрузки повышенным САД и ДАД ночью ($p=0,037$ для обоих показателей).

По степени ночного снижения САД и ДАД значимых различий между пациентами с ЦМА и лицами из контрольной группы получено не было.

По результатам СМАД у 4 из 9 пациентов основной группы без АГ в анамнезе выявлено повышение пороговых значений средних САД и/или ДАД в течение дня и/или ночи, что позволило диагностировать у них АГ 1 степени.

Клинические проявления ЦМА

Результаты оценки клинических проявлений у пациентов с ЦМА представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Клинические проявления у больных с ЦМА

Клинические проявления	Основная группа (n=73)
Когнитивные нарушения (n, %):	73 (100%)
• субъективные когнитивные нарушения	29 (39,7%)
• умеренные когнитивные нарушения	34 (46,6%)
• деменция	10 (13,7%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (n, %):	15 (20,5%)
Остаточный гемипарез после лакунарного инсульта (n, %):	4 (5,5%)
Нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом (n, %):	42 (57,5%)
• легкие	24 (32,8%)
• умеренные	7 (9,6%)
• выраженные	11 (15,1%)
- лобно-мозжечковый тип	7 (9,6%)
- лобно-подкорковый тип	4 (5,5%)
Тазовые нарушения (n, %)	27 (36,9%)
Псевдобульбарный синдром (n, %)	7 (9,6%)
Депрессия (n, %):	31 (42,4%)
• субклиническая	16 (21,9%)
• клинически выраженная	15 (20,5%)
Тревога (n, %):	32 (43,8%)
• субклиническая	13 (17,8%)
• клинически выраженная	19 (26,0%)

Когнитивные расстройства были представлены субъективными когнитивными нарушениями у 29 больных (39,7%), умеренными когнитивными нарушениями у 34 (46,6%) и деменцией у 10 (13,7%). Острое нарушение мозгового кровообращения (лакунарный инсульт) имели в анамнезе 15 пациентов (20,5%). Остаточный гемипарез определялся у 4 пациентов (5,5%). Нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом, были выявлены у 42 больных (57,5%), из них легкие и умеренные у 31 (42,4%), выраженные у 11 (15,1%). Тазовые нарушения имели место у 27 больных (36,9%), псевдобульбарный синдром у 7 больных (9,6%). Психоэмоциональные нарушения у больных с ЦМА встречались в менее половины случаев и характеризовались наличием субклинической и клинически выраженной депрессии (21,9% и 20,5%, соответственно) и

субклинической и клинически выраженной тревоги (17,8% и 26,0%, соответственно).

В группе контроля не было выявлено отклонений при неврологическом и нейропсихологическом обследовании, кроме субклинических депрессии и тревоги (15,8% и 21,1%, соответственно).

Сопоставление результатов обследования по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) и Госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии (ГШТД) основной и контрольной групп представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты шкалы MoCA и ГШТД в основной и контрольной группах

Обследование	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=19)	<i>p</i>
MoCA	25 [22; 26]	29 [27; 30]	<0,001
ГШТД: депрессия	6 [4; 10]	3 [2; 7]	0,006
ГШТД: тревога	7 [4; 11]	5 [2; 7]	0,012

Примечание: количественные показатели имеют нормальный тип распределения

MPT-признаки ЦМА

Результаты визуального анализа MPT-признаков ЦМА у пациентов основной группы представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Качественный анализ MPT-признаков ЦМА

Признаки ЦМА	Основная группа (n=73)
<i>ГИБВ по Fazekas</i> (n, %)	73 (100%)
• 1 стадия	18 (24,7%)
• 2 стадия	25 (34,2%)
• 3 стадия	30 (41,1%)
<i>Лакуны</i> (n, %)	54 (73,9%)
• в белом веществе полушарий головного мозга	32 (43,8%)
• в проекции подкорковых структур	24 (32,9%)
• в мозжечке	11 (15,1%)
• в стволе	20 (27,4%)

Микрокровоизлияния (n, %)	45 (61,6%)
• в субкортикальных отделах	
- лобной доли	17 (23,3%)
- теменной доли	17 (23,3%)
- височной доли	19 (26,0%)
• в проекции подкорковых структур	24 (32,9%)
Периваскулярные пространства (n, %)	73 (100%)
• в семиовальных центрах:	
- 1 мм	40 (54,8%)
- 2 мм	29 (39,7%)
- 3 мм	4 (5,5%)
• в проекции подкорковых структур:	
- 1 мм	13 (17,8%)
- 2 мм	38 (52,1%)
- 3 мм	16 (21,9%)
- ≥ 4 мм	6 (8,2%)

У больных с ЦМА степень ГИБВ по шкале Fazekas соответствовала 3 стадии у 41,1%, 2 стадии у 34,2% и 1 стадии у 24,7%. Лакуны определялись у 54 больных (73,9%). Чаще они располагались в белом веществе полушарий головного мозга (43,8%), подкорковых структурах (32,9%) и стволе (27,4%), реже в мозжечке (15,1%). Микрокровоизлияния встречались у 45 больных (61,6%), как в проекции подкорковых структур, так и в субкортикальных отделах полушарий головного мозга. У всех больных визуализировались периваскулярные пространства числом >10 как в проекции подкорковых структур, так и в семиовальных центрах. Расширенные периваскулярные пространства размером ≥ 3 мм встречались в семиовальных центрах у 4 больных (5,5%), в проекции подкорковых структур у 22 больных (30,1%).

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

Оценка показателей крови, связанных с гомеостазом натрия (рениновая активность, ангиотензин-1, альдостерон, 20-НЕТЕ, натрий), в основной и контрольной группах приведена в таблице 10.

Таблица 10 – Показатели крови, связанные с гомеостазом натрия, 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

Примечание: *количественные показатели с нормальным типом распределения;
** количественные показатели с ненормальным типом распределения

Представленные данные демонстрируют отсутствие значимых различий по данным показателям между пациентами с ЦМА и лицами из контрольной группы.

Проводилось исследование соль-чувствительности в 0,73% и 0,87% растворах хлорида натрия с последующим расчетом коэффициента соль-чувствительности. Результаты сопоставления тестов на соль-чувствительность в 0,73% и 0,87% растворах хлорида натрия и коэффициента соль-чувствительности в основной и контрольной группах представлены на рисунке 7.

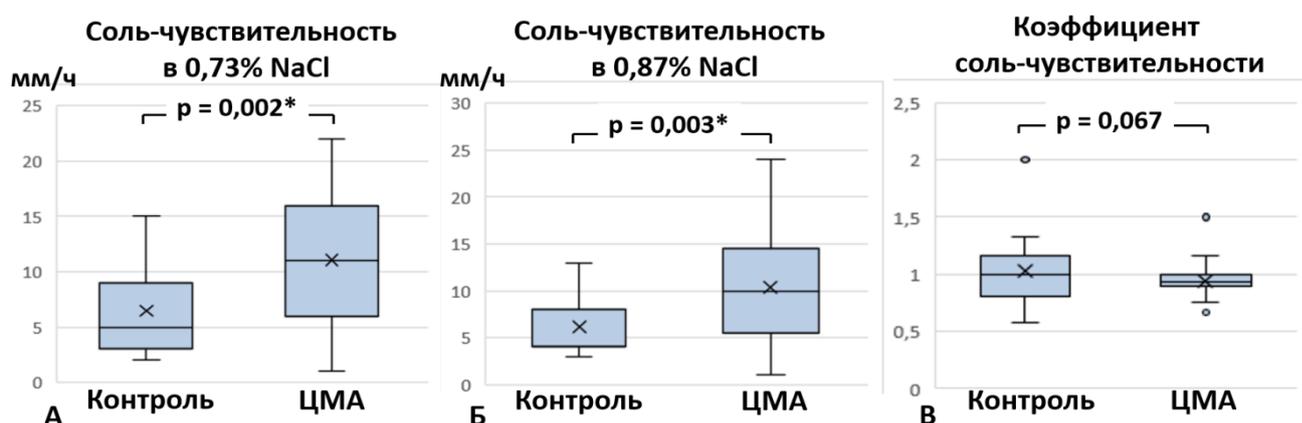


Рисунок 7 – Сопоставление тестов на соль-чувствительность в 0,73% (А) и 0,87% (Б) растворах хлорида натрия и коэффициента соль-чувствительности (В) между пациентами с ЦМА и лицами из контрольной группы (*примечание:* количественные показатели имеют нормальный тип распределения)

Статистически значимые более высокие значения соль-чувствительности в 0,73% и 0,87% растворах хлорида натрия наблюдались у пациентов с ЦМА по

сравнению с лицами из контрольной группы ($p=0,002$ и $p=0,003$, соответственно). Значимых различий по коэффициенту соль-чувствительности получено не было.

Прогностическая ценность использованных тестов на соль-чувствительность в отношении развития ЦМА оценивалась с помощью ROC-анализа, который представлен на рисунке 8.

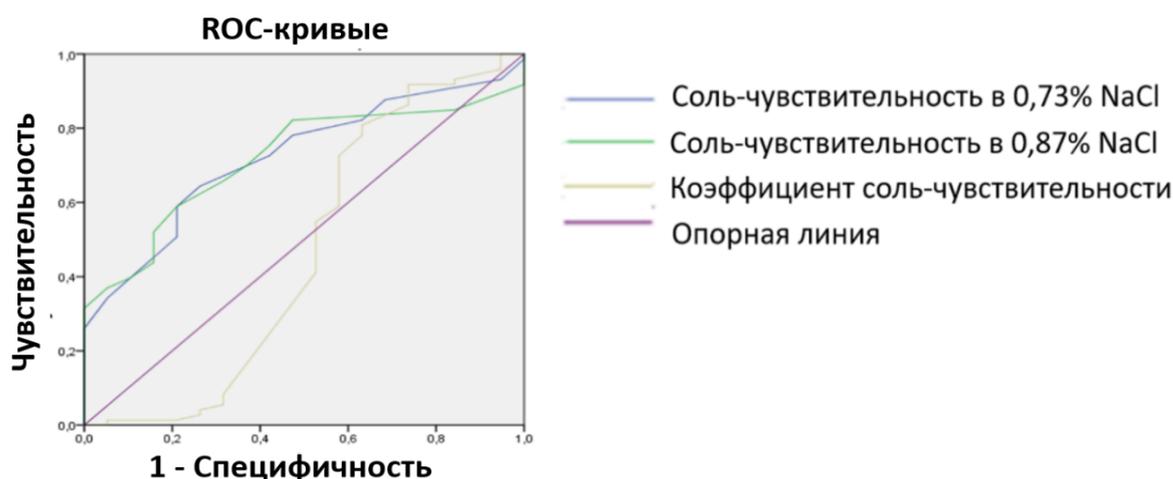


Рисунок 8 – ROC-кривые тестов на соль-чувствительность в отношении развития ЦМА

Характеристики области под кривой тестов на соль-чувствительность представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Характеристики области под кривой тестов на соль-чувствительность

Тесты на соль-чувствительность	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	p	95% ДИ, границы	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Соль-чувствительность в 0,73% растворе хлорида натрия	0,723	0,058	0,003	0,610	0,836
Соль-чувствительность в 0,87% растворе хлорида натрия	0,718	0,056	0,004	0,608	0,828
Коэф. соль-чувствительности	0,464	0,093	0,630	0,282	0,646

Из проведённых лабораторных тестов на соль-чувствительность при прогнозировании развития ЦМА наибольшей площадью под кривой обладала соль-чувствительность в 0,73% растворе хлорида натрия, что свидетельствует о наибольшей предсказательной способности данного теста. 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.

Проводилось исследование минимальной и максимальной осморезистентности с последующим расчетом коэффициента осморезистентности. Результаты сопоставления тестов на минимальную и максимальную осморезистентность и коэффициент осморезистентности в основной и контрольной группах представлены на рисунке 9.

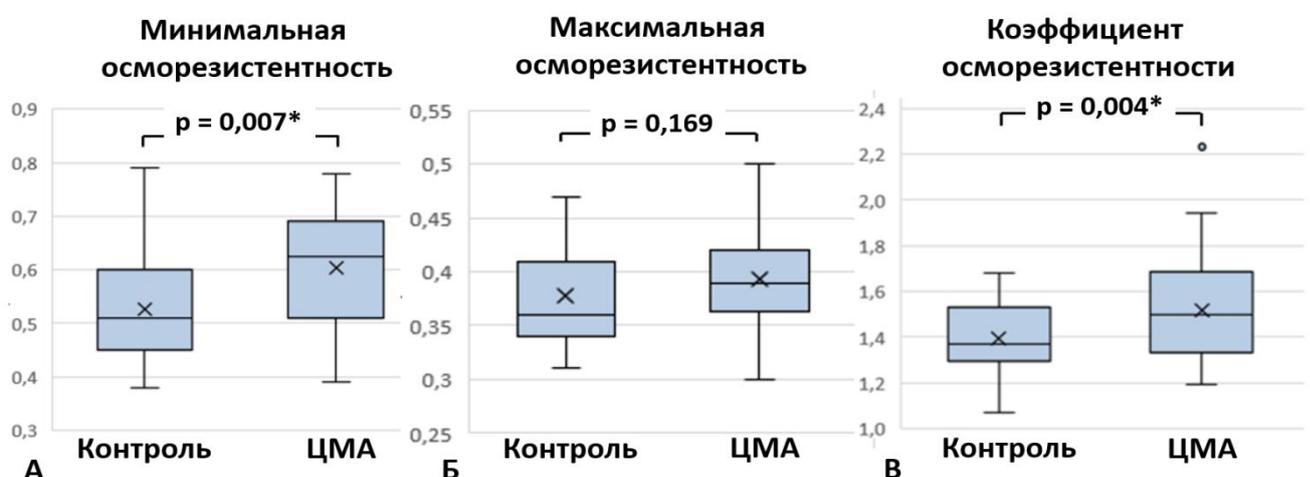


Рисунок 9 – Сопоставление тестов на минимальную (А) и максимальную (Б) осморезистентность и коэффициент осморезистентности (В) между пациентами с ЦМА и лицами из контрольной группы (*примечание:* количественные показатели имеют нормальный тип распределения)

Статистически значимые более высокие значения минимальной осморезистентности и коэффициента осморезистентности наблюдались у пациентов с ЦМА по сравнению с лицами из контрольной группы ($p=0,007$ и $p=0,004$, соответственно). Значимых различий по максимальной осморезистентности получено не было.

Прогностическая ценность использованных тестов на осморезистентность в отношении развития ЦМА оценивалась с помощью ROC-анализа, который представлен на рисунке 10.

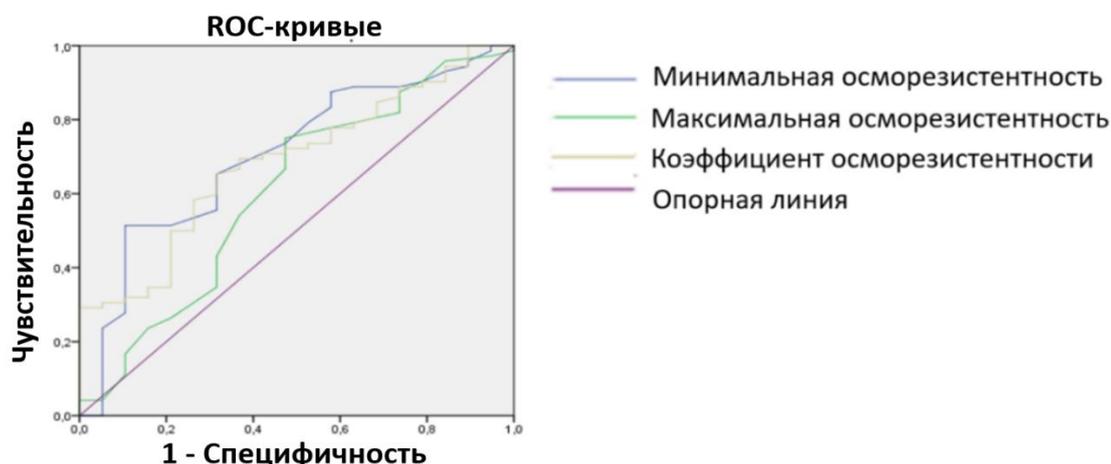


Рисунок 10 – ROC-кривые тестов на осморезистентность в отношении развития ЦМА

Характеристики области под кривой тестов на осморезистентность представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Характеристики области под кривой тестов на осморезистентность

Тесты на осморезистентность	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	p	95% ДИ, границы	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Мин. осморезистентность	0,708	0,067	0,006	0,574	0,836
Макс. осморезистентность	0,607	0,078	0,154	0,455	0,759
Коэф. осморезистентности	0,686	0,063	0,013	0,562	0,811

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.

Таким образом, для дальнейшего анализа использовалось три теста: соль-чувствительность в 0,73% растворе хлорида натрия (далее соль-чувствительность), минимальная осморезистентность (далее осморезистентность)

и коэффициент осморезистентности. Средние значения данных тестов в основной и контрольной группе представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты лабораторных тестов в основной и контрольной группах

Лабораторный тест (Me [Q25%; Q75%])	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=19)	p
Соль-чувствительность, мм/ч	11 [6; 16]	5 [3; 9]	0,002
Осморезистентность, ед.аб.	0,63 [0,51; 0,69]	0,51 [0,45; 0,60]	0,007
Коэф. осморезистентности	1,52 [1,33; 1,69]	1,36 [1,29; 1,53]	0,004

Примечание: количественные показатели имеют нормальный тип распределения

Поскольку моделью для проведения лабораторных тестов служили эритроциты пациентов, проводилось сопоставление их количества и связанных с ними параметров в основной и контрольной группах, результаты которого представлено в таблице 14.

Таблица 14 – Показателей общего анализа крови в основной и контрольной группах

Показатель (Me [Q25%; Q75%])	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=19)	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,7 [4,5; 4,9]	4,6 [4,5; 4,8]	0,339
Гематокрит, %	40 [38; 41]	39 [38; 40]	0,235
Гемоглобин, г/л	140 [132; 150]	139 [131; 145]	0,599
ЦП, усл. ед.	0,89 [0,87; 0,93]	0,90 [0,87; 0,93]	0,879
СОЭ, мм/ч	13 [8; 20]	9 [5; 13]	0,163

Примечание: количественные показатели имеют нормальный тип распределения

Проведенное сопоставление не выявило значимых различий по количеству эритроцитов и связанных с ними параметров между пациентами с ЦМА и лицами из контрольной группы.

Для исключения влияния характеристик данных показателей на результаты лабораторных тестов дополнительно проводилось уточнение взаимосвязи между количеством эритроцитов и связанных с ним параметров с соль-чувствительностью и осморезистентностью, результаты которого представлены в таблице 15.

Таблице 15 – Взаимосвязь результатов лабораторных тестов и показателей общего анализа крови (корреляционный анализ Пирсона, в таблице приведены коэффициенты корреляций, $p < 0,05$)

	Соль-чувствительность	Осморезистентность	Коэффициент осморезистентности
Эритроциты	-0,028	0,059	0,092
Гематокрит	0,128	0,150	0,126
Гемоглобин	-0,041	-0,021	-0,017
Цветовой показатель	-0,070	0,058	0,049
Скорость оседания эритроцитов	0,277	0,131	0,051

Выявлена слабая корреляционная взаимосвязь соль-чувствительности и скорости оседания эритроцитов ($R=0,277$).

Проводилось уточнение взаимосвязи показателей гомеостаза натрия между собой, результаты которого представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Взаимосвязь показателей гомеостаза натрия (корреляционный анализ Пирсона, в таблице приведены коэффициенты корреляций, $p < 0,05$)

	Соль-чувствительность	Осморезистентность	Коэф. осморезистентности
Натрий	0,144	-0,096	-0,046
20-НЕТЕ	-0,109	-0,085	-0,136
Альдостерон	0,087	-0,082	-0,063
Ангиотензин-1	0,031	0,057	-0,005
Рениновая активность	-0,113	0,096	0,058
Соль-чувствительность	1	-0,139	-0,018
Осморезистентность	-0,139	1	0,788
Коэф. осморезистентности	-0,018	0,788	1

Показатели гомеостаза натрия, за исключением тестов на осморезистентность, не показали значимой связи между собой.

