

ЗАБИТОВА МАРЬЯМ РУСЛАНОВНА

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

14.01.11 – Нервные болезни

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Добрынина Лариса Анатольевна

доктор медицинских наук

Кротенкова Марина Викторовна

Официальные оппоненты:

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

Долгушин Михаил Борисович, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий отделением позитронной эмиссионной томографии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

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

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 года.

Учёный секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01,

кандидат медицинских наук

Лысогорская Елена Владимировна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

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

К настоящему времени механизмы развития и прогрессирования заболевания активно изучаются и окончательно не определены. Многие десятилетия артериальная гипертензия (АГ) считалась единственным фактором риска развития ЦМА, что в нашей стране нашло отражение в широко используемом термине гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии (Максудов Г.А., 1975; Шмидт Е.В. и соавт., 1976; Шмидт Е.В. 1985; Гулевская Т.С., Моргунов В. А., 2009; Парфенов В.А., 2002; Левин О.С., 2006; Кадыков А.С. и соавт., 2014; Боголепова А. Н., 2015). Однако успехи лечения АГ не привели к ожидаемому снижению доли ЦМА и ее осложнений в популяции (Dufouil C. et al., 2005; Sachdev P. et al., 2007; Weber R. et al., 2012; Benavente O. et al., 2013). Кроме того, установлено, что в значительной части случаев спорадическая ЦМА не связана с АГ или не соответствует ее тяжести (Lammie G., 1997; Gouw A. et al., 2008). Накапливающиеся факты о неоднозначности факторов риска ЦМА в последние годы дополнились свидетельствами дискутабельности первичной роли ишемии в ее развитии. Все настойчивее в качестве альтернативного механизма инициирования и прогрессирования ЦМА обсуждается эндотелиальное повреждение (Bailey E. et al., 2011; Wardlaw J. et al., 2013; Rajani R. et al., 2018), а в качестве ее ведущей причины – хроническое стерильное воспаление с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (Wardlaw J. et al., 2003; Wardlaw J. et al., 2017; Rosenberg G. et al., 2016).

Приоритет исследований по уточнению роли эндотелия в поражении сосудов при АГ в нашей стране принадлежит НЦН (ранее НИИ неврологии РАМН). В исследованиях второй половины XX и начала XXI века были получены убедительные свидетельства роли дисфункции эндотелия в развитии гипертонической энцефалопатии по гистологическим находкам (Колтовер А.Н. и соавт., 1986; Гулевская Т. С., Людковская И. Г., 1992; Гулевская Т.С., Моргунов В. А., 2009) и в эксперименте

(Ганнушкина И.В., 1987), протромботическому сдвигу показателей гемостаза с развитием лакунарных инфарктов (Максимова М.Ю., 2007), нарушению функциональных свойств сосудов со снижением общей артериальной податливости (Гераскина Л.А. и соавт., 2001; Гераскина Л.А., 2008). Исследования роли эндотелия в иницировании нетромботических механизмов повреждения стенки мелких сосудов немногочисленны (Poggesi A. et al., 2016). В тоже время уточнение их маркеров имеет определяющее значение для разработки патогенетически оправданной профилактики и лечения в предотвращении прогрессирования и развития клинически значимых осложнений ЦМА (Добрынина Л.А., 2016).

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

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

Задачи работы:

1. Оценить связь особенностей АГ с показателями крови, отражающими повреждение сосудов, у больных с ЦМА.
2. Провести анализ основных МРТ-признаков ЦМА, уточнить их возможное сочетание и связь с исследуемыми показателями крови.
3. Изучить микроструктуру головного мозга по показателям ДТ-МРТ в гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) и в визуально неизменном белом веществе (НИБВ) и их связь с исследуемыми показателями крови.
4. Уточнить влияние изменений в показателях крови, отражающих повреждение сосудов, на тяжесть КР у больных ЦМА.

5. Оценить проницаемость ГЭБ по показателям МРТ T1-ДК в сером веществе (СВ), НИБВ, ГИБВ. Рассчитать взаимосвязь исследованных показателей проницаемости между собой и с выраженностью МРТ-признаков ЦМА.

Научная новизна:

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

Методология и методы исследования

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

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для развития тяжелой ЦМА ведущим фактором риска является АГ 3 степени. Фактором риска ЦМА является АГ кризового течения любой степени с повышением 15-НЕТЕ.

2. По сочетанию и особенностям расположения МРТ-признаков поражения головного мозга на стадии Fazekas 3 можно выделить 2 типа ЦМА. Различия в профиле их биомаркеров – при 1 типе – повышение креатинина и мочевины со снижением VEGF-A, при 2 типе – повышение TNF- α позволяют предполагать различия патофизиологических механизмов их формирования.

3. Повышение проницаемости ГЭБ имеет наибольшую значимость в формировании ГИБВ на ранних стадиях ЦМА и при МРТ-типе 2 ЦМА.

4. Выраженность ГИБВ связана с повышением sVCAM-1, t-РА, фибриногена и снижением VEGF-A.

5. t-РА и фибриноген, показавшие прямую связь с аксонально-демиелинизирующим повреждением микроструктуры мозолистого тела и поясной извилины по данным ДТ-МРТ, а t-РА – с КР, наряду с их участием в процессах коагуляции/фибринолиза могут рассматриваться факторами нейротоксического повреждения головного мозга при ЦМА.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов обусловлена достаточностью когорты обследованных пациентов, применением современных методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников

1,2,3,4,5,6 неврологических и научно-консультативного отделений, отделения лучевой диагностики, научно-координационного и образовательного отдела, лаборатории кардионеврологии, ультразвуковой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии и нейроиммунологии ФГБНУ НЦН (Протокол №__ от 21 ноября 2018 года). Материалы диссертации были представлены на: I Международной научной конференции "Доброхотовские чтения", Махачкала, 2016 г.; 41th Annual Meeting European Society of Neuroradiology 2018, Нидерланды, 2018; Объединенном международном конгрессе «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии», Москва, 2018 г.; III Национальном Конгрессе «Кардионеврология», Москва, 2018 г.

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.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 статей, из них 4 публикации в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, зарегистрирован 1 патент на изобретение (дата поступления 27.03.2018, входящий № 016840, регистрационный № 2018110868), подана 1 заявка на изобретение (№2018136616 от 17.10.2018 года).

Личный вклад автора

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

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, содержит 22 таблицы и иллюстрирована 15 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы собственных результатов исследований, заключения, выводов, практических

рекомендаций и литературного указателя, содержащего 27 отечественных, 257 зарубежных источников и 10 публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследуемых

Исследование проводилось в ФГБНУ НЦН (Москва) с января 2016 по декабрь 2017 года. Клиническая часть была выполнена в 3-м неврологическом отделении (отделение ранней реабилитации для больных с инсультом и другими заболеваниями нервной системы с психолого-логопедической группой). МРТ-исследования проводились в отделении лучевой диагностики, лабораторное исследование – в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН.

Критерия включения:

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

Критерии невключения:

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

Основная группа состояла из 71 пациента с ЦМА в возрасте от 46 до 70 лет (48 ж., 23 м., ср. возраст – 60,51±6,76), обратившегося с когнитивными, иными

церебральными жалобами в Научный центр неврологии с января 2016 по декабрь 2017 года.

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

Обследование основной группы и группы контроля проводилось однократно.

Исследование и его протокол были одобрены локальным Этическим комитетом ФГБНУ НЦН. №2-4/16 от 17.02.2016г.

