

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

ГАДЖИЕВА ЗУХРА ШАРАПУТДИНОВНА

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

14.01.11 – Нервные болезни

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Л.А. Добрынина

доктор медицинских наук,

М.В. Кротенкова

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Церебральная микроангиопатия: критерии диагностики и нейропсихологический профиль	12
1.2. Структурная МРТ в изучении когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии	18
1.3. Функциональная МРТ в изучении управляющих функций мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Клиническая характеристика обследуемых	41
2.2. МРТ-исследования.....	45
2.2.1. МРТ-режимы и оцениваемые МРТ-признаки церебральной микроангиопатии	45
2.2.2. Диффузионно-тензорная МРТ и выбор областей исследования.....	47
2.2.3. Воксель-ориентированная морфометрия и выбор областей исследования	53
2.2.4. Функциональная МРТ. ФМРТ-тесты и алгоритм оценки функциональной связности.....	54
2.3. Статистическая обработка результатов.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
3.1. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у пациентов с разной тяжестью когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии	59

3.2. МРТ-признаки и тяжесть когнитивных расстройств у пациентов с церебральной микроангиопатией.....	63
3.3. Микроструктурные изменения головного мозга и нейропсихологический профиль у пациентов с церебральной микроангиопатией	66
3.3.1. Показатели диффузионно-тензорной МРТ у пациентов с церебральной микроангиопатией и в контроле.....	66
3.3.2. Связь показателей диффузионно-тензорной МРТ и тяжести когнитивных расстройств	68
3.3.3. Связь показателей диффузионно-тензорной МРТ и результатов когнитивных шкал и тестов	74
3.3.4. Связь показателей диффузионно-тензорной МРТ и типов когнитивных расстройств	78
3.4. Показатели воксель-ориентированной морфометрии и нейропсихологический профиль у пациентов с когнитивными расстройствами при церебральной микроангиопатии	81
3.4.1. Воксель-ориентированная морфометрия у пациентов с церебральной микроангиопатией и в контроле	81
3.4.2. Связь показателей воксель-ориентированной морфометрии и результатов шкалы МоСА и тестов когнитивных функций	83
3.4.3. Связь показателей воксель-ориентированной морфометрии с тяжестью и типами когнитивных расстройств	83
3.4.4. Связь показателей воксель-ориентированной морфометрии и микроструктурного повреждения белого вещества головного мозга	83
3.5. ФМРТ-оценка управляющих функций мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией и здоровых добровольцев	85
3.5.1. ФМРТ-карты активации и функциональная связность при использовании теста серийный счет про себя и теста Струпа у здоровых добровольцев.....	85

3.5.2. Функциональная связность в сети выявления значимости и управляющего контроля при выполнении теста серийный счет про себя у пациентов с церебральной микроангиопатией	90
3.5.3. Функциональная связность ведущих зон активации при выполнении теста серийный счет про себя у пациентов с церебральной микроангиопатией.....	94
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	121
ВЫВОДЫ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	128
ПРИЛОЖЕНИЯ	154

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

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

Однако, наряду с многочисленными подтверждениями роли ГИБВ (ранее лейкоареоз) в развитии КР (Калашникова Л.А. и соавт., 1996; Левин О.С., 1996; Дамулин И.В., 1999; Яхно Н.Н. и соавт., 2001; Кадыков А. С., Шахпаронова Н. В., 2002; Парфенов В.А., 2017; The LADIS Study Group et al., 2011; Lawrence A.J. et al., 2013; Wardlaw J.M. et al., 2013), накопились

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

свидетельства неполного соответствия выраженности ГИБВ тяжести КР (Pasi M. et al., 2016; Smith E.E., Beaudin A.E., 2018).

Признание в качестве возможной причины данных противоречий нередкой коморбидности ЦМА с дегенеративной патологией головного мозга (Боголепова А. Н., 2015; Deramacourt V. et al., 2012; Grinberg L.T. et al., 2013; Wardlaw J.M. et al., 2013; McAleese K. E. et al., 2016) инициировало исследования по изучению соответствия нейропсихологического статуса пациентов с МРТ-признаками ЦМА – микроструктурному поражению головного мозга по данным диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) (Parma J.M. et al., 2014; Pasi M. et al., 2016), а также поиск интегративных показателей нейропсихологического статуса наиболее точно соответствующих микроструктурным показателям разной модальности (The LADIS Study Group et al., 2011; Lawrence A.J. et al., 2013). Несмотря на немногочисленность данных исследований, полученные в них результаты демонстрируют преимущество использования ДТ-МРТ в изучении КР. Это связано с возможностью как количественной оценки поражения, в том числе визуально неизмененного белого вещества (НИБВ) головного мозга, так и определения характера процесса – преимущественно демиелинизирующего или аксонального (Pasi M. et al., 2016). По мнению ведущих экспертов в исследовании ЦМА, уточнение стратегических для КР областей микроструктурных повреждений может стать основой объективного мониторинга, индивидуального прогнозирования и использования в клинических исследованиях препаратов (Biessels G.J., 2015; Smith E.E., Beaudin A.E., 2018).

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

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

Задачи исследования:

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

Научная новизна:

1. Впервые в нашей стране в популяции 46-70 лет уточнена структура тяжести и типов КР среди лиц с когнитивными жалобами и МРТ-признаками ЦМА, диагностированными в соответствии с международными стандартами диагностики ЦМА (STRIVE, 2013).
2. Впервые на основе микроструктурных показателей головного мозга разработана предиктивная модель тяжести КР (УКР и деменции).
3. Впервые применена стандартизированная количественная оценка результатов тестов отдельных КФ для выделения типов КР: изолированный (отклонения в одной КФ $>1\sigma$), преимущественный (отклонения в одной КФ $>2\sigma$, а во второй КФ $-1-2\sigma$), смешанный (отклонения в одной КФ в σ = отклонения во второй КФ в σ).

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

2. Предложенное выделение типов КР может быть использовано в клинической практике для индивидуальной стандартизированной оценки нейропсихологического профиля и его изменения при наблюдении, отражающего при переходе к смешанному типу КР, нарастание тяжести поражения головного мозга.

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

Методология и методы исследования

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

Основные положения, выносимые на защиту:

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

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

3. Деменция для большинства пациентов с ЦМА характеризуется более тяжелым поражением мозга с сочетанием выраженной ГИБВ, множественных Мкр, расширенных ПВП и атрофии, однако для части случаев данные закономерности не прослеживаются и деменция развивается в отсутствии сочетания всех МРТ-

признаков и меньшей выраженности поражения головного мозга. При УКР выраженность ГИБВ, атрофии головного мозга, Мкр и лакун значимо не отличается от пациентов с субъективными КР (СубКР).

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

5. Мозолистое тело и цингулярная извилина являются общими структурами всех созданных предиктивных моделей – тяжести КР (УКР и деменции), результатов тестов и смешанного типа КР, что позволяет утверждать о приоритетной значимости интегративной деятельности мозга в развитии КР при ЦМА. Характер изменений показателей микроструктуры мозолистого тела и цингулярной извилины соответствует аксонально-демиелинизирующему.

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

Личный вклад автора

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

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в

исследование, использованием в работе стандартизированных и признанных критериев, шкал, тестов, современных МРТ-методик, применением адекватного задачам исследования статистического анализа.

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

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

Публикации

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

Структура и объем диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Церебральная микроангиопатия: критерии диагностики и нейропсихологический профиль

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) или болезнь мелких сосудов (БМС) (англ. – cerebral Small Vessel Disease/ cerebral microangiopathy), связанная с возрастом и сосудистыми факторами риска, – синдромокомплекс клинических, нейровизуализационных и морфологических признаков поражения головного мозга, развивающийся при повреждении его мелких сосудов (Pantoni L., 2010). В последние десятилетия уточнение роли мелких сосудов в развитии КР вновь стало одной из наиболее обсуждаемых проблем ангионеврологии, что в первую очередь связано с признанием высокой значимости ЦМА в развитии КР в популяции, как самостоятельной, так и совместно с БА (смешанные формы) (Aevarsson O., Skoog I., 1996; Grinberg L.T., Thal D. R., 2010; Gorelick P.V. et al., 2011; McAleese K. E. et al., 2016).

Начиная с конца 19 и до 70-х годов 20 века артериолосклероз, приводящий к гипоперфузии головного мозга, считался наиболее распространенной причиной КР в пожилом возрасте. В серии клинико-морфологических работ 60-х годов С. Fisher показал ведущую роль артериальной гипертензии (АГ) в поражении мелких церебральных артерий, приводящей к лакунарным инфарктам и диффузному повреждению белого вещества головного мозга (Fisher С.М. 1965, 1969). Исследования, проведенные в нашей стране и за рубежом установили особенности КР при АГ – преимущественное нарушение управляющих (син. – регулирующих, исполнительных, англ. executive function) функций мозга (УФМ), а также изменения мозга, выявляемые при нейровизуализации – лакунарные инфаркты и лейкоареоз (Калашникова Л.А. и соавт., 1981, 1996, 2002; Гулевская Т. С., Попова С. А., 1995; Левин О.С., 1996; Яхно Н.Н. и соавт., 2001; Старчина Ю.А. и соавт., 2008; The LADIS Study Group et al., 2011; Lawrence A.J. et al., 2013; Wardlaw J.M. et al., 2013). Данный вид КР был обозначен как субкортикальные сосудистые КР (деменция), а ишемический характер поражения проводящих путей с разобщением

функционирования структур мозга признан ведущим механизмом их развития (Калашникова Л.А. и соавт., 1996; Яхно Н.Н. и соавт., 2001; Geschwind N. et al., 1965; O'Sullivan M. et al., 2001).

Однако вскоре стало очевидным, что АГ является не единственной причиной возраст-зависимого поражения мелких сосудов (Lammie G.A. et al., 1997). Это находило свое подтверждение и в клинике в виде отсутствия четкой причинно-следственной связи между АГ и ЦМА для значительного числа случаев (Wardlaw J.M. et al., 2013). Для обозначения данной патологии за рубежом стал использоваться собирательный термин – ЦМА (БМС) (англ. – cerebral microangiopathy/small vessel disease). В нашей стране его близким эквивалентом, служит термин дисциркуляторная энцефалопатия, впервые предложенный сотрудниками НИИ неврологии В.М. Коган и Г.А. Максудовым в 1958 году. Последний имеет более широкое толкование и включает большой круг цереброваскулярных заболеваний (Дамулин И.В., 2002; Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., 2002; Яхно Н.Н., 2004; Левин О.С., 2006; Парфенов В.А., 2008; Захаров В.В., 2009; Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С., 2017).

Было показано, что среди многочисленных форм ЦМА доминирующей является спорадическая, связанная с возрастом и сосудистыми факторами риска (Pantoni L., 2010). Вследствие этого большинство исследователей используют термин ЦМА (БМС) (англ. – cerebral microangiopathy/small vessel disease) по отношению к ее спорадической форме (Pantoni L., 2010; Wardlaw J. M. et al., 2013), что будет применяться и в данном обзоре.

Уточнение факторов риска ЦМА имеет особую актуальность, поскольку их контроль составляет основу патогенетически оправданной профилактики. Среди классических сосудистых факторов риска доказанное влияние на развитие ЦМА признано только за АГ и возрастом (Basile A.M. et al., 2006; Pantoni L., 2010). В отношении других факторов риска результаты дискутабельны (Dichgans M., Leys D., 2017). Согласно последним популяционным исследованиям АГ, сахарный диабет (СД), курение, гиперхолестеринемия являются одинаково часто встречающимися факторами риска при атеромботическом и лакунарном инсульте (Jackson C.A. et al., 2010). Также на большой выборке пожилых лиц и пациентов с

ишемическим инсультом, наличие сочетания сосудистых факторов риска (АГ, СД, гиперхолестеринемия) объясняло менее 2% ГИБВ. Среди этих 2% АГ и курение были самыми значимыми факторами риска (Wardlaw J.M. et al., 2014), что требует дальнейшего изучения.

Сложности изучения ЦМА связаны с невозможностью визуализации мелких сосудов и необходимостью диагностирования прогрессирования заболевания по суррогатным МРТ-признакам (Гнедовская Е. В. и соавт., 2018; Pantoni L., 2010; Charidimou A. et al., 2016). В 2013 году международной группой экспертов в области нейронаук были приняты МРТ-стандарты исследования ЦМА при старении и нейродегенерации – STRIVE («Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration – STRIVE – Standards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging»). Ожидается, что стандартизация проводимых в разных странах мира популяционных исследований, позволит консолидировать усилия ученых в уточнении роли ЦМА в развитии КР (Wardlaw J.M. et al., 2013). Стандарты предлагают унифицированные термины и рекомендации по оценке как классических признаков ЦМА – ГИБВ (термин заменил ранее использовавшийся лейкоареоз), лакун (киста после организации лакунарного инфаркта), острых и подострых (недавних) малых субкортикальных инфарктов, так и впервые включенных – расширенных ПВП, Мкр, поверхностного коркового сидероза и атрофии головного мозга. Впервые атрофия головного мозга определена в качестве равноценного признака ЦМА. Это объясняется необходимостью уточнения роли поражения мелких сосудов в дегенерации и коморбидности ЦМА и БА, что и отражено в названии стандартов. Предлагается использование только данного термина вместо многочисленных существующих (потеря объема, вещества и т.п.). STRIVE определяют атрофию как снижение объёма мозга, которая не связана с фокальными макроскопическими повреждениями, такими как инфаркты или посттравматические изменения.

К концу 20 века стали накапливаться морфологические подтверждения частого сочетания сосудистой патологии головного мозга и БА, считающейся основной причиной деменции в пожилом возрасте (Jellinger K. et al. 1990; Aevarsson O., Skoog I., 1996; Kalaria R.N., Ballard C., 1999). Однако до настоящего времени

морфологическая верификация смешанных форм крайне затруднена и морфологические критерии смешанной и сосудистой деменции окончательно не определены. По мнению ведущих экспертов, это является очень сложной задачей, обусловленной объективными трудностями дифференцирования изменений при старении, цереброваскулярном поражении и дегенерации ввиду их перекрытия и взаимовлияния (McAleese K. E. et al., 2016). Наиболее обсуждаемыми критериями сосудистой деменции, являются разрабатываемые V. Deramascourt и соавторами (2012) (Deramascourt V. et al., 2012; Jellinger K.A., 2014). Они учитывают 1) признаки поражения стенки сосудов – артериолосклероз и церебральную амилоидную ангиопатию и 2) изменения периваскулярного и белого вещества, которые по мере распространению процесса включают периваскулярное отложение гемосидерина, расширение юстакортикальных ПВП, потерю миелина, корковые микроинфаркты, и лишь у небольшой части пациентов – большие корковые инфаркты (Deramascourt V. et al., 2012). Авторы предлагают проведение оценки четырех областей мозга с помощью полуколичественной бальной шкалы, указывающей на нарастание тяжести цереброваскулярных проявлений. Получение определенного суммарного балла позволяет верифицировать сосудистую патологию как причину деменции. В случаях сочетания морфологических признаков сосудистой деменции с БА или другой дегенерацией, верифицированной в соответствии с действующими валидированными стандартами, диагностируется смешанная деменция (Deramascourt V. et al., 2012).

Согласно последним нейростологическим данным до 39% случаев деменций являются смешанными, обусловленными дегенеративной и сосудистой патологией, среди последней главная роль принадлежит ЦМА (Deramascourt V. et al., 2012; Grinberg L.T. et al., 2013; McAleese K. E. et al., 2016).

Морфологические данные близки к мнению ведущих зарубежных исследователей, оценивающих участие ЦМА в развитии деменции на уровне 45% (Gorelick P.V. et al., 2011; Wardlaw J.M. et al., 2013). Однако в настоящее время прижизненная верификация изолированных сосудистых КР вследствие ЦМА от смешанных форм КР, обусловленных нейродегенерацией и ЦМА, крайне затруднена, как и понимание механизмов взаимного влияния на развитие КР

(Дамулин И.В., 2005; Боголепова, А. Н., 2015; Jellinger К.А., 2014). Предположение о коморбидности патологий основывается на особенностях КР. Смешанный характер КР/деменции предполагается при одновременном присутствии, характерных для БА амнестических (Albert M.S. et al., 2011) и для ЦМА – дисрегуляторных (executive dysfunction) (Sachdev P. et al., 2014) нарушений, а также на несоответствии тяжести КР выраженности сосудистых изменений в мозге по данным МРТ.

Присутствие при тестировании КФ характерного нарушения памяти с трудностями запоминания (дефект воспроизведения, опосредованного запоминания и узнавания) является основанием для диагностирования амнестического типа КР (Petersen R.C. et al., 2001). При последующем наблюдении данный тип чаще всего трансформируется в БА в связи с чем он нередко обозначается как альцгеймеровский тип КР (Petersen R. C. et al., 2001). В соответствии с ранее предлагаемыми критериями, определение типа КР основывалось на приоритете памяти над другими КФ и сочетании нарушений в нескольких КФ (Petersen R.C. et al., 2001; Albert M.S. et al., 2011; McKhann G.M. et al., 2011). Данный подход создавал определенные сложности в дифференцировании типов КР при сосудистой патологии. Нейропсихологический профиль при ЦМА значительно различается и нарушения УФМ (дисрегуляторные нарушения) чаще превышают амнестические сложности или равны им, и в зависимости от локализации и тяжести поражения мозга могут приводить к разным типам КР (McAleese K. E. et al., 2016). Предложенные в 2014 году международным обществом по сосудистым поведенческим и КР (VASCOG) критерии диагностики сосудистых КР, в качестве основополагающих принципов постулирует равнозначность нарушений памяти другим КФ и оценки их тяжести в стандартных отклонениях (σ): $1-2\sigma$ – умеренные, $>2\sigma$ – выраженные. Это предоставляет возможность количественно оценить КФ и определить тип КР, исходя из преобладающе или изолированно нарушенной КФ по отношению к другим КФ (Добрынина ЛА. и соавт., 2018). В соответствии с критериями VASCOG диагностика КР при ЦМА, основывается на наличии дисрегуляторных КР и изменений на МРТ, соответствующих стадиям 2,3 Fazekas (Sachdev P. et al., 2014).

Данные критерии не учитывают возможность сочетания ЦМА и БА. Самостоятельных критериев/рекомендаций по клинической диагностике смешанных форм не разработано. Кроме того, дисрегуляторные нарушения со снижением скорости выполнения операций, согласно многочисленным исследованиям, являются доминирующим (Яхно Н.Н. и соавт., 2005; Reed B.R. et al., 2007; The LADIS Study Group et al., 2011; Lawrence A.J. et al., 2013), но не единственным типом КР при ЦМА (Reed B.R. et al., 2007; Vasquez B.P. et al., 2015; McAleese K. E. et al., 2016).

В.Р. Reed и соавторами (2007) было проведено исследование по уточнению специфичности дисрегуляторных нарушений для ЦМА и возможности дифференцирования патологического процесса на основании типа КР. Проводилось сопоставление результатов тестирования по трем шкалам на вербальную и невербальную память и УФМ с результатами патологоанатомического исследования. Согласно последнему среди 62 случаев: у 23-х была выявлена БА, у 11 – сосудистое поражение, у 9 – смешанные изменения, у 19 – признаки нормального старения. Индивидуальный анализ КР с выделением их типов показал преимущественное нарушение памяти у 71% пациентов с БА и преимущественное нарушение УФМ лишь у 45% пациентов с ЦМА. Однако, при исключении из группы ЦМА пациентов с нормальным старением процент нарушения УФМ возрос до 66%. Авторы считают невозможным рассмотрение нарушений УФМ в качестве единственного типа КР при ЦМА (Reed B.R. et al., 2007).

С данным заключением согласуются и результаты, проведенного В.Р. Vasquez и К.К. Zakzanis (2015) мета-анализа 47 исследований КР при ЦМА. Согласно нему ЦМА имеет сложный нейропсихологический профиль, отличающийся от общепринятых представлений. Авторы объяснили это перекрытием нейронных сетей, участвующих в выполнении разных когнитивных задач (Vasquez B.P., Zakzanis K.K., 2015).

1.2. Структурная МРТ в изучении когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии

Учитывая возможность диагностирования ЦМА только на основании МРТ-признаков, значительное число исследований КР при ЦМА посвящено сопоставлению МРТ-признаков и особенностей КР.

МРТ-признаки церебральной микроангиопатии и их связь с когнитивными расстройствами

Исследования по уточнению связи нейровизуализационных признаков ЦМА с КР проводятся с начала внедрения данного метода в клиническую практику. Уточнение в рамках STRIVE (2013) расширенных МРТ-признаков и рекомендаций по оценке призвано объединить усилия исследователей по уточнению их значимости для прогрессирования КР.

Гиперинтенсивность белого вещества

Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) (ранее лейкоареоз), является частым нейровизуализационным феноменом ЦМА, который выявляется как у здоровых пожилых людей, так и у лиц с когнитивными нарушениями (Pantoni L., Gorelick P., 2014). На МРТ ГИБВ представляет собой области повышенной интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR, часто пониженной интенсивности на T1-взвешенных изображениях (Wardlaw J.M et al., 2013). Существует большое количество визуальных шкал оценки выраженности ГИБВ. Наиболее часто используемой из них является шкала Fazekas, которая предполагает выделение 3 степеней: 1-единичные, 2-ранние сливные и 3-сливные зоны ГИБВ (Fazekas F. et al., 1987).

В общей популяции распространенность ГИБВ варьирует в пределах 11-21% во взрослой популяции и составляет 64-95% в возрасте 82 лет (Debette S., Markus H.S., 2010). Установлена связь ГИБВ с возрастом и такими факторами сосудистого риска, как АГ, СД, курение, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые заболевания (Fazekas F. et al., 1988; Lechner H. et al., 1988; Lazarus R. et al., 2005).

У здоровых лиц пожилого возраста ГИБВ в большинстве случаев считается нормальным возрастным явлением, однако выраженная ГИБВ как правило связана

с утратой отдельных КФ, таких как УФМ, скорость выполнения операций/психомоторная скорость (Shim Y. S. et al., 2015) и внимание (Gunning-Dixon F.M., Raz N., 2000). В одном из наиболее крупных мета-анализов исследований последнего десятилетия, показано, что ГИБВ связана с повышенным риском инсульта, деменции и ранней смертности (Debette S., Markus H. S., 2010), а также является предиктором ускоренного прогрессирования КР (Pantoni L., Gorelick P., 2011). В мета-анализе, проведенном R.P. Klorrenborg и соавт. (2014), который включил 28 исследований, опубликованных после 2000 года, было показано, что влияние ГИБВ на КФ не ограничивается нарушением УФМ и внимания, а проявляется более диффузным снижением КФ с вовлечением всех доменов. Авторы объяснили диффузную когнитивную дисфункцию изменениями нейрональной передачи и межнейронных связей при диффузном поражении белого вещества (Klorrenborg R.P. et al., 2014). В ряде проспективных исследований (средний период наблюдения – 3,9 лет) было показано, что прогрессирование ГИБВ во времени связано с усилением КР, что наиболее отчетливо проявлялось в снижении показателей тестов на общий интеллект, внимание и УФМ (Jokinen H. et al., 2009; Schmidt R. et al., 2005).

В исследовании SMART-MR было показано, что ГИБВ и лакунарные инфаркты могут приводить к развитию вторичной корковой атрофии (Klorrenborg R.P. et al., 2012), которая в свою очередь усиливает когнитивную дисфункцию.

До настоящего времени остается неясным, имеется ли связь между локализацией повреждения белого вещества со специфическими клиническими паттернами КР. В ряде более ранних исследований получены достоверные корреляции пГИБВ с КР, в особенности с нарушениями УФМ, в отличие от глубокой (г) ГИБВ (de Groot J. et al., 2000, 2002; Bombois S. et al., 2007; Debette et al., 2007). В данных исследованиях также установлено, что более высокая степень пГИБВ связана с более быстрым прогрессированием КР, в отличие от гГИБВ (de Groot J. et al., 2000, 2002; Bombois S. et al., 2007; Debette et al., 2007). В мета-анализе R. P. Klorrenborg и соавт. (2014), учитывающем результаты 37 исследований, также была подтверждена более сильная связь нарушений КФ с пГИБВ

(Kloppenborg R.P. et al., 2014). Следует отметить, что в ряде исследований взаимосвязи ГИБВ с КР не получено (Lee J. H. et al., 2000; Mungas D. et al., 2001).