3.3. Связь АГ, основного фактора риска развития ЦМА, с показателями гомеостаза натрия и микроструктурой вещества головного мозга

Проводился сопоставительный анализ показателей РААС, 20-НЕТЕ и натрия с характеристиками АГ по данным анамнеза с использованием категориального деления, приведенного в таблице 5. Результаты проведенного сопоставления представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Сопоставительный анализ РААС, 20-НЕТЕ и натрия с характеристиками АГ (в таблице приведены значимости, $p < 0,05$)

Показатель крови	Характеристики АГ				
	Степень АГ (1 / 2 / 3)	Дебют (до 40 лет/ после 40 лет)	Длительность (до 10 лет/ 10-25 лет/ > 25 лет)	Кризисы (нет / редкие / частые)	Кол-во препаратов (1 / 2 / 3 / ≥4)
Натрий, ммоль/л*	0,061	0,632	0,881	0,816	0,651
20-НЕТЕ, пг/мл*	0,360	0,173	0,666	0,044	0,414
Альдостерон, пг/мл*	0,780	0,825	0,439	0,894	0,798
Ангиотензин-1, нг/мл**	0,376	0,276	0,975	0,346	0,585
Рениновая активность, нг/мл/ч**	0,161	0,206	0,915	0,403	0,593

Примечание: *количественные показатели с нормальным типом распределения;
** количественные показатели с ненормальным типом распределения.

Показатели РААС и натрия не имели статистически значимых различий между пациентами с разными характеристиками АГ. 20-НЕТЕ показала различия в отношении частоты гипертонических кризов ($p=0,044$). В отношении данного показателя, учитывая равенство дисперсии, был проведен внутригрупповой сопоставительный анализ по методу группирования выборок с наименьшей значимой разницей, результаты которого представлены на рисунке 11.

Частота гипертонических кризов	20-НЕТЕ (Ме [Q25%; Q75%])
нет	140 [45; 350]
редкие	161 [75; 290]
частые	340 [110; 410]

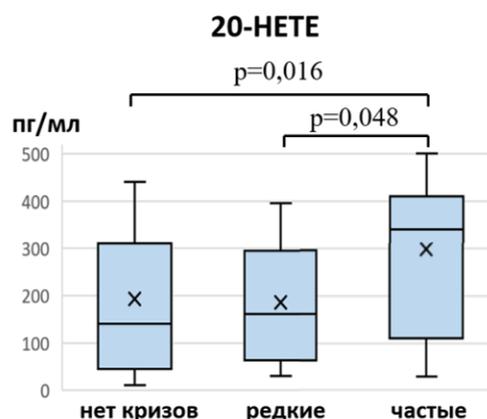


Рисунок 11 – Связь 20-НЕТЕ с частотой гипертонических кризов

20-НЕТЕ была статистически значимо выше у пациентов с наличием частых гипертонических кризов по сравнению с редкими гипертоническими кризами и их отсутствием.

Сопоставительный анализ соль-чувствительности и осморезистентности с характеристиками АГ по данным анамнеза с использованием категориального деления, приведенного в таблице 5, представлен в таблице 18.

Таблица 18 – Сопоставительный анализ соль-чувствительности и осморезистентности с характеристиками АГ (в таблице приведены значимости, $p < 0,05$)

Лабораторный тест	Характеристики АГ				
	Степень АГ (1 / 2 / 3)	Дебют (до 40 лет / после 40 лет)	Длительность (до 10 лет / 10-25 лет / > 25 лет)	Кризы (нет / редкие / частые)	Кол-во препаратов (1 / 2 / 3 / ≥ 4)
Соль-чувствительность, мм/ч	0,002	0,078	0,593	0,014	0,857
Осморезистентность, ед.аб.	0,988	0,466	0,524	0,251	0,706
Коэф. осморезистентности	0,407	0,203	0,557	0,169	0,857

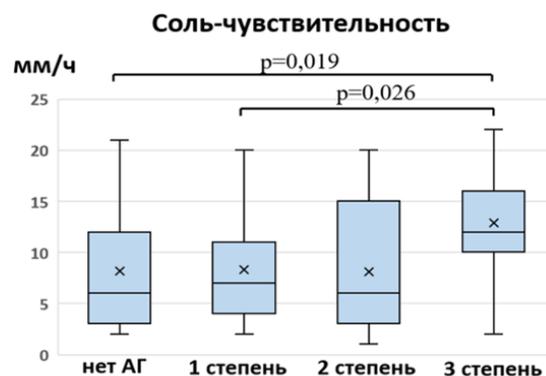
Примечание: количественные показатели имеют нормальным тип распределения

Повышение соль-чувствительности имело статистически значимые различия по степени АГ ($p=0,002$) и частоте гипертонических кризов ($p=0,014$). Повышение осморезистентности не показало статистически значимых различий по характеристикам АГ.

Учитывая неравенство дисперсии, в отношении соль-чувствительности был проведен внутригрупповой сопоставительный анализ по методу Т3 Даннета, результаты которого представлены на рисунке 12.

А

Степень АГ	Соль-чувствительность (Me [Q25%; Q75%])
нет АГ	6 [3; 12]
1	7 [4; 11]
2	6 [3; 15]
3	12 [10; 16]



Б

Частота кризов	Соль-чувствительность (Me [Q25%; Q75%])
нет	8 [5; 12]
редкие	12 [4; 20]
частые	12 [7; 16]

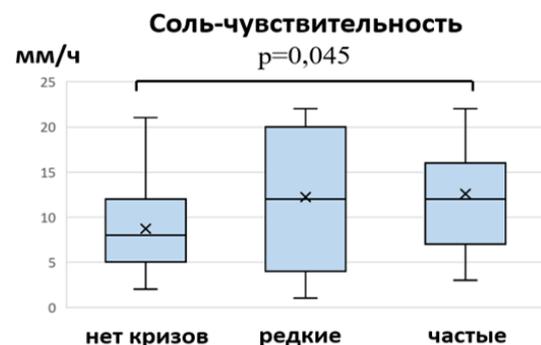


Рисунок 12 – Связь соль-чувствительности со степенью АГ (А) и частотой гипертонических кризов (Б)

Повышенная соль-чувствительность была статистически значимо выше у пациентов с АГ 3 степени по сравнению с пациентами с отсутствием АГ и АГ 1 степени, а также с наличием частых гипертонических кризов по сравнению с их отсутствием.

Уточнялась взаимосвязь 20-НЕТЕ, соль-чувствительности и осморезистентности с результатами СМАД. Результаты проведенного корреляционного анализа представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Взаимосвязь 20-НЕТЕ, соль-чувствительности и осморезистентности с показателями СМАД (корреляционный анализ Пирсона, в таблице приведены коэффициенты корреляций, $p < 0,05$)

Показатели СМАД	Соль-чувствительность	Осморезистентность	Коэф. Осморезистентности	20-НЕТЕ
Среднее САД днем	0,003	-0,049	-0,076	0,220
Среднее ДАД днем	0,102	0,026	-0,020	0,077
Максимальное САД днем	0,112	0,047	0,019	0,175
Максимальное ДАД днем	0,100	-0,014	-0,059	0,038
Вариабельность САД днем	-0,082	0,079	0,097	-0,016
Вариабельность ДАД днем	0,061	0,060	0,038	-0,057
ИП повышенного САД днем	0,229	0,143	0,153	0,100
ИП повышенного ДАД днем	0,086	0,111	0,047	0,088
ИВ повышенного САД днем	0,114	0,138	0,156	0,148
ИВ повышенного ДАД днем	0,008	-0,025	-0,093	0,097
Среднее САД ночью	0,175	0,019	0,088	0,273
Среднее ДАД ночью	0,266	0,036	0,069	0,222
Максимальное САД ночью	0,235	0,015	0,117	0,252
Максимальное ДАД ночью	0,357	0,019	0,033	0,113
Вариабельность САД ночью	0,145	-0,024	0,017	0,096
Вариабельность ДАД ночью	0,115	0,084	0,093	0,152
ИП повышенного САД ночью	0,037	0,098	0,137	0,273
ИП повышенного ДАД ночью	0,258	0,086	0,104	0,264
ИВ повышенного САД ночью	0,120	0,072	0,084	0,247
ИВ повышенного ДАД ночью	0,183	0,103	0,171	0,224

Соль-чувствительность имела статистически значимую взаимосвязь со средним и максимальным ДАД ночью ($R=0,266$ и $R=0,357$, соответственно), ИП нагрузкой повышенным ДАД ночью ($R=0,258$), максимальным САД ночью ($R=0,235$), ИП нагрузкой повышенным САД днем ($R=0,229$).

20-НЕТЕ имела статистически значимую взаимосвязь со средним и максимальным САД ночью ($R=0,273$ и $R=0,252$, соответственно), ИП и ИВ

нагрузкой повышенным САД ночью ($R=0,273$ и $R=0,247$, соответственно), ИП нагрузкой повышенным ДАД ночью ($R=0,264$).

Осморезистентность и коэффициент осморезистентности не показали статистически значимой взаимосвязи с показателями СМАД.

С помощью метода множественного линейного регрессионного анализа уточнялось влияние суточного профиля АД по данным СМАД на повреждение микроструктуры вещества головного мозга.

В таблице 20 приведены статистически значимые модели, позволяющие предсказывать значения показателей диффузии в областях интереса по показателям СМАД с вероятностью 0,6-1 (60%-100%).

Таблица 20 – Связь профиля СМАД с показателями диффузии (множественный линейный регрессионный анализ, модели с $R^2 = 0,6-1$, $p < 0,05$)

Предикторы микроструктурных изменений (показатели СМАД)	B	p	R²
MD в юГИБВ передних отделов лобной доли:			0,992
вариабельность ДАД днем	$5,30 \cdot 10^{-5}$	0,001	
вариабельность ДАД ночью	$4,12 \cdot 10^{-5}$	0,003	
вариабельность САД ночью	$-2,08 \cdot 10^{-5}$	0,019	
константа	0,001	<0,001	
RD в юГИБВ передних отделов лобной доли:			1
вариабельность ДАД днем	$4,81 \cdot 10^{-5}$	<0,001	
вариабельность ДАД ночью	$2,69 \cdot 10^{-5}$	<0,001	
ИВ нагрузкой повышенным САД днем	$-1,75 \cdot 10^{-6}$	0,001	
максимальное САД днем	$4,05 \cdot 10^{-7}$	0,014	
константа	0,001	<0,001	
AD в юГИБВ передних отделов лобной доли:			0,655
вариабельность ДАД днем	$4,7 \cdot 10^{-5}$	0,027	
константа	0,001	<0,001	
MD в юГИБВ задних отделов лобной доли:			0,603
вариабельность ДАД ночью	$-3,9 \cdot 10^{-6}$	0,003	
ИВ нагрузкой повышенным ДАД днем	$-3,8 \cdot 10^{-6}$	0,025	
ИП нагрузкой повышенным САД днем	$1,7 \cdot 10^{-6}$	0,002	
константа	0,001	<0,001	

Примечание: **B** – коэффициент, на который нужно умножить предиктор (показатель СМАД), чтобы получить значение предсказываемой переменной (показатель диффузии в зоне интереса)

Уравнение множественного линейного регрессионного анализа предсказываемой переменной:

$$y = \text{константа} + B_1x_1 + B_2x_2 + B_3x_3 + \dots + B_px_p, \text{ где}$$

y – предсказываемая переменная (показатель диффузии в зоне интереса),

B – коэффициент, на который можно нужно умножить предиктор, чтобы получить значение предсказываемой переменной,

$x_{1,2,3,\dots,p}$ – предиктор (показатель СМАД).

Профиль АД имел статистически значимые связи только с микроструктурным повреждением юстакортикальной ГИБВ (юГИБВ) передних отделов (MD, RD, AD) и задних отделов (MD) лобной доли. В соответствии с приведенным уравнением множественной линейной регрессии для расчета значений показателей микроструктуры в юГИБВ передних отделов лобной доли были использованы следующие предикторы (показатели СМАД): для MD ($R^2=0,992$) – вариабельность ДАД днем и ночью, а также САД ночью; для RD ($R^2=1$) – вариабельность ДАД днем и ночью, максимальное САД и ИВ нагрузкой повышенным САД днем; для AD ($R^2=0,655$) – вариабельность ДАД днем. Модель для расчета MD в юГИБВ задних отделов лобной доли ($R^2=0,603$) включала вариабельность ДАД ночью, ИП нагрузкой повышенным САД днем, ИВ нагрузкой повышенным ДАД днем.

3.4. Связь показателей гомеостаза натрия с МРТ-признаками ЦМА

Проводился сопоставительный анализ показателей гомеостаза натрия с различной выраженностью ГИБВ по стадиям Fazekas и контролем. Результаты проведенного сопоставления представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Связь показателей гомеостаза натрия с различной выраженностью ГИБВ по стадиям Fazekas и контролем

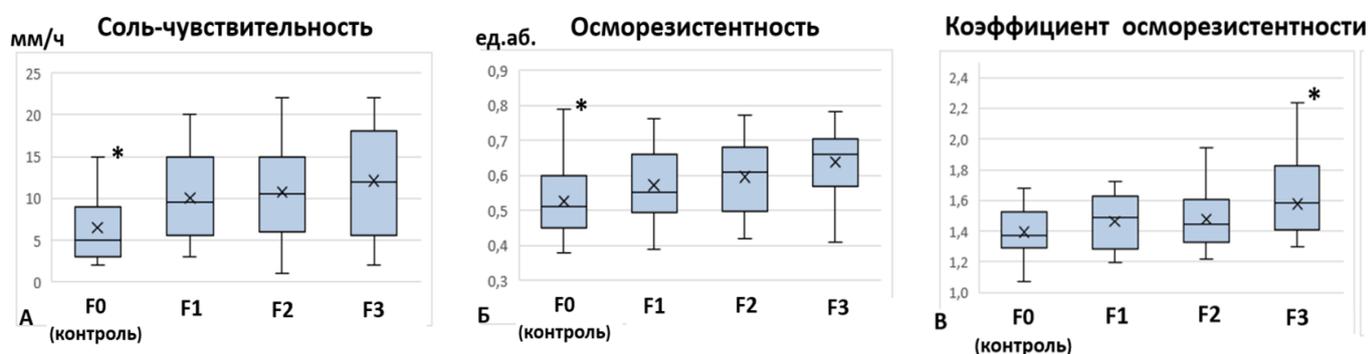
Лабораторный показатель (Me [Q25%; Q75%])	Стадия Fazekas				p, ANOVA
	F0 (контроль)	F1	F2	F3	
Натрий, ммоль/л*	139 [138;142]	140 [138;141]	141 [139; 142]	140 [139; 141]	0,714

20-НЕТЕ, пг/мл*	253 [96; 300]	255 [70; 400]	108 [44; 285]	293 [94; 403]	0,128
Альдостерон, пг/мл*	119 [96; 149]	119 [87; 177]	129 [90; 171]	120 [105; 157]	0,653
Ангиотензин-1, нг/мл**	0,70 [0,40;1,33]	0,60 [0,38; 1,18]	0,70 [0,50; 1,73]	0,52 [0,35; 1,99]	0,633
Рениновая активность, нг/мл/ч**	1,01 [0,36; 1,62]	0,71 [0,24; 1,42]	0,86 [0,28; 4,60]	0,66 [0,18; 2,14]	0,668
Соль-чувствительность, мм/ч*	5 [3; 9]	10 [6; 15]	11 [6;15]	12 [6; 16]	0,019
Осморезистентность, ед.аб.*	0,51 [0,45; 0,60]	0,55 [0,50; 0,64]	0,61 [0,50; 0,67]	0,66 [0,58; 0,70]	0,004
Коэф. осморезистентности*	1,37 [1,29; 1,53]	1,49 [1,31; 1,61]	1,45 [1,33; 1,60]	1,58 [1,44; 1,82]	0,001

Примечание: *количественные показатели с нормальным типом распределения;
** количественные показатели с ненормальным типом распределения.

Соль-чувствительность, осморезистентность и коэффициент осморезистентности показали статистически значимые различия между группами с различной выраженностью ГИБВ по стадиям Fazekas и контролем ($p=0,019$, $p=0,004$ и $p=0,001$ соответственно).

В отношении данных показателей, учитывая порядковое категориальное деление по стадиям Fazekas, анализ был дополнен обобщенной смешанной линейной моделью, представленной на рисунке 13.



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

Рисунок 13 – Связь соль-чувствительности (А), осморезистентности (Б) и коэффициента осморезистентности (В) с различной выраженностью ГИБВ по стадиям Fazekas

Обнаружено, что соль-чувствительность и осморезистентность в группе контроля (F0) значительно отличаются от пациентов с ЦМА ($p=0,018$ и $p=0,001$, соответственно), а коэффициент осморезистентности значительно отличается у пациентов с 3 стадией ГИВБ по Fazekas по сравнению с пациентами с 2 и 1 стадией ГИВБ по Fazekas и группой контроля ($p<0,001$).

Показатели РААС, 20-НЕТЕ и натрий не имели значимых различий между группами с различной выраженностью ГИВБ по стадиям Fazekas и контролем. Поскольку ГИВБ является основным диагностическим МРТ-признаком ЦМА, сопоставление данных показателей гомеостаза натрия с остальными нейровизуализационными проявлениями ЦМА не проводилось.

Сопоставление соль-чувствительности и осморезистентности с другими МРТ-признаками ЦМА (лакунами, микрокровоизлияниями, периваскулярными пространствами) с использованием категориального деления, приведенного в таблице 9, представлено в таблице 22.

Таблица 22 – Связь соль-чувствительности и осморезистентности с МРТ-признаками ЦМА: лакунами, микрокровоизлияниями, периваскулярными пространствами (в таблице приведены значимости, $p<0,05$)

Лабораторный тест	Количество лакун		Количество микрокровоизлияний		Размер периваскулярных пространств	
	В белом веществе полушарий (нет / <5 / 5-10 / >10)	В подкорковых структурах (нет / <5 / 5-10 / >10)	В височной области (нет / <5 / 5-10 / >10)	В подкорковых структурах (нет / <5 / 5-10 / >10)	В семиовальных центрах (1 мм / 2 мм / 3 мм)	В подкорковых структурах (1 мм / 2 мм / 3 мм / >4 мм)
Соль-чувствительность	0,083	0,781	0,937	0,625	0,056	0,271
Осморезистентность	0,964	0,756	0,076	0,440	0,085	0,583
Коэф. Осморезистентности	0,936	0,278	0,087	0,119	0,026	0,256

Примечание: количественные показатели имеют нормальным тип распределения

Коэффициент осморезистентности показал значимые различия между группами с разным размером периваскулярных пространств в семиовальных

центрах ($p=0,026$). Других статистически значимых различий при сопоставлении соль-чувствительности и осморезистентности с МРТ-признаками ЦМА (лакунами, микрокровоизлияниями, периваскулярными пространствами) выявлено не было.

В отношении коэффициента осморезистентности, показавшего значимые различия по размеру периваскулярных пространств в семиовальных центрах, учитывая равенство дисперсии, был проведен внутригрупповой сопоставительный анализа по методу группирования выборок с наименьшей значимой разницей, результаты которого представлены на рисунке 14.

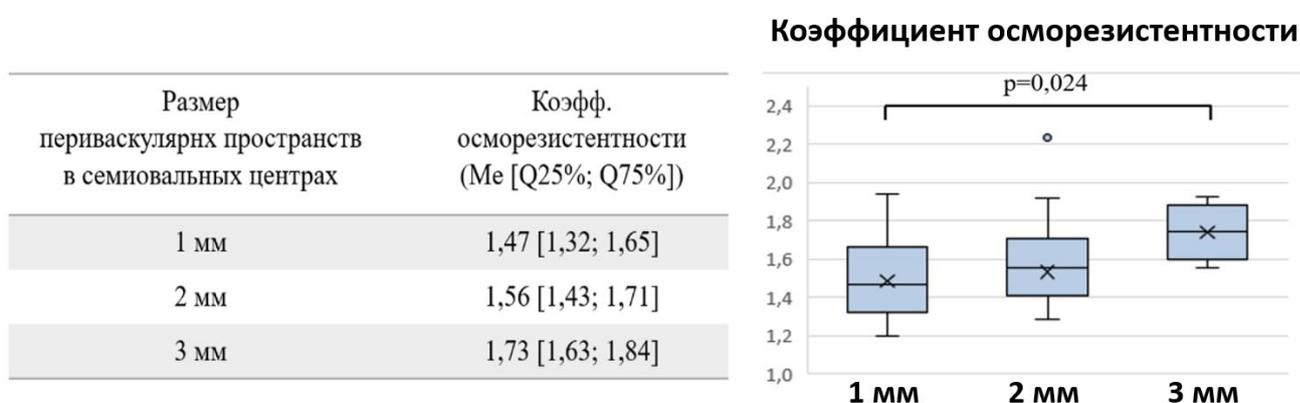


Рисунок 14 – Связь осморезистентности с размером периваскулярных пространств в семиовальных центрах

Выявлены статистически значимые более высокие значения коэффициента осморезистентности для периваскулярных пространств в семиовальных центрах размером в 3 мм по сравнению с 1 мм ($p=0,024$).