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

2.2. Лабораторные методы исследования показателей крови

Проводилось исследование в крови показателей, потенциально связанных с различными механизмами повреждения сосудистой стенки и головного мозга: факторы воспаления и повышенной сосудистой проницаемости – растворимая форма молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), растворимая формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 (sVCAM-1), интерлейкин -1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α); регуляции гемостаза – фибриноген, тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор тканевого активатора плазминогена (PAI-1); тонуса сосудов – 15-, 20- гидросиэйкозотетраеновая кислота (15-НЕТЕ, 20-НЕТЕ); ангиогенеза – сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), основной фактора роста фибробластов (bFGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β 1); гомеостаза кислорода – гипоксией индуцируемый фактор (HIF-1 α); конечных продуктов белкового обмена (креатинин, мочевины). Определение TGF- β 1, bFGF, VEGF-A, sICAM-1, sVCAM-1 в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом ELISA (вариант сэндвич-типа) в сыворотке в дублях с низким и высоким содержанием показателей на микропланшетном ридере Victor 2, Perkin Elmer (США); использовались реактивы фирм BSM Diagnostics, Cusabio, Cayman chemical. t-PA и PAI-1 определяли в плазме крови с использованием наборов реактивов Technoclone. Для всех исследований использовались калибраторы фирм производителей реактивов.

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

Креатинин, мочевины, холестерин измерялись на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30 I (Финляндия) с использованием реактивов

фирмы Randox (Англия). Контроль качества исследований осуществлялся с использованием специфических сывороток двух и трех уровней значимости. Мочевину определяли уреазным методом, креатинин по методу Яффе.

2.3. МРТ-исследование головного мозга

Рутинное МРТ-исследование проведено 71 больному (48 ж., 23 м., ср. возраст – $60,51 \pm 6,76$) и 21 здоровому добровольцу (15 ж., 6 м., ср. возраст – $57,3 \pm 5,2$ года). Обследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Verio с величиной магнитной индукции 3 Тл. Оно включало следующие стандартные режимы: T2-спиновое эхо, 3D FLAIR, 3D T1-mp, DWI (diffusion-weighted imaging; диффузионно-взвешенное изображение), SWI (susceptibility-weighted imaging; изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости). Анализ полученных МР-изображений проводился по критериям STRIVE ЦМА (Wardlaw J. M. et al., 2013). Оценивались: **1) ГИБВ** общая - по модифицированной шкале Fazekas (F): 0 – отсутствие ГИБВ, 1 стадия (F1) – единичные очаги, 2 стадии (F2) – наличие как единичных, так и частично сливных очагов, 3 стадии (F3) – сливные очаги (Fazekas F. et al., 1987; Pantoni L. et al., 2004); в отдельных областях по 4 балльной шкале выраженности: передних и задних отделах лобных, теменных, височных и затылочных долях отдельно по зонам – в юкстакортикальном (до 4 мм от границы коры с белым веществом), перивентрикулярном (до 13 мм от стенки боковых желудочков) и глубоком (зона между перивентрикулярным и глубоким белым веществом) белом веществе (Woong K., et al., 2008), а также измерением объема FLAIR-ГИБВ всего мозга. Бинаризованные изображения ГИБВ всего головного мозга в последующем также использовались для расчета показателей проницаемости в них; **2) лакуны** оценивались в белом веществе полушарий, подкорковых структурах, стволе и мозжечке головного мозга по категориям 0, <5, 5-10 и >10 лакун. Для статистического анализа использовались лакуны, расположенные в белом веществе полушарий и подкорковых структурах; **3) Мкр** по категориям 0, <5, 5-10 и >10, отдельно в подкорковых структурах, отдельно в передних и задних отделах лобных долей, теменных, височных и затылочных долей. При сопоставлении с Мкр в белом веществе использовали данные по височной доле, имеющей их наибольшую выраженность; **4) расширенные ПВП** отдельно в семиовальных центрах и подкорковых структурах по размеру (1,2,3,4,5 мм). Количество визуализируемых ПВП у большинства больных (98%) составляло >10, в связи с чем в дальнейшем статистическом анализе использовалось их деление только по размеру; **5) атрофия** головного мозга методом воксель-ориентированной морфометрии (ВОМ) по коэффициенту общего объема мозга, нормированного к общему интракраниальному объему (TBV/TIV). Ни у одного из пациентов по данным режима DWI острых/подострых лакунарных инфарктов выявлено не было.

Диффузионно-тензорная МРТ

ДТ-МРТ проводилась 54 больным с ЦМА (35 ж., 19 м., ср. возраст – $59,8 \pm 6,9$ лет) и 17 здоровым добровольцам (12 ж., 5 м., ср. возраст – $59,6 \pm 6,7$ лет). Диффузионные данные были получены при помощи спин-эхо эхо-планарной последовательности с 3 диффузионно-взвешенными значениями ($b=0, 1000$ и 2500 с/мм²) для 64 направлений кодирующих диффузионных градиентов с построением карт диффузии (Explore DTI, Leemans A. et al., 2009) и последующей оценкой фракционной анизотропии (fractional anisotropy, FA), средней диффузии (mean diffusivity, MD) Оценка показателей проводилась на уровне формализованного среза, проходящего через тела боковых желудочков выше подкорковых структур на сагиттальной проекции МРТ. Был использован ROI-анализ (Region-of-interest-based analysis). Областями интереса служили: НИБВ и ГИБВ в полушариях головного мозга по условным осям переднего (передние отделы лобной доли) и заднего (височно-теменная область) рогов боковых желудочков, а также по оси, расположенной перпендикулярно центру тела бокового желудочка (задние отделы лобной доли) отдельно в перивентрикулярных, глубоких и юкстакортикальных отделах; а также переднем, переднесреднем, заднесреднем и заднем отделах мозолистого тела; в переднем, среднем и заднем отделах поясной извилины; крючковидном пучке; головке и хвосте гиппокампа. После получения значений FA и MD в юкстакортикальном, перивентрикулярном и глубоком белом веществе в ГИБВ и НИБВ рассчитывалось среднее значение FA и MD в передних и задних отделах лобных долей, теменно-височной области.

МРТ T1-динамическое контрастирование

65 больным с ЦМА (45 ж., 20 м., ср. возраст – $59,9 \pm 6,8$) и 13 здоровым добровольцам (9 ж., 4 м., ср. возраст – $59,6 \pm 6,7$) проводилось МРТ T1-ДК для оценки проницаемости ГЭБ. Этапы исследования включали: 1) сбор данных с помощью импульсной последовательности T1-VIBE с болюсным введением контрастного вещества и последующим сбором данных в течение 15 минут; 2) обработку полученных данных с помощью фармакокинетической модели Патлака (программное обеспечение NordicICE, version 4.1.2, NordicNeuroLab, Bergen, Norway) с построением карт параметров проницаемости – Ktrans (коэффициент проницаемости), Vp (relative plasma volume, частичный объем плазмы), AUC (area under curve, площадь под кривой динамического контрастирования); 3) определение показателей проницаемости – Ktrans, Vp, AUC в СВ, НИБВ и ГИБВ областей интереса (в программе ITK-SNAP)

2.4. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения IBMSPSS 23.0 и R 3.4.3. Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для нормально распределенных количественных переменных – среднее и стандартное отклонение. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия Хи-квадрата или точного критерия Фишера. Количественные показатели сравнивали одномерным дисперсионным анализом ANOVA с последующим попарным сравнением (между уровнями группирующей переменной) с поправкой по методу Шеффе. В случае показателей, распределенных не нормально, проводили сравнения критерием Краскела-Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манну-Уитни с поправкой Бонферрони. Для оценки взаимосвязи показателей крови с объемом ГИБВ, микроструктурными изменениями, проницаемостью ГЭБ по данным МРТ T1-ДК, а также взаимосвязи показателей крови между собой использовался корреляционный анализ Пирсона. По качественным результатам МРТ (категориям количества Мкр, лакун, ГИБВ в разных зонах мозга) был проведен иерархический кластерный анализ.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Клинические проявления ЦМА

Пациенты с ЦМА и группа контроля не отличались по полу, возрасту и не имели гендерных различий. Среди оцениваемых факторов риска, статистически значимые различия от группы контроля были установлены для АГ, как для ее тяжести, так и особенностей течения, а также для СД (Таблица 1).