В нескольких исследованиях оценивалось влияние на КФ расположения ГИБВ в разных долях/отделах мозга. В кросс-секционном исследовании С. В. Wright и соавт. (2008) (n=656) была выделена лобная, глубокая и височно-теменно-затылочная ГИБВ, и оценена ее связь с УФМ и скоростью выполнения операций. Показано, что у лиц с ГИБВ в лобных долях и в глубоком белом веществе показатели тестов были статистически значимо хуже (Wright С. В. et al., 2008). В другом кросс-секционном исследовании R.F. Kaplan и соавт. (n=95 человек в возрасте 75-90 лет), ГИБВ была разделена на лобную и заднюю. Было показано, что ГИБВ лобной локализации была статистически значимо связана с памятью, УФМ и скоростью выполнения операций (Kaplan R.F. et al., 2009). В исследовании D.V. Wakefield и соавт. (2010) (n=99 человек в возрасте 75-89 лет) среди зон оценки ГИБВ в переднем, верхнем и заднем отделах лучистого венца, в цингулярной извилине, колене, теле и валике мозолистого тела, переднем и заднем бедре внутренней капсулы, верхнем продольном пучке, только ГИБВ в заднем отделе лучистого венца и в валике мозолистого тела имела статистически значимую связь с УФМ и скоростью выполнения операций (Wakefield D.V. et al., 2010). В исследовании E. E. Smith и соавт. (2011) у 147 пожилых лиц общий объем ГИБВ в правой нижней височно-затылочной, левой перивентрикулярной височно-затылочной и правой перивентрикулярной теменной областях и переднем бедре внутренней капсулы имели достоверную связь с памятью, а в нижней лобной, перивентрикулярной височно-затылочной, правой перивентрикулярной теменной областях, префронтальном белом веществе и переднем бедре внутренней капсулы билатерально – с УФМ (Smith E. E. et al., 2011).

Единичные исследования уточняли распространенность ГИБВ среди разных типов деменции. Показано, что пГИБВ выявлялась практически у всех пожилых пациентов с деменцией независимо от ее типа (Schmidt R. et al., 2011), тогда как гГИБВ встречалась у 96% пациентов с сосудистой деменцией, 89% с БА и 85% с деменцией с тельцами Леви (Barber R. et al., 1999).

Таким образом, ГИБВ признана в качестве ведущего суррогатного маркера ЦМА и связанных с ней КР, однако, ее выявление у значительной части здоровых пожилых лиц и несоответствие ее выраженности тяжести КР, не позволяет использовать ГИБВ в качестве предиктора КР.

Лакуны

Лакуны представляют собой небольшие округлые или овальные полости размером 3-15 мм, наполненные цереброспинальной жидкостью, локализующиеся, как правило, в подкорковых ядрах, таламусе, внутренней капсуле, семиовальных центрах или мосту (Wardlaw J.M. et al., 2013) и соответствующие ранее произошедшему острому малому глубинному инфаркту мозга или кровоизлиянию в бассейне одной перфорирующей артерии (Ghaznawi R. et al., 2018). В режимах T2 и T1 лакуны имеют сигнал, аналогичный цереброспинальной жидкости – гипер- и гипоинтенсивный, соответственно; в режиме FLAIR они обычно имеют гипоинтенсивный МР-сигнал (аналогичный цереброспинальной жидкости) с гиперинтенсивным кольцом по периферии (Wardlaw J.M. et al., 2013).

При гистологическом исследовании лакуны соответствуют полостям с рассеянными жировыми макрофагами, окружающим реактивным глиозом и утратой миелина и аксонов (Гулевская Т.С. и соавт., 1995; Fisher С.М., 1965; Poirier J., 1984; Revesz T. et al., 1989).

Распространенность лакун у лиц пожилого возраста по разным данным составляет от 8 до 33% (Vermeer S.E. et al., 2007). Они соответствуют 20-30% всех ишемических инфарктов (Norrving B., 2003; Caplan L.R., 2015).

Клинически лакуны могут проявляться несколькими синдромами в зависимости от локализации поражения: изолированный двигательный гемипарез, изолированный чувствительный гемипарез, сочетание гемипареза и гемиянестезии, атаксический гемипарез, синдром дизартрии и неловкой руки и других (Fisher С.М., 1965, 1991). Многие лакуны остаются асимптомными (Potter G.M. et al., 2011). Доля выявляемых при ДВИ лакунарных инфарктов, превращающихся в лакуны, составляет от 28% до 94% (Braffman В.Н. et al., 1988; Chen W. et al., 2011). Остальные, в том числе достаточно крупные острые лакунарные инфаркты, подтверждённые при ДВИ, полностью исчезают, тогда как другие длительное

время сохраняются в виде бесполостных участков ГИБВ. Краткосрочный прогноз симптомных лакунарных инфарктов относительно благоприятный – это и низкая ранняя смертность, и хорошее восстановление утраченных функций, однако прогноз в средне- и долгосрочной перспективе является менее благоприятным, так как лакуны повышают риск смерти, повторных инсультов и КР, что связано с асимптомным прогрессированием ЦМА (Pantoni L., 2011). Ранее предполагалось, что АГ является необходимым условием для развития окклюзии мелких сосудов (Fisher С.М., 1965). Однако было показано, что профиль сосудистых факторов риска лакун не является специфичным и во многом аналогичен другим подтипам инфарктов (You R. et al., 1995; Voiten J. et al., 1996, 2002) и в некоторых случаях при лакунах отсутствуют классические сосудистые факторы риска (Norrving В., Staaf G., 1991; Lammie G. A. et al., 1997).

До сих пор остается неясным в какой степени лакуны влияют на КФ. После перенесенного лакунарного инсульта КФ в ряде случаев остаются незатронутыми, однако они влияют на развитие КР и риск перехода в деменцию в долгосрочной перспективе. При развитии лакун в стратегически значимых для КФ зонах могут развиваться абулия, снижение беглости речи, памяти и других КФ (Tanridag O., Kirshner H.S., 1985; Tatemichi T. K. et al., 1992). Многие пациенты с единичными лакунами, даже при отсутствующем или небольшом неврологическом дефиците, имеют неспецифические когнитивные симптомы, такие как субъективные жалобы на снижение памяти и замедленность мышления (Samuelsson M. et al., 1996). Однако, некоторые авторы указывают на отсутствие значимого влияния лакун на КР (Калашникова Л.А, 1996; Nitkunan A. et al., 2008).

В исследовании LADIS было показано, что увеличение количества немых лакун напрямую связано с прогрессированием КР, в особенности УФМ и скорости выполнения операций. При оценке МРТ в динамике через 3 года появление почти половины новых субкортикальных лакун наблюдалось в областях, где ранее отмечалась ГИБВ, или их появление было связано с прогрессированием ГИБВ в ранее НИБВ, в отличие от лакун в базальных ядрах и инфратенториальной локализации (The LADIS Study Group et al., 2011). В исследовании H. Jokinen и соавт. (2011) с учетом демографических факторов, исходных показателей КФ,

тяжести ГИБВ и лакун, появление новых было статистически значимо связано со снижением показателей УФМ, скорости обработки информации, но не было связано с памятью (Jokinen H. et al., 2011). В исследовании P. Benjamin и соавт. (2014) было подтверждено, что как количество, так и объем лакун являются независимыми предикторами нарушения УФМ и снижения скорости обработки информации, а при лакунах в таламусе – независимо со снижением скорости обработки информации (Benjamin P. et al., 2014).

При оценке локализации лакун и их влияния на КФ получены противоречивые данные. В исследовании Carey C. L. и соавт. достоверных связей между их расположением и нарушением УФМ не было выявлено (Carey C.L. et al., 2008). В исследовании Benisty S. и соавт. (2009) было показано, что независимо от ГИБВ, наличие лакун в таламусе связано с более низкими показателями теста MMSE, снижением скорости обработки информации и нарушением УФМ, а при лакунах в скорлупе/бледном шаре – снижением показателей тестов на память. Связей показателей КФ с лакунами во внутренней капсуле, белом веществе лобной доли и в хвостатом ядре не выявлено (Benisty S. et al., 2009).

В немногочисленных исследованиях оценивался риск деменции после перенесенного лакунарного инсульта. Было показано, что в течение 2-3 лет после перенесенного лакунарного инфаркта деменция развивается у 11% (Miyao S. et al., 1992; Samuelsson M. et al., 1996) и спустя 9 лет – у 15% пациентов (Yamamoto Y. et al., 2002). Анализ прогностических факторов риска деменции у пациентов с лакунами показал, что, мужской пол, наличие КР, отсутствие адекватного ночного снижения артериального давления (АД) и сливная ГИБВ на МРТ, являются независимыми факторами риска (Yamamoto Y. et al., 2002).

Церебральные микрокровоизлияния

Церебральные микрокровоизлияния (Мкр) на специальных режимах МРТ (градиент-эхо (T2*) и SWI) представляют собой гипоинтенсивные зоны округлой формы размерами от 2-5 мм до 10 мм, морфологически соответствующие накоплению макрофагов, содержащих гемосидерин, в периваскулярной ткани (Wardlaw J.M. et al., 2013). Частота выявления Мкр стала выше с появлением

режима SWI по сравнению с T2*, который был первым введен в клиническую практику (Shams S. et al., 2015).

В настоящее время доказана связь Мкр с ЦМА. Топография Мкр предположительно связана с лежащей в их основе патологией: лобарные (корково-подкорковые) Мкр в соответствии с Бостонскими критериями связаны с ЦАА, в то время как глубокие или инфратенториальные Мкр – с артериолосклерозом, хотя лобарные Мкр также могут быть представлены в этой группе (Charidimou A. et al., 2012).

Мкр выявляются приблизительно у 24% в общей популяции и их распространенность растет с увеличением возраста, достигая 17,8% в возрасте 60-69 лет, 38,3% в возрасте 80-99 лет согласно исследованию Rotterdam Scan Study. Они обнаруживаются приблизительно у 35% лиц с ишемическим инсультом и у 60% с геморрагическим инсультом; при сосудистой деменции распространенность составляет около 65-85% (Cordonnier C. et al., 2007).

В Роттердамском популяционном исследовании (Vernooij M.W. et al., 2008) показана связь глубоких Мкр с факторами сосудистого риска – АГ и курением, в то время как лобарных – с фактором риска церебральной амилоидной ангиопатии (ЦМА) – генотипом АРОЕ ϵ 4 (Kim M. et al., 2005).

Связь Мкр с развитием КР была продемонстрирована в большом количестве исследований (Poels M.M. et al., 2012; Werring D.J. et al., 2004; Gregoire S.M., 2013). Показано преимущественное нарушение УФМ, в меньшей степени – снижение общего уровня КФ, памяти, психомоторной скорости, внимания (Liem M.K. et al., 2009).

Исследователи особо подчеркивают возможность развития КР при множественном характере Мкр (Goos J.D., 2010). По данным Сент-Джорджского исследования Мкр ≥ 8 отмечались у 10% выборки и приводили к нарушению УФМ (Lawrence A.J. et al., 2013). Предположения о связи Мкр определенной локализации с КР являются спорными. В одних исследованиях показана связь КР с лобарными Мкр (Gregoire S.M. et al., 2013), в других – с глубокими (Yakushiji Y. et al., 2015) или смешанными (Miwa K. et al., 2014). В некоторых исследованиях связь Мкр с КР не подтверждена (Heringa S.M. et al., 2014). По мнению Charidimou A. (2012) –

признанного авторитета в изучении ЦМА, значение для КР, по всей вероятности имеет общая тяжесть поражения, а не локализация Мкр (Charidimou A. et al., 2012).

Расширенные периваскулярные пространства

Периваскулярные пространства (ПВП) (син. пространства Вирхова-Робина) – щелевидные пространства вдоль сосудов головного мозга, прослеживаемые до уровня артериол и сообщающиеся с подпаутинным пространством и рассматриваются как пути циркуляции цереброспинальной жидкости (Кравцова И. Л., Недзведь М. К., 2013).

На МРТ они имеют повышенный сигнал на T2-ВИ и FLAIR, пониженный – в режиме T1 в связи с повышенным содержанием жидкости (Wardlaw J.M. et al., 2013) и выглядят круглыми, если расположены перпендикулярно плоскости среза и линейными, если расположены параллельно, поэтому обычно на аксиальных изображениях они выглядят круглыми в базальных ганглиях и линейными в субкортикальном белом веществе латеральных частей височной, теменной и лобной долей (Wardlaw J.M. et al., 2013). ПВП отличаются от лакун отсутствием гиперинтенсивного сигнала по их периферии в режиме FLAIR и, как правило, меньшими размерами (Wardlaw J.M. et al., 2013).

В норме ПВП микроскопические и не визуализируются. Предполагается, что расширение ПВП является отражением нарушения дренажа межклеточной жидкости в головном мозге, который имеет особую значимость при ЦМА (Weller R.O. et al., 2015). В последние годы были сделаны предположения о том, что топография расширенных ПВП связана с лежащим в их основе патологическим процессом. При ЦАА при расположении в семиовальном центре они связаны с поверхностным корковым сидерозом (Charidimou A. Et al., 2015), в белом веществе – с лобарными Мкр (Martinez-Ramirez S. et al., 2013; Yakushiji Y. et al., 2014). Расширенные ПВП в базальных ганглиях не связаны с ЦАА (Charidimou A. et al., 2015), но связаны с возрастом, АГ и ГИБВ и таким образом могут отражать артериолосклероз (Martinez-Ramirez S. et al., 2013; Yakushiji Y. et al., 2014). При сосудистой деменции расширение ПВП более выражено, чем при других типах деменции (Patankar T.F. et al., 2005). При БА и у лиц с УКР расширение ПВП встречается чаще, чем в группе контроля (Chen W. et al., 2011; Ramirez J. et al., 2015).

У здоровых пожилых людей показана связь между расширением ПВП и низкими показателями в тестах на невербальную логику (non-verbal reasoning) и зрительно-пространственные навыки (MacLullich A.M. et al., 2004).

Увеличение количества ПВП также может указывать на активное воспаление, как это происходит при рассеянном склерозе (при котором диаметр ПВП также увеличивается) (Dichgans M. et al., 2002). Расширение ПВП не является простым следствием общей атрофии головного мозга (De Reuck J. et al., 2011).

Атрофия головного мозга

Согласно критериям STRIVE атрофия вещества мозга при ЦМА определяется при нейровизуализации в виде снижения объёма мозга, которое не связано со специфическим фокальным повреждением (вследствие травмы или инфаркта). Оценить ее можно по расширению борозд, желудочков и субарахноидальных пространств по отношению к внутричерепному объёму (Wardlaw J.M. et al., 2013). Атрофия серого вещества может быть вызвана собственно патологией мелких сосудов, или развиваться вторично вследствие повреждения белого вещества и денервации корковых структур (Lawrence A.J. et al., 2013). В большинстве исследований ЦМА рассматривается общая атрофия ГМ, без выделения атрофии серого и белого вещества и без уточнения объёмов отдельных структур, значимых для КФ (Lawrence A.J. et al., 2013). Показано, что атрофия головного мозга коррелирует с объёмом ГИБВ у пациентов без деменции (Godin O. et al., 2009). В исследовании LADIS показана роль общей атрофии головного мозга, корковой и подкорковой атрофии в развитии КР, независимо от ГИБВ и медиальной височной атрофии. Фактически, подкорковая атрофия значительно предсказала изменение во всех когнитивных доменах, тогда как атрофия коры была связана только со снижением скорости обработки информации (Jokinen H. et al., 2012). Подкорковая атрофия может представлять особый интерес, так как она отражает убыль белого вещества и структур глубокого серого вещества, которые имеют решающее значение для целостности лобных подкорковых функциональных сетей (Bonelli R.M., Cummings J.L., 2007). Медиальная височная атрофия, подкорковая и корковая атрофия могут усилить влияние ГИБВ и лакун на снижение КФ (Jokinen H. et al., 2012). В популяционном исследовании LADIS также

было обнаружено, что атрофия мозолистого тела связана с когнитивной и двигательной функциями, независимо от степени выраженности ГИБВ и общей атрофии, и является предиктором будущих двигательных и когнитивных нарушений (The LADIS Study Group et al., 2011).

У пациентов с ЦМА значительная гиппокампальная атрофия может наблюдаться даже в отсутствии признаков БА (Kril J.J. et al., 2002). Более ранние исследования у пациентов с цереброваскулярным заболеванием показали, что атрофия гиппокампа и медиальная височная атрофия связаны с КР и, в частности, со снижением памяти (Fein G. et al., 2000; Mungas D. et al., 2005). В ряде исследований показана роль медиальной височной атрофии не только в снижении памяти, но и в снижении скорости обработки информации и нарушении УФМ (Bastos-Leite A.J. et al., 2007). В исследовании Н. Jokinen медиальная височная атрофия, подкорковая и корковая атрофия независимо предсказали более резкое снижение КФ в течение 3-летнего периода наблюдения (Jokinen H. et al., 2012).

ДТ-МРТ в изучении роли микроструктурных изменений при ЦМА с КР

Учитывая ограничения в прогнозировании нарушений КФ по макроструктурным МРТ-признакам ЦМА, особый интерес вызывает изучение микроструктуры головного мозга при ЦМА с КР (Pasi M. et al., 2016). Обоснованием такого подхода является и то, что ГИБВ – основной МРТ коррелят диффузного поражения мозга при ЦМА, при одинаковой степени его выраженности может протекать, как асимптомно, так и быть причиной выраженных КР (Nitkunan A. et al., 2008). Данное видимое противоречие согласуется с морфологическими исследованиями ГИБВ, показавшими гетерогенность микроструктурных изменений от отека до потери миелина и аксонов, снижения числа нейронов, что сопровождается уменьшением объема структур мозга, появлением на месте нейронов гипертрофированных астроцитов и развитием глиоза (Гулевская Т.С. и соавт., 2009; Pantoni L., 2011). Именно разная степень гистологических изменений, лежит в основе выраженности нарушений

эффективного функционирования обширных сетей головного мозга (синдром «разобщения»), приводящего к КР при ЦМА (O'Sullivan M. et al., 2004).

Методика ДТ-МРТ позволяет неинвазивно оценивать микроструктуру проводящих путей головного мозга на основе диффузии молекул воды (Basser P.J. et al., 1994). Принцип ДТ-МРТ заключается в том, что аксональные мембраны и миелин трактов белого вещества способствуют диффузии воды в одном направлении – анизотропная диффузия (Пронин И. Н. и соавт., 2008; Basser P.J. et al., 1994; O'Sullivan M. et al., 2004). Тензор диффузии определяется величиной и направлением диффузии молекул воды в трехмерном пространстве. Для характеристики повреждения используют скалярные индексы тензора: средняя диффузионная способность (MD), фракционная анизотропия (FA), радиальная диффузия (RD) и AD. Наиболее часто для характеристики микроструктуры используют показатели MD и FA. FA описывает направленность диффузии, тогда как MD является мерой диффузии, усредненной во всех пространственных направлениях. Повреждение структур трактов приводит к уменьшению FA и увеличению MD (O'Sullivan M. et al., 2004). Другие показатели микроструктуры – AD рассматривается в качестве маркера аксонального повреждения, а RD – демиелинизации (Burzynska A.Z. et al., 2010). Метод позволяет оценивать и изменения микроструктуры и визуально НИБВ, которая согласно морфологическим исследованиям может быть как сохранным, так и иметь микроструктурные изменения. Гистологически в визуально НИБВ у пациентов с ЦМА может быть увеличенное содержание воды, предшествующее повреждению аксона и миелина (Bronge L. et al., 2002), а также изменения ткани с более низкой плотностью миелина, активированным эндотелием, более разреженной, но все еще в значительной степени неповрежденной аксональной сетью, нормальной плотностью глии, снижением плотности малых афферентных сосудов (Gouw A.A. et al., 2011). Значимым этапом получения информации является постобработка карт диффузии с выбором способа анализа. Основными из них являются ROI анализ (Region-of-interest-based analysis / основанный на выборе областей интереса), TBSS (tract-based spatial statistics / тракт-основанная пространственная статистика) и VBA (voxel-based analysis / воксель-основанный анализ). Каждый из видов анализа имеет

свои преимущества и слабые стороны. Главным преимуществом двух последних является автоматизация и быстрое получение одновременно значительной информации по коэффициентам диффузии, минусом – искажение данных при их усреднении в случаях гетерогенности МРТ-изменений группы, например, разной степени атрофического процесса (нормальные или расширенные желудочки) и другие. Минусом ROI анализа является его трудоемкость.

Большинство, ранее выполненных исследований было посвящено уточнению роли изменений микроструктуры в тяжести КР, чаще УКР. Поскольку УКР изначально рассматривались только как ранняя стадия БА, то в данных исследованиях указаний на роль ЦМА, в том числе по данным МРТ, в развитии КР не приводилось. При УКР, включая указания на значимость в их развитии БА, показано снижение FA и увеличение MD в парагиппокампальной области (Cherubini A. et al., 2010), задних отделах цингулярной извилины/ предклинье (Kiuchi K. et al., 2009), цингулярной извилины (Bosch V. et al., 2012; Vozoki A. C. et al., 2012), мозолистом теле (Chen T. F. et al., 2009; Vozoki A. C. et al., 2011), крючковидном пучке (Kiuchi K. et al., 2009; Bosch V. et al., 2012), нижнем и верхнем продольных пучках (Bosch V. et al., 2012).

В последние годы проведено сразу несколько крупных исследований по оценке с помощью ДТ-МРТ микроструктуры у пациентов с ЦМА. Дизайн исследований включает уточнение особенностей микроструктуры в ГИБВ и НИБВ, их связи с КР и макроструктурными МРТ-изменениями. Среди общих выводов сообщается о значительной потере анизотропии в областях ГИБВ по сравнению с НИБВ (Jones D.K. et al., 1999) и особенности микроструктуры НИБВ в зависимости от его расположения к ГИБВ. Так, в НИБВ более низкие значения FA отмечаются вблизи ГИБВ по сравнению с более отдаленными участками, что явилось основанием для его определения полутенью ГИБВ (Maillard P. et al., 2011). Было показано, что в НИБВ, ГИБВ и полутени ГИБВ снижение целостности белого вещества с течением времени происходит однонаправленно (Maillard P. et al., 2011). Соответственно, области НИБВ, которые в конечном итоге превращаются в ГИБВ, изначально уже имеют более низкую FA и более высокую MD по сравнению с белым веществом нормального строения, что было предположено в качестве

ранней стадии сосудистого поражения (De Groot M. et al., 2013). Дальнейшее снижение FA и повышение MD становятся основой формирования новой ГИБВ.