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

Результаты тестов на соль-чувствительность и осморезистентность были использованы для построения предиктивной модели развития ЦМА методом бинарной логистической регрессии. В таблице 23 приведена характеристика построенной модели, использующей соль-чувствительность и осморезистентность в качестве предикторов развития ЦМА.

Таблица 23 – 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 в 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:

$$1 - P = 1 - \frac{1}{1 + e^{-z}}; \text{ где}$$

P – вероятность того, что ЦМА не разовьется,

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

e – экспонента ($\approx 2,71828$),

$Z = \text{константа} + B_1 \times \chi_1 + B_2 \times \chi_2$ – линейная функция экспоненты,

B – коэффициент, на который умножают значение предиктора для расчёта линейной функции экспоненты,

χ_1 – соль-чувствительность,

χ_2 – осморезистентность,

$$\text{отсюда } 1 - P = 1 - \frac{1}{1 + 2,718^{-(6,306 + (-0,251 \times \chi_1) + (-9,833 \times \chi_2))}}$$

Адекватность построенной предиктивной модели развития ЦМА (одновременного использования двух лабораторных тестов – соль-чувствительности и осморезистентности) и прогностическую ценность каждого отдельного предиктора (лабораторного теста) в отношении развития ЦМА оценивали посредством ROC-анализа с определением их чувствительности и специфичности.

В соответствии с проведенным ROC-анализом пороговое значение для предиктивной модели развития ЦМА составило 0,62 (чувствительность – 88%, специфичность – 68%) (таблица 24).

Таблица 24 – ROC-анализ предиктивной модели развития ЦМА

Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Сумма чувствительности и специфичности
0,605	0,877	0,526	1,403
0,612	0,877	0,579	1,456
0,617	0,877	0,632	1,508
0,619	0,877	0,684	1,561
0,625	0,863	0,684	1,547
0,642	0,849	0,684	1,534
0,660	0,836	0,684	1,520

Пороговое значение отдельного теста соль-чувствительности составило 8,5 мм/ч (чувствительность – 64%, специфичность – 74%) (таблица 25).

Таблица 25 – ROC-анализ прогнозирования развития ЦМА по соль-чувствительности

Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Сумма чувствительности и специфичности
5,5	0,781	0,526	1,307
6,5	0,726	0,579	1,305
7,5	0,671	0,684	1,355
8,5	0,644	0,737	1,381
9,5	0,589	0,789	1,379
10,5	0,507	0,789	1,296
11,5	0,452	0,842	1,294

Пороговое значение отдельного теста осморезистентности составило 0,615 ≈ 0,62 ед. аб. (чувствительность – 52%, специфичность – 90%) (таблица 26).

Таблица 26 – ROC-анализ прогнозирования развития ЦМА по осморезистентности

Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Сумма чувствительности и специфичности
0,585	0,589	0,684	1,273
0,595	0,562	0,684	1,246
0,605	0,521	0,789	1,310
0,615	0,521	0,895	1,415
0,625	0,507	0,895	1,402
0,635	0,438	0,895	1,333
0,645	0,397	0,895	1,292

ROC-кривые построенной предиктивной модели развития ЦМА (одновременного использования соль-чувствительности и осморезистентности) и каждого лабораторного теста в отношении прогнозирования развития ЦМА в отдельности представлены на рисунке 15.

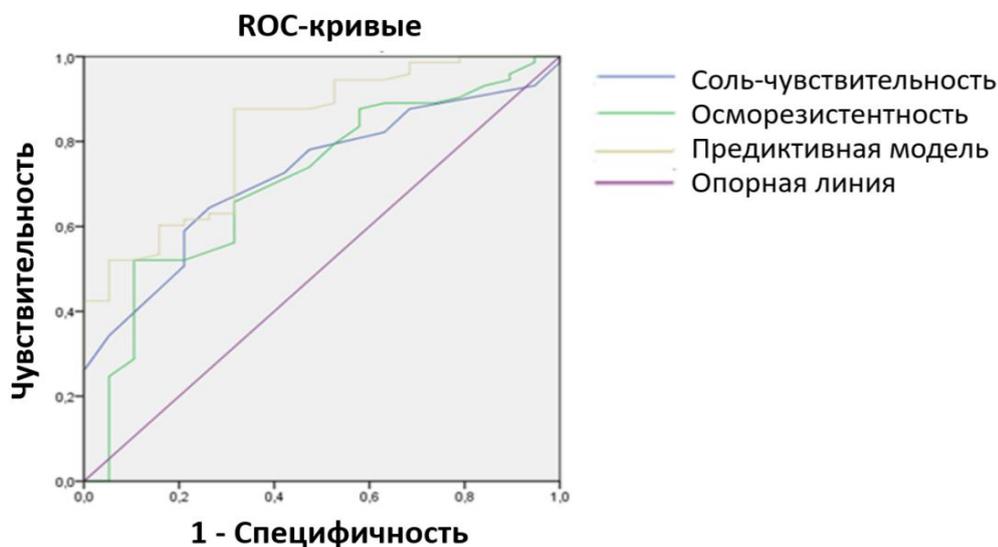


Рисунок 15 – ROC-кривые предиктивной модели развития ЦМА (одновременного использования соль-чувствительности и осморезистентности) и отдельного использования тестов соль-чувствительности и осморезистентности в отношении развития ЦМА

Характеристики, включающие область под кривой, для предиктивной модели развития ЦМА, тестов соль-чувствительности и осморезистентности представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Характеристики площади под кривой построенной предиктивной модели развития ЦМА и каждого предиктора в отдельности

Предиктивная модель / предиктор развития ЦМА	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	p	95% ДИ, границы	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Соль-чувствительность	0,723	0,058	0,003	0,610	0,836
Осморезистентность	0,708	0,067	0,005	0,578	0,839
Предиктивная модель (соль-чувствительность + осморезистентность)	0,824	0,051	0,00001	0,724	0,923

Лучшие характеристики имела построенная предиктивная модель развития ЦМА (одновременное использование соль-чувствительности и осморезистентности). Площадь под кривой составила 0,82, доверительный интервал 0,7-0,9, что свидетельствует о хорошей предсказательной способности предиктивной модели развития ЦМА.

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

Разделение пациентов по порогу соль-чувствительности и осморезистентности было использовано для сравнения показателей микроструктурной целостности вещества головного мозга в выбранных зонах интереса. Результаты сопоставлений, имевших статистически значимые различия, представлены в таблицах 28 и 29.

Таблица 28 – Сопоставление показателей микроструктурной целостности вещества головного мозга в зависимости от порога соль-чувствительности

Показатель ДТ-MPT (Mean ± SD)	Соль-чувствительность		p
	<8,5 мм/ч (n=40)	>8,5 мм/ч (n=52)	
Средняя диффузия, MD (10⁻³ мм³/сек)			
НИБВ задних отделов лобной доли	0,00097 ± 0,00110	0,00105 ± 0,00014	0,012
Передние отделы поясной извилины	0,00089 ± 0,00090	0,00091 ± 0,00010	0,027

Радиальная диффузия, RD (10^{-3} мм ³ /сек)			
НИБВ задних отделов лобной доли	$0,00079 \pm 0,00010$	$0,00087 \pm 0,00014$	0,03
Аксиальная диффузия, AD (10^{-3} мм ³ /сек)			
НИБВ задних отделов лобной доли	$0,00132 \pm 0,00011$	$0,00141 \pm 0,00016$	0,009
Заднесредний отдел мозолистого тела	$0,00218 \pm 0,00024$	$0,00233 \pm 0,00026$	0,011

Примечание: количественные показатели имеют нормальным тип распределения

Среди областей интереса в полушариях головного мозга значимые различия были выявлены только для НИБВ. Соль-чувствительность имела статистически значимую связь 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 (рисунок 16).

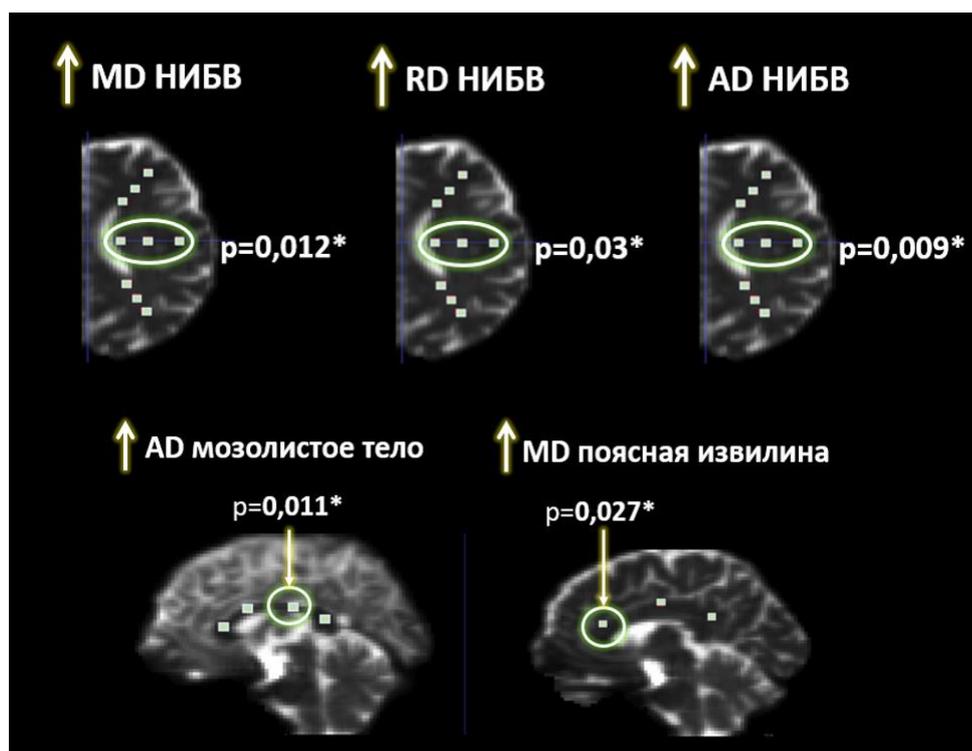


Рисунок 16 – Связь соль-чувствительности с микроструктурной целостностью вещества головного мозга по данным ДТ-МРТ

Таблица 29 – Сопоставление показателей микроструктурной целостности вещества головного мозга в зависимости от порога осморезистентности

Показатель ДТ-МРТ (Mean ± SD)	Осморезистентность		P
	<0,615 ед.аб. (n=52)	>0,615 ед.аб. (n=40)	
Средняя диффузия, MD (10⁻³ мм³/сек)			
НИБВ передних отделов лобной доли	0,00098 ± 0,00009	0,00103 ± 0,00009	0,05
Задние отделы поясной извилины	0,00093 ± 0,00009	0,00101 ± 0,00022	0,05
Передний отдел мозолистого тела	0,00081 ± 0,00014	0,00096 ± 0,00026	0,003
Задний отдел мозолистого тела	0,00089 ± 0,00018	0,00101 ± 0,00022	0,008
Радиальная диффузия, RD (10⁻³ мм³/сек)			
НИБВ задних отделов лобной доли	0,00081 ± 0,00013	0,00087 ± 0,00013	0,046
Задние отделы поясной извилины	0,00074 ± 0,00013	0,00084 ± 0,00024	0,032
Передний отдел мозолистого тела	0,00027 ± 0,00020	0,00046 ± 0,00032	0,003
Задний отдел мозолистого тела	0,00031 ± 0,00021	0,00043 ± 0,00027	0,035
Аксиальная диффузия, AD (10⁻³ мм³/сек)			
НИБВ передних отделов лобной доли	0,00129 ± 0,00011	0,00141 ± 0,00011	0,04
ГИБВ задних отделов лобной доли	0,00167 ± 0,00018	0,00185 ± 0,00015	0,005
Передний отдел мозолистого тела	0,00191 ± 0,00016	0,00203 ± 0,00029	0,02
Задний отдел мозолистого тела	0,00204 ± 0,00019	0,00219 ± 0,00022	0,003

Примечание: количественные показатели имеют нормальным тип распределения

Осморезистентность имела статистически значимую связь в передних отделах лобной доли с повышением MD и AD в области НИБВ, в задних отделах лобной доли с повышением RD в области НИБВ и AD в области ГИБВ; повышением MD и RD в задних отделах поясной извилины; повышением MD, RD и AD в переднем и заднем отделах мозолистого тела (рисунок 17).

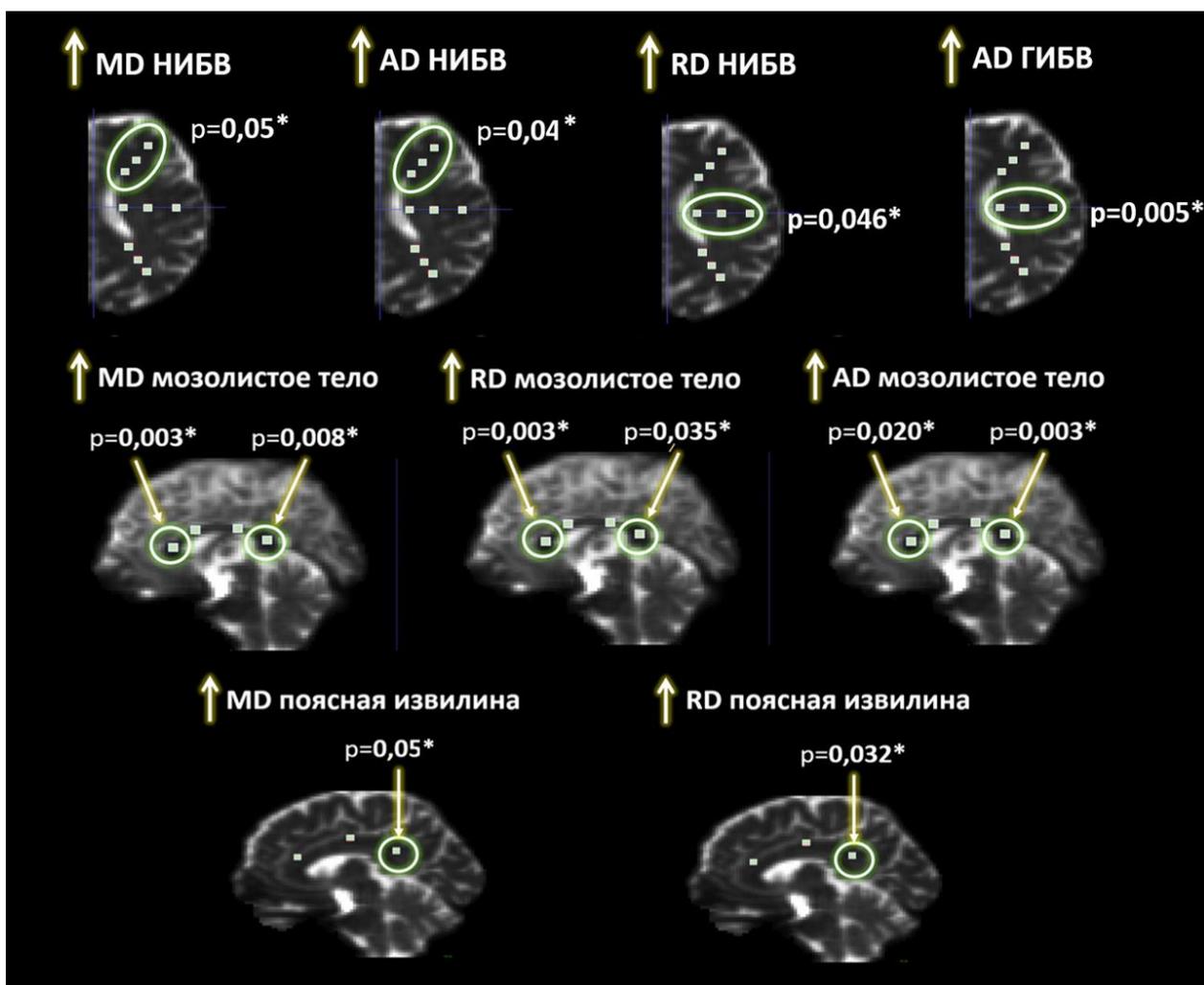


Рисунок 17 – Связь осморезистентности с микроструктурной целостностью вещества головного мозга по данным ДТ-МРТ

3.7. Связь соль-чувствительности и осморезистентности с проницаемостью ГЭБ

Для оценки проницаемости ГЭБ были рассчитаны следующие показатели: коэффициент проницаемости (K_{trans}), частичный объем плазмы (V_p), площадь под кривой (AUC) в НИБВ и ГИБВ, а также сером веществе полушарий головного мозга. Сопоставление исследованных показателей в основной и контрольной группах приведено в таблице 30.

Были получены достоверно более высокие значения частичного объема плазмы (V_p) и площади под кривой (AUC) в сером веществе и НИБВ полушарий головного мозга у пациентов с ЦМА по сравнению с лицами из контрольной группы.

Таблица 30 – Показатели проницаемости ГЭБ в основной и контрольной группах

Показатель (Me [Q25%; Q75%])	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=19)	p
Ktrans СВ (мин ⁻¹)**	0,0002 [0,0001; 0,0004]	0,0002 [0,0001; 0,0002]	0,204
Vp СВ **	1,28 [1,02; 1,65]	0,98 [0,81; 1,32]	0,035
AUC СВ*	0,0031 [0,0025; 0,0038]	0,0022 [0,0019; 0,0026]	<0,001
Ktrans НИБВ (мин ⁻¹)**	0,0001 [0; 0,0001]	0,0001 [0; 0,0001]	0,628
Vp НИБВ**	0,54 [0,41; 0,65]	0,42 [0,37; 0,48]	0,047
AUC НИБВ*	0,0013 [0,0011; 0,0015]	0,0010 [0,0009; 0,0012]	<0,001
Ktrans ГИБВ (мин ⁻¹)	0,0001 [0; 0,0001]	-	-
Vp ГИБВ	0,47 [0,33; 0,75]	-	-
AUC ГИБВ	0,0012 [0,0008; 0,0017]	-	-

Примечание: *количественные показатели с нормальным типом распределения;
** количественные показатели с ненормальным типом распределения.

Проводилось уточнение взаимосвязи показателей проницаемости ГЭБ по данным МРТ T1-ДК с соль-чувствительностью и осморезистентностью, результаты которого представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Взаимосвязь соль-чувствительности и осморезистентности с показателями проницаемости ГЭБ (корреляционный анализ Пирсона, в таблице приведены коэффициенты корреляций, p<0,05)

	Соль-чувствительность	Осморезистентность	Коэффициент осморезистентности
Ktrans СВ	0,173	-0,230	-0,174
Vp СВ	0,201	0,074	0,059
AUC СВ	0,309	0,140	0,091
Ktrans НИБВ	0,218	-0,174	-0,099
Vp НИБВ	0,216	0,050	0,042
AUC НИБВ	0,350	0,179	0,116
Ktrans ГИБВ	0,009	-0,278	-0,198
Vp ГИБВ	0,043	-0,122	-0,196
AUC ГИБВ	0,049	-0,092	-0,220

Соль-чувствительность показала статистически значимую взаимосвязь с повышенной проницаемостью ГЭБ по площади под кривой (AUC) в сером веществе ($R=0,309$) и НИБВ ($R=0,350$) полушарий головного мозга (рисунок 18). Осморезистентность не показала статистически значимой взаимосвязи с показателями проницаемости ГЭБ.

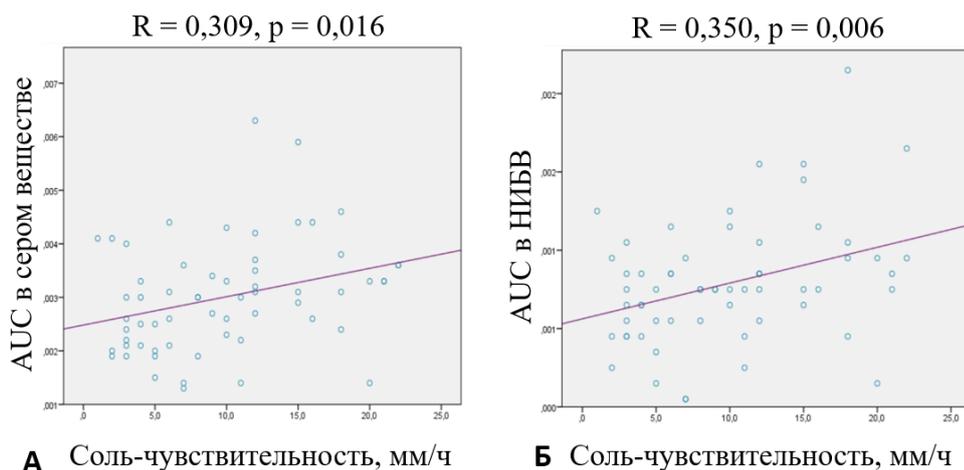


Рисунок 18 – Взаимосвязь соль-чувствительности с площадью под кривой (AUC) в сером веществе (А) и НИБВ (Б) полушарий головного мозга

3.8. Связь показателей гомеостаза натрия с показателями крови, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки

Проводилась оценка показателей крови, ассоциированных с повреждением сосудистой стенки, для последующего сопоставления с соль-чувствительностью, осморезистентностью, 20-НЕТЕ, натрием и показателями РААС. Содержание в крови исследуемых показателей в основной и контрольной группах, а также различия между исследуемыми группами приведены в таблице 32.