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

Показатели	ЦМА (n=71)	Контроль (n=21)	p
<i>Возраст (Mean±SD)</i>	60,51±6,76	57,33±5,19	p=0,792
<i>Пол (n, %):</i>			
женский	48 (67,6%)	15 (71,4%)	p=0,74
мужской	23 (32,4%)	6 (28,6%)	
<i>Артериальная гипертензия (n, %):</i>	59 (83,1%)	9 (42,9%)	p=0,0002
<i>Степень АГ (n, %):</i>			
1	7 (9,9%)	5 (23,8%)	p=0,002
2	15 (21,1%)	3 (14,3%)	
3	37 (52,1%)	1 (4,8%)	
<i>Кризовое течение АГ (n, %)</i>	47 (66,2%)	4 (19,1%)	p=0,0001
<i>Частота кризов (n, %):</i>			
единичные (<1 раза в год)	18 (25,4%)	3 (14,3%)	p=0,001
редкие (1-2 раза в год)	13 (18,3%)	1 (4,8%)	
частые (> 3 раз в год)	16 (22,5%)	0 (0)	
<i>Сахарный диабет 2 типа (n, %):</i>	15 (21,13%)	0	p=0,02
<i>Уровень холестерина, ммоль/л (Mean±SD)</i>	6,29±1,28	7,03±0,79	p=0,14
<i>Курение (n, %):</i>	19 (26,76%)	9 (42,86%)	p=0,12

Ведущими клиническими проявлениями в обследуемой группе пациентов были КР и нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом (Таблица 2). КР соответствовали деменции – у 16,9%, умеренным КР (УКР) – у 42,25% и субъективным КР (субКР) – у 40,84%. Нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом, были выявлены у 56,3%, среди них легкой степени – у 28,1%, умеренной – у 11,3% и выраженной – у 16,9%. Другими частыми проявлениями ЦМА были нарушения функции тазовых органов – учащенное мочеиспускание – у 22,5% и недержание мочи – у 18,3%; клиническая депрессия – у 26,76% и тревога – у 21,13%. Лишь в небольшом числе случаев отмечался гемипарез (4,2%) и псевдобульбарный синдром (7%).

Таблица 2. Клинические проявления у больных с ЦМА.

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

3.2. МРТ-проявления ЦМА

Визуальный анализ МРТ-признаков ЦМА

На Рисунке 1 представлены результаты визуального анализа МРТ-признаков ЦМА. *ГИБВ* по шкале Fazekas соответствовала стадии F3 – у 42,3%, F2 – у 33,8% и F1 – у 23,9% пациентов. *Расширенные ПВП* как в семиовальных центрах, так и в подкорковых структурах числом >10 наблюдались практически у всех пациентов с ЦМА. Большие размеры (>3 мм) отмечались в подкорковых структурах – у 25,4% больных, в семиовальных центрах – у 4,22 % больных. *Лакуны* определялись у 35 больных (49,3%), из них у половины – в двух и более отделах. Они чаще располагались в белом веществе полушарий головного мозга – у 45%, подкорковых структурах – у 36,6%, реже в стволе – у 29,6% и мозжечке – у 19,7%. При наличии множественных (>10) лакун они располагались в подкорковых структурах – у 14,1% и в белом веществе полушарий головного мозга – у 18,31%. *Мкр* разной степени выраженности были выявлены у 36,6%, у большинства одновременно в подкорковых структурах и юкстакортикальном белом веществе. При их множественном (>10) характере они одинаково часто встречались в подкорковых структурах (11,27%) и юкстакортикальном белом веществе (9,86%).

Качественный анализ МРТ-признаков ЦМА

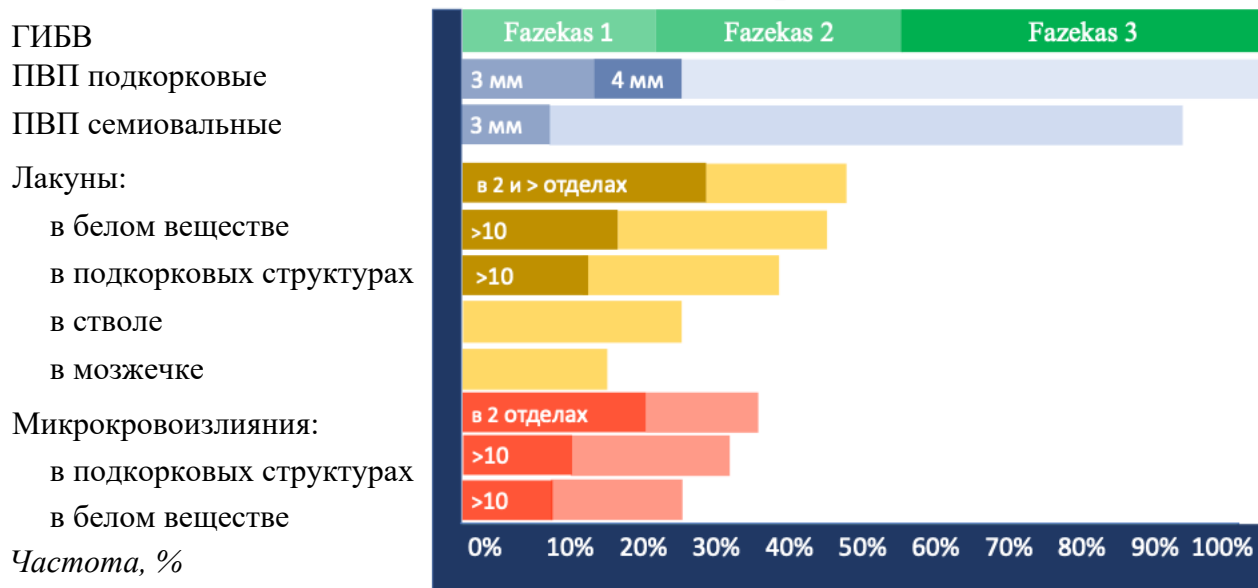


Рис. 1. Визуальный анализ МРТ-признаков ЦМА.

Кластерный анализ МРТ-признаков ЦМА

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

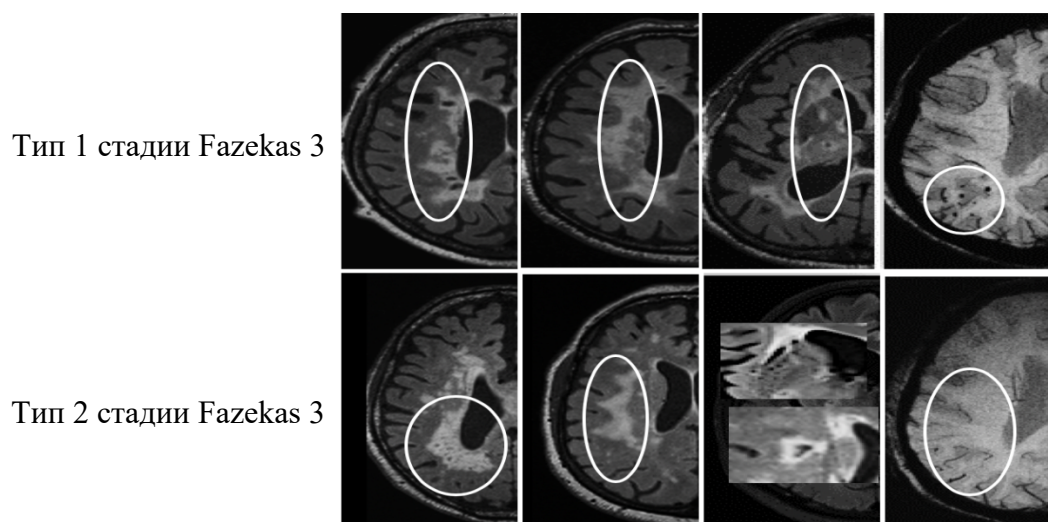


Рис. 2. МРТ-типы ЦМА на стадии Fazekas 3.