Для пациентов с УКР на фоне ЦМА более типичным является увеличение радиальной диффузии по сравнению с контролем или пациентами с УКР без ЦМА, что может говорить о повреждении миелина как основополагающем патофизиологическом механизме у пациентов с УКР при ЦМА (Parma J. M. et al., 2014). Поскольку повреждение миелина лежит в основе уменьшения скорости передачи, было предположено, что изменение основного белка миелина лежит в основе особенностей когнитивного профиля пациентов – снижение скорости выполнения операций/психомоторных реакций (Prins N.D. et al., 2005). В то же время AD оказалась менее чувствительной при сравнении пациентов и контрольной группы, что может указывать на меньшее вовлечение аксонов в патологический процесс при ЦМА с УКР (Parma J. M. et al., 2014). В исследовании M. O'Sullivan (O'Sullivan M. et al., 2004) только показатели ДТ-МРТ в НИБВ коррелировали с результатами когнитивных тестов, тогда как в отношении ГИБВ данных закономерностей не прослеживалось. В рамках многолетнего международного исследования LADIS (LeukoAriosis and Disability in the elderly Study) R. Schmidt и соавт. (Schmidt R. et al., 2010) установлено, что изменения MD ткани всего мозга и визуально НИБВ связаны с когнитивной дисфункцией (нарушением памяти, УФМ и скоростью психомоторных процессов) и что эта связь остается значимой при учете объема ГИБВ и атрофии головного мозга. Это позволило авторам сделать вывод о дополнительном и независимом влиянии микроструктуры визуально НИБВ на КФ при ЦМА. Данный вывод согласуется с мнением других исследователей, о большей точности метода ДТ-МРТ в оценки истинной тяжести повреждения вещества головного мозга при ЦМА по сравнению с ее макроструктурными признаками (Kim S.H. et al., 2011). В исследовании Xu Q. и соавт. (2010) на группе из 42 человек с разной степенью КР выявлены значимые различия FA и MD как во всем белом веществе головного мозга, так и в визуально НИБВ между группами с нормальными КФ и с КР разной тяжести. При этом FA и MD коррелировали с тестами на УФМ, внимание и память (Xu Q. et al., 2010). В исследовании SCANS (St George's Cognition and Neuroimaging in Stroke Study)

(2013) показано, что показатели ДТ-МРТ более чувствительны к повреждению белого вещества, чем ГИБВ. По данным многофакторного анализа, среди МРТ-показателей именно данные RD ДТ-МРТ оказались независимыми предикторами УФМ. Это позволило авторам предположить большой вклад ишемической демиелинизации в развитие КР при ЦМА (Lawrence A.J. et al., 2013). Janne M. Рарта и соавт. (2014) провели сравнение микроструктуры НИБВ методом TBSS ДТ-МРТ в двух группах пациентов с УКР – с МРТ-признаками ЦМА (n=520) и без них (n=531). Было выявлено микроструктурное изменения у пациентов с ЦМА в передних отделах мозолистого тела, внутренней и внешней капсулах и перивентрикулярном белом веществе, а у пациентов с УКР без ЦМА – в парагиппокампальных отделах справа (Рарта et al., 2014). В совсем недавних исследованиях предприняты попытки поиска связи микроструктурных изменений в определенных зонах мозга с результатами когнитивных тестов и шкал. А.М. Tuladhar и соавт. (2015) было проведено ДТ-МРТ 444 пациентам в возрасте от 55 до 85 лет с ЦМА. Установлена связь FA и MD в цингулярной извилине и мозолистом теле с нарушением вербальной памяти, во всех исследованных трактах со скоростью выполнения операций, в колене и валике мозолистого тела – с общим когнитивным уровнем (Tuladhar A.M. et al., 2015). Используя ДТ-трактографию, Maria M. D'Souza и соавторы на группе из 30 пациентов с ЦМА выявили снижение FA и увеличение MD почти во всех исследованных трактах, при наличии высоких корреляций между индексами трактографии и когнитивными тестами – MD в крючковидном пучке, мозолистом теле, кортикоспинальном тракте, таламической лучистости – с большинством когнитивных тестов, FA в крючковидном пучке – с памятью (D'Souza M.M., 2018).

Таким образом, доступность ДТ-МРТ исследования микроструктуры белого вещества показало значимые преимущества метода над макроструктурными МРТ-изменениями в прогнозировании тяжести поражения мозга при ЦМА. Однако имеющиеся к настоящему времени результаты разрознены, что можно объясняться как немногочисленностью проведенных к настоящему времени исследований, так и отсутствием стандартизации групп и используемых подходов в оценке коэффициентов ДТ-МРТ. Дальнейшее изучение микроструктуры белого вещества

при ЦМА может оказать значимую помощь в улучшении понимания патогенеза заболевания и КР, оценке реального бремени ЦМА и ее прогрессирования.

Воксель-ориентированная морфометрия в изучении роли атрофии в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии

Появление стандартизированного метода подсчета объема серого вещества и его отдельных регионов – «воксель-ориентированная морфометрия» (Ashburner J., Friston K., 1999) предоставила возможности уточнения роли атрофии серого вещества в генезе ЦМА. Длительное время корковое поражение при ЦМА отрицалось, а КР вследствие ЦМА рассматривались исключительно как субкортикальные. Это нашло свое отражение в закрепленном за ними термине – «субкортикальная сосудистая лейкоэнцефалопатия» и «субкортикальные когнитивные нарушения/деменция». Признание в последние годы значимости корковых микроинфарктов в развитии КР при ЦМА (Smith E.E. et al., 2012) и высокого удельного веса в ее структуре смешанных с БА форм (Deramasourt V. et al., 2012; Grinberg L. T. et al., 2013; McAleese K. E. et al., 2016) поднимает вопрос о роли атрофии коры в генезе КР при патологии мелких сосудов. Данные доказательные положения поддерживают ранее высказываемую гипотезу о значимости механизма первичного повреждения коры с последующей потерей аксонов и демиелинизацией вследствие валлеровской дегенерации в развитии КР при ЦМА (Godin O. et al., 2009). Однако более устоявшимися и доказательными являются представления об атрофии коры, обусловленные ее денервацией, связанной с повреждением белого вещества (Parma J.M. et al., 2014). В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос являются ли изменения в белом или сером веществе триггером всего процесса (Parma J.M. et al., 2014) и механизмы этих взаимоотношений остаются неопределенными (Peres R. et al., 2016).

Во многих проведенных ранее исследованиях пациентов с ЦМА изучался феномен общей атрофии мозга. Как показано, она является достаточно распространённым проявлением ЦМА (Nitkunan A. et al., 2011; Jokinen H. et al., 2012) и может быть использована в качестве суррогатного маркера прогрессирования заболевания (Patel V., Markus H.S., 2011). В нескольких кросс-секционных исследованиях показана независимая от возраста обратная связь

объема коры и тяжести ГИБВ (Wen W. et al., 2006; Rossi R. et al., 2006; Raji C.A. et al., 2012), прямая зависимость ширины борозд и ГИБВ у пациентов с ЦМА (Kochunov P., 2008; Liu T., Sachdev P.S., 2013). При этом снижение объема коры независимо от пола, возраста и уровня образования влияло на снижение памяти и общего когнитивного уровня (Fein G. et al., 2000; Liu C. et al., 2014), УФМ и скорости обработки информации (Wirth M. et al., 2013; Tuladhar A.M. et al., 2015).

Сложностью интерпретации феномена общей атрофии коры для ЦМА является то, что она отмечается и при нормальном старении (Scahill R.I. et al., 2003; Enzinger C. et al. 2005). Одним из подходов стало уточнение взаимоотношений объемов серого и белого вещества между собой и к общему объему мозга, значимости отдельных макроструктурных признаков МРТ в ее развитии, изучение специфического пространственного распределения корковой атрофии и ее роли в нарушениях КФ.

В исследовании SCANS (Lawrence A. J. et al., 2013) у 115 пациентов в возрасте $70 \pm 9,7$ лет с ЦМА показана связь снижения общего объема мозга с объемом серого, а не белого вещества. Однако общий объем мозга оказался лучшим предиктором КР, чем показатели объема серого вещества и в мультипредикторной модели КР общий объем мозга независимо влиял на скорость обработки информации. По мнению авторов, нормальные объемные показатели белого вещества не противоречат признанной роли демиелинизации в развитии ЦМА, так как параллельно с потерей миелина могут протекать патологические процессы, увеличивающие объем белого вещества, такие как отек, воспаление (Lawrence A. J. et al., 2013). Данное заключение сходно с таковым при объяснении феномена псевдонормализации белого вещества у пациентов с рассеянным склерозом (Grassiot V. et al., 2009).

Исследования с помощью ВОМ у пациентов с ЦМА показали наличие корреляции между объемом ГИБВ и объемом серого вещества в ДЛПФК и заднем отделе верхней и средней височных извилин (Wen W. et al., 2006; Raji C.A. et al., 2012); в хвостатых ядрах, бледном шаре и таламусе, в теменных долях, в особенности вокруг надкраевой извилины и затылочно-теменном стыке (Lambert C. et al., 2015). У вошедших в последнее исследование пациентов проводилось

повторное исследование через 5 лет. Показано, что уменьшение плотности серого вещества в левом полосатом теле и гиппокампе, наряду с более выраженной ГИБВ в лобных отделах и лакуны в полосатом теле и семиовальном центре являются предикторами перехода КР в деменцию (Lambert C. et al., 2018).

В исследовании Sang Won Seo (Seo S.W. et al., 2012) (n=385 в возрасте $72,1 \pm 7,9$ лет) пациентов с УКР и деменцией сосудистого и нейродегенеративного генеза только в отношении пГИБВ получена значимая связь с уменьшением объема серого вещества лобных долей, что коррелировало с нарушением УФМ. Одним из объяснений преимущественной значимости пГИБВ для КР является компактное расположение в этой зоне волокон верхнего и нижнего затылочных и нижнего продольного пучков, цингулярной извилины и таламической лучистости по сравнению с таковой в глубоком веществе (Debette S. et al., 2007).

Результаты исследований влияния лакунарных инфарктов на корковую атрофию достаточно противоречивы. В части исследований не подтверждена связь общей корковой атрофии с количеством и объемом лакун (Fein G. et al., 2000; Appelman A.P. et al., 2010; Geerlings M.I. et al., 2010), в других – установлено снижение общего объема коры при нарастании числа лакун, независимо от возраста, пола, исходного объема мозга и периода наблюдения (Kloppenborg R.P. et al., 2012).

Статистически значимой связи между объемом серого вещества и Мкр не получено (Mok V. et al., 2011; Xiong Y. et al., 2014).

Особое место занимают исследования по уточнению региональной корковой атрофии у пациентов с ЦМА и КР. Показано снижение объема коры у пациентов с КР в лобных и височных долях (Seo S.W. et al., 2010; Liu C. et al., 2014; Tuladhar A.M. et al., 2015), в затылочной доле и гиппокампе при УКР и всех отделах при деменции (Mueller S.G. et al., 2010). В исследовании, проведенном А.И. Дамулиной и соавторами установлена связь УКР (сосудистого, смешанного и дегенеративного генеза) с атрофией обеих нижних теменных долек, левой прецентральной извилины, правой нижней лобной извилины (Дамулина А.И. и соавт., 2015). При корреляционном анализе нарушения ассоциативной памяти были связаны со снижением объема левого хвостатого ядра и левой нижней височной извилины;

активного внимания – с объемом левой премоторной коры и левым бледным шаром; беглости речи – с атрофией орбитальной части левой нижней лобной извилины и левым хвостатым ядром (Дамулина А. И. и соавт., 2015). При отдельной оценке роли региональной атрофии в КР при ЦМА и дегенерации, верифицированной по выявлению β -амилоида при ПЭТ, показана связь тяжести ЦМА с корковой атрофией в лобных и верхних височных отделах, а при дегенерации – в височной доле (Banerjee G. et al., 2018).

1.3. Функциональная МРТ в изучении управляющих функций мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией

ФМРТ-тесты УФМ

Управляющие функции мозга (УФМ) (от англ. executive functions, в отечественной литературе син. – исполнительные, регулирующие) являются ведущими в структуре высших психических функций (ВПФ) человека (Arlington V.A., 2013) и наиболее часто поражаемые при ЦМА (Gorelick P. B. et al., 2011; The LADIS Study Group et al., 2011; Lawrence A. J. et al., 2013). Единого общепринятого определения УФМ в настоящее время нет (Мачинская Р. И., 2015). Большинство авторов они рассматриваются как совокупность психических процессов, обеспечивающих осознанное, целенаправленное и релевантное поведение и деятельность человека. Определяющими свойствами УФМ являются управление иными ВПФ и произвольность, предполагающая последовательные этапы осознания, целеполагания, программирования и реализации программы, контроля за протеканием и конечным результатом процессов с повторением всех этапов при несовпадении реального результата и предварительного образа. Формирование представлений об УФМ относится к концу 19- началу 20 века и связано с уточнением регулирующей роли лобных долей в психической деятельности (лобные функции) (Лурия А.Р., 1969; Stuss D.T., 1992), которые позднее, в предложенной А.Р. Лурия структурно-функциональной модели мозговой локализации ВПФ, были обозначены как третий (регуляторный) блок мозга (Лурия А.Р., 1973, 1966). Дальнейшая систематизация и внедрение в клиническую практику метода тестирования ВПФ позволили выявить нарушение регуляторной

функции мозга при различных неврологических заболеваниях вне связи с поражением лобных долей (Калашникова Л.А. и соавт., 2000; Буклина С.Б., 2017; Rabinovici G.D., 2015). С конца 20 века наметилась тенденция к замене обозначения данных нарушений – с лобной (префронтальной) дисфункции на нарушение УФМ («executive dysfunction») (Rabinovici G.D., 2015). Доказательством неэквивалентности понятий лобных функций мозга и УФМ стали именно данные фМРТ. Использование задач на лобные функции приводило к активации структур не только лобной, но и теменной коры, базальных ганглиев, таламусов и мозжечка (Wager T.D., 2005; Ball G., 2011; Criaud M., 2013), а также к их объединению в функциональные сети. При значительном многообразии их обозначений и расхождении во включении структур, признается наличие сети выявления значимости (англ. salience network), связанной с оценкой новых и значимых стимулов передними отделами островка и цингулярной извилины вне зависимости от их модальности; сети управляющего контроля (англ. executive-control network, равноценно используемый синоним – frontoparietal network, frontoparietal control system и другие), обеспечивающей мобильный контроль с переключением внимания к значимым стимулам и принятие решений в соответствии с целями и ожидаемыми результатами посредством взаимодействия структур лобной и нижней теменной коры (Vincent J.L., 2008; Bressler S.L., 2010; Cole M. W., 2014). Повторяющееся вовлечение в выполнении разных задач, связанных с УФМ, ДЛПФК, нижней лобной извилины, ДМК, нижней теменной доли, передней цингулярной коры (ПЦК) и передней оперкулярной коры, явилось основанием для обозначения данных ведущих зон активации сетью многокомпонентных задач (multiple-demand network) (Duncan J., 2010; Crittenden B. M., 2016), что по сути является подтверждением теории системной динамической организации ВПФ, стоявшей у истоков формирования русской нейропсихологической школы (Лурия А.Р., 1973; Выготский Л.С., 2000; Микадзе Ю. В., 2012).

Помимо функциональных связей, формирующихся при выполнении задач на УФМ, в реализации КФ показано также участие сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ) (default mode network) и, по мнению некоторых авторов, дорзальной сети внимания (dorsal attention network). СПРРМ (default mode network)

включает в себя медиальную префронтальную кору, предклинье/задние отделы цингулярной коры, теменную кору и медиальные отделы височной доли и связана с когнитивным контролем, эпизодической памятью и с самостоятельной, внутренне направленной обработкой информации (Greicius M.D. et al., 2004; Seeley W.W. et al., 2007; Anticevic A., 2012). Дорзальная сеть внимания (dorsal attention network) включает лобное глазодвигательное поле и нижнюю париетальную борозду и участвует в направленном внимании и рабочей памяти (Corbetta M., Shulman G. L., 2002; Fox N. C. et al., 2006).

Исследование функциональных механизмов нарушений УФМ при ЦМА имеет особую значимость. Относительная сохранность коры при ЦМА позволяет рассчитывать на возможности ее функциональной перестройки, в том числе с помощью методов неинвазивной стимуляции мозга для восстановления сетевой работы при выполнении когнитивных задач. Учитывая необходимость поиска «горячих/узловых» точек активации нейрональных сетей для выбора адекватных мишеней лечебной навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС), особую актуальность приобретает разработка профильных фМРТ-тестов для пациентов с КР (Добрынина Л.А. и соавт., 2018). Поскольку УФМ имеют несколько связанных между собой компонентов (рабочая память, торможение, переключение и продуктивность; англ. соответственно working memory, inhibition, set shifting, fluency) (Rabinovici G.D., 2015) можно предположить, что наибольший результат может быть достигнут при выборе точек стимуляции по тесту соответствующему дефицитарному компоненту УФМ при исследуемой патологии.

В настоящее время классическим тестом УФМ для клиники и фМРТ служит тест Струпа и его модификации, главным образом, оценивающий компонент торможения УФМ (Li C., 2012; Scarpina F., 2017). Поскольку нарушение УФМ при ЦМА связано в первую очередь с трудностями переключения с замедлением нейродинамики психических процессов (The LADIS Study Group et al., 2011; Gorelick P. V., 2011; Lawrence A.J., 2013) нами был проведен анализ нейропсихологических тестов, нацеленных на диагностику данного компонента. Было обращено внимание на использование при нейропсихологическом тестировании серийного счета. Данный тест был предложен А.Р. Лурия, как

наиболее подходящий для исследования подвижности психических процессов (Лурия А.Р., 1969, 1973), что обосновывает его адаптацию для фМРТ-исследования и последующего использования у пациентов с ЦМА.

Функциональная связность при фМРТ с тестами на управляющие функции мозга

Нормальное когнитивное функционирование возможно лишь при условии постоянного обмена информацией между основными функциональными зонами (ter Telgte A., 2018), что нашло свое отражение в описании основных функциональных сетей и функциональной сетевой связности. Функциональная связность определяется как временная зависимость активации нейронов в анатомически разделенных областях мозга (van den Heuvel M. P., 2010). Функциональная связность не является эквивалентом структурной связности, измеряемой при ДТ-МРТ (ter Telgte A., 2018).

Большинство исследований функциональной связности проводят при фМРТ покоя, и лишь единичные из них – при фМРТ с тестом. Актуальность последнего состоит в том, что при выполнении задания происходит усиление взаимосвязей сетей, вовлеченных в работу, что позволяет выявить наиболее значимые для выполнения различных когнитивных задач структуры. От трети до двух третей пациентов изменяют паттерн функциональной связности при выполнении задания по сравнению с покоем при фМРТ (Cole M., 2014; Foster B.L., 2015; Spadone S., 2015; Kaufmann T., 2017).

Исследование функциональной связности при КР является одной из наиболее сложных задач в исследовании функций мозга. Доступны немногочисленные исследования при ЦМА функциональной связности при фМРТ покоя, тогда как функциональная связность при фМРТ с заданием на КФ, выполнялась только на здоровых добровольцах.

При проведении фМРТ покоя у пациентов с ЦМА отмечалось снижение функциональной связности в СПРМ (default mode network) и дорзальной сети внимания (dorsal attention network), играющих важную роль в УФМ и целенаправленном внимании (Dey A. K., 2016; ter Telgte A., 2018), что

коррелировало с тяжестью ЦМА (Nordahl C. W. et al., 2006, Venkatraman V. K. et al., 2010).

Полученные при ЦМА свидетельства нарушений меж- и внутрисетевой связности в важнейших нейрональных сетях (СППРМ (default mode network) и дорзальной сети внимания (dorsal attention network)), ответственных за когнитивный контроль и внимание, и, обусловленные поражением длинных ассоциативных путей, могут служить объяснением КР и их особенностей (Dey A. K., 2016).

Как упоминалось ранее, исследований по изучению функциональной связности при фМРТ с заданием на КФ, включая УФМ, у пациентов с ЦМА до настоящего времени не проводилось. Был проведен анализ проведенных исследований по функциональной связности при фМРТ с заданиями на УФМ. Данные работы немногочисленны и включают обследование здоровых добровольцев.

В единственной найденной нами работе по оценке функциональной связности во время выполнения теста Струпа методом ПЭТ выявлены положительные корреляции между правыми глазничными извилинами и медиальной лобной извилиной, левой средней и латеральной префронтальной корой, левой ДМК, мозжечком и правым островком (Harrison V.J., 2005). При оценке связности при фМРТ с заданием на рабочую память, выявлена связность в покое и при выполнении задания между структурами, входящими в состав СППРМ – задними отделами цингулярной коры, медиальными лобными отделами и вентральной передней цингулярной корой. При этом производительность в задании на рабочую память положительно коррелировала с силой функционального связи как во время задачи на рабочую память, так и в состоянии покоя (Hampson M. et al., 2006). При оценке связности при фМРТ с заданием на гибкость мышления было показано, что нижняя лобная борозда, функционально связанная с внутрипариетальной бороздой ответственны за зависимое от контекста принятие решений (Waskom M. L. et al., 2014). Ben M. Crittenden и соавторами (2016) при фМРТ с парадигмой на УФМ была оценена сеть многокомпонентных задач и входящие в нее подсети – управляющего контроля и осознания значимости.

Активность в сети осознания значимости была более устойчивой во время всего исследования, что может объясняться ее ролью в поддержании общей задачи, тогда как сеть управляющего контроля была тесно связана с процессами обработки отдельных задач во время исследования, свидетельствуя о ее роли в быстром и адаптивном контроле, требующем точного кодирования конкретных правил. Также показано, что рабочая память была более тесно связана со структурами в подсети осознания значимости, тогда как фактор логического мышления был больше связан с подсетью исполнительного контроля (Crittenden V. M. et al., 2016).

Таким образом, исследование функциональной связности является актуальным для оценки компенсаторных стратегий у пациентов с КР при ЦМА. Однако отсутствие стандартизации фМРТ-тестов, соответствующих дефицитарным компонентам УФМ, нарушения которых являются определяющими в КР при ЦМА, сдерживает уточнение сетевой перестройки у пациентов и не может использоваться в качестве инструмента оценки достаточности компенсаторной стратегии, а также значимости внутрисетевых и межсетевых связей для выбора зон воздействия для неинвазивной нейромодуляции.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследуемых

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

Критерии включения:

1. Возраст пациентов 46-69 лет;
2. Обоснование проведения МРТ – наличие когнитивных жалоб (снижение памяти, внимания, замедления мышления и других);
3. Изменения на МРТ, соответствующие ЦМА по критериям STRIVE, 2013 (Wardlaw J. M., 2013) (Приложение 1). Пациенты с ГИБВ стадии Fazekas 1 включались в исследование при наличии АГ 2 и 3 степени и/или ≥ 1 лакунарного инфаркта.

Критерии невключения:

1. Деменция, выраженность которой затрудняет проведение исследования;
2. Афазия;
3. Вероятная БА по критериям NIA-AA для умеренного КР (Albert M.S. et al., 2011) и Д (McKhann G.M., 2011);
4. ЦМА, обусловленная другими самостоятельными причинами: генетическими, воспалительными, тромбофилическими, системными, токсическими, тяжелой мигренью в анамнезе;
5. Иные причины инсульта и поражения мозга;
6. Атеросклеротическое поражение экстра- или интракраниальных артерий $>50\%$;
7. Тяжелая соматическая патология: кардиальная (фракция выброса $<50\%$), метаболическая (СД 1 типа, СД 2 типа с тяжелыми сосудистыми

осложнениями и на инсулинотерапии), почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин), некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы), иная;

8. Противопоказания для МРТ-исследования.

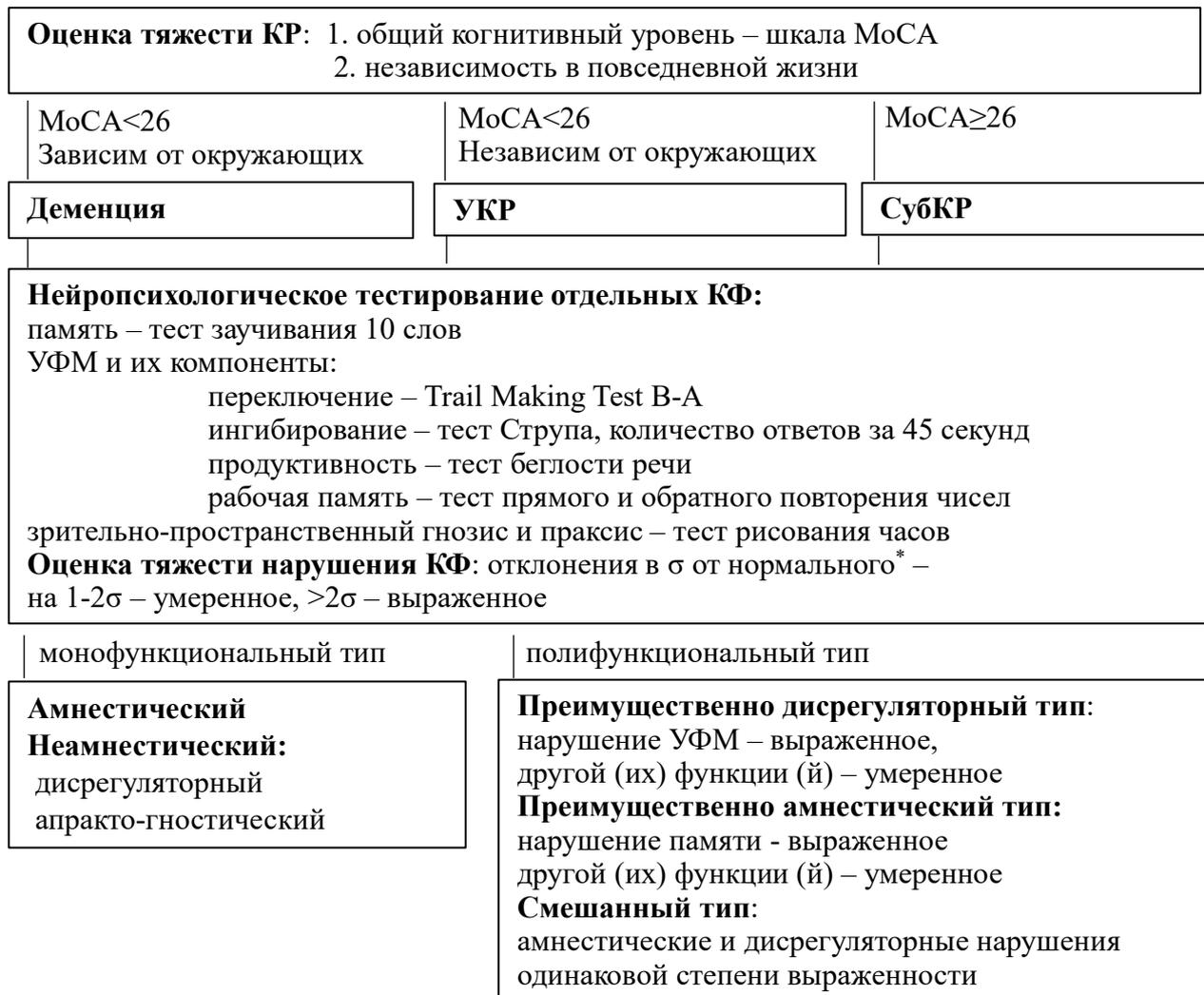
В исследование было включено 96 пациентов (65 ж., ср. возраст – 61±6,6 лет). Группу контроля составили 23 здоровых добровольца (15 ж., ср. возраст – 58±6 лет), сопоставимых по возрасту, полу и уровню образования, без МРТ-признаков какой-либо патологии головного мозга и отсутствием когнитивных жалоб.