Статистические значимые различия между двумя группами были выявлены по уровням TGF- β 1 и TNF- α ($p=0,035$ и $p=0,028$, соответственно), которые были выше у пациентов с ЦМА, а также VEGF-A ($p=0,049$), который, напротив, был ниже у пациентов с ЦМА.

Таблица 32 – Показатели, ассоциированные с повреждением сосудистой стенки, в основной и контрольной группах

Показатель (Me [Q25%; Q75%])	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=19)	p
TGF-β1, нг/мл*	3,0 [2,4; 5,7]	2,6 [1,7; 3,5]	0,035
t-PA, нг/мл**	5,9 [1,3; 9,7]	3,8 [0,9; 7,5]	0,137
VEGF-A, пг/мл**	212 [98; 352]	320 [182; 420]	0,049
TNF-α, пг/мл**	30 [19,49]	22 [14; 28]	0,028
HIF-1α, нг/мл*	0,43 [0,34; 0,65]	0,55 [0,50; 0,65]	0,731

Примечание: *количественные показатели с нормальным типом распределения;
** количественные показатели с ненормальным типом распределения.

Результаты исследования взаимосвязи соль-чувствительности и осморезистентности с показателями, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки, представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Взаимосвязь соль-чувствительности и осморезистентности с показателями, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки (корреляционный анализ Пирсона, в таблице приведены коэффициенты корреляций, $p < 0,05$)

	Соль-чувствительность	Осморезистентность	Коэффициент осморезистентности
TGF-β	0,095	0,257	0,302
t-PA	0,241	0,032	0,118
VEGF-A	-0,235	-0,079	0,024
TNF-α	-0,030	0,191	0,204
HIF-1α	0,028	0,043	0,003

Соль-чувствительность показала статистически значимую взаимосвязь с t-PA ($R=0,241$) и VEGF-A ($R=-0,235$). Осморезистентность и коэффициент осморезистентности продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с TGF-β1 ($R=0,257$ и $R=0,302$, соответственно). Взаимосвязь соль-чувствительности и осморезистентности с t-PA, VEGF-A и TGF-β1 представлена на рисунке 19.

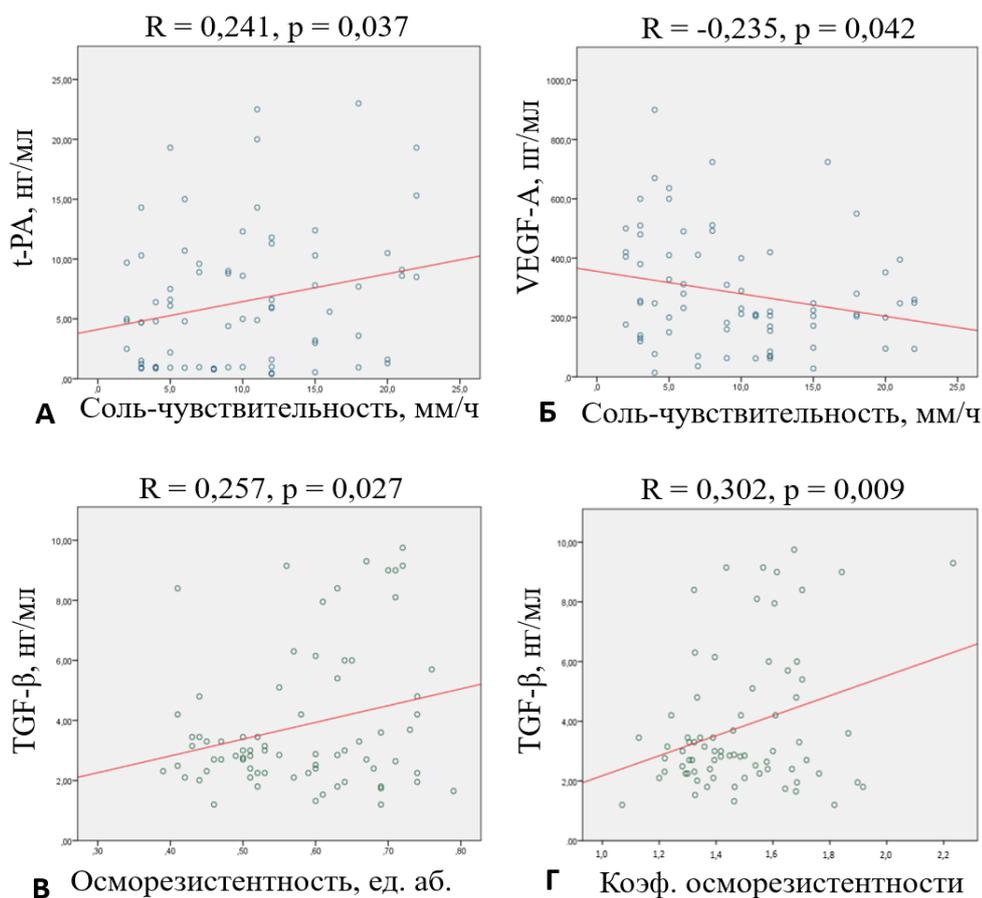


Рисунок 19 – Взаимосвязь соль-чувствительности с t-PA (А) и VEGF-A (Б) и осморезистентности и коэффициента осморезистентности с TGF-β1 (В и Г)

Результаты исследования взаимосвязи показателей РААС, 20-НЕТЕ и натрия с показателями, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки, представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Взаимосвязь показателей РААС, 20-НЕТЕ и натрия с показателями, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки (корреляционный анализ Пирсона, в таблице приведены коэффициенты корреляций, $p < 0,05$)

	Натрий	Ангиотензин-	Рениновая	Альдостерон	20-НЕТЕ
		активность	активность		
TGF-β	-0,074	-0,163	-0,136	0,159	-0,203
t-PA	-0,081	-0,011	0,077	-0,011	0,095
VEGF-A	-0,228	-0,037	0,046	0,050	0,079
TNF-α	-0,089	-0,024	0,145	0,093	0,057
HIF-1α	-0,091	-0,076	-0,050	-0,128	0,157

Статистически значимых взаимосвязей между показателями РААС, 20-НЕТЕ, натрием и показателями, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки, выявлено не было.

3.9. Связь потребления поваренной соли с показателями соль-чувствительности и осморезистентности

Полученные ранее по ROC-анализу значения соль-чувствительности и осморезистентности были использованы для разделения всех обследованных на лиц с результатами ниже и выше пороговых, результаты которого представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Характеристика обследуемых по соль-чувствительности и осморезистентности

Показатели	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=19)	p
Соль-чувствительность			
• <8,5 мм/ч	26 (35,6%)	14 (73,7%)	0,004
• >8,5 мм/ч	47 (64,4%)	5 (26,3%)	
Осморезистентность			
• <0,615 ед.аб.	35 (47,9%)	17 (89,5%)	0,001
• >0,615 ед.аб.	38 (52,1%)	2 (10,5%)	

В основной группе по сравнению с контролем статистически значимо чаще встречались пациенты с соль-чувствительностью >8,5 мм/ч (p=0,004) и осморезистентностью >0,615 ≈ 0,62 ед.аб. (p=0,001).

Проводилось сопоставление суммарного балла по опроснику потребления пищевой соли между обследованными, разделёнными по пороговым значениям соль-чувствительности и осморезистентности, для уточнения связи пищевого поведения с результатами лабораторных тестов (рисунок 20).

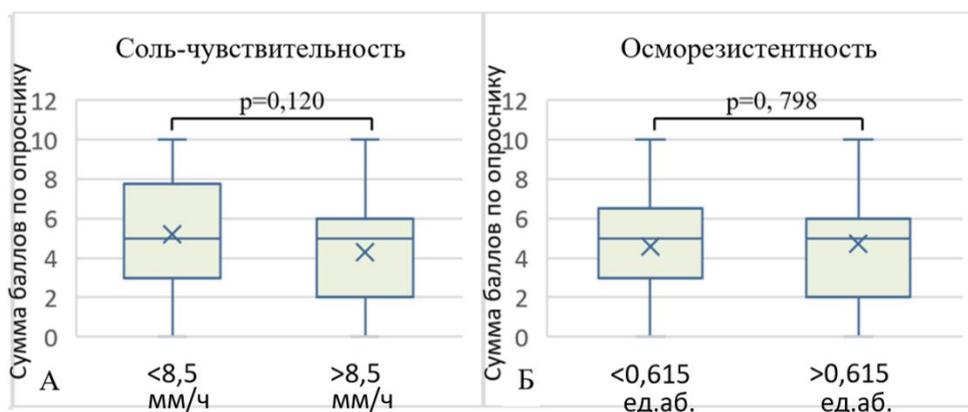


Рисунок 20 – Сопоставление баллов по опроснику потребления пищевой соли у обследуемых со значениями выше и ниже пороговых по тестам определения соль-чувствительности (А) и осморезистентности (Б) (*примечание:* количественные показатели имеют нормальным тип распределения)

Значимых различий в потреблении пищевой соли между обследуемыми со значениями выше и ниже пороговых по соль-чувствительности и осморезистентности выявлено не было.

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

Полученные пороговые значения соль-чувствительности и осморезистентности были использованы для оценки влияния данных показателей на тяжесть клинических проявлений у пациентов с ЦМА.

Связь соль-чувствительности и осморезистентности с нарушениями ходьбы, не связанными с гемипарезом, представлена в таблице 36.

Таблица 36 – 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%)	

Среди пациентов с соль-чувствительностью выше пороговых значений статистически значимо чаще встречались пациенты с выраженными нарушениями ходьбы, не связанными с гемипарезом ($p=0,029$). По осморезистентности значимых различий по нарушениям ходьбы, не связанным с гемипарезом, выявлено не было.

Взаимосвязь соль-чувствительности и осморезистентности с когнитивными нарушениями по данным Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) и психоэмоциональными расстройствами по данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД) представлена в таблице 37.

Таблица 37 – Взаимосвязь соль-чувствительности и осморезистентности с когнитивными нарушениями и психоэмоциональными расстройствами (корреляционный анализ Пирсона, в таблице приведены коэффициенты корреляций, $p<0,05$)

	Соль-чувствительность	Осморезистентность
MoCA	-0,178	-0,243
ГШТД: депрессия	0,147	0,250
ГШТД: тревога	0,112	0,155

Показана взаимосвязь осморезистентности с когнитивными нарушениями ($R=-0,243$) и депрессией ($R=0,250$) (рисунок 21).

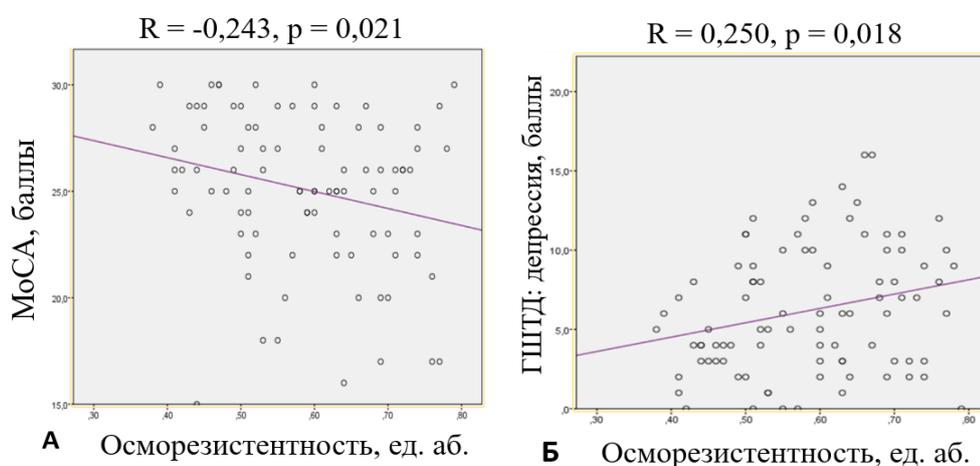


Рисунок 21 – Взаимосвязь осморезистентности с когнитивными нарушениями (А) и депрессией (Б)

3.11. Клинические примеры использования тестов соль-чувствительности и осморезистентности в предикции развития ЦМА

Клиническое наблюдение №1.

Пациент К., 62 лет, находился на обследовании и лечении в 3 неврологическом отделении Научного центра неврологии с 19.10.2017 по 02.11.2017.

Жалобы при поступлении: на слабость в левых конечностях, неустойчивость при ходьбе, замедленность движений, снижение памяти и внимания, трудности при засыпании.

Анамнез заболевания. Со слов больного и его родственников, в 2016 году перенес нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии с развитием онемения и слабости в левых конечностях с последующим практически полным восстановлением (мед. документация не предоставлена). После чего отметил появление неустойчивости при ходьбе, уволился с работы. Стал отмечать повышение цифр АД максимально до 170/90 мм рт. ст., амбулаторно терапевтом назначена гипотензивная терапия. В последующем присоединились снижение памяти и внимания, которые постепенно прогрессировали. В августе 2017 года повторно развилась слабость в левых конечностях, госпитализирован в стационар по месту жительства (г. Красногорск), где состояние было расценено как «Повторное нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии». При КТ головного мозга – атрофические изменения коры, лакуны в обоих полушариях головного мозга. ДС МАГ – атеросклероз, гемодинамически незначимые стенозы. ЭХО-КГ – без значимой патологии. На фоне проведенного курса нейрометаболической терапии отметил увеличение мышечной силы в паретичных конечностях, однако сохранялось нарушение походки. При МРТ головного мозга от октября 2017 года выявлены множественные лакуны в обоих полушариях головного мозга, распространенная ГИБВ, соответствующая 3 стадии по шкале

Fazekas. В октябре 2017 года впервые госпитализирован в 3 н.о. ФГБНУ НЦН в рамках исследования по теме "Многоочаговое поражение головного мозга".

Сопутствующие и перенесенные заболевания. Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени, риск ССО 4. Хронический панкреатит. На момент поступления принимал эналаприл 10 мг 2 раза в день, бисопролол 5 мг утром, аторвастатин 40 мг вечером, тромбо асс 50 мг вечером.

Неврологический статус. Сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Ориентирован в месте, времени, собственной личности верно. Замедлен темп речи и мышления, на вопросы отвечает с задержкой. Снижены память на текущие события и концентрация внимания. Поля зрения не изменены. Глазные щели, зрачки равные. Фотореакции живые. Объем движений глазных яблок полный. Чувствительность на лице не нарушена. Легкая сглаженность левой носогубной складки. Слух не снижен. Нистагма нет. Мягкое небо симметрично, при фонации сокращается удовлетворительно, глоточный рефлекс повышен. Легкая дизартрия, периодически поперхивается при приеме пищи. Язык слегка девирует влево. Симптом Маринеску-Радовичи с двух сторон. Сила мышц конечностей достаточная. Сухожильные рефлексы повышены, $S > D$. Симптомы Россолимо-Вендеровича, Бабинского с двух сторон. Мышечный тонус изменен по экстрапирамидному типу в руках, по смешанному типу в ногах. Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности нет. В пробе Ромберга неустойчив. Динамические координаторные пробы выполняет с легким интенционным тремором, больше слева. Походка замедленная, снижены высота и длина шага. Тазовые функции не нарушены.

Изменения ходьбы пациента согласно оригинальной шкале оценки нарушений ходьбы при ЦМА соответствует выраженным нарушениям 3Б степени (лобно-подкорковый тип).

Монреальская шкала оценки когнитивных нарушений (MoCA) – 17 баллов, социальная адаптация частично нарушена – готовит еду и помогает принимать лекарства супруга, на улицу практически не выходит, круг интересов резко сужен.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД): тревога – 3 балла (норма), депрессия – 6 баллов (норма).

Результаты дополнительных методов обследования:

Консультация психолога: на фоне аспонтанности, снижения эмоционально-волевого компонента активного произвольного внимания у пациента объективно выявлены умеренно-выраженные нарушения высших психических функций.

Консультация логопеда: дизартрия легкой степени выраженности, дисфагия.

В общем анализе крови: СОЭ – **28** мм/час, в остальном без особенностей. *В биохимическом анализе крови:* холестерин – **7,8** ммоль/л (норма – 3,6-5,2 ммоль/л), мочевины – **10,78** ммоль/л (норма – 1,7-8,3 ммоль/л), в остальном без особенностей. *В коагулограмме:* фибриноген – **4,9** г/л (норма – 2,2-4,0 г/л), в остальном без особенностей. *Общий анализ мочи* – норма.

Дуплексное сканирование ветвей дуги аорты. Негрубые проявления атеросклероза в виде гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек, стенозы: справа в общей сонной артерии 15-20%, подключичной артерии 20-25%; слева в общей сонной артерии 15-20%, внутренней сонной артерии 20-25%. Гемодинамически незначимые деформации хода обеих общих и внутренних сонных артерий, а также обеих позвоночных артерий в сегментах V1 и V2. Показатели линейной скорости кровотока в исследованных артериях в пределах возрастной нормы без значимой асимметрии сторон.

Суточное мониторирование АД (на фоне эналаприла 10 мг 2 раза в день, бисопролола 5 мг утром). Дневные часы: среднее САД – 127 мм рт.ст., среднее ДАД – 79 мм рт.ст., наибольшее САД – 151 мм рт.ст., наибольшее ДАД – 89 мм рт.ст., ИП нагрузкой повышенным САД – 3,7 мм рт.ст./ч, ИП нагрузкой повышенным ДАД – 0, ИВ нагрузкой повышенным САД – 5,4%, ИВ нагрузкой повышенным ДАД – 0. Ночные часы: среднее САД – 118 мм рт.ст., среднее ДАД – 69 мм рт.ст., наибольшее САД – 131 мм рт.ст., наибольшее ДАД – 83 мм рт.ст., ИП нагрузкой повышенным САД – 7 мм рт.ст./ч, ИП нагрузкой повышенным ДАД – 22 мм рт.ст./ч, ИВ нагрузкой повышенным САД – 35,2%, ИВ нагрузкой

повышенным ДАД – 47,5%. Степень ночного снижения САД – недостаточная (non-dipper), степень ночного снижения ДАД – физиологическая (dipper).

МРТ головного мозга (рисунок 22): в перивентрикулярных и глубоких отделах белого вещества обоих полушарий большого мозга определяются диффузные симметричные зоны повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2 и FLAIR (ГИБВ 3 стадии по шкале Fazecas). В глубоком белом веществе полушарий большого мозга определяются множественные небольшие полости (до 15 мм), заполненные ликвором, окруженные гиперинтенсивным ободком в режиме FLAIR (лакуны). В проекции подкорковых структурах и субкортикальных отделах белого вещества полушарий головного мозга определяются множественные небольшие очаги пониженной интенсивности МР-сигнала в режиме SWI (микрорровоизлияния). В семиовальных центрах и подкорковых структурах визуализируются расширенные периваскулярные пространства максимально до 3 мм в диаметре. Боковые желудочки мозга симметрично расширены. Остальные отделы ликворосодержащего пространства в пределах возрастной нормы.

Оценка гомеостаза натрия:

Суммарный балл по опроснику потребления соли – 8.

Соль-чувствительность – **12 мм/ч.** (норма <8,5 мм/ч)

Осморезистентность – **0,69 ед. аб.** (норма <0,62 ед. аб.)

Вероятность развития ЦМА:

$$1 - P = 1 - \frac{1}{1 + 2,718^{-(6,306 + (-0,251 \times 12) + (-9,833 \times 0,69))}} = 0,97 \text{ (норма } 1 - P < 0,62).$$

Заключение: вероятность развития ЦМА высокая.

Обсуждение: у больного с АГ 2 степени, высокими соль-чувствительностью и осморезистентностью в соответствии с предиктивной моделью ЦМА выявлена высокая вероятность ее развития. В данном наблюдении это подтверждается выявлением МРТ-признаков и развернутой клинической картины ЦМА.

Клиническое наблюдение №2.

Пациентка Л., 64 лет, находилась на обследовании и лечении в 3 неврологическом отделении Научного центра неврологии с 24.04.2018 по 04.05.2018 с диагнозом «Остеохондроз шейного отдела позвоночника, болевой мышечно-тонический синдром. Артериальная гипертензия 2 степени».