Микроструктурные изменения головного мозга при ДТ-МРТ

При сопоставлении данных FA и MD в областях интереса головного мозга пациентов с таковыми лиц группы контроля установлены статистически значимые различия только для НИБВ. Выявлено снижение FA в передних отделах мозолистого тела и переднего отдела поясной извилины ($p < 0,05$) и повышение MD в НИБВ практически во всех исследованных областях ($p < 0,05$).

3.3. Связь изменений в исследуемых показателях крови с особенностями АГ

При сопоставительном анализе показателей крови с характеристиками АГ установлено, что среди всех исследованных показателей крови только креатинин имел значимую связь с тяжестью АГ (Рисунок 3).

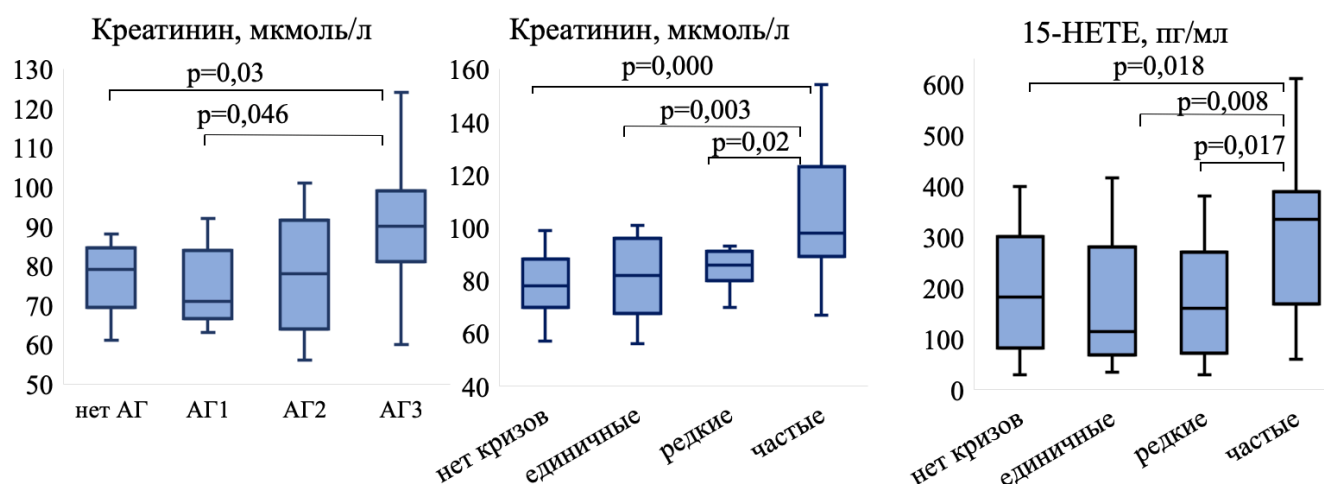


Рис. 3. Сопоставительный анализ показателей крови с особенностями АГ у пациентов с ЦМА (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе).

Также выявлено, что частые кризы ассоциированы с 15-НЕТЕ. Согласно проведенному корреляционному анализу 15- и 20-НЕТЕ имели высокую положительную связь между собой ($R=0,94$, $p<0,01$) и обе слабую, но достоверную связь с креатинином ($R=0,33$, $p<0,058$; $R=0,32$, $p<0,05$, соответственно).

3.4. Связь МРТ-признаков ЦМА с исследуемыми показателями крови

Результаты сопоставительного анализа ГИБВ с показателями крови представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Сопоставительный анализ выраженностью ГИБВ с показателями крови (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p<0,05$).

Показатель (mean±SD)	ГИБВ				Типы ЦМА F3	
	Контроль n=21	F1 n=17	F2 n=24	F3 n=30	Тип 1 n=14	Тип 2 n=16
<i>TNF-α</i> нг/мл	25,6±15,5	42,4±31	36,1±31,7	40,2±25,9	30,4±12,8	56,2±35,8
	$p=0,189$				$p=0,016$	
<i>VEGF-A</i> нг/мл	316,6±174,4	337,9±224,9	231,1±176,8	199,8±138,1	145,2±95,1	247±154,4
p, ANOVA	$p=0,025$				$p=0,042$	
p, post-hoc	F0 vs F3, $p=0,021$; F1 vs F3, $p=0,011$					
<i>sVCAM-1</i> нг/мл	18,5±7,9	18,1±9,5	14,9±8,3	23,5±14,1	22,3±15,3	23,5±14,4
p, ANOVA	$p=0,045$				$p=0,837$	
p, post-hoc	F2 vs F3, $p=0,006$					
<i>t-PA</i> нг/мл	4,6±3,3	3,5±3,2	5,6±4,6	9,9±5,8	14,4±4,3	10,6±6,7
p, ANOVA	$p=0,000$				$p=0,546$	
p, post-hoc	F0 vs F3, $p=0,000$; F1 vs F3, $p=0,000$; F2 vs F3, $p=0,002$					
<i>Фибриноген</i> г/л	2,7±0,6	2,9±0,6	3,4±0,8	3,8±0,8	3,9±0,9	3,8±0,6
p, ANOVA	$p=0,004$				$p=0,802$	
p, post-hoc	F0 vs F3, $p=0,044$; F1 vs F3, $p=0,002$; F2 vs F3, $p=0,031$					
<i>Креатинин</i> мкмоль/л	71,7±8,5	83,2±14,4	79,8±12,6	92,3±26,9	102,2±35	84,7±13,1
	$p=0,069$				$p=0,040$	
<i>Мочевина</i> ммоль/л	5,1±1,3	6,4±2,5	5,3±1,4	6±2,5	7,3±2,9	5,3±1,6
	$p=0,361$				$p=0,012$	

Основные статистически значимые различия включали: повышение TNF-α при МРТ-типе 2 ЦМА; снижение VEGF-A на стадии F3 и при МРТ-типе 1 ЦМА; повышение t-PA и фибриногена на стадии F3 при наличии значимых межгрупповых различий со стадиями F1, F2; повышение креатинина и мочевины при МРТ-типе 1 ЦМА.

Результаты сопоставительного анализа лакун с показателями крови представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Сопоставительный анализ лакун с показателями крови (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p < 0,05$).

Показатель (mean±SD)	лакуны в БВ				лакуны в подкорковых структурах			
	нет	<5	5-10	>10	нет	<5	5-10	>10
VEGF-A нг/мл	308,4 ±203	178,4 ±114,1	213,7 ±163,6	135,9 ±87,8	280,7 ±199,4	187,9 ±175,1	150,8 ±76,6	199,0 ±109,3
p, ANOVA	p=0,009				p=0,178			
p, post-hoc	нет лакун vs <5, p=0,024 нет лакун vs >10, p=0,002							
sVCAM-1 нг/мл	17,9±11,2	19,8±12,5	18,4±10,4	24,5±15,2	17,3±9,1	32,2±19	24,6±9,8	13,8±9,2
p, ANOVA	p=0,448				p=0,002			
p, post-hoc					нет лакун vs <5, p=0,001 <5 vs >10, p=0,001			
Фибриноген г/л	3,3±0,6	3,6±0,9	3,5±0,6	4±0,9	3,2±0,6	3,7±0,6	4,4±0,9	3,9±1,1
p, ANOVA	p=0,023				p=0,000			
p, post-hoc	нет лакун vs >10, p=0,002				нет лакун vs 5-10, p=0,000 нет лакун vs >10, p=0,012 <5 vs 5-10, p=0,018			
Креатинин мкмоль/л	79±11,5	89,6±17,5	103,5±19	95,5±34,7	81,4±15,1	83,8±15,4	96,7±43,3	106,7±18
p, ANOVA	p=0,011				p=0,004			
p, post-hoc	нет vs 5-10, p=0,01 нет vs >10, p=0,008				нет vs 5-10, p=0,048 нет vs >10, p=0,001 <5 vs >10, p=0,019			

Основные статистически значимые различия включали: снижение VEGF-A при формировании единичных (<5) и множественных (>10) лакун в белом веществе, повышение sVCAM-1 при формировании единичных (<5) лакун в подкорковых структурах; повышение фибриногена и креатинина – при разном числе лакун как в белом веществе, так и в подкорковых структурах.