Всем пациентам проводились общее, неврологическое и нейропсихологическое обследование, оценка независимости в повседневной жизни, депрессии и тревоги, МРТ головного мозга. Исследование и его протокол были одобрены локальным Этическим комитетом ФГБНУ НЦН. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Общее обследование включало оценку возраста, пола, образования (в годах), наличие факторов риска, общеклинических проявлений, основных лабораторных показателей. У всех пациентов анализировались классические факторы риска цереброваскулярных заболеваний: АГ, СД, гиперхолестеринемия, ожирение и курение. Степень АГ оценивалась согласно рекомендациям рабочей группы по лечению АГ Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общества Кардиологов (ESH/ESC 2013): АГ 1 степени – систолическое артериальное давление (САД) 140–159 и/или диастолическое АД (ДАД) 90–99 мм рт.ст.; АГ 2 степени – САД 160–179 и/или ДАД 100–109 мм рт.ст.; АГ 3 степени – САД ≥180 и/или ДАД ≥110 мм рт.ст. СД оценивался качественно по его наличию/отсутствию. Гиперхолестеринемия определялась как случайно выявленное лабораторное повышение холестерина (>6,2 ммоль/л) или компенсированные цифры на фоне лечения. Ожирение диагностировалось на основании результатов измерения индекса массы тела (ИМТ).

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

Нейropsychологическое обследование проводилось в соответствии с дизайном, представленным на **Рисунке 1**. Оно основывалось на применении шкал и тестов, наиболее часто используемых в практике невролога (Приложения 2-7).



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

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

Тяжесть КР определялась: 1) общим когнитивным уровнем по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (МоСА) – с или без КР – <26 баллов и >26 баллов, соответственно (Nasreddine Z.S., 2005) и 2) независимости в повседневной жизни (DSM-5, 2013) (Arlington V.A. et al., 2013). В соответствии с результатами пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа – деменция (МоСА<26, утрата независимости в повседневной жизни (сложной инструментальной деятельности – легкая деменция или основной повседневной – умеренная деменция), 2 группа –

УКР (MoCA<26, независимость в повседневной жизни), 3 группа – субъективные КР (СубКР) (MoCA≥26) (Arlington V.A., 2013).

У всех участников исследования оценивались следующие КФ: 1) память (тест заучивания 10 слов) (Лурия А.Р., 1969); 2) УФМ и ее компоненты (переключаемость – Trail Making Test В-А (ТМТ В-А) (Lezak M.D, 2004), ингибирование – тест Струпа (количество ответов за 45 секунд) (Stroop J. R., 1935), продуктивность – тест беглости речи (количество слов за 60 сек) (Лурия А.Р., 1969), рабочая память – тест прямого и обратного повторения чисел (Wechsler D., 2008). Тяжесть нарушения УФМ определялась по тесту с более низким результатом. 3) зрительно-пространственный гнозис и праксис – тест рисования часов: конструктивный праксис (самостоятельное изображение рисунка по инструкции) и зрительно-пространственный гнозис (правильное расставление стрелок с заданным исследователем временем) (Sunderland T., 1989). Продолжительность обследования одного пациента составила 40-60 мин. В случаях, когда пациент не мог выполнить задание, ему присваивалось минимальное для данного теста значение. Тяжесть нарушения каждой КФ определялась по отклонению от нормы в σ в соответствии с критериями международной ассоциации сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств VASCOG: отклонение на 1-2 σ соответствовала умеренному, >2 σ – выраженному нарушению КФ (Sachdev P., 2014).

По результатам тестирования пациенты были разделены на монофункциональные и полифункциональные КР (Petersen R.C., 2003). При определении типа КР учитывались рекомендации VASCOG (2014) о равнозначности нарушений памяти и других КФ (Sachdev P., 2014). Среди монофункциональных (изолированное нарушение КФ) типов КР были выделены: дисрегуляторный (нарушение УФМ по любому из использованных тестов), амнестический и апракто-гностический. Среди полифункциональных типов КР – преимущественно дисрегуляторный (выраженное нарушение УФМ по любому из использованных тестов, умеренное – остальных функций), преимущественно амнестический тип (выраженное нарушения памяти, умеренное – остальных функций), смешанный (равная степень нарушения памяти и УФМ).

У всех пациентов оценивалась выраженность тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS с выделением клинической (≥ 11 баллов), субклинической (8-10) тревоги/депрессии и с отсутствием эмоциональных нарушений (< 8) (Zigmond A.S., 1983).

2.2. МРТ-исследования

2.2.1. МРТ-режимы и оцениваемые МРТ-признаки церебральной микроангиопатии

Рутинное МРТ-исследование проведено 96 пациентам (65 ж., ср. возраст – $61 \pm 6,6$ лет) и 23 здоровым добровольцам (15 ж., ср. возраст – 58 ± 6 лет). Обследование головного мозга проводилось на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Verio с величиной магнитной индукции 3 Тл и включало следующие режимы:

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

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

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

д. DWI (Diffusion-Weighted Imaging; диффузионно-взвешенные изображения) в аксиальной проекции (TR 6600 мсек, TE 100 мсек, 25 срезов, толщина среза 4 мм, 2 b-фактора = 0 и 1000 $\text{с}/\text{мм}^2$, 3 направления диффузии; продолжительность: 2 мин 04 сек).

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

Анализ полученных МР-изображений проводился по критериям STRIVE ЦМА (Wardlaw J.M., 2013) с качественной и количественной оценкой лакун, ГИБВ, Мкр, ПВП, атрофии мозга; ни у одного из пациентов по данным режима ДВИ острых лакунарных инфарктов (один из МР-признаков ЦМА) выявлено не было.

Лакунарные инфаркты определялись на T1-взвешенных и FLAIR изображениях как полости диаметром до 15 мм, заполненные цереброспинальной жидкостью и окруженные перифокальной зоной глиоза. Оценивалось их количество в подкорковых структурах и белом веществе полушарий большого мозга (0, <5, 5-10 и >10 лакун для каждого указанного региона).

ГИБВ всего мозга определялась в режимах T2 и FLAIR по модифицированной шкале Fazekas: 0 – отсутствие ГИБВ, 1 – единичные очаги, 2 – наличие как единичных, так и частично сливных очагов, 3 – сливные очаги (Fazekas F. et al., 1987). Проводилось измерение объемов FLAIR-ГИБВ как всего мозга, так и отдельных анатомических областей: передних (префронтальная область) и задних отделах (премоторная и моторная область) лобных долей, в теменных, височных, затылочных долях, в подкорковых структурах. Границей между передними и задними отделами лобных долей служила линия, соединяющая наиболее латеральные отделы прецентральных борозд обоих полушарий, проходящая на уровне верхних отделов тел боковых желудочков. Используемые границы других долей соответствовали общепринятым. 3D-FLAIR изображения приводились к единому стереотаксическому пространству (программа LST (Schmidt P., 2017) пакета программ SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) и далее последовательно осуществлялась сегментация ГИБВ, проверялась правильность сегментации и при необходимости ее мануальная коррекция в программе ИТК-SNAP (<http://itksnap.org>), после чего в этой же программе по наложенным маскам подсчитывались объемы ГИБВ всего головного мозга и каждой из выделенных анатомических областей.

Мкр определялись в режиме SWI. Учитывалось их количество по категориям 0/<5/5-10/>10 во всех выделенных анатомических областях отдельно для юстакортикального, глубокого, перивентрикулярного белого вещества и подкорковых структурах.

Оценка **общей атрофии** головного мозга проводилась методом VOM. Анатомические 3D-T1 данные обрабатывались автоматически с помощью пакета программ SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) (см ниже). В качестве маркера атрофии головного мозга использовался коэффициент общего объема мозга, нормированного к общему интракраниальному объему (TBV/TIV).

2.2.2. Диффузионно-тензорная МРТ и выбор областей исследования

ДТ-МРТ проводилась 74 пациентам с ЦМА (48 ж., ср. возраст – 61 ± 7 лет) и 19 здоровым добровольцам (12 ж., ср. возраст – $57 \pm 6,5$ лет).

Диффузионные данные были получены при помощи спин-эхо эхо-планарной последовательности с 3 диффузионно-взвешенными значениями ($b=0, 1000$ и 2500 с/мм²) для 64 направлений кодирующих диффузионных градиентов; TE/TR 115/12600 мс; матрица 100 x 100, разрешение 2 x 2 x 2 мм³.

Обработка диффузионных данных включала в себя следующие шаги: оценку и коррекцию шума для всех диффузионных изображений используя нецентральное хи-квадрат распределение (Aja-Fernandez S., et al., 2011); далее неоднородности внешнего магнитного поля с последующей его коррекцией при помощи утилит *topup* и *eddy* (на базе программы FSL) (Andersson J. L. R., Sotiropoulos S. N., 2016). Кроме этого, коррекция включала в себя исправление геометрических искажений, наведенных «паразитными» токами во время переключения магнитных градиентов, и пространственную коррекцию сдвигов различных диффузионных изображений относительно друг друга. В соответствии с общим выравниваем отдельных диффузионных изображений также были исправлены соответствующие направления кодирующих градиентов, используя найденное аффинное преобразование (Leemans A., Jones D. K., 2009). С целью удаления артефактов, полученных из-за конечной дискретизации к-пространства (так называемый эффект Гиббса), (Veraart J. et al., 2016) и снижения числа возможных неконтролируемых ошибочных диффузионных данных (так же известных как случайные выбросы) (Maximov I.I. et al., 2015) применялась Гауссовая сглаживающая функция с размером ядра 1.5 x 1.5 x 1.5 мм³. Затем проводилась автоматическая сегментация головного мозга с исключением областей скальпа.

Результаты сегментирования оценивались визуально и в случае необходимости исправлялись в программе ITK-SNAP. Все карты диффузионных метрик были построены при помощи программы Explore DTI (Leemans A. et al., 2009) методом наименьших квадратов с весами. Итоговые изображения включали в себя карты FA, MD, RD и AD, а также диффузионно-невзвешенные (b0) изображения (Jensen J. H., Helpern J. A., 2010). Далее b0-изображения загружались в программу ITK-SNAP, где для каждого испытуемого были вручную выделены зоны интереса. Они включали:

1. Области преимущественной локализации ГИБВ – условные оси переднего (лобная доля) и заднего (височно-теменная область) рогов боковых желудочков, а также по оси, расположенной перпендикулярно центру тела бокового желудочка в левом полушарии на уровне формализованного среза через тела боковых желудочков выше подкорковых структур на сагиттальной проекции МРТ. На каждой из осей отдельно рассматривались перивентрикулярные отделы, отступая до 13 мм от стенки боковых желудочков, и глубокие отделы, располагающиеся между двумя вышеописанными зонами (Kim K. W., 2008). Метки устанавливали как в зоне ГИБВ (в основной группе) при дополнительной сверке ее расположения по T2 и Flair изображениям, так и в НИБВ (в основной и контрольной группах). При отсутствии в зоне интереса ГИБВ или НИБВ, выбор точки проводился на 1-2 среза выше/ниже от заранее определённого уровня или отступая от оси на 5 мм в стороны (Рисунок 2А).

2. В мозолистом теле зоны интереса располагались по центру передней, переднесредней, заднесредней и задней частей (Gons R.A.R., 2012), что в упрощенном анатомическом разделении соответствует колену, передней части ствола, перешейку и валику мозолистого тела (Рисунок 2Б).

3. В цингулярной извилине зонами интереса служили передний, средний и задний отделы с двух сторон, маркер устанавливался в центральной их части (Concha L., 2005) (Рисунок 2Б).

4. Свод – в наиболее широкой части (Concha L., 2005) (Рисунок 2Б).

5. Крючковидный пучок с двух сторон в области его лобного расширения (Peltier J. et al., 2010), ориентиром для которого служило поле Бродмана 47 (BA47/12) (Ebeling U., Cramon D., 1992) (Рисунок 2В).

6. Головка и хвост гиппокампа (Iglesias J. E. et al., 2015) с двух сторон (Рисунок 2В).

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

В расчетные таблицы вносились значения по белому веществу и структурам левого полушария, а в построении моделей учитывались показатели во всех областях исследования. Выбор левого полушария для оценки показателей ДТ-МРТ был обусловлен его доминирующей ролью в выполнении использованных в данном исследовании тестов.

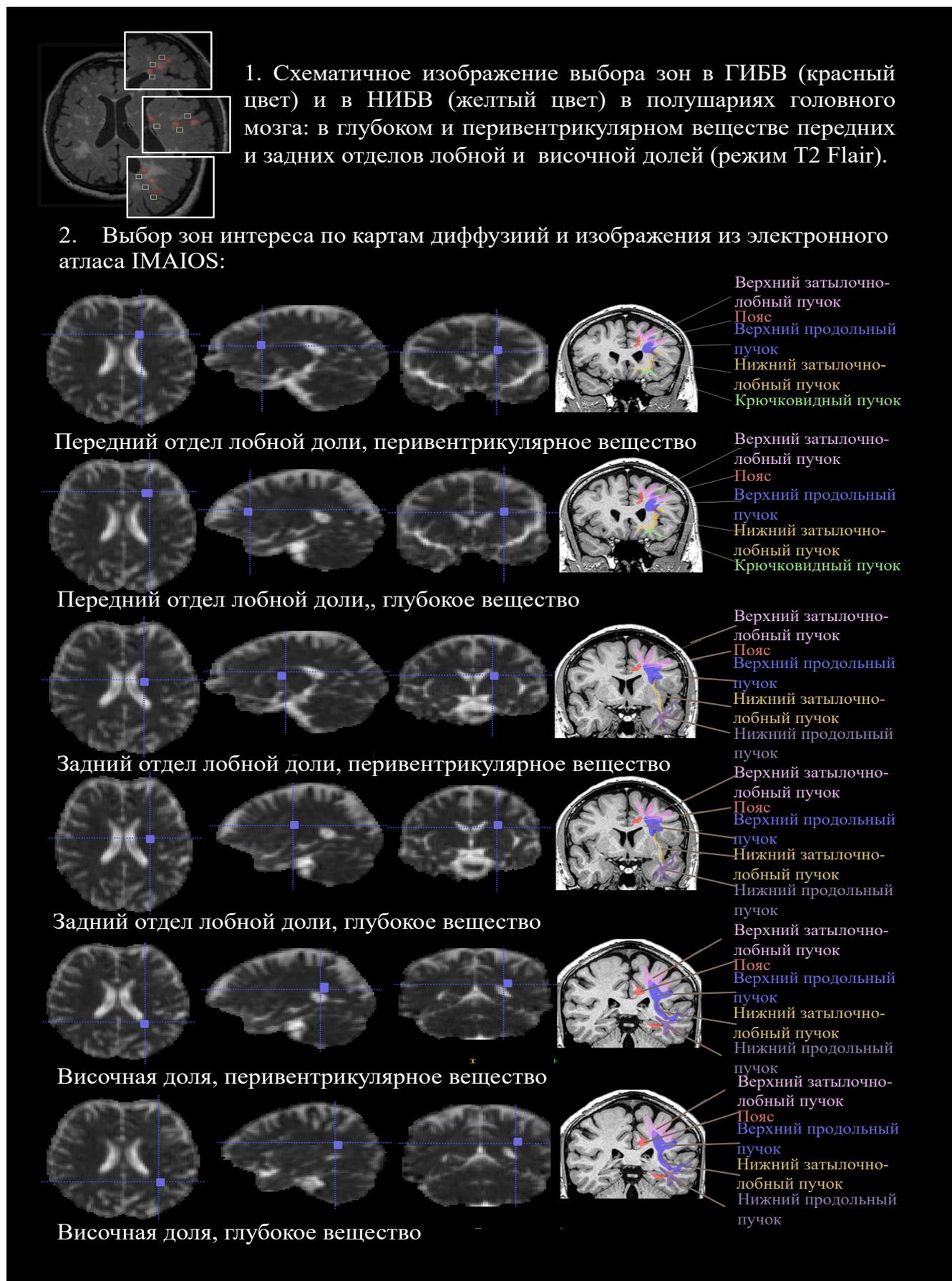


Рисунок 2 А. Выбор областей интереса в картах ДТ-МРТ в белом веществе полушарий головного мозга.

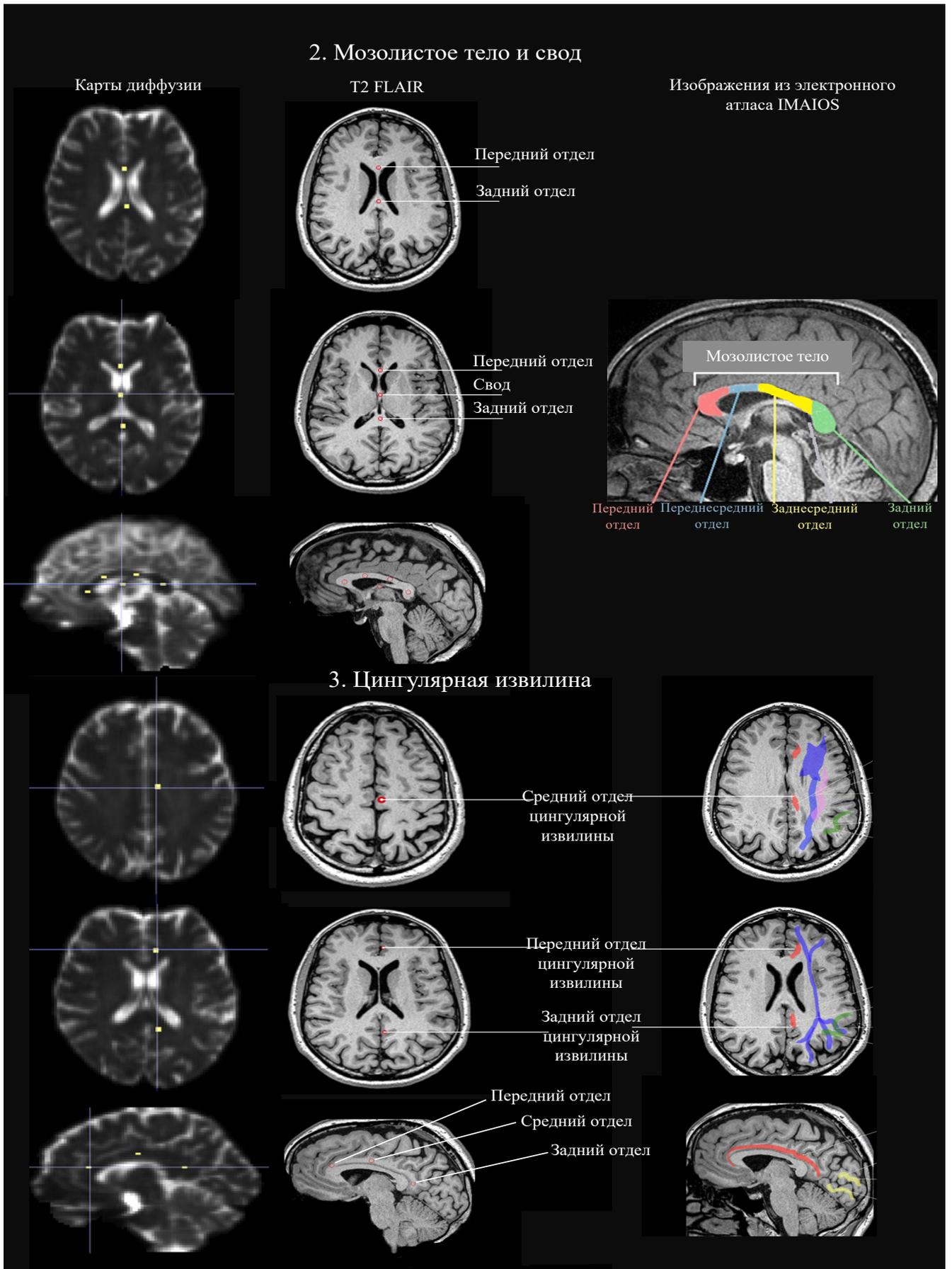


Рисунок 2 Б. Выбор областей интереса в картах ДТ-МРТ в мозолистом теле, своде и цингулярной извилине.



Рисунок 2 В. Выбор областей интереса в картах ДТ-МРТ в крючковидном пучке, гиппокампе и хвосте гиппокампа.

2.2.3. Воксель-ориентированная морфометрия и выбор областей исследования

Для определения объема вещества головного мозга проводился анализ структурных T1 *mpg*-изображений методом ВОМ. Исследование проведено 79 пациентам с ЦМА (53 ж., ср. возраст – $61 \pm 6,7$ лет) и 18 здоровым добровольцам (13 ж., ср. возраст – $57,3 \pm 5,5$ лет). Процедура обработки T1-взвешенных изображений с помощью пакета SPM 12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>) на базе программы MATLAB R2016a (9.0.0.341360) включала в себя предварительную корегистрацию изображений с 3D-FLAIR изображениями, сегментацию структурных изображений на серое, белое вещество и цереброспинальную жидкость с последующей коррекцией изображений серого и белого вещества с учетом наличия ГИБВ в основной группе (для этого использовались маски ГИБВ, полученные при обработке 3D-FLAIR изображений). Далее применялся алгоритм DARTEL для создания общего шаблона серого и белого вещества всех обследованных (основная и контрольная группа), нормализованного в стереотаксическом MNI-пространстве (Montreal Neurological Institute template), с последующей нормализацией, модуляцией для возможности сравнения объемов между группами и сглаживанием индивидуальных файлов серого и белого вещества. Расчет общего объема серого вещества и ликворосодержащих пространств производился при помощи скрипта на базе MATLAB R2016a (9.0.0.341360) с использованием утилиты `get_totalsGedRidgway` (http://www0.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/get_totals.m) и масок для областей интереса (атлас FSL Harvard-Oxford) с последующим статистическим анализом полученных величин. Области интереса включали в себя: лобную, теменную, височную и затылочную доли, цингулярную извилину, миндалевидные тела, гиппокамп, парагиппокампальную извилину, таламус с двух сторон.