Жалобы при поступлении: на болезненность, чувство напряжения в шее.

Анамнез заболевания. В течение многих лет беспокоят боли в шейно-воротниковой области. В течение многих лет также страдает АГ с максимальным подъемом цифр АД до 170/90 мм рт.ст., эпизодически беспокоит учащенное сердцебиение, сопровождающееся несистемным головокружением, тяжестью в голове.

Сопутствующие и перенесенные заболевания. Микроаденома гипофиза без клинических признаков гормональной активности. Остеопения. Недостаток витамина D. Вторичный гиперпаратиреоз. В 1995 г. перенесла резекцию яичника в связи с кистой. На момент поступления принимала метопролол 50 мг утром, гипосарт (кандесартан) 4 мг вечером, тевастор (розувастатин) 10 мг вечером, кардиомагнил 75 мг утром, тералиджен 5 мг 1/2 таб утром и вечером, холекальциферол и препараты кальция.

В неврологическом статусе. Сознание ясное. Правильно ориентирована в месте, времени и собственной личности. Менингеальных знаков нет. Поля зрения не нарушены. Глазные щели, зрачки равные. Объем движений глазных яблок полный. Чувствительность на лице сохранена. Лицо симметрично в покое и при выполнении мимических проб. Слух не снижен. Нистагма нет. Бульбарных нарушений нет. Язык при выведении из полости рта по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Глубокие рефлексy живые, равные. Патологических кистевых и стопных знаков нет. Чувствительных нарушений нет. В пробе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Походка не изменена. Тазовых нарушений нет. *Локально:* болезненность при пальпации затылочных мышц, паравертебральных мышц на шейном уровне, верхней порции трапецевидных мышц с двух сторон.

Монреальская шкала оценки когнитивных нарушений (MoCA) – 30 баллов.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД): тревога – 10 баллов (субклинически выраженная), депрессия – 5 баллов (норма).

Результаты дополнительных методов исследований:

В общем анализе крови – без отклонений. В биохимическом анализе крови: АЛТ – **44** ед/л (норма <33 Ед/л), АСТ – **39** ед/л (норма <33 Ед/л), холестерин – **5,7** ммоль/л (норма – 3,6-5,2 ммоль/л), в остальном без особенностей. *Коагулограмма – норма. Общий анализ мочи – норма.*

Дуплексное сканирование ветвей дуги аорты. Негрубые проявления атеросклероза в виде локального утолщения до 1,2 мм комплекса интима-медиа в бифуркации обеих общих сонных артерий и гемодинамически незначимой атеросклеротической бляшки в устье правой подключичной артерии (стеноз 20%). Гемодинамически незначимые деформации хода правой общей сонной артерии и обеих внутренних сонных артерий, а также обеих позвоночных артерий в сегментах V1 и V2. Показатели линейной скорости кровотока в исследованных артериях в пределах возрастной нормы без значимой асимметрии сторон.

Суточное мониторирование АД (на фоне кандесартана 4 мг вечером, метопролола 50 мг утром). Дневные часы: среднее САД – 117 мм рт.ст., среднее ДАД – 74 мм рт.ст., наибольшее САД – 134 мм рт.ст., наибольшее ДАД – 92 мм рт.ст., ИП нагрузкой повышенным САД – 0, ИП нагрузкой повышенным ДАД – 0,2 мм рт.ст./ч, ИВ нагрузкой повышенным САД – 0, ИВ нагрузкой повышенным ДАД – 0,8%. Ночные часы: среднее САД – 116 мм рт.ст., среднее – ДАД 68 мм рт.ст., наибольшее САД – 113 мм рт.ст., наибольшее ДАД – 64 мм рт.ст., наименьшее САД – 125 мм рт.ст., наименьшее ДАД – 73 мм рт.ст. ИП нагрузкой повышенным САД – 0, ИП нагрузкой повышенным ДАД – 1,8 мм рт.ст./ч, ИВ нагрузкой повышенным САД – 7,5%, ИВ нагрузкой повышенным ДАД – 13,8%. Степень ночного снижения САД – недостаточная (non-dipper), степень ночного снижения ДАД – физиологическая (dipper).

MPT головного мозга (рисунок 22): патологических изменений интенсивности МР-сигнала в веществе головного мозга не выявлено. Желудочки

мозга обычных размеров, все отделы ликворосодержащего пространства в пределах возрастной нормы. Структура гипофиза неоднородная за счет небольшого участка с четкими контурами в правой половине аденогипофиза гипоинтенсивного МР-сигнала в режиме Т1, гиперинтенсивного в Т2, размерами 0,4x0,3 см, контуры гипофиза ровные (признаки микроаденомы гипофиза).

Оценка гомеостаза натрия:

Суммарный балл по опроснику потребления соли – 5.

Соль-чувствительность – 3 мм/ч (норма <8,5 мм/ч)

Осморезистентность – 0,52 ед. аб. (норма <0,62 ед.аб.)

Вероятности развития ЦМА:

$$1 - P = 1 - \frac{1}{1 + 2,718^{-(6,306 + (-0,251 \times 3) + (-9,833 \times 0,52))}} = 0,4 \text{ (норма } 1 - P < 0,62)$$

Заключение: вероятность развития ЦМА низкая.

Обсуждение: у больной с АГ 2 степени, низкими соль-чувствительностью и осморезистентностью в соответствии с предиктивной моделью ЦМА выявлена низкая вероятность ее развития. В данном наблюдении это подтверждается отсутствием МРТ-признаков и клинических проявлений ЦМА.

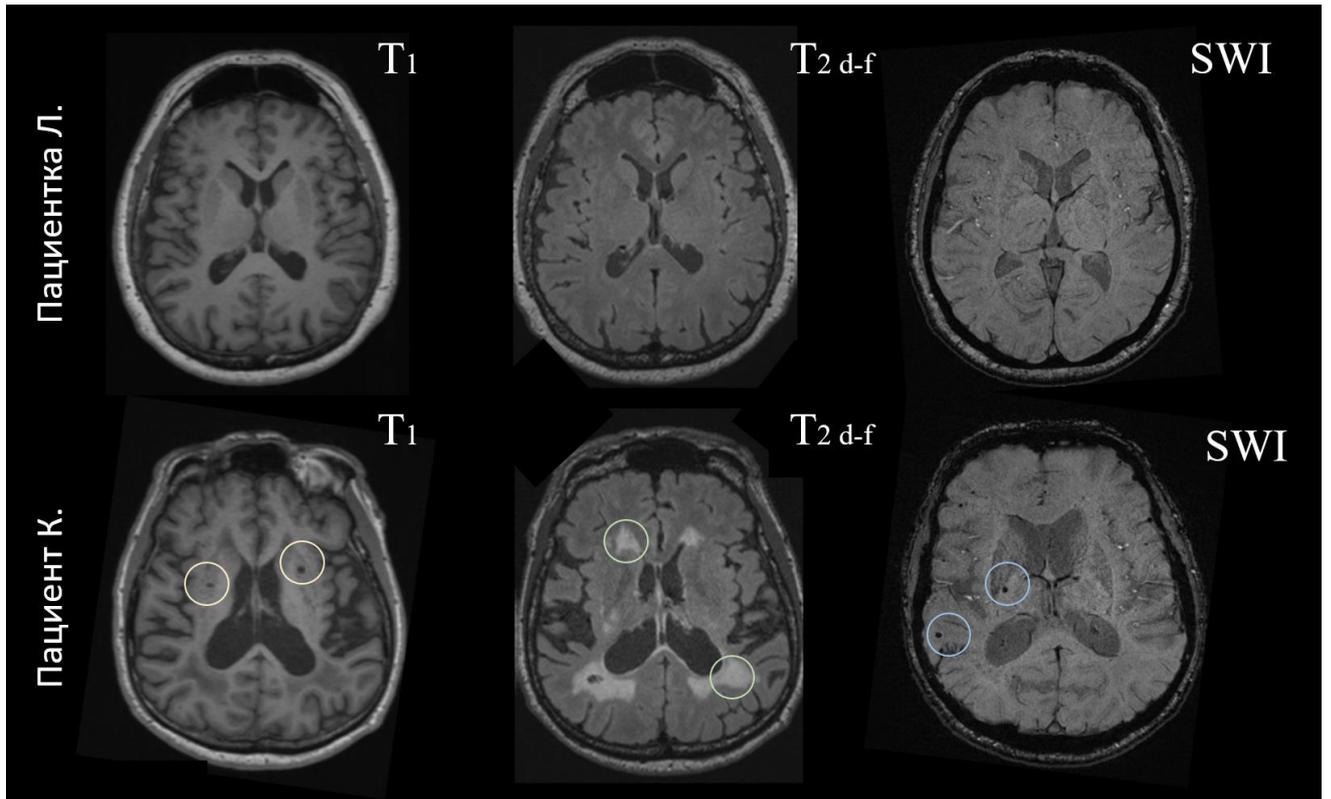


Рисунок 22 – МРТ головного мозга пациентки Л. и пациента К. (аксиальные срезы, режимы – T1, T2d-f и SWI): желтыми кружками выделены лакуны, зелеными – ГИБВ, голубыми – микрокровоизлияния

ОБСУЖДЕНИЕ

ЦМА, ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является одной из актуальных проблем современной неврологии. Это обусловлено ее ведущей ролью в развитии ишемических инсультов и когнитивных нарушений (Norrving B., 2008; Gorelick P. et al., 2011; Kim B. J., Kim J. S., 2014; Azarpazhooh M. R. et al., 2018).

Целью данного исследования было уточнение роли в развитии ЦМА нарушений гомеостаза натрия как потенциального фактора риска.

Главным фактором риска развития возраст-зависимой ЦМА является АГ (Калашникова Л. А., 1983; Максимова М. Ю., 2002; Гераскина Л. А., 2008; Гулевская Т. С., Моргунов В. А., 2009; Парфенов В. А., 2016; Pantoni L., 2010; Debette S., Markus H. S., 2010; LADIS Study Group et al., 2011). Однако результаты исследований, указывающих на невозможность прогноза течения ЦМА при контроле АГ, а также не снижающаяся частота когнитивных расстройств вследствие ЦМА в популяции, несмотря на успехи в лечении АГ, обосновывают поиск иных дополнительных факторов риска развития ЦМА (Tzourio C. et al., 2003; Dufouil C. et al., 2005; Sachdev P. et al., 2007; Williamson J. D. et al., 2019).

Выбор нарушений гомеостаза натрия в качестве потенциального фактора риска развития ЦМА обусловлен хорошо известной ролью натрия в развитии самой АГ, наличием ее соль-чувствительных вариантов, а также установленной в недавних эпидемиологических исследованиях самостоятельной ролью гипернатриемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений (Weinberger M. H., 2002; World Health Organization. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children, 2012). Среди показателей гомеостаза натрия были выделены те из них, которые ранее продемонстрировали связь с установленными механизмами развития ЦМА – эндотелиальной дисфункцией с повышением проницаемости ГЭБ, артериальной жесткостью (Rosenberg G. et al., 2016; Wardlaw J. M. et al., 2017). Были проанализированы потенциальные модели для определения индивидуальной чувствительности к нарушениям гомеостаза натрия. Таким образом, были отобраны показатели РААС, 20-НЕТЕ и тесты определения на эритроцитарных

моделях соль-чувствительности, отражающей буферную емкость гликокаликса, и осморезистентности, связанной с функцией натриевых транспортеров клеточных мембран. Исследованные показатели были сопоставлены с характеристиками АГ, диагностическими МРТ-признаками ЦМА, механизмами поражения головного мозга и показателями, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки. Среди механизмов поражения головного мозга при ЦМА оценивались проницаемость ГЭБ с помощью МРТ T1-ДК и изменения микроструктуры вещества головного мозга по данным ДТ-МРТ.

В диссертационной работе был использован строгий отбор пациентов по международным стандартам МРТ-диагностики ЦМА при старении и нейродегенерации (Wardlaw J. M. et al., 2013). Были включены пациенты с типичными клиническими и нейровизуализационными проявлениями ЦМА.

Включение в исследование пациентов в возрасте 46-70 лет позволило с большей долей вероятности исключить связь ЦМА с наследственной и нейродегенеративной патологией (Pantoni L., 2014; Albert M. S., 2011; McKhann G. M., 2011). Учитывая значимый вклад атеросклероза в поражение вещества головного мозга, которое может в ряде случаев иметь сходные с ЦМА проявления, были исключены пациенты с атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы $\geq 50\%$ (Гулевская Т. С., Моргунов В. А., 2009).

Среди исследованных сосудистых факторов риска была выявлена приоритетная значимость АГ, что подтверждает на данной выборке признание ее главным фактором риска ЦМА (Калашникова Л. А., 1983; Максимова М. Ю., 2002; Гераскина Л. А., 2008; Гулевская Т. С., Моргунов В. А., 2009; Парфенов В. А., 2016; DeBette S., Markus H. S., 2010; Pantoni L., 2010; LADIS Study Group et al., 2011). Исследуемая нами группа значительно отличалась от контроля и по встречаемости СД 2 типа, связь которого с клиническими проявлениями ЦМА установлена в недавнем исследовании (Pinter D. et al., 2017).

Для ЦМА было характерно наличие АГ 3 степени с кризовым течением. Это соответствует результатам ранее проведенных исследований о связи тяжести АГ с выраженностью поражения головного мозга при ЦМА (Гераскина Л. А., 2008;

Гулевская Т. С., Моргунов В. А., 2009). Однако в исследованной группе присутствовали больные с АГ 1-2 степени и без АГ, указывая на значимость и иных факторов риска в развитии ЦМА. Наличие среди контроля лиц с АГ 1-2 степени также подтверждает правомерность данного заключения.

Всем пациентам было проведено СМАД с определением показателей гипертензивной нагрузки и вариабельности АД отдельно в дневные и ночные часы. Ранними исследованиями установлено, что СМАД является ценным методом оценки особенностей АГ, влияющих на развитие ЦМА (Кулов Б. Б., Калашникова Л. А., 2003; Гераскина Л. А. и др., 2006; Henskens L. H. et al., 2009). В ранних же исследованиях указывалось на неоднозначность роли АД при ЦМА, было показано значение САД в развитии лакунарных инфарктов (Гераскина Л.А. и др., 2006), а также значение ДАД в развитии болезни Бинсвангера (Кулов Б. Б., Калашникова Л. А., 2003). В настоящем исследовании оценка результатов СМАД продемонстрировала повышение средних значений ДАД в дневное время и САД в ночное время, а также гипертензивной нагрузки САД и ДАД в ночное время у пациентов с ЦМА, что может свидетельствовать о роли недостаточного контроля ночной АГ в развитии ЦМА.

Показатели гомеостаза натрия у пациентов с ЦМА

В данном исследовании показатели РААС были схожими в основной и контрольной группах, что, вероятно, обусловлено присутствием пациентов с АГ в обеих группах, а также отсутствием среди обследуемых пациентов с вторичной АГ на фоне первичного гиперальдостеронизма.

Для оценки соль-чувствительности выбрана методика, предложенная Oberleithner H. (2013), которая позволяет по скорости оседания эритроцитов в бесплазменной среде с изотоническими растворами хлорида натрия делать выводы о состоянии буферной емкости гликокаликса, представляющего собой наиболее адекватную меру чувствительности организма к гипернатриемии (Oberleithner H., Wilhelmi M., 2013; Oberleithner H., 2015). Было использовано два

разведения, а также коэффициент соль-чувствительности, рассчитанный по отношению показателей в этих двух разведениях.

Показатели соль-чувствительности в обоих разведениях имели более высокие значения у пациентов с ЦМА в сравнении с лицами из контрольной группы, в то время как коэффициент соль-чувствительности, используемый в оригинальной методике, данной разницы не показал. Это может быть обусловлено методическими особенностями. В исходной методике использовались специализированные буферные среды, такие как 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота и альбумин, которые обеспечивают более медленное осаждение форменных элементов в бесплазменной среде, за счет чего разница в скорости оседания эритроцитов в растворах разной концентрации хлорида натрия становится больше, а чувствительность коэффициента к оцениваемым биологическим процессам, вероятно, возрастает. Однако целью данной работы было создание максимально простых в воспроизведении тестов для использования в клинической практике, что инициировало модификацию оригинальной методики с использованием широкодоступной сахарозы со схожими функциональными свойствами.

Так как оба теста на соль-чувствительность, в меньшем и большем разведениях, продемонстрировали связь с ЦМА, использовался тот из них, который показал большую прогностическую ценность в отношении развития данной патологии по ROC-анализу.

Для оценки функционирования натриевых транспортеров клеточных мембран использована классическая методика определения осмотической резистентности по гемолизу эритроцитов в гипотонических растворах со снижающимися концентрациями хлорида натрия с оценкой его выраженности по интенсивности поглощения (абсорбции) света на фотоэлектроколориметре (Меньшиков В. В., 1987). Оценивались минимальная и максимальная осморезистентность, а также их отношение в виде коэффициента осморезистентности.

Минимальная осморезистентность была выше у пациентов с ЦМА в сравнении с лицами из контрольной группы, в то время как максимальная осморезистентность не показала значимых различий между исследуемыми группами, что объясняется методическими особенностями теста – измерение данного показателя производится в пробирке с концентрацией хлорида натрия 0,1%, где гемолиз происходит у абсолютного большинства людей. В связи с чем дополнительно использовали коэффициент осморезистентности, который отражает не просто различия в интенсивности гемолиза эритроцитов между обследуемыми, но позволяет оценить выраженность распада данных форменных элементов в иницирующей фазе по отношению к конечной точке у каждого обследуемого.

Механизм повышения осморезистентности при ЦМА очевидно сходен с таковым при серповидно-клеточной анемии, в основе которого лежит повышенная активность Na^+/K^+ -АТФазы, что ведет к дегидратации эритроцитов (Guy R. B. et al., 1973; Izumo H. et al., 1987). В связи с этим для лизиса эритроцитов, помещенных в гипотонический раствор, требуется большее количество воды, что может свидетельствовать о вероятном повышении ригидности клеточных мембран при ЦМА.

Корреляционный анализ показал, что соль-чувствительность, осморезистентность, показатели РААС, 20-НЕТЕ и натрий не были связаны между собой, что указывает на их разные биологические функции в организме и обосновывает уточнение роли каждого из них в развитии ЦМА и АГ.

Связь АГ с показателями гомеостаза натрия и микроструктурой вещества головного мозга

Для уточнения влияния гомеостаза натрия на особенности АГ, были оценены как ее анамнестические характеристики – степень, возраст начала, длительность, наличие кризов и число принимаемых гипотензивных препаратов, так и инструментальные – результаты СМАД.

Показатели РААС не показали связи с характеристиками АГ, что может быть обусловлено тем, что в данном исследовании все пациенты с АГ, как в основной, так и в контрольной группах, имели в схеме гипотензивной терапии ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, которые имеют непосредственное влияние на уровень показателей РААС в крови.

20-НЕТЕ, являющаяся одним из основных регуляторов гомеостаза натрия в почках, имела связь у пациентов с ЦМА с частыми гипертоническими кризами. Механизмы влияния данного метаболита на гомеостаз натрия и изменение сосудистой реактивности, согласно литературным данным, включают множество звеньев (Yu M. et al., 2007; Williams J. M. et al., 2010; Wu C. C. et al., 2014; Dunn K. et al., 2015), что может объяснять отсутствие связи с поражением вещества головного мозга при ЦМА в данном исследовании. На основе 20-НЕТЕ в настоящее время синтезируется новый класс антигипертензивных препаратов, которые могут быть наиболее перспективны для лечения АГ у пациентов с ЦМА. При сопоставлении с данными СМАД показана связь 20-НЕТЕ с гипертонической нагрузкой САД и в меньшей степени ДАД в течение ночи, что может свидетельствовать о первостепенной значимости ночной АГ у пациентов с ЦМА.

Соль-чувствительность была связана с АГ 3 степени и частыми гипертоническими кризами. Данные особенности АГ преобладали в основной группе по сравнению с контролем. При сопоставлении с результатами СМАД была выявлена взаимосвязь соль-чувствительности с показателями ДАД в течение ночи и в меньшей степени с показателями САД в течение дня. Последнее идет в разрез с литературными данными, согласно которым соль-чувствительность связана в большей степени с повышением САД (Castiglioni P. et al., 2011). Данное несоответствие может лежать в основе выборки обследуемых – ранее поиск маркеров соль-чувствительности среди показателей СМАД у пациентов с ЦМА не проводился.