Результаты сопоставительного анализа Мкр с показателями крови представлены в Таблице 5.

Основные статистически значимые различия включали: повышение фибриногена при формировании единичных (<5) и множественных (>10) Мкр в подкорковых структурах; повышение креатинина и мочевины при разном числе Мкр, как в подкорковых структурах, так и в височной доле.

Таблица 5. Сопоставительный анализ Мкр с показателями крови с (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p < 0,05$)

Показатель (mean±SD)	Мкр подкорковые				Мкр в височной доле			
	нет	до 5	5-10	>10	нет	до 5	5-10	>10
Фибриноген г/л	3,3±0,7	4±1,1	4±0,5	3,8±1,04	3,4±0,8	3,5±0,9	3,5±0,7	3,9±0,9
p, ANOVA	p=0,03				p=0,385			
p, post hoc	нет vs <5, p=0,029 нет vs >10, p=0,047							
Креатинин мкмоль/л	80,9±13	88,5±9,8	90±22,2	103,8±35,7	81,2±13,6	91,8±21,1	112±15,6	104,6±41,1
p, ANOVA	p=0,001				p=0,002			
p, post hoc	нет vs >10, p=0,000 <5 vs >10, p=0,026				нет vs 5-10, p=0,037 нет vs >10, p=0,001			
Мочевина ммоль/л	5,6±1,8	4,9±1,5	7,06±3,2	7,1±3,2	5,4±1,7	6,3±1,8	4,7±2,1	7,6±2,8
p, ANOVA	p=0,039				p=0,008			
p, post hoc	нет vs >10, p=0,023 <5 vs >10, p=0,02				нет vs >10, p=0,001			

Проводилось сопоставление величины ПВП в семиовальном центре и в подкорковых структурах с показателями крови (Таблица 6). Основные статистически значимые различия включали: повышение VEGF-A, t-PA и фибриногена с увеличением размеров ПВП в подкорковых структурах.

Таблица 6. Сопоставительный анализ расширенных ПВП с показателями крови (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p < 0,05$).

Показатель (mean±SD)	семиовальные ПВП				подкорковые ПВП			
	нет	1 мм	2 мм	3 мм	1 мм	2 мм	3 мм	4 мм и >
VEGF-A нг/мл	140,5 ±94,1	290,7 ±209	177 ±121,2	298,3± 98,8	465,3 ±234,6	169,8 ±116,1	206,9 ±94,6	328,3 ±144,3
p, ANOVA	p=0,070				p=0,000			
p, post-hoc					1 мм vs 2 мм, p=0,000 1 мм vs 3 мм, p=0,000 2 мм vs 4 мм, p=0,015			
t-PA нг/мл	9,1±7,3	5,0±4,3	9,5±5,7	10,2±9,6	3,5±4	6,7±5,1	9,2±5,4	12,7±6,9
p, ANOVA	p=0,008				p=0,002			
p, post-hoc	1 мм vs 2 мм, p=0,001				1 мм vs 3 мм, p=0,007 1 vs 4 мм, p=0,004 2 мм vs 4 мм, p=0,009			
Фибриноген г/л	3,2±0,6	3,5±0,8	3,6±0,9	3,5±0,5	3,1±0,6	3,5±0,8	3,7±0,8	4,3±0,7
p, ANOVA	p=0,712				p=0,014			
p, post-hoc					1 мм vs 3 мм, p=0,047 1 мм vs 4 мм, p=0,002			

3.5. Взаимосвязь МРТ-микроструктурных изменений головного мозга с исследуемыми показателями крови

Методом корреляционного анализа Пирсона уточнялась взаимосвязь МРТ-микроструктурных изменений в областях интереса головного мозга как в ГИБВ, так и НИБВ с показателями крови. Значимая связь в ГИБВ установлена только между снижением FA в передней лобной доле с повышением t-PA ($R=-0,310$, $p<0,01$). На Рисунке 4 представлены результаты корреляционного анализа Пирсона, показавшие статистически значимые различия, при оценке взаимосвязи FA и MD в областях интереса НИБВ полушарий головного мозга с исследуемыми показателями крови.

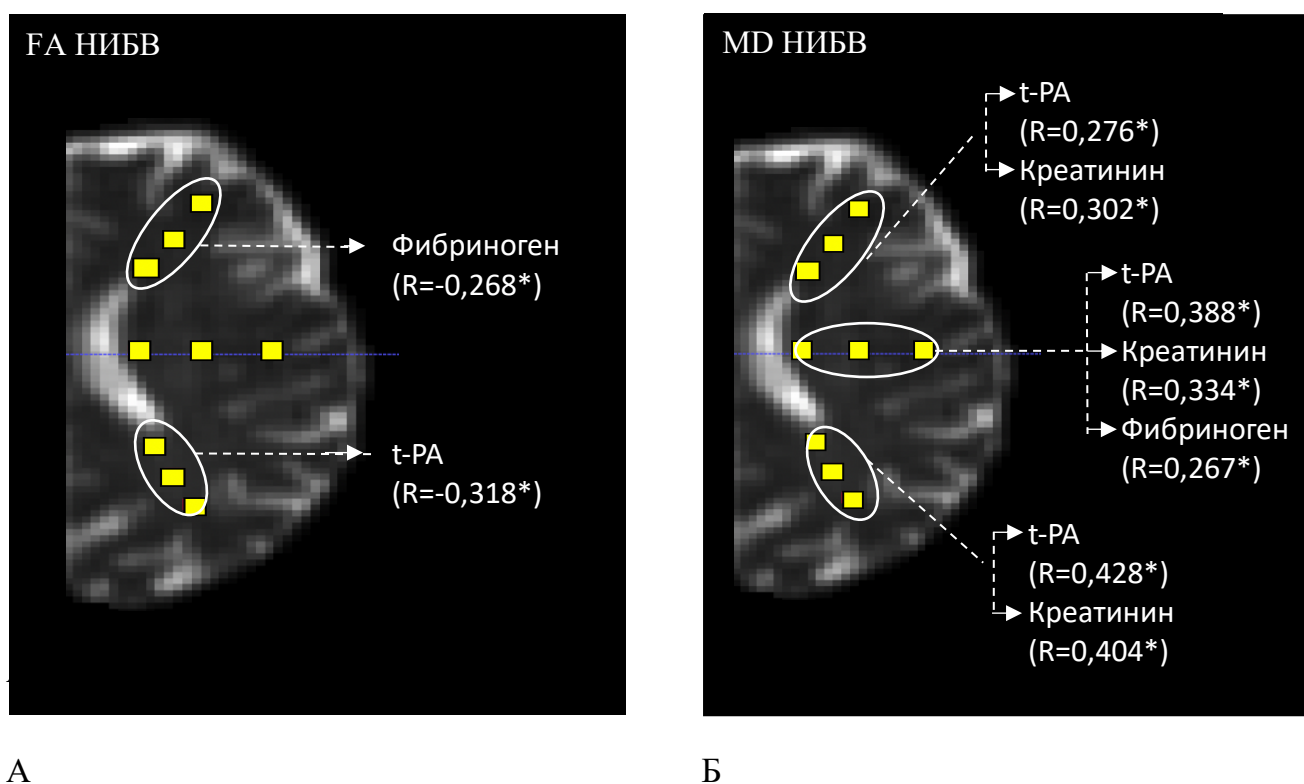
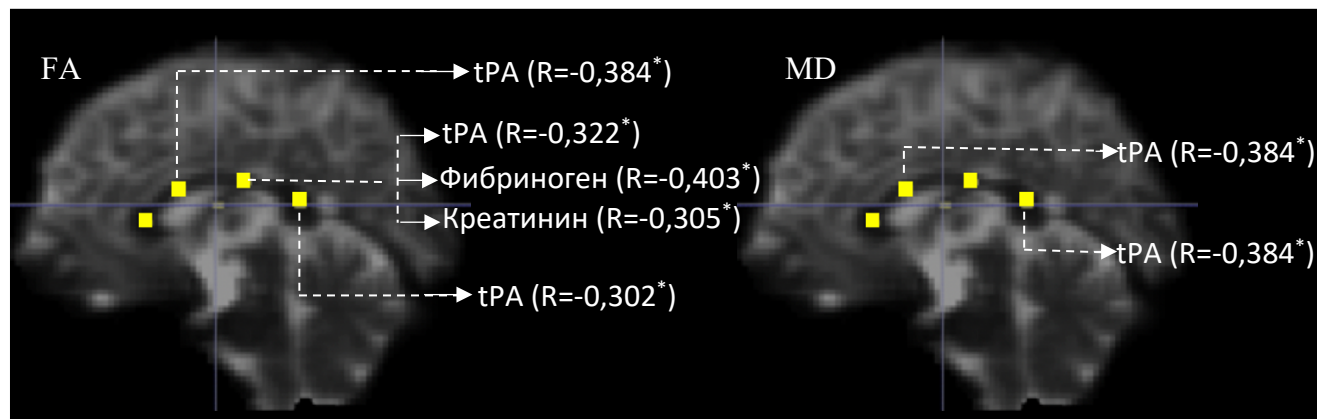