2.2.4. Функциональная МРТ. фМРТ-тесты и алгоритм оценки функциональной связности

фМРТ с заданием – модифицированный тест Струпа и серийный счет про себя было проведено 12 здоровым добровольцам (10 ж., средний возраст $56 \pm 5,8$ лет) и 51 пациенту с ЦМА (38 женщин, ср. возраст $60 \pm 6,7$ лет). Все обследуемые были правши. Для получения фМРТ-данных использовался режим T2*-градиентное эхо в аксиальной проекции (TR 3000 мсек, TE 30 мсек; толщина среза 3.0 мм; продолжительность 4 мин 08 сек). Применялась система для показа заданий обследуемым, включавшая в себя установленное на головной МР-катушке зеркало, направленное на МР-совместимый экран (NordicNeuroLab), подключенный к компьютеру в пультавой, с которого и происходило предъявление стимулов.

Всем испытуемым проводилось два фМРТ-исследования с блоковым дизайном с интервалом не менее 48 часов. Каждое задание состояло из попеременно предъявляемых четырех активных блоков и четырех блоков покоя длительностью по 30 сек каждый (суммарно 8 блоков, общая продолжительность каждого задания – 4 минуты). В первом исследовании периоды покоя – фиксация взгляда на кресте, выводимом в центре экрана, чередовались с периодами задания теста Струпа, когда на экран обследуемому проецировались изображения с названием цвета. Цвет шрифта совпадал, либо не совпадал со значением слова (1,5 сек/изображение), чередование изображений носило случайный характер. Перед испытуемым ставилась задача реагировать про себя словом «да», если цвет шрифта совпадал со значением. Во втором фМРТ-исследовании периоды покоя, когда испытуемый спокойно лежал в томографе с открытыми глазами, чередовались с периодами счета про себя. После голосовой команды испытуемый выстраивал про себя числовой ряд от 1 и далее, пропуская числа, кратные трем (каждое третье, делящееся на три). В обоих случаях перед исследованием проводился тренинг выполнения задания (приложение 8).

Для обработки данных фМРТ использовались пакеты программ SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) и CONN17.a (Whitfield-Gabrieli S., 2012) на базе MATLAB R2016a (9.0.0.341360).

Применялся стандартный протокол предобработки данных отдельно для каждого испытуемого для каждого теста (коррекция движений, корегистрация функциональных и анатомических данных, нормализация данных относительно стандартного пространства координат MNI (Montreal Neurological Institute) (Fonov V. S., 2009) и сглаживание (Кремнева Е.И. и соавт., 2011)) с последующим групповым анализом.

Статистические параметрические карты были сформированы на основе повоксельного сравнения при помощи общей линейной модели (Friston K.J., 1994). Для каждого обследуемого были получены данные о зонах активации в виде цветных карт, наложенных на анатомические данные, а также в цифровом формате с указанием уровня статистической значимости зоны активации, ее объема и координат центра кластера в стереотаксическом пространстве MNI (Fonov V. S., 2009). Последующий анализ группы проводился с применением одновыборочного критерия Стьюдента (one-sample t-test) с порогом статистической значимости $p \leq 0,05$, $T > 4,5$. Для сравнительного анализа активации при применении разных парадигм применялся двухвыборочный критерий Стьюдента для зависимых выборок (paired t-test) с порогом статистической значимости $p \leq 0,05$, $T > 4,5$. В дальнейшем для локализации зон интереса по полям Бродмана, просмотра и представления полученных данных использовался xjView 9.0 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine) на базе SPM12.

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

Полный алгоритм МРТ-исследования с этапами пре- и постпроцессинга представлен на Рисунке 3.

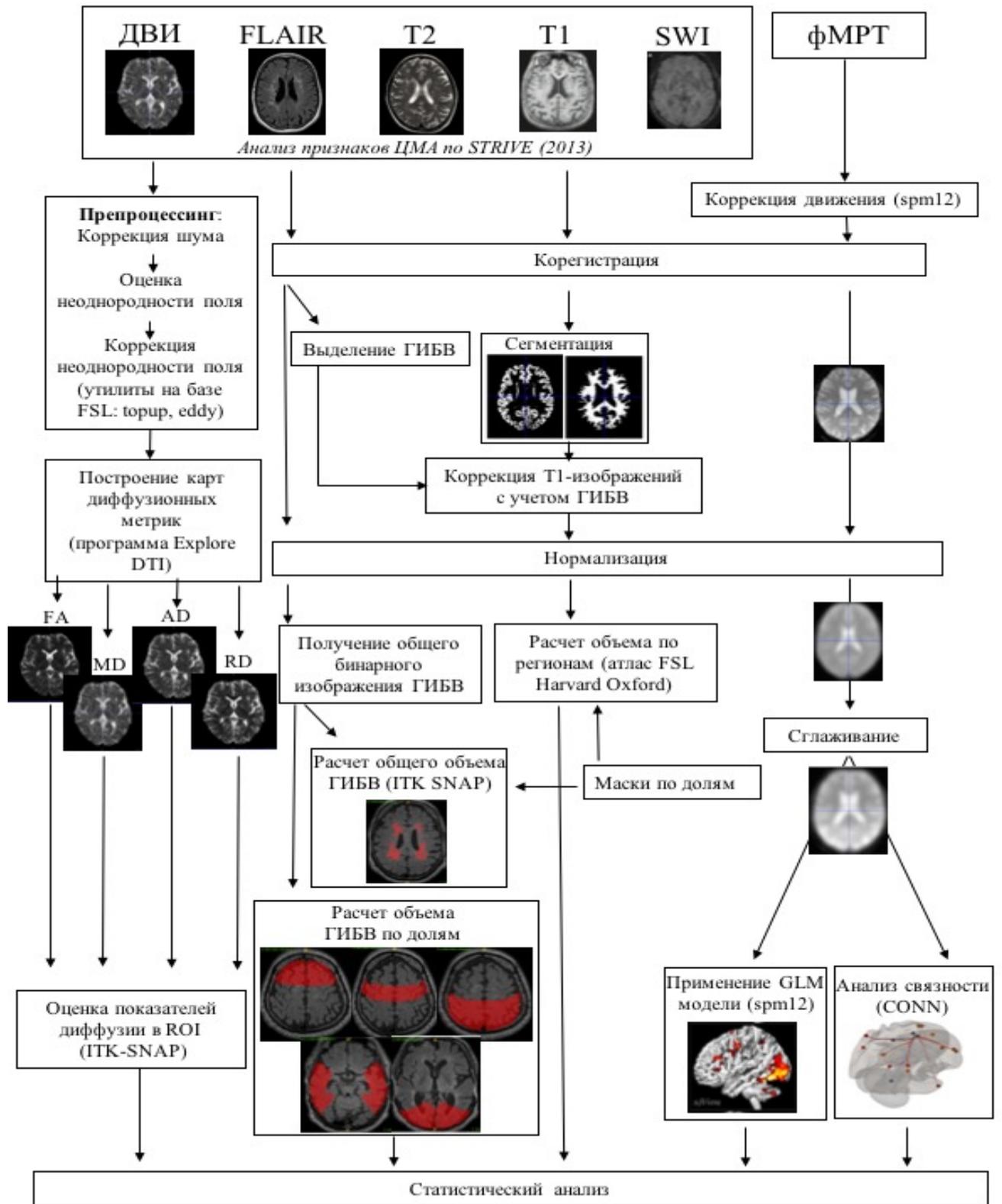


Рисунок 3. Алгоритм МРТ-исследования с этапами пре- и постобработки.

2.3. Статистическая обработка результатов

Помимо статистического анализа данных фМРТ, проводимого с помощью вышеописанных приложений на базе MATLAB, статистический анализ в исследовании проводили 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, для количественных переменных распределение которых не соответствовало нормальному – медиана и 1-й, 3-й квартили. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера. В случае таблиц сопряженности более 2x2 проводили дополнительные сравнения во вложенных таблицах с последующей поправкой на множественность сравнений по Бонферони.

Количественные показатели сравнивали одномерным дисперсионным анализом с последующим попарным сравнением (между уровнями группирующей переменной) с поправкой по методу Шеффе. В случае показателей, распределенных не нормально, проводили сравнения критерием Краскела-Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манну-Уитни с поправкой Бонферрони.

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

Для одновременного уточнения связи многих признаков использовался метод многофакторного статистического анализа – линейный регрессионный анализ. Для оценки предсказательной способности отдельных показателей в развитии ожидаемых исходов использовали бинарную логистическую регрессию. Адекватность подобранной логистической модели дополнительно оценивали посредством ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) по предсказанным

моделью вероятностям (бинарного исхода) с определением их чувствительности, специфичности и площади под кривой.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научного центра неврологии», протокол No 1-8/16 от 27.01.2016 г.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у пациентов с разной тяжестью когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии

Структура тяжести КР, оцененной по шкале МоСА и независимости в повседневной жизни, среди 96 пациентов (65 ж., ср. возраст – $61 \pm 6,6$ лет), включенных в исследование, была представлена легкой и умеренной деменцией – у 15 (15,5%), УКР – у 46 (48,0%) и СубКР – у 35 (36,5%). Сравнение пациентов с разной тяжестью КР вследствие ЦМА и контролем по различным исследованным параметрам представлено в Таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ЦМА с разной тяжестью КР и контролем (mean \pm SD или частота/доля, %).

	Контроль n=23	Тяжесть КР			p
		СубКР n=35	УКР n=46	Деменция n=15	
Возраст (mean \pm SD) годы	58 \pm 6	59,7 \pm 7,2	61,5 \pm 6,2	62,3 \pm 5,9	p>0,05
Пол (женский)	15 (68,2%)	27 (77,1%)	32 (69,6%)	5 (33,3%)	p=0,031
Образование (mean \pm SD) годы	15,8 \pm 2,1	15,1 \pm 1,9	13,4 \pm 2,4	14,9 \pm 2,7	p=0,002
Тревога, n (%)					p=0,047
нет	18 (81,8%)	19 (55,9)	26 (59,1%)	12 (85,8)	
субклиническая	4 (18,2%)	8 (23,5%)	6 (13,6%)	1 (7,1%)	
клиническая	0	7 (20,6%)	12 (27,3)	1 (7,1%)	
Депрессия, n (%)					p=0,014
нет	20 (90,9%)	23 (67,6%)	21 (47,7%)	8 (57,2%)	
субклиническая	2 (9,1%)	8 (23,6%)	11 (25%)	3 (21,4%)	
клиническая	0	3 (8,8%)	12 (27,3%)	3 (21,4%)	
АГ, n (%)					p<0,0005
нет	13 (56,6%)	6 (17,6%)	7 (15,2%)	0 (%)	
1 степень	5 (21,7%)	6 (17,6%)	4 (8,7%)	2 (13,3%)	
2 степень	4 (17,4%)	10 (29,4%)	11 (23,9%)	2 (13,3%)	
3 степень	1 (4,3%)	12 (35,4%)	24 (52,2%)	11 (73,4%)	
Сахарный диабет, n (%)	0 (0%)	4 (11,4%)	10 (21,7%)	3 (20%)	p=0,055
Гиперхолестеринемия, n (%)	нд	12 (46,2%)	21 (56,7%)	5 (41,6%)	p=0,81
Ожирение, n (%)	3 (23%)	15 (50%)	12 (38,7%)	6 (54,5%)	p=0,71
Курение, n (%)	7 (30,4%)	14 (40,0%)	7 (15,2%)	4 (26,7%)	p=0,098
Нарушения ходьбы, n (%)					
нет	23 (100%)		55 (57,3%)		
умеренные	0		29 (30,2%)		
выраженные	0		12 (12,5%)		
Гемипарез, n (%)	0		7 (7,3%)		
Тазовые нарушения, n (%)					
нет	23 (100%)		61 (63,5%)		
учащенное мочеиспускание	0		20 (20,9%)		
недержание мочи	0		15 (15,6%)		
Псевдобульбарный синдром, n (%)	0		9 (9,4%)		

Имелась тенденция нарастания тяжести КР с возрастом, однако различия не имели достоверных отличий.

Гендерные особенности проявлялись в большей доле женщин среди пациентов с СубКР по тесту МоСА и среди пациентов с УКР, а мужчин среди пациентов с деменцией ($p=0,031$).

Полное среднее образование имели все пациенты, среднее специальное – 39,3% и высшее – 56,9%. Его продолжительность была ниже у пациентов с УКР и деменцией.

У пациентов с СубКР чаще развивалась тревога, при деменции – депрессия, тогда как при УКР в равной степени – тревога и депрессия.

Среди классических сосудистых факторов риска выявлено преобладание АГ 3 степени (73,3%) у пациентов с деменцией ($p<0,0005$).

У 61 пациента с КР проводилась оценка отдельных КФ и компонентов УФМ. В качестве нормы использовались данные, полученные в группе контроля (Таблица 2). Результаты представлены на Рисунке 4 А и Б соответственно. Нарушения УФМ и памяти преобладали как на стадии УКР (84,8% и 58,7%, соответственно), так и деменции (100% и 93,3%). Нарушение праксиса и гнозиса встречались реже и имели тенденцию к нарастанию по мере усиления КР. Нарушение УФМ при УКР были представлены трудностями переключаемости (57%), ингибирования (52,2%), вербальной продуктивности (48%) и снижением рабочей памяти (39%). На стадии деменции нарушения всех компонентах УФМ нарастали, с сохранением преобладания трудностей переключаемости.

Таблица 2. Нормальные значения используемых когнитивных тестов.

Название теста	Норма	Умеренное нарушение (1-2σ)	Выраженное нарушение (>2 σ)
Тест «заучивания 10 слов» А.Р. Лурии, отсроченное воспроизведение (количество слов)	10-7	6	≤5
Trail Making Test (ТМТ) В-А (секунды)	≤75	76-96	≥ 97
Струп-тест за 45 сек (количество ответов)	≥30	29-21	≤ 20
Тест на беглость речи за 60 сек (количество слов)	≥10	9-7	≤6
Прямое и обратное повторение чисел (баллы)	2	1	0
Тест рисования часов (баллы)	≥ 8	7-5	≤ 4

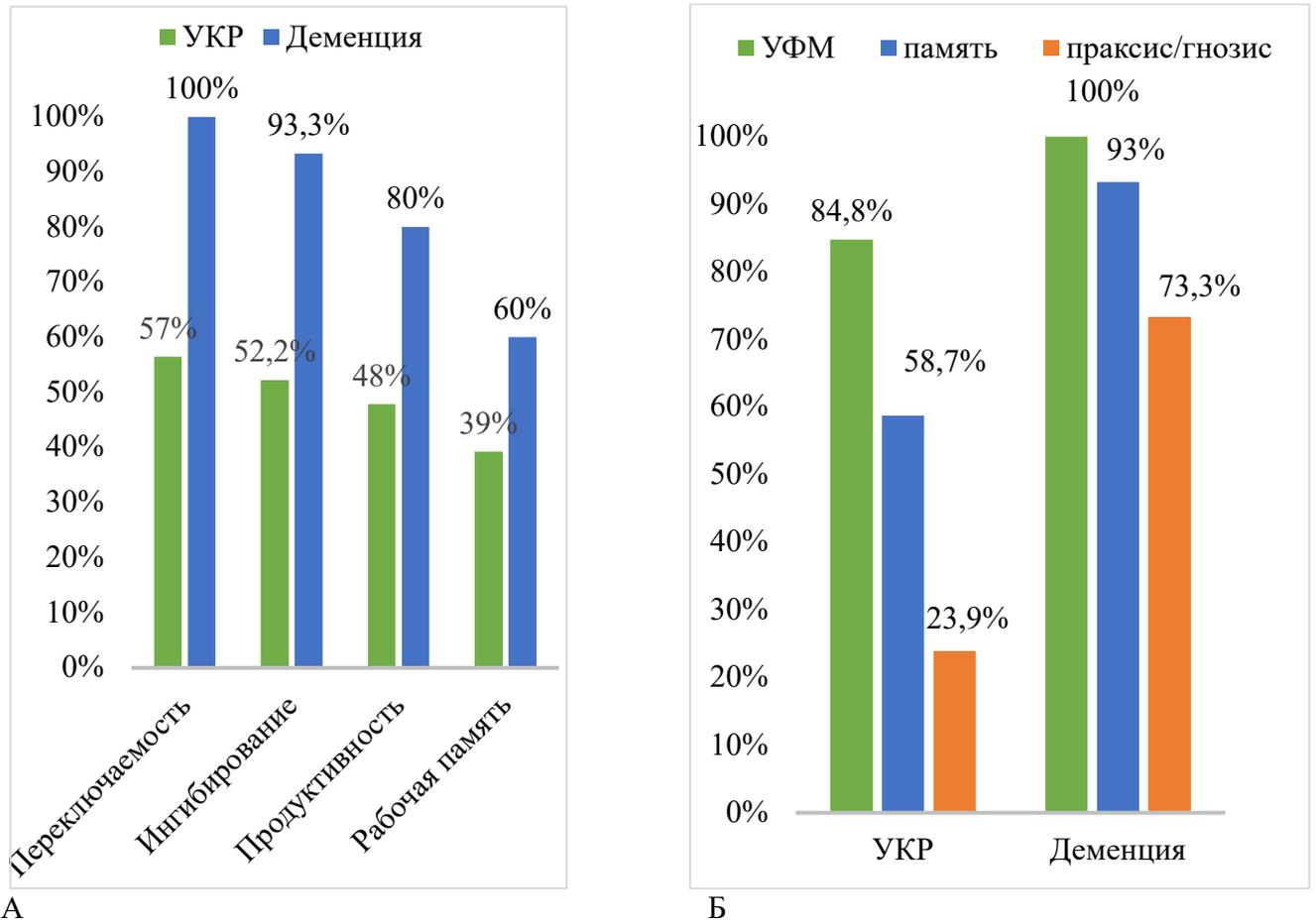


Рисунок 4. Структура нарушений КФ (А) и компонентов УФМ (Б) при УКР и деменции.

В большинстве случаев отмечалось сочетанное нарушение различных КФ, что являлось основанием для уточнения типа КР в соответствии описанными ранее критериями. На Рисунке 5 представлены варианты сочетания нарушений различных КФ (А) и типы КР (Б). Изолированное нарушение отмечено только для УФМ – 21,3%, одновременное нарушение всех исследованных функций (УФМ+память+пракис и гнозис) – у 24,6%; у остальных пациентов – их различное сочетание. Типы КР отличались при УКР и деменции ($p=0,001$). УКР были представлены изолированным дисрегуляторным типом (21,3%), преимущественно дисрегуляторным типом (45,6%), преимущественно амнестическим (28,3%) и смешанным (26,1%). В структуре деменции преобладал смешанный тип (80%), преимущественно дисрегуляторный (13,3%), преимущественно амнестический (6,7%).

Анализ встречаемости разных типов КР в различных возрастных периодах (46-50, 51-55 и т.д.) не выявил достоверных различий ($p=0,7$). Среди всех

исследованных КФ и компонентов УФМ статистически значимое нарастание КР с увеличением возраста на 5 лет выявлено только в компоненте переключаемости УФМ (тест ТМТ В-А) ($p=0,001$) (Рисунок 6).

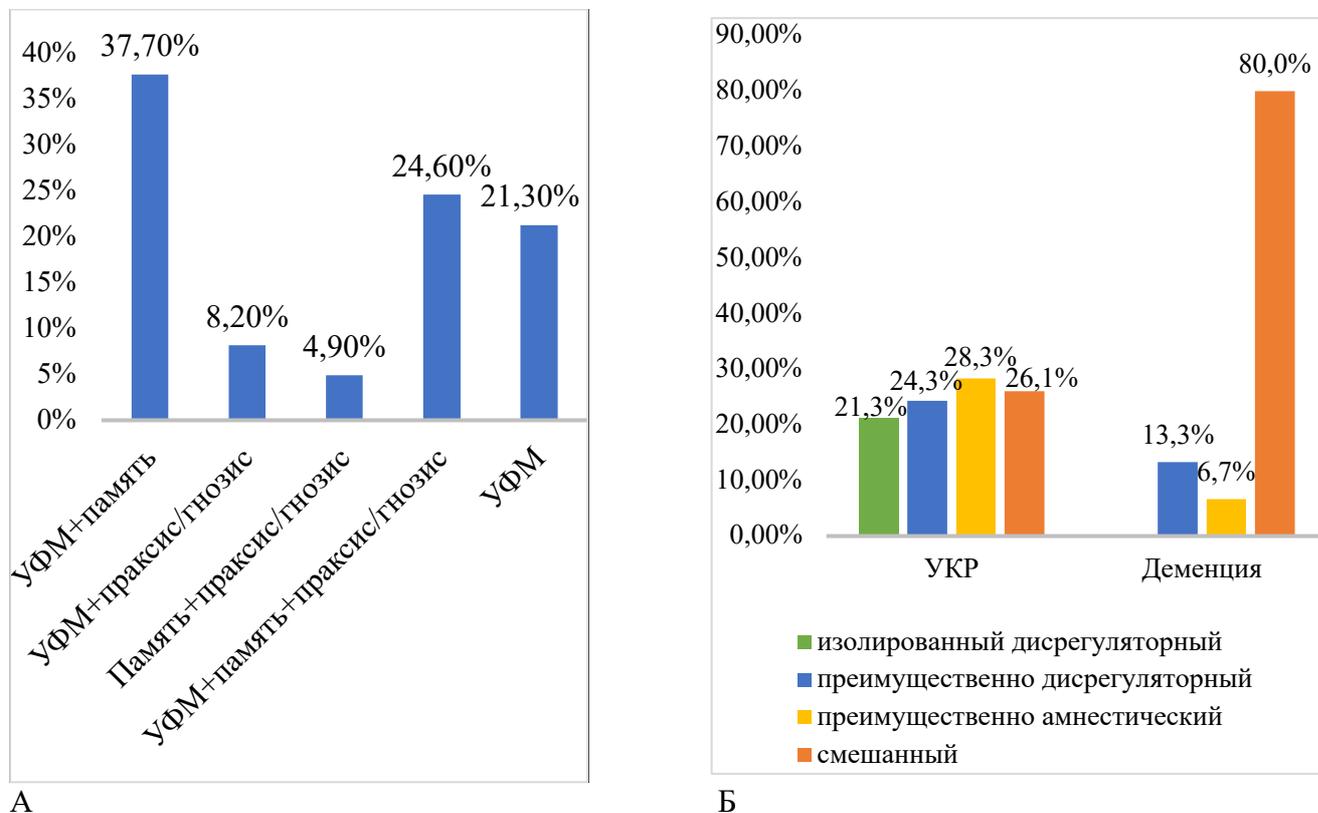


Рисунок 5. Сочетанное нарушение КФ (А) и типы КР при УКР и деменции (Б).

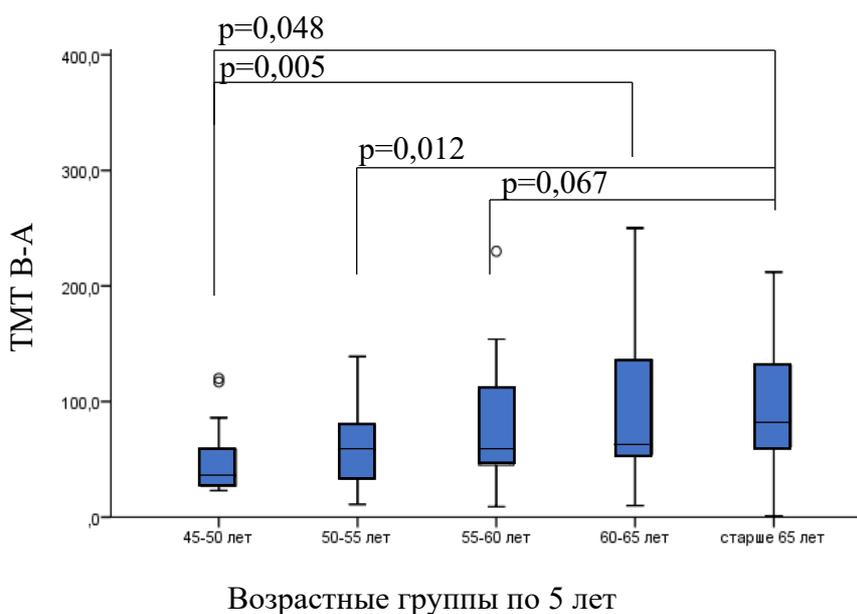


Рисунок 6. Нарастание нарушений УФМ по тесту ТМТ В-А с увеличением возраста.