При оценке роли особенностей АГ в поражении головного мозга ДАД и его вариабельность продемонстрировали большой вклад в формирование ГИБВ

юкстакортикальных отделов лобной доли головного мозга. Изменения диффузионных метрик включали повышение средней, радиальной и аксиальной диффузии в области ГИБВ, что свидетельствует об увеличении свободной воды и первичности процессов демиелинизации при ЦМА. Это подтверждает результаты ранее проведенных исследований Добрыниной Л. А. и соавторов (2016), где у больных с нелеченой впервые диагностированной АГ было выявлено увеличение средней диффузии (по измеряемому коэффициенту диффузии) в областях ГИБВ и НИБВ лобных отделов полушарий головного мозга (Добрынина Л. А. и др., 2016). Авторами было сделано предположение о значимости в развитии ЦМА вазогенного отека вследствие повышенной проницаемости ГЭБ (Добрынина Л. А. и др., 2016). Объяснением этого могут служить экспериментальные данные о срыве реакции ауторегуляции мозгового кровотока с повышением проницаемости ГЭБ, периваскулярным выходом плазмы и последующим нисходящим пропитыванием белого вещества (Ганнушкина И. В., Лебедева Н. В., 1987). Авторами исследования сделано предположение, что формирование ГИБВ в юкстакортикальных отделах полушарий головного мозга у больных с диастолической АГ может быть обусловлено венозным полнокровием (Добрынина Л. А. и др., 2019). Подтверждением данного предположения являются преимущественно ночная диастолическая АГ, особенности ночной веноциркуляция, замедление венозного кровотока у больных с ЦМА (Добрынина Л. А. и др., 2019).

Полученные данные свидетельствует об особой роли ДАД и его вариабельности в поражении головного мозга у пациентов с соль-чувствительной формой АГ. Можно предполагать, что антигипертензивная терапия современными препаратами привела к снижению диапазона ауторегуляции кровотока, а также, имея большее влияние на САД, привела к относительному повышению ДАД. В данных условиях, учитывая более значимый вклад ДАД в формирование среднего АД $((2 \times \text{ДАД} + \text{САД}) / 3)$ и его вариабельность (Tagami T. et al., 2017), создаются более благоприятные условия для срыва реакции

ауторегуляции мозгового кровотока с развитием вазогенного отека (Добрынина Л. А. и др., 2019).

Стоит отметить, что именно с ДАД также связывают повышенное периферическое сопротивление, которое характерно для соль-чувствительных пациентов (Gates P. E. et al., 2004; Franklin S., 2006).

Осморезистентность не показала взаимосвязи с характеристиками АГ, как анамнестическими, так и по результатам СМАД, что свидетельствует в пользу иных, не связанных с повышением АД, механизмов реализации патологического действия изучаемого показателя на поражение головного мозга у пациентов с ЦМА.

Связь показателей нарушения гомеостаза натрия с МРТ-признаками ЦМА и их прогностическая способность в отношении развития ЦМА

В последние два года были опубликованы два исследования, принадлежащие одной группе авторов, посвященные изучению связи нарушений гомеостаза натрия с развитием ЦМА, в частности, потребления пищевой соли с такими МРТ-признаками ЦМА, как ГИБВ, лакунарные инфаркты и микрокровоизлияния, а также повышения проницаемости ГЭБ прогрессивно концентрации натрия в плазме крови (Heye A. K. et al., 2016; Makin S. et al., 2017). В проведенном исследовании различий по концентрации натрия, а также его взаимосвязей с МРТ-признаками ЦМА и показателями, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки, выявлено не было. Отсутствие значимых различий и взаимосвязей, вероятно, обусловлено малой выборкой группы для оценки такого показателя со строгими нормативами как натрий. Показатели РААС и 20-НЕТЕ также не продемонстрировали связь с МРТ-признаками ЦМА.

Проведенные лабораторные тесты показали связь соль-чувствительности и осморезистентности с основным МРТ-признаком ЦМА – ГИБВ. Для осморезистентности, кроме связи с ГИБВ, также показана взаимосвязь с расширенными периваскулярными пространствами. Эта особенность, вероятно, объясняется локализацией расположения Na^+/K^+ -АТФазы (Benarroch E. E., 2012;

Lykke K. et al., 2019). Данный транспортер располагается на поверхности эндотелиоцитов, обращенной к поверхности головного мозга, что создает однонаправленный ток натрия из сосудистого русла через ГЭБ в центральную нервную систему (Benarroch E. E., 2012; Lykke K. et al., 2019). Выявленные закономерности согласуются с признанием расширения периваскулярных пространств признаком нарушения дренажа межклеточной жидкости в головном мозге вследствие повышения проницаемости ГЭБ, приводящего к формированию персистирующего отека (Kwee R. M., Kwee T. C., 2007; Weller R. O. et al., 2015).

Соль-чувствительность и осморезистентность, показавшие свою связь с МРТ-признаками ЦМА, были использованы для оценки возможности прогнозирования развития ЦМА. С помощью бинарной логистической регрессии была построена модель, которая продемонстрировала возможность предикции развития ЦМА по наличию каждого признака в отдельности, но с большей достоверностью (чувствительность – 88%, специфичность – 68%) при одновременном использовании обоих параметров (соль-чувствительности и осморезистентности). С помощью последующего ROC-анализа были выделены пороговые значения лабораторных тестов. Согласно полученным результатам, пациентов с показателями соль-чувствительности $>8,5$ мм/ч и осморезистентности $>0,62$ ед. аб. следует относить к группе риска развития ЦМА.

***Связь показателей гомеостаза натрия с проницаемостью ГЭБ,
микроструктурной целостностью вещества головного мозга
и показателями, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки***

Показатели гомеостаза натрия были сопоставлены с показателями проницаемости ГЭБ по данным МРТ T1-ДК и показателями, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки. Для показателей РААС, 20-НЕТЕ и натрия значимых взаимосвязей выявлено не было.

Согласно данным МРТ T1-ДК показано влияние повышения соль-чувствительности на проницаемость ГЭБ в НИБВ полушарий головного мозга, что может способствовать развитию ГИБВ, а также в сером веществе полушарий

головного мозга, что может свидетельствовать как о срыве реакции ауторегуляции сосудов с формированием вазогенного отека в коре головного мозга (Ганнушкина И. В., Лебедева Н. В., 1987), так и быть следствием венозного полнокровия (Добрынина Л. А. и др., 2019). В ранее упомянутом исследовании Heue A. K. и соавторов (2016) было показано повышение проницаемости ГЭБ по данным МРТ T1-ДК в областях НИБВ полушарий головного мозга пропорционально концентрации натрия в плазме крови (Heue A. K. et al., 2016).

Сопоставление показателей нарушения гомеостаза натрия с показателями крови, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки, у пациентов с ЦМА было выполнено впервые. В исследовании выявлена прямая взаимосвязь соль-чувствительности с повышением t-PA и обратная – со снижением VEGF-A. Полученные данные согласуются с ранее установленным соответствием снижения VEGF-A функциональной несостоятельности эндотелия (Воскресенская О. Н. и др., 2017; Забитова М. Р., 2019) и роли повышения t-PA в прогрессировании ЦМА независимо от наличия АГ (Knottnerus I. et al., 2010; van Overbeek E. et al., 2016).

Осморезистентность не продемонстрировала значимых взаимосвязей с показателями проницаемости ГЭБ по данным МРТ T1-ДК, что указывает на иные механизмы, опосредующие ее взаимоотношения с ЦМА.

Установленная связь осморезистентности с TGF- β 1 согласуется с экспериментальными данными об активирующем влиянии Na⁺/K⁺-АТФазы на данный ростковый фактор с фиброзированием сосудов (La J. et al., 2016). Пациенты с ЦМА имели более высокий уровень данного биомаркера по сравнению с контролем. Другим обсуждаемым механизмом его участия в развитии ЦМА может быть опосредованное TGF- β 1 повреждение ГЭБ. Показана роль данного росткового фактора в нарушении нейроваскулярного взаимодействия через стимулирование образования коллагена с повышением жесткости и ремоделированием сосудистого русла (Garcia C. et al., 2004; Fleenor B. et al., 2010).

Таким образом, повышение осморезистентности может свидетельствовать о повышении жесткости сосудистой стенки у пациентов с ЦМА. При анализе

литературы прямых доказательств подобной взаимосвязи не найдено, однако имеются данные о том, что причиной цереброваскулярных осложнений у пациентов с серповидно-клеточной анемией, для которых характерно повышение осморезистентности, и которая является вновь выявленным фактором риска ЦМА, может являться повышение сосудистой жесткости (Bağcıoğlu T., 2013).

Основная группа также отличалась от контроля по уровню TNF- α . Однако данный фактор не продемонстрировал взаимосвязи ни с соль-чувствительностью и осморезистентностью, ни с показателями РААС и 20-НЕТЕ. Участие TNF- α в патогенезе ЦМА показано и ранее (Забитова М. Р., 2019), но очевидно оно затрагивает механизмы, отличные от тех, которые протекают с нарушением гомеостаза натрия.

С помощью определенных ранее пороговых значений лабораторных тестов было оценено влияние соль-чувствительности и осморезистентности на микроструктуру вещества головного мозга по данным ДТ-МРТ.

При сопоставлении с показателями микроструктурной целостности вещества головного мозга соль-чувствительность и осморезистентность продемонстрировали связь с изменениями диффузионных метрик в НИБВ полушарий головного мозга, поясной извилине и мозолистом теле. Соль-чувствительность имела связь с повреждением микроструктуры НИБВ задних отделов лобной доли, передних отделов поясной извилины и заднего отдела мозолистого тела вследствие увеличения свободной воды (повышение MD) и потери миелина (повышение RD и AD). Осморезистентность имела связь с повреждением микроструктуры НИБВ передних и задних отделов лобной доли, передних отделов поясной извилины и мозолистого тела вследствие увеличения свободной воды (повышение MD) и потери миелина (повышение RD и AD).

Таким образом, установлена связь повышения соль-чувствительности и осморезистентности с демиелинизацией определенных областей головного мозга, поражение которых лежит в основе клинических проявлений ЦМА.

Связь соль-чувствительности и осморезистентности с клиническими проявлениями ЦМА и количеством потребляемой пищевой соли

Влияние соль-чувствительности и осморезистентности на тяжесть клинических проявлений было оценено сопоставлением с нарушениями ходьбы, не связанными с гемипарезом, нарушением когнитивных функций и психоэмоциональными расстройствами – депрессией и тревогой.

Было показано значение соль-чувствительности для развития наиболее тяжелых вариантов нарушений ходьбы, не связанных с гемипарезом. Подобные исследования ранее не проводились. Данные закономерности могут быть обусловлены поражением НИБВ полушарий головного мозга, поясной извилины и мозолистого тела, связь соль-чувствительности с которыми была установлена в данном исследовании. Стоит отметить, что недавние исследования выявили значение повышения средней диффузии в НИБВ полушарий головного мозга, а также средней и радиальной диффузии в области мозолистого тела для развития нарушений ходьбы (de Laat K. F. et al., 2011; van der Holsta H. M. et al., 2018).

При сопоставлении осморезистентности с клиническими проявлениями ЦМА выявлена взаимосвязь повышения данного показателя со снижением когнитивных функций по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) и депрессией по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД). Наиболее вероятно, данная взаимосвязь может быть обусловлена установленным значением осморезистентности в повреждении микроструктуры НИБВ полушарий головного мозга, мозолистого тела и поясной извилины. В литературе приводятся данные о роли нарушения функционирования Na^+/K^+ -АТФазы в поясной извилине и лобной области для развития нейропсихологических расстройств различного характера (Ji L. et al., 2009; Kim S. H. et al., 2013; de Lores Arnaiz G. R., López Ordieres M. G., 2014). Показанная ранее связь осморезистентности с расширенными периваскулярными пространствами также подтверждает их значимость в развитии когнитивного снижения и психоэмоциональных расстройств и уточняет возможные звенья данной

взаимосвязи (Maclulich A. M. et al., 2004; Patankar T. F. et al., 2005; Chen W. et al., 2011).

Представленные в диссертационной работе клинические примеры наглядно продемонстрировали эффективность применения предиктивной модели с одновременным использованием обоих тестов (соль-чувствительности и осморезистентности) у пациентов с одинаковой степенью АГ и сопоставимыми сосудистыми факторами риска.

Пациент с развернутой неврологической симптоматикой, включающей значимые когнитивные расстройства, псевдобульбарный синдром, вестибуло-мозжечковую симптоматику, выраженные нарушения ходьбы, а также указания на перенесенные нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, имел высокие значения соль-чувствительности и осморезистентности. Данные изменения лабораторных тестов нашли свое отражение в высоком значении рассчитанной вероятности предиктивной модели развития ЦМА. У данного пациента при МРТ головного мозга выявлено многоочаговое поражение сосудистого генеза с наличием сливной ГИБВ, соответствующей 3 стадии по шкале Fazekas (лейкоареоз), множественных лакун и микрокровоизлияний. Пациентка с отсутствием клинических и нейровизуализационных проявлений цереброваскулярной патологии, напротив, имела низкие значения соль-чувствительности и осморезистентности, а также, соответственно, рассчитанной вероятности предиктивной модели развития ЦМА.

Таким образом, клинические примеры демонстрируют, что помимо наличия АГ необходимы дополнительные факторы для реализации ее патологического воздействия на вещество головного мозга и развития ЦМА.

Между пациентами с ЦМА и обследуемыми из группы контроля не было выявлено различий по потреблению пищевой соли, а определяющим явилась чувствительность к ее повышенному употреблению. Это указывает на необходимость соблюдения диетических рекомендаций по ограничению потребления соли только пациентами с показателями соль-чувствительности и осморезистентности, превышающими установленные в работе пороговые

значения. В литературе показано, что снижение потребления соли также может вести к развитию сердечно-сосудистых осложнений и когнитивных нарушений (Van Horn L., 2015; Chung M. C. et al., 2017), что подчеркивает актуальность определения индивидуальных соль-чувствительности и осморезистентности для выделения группы риска с целью проведения профилактики развития ЦМА.

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 ГЭБ в сером и визуально неизменном белом веществе полушарий головного мозга при истощении эндотелиальной защиты с повышением t-РА и снижением VEGF-A. Наиболее вероятными механизмами, опосредующими связь осморезистентности с поражением головного мозга и развитием клинических проявлений, являются опосредованное повышением TGF- β 1 фиброзирование 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, гипертонической нагрузкой диастолическим АД в течение ночи и систолическим АД в течение дня, а 20-НЕТЕ – с частыми кризами и гипертонической 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 неизмененного 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 неизмененном белом веществе полушарий головного мозга в условиях дисфункции эндотелия с повышением тканевого активатора плазминогена (t-РА) 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 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 неизмененное 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 – area under curve / 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

Ktrans – volume transfer coefficient / коэффициент проницаемости

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 / анализ, основанный на выборе областей интереса

STRIVE – STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging / стандарты МРТ-диагностики церебральной микроангиопатии 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 – relative plasma volume / частичный объем плазмы

20-НЕТЕ – 20-hydroxyeicosatetraenoic acid / 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боголепова, А. Н. Современная концепция смешанной деменции / А. Н. Боголепова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – №. 5. – С. 120-126.
2. Воскресенская, О. Н. Маркеры воспаления и ангиогенеза при хронических цереброваскулярных заболеваниях / О. Н. Воскресенская и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2016. – Т. 116. – №. 12. – С. 3-6.
3. Гаджиева, З. Ш. Нейропсихологический профиль и структурно-функциональные механизмы когнитивных нарушений при церебральной микроангиопатии: дис...канд. мед. наук. 14.01.11, 14.01.13 / З. Ш. Гаджиева – Москва, 2019. – 163 с.
4. Ганнушкина, И. В. Гипертоническая энцефалопатия. // И. В. Ганнушкина, Н. В. Лебедева – Москва: Медицина, 1987. – 224 с.
5. Гераскина, Л. А. Особенности суточного профиля артериального давления у больных гипертонической энцефалопатией и хронической сердечной недостаточностью / Л. А. Гераскина и др. // Артериальная гипертензия – 2006. – Т. 12. - №3. – С. 227-231.
6. Гераскина, Л. А. Эндотелиальная функция и эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях/ Л. А. Гераскина, А. В. Фонякин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2009. – Т. 3. - №2. – С. 4-8.
7. Гераскина, Л. А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертонии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв: дис...док. мед. наук. 14.00.13 / Л. А. Гераскина – Москва, 2008. – 334 с.
8. Гулевская, Т. С. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии. / Гулевская Т. С., Моргунов В. А. – М.: Медицина, 2009. – 296 с.

9. Гулевская, Т. С. Артериальная гипертония и патология белого вещества головного мозга / Т. С. Гулевская, И. Г. Людковская // Архив патологии. – 1992. – Т. 54. – №. 2. – С. 53-59.
10. Гулевская, Т. С. Патология головного мозга при атеросклерозе и гипертонической болезни / Т. С. Гулевская и др. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
11. Дамулин, И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия / И. В. Дамулин // Справочник поликлинического врача. – 2002. – №. 3. – С. 21-25.
12. Добрынина, Л. А. Артериальная гипертензия и церебральная микроангиопатия: генетические и эпигенетические аспекты взаимосвязи / Л. А. Добрынина и др. // Acta Naturae. – 2018. – Т. 10. – №. 2. – С. 4-16.
13. Добрынина, Л. А. МРТ изменения головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии / Л. А. Добрынина и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10. – №. 3. – С. 25-32.
14. Добрынина, Л.А. Оценка нарушений ходьбы у больных с церебральной микроангиопатией / Л. А. Добрынина и др. // Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология» – Москва, 2018, сборник тезисов, с. 99.
15. Добрынина, Л. А. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии / Л. А. Добрынина и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Т. 13. – №. 3. – С. 19-31.
16. Добрынина, Л. А. Субклинические церебральные проявления и поражение головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии / Л. А. Добрынина и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10. – №. 3. – С. 33-39.
17. Жарова, Е. А. Роль нарушения мембранно-клеточного транспорта натрия, функции почек, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и показателей гуморального иммунитета в развитии и течении гипертонической болезни

- (По данным 10-летнего наблюдения): дис...док. мед. наук. 14.00.06 / Е. А. Жарова – Москва, 1993. – 206 с.
18. Забитова, М. Р. Повреждение сосудистой стенки и проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с церебральной микроангиопатией: клинико-нейровизуализационное исследование: дис...канд. мед. наук. 14.01.11, 14.01.13 / М. Р. Забитова – Москва, 2019. – 134 с.
 19. Ибрагимова, Л. А. Изменение морфофункциональных свойств эритроцитов у больных с нарушением мозгового кровообращения: дис...канд. мед. наук. 14.00.13 / Л. А. Ибрагимова – Москва, 1984. – 181 с.
 20. Кадыков, А. С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга / Кадыков А.С. и др. – М.: Гэотар-Медиа, 2018. – 288 с.
 21. Калашникова, Л. А. Инфаркты мозга: клинико-компьютерно-томографическое исследование: дис...канд. мед. наук. 14.00.13 / Л. А. Калашникова – Москва, 1981. – 182 с.
 22. Колтовер, А. Н. Гипертоническая ангиоэнцефалопатия в патоморфологическом аспекте / А. Н. Колтовер и др. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1984. – Т. 84. – № 7 – С. 1016-1020.
 23. Колтовер, А. Н. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения / А.Н. Колтовер – М.: Медицина, 1975. – 254 с.
 24. Коновалов, Р. Н. Нейровизуализационные аспекты когнитивных нарушений при субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии: дис...канд. мед. наук. 14.00.13, 14.00.19 / Р. Н. Коновалов – Москва, 2007. – 116 с.
 25. Куликов, В. П. Экспресс-метод определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у людей / В. П. Куликов и др. // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21. – №. 5 – С. 487-492.
 26. Кулов, Б. Б. Суточный ритм артериального давления у больных с субкортикальной артериосклеротической энцефалопатией. / Б. Б. Кулов, Л. А. Калашникова // Неврологический журнал. – 2003. – Т. 8. – №. 3. – С. 14-17.