Рис. 4. Взаимосвязь FA (А) и MD (Б) в зонах интереса в НИБВ с показателями крови (корреляционный анализ Пирсона, $p^*<0,01$).

Статистически значимые различия получены в отношении взаимосвязи в НИБВ снижения FA в передней лобной области с повышением фибриногена ($R=-0,268$) и теменно-височной области с повышением t-PA ($R=-0,318$). Статистически значимые различия получены в НИБВ в отношении взаимосвязи повышения MD в НИБВ в передней лобной области с повышением t-PA ($R=0,276$) и креатинина ($R=0,302$); задней лобной области с повышением t-PA ($R=0,388$), креатинина ($R=0,334$) и фибриногена ($R=0,267$); височно-теменной области – с повышением t-PA ($R=0,428$) и креатинина ($R=0,404$). На Рисунке 5 представлены результаты корреляционного анализа Пирсона, показавшие статистически значимые различия, при оценке взаимосвязи FA и MD в областях интереса мозолистого тела с исследуемыми показателями крови.



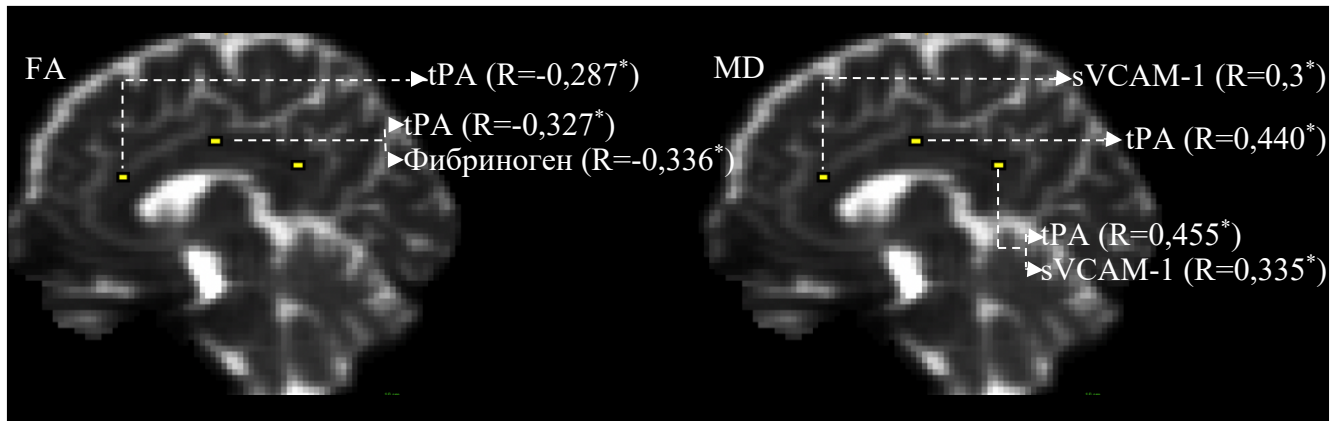
А

Б

Рис. 5. Взаимосвязь FA (А) и MD (Б) в областях интереса мозолистого тела с показателями крови (корреляционный анализ Пирсона, $p^* < 0,01$).

Статистически значимые различия получены в отношении взаимосвязи снижения FA в областях исследования мозолистого тела: переднесреднего – с повышением t-РА ($R = -0,485$), заднесреднего – с повышением t-РА ($R = -0,322$), фибриногена ($R = -0,403$) и креатинина ($R = -0,305$), заднего – с повышением t-РА ($R = -0,302$). Повышение FA в задних отделах мозолистого тела и гиппокампе ассоциировалось с повышением VEGF-A ($R = 0,292$; $R = 0,307$, соответственно). Статистически значимые различия получены в отношении взаимосвязи повышения MD в переднесредней ($R = 0,384$) и заднесредней областях исследования ($R = 0,408$) с повышением t-РА.

На Рисунке 6 представлены результаты корреляционного анализа Пирсона, показавшие статистически значимые различия, при оценке взаимосвязи FA и MD в областях интереса поясной извилины с исследуемыми показателями крови. Статистически значимые различия получены в отношении взаимосвязи снижения FA в областях исследования поясной извилины: передней – с повышением t-РА ($R = -0,287$), средней – с повышением t-РА ($R = -0,327$), фибриногена ($R = -0,336$). Статистически значимые различия получены в отношении взаимосвязи повышения MD в передней и задней областях исследования с повышением sVCAM-1 ($R = 0,300$, $R = 0,335$, соответственно), в средней и задней областях исследования – с повышением t-РА ($R = 0,440$, $R = 0,455$, соответственно).



А Б
Рис. 6. Взаимосвязь FA (А) и MD (Б) в областях интереса поясной извилины с показателями крови (корреляционный анализ Пирсона, * $p < 0,01$).

3.6. Связь когнитивных расстройств и исследуемых показателей крови

Среди исследованных показателей крови статистически значимую связь с КР показало повышение t-PA с развитием УКР, а также близкое к уровню значимости влияние снижения VEGF-A на тяжесть КР ($p = 0,051$) (Рисунок 7).