У пациентов с нормальными результатами скринингового исследования по МоСА ($MoSA \geq 26$), дополнительно было проведено тестирование отдельных КФ. У 18 из 35 (51,4%) пациентов были выявлены отклонения $>1\sigma$ от нормальных значений в одной или нескольких КФ, что позволяло диагностировать у них УКР. У остальных 17 пациентов отклонения от нормы не превышали 1σ , что при наличии когнитивных жалоб, соответствовало СубКР. Среди пациентов, показавших отклонения при тестировании $>1\sigma$, у 16 из 18 (89%) отмечено нарушение в разных компонентах УФМ, у 6 из 18 – памяти (33,3%). Имеющиеся нарушения имели различные сочетания между собой. Структура изменений в КФ по данным тестирования представлена в Таблице 3.

Таблица 3. Нарушения КФ и компонентов УФМ у пациентов с $MoSA \geq 26$ (частота/доля, %).

	Пациенты с $MoSA \geq 26$ (n=35)
Есть нарушения КФ:	18 (51,4%)
УФМ	16
переключаемость	8
ингибирование	8
продуктивность	4
рабочая память	8
Память	6
Нет нарушений	17 (48,6%)

Уровень тревоги и депрессии среди этих пациентов с $MoSA \geq 26$ не различался.

Таким образом, после дополнительного тестирования КФ у пациентов с $MoSA \geq 26$ структура тяжести КР у пациентов с ЦМА изменилась следующим образом: УКР – 66,7%, деменция – 15,5%, СубКР – 17,7%.

3.2. МРТ-признаки и тяжесть когнитивных расстройств у пациентов с церебральной микроангиопатией

Результаты МРТ головного мозга у пациентов с ЦМА и КР разной степени выраженности, оцененных по МоСА и независимости в повседневной жизни, представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Сравнительная характеристика МРТ-данных пациентов с ЦМА с разной тяжестью КР (mean±SD или частота/доля, %).

Признаки	Тяжесть КР			p	
	СубКР n=35	УКР n=46	Деменция n=15		
Выраженность ГИБВ, n (%)				p=0,004	
стадия Fazekas 1	12 (35,2%)	10 (22,2%)	0 (0%)		
стадия Fazekas 2	11 (32,4%)	18 (40%)	2 (13,3)		
стадия Fazekas 3	11 (32,4%)	17 (37,8%)	13 (86,7%)		
Средний объем ГИБВ (мм3)	19150,50	19537,39	40465,30	p=0,006	
Лакуны в подкорковых структурах, n (%)				p=0,008	
нет	28 (80,0%)	30 (66,6%)	4 (26,7%)		
<5	4 (11,4%)	5 (11,1%)	3 (19,9%)		
5-10	2 (5,7%)	3 (6,7%)	4 (26,7%)		
>10	1 (2,9%)	7 (15,6%)	4 (26,7%)		
Лакуны в белом веществе полушарий мозга, n (%)				p=0,001	
нет	22 (64,7%)	25 (55,6%)	4 (26,7%)		
<5	8 (23,5%)	8 (17,8%)	0 (0%)		
5-10	1 (2,9%)	6 (13,3%)	2 (13,3%)		
>10	3 (8,9%)	6 (13,3%)	9 (60%)		
Мкр в подкорковых структурах, n (%)				p=0,003	
нет	27 (81,8%)	28 (70%)	4 (30,7%)		
до 5	3 (9,1%)	6 (15%)	1 (7,7%)		
5-10	2 (6,1%)	2 (5%)	2 (15,4%)		
>10	1 (3,0%)	4(10%)	6 (46,2%)		
Мкр в белом веществе полушарий мозга, n (%)				p=0,0001	
лобная/теменная/височная доли:					
нет	28 (84,8%)/	35 (85,4%)/	4 (30,8%)/		
	28 (84,8%)/	34 (82,9%)/	4 (30,8%)/		
	29 (87,9%)	32 (78%)	4 (30,8%)		
до 5	4 (12,2%)/	5 (12,2%)/	4 (30,8%)/		
	2 (6,1%) /	4 (9,8%)/	2 (15,3%)/		
	1 (3,0%)/	6 (14,7%)	2 (15,3%)		
5-10	1 (3,0%)/	1 (2,4%)/	2 (15,3%)/		
	0 (0%)/	1 (2,4%)/	1 (7,7%)/		
	1 (3,0%)	1 (2,4%)	1 (7,7%)		
>10	0 (0%)/	0 (0%)	3 (23,1%)/		
	3 (9,1%)/	2 (4,9%)	6 (46,2%)/		
	2 (6,1%)	2 (4,9%)	6 (46,2%)		
Общая атрофия мозга (TBV/TIV) mean±SD	0,69 ±0,05	0,67 ±0,06	0,62 ±0,05		p=0,0001

У пациентов с СубКР с одинаковой частотой отмечались 1, 2, 3 стадии Fazekas поражения белого вещества головного мозга, у пациентов с УКР преобладали 2 и 3 стадии (40% и 37,8%, соответственно), при деменции – у большинства пациентов (86,7%) выявлялась 3 стадия, у остальных – 2 стадия (13,3%). Достоверные различия в преобладании стадий Fazekas отмечены только в отношении деменции (Рисунок 7А). Объем ГИБВ при деменции двукратно превышал таковой у пациентов с СубКР и с УКР (Рисунок 7Б).

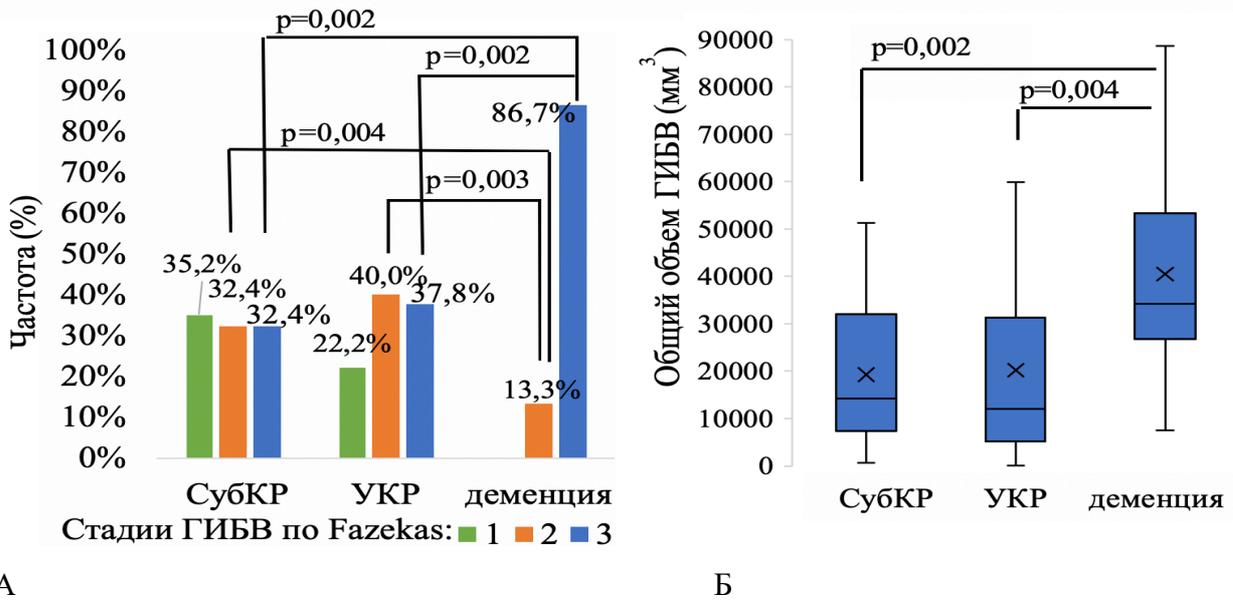


Рисунок 7. ГИВВ по стадиям Fazekas (А) и общему объему (мм³) (Б) при разной тяжести КР.

Лакуны в подкорковых структурах и/или в белом веществе полушарий головного мозга были выявлены у 46 (48,4%) пациентов с ЦМА. У пациентов с деменцией в отличие от пациентов с СубКР и УКР статистически значимо чаще имелось >5 лакун в подкорковых структурах (53,4%) (Рисунок 8А) и в белом веществе полушарий головного мозга (73,3%) (Рисунок 8Б). Пациенты с деменцией статистически значимо чаще имели >10 Мкр как в подкорковых структурах (46,2%), так и в белом веществе разных долей головного мозга (23,1-46,2%) преимущественно юкстакортикального расположения.

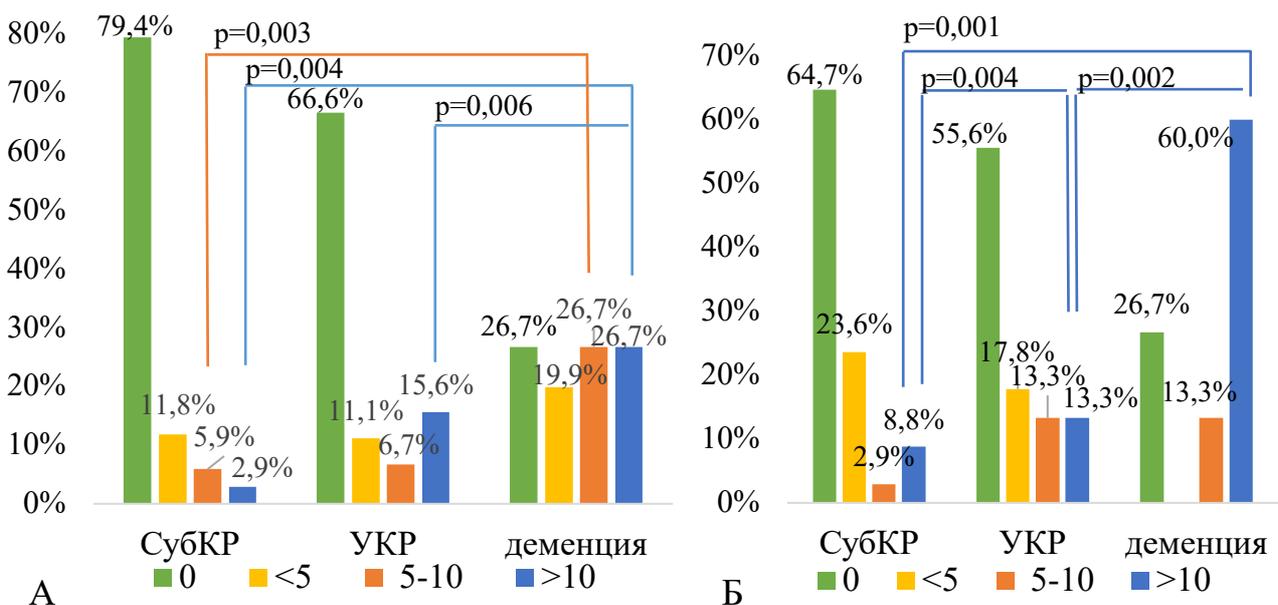


Рисунок 8. Выраженность лакун в подкорковых структурах (А) и белом веществе полушарий головного мозга (Б) при разной тяжести КР.

Пациенты с деменцией имели статистически значимо более выраженную общую атрофию головного мозга, оцениваемую по коэффициенту TBV/TIV, по сравнению с другими подгруппами ($p=0,0001$).

3.3. Микроструктурные изменения головного мозга и нейропсихологический профиль у пациентов с церебральной микроангиопатией

3.3.1. Показатели диффузионно-тензорной МРТ у пациентов с церебральной микроангиопатией и в контроле

На основании полученных при ДТ-МРТ карт FA, MD, AD, RD оценивались соответствующие им показатели диффузии. Средние величины ($\text{mean}\pm\text{SD}$) FA и MD представлены в Таблице 5А, AD, RD – в Таблице 5Б.

Таблица 5 А. Средние FA и MD в зонах интереса у пациентов с ЦМА и контроле.

Зоны интереса	FA (mean±SD)		p	MD (mean±SD)		p
	контроль	пациенты		контроль	пациенты	
Лобная доля						
передние отделы:						
гГИБВ	-	0,18±0,05	-	-	0,0014±0,003	-
пГИБВ	-	0,17±0,07	-	-	0,0015±0,003	-
гНИБВ	0,33±0,09	0,28±0,07	0,030	0,0009±0,00007	0,0010±0,00009	0,000
пНИБВ	0,28±0,09	0,34±0,1	0,049	0,0009±0,00007	0,0010±0,00002	0,031
Височная доля:						
гГИБВ	-	0,2 ±0,06	-	-	0,0014±0,003	-
пГИБВ	-	0,29±0,07	-	-	0,0014±0,003	-
гНИБВ	0,35±0,07	0,35±0,1	0,846	0,0009±0,0001	0,0009±0,0002	0,330
пНИБВ	0,48±0,07	0,50±0,12	0,396	0,0009±0,00005	0,0010±0,00002	0,021
Крючковидный пучок	0,36±0,06	0,32±0,08	0,026	0,0009±0,00005	0,0010±0,00002	0,002
Цингулярная извилина:						
передний отдел	0,47±0,08	0,39±0,11	0,007	0,0009±0,0001	0,0010±0,0001	0,006
средний отдел	0,58±0,11	0,49±0,13	0,006	0,0008±0,00008	0,0009±0,0001	0,004
задний отдел	0,36±0,11	0,34±0,14	0,553	0,0010±0,0004	0,0009±0,0002	0,295
Мозолистое тело, отделы:						
передний	0,91±0,05	0,76±0,14	0,000	0,0007±0,00007	0,0009±0,0003	0,002
переднесредний	0,62±0,07	0,46±0,14	0,000	0,0011±0,0002	0,0013±0,0003	0,002
задний	0,58±0,13	0,79±0,12	0,020	0,0008±0,0001	0,0009±0,0002	0,027
заднесредний	0,86±0,04	0,48±0,15	0,017	0,0012±0,0002	0,0014±0,0004	0,002
Гиппокамп	0,305±0,08	0,31±0,08	0,924	0,00107±0,0002	0,0011±0,0002	0,751
Хвост гиппокампа	0,32±0,07	0,28±0,06	0,060	0,00108±0,0002	0,0011±0,0002	0,233
Свод	0,31±0,08	0,23±0,06	0,000	0,0022±0,0004	0,0026±0,0004	0,000

У пациентов с ЦМА по сравнению с контролем отмечалось статистически значимо более низкая FA в гНИБВ и пНИБВ передней лобной и височных долей, крючковидном пучке, переднем и среднем отделе цингулярной извилины, во всех отделах мозолистого тела и своде. Проведенное сопоставление по MD показателям показало ее статистически значимо более высокие значения при ЦМА по сравнению с контролем для всех зон, показавших свою значимость для FA, кроме гНИБВ височной доли.

Таблица 5 Б. Средние AD и RD в зонах интереса у пациентов с ЦМА и контроле.

Зоны интереса	AD (mean±SD)		p	RD (mean±SD)		p
	контроль	пациенты		контроль	пациенты	
Лобная доля передние отделы						
гГИБВ	-	0,0016 ±0,0002	-	-	0,0013 ±0,0003	-
пГИБВ	-	0,0017 ±0,0003	-	-	0,0014 ±0,0003	0,000
гНИБВ	0,0012 ±0,0001	0,0013 ±0,0002	0,016	0,0007 ±0,00009	0,0008 ±0,0001	0,527
пНИБВ	0,0012 ±0,00009	0,0014 ±0,0002	0,001	0,0008 ±0,0001	0,0008 ±0,0002	
Височная доля:						
гГИБВ	-	0,0017 ±0,0003	-	-	0,0013 ±0,0003	-
пГИБВ	-	0,0019 ±0,0003	-	-	0,0012 ±0,0003	-
гНИБВ	0,0013 ±0,0002	0,0013 ±0,0002	0,287	0,0007 ±0,0001	0,0008 ±0,0002	0,510
пНИБВ	0,0015 ±0,0002	0,0016 ±0,0002	0,004	0,0007 ±0,00007	0,0007 ±0,0002	0,610
Крючковидный пучок	0,0013 ±0,0002	0,0014 ±0,0002	0,055	0,0007 ±0,00006	0,0008 ±0,0002	0,002
Цингулярная извилина:						
передний отдел	0,0015 ±0,0002	0,0015 ±0,0002	0,722	0,0007 ±0,0002	0,0008 ±0,0002	0,001
средний отдел	0,0014 ±0,0003	0,0015 ±0,0002	0,458	0,0005 ±0,0001	0,0006 ±0,0002	0,003
задний отдел	0,0014 ±0,0004	0,0013 ±0,0002	0,345	0,0008 ±0,0004	0,0007 ±0,0002	0,377
Мозолистое тело, отделы:						
передний	0,0019 ±0,0002	0,0019 ±0,0003	0,282	0,0002 ±0,00007	0,0004 ±0,0003	0,001
переднесредний	0,0021 ±0,0003	0,0021 ±0,0002	0,263	0,0007 ±0,0002	0,0009 ±0,0004	0,001
задний	0,0021 ±0,0002	0,0022 ±0,0002	0,141	0,0003 ±0,0002	0,0004 ±0,0003	0,033
заднесредний	0,0021 ±0,0002	0,0023 ±0,0002	0,001	0,0007 ±0,0002	0,0011 ±0,0005	0,006
Гиппокамп	0,0014 ±0,0002	0,0015 ±0,0002	0,550	0,0009 ±0,0002	0,0009 ±0,0002	0,882
Хвост гиппокампа	0,0013 ±0,0002	0,0013 ±0,0002	0,731	0,0008 ±0,0002	0,0008 ±0,0002	0,123
Свод	0,0029 ±0,0005	0,0033 ±0,0005	0,011	0,0018 ±0,0004	0,0022 ±0,0004	0,000

Статистически значимо более высокие значения при ЦМА по сравнению с контролем определялись для AD в гНИБВ и пНИБВ передней лобной доли и пНИБВ височной доли, заднесредних отделах мозолистого тела; для RD – гНИБВ передней лобной доли, крючковидном пучке, передних и средних отделах цингулярной извилины, всех отделах мозолистого тела и своде.

Обращало внимание совпадение зон, показавших достоверные различия по сравнению с контролем, для FA с AD по БВ полушарий (гНИБВ и пНИБВ лобной и пНИБВ височной долей) при отсутствии единства в остальных исследованных зонах, а для MD с RD для всех кроме пНИБВ передней лобной и височной долей.

3.3.2. Связь показателей диффузионно-тензорной МРТ и тяжести когнитивных расстройств

Сравнительный анализ методом однофакторного дисперсионного анализа ANOVA микроструктурных изменений головного мозга по данным разных показателей ДТ-МРТ и групп с разной тяжестью КР показал значимое влияние изменений в различных показателях диффузии многих областей исследования на тяжесть КР. Результаты сопоставления представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Значимость различий (p) изменений при ДТ-МРТ в исследованных областях между группами пациентов с ЦМА с разной тяжестью КР (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA)*.

Исследуемые области	FA	MD	AD	RD
Лобная доля передние отделы				
гГИБВ	0,672	0,011	0,002	0,029
гНИБВ	0,188	0,008	0,003	0,010
пНИБВ	0,042	0,000	0,001	0,004
Лобная доля задние отделы				
пНИБВ	0,005	0,010	0,012	0,009
гНИБВ	0,956	0,000	0,000	0,000
Височная доля				
гГИБВ	0,051	0,294	0,551	0,201
пГИБВ	0,246	0,020	0,043	0,019
гНИБВ	0,096	0,000	0,436	0,000
пНИБВ	0,223	0,003	0,000	0,049
Мозолистое тело				
передний отдел	0,000	0,000	0,075	0,000
переднесредний отдел	0,000	0,000	0,005	0,000
задний отдел	0,032	0,000	0,002	0,000
заднесредний отдел	0,001	0,000	0,000	0,000
Цингулярная извилина слева				
передний отдел	0,003	0,051	0,007	0,006
средний отдел	0,074	0,000	0,143	0,000
Крючковидный пучок	0,010	0,000	0,040	0,000
Гиппокамп	0,155	0,008	0,143	0,005
Хвост гиппокампа	0,038	0,000	0,002	0,000

*Для зон ГИБВ анализ проводился без учета группы контроля.

В отношении сравнений, показавших достоверные различия, дополнительно между группами проводилось попарное сопоставление средних величин разных показателей диффузии по методу Шеффе. Полученные результаты представлены в Таблице 7А-Г для FA, MD, AD, RD соответственно.

Таблица 7А. Сравнительный анализ FA (mean±SD) в исследованных областях между группами КР разной тяжести (апостериорные сравнения средних по методу Шеффе).

Исследуемые области	FA (mean±SD)				p post-hoc
	контроль (1)	СубКР (2)	УКР (3)	деменция (4)	
Лобная доля передние отделы пНИБВ	0,28072 ±0,09	0,37442 ±0,14	0,32324 ±0,09	0,28083 ±0,07	1-2 p=0,008
Лобная доля задние отделы пНИБВ	0,36615 ±0,09	0,27517 ±0,09	0,27187 ±0,08	0,30848 ±0,14	1-2,3 p=0,001-0,003
Височная доля гГИБВ	-	0,22 ±0,07	0,20 ±0,06	0,16 ±0,06	4-2 p=0,015
пНИБВ	0,47935 ±0,07	0,52152 ±0,09	0,51019 ±0,14	0,41206 ±0,17	4-1,2,3 p=0,000
Мозолистое тело передний отдел	0,86 ±0,21	0,83 ±0,11	0,76 ±0,13	0,64 ±0,18	4-1,2,3 p=0,000-0,016 1-3 p=0,024
переднесредний отдел	0,58 ±0,15	0,52 ±0,13	0,46 ±0,14	0,34 ±0,14	4-1,2,3 p=0,000-0,013 1-3 p=0,003
задний отдел	0,82 ±0,19	0,82 ±0,09	0,81 ±0,13	0,68 ±0,15	4-1,2,3 p=0,005-0,017
заднесредний отдел	0,55 ±0,17	0,53 ±0,14	0,49 ±0,14	0,33 ±0,15	4-1,2,3 p=0,000-0,002
Цингулярная извилина передний отдел	0,46 ±0,14	0,43 ±0,09	0,39 ±0,09	0,32 ±0,11	4-1,2 p=0,001-0,004 1-3 p=0,026
Крючковидный пучок	0,35 ±0,09	0,34 ±0,08	0,31 ±0,08	0,26 ±0,06	4-1,2 p=0,04-0,05
Хвост гиппокампа	0,31 ±0,09	0,31 ±0,06	0,28 ±0,06	0,24 ±0,07	4-1,2 p=0,008-0,017

Таблица 7 Б. Сравнительный анализ MD (mean±SD) в исследованных областях между группами КР разной тяжести (апостериорные сравнения средних по критерию Шеффе).