27. Левин, О. С. Клинико-магниторезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями: дис...канд. мед. наук. 14.00.13 / О. С. Левин – Москва, 1996. – 190 с.
28. Максимова, М. Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертонии и атеросклерозе: дис...док. мед. наук. 14.01.13, 03.00.04 / М. Ю. Максимова – Москва, 2002. – 366 с.
29. Меньшиковым, В. В. Лабораторные методы исследования в клинике / Меньшиковым В.В. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
30. Николаев, К. Ю. Особенности гормональной и сосудистой реактивности на кратковременную нагрузку хлористым натрием у больных пограничной артериальной гипертензией: дис...канд. мед. наук. 14.00.06 / К. Ю. Николаев – Новосибирск, 1992. – 147 с.
31. Пронин, И. Н. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография / И. Н. Пронин и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2008. – Т. 2. – №. 1. – С. 20-26.
32. Парфенов, В. А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства / В. А. Парфенов – М.: ИМА-Пресс, 2017. – 123 с.
33. Петрова, Т. С. Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли и эффективность лечения впервые выявленной артериальной гипертензии / Т. С. Петрова и др. // *Клиническая медицина*. – 2012. – Т. 90. – №. 4 – С. 32-34.
34. Постнов, Ю. В. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран / Ю. В. Постнов, С. Н. Орлов – М.: Медицина. – 1987. – 192 с.
35. Пронин, И. Н. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография / И. Н. Пронин и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2008. – Т. 2. – №. 1 - С. 32-40.
36. Ратова, Л. Г. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике/ Ратова Л. Г. и соавт. // *Consilium medicum*. – 2001. – Т. 3. – №. 13. – С. 56-9.
37. Рогоза, А. Н. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (Методические вопросы) / Рогоза А.Н. и др. // [Электронный

ресурс] URL: <http://symona.ru/wp-content/uploads/2018/06/Sutochnoe-monitorirovanie-AD-pri-gipertonii.pdf>

38. Танашян, М. М. Биомаркеры атеросклероза и цереброваскулярных заболеваний / М. М. Танашян, А. А. Раскуражев // *Medica mente*. – № 1. – С. 13-17.
39. Шмидт, Е. В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт, Д. К. Лунев, Н. В. Верещагин – М.: Медицина, 1976 – 284 с.
40. Яхно, Н. Н. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров // *Русский медицинский журнал*. – 2002. – Т. 10. – №. 12-13. – С. 539-542.
41. Adams, H. P. Design of the trial of Org 10172 in acute stroke treatment (TOAST) / H. P. Adams et al. // *Controlled clinical trials*. – 1997. – V. 18. – №. 4. – P. 358-377.
42. Adler, S. Changes in cerebral blood flow and distribution associated with acute increases in plasma sodium and osmolality of chronic hyponatremic rats / S. Adler et al. // *Experimental neurology*. – 2000. – V. 163. – №. 1. – P. 63-71.
43. Aja-Fernández, S. Statistical noise analysis in GRAPPA using a parametrized noncentral Chi approximation model / S. Aja-Fernández et al. // *Magnetic resonance in medicine*. – 2011. – V. 65. – №. 4. – P. 1195-1206.
44. Albert, M. S. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / M. S. Albert et al. // *Alzheimer's & dementia*. – 2011. – V. 7. – №. 3. – P. 270-279.
45. Alexander, A. L. Characterization of cerebral white matter properties using quantitative magnetic resonance imaging stains / A. L. Alexander et al. // *Brain connectivity*. – 2011. – V. 1. – №. 6. – P. 423-446.
46. Alvarez, V. Overload proteinuria is followed by salt-sensitive hypertension caused by renal infiltration of immune cells / V. Alvarez et al. // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 2002. – V. 283. – №. 5. – P. F1132-F1141.

47. Amar, K. Are genetic factors important in the aetiology of leukoaraiosis? Results from a memory clinic population / K. Amar et al. // *International journal of geriatric psychiatry*. – 1998. – V. 13. – №. 9. – P. 585-590.
48. Amarenco, P. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping) / P. Amarenco et al. // *Cerebrovascular diseases*. – 2013. – V. 36. – №. 1. – P. 1-5.
49. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition: DSM-5* / American Psychiatric Association. – Arlington (USA): American Psychiatric Publishing, 2013. – 991 p
50. Andersson, J. L. R. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging / J. L. R. Andersson, S. N. Sotiropoulos // *Neuroimage*. – 2016. – V. 125. – P. 1063-1078
51. Ando, Y. Brain-Specific Ultrastructure of Capillary Endothelial Glycocalyx and Its Possible Contribution for Blood Brain Barrier / Y. Ando et al. // *Scientific reports*. – 2018. – V. 8. – №. 1. – Article number 17523.
52. Aroor, A. R. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness / A. R. Aroor et al. // *Frontiers in endocrinology*. – 2013. – V. 4. – Article number 161.
53. Atkinson, J. Stroke, high blood pressure and the renin–angiotensin–aldosterone system–new developments / J. Atkinson // *Frontiers in pharmacology*. – 2011. – V. 2. – Article number 22.
54. Azarpazhooh, M. R. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia / M. R. Azarpazhooh et al. // *Alzheimer's & Dementia*. – 2018. – V. 14. – №. 2. – P. 148-156.
55. Badaut, J. *Brain Edema: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice* / edited by J. Badaut, N. Plesnila – London (UK): Academic Press, an imprint of Elsevier Press, 2017. – 554 p.
56. Bailey, E. L. Cerebral small vessel endothelial structural changes predate hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: a blinded, controlled

- immunohistochemical study of 5- to 21-week-old rats / E. L. Bailey et al. // *Neuropathology and applied neurobiology*. – 2011. – V. 37. – №. 7. – P. 711-726.
57. Baldo, M. P. High salt intake as a multifaceted cardiovascular disease: new support from cellular and molecular evidence / Baldo M. P. et al. // *Heart failure reviews*. – 2015. – V. 20. – №. 4. – P. 461-474.
58. Basile, A. M. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes / A. M. Basile et al. // *Cerebrovascular diseases*. – 2006. – V. 21. – №. 5-6. – P. 315-322.
59. Basser, P. J. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging / P. J. Basser et al. // *Biophysical journal*. – 1994. – V. 66. – №. 1. – P. 259-267.
60. Bayramoğlu, T. Arterial stiffness and pulse wave reflection in young adult heterozygous sickle cell carriers / T. Bayramoğlu et al. // *Turkish Journal of Hematology*. – 2013. – V. 30. – №. 4. – P. 379-386.
61. Benarroch, E. E. Blood–brain barrier: Recent developments and clinical correlations / E. E. Benarroch // *Neurology*. – 2012. – V. 78. – №. 16. – P. 1268-1276.
62. Benjamin, P. Strategic lacunes and their relationship to cognitive impairment in cerebral small vessel disease / P. Benjamin et al. // *NeuroImage: Clinical*. – 2014. – V. 4. – P. 828-837.
63. Bogousslavsky, J. Capsular genu syndrome / J. Bogousslavsky, F. Regli // *Neurology*. – 1990. – V. 40. – №. 10. – P. 1499-1499.
64. Bragulat, E. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension / E. Bragulat et al. // *Hypertension*. – 2001. – V. 37. – №. 2. – P. 444-448.
65. Burnier, M. Salt, blood pressure and cardiovascular risk: what is the most adequate preventive strategy? A Swiss perspective / M. Burnier et al. // *Frontiers in physiology*. – 2015. – V. 6. – Article number 227.
66. Cao, Y. Impact of high salt independent of blood pressure on PRMT/ADMA/DDAH pathway in the aorta of Dahl salt-sensitive rats / Y. Cao et al. // *International journal of molecular sciences*. – 2013. – V. 14. – №. 4. – P. 8062-8072.

67. Carey, R. M. Salt sensitivity of blood pressure is associated with polymorphisms in the sodium-bicarbonate cotransporter / R. M. Carey et al. // *Hypertension*. – 2012. – V. 60. – №. 5. – P. 1359-1366.
68. Castiglioni, P. Detecting sodium-sensitivity in hypertensive patients: information from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring / P. Castiglioni et al. // *Hypertension*. – 2011. – V. 57. – №. 2. – P. 180-185.
69. Chamarthi, B. Inflammation and hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin–angiotensin system in humans / B. Chamarthi et al. // *American journal of hypertension*. – 2011. – V. 24. – №. 10. – P. 1143-1148.
70. Chen, W. Assessment of the Virchow-Robin Spaces in Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging, using high-field MR imaging / W. Chen et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2011. – V. 32. – №. 8. – P. 1490-1495.
71. Choi, H. Y. Salt sensitivity and hypertension: a paradigm shift from kidney malfunction to vascular endothelial dysfunction / H. Y. Choi et al. // *Electrolytes & Blood Pressure*. – 2015. – V. 13. – №. 1. – P. 7-16.
72. Chung, M. C. Hyponatremia and increased risk of dementia: A population-based retrospective cohort study / M. C. Chung et al. // *PloS one*. – 2017. – V. 12. – №. 6. – e0178977.
73. Citterio, L. cGMP-dependent protein kinase 1 polymorphisms underlie renal sodium handling impairment / L. Citterio et al. // *Hypertension*. – 2013. – V. 62. – №. 6. – P. 1027-1033.
74. Citterio, L. et al. Genes involved in vasoconstriction and vasodilation system affect salt-sensitive hypertension / L. Citterio et al. // *PLoS One*. – 2011. – V. 6. – №. 5. – e19620.
75. Tzourio, C. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease / C. Tzourio et al. // *Arch Intern Med*. – 2003. – V. 163. – P. 1069-1075.
76. Concha, L. Diffusion tensor tractography of the limbic system / L. Concha et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2005. – V. 26. – №. 9. – P. 2267-2274.

77. de Laat, K. F. Diffusion tensor imaging and gait in elderly persons with cerebral small vessel disease / K. F. de Laat et al. // *Stroke*. – 2011. – V. 42. – №. 2. – P. 373-379.
78. de Lores Arnaiz, G. R. Brain Na⁺, K⁺-ATPase activity in aging and disease / G. R. de Lores Arnaiz, M. G. L. Ordieres // *Journal of developmental and behavioral pediatrics (JDBP)*. – 2014. – V. 10. – №. 2. – P. 85 -102.
79. de Montgolfier, O. High Systolic Blood Pressure Induces Cerebral Microvascular Endothelial Dysfunction, Neurovascular Unit Damage, and Cognitive Decline in Mice / O. de Montgolfier et al. // *Hypertension*. – 2019. – V. 73. – №. 1. – P. 217-228.
80. Debette, S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis / S. Debette, H. S. Markus // *BMJ: British Medical Journal (Online)* – 2010. – V. 341. – c3666.
81. den Born, B. J. H. The renin-angiotensin system in malignant hypertension revisited: plasma renin activity, microangiopathic hemolysis, and renal failure in malignant hypertension / B. J. H. den Born et al. // *American journal of hypertension*. – 2007. – V. 20. – №. 8. – P. 900-906.
82. Dichgans, M. Vascular cognitive impairment / M. Dichgans, D. Leys // *Circulation research*. – 2017. – V. 120. – №. 3. – P. 573-591.
83. Dufouil, C. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy / C. Dufouil et al. // *Circulation*. – 2005. – V. 112. – №. 11. – P. 1644-1650.
84. Dufouil, C. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort / C. Dufouil et al. // *Neurology*. – 2001. – V. 56. – №. 7. – P. 921-926.
85. Dunn, K. M. Elevated production of 20-HETE in the cerebral vasculature contributes to severity of ischemic stroke and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats / K. M. Dunn et al. // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2008. – V. 295. – №. 6. – P. 2455-2465.

86. Dzau, V. J. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway / V. J. Dzau // *Hypertension*. – 1986. – V. 8. – №. 7. – P. 553-559.
87. Elijovich, F. 20-HETE and Salt-Sensitivity of Blood Pressure: A Novel Emerging Concept / F. Elijovich // *American journal of hypertension*. – 2006. – V. 19. – №. 11. – P. 1181-1182.
88. Faraco, G. Dietary salt promotes neurovascular and cognitive dysfunction through a gut-initiated TH17 response / G. Faraco et al. // *Nature neuroscience*. – 2018. – V. 21. – №. 2. – P. 240-249.
89. Farquhar, W. B. Dietary sodium and health: more than just blood pressure / W. B. Farquhar et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – V. 65. – №. 10. – P. 1042-1050.
90. Fazekas, F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas et al. // *American Journal of Roentgenology*. – 1987. – V. 149 – №. 2. – P. 351-356.
91. Felder, R. A. Diagnostic tools for hypertension and salt sensitivity testing / R. A. Felder et al. // *Current opinion in nephrology and hypertension*. – 2013. – V. 22. – №. 1. – P. 65-76.
92. Feldman, H. M. Diffusion tensor imaging: a review for pediatric researchers and clinicians / H. M. Feldman et al. // *Journal of developmental and behavioral pediatrics (JDBP)*. – 2010. – V. 31. – №. 4. – P. 346-356.
93. Filomena, J. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension / J. Filomena et al. // *Hypertension*. – 2015. – V. 66. – №. 3. – P. 634-640.
94. Fischer, C. M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts / C. M. Fischer // *Neurology*. – 1965. – V. 15. – №. 8. – P. 774 - 784
95. Fisher, C. M. The arterial lesions underlying lacunes / C. M. Fisher // *Acta neuropathologica*. – 1969. – V. 12. – №. 1. – P. 1-15.
96. Fleenor, B. S. Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor- β 1-related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic

- exercise / B. S. Fleenor et al. // *The Journal of physiology*. – 2010. – V. 588. – №. 20. – P. 3971-3982.
97. Fornal, M. Association of red blood cell distribution width, inflammation markers and morphological as well as rheological erythrocyte parameters with target organ damage in hypertension / M. Fornal et al. // *Clinical hemorheology and microcirculation*. – 2014. – V. 56. – №. 4. – P. 325-335.
98. Franklin, S. S. Arterial stiffness and diastolic blood pressure: what is the connection? / S. S. Franklin // *Artery Research*. – 2006. – V. 1. – Suppl. 1 – P. S1-S6.
99. Fujita, T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems / T. Fujita // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2014. – V. 25. – №. 6. – P. 1148-1155.
100. Garcia, C. M. Endothelial cell–astrocyte interactions and TGF β are required for induction of blood–neural barrier properties / C. M. Garcia et al. // *Developmental Brain Research*. – 2004. – V. 152. – №. 1. – P. 25-38
101. Gates, P. E. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension / P. E. Gates et al. // *Hypertension*. – 2004. – V. 44. – №. 1. – P. 35-41.
102. Gavras, H. Microangiopathic hemolytic anemia and the development of the malignant phase of hypertension / H. Gavras et al. // *Circulation research*. – 1971. – V. 28. – №. 5. – suppl 2. – C. II-127-II-142.
103. GenSalt Collaborative Research Group. Genetic epidemiology network of salt sensitivity (GenSalt): Rationale, design, methods, and baseline characteristics of study participants / GenSalt Collaborative Research Group et al. // *Journal of human hypertension*. – 2007. – V. 21. – №. 8. – P. 639-646.
104. Goldsmith, S. R. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure / S. R. Goldsmith // *Current heart failure reports*. – 2004. – V. 1. – №. 2. – P. 45-50.
105. Gons, R. A. R. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease / R. A. R. Gons et al. // *Stroke*. – 2010. – V. 41. – №. 12. – C. 2801-2806.

106. Gons, R. A. R. Hypertension is related to the microstructure of the corpus callosum: the RUN DMC study / R.A.R. Gons et al. // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2012. – V. 32. – №. 3. – P. 623-631.
107. Goos, J. D. C. Incidence of cerebral microbleeds A longitudinal study in a memory clinic population / J. D. C. Goos et al. // *Neurology*. – 2010. – V. 74. – №. 24. – P. 1954-1960.
108. Gorelick, P. B. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / P. B. Gorelick et al. // *Stroke*. – 2011. – V. 42. – №. 9. – P. 2672-2713.
109. Gormley, K. Polymorphisms in genes of the renin-angiotensin system and cerebral small vessel disease / K. Gormley et al. // *Cerebrovascular Diseases*. – 2007. – V. 23. – №. 2-3. – P. 148-155.
110. Gouverneur, M. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress / M. Gouverneur et al. // *Journal of internal medicine*. – 2006. – V. 259. – №. 4. – P. 393-400.
111. Gregoire, S. M. Strictly lobar microbleeds are associated with executive impairment in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack / S. M. Gregoire et al. // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – №. 5. – P. 1267-1272.
112. Guy, R. B. In vitro and in vivo effect of hypotonic saline on the sickling phenomenon / R. B. Guy et al. // *American Journal of Medical Sciences*. – 1973. – V. 266. – №. 4. – P. 267-77.
113. Guyton, A. C. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models / A. C. Guyton // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 1990. – V. 259. – №. 5. – P. R865-R877.
114. Guyton, A. C. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension / A. C. Guyton et al. // *The American journal of medicine*. – 1972. – V. 52. – №. 5. – P. 584-594.

115. Hachinski, V. Stroke and Potentially Preventable Dementias Proclamation: Updated World Stroke Day Proclamation / V. Hachinski, World Stroke Organization // *Stroke*. – 2015. – V. 46. – №. 11. – P. 3039-3040.
116. Hainsworth, A. H. A dysfunctional blood–brain barrier and cerebral small vessel disease/ A. H. Hainsworth, M. J. A. Fisher // *Neurology*. – 2017 – V. 88. – №. 5. – P. 1-2.
117. He, F. J. A. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials / F. J. He, G. A. MacGregor // *The Lancet*. – 2011. – V. 378. – №. 9789. – P. 380-382.
118. Herrera, V. L. M. The alpha1 Na, K-ATPase gene is a susceptibility hypertension gene in the Dahl salt-sensitive HSD rat / V. L. M. Herrera et al // *The Journal of clinical investigation*. – 1998. – V. 102. – №. 6. – P. 1102-1111.
119. Heye, A. K. Blood pressure and sodium: association with MRI markers in cerebral small vessel disease / A. K. Heye et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – V. 36. – №. 1. – P. 264-274.
120. Hladky, S. B. Fluid and ion transfer across the blood–brain and blood–cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles / S. B. Hladky, M. A. Barrand // *Fluids and Barriers of the CNS*. – 2016. – V. 13. – Article number 19.
121. Hoch, N. E. Regulation of T-cell function by endogenously produced angiotensin II / N. E. Hoch et al. // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2009. – V. 296. – №. 2. – P. R208-R216.
122. Hollenberg, N. K. Renin secretion in essential and accelerated hypertension / N. K. Hollenberg et al. // *The American journal of medicine*. – 1969. – V. 47. – №. 6. – P. 855-859.
123. Iglesias, J. E. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: application to adaptive segmentation of in vivo MRI / J. E. Iglesias et al. // *Neuroimage*. – 2015. – V. 115. – P. 117-137.
124. Ihara, M. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease / M. Ihara, Y. Yamamoto // *Stroke*. – 2016. – V. 47. – №. 2. – P. 554-560.

125. Izumo, H. Sodium-potassium pump, ion fluxes, and cellular dehydration in sickle cell anemia / H. Izumo et al. // *The Journal of clinical investigation*. – 1987. – V. 79. – №. 6. – P. 1621-1628.
126. Izzo, J. J. L. Systolic hypertension, arterial stiffness, and vascular damage: role of the renin-angiotensin system / J. J. L. Izzo // *Blood pressure monitoring*. – 2000. – V. 5. – Suppl. 2 – P. S7-S11.
127. Jensen, J. H. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis / J. H. Jensen, J. A. Helpert // *NMR in Biomedicine*. – 2010. – V. 23. – №. 7. – P. 698-710.
128. Ji, L. Increased activities of Na⁺/K⁺-ATPase and Ca²⁺/Mg²⁺-ATPase in the frontal cortex and cerebellum of autistic individuals / L. Ji et al. // *Life sciences*. – 2009. – V. 85. – №. 23-26. – P. 788-793.
129. Johnson, R. J. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights / R. J. Johnson et al. // *Journal of hypertension*. – 2008. – V. 26. – №. 3. – P. 381-391.
130. Jorgensen, D. R. Can neuroimaging markers of vascular pathology explain cognitive performance in adults with sickle cell anemia? A review of the literature / D. R. Jorgensen et al. // *Hemoglobin*. – 2016. – V. 40. – №. 6. – P. 381-387.
131. Kaiser, D. Spontaneous white matter damage, cognitive decline and neuroinflammation in middle-aged hypertensive rats: an animal model of early-stage cerebral small vessel disease / D. Kaiser et al. // *Acta neuropathologica communications*. – 2014. – V. 2. – Article number 169.
132. Lykke, K. Evaluating the involvement of cerebral microvascular endothelial Na⁺/K⁺-ATPase and Na⁺/K⁺/2Cl⁻-co-transporter in electrolyte fluxes in an in vitro blood-brain barrier model of dehydration / K. Lykke et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2019. – V. 39. – №. 3. – P. 497-512.
133. Kawasaki, T. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults / T. Kawasaki et al. // *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. – 1993. – V. 20. – №. 1. – P. 7-14.