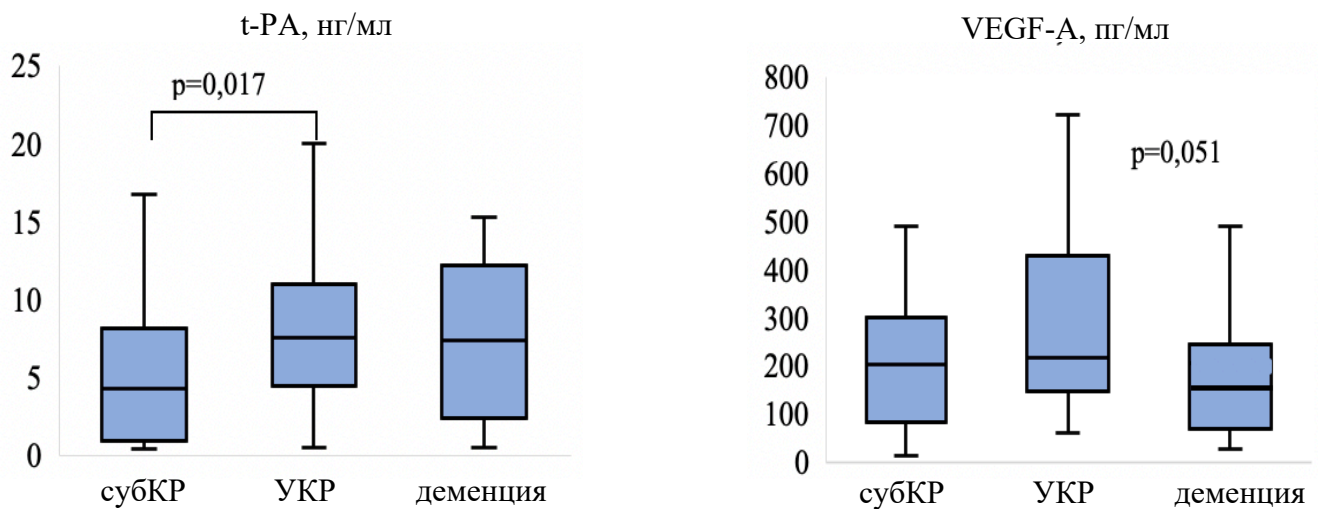


Рис. 7. Сопоставительный анализ тяжести КР с t-PA и VEGF-A (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p < 0,05$).

3.7. Проницаемость ГЭБ по данным МРТ T1-динамического контрастирования

Согласно полученным при МРТ T1-ДК данным, у больных с ЦМА определялась повышенная проницаемость ГЭБ в виде увеличения показателей AUC, V_p в СВ и НИБВ (Рисунок 8). Несмотря на более высокие абсолютные значения коэффициента переноса контрастного вещества через ГЭБ (K_{trans}) в СВ головного мозга и в НИБВ у больных с ЦМА, статистически значимых различий с контролем не получено.

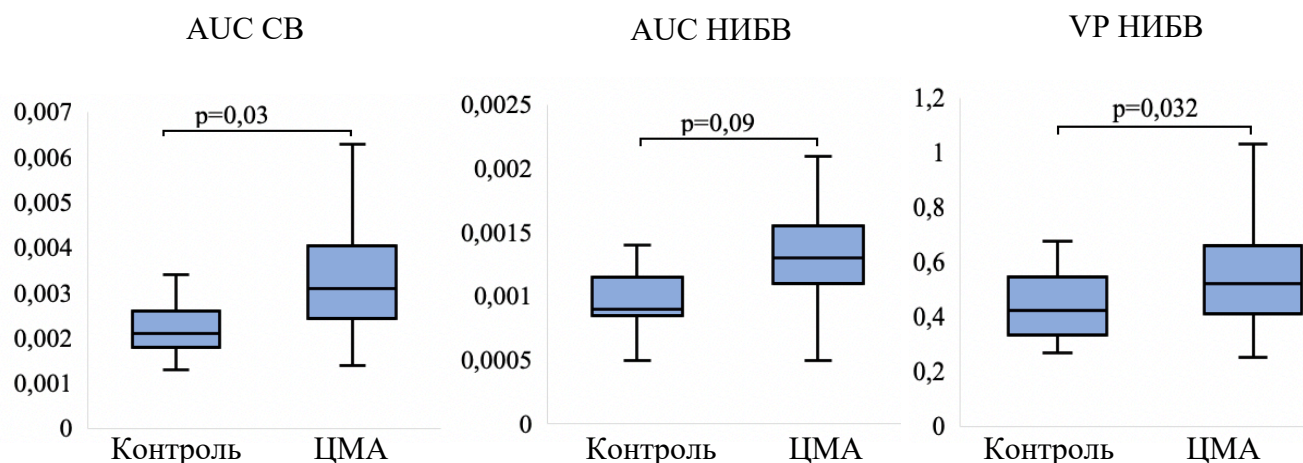


Рис. 8. Сопоставительный анализ показателей проницаемости ГЭБ в СВ и НИБВ у пациентов ЦМА и в контроле (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными попарными тестами по методу Шеффе, $p < 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ Пирсона показал высокую статистически значимую взаимосвязь исследуемых показателей проницаемости между собой (Таблица 8).

Таблица 8. Взаимосвязь (R) показателей проницаемости K_{trans} и AUC в СВ, НИБВ, ГИБВ (корреляционный анализ Пирсона, $*p < 0,01$).

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

МРТ-показатели проницаемости ГЭБ и выраженность ГИБВ

При проведении сопоставительного анализа исследуемых показателей между группами с разной выраженностью ГИБВ по шкале Fazekas установлена статистически значимая связь повышения AUC в ГИБВ ($p = 0,005$) и V_p в ГИБВ ($p = 0,002$) с формированием ранней ГИБВ – стадии F1 (Рисунок 9).

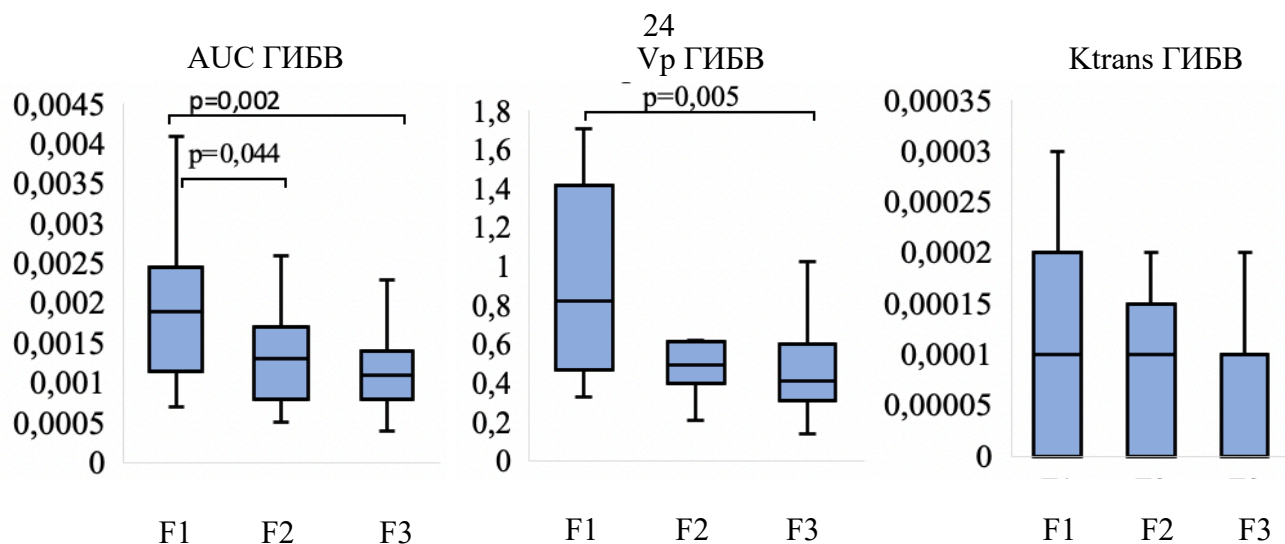


Рис. 9. Сопоставительный анализ показателей проницаемости ГЭБ при разных стадиях Fazekas.

МРТ-показатели проницаемости ГЭБ и МРТ-типы ЦМА

Сопоставительный анализ исследуемых показателей проницаемости ГЭБ между 1 и 2 МРТ-типами стадии Fazekas 3, показал статистически значимое повышение проницаемости ГЭБ во 2 типе по показателям АUC в ГИБВ, Vp в НИБВ и ГИБВ (Рисунок 10).