Исследуемые области	MD (mean±SD)				p post-hoc
	контроль (1)	СубКР (2)	УКР (3)	деменция (4)	
Лобная доля передние отделы гГИБВ гНИБВ пНИБВ	-	0,0013 ±0,0003	0,0013 ±0,0002	0,0016 ± 0,0003	4-2,3 p=0,003-0,014
	0,00091 ±0,00005	0,00098 ±0,00008	0,00101 ± 0,00005	0,00107 ±0,00005	1-2,3,4 p=0,000-0,006 4-2 p=0,015
	0,00093 ±0,00007	0,00095 ±0,00012	0,00102 ±0,00013	0,00119 ±0,00013	1-3,4 p=0,000-0,016 4-1,2,3. p=0,000-0,004
Лобная доля задние отделы: пНИБВ гНИБВ	0,00087 ±0,00008	0,00106 ±0,0002	0,00118 ±0,0002	0,00133 ±0,0002	1-2,3,4 p=0,000-0,004 2-3,4 p=0,003-0,025
	0,00086 ±0,00007	0,00093 ±0,00008	0,00097 ±0,00009	0,00112 ±0,00012	1-2,3,4 p=0,000-0,011 4-1,2,3 p=0,000
Височная доля: пГИБВ гНИБВ пНИБВ	-	0,0014 ±0,0003	0,0015 ±0,0003	0,0016 ±0,0003	4-2 p=0,005
	0,00094 ±0,0001	0,00097 ±0,0002	0,00094 ±0,00007	0,00111 ±0,0002	4-1,2,3 p=0,009-0,040
	0,00094 ±0,00005	0,00099 ±0,0002	0,00102 ±0,0001	0,00115 ±0,0002	4-1,2,3 p=0,001-0,024 1-3 p=0,023
Мозолистое тело: передний отдел переднесредний задний заднесредний	0,0007 ±0,0001	0,0008 ±0,0002	0,0009 ±0,0001	0,0012 ±0,0004	4-1,2,3 p=0,000 1-3 p=0,006
	0,0011 ±0,0001	0,0013 ±0,0003	0,0014 ±0,0003	0,0017 ±0,00037	4-1,2,3 p=0,000 1-3 p=0,004
	0,0008 ±0,0001	0,0009 ±0,0002	0,0009 ±0,0002	0,0013 ±0,0003	4-1,2,3 p=0,000
	0,0012 ±0,0002	0,0013 ±0,0003	0,0015 ±0,0003	0,0019 ±0,0005	4-1,2,3 p=0,000 1-3 p=0,003
Цингулярная извилина: передний отдел средний отдел	0,00094 ±0,00011	0,00102 ±0,00011	0,00103 ±0,00012	0,0011 ±0,0001	1-2,3 p=0,011-0,014
	0,00084 ±0,00008	0,00087 ±0,00009	0,00093 ±0,00011	0,00103 ±0,00012	4-1,2,3 p=0,000-0,004 3-1,2 p=0,003-0,033
Крючковидный пучок	0,00094 ±0,00006	0,00100 ±0,00011	0,00102 ±0,00011	0,00114 ±0,00019	4-1,2,3 p=0,000-0,001 1-2,3 p=0,012-0,039
Гиппокамп	0,0011 ±0,00015	0,0011 ±0,00012	0,0011 ±0,00012	0,0012 ±0,00029	4-1,2,3 p=0,001- 0,008
Хвост гиппокампа	0,0009 ±0,0001	0,0009 ±0,0002	0,0011 ±0,0001	0,0012 ±0,0003	4-1,2,3 p=0,000

Таблица 7 В. Сравнительный анализ AD (mean±SD) в исследованных областях между группами КР разной тяжести (апостериорные сравнения средних по критерию Шеффе).

Исследуемые области	AD (mean±SD)				p post-hoc
	Контроль (1)	СубКР (2)	УКР (3)	деменция (4)	
Лобная доля, передние отделы: гГИБВ	-	0,0015 ±0,0002	0,0016 ±0,0003	0,0019 ±0,0002	4-2,3 p=0,000-0,004
	гНИБВ	0,00122 ±0,0001	0,00128 ±0,0002	0,00131 ±0,0002	1-3,4 p=0,012-0,021
	пНИБВ	0,00121 ±0,00009	0,00135 ±0,0002	0,00139 ±0,0002	1-2,3,4 p=0,000-0,020 2-4 p=0,026
Лобная доля, задние отделы: пНИБВ	0,00125 ±0,00008	0,00135 ±0,0002	0,00152 ±0,0002	0,00171 ±0,0002	1-3,4 p=0,000 2-3,4 p=0,000-0,002 3-1,2,4 p=0,000-0,025 4-1,2,3 p=0,000-0,025
	гНИБВ	0,00117 ±0,0002	0,00129 ±0,0002	0,00131 ±0,0002	1-2,3,4 p=0,000-0,007 4-1,2,3 p=0,000-0,007
Височная доля: пГИБВ	-	0,0018 ±0,0003	0,0019 ±0,0003	0,0022± 0,0004	4-2,3 p=0,014-0,051
	пНИБВ	0,00145 ±0,0002	0,00163 ±0,0003	0,00166 ±0,0003	1-2,3 p=0,005-0,025
Мозолистое тело: переднесредний отдел	0,0020 ±0,0003	0,0021 ±0,0002	0,0021 ±0,0002	0,0023 ±0,0003	4-1,2,3 p=0,001-0,004
	задний отдел	0,0021 ±0,0002	0,0021 ±0,0002	0,0021 ±0,0002	4-1,2,3 p=0,000-0,004
	заднесредний отдел	0,0021 ±0,0002	0,0022 ±0,0002	0,0024 ±0,0003	4-1,2,3 p=0,000-0,005 3-1,2 p=0,000-0,020
Цингулярная извилина левая передний отдел	0,0015 ±0,0002	0,0015 ±0,0002	0,0015 ±0,0002	0,0014 ±0,0002	4-1,2,3 p=0,001-0,049
Крючковидный пучок слева	0,0013 ±0,00006	0,0014 ±0,00011	0,0014 ±0,00011	0,0015 ±0,00019	4-1,2,3 p=0,005-0,05
Хвост гиппокампа слева	0,0013 ±0,0002	0,0013 ±0,0002	0,0013 ±0,0002	0,0015 ±0,0003	4-1,2,3 p=0,000-0,003

Таблица 7 Г. Сравнительный анализ RD (mean±SD) в исследованных областях между группами КР разной тяжести (апостериорные сравнения средних по критерию Шеффе).

Исследуемые области	RD (mean±SD)				p post-hoc		
	Контроль (1)	СубКР (2)	УКР (3)	деменция (4)			
Лобная доля, передние отделы гГИБВ	-	0,0012 ±0,0003	0,0013 ±0,0002	0,0015 ±0,0003	4-2,3	p=0,010-0,029	
	гНИБВ	0,00076 ±0,00009	0,000837 ±0,00008	0,00086 ±0,00011	0,00093 ±0,00006	1-2,3,4 4-1,2	p=0,000-0,011 p=0,000-0,030
	пНИБВ	0,00079 ±0,00011	0,00076 ±0,00015	0,00084 ±0,00014	0,00101 ±0,00014	4-1,2,3	p=0,001-0,016
Лобная доля задние отделы пНИБВ гНИБВ	0,00068 ±0,00012	0,00091 ±0,00024	0,00101 ±0,00024	0,00114 ±0,00027	1-2,3,4 2-4	p=0,000-0,002 p=0,024	
	0,00071 ±0,00008	0,00075 ±0,00009	0,00079 ±0,0001	0,00095 ±0,00013	1-3,4 4-1,2,3	p=0,000-0,006 p=0,000-0,001	
Височная доля: пГИБВ гНИБВ пНИБВ	-	0,0011 ±0,0005	0,0013 ±0,0003	0,0014 ±0,0003	4-2	p=0,005	
	гНИБВ	0,00076 ±0,0001	0,00081 ±0,0002	0,00073 ±0,0001	0,00095 ±0,0002	4-1,2,3	p=0,003-0,044
	пНИБВ	0,00068 ±0,00007	0,00067 ±0,0002	0,00070 ±0,0002	0,00093 ±0,0002	4-1,2,3	p=0,000-0,002
Мозолистое тело: передний отдел передне-средний отдел задний отдел задне-средний отдел	0,0002 ±0,0002	0,0003 ±0,0002	0,0004 ±0,0003	0,0007 ±0,0005	4-1,2,3 1-3	p=0,000 p=0,001	
	0,0007 ±0,0002	0,0008 ±0,0003	0,0009 ±0,0003	0,0014 ±0,0003	4-1,2,3 1-3	p=0,000 p=0,001	
	0,0003 ±0,0002	0,0003 ±0,0002	0,0004 ±0,0003	0,0007 ±0,0003	4-1,2,3	p=0,000	
	0,0007 ±0,0003	0,0008 ±0,0003	0,0011 ±0,0004	0,0017 ±0,0006	4-1,2,3 1-3	p=0,000 p=0,014	
Цингулярная извилина слева: передний отдел средний отдел	0,0006 ±0,0002	0,0007 ±0,0002	0,0008 ±0,0002	0,0008 ±0,0002	1-2,3,4	p=0,002-0,026	
	0,0005 ±0,00003	0,0006 ±0,00003	0,0007 ±0,00002	0,0007 ±0,00003	1-3,4 2-3,4	p=0,000-0,001 p=0,001-0,010	
Крючковидный пучок слева	0,0007 ±0,00006	0,0008 ±0,0002	0,0008 ±0,0001	0,0009 ±0,0002	4-1,2,3 1-3	p=0,000-0,002 p=0,007	

Для уточнения показателей ДТ-МРТ, обладающих наибольшей предсказательной способностью диагностирования КР (предикторов КР) проводилось построение модели методом бинарной логистической регрессии. В Таблице 8 приведены данные построенной модели предикторов тяжести КР.

Таблица 8. Предикторы КР (бинарная логистическая регрессия, $p=0,001$).

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

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

Полное уравнение логистической модели:

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

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

x_1 – AD в пНИБВ задней лобной доли левого полушария,

x_2 – AD в среднем отделе правой цингулярной извилины,

x_3 – AD в заднесреднем отделе мозолистого тела.

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

Качество подобранной логистической модели было оценено ROC-анализом по предсказанным моделью вероятностям. На Рисунке 9 приведена ROC кривая модели. Ее характеристики – площадь под кривой 0,86, ДИ 0,7–0,9, оптимальная чувствительность модели – 86%, специфичность – 80% свидетельствует о высокой предсказательной эффективности полученных микроструктурных предикторов КР.

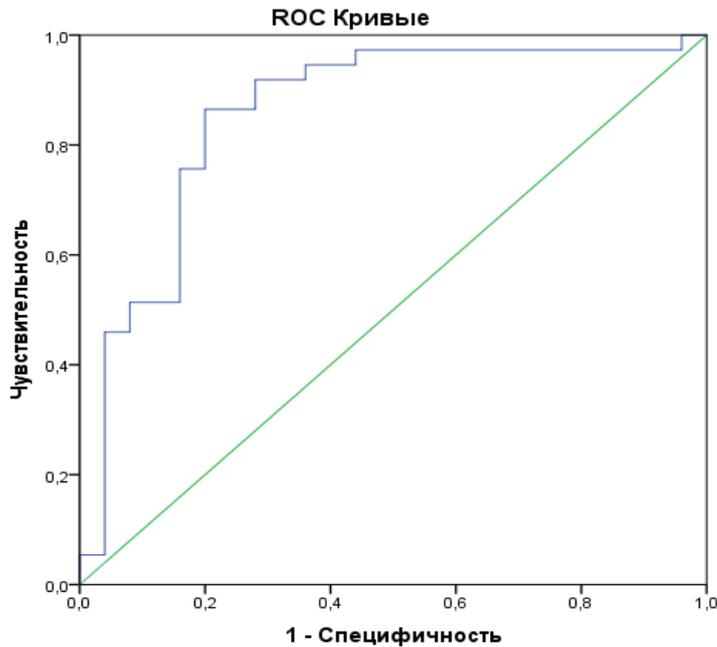


Рисунок 9. ROC-кривая микроструктурных предикторов тяжести КР (площадь под кривой 0,86, ДИ 0,7–0,9, оптимальная чувствительность модели – 86%, специфичность – 80%).

3.3.3. Связь показателей диффузионно-тензорной МРТ и результатов когнитивных шкал и тестов

С помощью корреляционного анализа Пирсона уточнялась взаимосвязь микроструктурного поражения по FA и MD с результатами теста MoCA и основных тестов КФ у пациентов с ЦМА. Результаты анализа (R , p) представлены в Таблице 9. Корреляции, имевшие достоверные отличия выделены жирным начертанием. В последующем анализе учитывались корреляции с $R > 0,4$ и $< -0,4$ (выделены красным цветом) с $p < 0,05$.

Таблица 9. Корреляции (R) и степень достоверности FA и MD в областях исследования с результатами шкалы МоСА и когнитивных тестов ($p < 0,05$).

Область исследования	МоСА		ТМТ В		ТМТ В-А		10 слов отср	
	FA R (p)	MD R (p)	FA R (p)	MD R (p)	FA R (p)	MD R (p)	FA R (p)	MD R (p)
Лобная доля передние отделы								
гГИБВ	0,278 (0,086)	-0,597 (0,000)	0,128 (0,228)	0,402 (0,015)	-0,121 (0,484)	0,276 (0,103)	0,106 (0,519)	-0,332 (0,039)
пГИБВ	0,197 (0,153)	-0,465 (0,000)	-0,196 (0,164)	0,183 (0,194)	-0,125 (0,375)	0,116 (0,415)	0,083 (0,551)	-0,253 (0,065)
гНИБВ	0,028 (0,826)	-0,230 (0,064)	0,029 (0,916)	0,185 (0,141)	0,060 (0,637)	0,168 (0,180)	0,078 (0,534)	-0,175 (0,161)
пНИБВ	0,285 (0,045)	-0,398 (0,004)	-0,284 (0,048)	0,498 (0,000)	-0,252 (0,080)	0,394 (0,005)	0,266 (0,062)	-0,408 (0,003)
Височная доля								
гГИБВ	0,298 (0,038)	-0,280 (0,049)	-0,208 (0,166)	0,171 (0,250)	-0,190 (0,207)	0,170 (0,254)	0,327 (0,022)	-0,188 (0,192)
пГИБВ	0,306 (0,033)	-0,510 (0,000)	0,387 (0,000)	0,423 (0,003)	0,329 (0,002)	0,409 (0,005)	0,012 (0,934)	0,394 (0,005)
гНИБВ	-0,013 (0,927)	-0,251 (0,062)	0,092 (0,503)	0,169 (0,217)	0,160 (0,242)	0,150 (0,275)	0,008 (0,955)	-0,103 (0,452)
пНИБВ	-0,194 (0,134)	-0,387 (0,002)	0,130 (0,325)	0,132 (0,318)	0,140 (0,290)	0,048 (0,718)	-0,007 (0,960)	-0,260 (0,043)
Крючковидный пучок	0,312 (0,002)	-0,315 (0,002)	-0,236 (0,025)	0,307 (0,003)	-0,271 (0,010)	0,298 (0,004)	0,300 (0,004)	-0,368 (0,000)
Цингулярная извилина								
передний отдел	0,430 (0,000)	-0,135 (0,196)	-0,329 (0,002)	0,112 (0,295)	-0,275 (0,009)	0,083 (0,437)	0,277 (0,007)	-0,097 (0,356)
средний отдел	0,236 (0,023)	-0,461 (0,000)	-0,223 (0,035)	0,425 (0,000)	-0,161 (0,129)	0,398 (0,000)	0,333 (0,001)	-0,275 (0,010)
Мозолистое тело, отделы:								
передний	0,417 (0,000)	-0,461 (0,000)	-0,322 (0,002)	0,513 (0,000)	-0,261 (0,013)	0,431 (0,000)	0,477 (0,000)	-0,384 (0,000)
переднесредний	0,504 (0,000)	-0,631 (0,000)	-0,491 (0,000)	0,642 (0,000)	-0,442 (0,000)	0,585 (0,000)	0,430 (0,000)	-0,415 (0,000)
задний	0,276 (0,007)	-0,409 (0,000)	-0,367 (0,000)	0,560 (0,000)	0,160 (0,126)	0,519 (0,000)	-0,332 (0,001)	-0,216 (0,037)
заднесредний	0,410 (0,000)	-0,634 (0,000)	-0,426 (0,000)	0,670 (0,000)	-0,388 (0,000)	0,595 (0,000)	0,350 (0,001)	-0,489 (0,000)
Гиппокамп	0,226 (0,030)	-0,299 (0,004)	-0,015 (0,891)	0,267 (0,011)	-0,013 (0,900)	0,198 (0,061)	0,130 (0,213)	-0,163 0,119
Хвост гиппокампа	0,360 (0,000)	-0,524 (0,000)	-0,263 (0,012)	0,521 (0,000)	-0,236 (0,025)	0,471 (0,000)	0,182 (0,081)	-0,210 (0,043)
Свод	0,288 (0,005)	-0,477 (0,000)	-0,225 (0,033)	0,547 (0,000)	-0,199 (0,060)	0,468 (0,000)	0,272 (0,008)	-0,419 (0,000)

Результаты МоСА имели 1) обратную зависимость от MD лобной передней доли гГИБВ ($R = -0,597$, $p = 0,000$), пГИБВ ($R = -0,465$, $p = 0,000$), височной доли пГИБВ ($R = -0,510$, $p = 0,000$), передних отделов цингулярной извилины ($R = -0,461$, $p = 0,000$), всех отделов мозолистого тела с наиболее высокими значениями для переднесреднего ($R = -0,631$, $p = 0,000$) и заднесреднего отдела ($R = -0,634$, $p = 0,000$), хвоста гиппокампа ($R = -0,524$, $p = 0,000$) и свода ($R = -0,477$, $p = 0,000$); 2) прямую

зависимость от FA во переднем, переднесреднем и заднесреднем отделах мозолистого тела с наиболее высокими значениями для переднесреднего ($R=0,504$, $p=0,000$).

Результаты TMT B имели: 1) прямую зависимость от MD в пНИБВ лобной передней доли ($R=0,498$, $p=0,000$), пГИБВ височной доли ($R=0,423$, $p=0,003$), передних отделов цингулярной извилины ($R=0,425$, $p=0,000$), всех отделов мозолистого тела с наиболее высокими значениями для переднесреднего ($R=0,642$, $p=0,000$) и заднесреднего отдела ($R=0,670$, $p=0,000$), хвоста гиппокампа ($R=0,521$, $p=0,000$) и свода ($R=0,547$, $p=0,000$); 2) обратную зависимость от FA в переднесреднем ($R=-0,491$, $p=0,000$) и заднесреднем ($R=-0,426$, $p=0,000$) отделах мозолистого тела.

Результаты TMT B-A повторяли корреляции для **TMT B**, что было обусловлено их высокой взаимосвязью между собой ($R=0,96$, $p=0,000$).

Результаты теста 10 слов при отсроченном воспроизведении имели 1) обратную зависимость от MD в пНИБВ лобной передней доли ($R=0,408$, $p=0,003$), пГИБВ височной доли ($R=0,423$, $p=0,003$), в переднесреднем ($R=0,415$, $p=0,000$) и заднесреднем ($R=0,489$, $p=0,000$) отделах мозолистого тела; 2) прямую зависимость от FA в переднем ($R=0,477$, $p=0,000$), переднесреднем ($R=0,430$, $p=0,000$) отделах мозолистого тела.

Методом множественного регрессионного анализа уточнялись показатели ДТ-МРТ (предикторы), имеющие максимальное соответствие с результатами шкалы MoCA и используемых тестов, и, соответственно, обладающие по отношению к данным результатам наибольшей предиктивной значимостью. Были получены модели для всех оцениваемых когнитивных тестов и шкалы MoCA. Результаты представлены в Таблице 10.

Таблица 10. Характеристика моделей линейного регрессионного анализа областей исследования методом ДТ-МРТ, предсказывающих максимально совпадающие результаты с когнитивной шкалой и тестами ($p < 0,05$).

Модели шкал и тестов	Предиктор	β	p	95% ДИ	
				нижняя граница	верхняя граница
MoCA $R^2=0,5$	Лобная доля задние отделы гНИБВ (MD)	-6714,3	0,000	-10093,1	-3335,5
	Цингулярная извилина правая средний отдел (FA)	-7,7	0,003	-12,8	-2,7
	Мозолистое тело передний отдел (FA)	8,1	0,018	1,4	14,7
	Крючковидный пучок справа (FA)	11,4	0,025	1,5	21,3
	Константа	26,4	-	18,8	33,8
10 слов отсроч. $R^2=0,5$	Мозолистое тело передний отдел (AD)	4577,2	0,001	2009,7	7144,5
	Крючковидный пучок правый (FA)	11,3	0,001	4,7	17,9
	Миндалевидное тело правое (MD)	-5748,9	0,006	-9732,8	-1765,2
	Свод (FA)	6,7	0,020	1,2	12,5
	Константа	-1,9	-	-8,3	4,4
TMT B $R^2= 0,6$	Мозолистое тело переднесредний отдел (RD)	64365,7	0,000	32878,5	95852,9
	Лобная доля задние отделы гНИБВ (RD)	116276,7	0,001	48057	184496,4
	Височная доля юНИБВ (MD)	125791,6	0,001	51071,2	200511,9
	Цингулярная извилина правая средний отдел (AD)	37083,2	0,018	6739,1	67427,3
	Константа	-205,1	-	-292,5	-117,6
TMT B-A $R^2= 0,5$	Мозолистое тело переднесредний отдел (MD)	60036,5	0,001	26034,3	94038,6
	Лобная доля задние отделы гНИБВ (RD)	87817,5	0,004	29164,5	146470,5
	Височная доля гНИБВ (FA)	89,8	0,005	27,6	152,1
	Константа	-111,5	-	-162,9	-60,2

Комментарии к таблице: R^2 – процент разброса, объясняемый моделью; β – коэффициент, при умножении на него предиктора обеспечивает вероятностное предсказываемое значение тестов.

Модели в качестве предикторов (по мере убывания значимости) включали для 1) шкалы MoCA ($R^2=0,5$) – задние отделы левой лобной доли гНИБВ (MD), цингулярную извилину правую средний отдел (FA), мозолистое тело передний отдел (FA), крючковидный пучок справа (FA); 2) теста 10 слов ($R^2=0,5$) – мозолистое тело передний отдел (AD), крючковидный пучок справа (FA), миндалевидное тело справа (MD), свод (FA); 3) теста TMT B ($R^2=0,6$) – мозолистое тело переднесредний отдел (RD), задние отделы левой лобной доли гНИБВ (RD), височную долю юНИБВ (MD), цингулярную извилину правую средний отдел (AD); 4) теста TMT B-A ($R^2=0,5$) – мозолистое тело переднесредний отдел (MD), задние отделы левой лобной доли гНИБВ (RD), височную долю гНИБВ (FA).

3.3.4. Связь показателей диффузионно-тензорной МРТ и типов когнитивных расстройств

Сравнительный анализ (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA) микроструктурных изменений по данным разных показателей ДТ-МРТ между группами с разными типами КР отдельно для УКР и деменции и только УКР показал значимое влияние изменений в различных показателях диффузии многих областей исследования на формирование типов КР. Результаты сопоставления представлены в Таблице 11.

Таблица 11. Значимость различий (p) показателей ДТ-МРТ в исследуемых областях мозга между группами с разными типами КР у пациентов с УКР и деменцией и только деменцией вследствие ЦМА (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA).

Исследуемые области	FA	MD	AD	RD
УКР и деменция (n=45)				
Лобная доля передние отделы пНИБВ	0,897	0,007	0,033	0,036
Лобная доля задние отделы				
гНИБВ	0,577	0,027	0,448	0,014
пГИБВ	0,129	0,001	0,004	0,004
Цингулярная извилина левая средний отдел	0,009	0,088	0,141	0,040
Мозолистое тело				
передний отдел	0,020	0,006	0,084	0,006
переднесредний отдел	0,065	0,038	0,042	0,046
заднесредний отдел	0,111	0,007	0,018	0,010
Крючковидный пучок	0,212	0,009	0,066	0,010
УКР (n=33)				
Лобная доля передние отделы гНИБВ	0,083	0,023	0,672	0,396
Лобная доля задние отделы гНИБВ	0,017	0,021	0,572	0,512
Мозолистое тело				
передний отдел	0,080	0,045	0,252	0,050
переднесредний отдел	0,016	0,005	0,029	0,005
заднесредний отдел	0,094	0,003	0,004	0,011
Цингулярная извилина средний отдел	0,004	0,133	0,072	0,008

В отношении сравнений, показавших достоверные различия, дополнительно между группами с разными типами КР проводилось апостериорное попарное сопоставление средних величин разных показателей диффузии по методу Шеффе. Результаты для УКР и деменции представлены в Таблице 12А только УКР – в Таблице 12Б.

Таблица 12А. Сравнительный анализ FA, MD, AD, RD (mean±SD) в исследованных областях между разными типами КР у пациентов с УКР и деменцией вследствие ЦМА (апостериорные сравнения средних по методу Шеффе).