134. Kempner, W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet / W. Kempner // *The American journal of medicine.* – 1948. – V. 4. – №. 4. – P. 545-577.
135. Kim, B. J. Ischemic stroke subtype classification: an Asian viewpoint / B. J. Kim, J. S. Kim // *Journal of stroke.* – 2014. – V. 16. – №. 1. – P. 8-17
136. Kim, J. S. Syndromes of pontine base infarction: a clinical-radiological correlation study / J. S. Kim et al. // *Stroke.* – 1995. – V. 26. – №. 6. – P. 950-955.
137. Kim, S. H. Intracerebroventricular administration of ouabain, a Na⁺/K⁺-ATPase inhibitor, activates mTOR signal pathways and protein translation in the rat frontal cortex / S. H. Kim et al. // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2013. – V. 45. – P. 73-82.
138. Kim, K.W. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons / K.W. Kim et al. // *Biological psychiatry.* – 2008. – V. 64. – №. 4. – P. 273-280.
139. Shantsila, A. Accelerated / Malignant Hypertension / A. Shantsila, G. Y. H. Lip // *Disorders of Blood Pressure Regulation: Phenotypes, Mechanisms, Therapeutic Options* / edited by A. E. Berbari, G. Mancia – Cham (ZW): Springer, 2018. — P. 653-662.
140. Knottnerus, I. L. H. Endothelial activation in lacunar stroke subtypes / I. L. H. Knottnerus et al. // *Stroke.* – 2010. – V. 41. – №. 8. – P. 1617-1622.
141. Kontaraki, J. E. Differential expression of vascular smooth muscle-modulating microRNAs in human peripheral blood mononuclear cells: novel targets in essential hypertension / J. E. Kontaraki et al. // *Journal of human hypertension.* – 2014. – V. 28. – №. 8. – P. 510-516.
142. Kuriyama, N. TGF-beta1 is associated with the progression of intracranial deep white matter lesions: a pilot study with 5 years of magnetic resonance imaging follow-up / N. Kuriyama et al. // *Neurological research.* – 2014. – V. 36. – №. 1. – P. 47-52.

143. Kusche-Vihrog, K. The role of ENaC in vascular endothelium / K. Kusche-Vihrog et al. // *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. – 2014. – V. 466. – №. 5. – P. 851-859.
144. Kutuzov, N. Contributions of the glycocalyx, endothelium, and extravascular compartment to the blood–brain barrier / N. Kutuzov et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2018. – V. 115. – №. 40. – P. E9429-E9438.
145. Kwee, R. M. Virchow-Robin spaces at MR imaging / R. M. Kwee, T. C. Kwee // *Radiographics*. – 2007. – V. 27. – №. 4. – C. 1071-1086.
146. La, J. Downregulation of TGF- β Receptor-2 Expression and Signaling through Inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase / J. La et al. // *PloS one*. – 2016. – V. 11. – №. 12. – e0168363.
147. LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? / LADIS Study Group et al. // *Cerebrovascular diseases*. – 2011. – V. 32. – №. 6. – P. 577-588.
148. Laffer, C. L. Effect of salt on isoprostanes in salt-sensitive essential hypertension / C. L. Laffer et al. // *Hypertension*. – 2006. – V. 47. – №. 3. – P. 434-440.
149. Lammie, G. A. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease: an autopsy study / G.A. Lammie // *Stroke*. – 1997. – V. 28. – №. 11. – P. 2222-2229.
150. Lee, H. B. Red blood cell distribution width is associated with severity of Leukoaraiosis / H. B. Lee et al. // *PloS one*. – 2016. – V. 11. – №. 2. – e0150308.
151. Leemans, A. The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data / A. Leemans, D. K. Jones // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2009. – V. 61. – №. 6. – P. 1336-1349.
152. Lewis, B. P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets / B. P. Lewis et al. // *Cell*. – 2005. – V. 120. – №. 1. – P. 15-20.

153. Li, Y. Higher blood–brain barrier permeability is associated with higher white matter hyperintensities burden / Y. Li et al. // *Journal of neurology*. – 2017. – V. 264. – №. 7. – P. 1474-1481.
154. Ling, S. Modulation of microRNAs in hypertension-induced arterial remodeling through the β 1 and β 3-adrenoreceptor pathways / S. Ling et al. // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2013. – V. 65. – P. 127-136.
155. Liu, Y. Renal medullary microRNAs in Dahl salt-sensitive rats: miR-29b regulates several collagens and related genes / Y. Liu et al. // *Hypertensio*. – 2010. – V. 55. – №. 4. – P. 974-982.
156. Lüscher T. F. Endothelial dysfunction: the role and impact of the renin-angiotensin system / T. F. Lüscher // *Heart*. – 2000. – V. 84. – Suppl 1. – P. i20-i22.
157. MacLulich, A. M. J. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men / A. M. J. MacLulich et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2004. – V. 75. – №. 11. – P. 1519-1523.
158. Makin, S. D. J. Small vessel disease and dietary salt intake: cross-sectional study and systematic review / S. D. J. Makin et al. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2017. – V. 26. – №. 12. – P. 3020-3028.
159. Mancia, G. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia et al. // *Blood pressure*. – 2013. – V. 22. – №. 4. – P. 193-278.
160. Maximov, I. I. Statistical instability of TBSS analysis based on DTI fitting algorithm / I. I. Maximov et al. // *Journal of Neuroimaging*. – 2015. – V. 25. – №. 6. – P. 883-891.
161. McKhann, G. M. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / G. M. McKhann et al. // *Alzheimer's & dementia*. – 2011. – V. 7. – №. 3. – P. 263-269

162. Mewes, M. Salt-induced Na^+/K^+ -ATPase- α/β expression involves soluble adenylyl cyclase in endothelial cells / M. Mewes et al. // *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. – 2017. – V. 469. – №. 10. – P. 1401-1412.
163. Morimoto, A. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension / A. Morimoto et al. // *The Lancet*. – 1997. – V. 350. – №. 9093. – P. 1734-1737.
164. Munroe, P. B. Advances in blood pressure genomics / P. B. Munroe et al. // *Circulation Research*. – 2013. – V. 112. – №. 10. – P. 1365-1379.
165. Naito, Y. Increase in Blood Pressure with Enhanced Na^+/K^+ -ATPase Activity in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats after 4-Weeks Intake of Rapeseed Oil as the Sole Dietary Fat / Y. Naito et al. // *Pharmacology & toxicology*. – 2000. – V. 87. – №. 3. – P. 144-148.
166. Nasreddine, Z. S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – V. 53. – №. 4. – P. 695-699.
167. Niarchos, A. P. Renin dependency of blood pressure in isolated systolic hypertension / A. P. Niarchos, J. H. Laragh // *The American journal of medicine*. – 1984. – V. 77. – №. 3. – P. 407-414.
168. Norrving, B. Lacunar infarcts: no black holes in the brain are benign / B. Norrving // *Practical neurology*. – 2008. – V. 8. – №. 4. – P. 222-228.
169. Nowak, K. L. Serum sodium and cognition in older community-dwelling men / K. L. Nowak et al. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2018. – V. 13. – №. 3. – P. 366-374
170. O'Brien, E. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E. O'Brien et al. // *Journal of hypertension*. – 2013. – V. 31. – №. 9. – P. 1731-1768.
171. O'sullivan, M. Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis / M. O'sullivan et al. // *Neurology*. – 2002. – V. 59. – №. 3. – P. 321-326.

172. Oberleithner, H. Salt overload damages the glycocalyx sodium barrier of vascular endothelium / H. Oberleithner et al. // *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. – 2011. – V. 462. – №. 4. – P. 519-528.
173. Oberleithner, H. Sodium selective erythrocyte glycocalyx and salt sensitivity in man / H. Oberleithner // *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. – 2015. – V. 467. – №. 6. – P. 1319-1325.
174. Oberleithner, H. Determination of erythrocyte sodium sensitivity in man / H. Oberleithner, M. Wilhelmi // *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. – 2013. – V. 465. – №. 10. – P. 1459-1466.
175. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // *The Lancet Neurology*. – 2010. – V. 9. – №. 7. – P. 689-701.
176. Pantoni, L. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review / L. Pantoni, J. H. Garcia // *Stroke*. – 1997. – V. 28. – №. 3. – P. 652-659.
177. Parati, G. Assessment and management of blood-pressure variability / G. Parati et al. // *Nature Reviews Cardiology*. – 2013. – V. 10. – №. 3. – P. 143-155.
178. Pasi, M. White matter microstructural damage on diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: clinical consequences / M. Pasi et al. // *Stroke*. – 2016. – V. 47. – №. 6. – P. 1679-1684.
179. Patankar, T. F. Dilatation of the Virchow-Robin space is a sensitive indicator of cerebral microvascular disease: study in elderly patients with dementia / T. F. Patankar et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2005. – V. 26. – №. 6. – P. 1512-1520.
180. Paternoster, L. Supplemental References / L. Paternoster et al. // *Stroke*. – 2009. – V. 40. – №. 6. – P. 2020-2026.
181. Pelisch, N. RAS inhibition attenuates cognitive impairment by reducing blood-brain barrier permeability in hypertensive subjects / N. Pelisch et al. // *Current hypertension reviews*. – 2013. – V. 9. – №. 2. – P. 93-98.
182. Pinter, D. Impact of small vessel disease in the brain on gait and balance / D. Pinter et al. // *Scientific reports*. – 2017. – V. 7. – Article number 41637.

183. Poels, M. M. F. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study / M. M. F. Poels et al. // *Neurology*. – 2012. – V. 78. – №. 5. – P. 326-333.
184. Poggesi, A. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review / A. Poggesi et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – V. 36. – №. 1. – P. 72-94.
185. Purandare, N. Deletion/insertion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and white matter hyperintensities in dementia: a pilot study / N. Purandare et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2006. – V. 54. – №. 9. – P. 1395-1400.
186. Raja, R. MRI measurements of blood-brain barrier function in dementia: a review of recent studies / R. Raja et al. // *Neuropharmacology*. – V. 134. – 2017. – P. 259-271.
187. Rajani, R. M. Endothelial cell–oligodendrocyte interactions in small vessel disease and aging / R. M. Rajani, A. Williams // *Clinical Science*. – 2017. – V. 131. – №. 5. – P. 369-379.
188. Riley, L. The World Health Organization STEPwise approach to noncommunicable disease risk-factor surveillance: methods, challenges, and opportunities / L. Riley et al. // *American journal of public health*. – 2016. – V. 106. – №. 1. – P. 74-78.
189. Robertson, S. MicroRNA-24 is a novel regulator of aldosterone and cortisol production in the human adrenal cortex / S. Robertson et al. // *Hypertension*. – 2013. – T. 62. – №. 3. – P. 572-578.
190. Rothwell, P. M. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension / P. M. Rothwell et al. // *The Lancet*. – 2010. – V. 375. – №. 9718. – P. 895-905.
191. Rush, T. M. Association between dietary sodium intake and cognitive function in older adults / T. M. Rush et al. // *The journal of nutrition, health & aging*. – 2017. – V. 21. – №. 3. – P. 276-283

192. Rust, P. Impact of salt intake on the pathogenesis and treatment of hypertension / P. Rust, C. Ekmekcioglu // Hypertension: from basic research to clinical practice / edited by S. Islam – Cham (ZW): Springer, 2016. – P. 61-84.
193. Sachdev, P. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement / P. Sachdev et al. // Alzheimer disease and associated disorders. – 2014. – V. 28. – №. 3. – P. 206-218.
194. Sachdev, P. Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years / P. Sachdev et al. // Neurology. – 2007. – V. 68. – №. 3. – P. 214-222.
195. Safar, M. E. Sodium intake and vascular stiffness in hypertension / M. E. Safar et al. // Hypertension. – 2009. – V. 54. – №. 2. – P. 203-209.
196. Schmidlin, O. C. What initiates the pressor effect of salt in salt-sensitive humans? Observations in normotensive blacks / O. Schmidlin et al. // Hypertension. – 2007. – V. 49. – №. 5. – P. 1032-1039.
197. Schmidt, H. Angiotensinogen gene promoter haplotype and microangiopathy-related cerebral damage: results of the Austrian Stroke Prevention Study / H. Schmidt et al. // Stroke. – 2001. – V. 32. – №. 2. – P. 405-412.
198. Schmidt, R. Heterogeneity in age-related white matter changes / R. Schmidt et al. // Acta neuropathologica. – 2011. – V. 122. – №. 2. – P. 171-185.
199. Schreiber, S. The pathologic cascade of cerebrovascular lesions in SHR-SP: is erythrocyte accumulation an early phase? / S. Schreiber et al. // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2012. – V. 32. – №. 2. – P. 278-290.
200. Sibal, L. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease / L. Sibal et al. // Current cardiology reviews. – 2010. – V. 6. – №. 2. – P. 82-90.
201. Simpson, J. E. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: astrocytic, microglial and oligodendrocyte precursor cell responses / J. E. Simpson et al. // Neuropathology and applied neurobiology. – 2007. – V. 33. – №. 4. – P. 410-419.
202. Soares, J. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging / J. Soares et al. // Frontiers in neuroscience. – 2013. – V. 7. – Article number 31.

203. Söber, S. MicroRNAs miR-124 and miR-135a are potential regulators of the mineralocorticoid receptor gene (NR3C2) expression / S. Söber, M. Laan, T. Annilo // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2010. – V. 391. – №. 1. – P. 727-732.
204. Spertell, R. B. Dysarthria–clumsy hand syndrome produced by capsular infarct / R. B. Spertell, B. R. Ransom // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 1979. – V. 6. – №. 3. – P. 263-265.
205. Sriramula, S. Involvement of tumor necrosis factor- α in angiotensin II–mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy / S. Sriramula et al. // *Hypertension*. – 2008. – V. 51. – №. 5. – P. 1345-1351.
206. Strazzullo, P. Relationships between salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nervous system activity: a short review of evidence / P. Strazzullo et al. // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2001. – V. 23. – №. 1-2. – P. 25-33.
207. Strazzullo, P. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies / P. Strazzullo et al. // *BMJ: British Medical Journal (Online)*. – 2009. – V. 339. – b4567.
208. Sun, Y. Role of the epithelial sodium channel in salt-sensitive hypertension / Y. Sun et al. // *Acta pharmacologica Sinica*. – 2011. – V. 32. – №. 6. – P. 789-797.
209. Tarumi, T. Ambulatory pulse pressure, brain neuronal fiber integrity, and cerebral blood flow in older adults / T. Tarumi et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2019. – V. 39. – №. 5. – P. 926-936.
210. van der Holsta, H. M. White matter changes and gait decline in cerebral small vessel disease / H. M. van der Holsta et al. // *NeuroImage: Clinical*. – 2018. – V. 17. – P. 731-738.
211. van der Land, V. Risk factor analysis of cerebral white matter hyperintensities in children with sickle cell disease / V. van der Land et al. // *British journal of haematology*. – 2016. – V. 172. – №. 2. – P. 274-284.

212. van der Land, V. Volume of white matter hyperintensities is an independent predictor of intelligence quotient and processing speed in children with sickle cell disease / V. van der Land et al. // *British journal of haematology*. – 2015. – T. 168. – №. 4. – P. 553-556.
213. van Horn, L. Dietary sodium and blood pressure: how low should we go? / L. Van Horn // *Progress in cardiovascular diseases*. – 2015. – V. 58. – №. 1. – P. 61-68.
214. van Overbeek, E.C. Plasma tPA-activity and progression of cerebral white matter hyperintensities in lacunar stroke patients / E. C. van Overbeek et al. // *PloS one*. – 2016. – V. 11. – №. 3. – e0150740.
215. Veraart, J. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory / J. Veraart et al. // *NeuroImage*. – 2016. – V. 142. – P. 394-406.
216. Wardlaw J. M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / J. M. Wardlaw et al. // *The Lancet Neurology*. – 2013. – V. 12. – №. 5. – P. 483-497.
217. Wardlaw, J. M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J. M. Wardlaw et al. // *The Lancet Neurology*. – 2013. – V. 12. – №. 8. – P. 822-838.
218. Wardlaw, J.M. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study / J. M. Wardlaw et al. // *Alzheimer's & Dementia*. – 2017. – V. 13. – №. 6. – P. 634-643.
219. Weber, R. Telmisartan on top of antihypertensive treatment does not prevent progression of cerebral white matter lesions in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) MRI substudy / R. Weber et al. // *Stroke*. – 2012. – V. 43. – №. 9. – P. 2336-2342.
220. Weigert, C. Angiotensin II induces human TGF- β 1 promoter activation: similarity to hyperglycaemia / C. Weigert et al. // *Diabetologia*. – 2002. – V. 45. – №. 6. – P. 890-898.
221. Weinberger, M. H. Salt sensitivity is associated with an increased mortality in both normal and hypertensive humans / M. H. Weinberger // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2002. – V. 4. – №. 4. – P. 274-276.

222. Weinberger, M. H. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans / M. H. Weinberger et al. // *Hypertension*. – 2001. – V. 37. – №. 2. – P. 429-432.
223. Weinberger, M. H. Salt-sensitive of blood pressure in humans / M. H. Weinberger // *Hypertension*. – 1996. – V. 27. – P. 481–490.
224. Weinberger, M. H. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance / M. H. Weinberger et al. // *Hypertension*. – 1986. – V. 8. – №. 6 pt 2. – P. II-127-II-134.
225. Weir, M. R. Hypertension and the kidney: perspectives on the relationship of kidney disease and cardiovascular disease / M. R. Weir // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2009. – V. 4. – №. 12. – P. 2045-2050.
226. Weller, R. O. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease / R. O. Weller et al. // *Acta neuropathologica*. – 2009. – V. 117. – №. 1. – P. 1-14.
227. Werring, D. J. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI / D. J. Werring et al. // *Brain*. – 2004. – V. 127. – №. 10. – P. 2265-2275.
228. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. // *European heart journal*. – 2018. – V. 39. – №. 33. – P. 3021-3104.
229. Williams, J. M. 20-HETE: a new target for the treatment of hypertension / J. M. Williams et al. // *Journal of cardiovascular pharmacology*. – 2010. – V. 56. – №. 4. – P. 336-344.
230. Williamson, J. D. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial / J. D. Williamson et al. // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. – 2019. – V. 321. – №. 6. – P. 553-561.
231. World Health Organization. Guideline: Sodium intake for adults and children. / World Health Organization et al. – Geneva (ZW): the World Health Organization Document Production Services, 2012 (Reprinted, 2014). – 52 p.

232. World Health Organization. The STEPS Instrument and Support Materials / World Health Organization et al. // The World Health Organization's library online catalogue, URL: <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/instrument/en/>
233. Wu, C. C. 20-HETE and blood pressure regulation: clinical implications / C. C. Wu et al. // *Cardiology in review*. – 2014. – V. 22. – №. 1. – P. 1-12.
234. Yang, S. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure variability is associated with total magnetic resonance imaging burden of cerebral small-vessel disease / S. Yang et al. // *Clinical interventions in aging*. – 2018. – V. 13. – P. 1419–1427.
235. Ying, W. Z. Dietary salt increases endothelial nitric oxide synthase and TGF- β 1 in rat aortic endothelium / W. Z. Ying, P. W. Sanders // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 1999. – V. 277. – №. 4. – P. H1293-H1298.
236. Yu, M. Effects of 20-HETE on Na⁺ transport and Na⁺/K⁺-ATPase activity in the thick ascending loop of Henle / M. Yu et al. // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2007. – V. 292. – №. 6. – P. R2400-R2405.
237. Zeanandin, G. Impact of restrictive diets on the risk of undernutrition in a free-living elderly population / G. Zeanandin et al. // *Clinical nutrition*. – 2012. – V. 31. – №. 1. – P. 69-73.
238. Zeng, L. Differences of circulating inflammatory markers between large-and small vessel disease in patients with acute ischemic stroke / L. Zeng et al. // *International journal of medical sciences*. – 2013. – V. 10. – №. 10. – P. 1399-1405.
239. Zhang, X. GNAI2 polymorphic variance associates with salt sensitivity of blood pressure in the Genetic Epidemiology Network of Salt Sensitivity study / X. Zhang et al. // *Physiological genomics*. – 2018. – V. 50. – №. 9. – P. 724-725.
240. Ziemann, S. J. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness/ S. J. Ziemann et al. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2005. – V. 25. – №. 5. – P. 932-943.
241. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta psychiatrica scandinavica*. – 1983. – V. 67. – №. 6. – P. 361-370.

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 А.Б. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Т. 13. – №. 1. – С. 36-46.
3. Добрынина, Л. А. Соль-чувствительность и церебральная микроангиопатия (болезнь мелких сосудов) / Л. А. Добрынина, **К. В. Шамтиева**, А. А. Шабалина // Нервные болезни. – 2018. – 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.