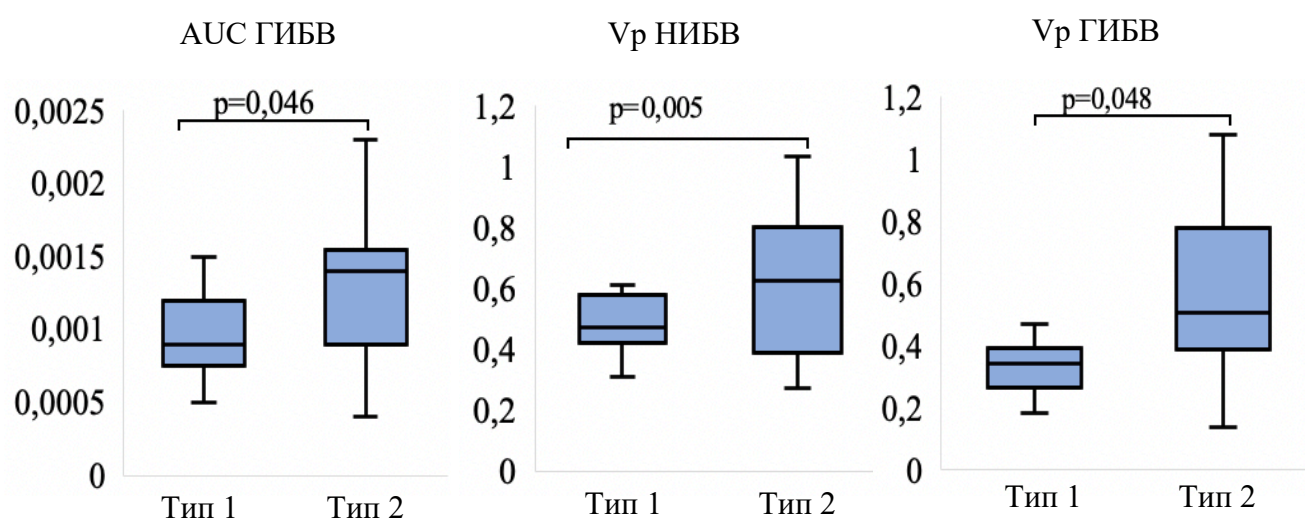


Рис. 10. Сопоставительный анализ показателей проницаемости ГЭБ в ГИБВ и НИБВ между МРТ-типами ЦМА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование по уточнению связи показателей крови, отражающих разные механизмы повреждения сосудистой стенки, с МРТ-признаками ЦМА, микроструктурным поражением головного мозга и КР, позволило определить биомаркеры прогрессирующего повреждения стенки сосудов и мозга при ЦМА – TNF- α , VEGF-A, sVCAM-1, t-PA, фибриноген. Полученный биомаркерный профиль ЦМА

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

ВЫВОДЫ

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

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

3. На прогрессирование гиперинтенсивности белого вещества влияет снижение VEGF-A, повышение sVCAM-1, t-РА, фибриногена. Развитие гиперинтенсивности белого вещества МРТ-типа 1 ЦМА связано со снижением VEGF-A, повышением креатинина, мочевины, МРТ-типа 2 – с повышением TNF- α . Характер

взаимосвязи лакун, микрокровоизлияний и расширенных периваскулярных пространств с исследованными показателями крови зависит от выраженности МРТ-признаков и их локализации.

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Забитова М.Р. Тканевой активатор пламиногена и МРТ-признаки церебральной микроангиопатии / Забитова М.Р., Шабалина А.А., Добрынина Л.А., Костырева М.В., Ахметзянов Б.М., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Гнедовская Е.В., Кротенкова М.В. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** - 2018. — Т.12, №4. — С.30 –36.
2. Добрынина Л.А. Артериальная гипертензия и церебральная микроангиопатия: генетические и эпигенетические аспекты взаимосвязи / Добрынина Л.А., Забитова М.Р., Калашникова Л.А., Гнедовская Е.В., Пирадов М.А. // **Acta Naturae.** — 2018. — Т. 10, №2. — С. 4-16.
3. Мороз А.А. Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидами ассоциированная с двумя мутациями гена csfr1: описание семейного случая / Мороз А.А., Забитова М.Р., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Абрамычева Н.Ю., Добрынина Л.А., Иллариошкин С.Н. // **Нервные болезни.** — 2018. — Т. 8, № 2. — С. 52–56.
4. Добрынина Л.А. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией / Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А., Ахметзянов Б.М., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В., Лагода Д.Ю., Забитова М.Р., Поддубская А.А., Бердалин А.Б. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** — 2018. — Т.12, №4. — С. 5–15.
5. Забитова М.Р. Роль генетических факторов при церебральной микроангиопатии /Забитова М.Р. // Материалы I Международной научной конференции "Доброхотовские чтения". — 2016. С. 81 -85.
6. Забитова М.Р. Роль тканевого активатора пламиногена в развитии церебральной микроангиопатии / Забитова М.Р. и др. // Материалы объединенного международного конгресса «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии». — 2018. С.317-319.
7. Забитова М.Р. Роль молекул адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1) в развитии церебральной микроангиопатии / Забитова М.Р., Добрынина Л.А., Шабалина А.А., Костырева М.В., Ахметзянов Б.М., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В.// Материалы III Национального Конгресса «Кардионеврология». —2018. С.67.
8. Лагода Д.Ю. Оценка нарушений ходьбы у больных с церебральной микроангиопатией /Лагода Д.Ю., Забитова М.Р., Добрынина Л.А. // Материалы III Национального Конгресса «Кардионеврология». —2018. С.99.
9. Kremneva E. Cognitive impairment in cerebral small vessel disease / E. Kremneva, Z. Gadzhieva, B. Akhmetzianov, M. Zabitova, K. Shamtieva, A. Sergeeva, S.

Morozova, M. Krotenkova, L. Dobrynina. // *Neuroradiology*. — 2018. — Vol. 60, no. suppl 2. — P. S496–S496.

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

11. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н., Кремнева Е.И., Забитова М.Р., Ахметзянов Б.М., Кротенкова М.В. Способ выявления зон активации для оценки управляющих функций мозга. Патент на изобретение. Дата поступления 27.03.2018. Входящий № 016840. Регистрационный № 2018110868.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 15-/20-НЕТЕ — 15-/20-Hydroxyeicosatetraenoic acid, 15-/20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота
- АГ — артериальная гипертензия
- ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества
- ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
- ДТ-МРТ — диффузионно-тензорная МРТ
- КР — когнитивные расстройства
- Мкр — микрокровоизлияния
- НИБВ — визуально неизмененное белое вещество
- ПВП — периваскулярные пространства
- СВ — серое вещество
- СД — сахарный диабет
- СубКР — субъективные когнитивные расстройства
- Т1-ДК — МРТ Т1-динамическое контрастирование
- УКР — умеренные когнитивные расстройства
- ЦМА — церебральная микроангиопатия
- AUC — area under curve, площадь под кривой динамического контрастирования
- bFGF — basic fibroblast growth factor, основной фактор роста фибробластов
- DWI — diffusion-weighted imaging, диффузионно-взвешенное изображение
- F — шкала Fazekas
- FA — fractional anisotropy, фракционная анизотропия
- HIF-1 α — hypoxia-inducible factor 1-alpha, гипоксией индуцируемый фактор-1 α
- IL-1 β /6 — interleukin-1 β /6, интерлейкин-1 β /6
- K_{trans} — коэффициент проницаемости
- MD — mean diffusivity, средняя диффузия
- PAI-1 — plasminogen activator inhibitor-1, ингибитор тканевого активатора плазминогена-1
- ROI-анализ — region-of-interest-based analysis, основанный на выборе областей интереса
- sICAM-1 — soluble intercellular adhesion molecule-1, растворимая форма молекулы межклеточной адгезии-1
- STRIVE — STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging, МРТ-стандарты исследования церебральной микроангиопатии при старении и нейродегенерации
- sVCAM-1 — soluble vascular cell adhesion molecule-1, растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1
- SWI — susceptibility-weighted imaging, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости
- t-PA — tissue type plasminogen activator, тканевой активатор плазминогена
- TGF- β 1 — transforming growth factor- β 1, трансформирующий фактор роста- β 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