Исследуемые области	Данные ДТ-MPT (mean±SD) при разных типах КН			p post-hoc
	Дисрегуляторный (1)	Амнестический (2)	Смешанный (3)	
FA				
Цингулярная извилина средний отдел	0,52549 ±0,1	0,45614 ±0,1	0,41077 ±0,1	1-3 p=0,002
Мозолистое тело передний отдел	0,80039 ±0,9	0,73231 ±0,15	0,65119 ±0,18	1-3 p=0,002
MD				
Лобная доля передние отделы пНИБВ	0,00098 ±0,00008	0,00103 ±0,0002	0,00118 ±0,0001	3-1,2 p=0,002-0,024
Лобная доля задние отделы пГИБВ	0,00208 ±0,0002	0,00145 ±0,0004	0,00153 ±0,0001	1-2,3 p=0,001-0,002
гНИБВ	0,00096 ±0,0001	0,00098 ±0,00008	0,00109 ±0,0002	3-1,2 p=0,009-0,035
Мозолистое тело передний отдел	0,00088 ±0,0002	0,00092 ±0,0002	0,00117 ±0,0003	3-1,2 p=0,002-0,016
переднесредний отдел	0,00138 ±0,0004	0,00131 ±0,0002	0,00161 ±0,0003	3-1,2 p=0,019-0,044
заднесредний отдел	0,00147 ±0,0004	0,00146 ±0,0002	0,00187 ±0,0005	3-1,2 p=0,005-0,009
Крючковидный пучок	0,00099 ±0,00008	0,00102 ±0,0001	0,00114 ±0,0002	3-1,2 p=0,004-0,022
AD				
Лобная доля передние отделы пНИБВ	0,00134 ±0,0002	0,00137 ±0,0003	0,00158 ±0,0002	3-1,2 p=0,013-0,040
Лобная доля задние отделы пГИБВ	0,00235 ±0,0002	0,00197 ±0,0001	0,00193 ±0,0002	1-2,3 p=0,001-0,013
Мозолистое тело переднесредний отдел	0,00212 ±0,0003	0,00202 ±0,0002	0,00224 ±0,0002	2-3 p=0,013
заднесредний отдел	0,00233 ±0,0003	0,00233 ±0,0002	0,00259 ±0,0004	3-1,2 p=0,011-0,019
RD				
Лобная доля передние отделы пНИБВ	0,00081 ±0,00007	0,00086 ±0,0002	0,00098 ±0,0002	1-3 p=0,011
Лобная доля задние отделы пГИБВ	0,00194 ±0,0002	0,00119 ±0,0006	0,00134 ±0,0001	1-2,3 p=0,002-0,003
гНИБВ	0,00078 ±0,0001	0,00079 ±0,00009	0,00094 ±0,0002	3-1,2 p=0,005-0,017
Цингулярная извилина средний отдел	0,00065 ±0,0002	0,00067 ±0,00008	0,00076 ±0,0001	1-3 p=0,017
Мозолистое тело передний отдел	0,00034 ±0,0002	0,00044 ±0,0003	0,00071 ±0,0005	3-1,2 p=0,002-0,033
переднесредний отдел	0,00101 ±0,0005	0,00096 ±0,0003	0,00131 ±0,0003	3-1,2 p=0,029-0,038
заднесредний отдел	0,00104 ±0,0005	0,00104 ±0,0003	0,00151 ±0,0006	3-1,2 p=0,006-0,012
Крючковидный пучок	0,00083 ±0,0001	0,00087 ±0,0002	0,00089 ±0,0002	3-1,2 p=0,003-0,043

Таблица 12 Б. Сравнительный анализ FA, MD, AD, RD (mean±SD) в исследованных областях между разными типами КР у пациентов с УКР вследствие ЦМА (апостериорные сравнения средних по методу Шеффе).

Исследуемые области	Данные ДТ-МРТ (mean±SD) при разных типах КН			p post-hoc	
	Дисрегуляторный (1)	Амнестический (2)	Смешанный (3)		
FA					
Лобная доля левая задние отделы гНИБВ	0,343 ±0,12	0,314 ±0,13	0,27 ±0,1	3-1,2	p=0,006-0,016
Мозолистое тело переднесредние отделы	0,528 ±0,13	0,453 ±0,1	0,342 ±0,1	1-3	p=0,004
Цингулярная извилина левая средние отделы	0,539 ±0,09	0,456 ±0,11	0,379 ±0,08	1-2,3	p=0,001-0,046
MD					
Лобная доля левая передние отделы гНИБВ	0,00099 ±0,0001	0,00103 ±0,0001	0,00101 ±0,0005	1-2	p=0,034
Лобная доля левая задние отделы гНИБВ	0,00095 ±0,0003	0,00098 ±0,0003	0,00103 ±0,000	3-1,2	p=0,002-0,006
Мозолистое тело: передний отдел переднесредний отдел заднесредний отдел	0,00087 ±0,0002	0,00089 ±0,0002	0,00106 ±0,0003	3-1,2	p=0,015-0,05
	0,00125 ±0,0003	0,0013 ±0,0002	0,0016 ±0,0003	3-1,2	p=0,001-0,008
	0,00135 ±0,0003	0,0014 ±0,0002	0,00177 ±0,0003	3-1,2	p=0,001-0,008
AD					
Мозолистое тело: переднесредний отдел заднесредний отдел	0,00204 ±0,0002	0,00201 ±0,0002	0,00225 ±0,0002	3-1,2	p=0,011-0,037
	0,00226 ±0,0002	0,00233 ±0,0002	0,00259 ±0,0003	3-1,2	p=0,001-0,009
RD					
Мозолистое тело: передний отдел переднесредний отдел заднесредний отдел	0,00033 ±0,0002	0,00041 ±0,0003	0,00057 ±0,0003	1-3	p=0,015
	0,00087 ±0,0003	0,00095 ±0,0003	0,00133 ±0,0004	3-1,2	p=0,001-0,013
	0,00091 ±0,0003	0,00099 ±0,0003	0,00136 ±0,0004	3-1,2	p=0,003-0,021
Цингулярная извилина левая средние отделы	0,00063 ±0,0002	0,00066 ±0,00007	0,0008 ±0,00009	3-1,2	p=0,002-0,015

Для уточнения показателей ДТ-МРТ, обладающих наибольшей предсказательной способностью в формировании типов КР (предикторов типов КР) проводилось построение модели методом бинарной логистической регрессии. Полученные результаты свидетельствовали о возможности выделения прогнозирующих признаков только для смешанного типа КР относительно амнестического и дисрегуляторного. В Таблице 13 приведены значимые предикторы смешанного типа КР (оценка коэффициентов проведена на модели смешанных КР).

Таблица 13. Предикторы смешанного типа КР (бинарная логистическая регрессия, $p=0,001$).

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

В соответствии с моделью бинарной логистической регрессии наибольшими предсказательными способностями в отношении развития смешанного типа КР обладают крючковидный пучок слева (MD), мозолистое тело передний отдел (MD, FA) и заднесредний отдел (MD), цингулярная извилина правая передний отдел (FA) и левая средний отдел (FA), лобная доля левая передние отделы пНИБВ (MD) и задние отделы гНИБВ (MD).

3.4. Показатели воксель-ориентированной морфометрии и нейропсихологический профиль у пациентов с когнитивными расстройствами при церебральной микроангиопатии

3.4.1. Воксель-ориентированная морфометрия у пациентов с церебральной микроангиопатией и в контроле

Результаты, проведенной методом WOM оценки объемов серого вещества в различных отделах головного мозга/ ликворосодержащих пространств, у пациентов с ЦМА и группе контроля представлены в Таблице 14.

Таблица 14. Средние значения объемов (мм³) областей исследования у пациентов с ЦМА и контроле.

Области исследования	Объемы (мм ³) (mean±SD)				
	Контроль	Пациенты	p		
Серое вещество (кора и подкорковые ганглии)	628,25±46,1	557,3±74,1	0,001		
Кора головного мозга	372,06	332,4	0,001		
Ликворосодержащие пространства	405,62±93,3	496,9±115,5	0,007		
Цингулярная извилина (кора)	передний отдел	7,78±0,6	6,8±0,9	0,000	
	задний отдел	7,5±0,7	6,6±1,07	0,004	
Амигдала (кора)	левая	1,37±0,10	1,24±0,16	0,003	
	правая	1,33±0,09	1,20±0,16	0,007	
Гиппокамп	левый	2,7±0,19	2,4±0,32	0,007	
	правый	2,4±0,18	2,2±0,3	0,012	
Парагиппокампальная извилина (кора)	левая	2,2±0,17	1,9±0,29	0,05	
	передний отдел	задний отдел правая	1,4±0,07	1,3±0,16	0,003
		задний отдел	2,09±0,14	1,9±0,26	0,038
	передний отдел		1,01±0,05	0,9±0,1	0,008
Таламус	левый	2,8±0,37	2,3±0,54	0,001	
	правый	3,1±0,37	2,6±0,58	0,002	
Поле Бродмана 6 (кора по маске)	22,6±2,22	19,9±3,13	0,004		
Лобная доля (кора)	передняя	125,4±10,3	111,7±15,8	0,003	
	задняя	28,1±2,8	24,5±3,9	0,002	
Затылочная доля (кора)	55,8±4,8	48,8±7,5	0,001		
Теменная доля (кора)	66,4±8,5	58,4±8,9	0,003		
Височная доля (кора)	93,3±7,8	83,1±11,2	0,002		

Как видно из Таблицы 14 у пациентов с ЦМА по сравнению с контролем отмечался меньший объем как всего серого вещества, так и коры всего мозга и различных исследованных структур и извилин. Проведенный корреляционный анализ Пирсона показал наличие высоко достоверных положительных корреляций между объемами коры большинства исследованных отделов головного мозга и структур и отрицательных корреляций с объемом ликворосодержащих пространств у пациентов с ЦМА.

3.4.2. Связь показателей воксель-ориентированной морфометрии и результатов шкалы МоСА и тестов когнитивных функций

При помощи корреляционного анализа Пирсона уточнялась связь изменений, выявленных при ВОМ, с результатами нейропсихологического исследования – шкалой МоСА и тестов КФ. Выявлены слабые положительные корреляции теста 10 слов (отсроченное воспроизведение) с общим объемом серого вещества ($R=0,246$, $p=0,04$), объемами коры височных долей ($R=0,261$, $p=0,029$), передними отделами левой ($R=0,238$, $p=0,047$) и правой ($R=0,249$, $p=0,037$) парагиппокампальных извилин и задним отделом цингулярной извилины ($R=0,274$, $p=0,022$).

3.4.3. Связь показателей воксель-ориентированной морфометрии с тяжестью и типами когнитивных расстройств

При проведении дисперсионного анализа ANOVA не получено подтверждения ($p>0,05$) влияния изменений, выявленных при ВОМ, на тяжесть КР (деменция, УКР и отсутствие КР) и формирование типов КР (преимущественно дисрегуляторный, амнестический и смешанный).

3.4.4. Связь показателей воксель-ориентированной морфометрии и микроструктурного повреждения белого вещества головного мозга

Для уточнения причины снижения объемов серого вещества исследованных областей головного мозга, не влияющих на тяжесть КР, проводился анализ взаимоотношений объемных показателей серого вещества с ГИБВ и поражением микроструктуры выбранных областей исследования белого и серого вещества. Проведенный корреляционный анализ Пирсона не показал достоверных взаимосвязей ($p>0,05$) данных ВОМ и объема ГИБВ, однако установил их в отношении микроструктурных изменений – FA в задних отделах левой цингулярной извилины, AD в передних отделах правой цингулярной извилины и FA в левом миндалевидном теле. Достоверные различия представлены в Таблице 15.

Таблица 15 Корреляции (R) объема серого вещества исследованных областей при ВОМ с показателями ДТ-МРТ ($p < 0,05$).

Объем (мм ³) областей исследования при ВОМ	Показатели ДТ-МРТ		
	цингулярная извилина левая задний отдел FA R (p)	цингулярная извилина правая передний отдел AD R (p)	Миндалевидное тело левое FA R (p)
Серое вещество	0,333 (0,012)	0,291(0,03)	0,268 (0,046)
Цингулярная извилина, передний отдел задний отдел	0,335 (0,012) 0,278 (0,038)	0,301 (0,024) 0,272 (0,043)	0,338 (0,011) -
Гиппокамп левый правый	0,273 (0,042) 0,266 (0,048)	0,283 (0,035) 0,280 (0,037)	- -
Парагиппокампальная извилина правая передний отдел задний отдел	0,211 (0,049) 0,289 (0,031)	0,267 (0,047) 0,355 (0,007)	- -
Парагиппокампальная извилина левая задний отдел	0,330 (0,013)	0,326 (0,014)	0,283 (0,035)
Миндалевидное тело правое левое	0,274 (0,041) 0,211 (0,042)	0,321 (0,016) 0,304 (0,023)	- -
Лобная доля передние отделы задние отделы	0,337 (0,011) 0,367 (0,005)	- -	- 0,283 (0,035)
Височная доля	0,319 (0,016)	0,315 (0,018)	0,276 (0,04)
Теменная доля	0,271 (0,043)	0,284 (0,034)	0,310 (0,02)
Затылочная доля	0,330 (0,013)	0,281 (0,036)	-

Наибольшее число достоверных слабых и умеренных положительных корреляций получено в отношении FA в задних отделах левой цингулярной извилины с объемом всего серого вещества, переднего и заднего отделов цингулярной извилины, обоих гиппокампов, передних и задних отделов правой парагиппокампальной извилины, задних отделов левой парагиппокампальной извилины, обоих миндалевидных тел, левых лобной, височной, теменной и затылочной долей. Схожие корреляции получены в отношении AD в передних отделах правой цингулярной извилины, за исключением объема серого вещества лобной доли. FA в левом миндалевидном теле коррелировала с объемом всего серого вещества, объемом серого вещества переднего отдела цингулярной извилины, задних отделов левой парагиппокампальной извилины, задних отделов левой лобной доли, левых височных и теменных долей.

3.5. фМРТ-оценка управляющих функций мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией и здоровых добровольцев

3.5.1. фМРТ-карты активации и функциональная связность при использовании теста серийный счет про себя и теста Струпа у здоровых добровольцев

Проводилось уточнение зон активации при использовании оригинального теста серийный счет про себя и классического теста Струпа. Полученные фМРТ-данные представлены в Таблицах 16 и 17. При выполнении обоих тестов выявлена активация структур сети управляющего контроля (англ. executive-control network) с совпадением активации для большинства зон, включавших ДЛПФК с обеих сторон, премоторную кору (ПМК) с обеих сторон, ДМК, нижнюю теменную долю с обеих сторон, мозжечок. При выполнении теста Струпа дополнительно активировались медиальные отделы лентикулярных ядер с обеих сторон, затылочные доли, а при выполнении теста серийный счет про себя – нижняя лобная извилина слева. Сеть выявления значимости (англ. Salience network) была представлена активацией передних отделов островка при выполнении обоих тестов и переднего отдела цингулярной коры при тесте Струпа.

Таблица 16. Зоны активации при серийном счете.

Зона	Поле Бродмана	Координаты пика активации	T*	p (уровень кластера)
ДЛПФК правая	46	48; 42; 20	6,66	0,037
ДЛПФК левая	46	-38; 30; 28	6,36	0,209 0,000 [#]
Передние отделы правого островка	13	36; 22 4	5,96	0,004
Нижняя лобная извилина левая	45	-38 ;28; 2	6,11	0,160 0,000 [#]
ПМК с захватом ДЛПФК, с обеих сторон	6, 9	-26; 0; 66 25; 5; 54	12,31	0,000
ДМК	6	-6; -6; 68	12,03	0,000
Нижняя теменная доля (в т.ч. надкраевая и ангулярная извилины) правая	39,40	42; -38; 44	10,6	0,000
Нижняя теменная доля (в т.ч. надкраевая и ангулярная извилины) левая	39,40	-40; -44; 44	9,08	0,000
Правое полушарие мозжечка, передняя доля	6R	26; -54; -22	15,22	0,000
Правое полушарие мозжечка, задняя доля	8R	14; -68; -44	8,33	0,000
Левое полушарие мозжечка, передняя доля	6L	-18; -58; -26	7,48	0,000

*T – показатель достоверности статистической гипотезы, рекомендуемый к использованию при выборках менее 30 человек с неизвестным стандартным отклонением популяции

[#]уровень пика активации

Таблица 17. Зоны активации при тесте Струпа.

Зона активации	Поле Бродмана	Координаты пика активации	T	p (уровень кластера)
ДЛПФК правая	46, 9,10	40; 18; 36	10,91	0,000
ДЛПФК левая	46, 9	-54; 22; 34	7,63	0,000
Передние отделы правого островка	13	40; 28; 6	7,22	0,000
Передние отделы левого островка	13	-38; 28; 4	6,95	0,002
ПМК	6	-44; -6; 58 28; 5; 63	11,86	0,000
ДМК	6	-16; 0; 64	17,52	0,000
Передний отдел цингулярной коры	32	18; 10; 38	12,96	0,000
Лентикулярное ядро (бледный шар, скорлупа) правое	-	30; -18; -2 24; -12; 0	13,51 8,47	0,001
Лентикулярное ядро (бледный шар) левое	-	-24; -10; -2	13,23	0,000
Нижняя теменная доля правая	40	44; -46; 56	13,2	0,000
Нижняя теменная доля левая	40	-54; -38; 46	13,81	0,000
Затылочная доля правая	17,18,19	22; -90; -2	18,4	0,000
Затылочная доля левая	17,18,19	-18; -98; -2	14,93	0,000
Правое полушарие мозжечка, передняя доля	6R	24; -56; -20	26,19	0,000
Левое полушарие мозжечка, передняя доля	6L	-24; -68; -22	8,27	0,000
Левое полушарие мозжечка, задняя доля	8L	-18; -70; -46	6,85	0,011

Зоны активации добровольцев, наложенные на 3D изображения головного мозга, при выполнении теста серийный счет про себя (А), теста Струпа (Б) и тест Струпа>теста серийного счета (В) представлены на Рисунке 10.

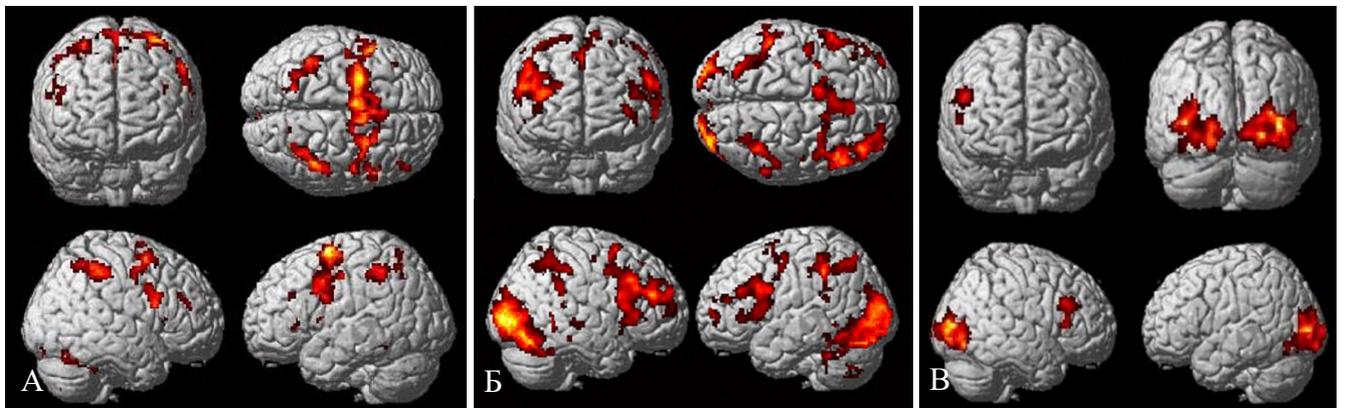


Рисунок 10. Зоны активации ($T > 4,5$) в тесте серийный счет про себя (А), в тесте Струпа (Б), тест Струпа>серийного счета (В).

Особенностью активации в лобных отделах мозга было выделение единым кластером ДМК и переднего отдела цингулярной коры. Его формализованное разделение путем проведения вертикальной линии через переднюю спайку позволило уточнить представленность функциональных зон переднего отдела цингулярной коры, ДМК и подтвердить наличие в рамках последней активации в пре-ДМК при обоих заданиях (Рисунок 11).

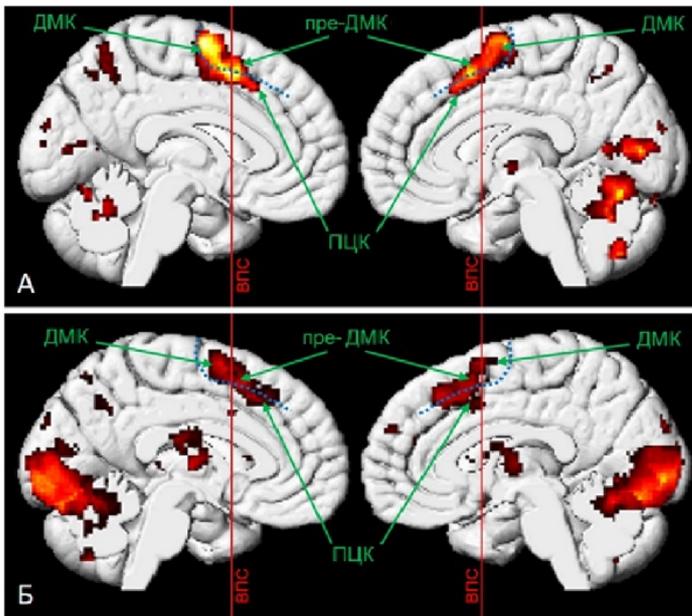


Рисунок 11. Функциональное разделение кластера «ДМК» при серийном счёте про себя (А) и при выполнении теста Струпа (Б) путем проведения вертикальной линии через переднюю спайку (ВПС) на собственно ДМК, пре-ДМК и передний отдел цингулярной коры.

Визуальный анализ зон активации показал наличие большей активации в ПМК и ДМК при выполнении теста серийный счет про себя, а ДЛПФК и затылочной коры – при тесте Струпа (Рисунок 10, Рисунок 12).

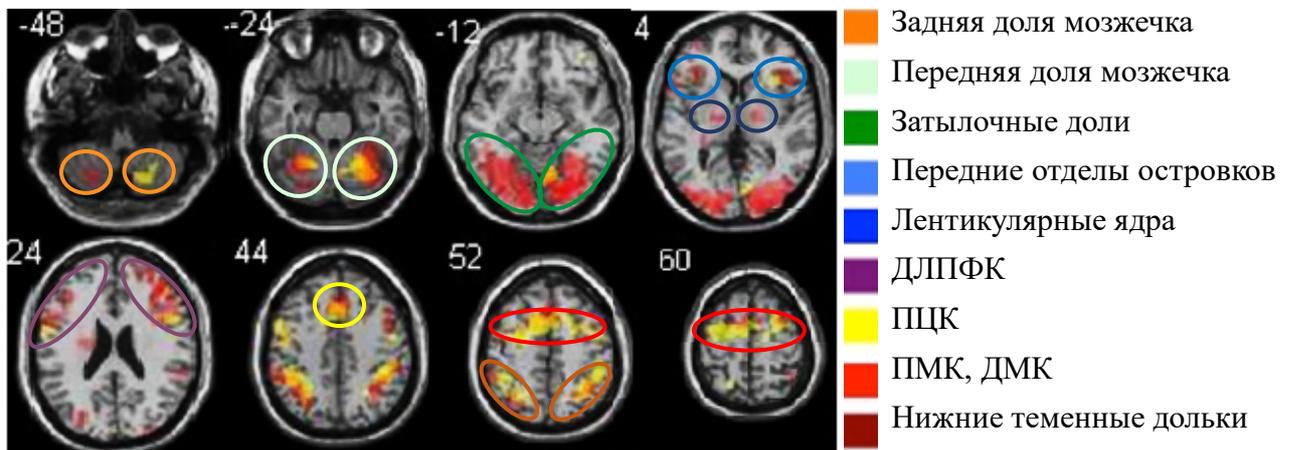


Рисунок 12. Наложение активации при выполнении теста Струпа (красный цвет) и тесте серийный счет про себя (желтый цвет), $T > 4,5$ на формализованные срезы МРТ. Основные зоны активации выделены овалами разного цвета.

Сравнительный анализ выявил достоверные различия в большей активации в затылочных долях (поле Бродмана 19, $T=11,68$ слева, $T=21,7$ справа) и правой

ДЛПФК (поле Бродмана 9, $T=7,64$) при выполнении теста Струпа ($p=0,000$), при отсутствии статистически значимой разницы в отношении иных зон.

Результаты проведенной оценки функциональных связей основных структур активации при исследовании УФМ – ДЛПФК, ДМК, переднего отдела цингулярной коры при выполнении теста серийный счет про себя и тесте Струпа представлены на Рисунке 13, Таблицах 18-20.

ДМК в тесте серийный счет про себя функционально была связана со всеми ранее описанными зонами активации полушарной локализации и между своим правым и левым представительство (Рисунок 13; Таблица 18).

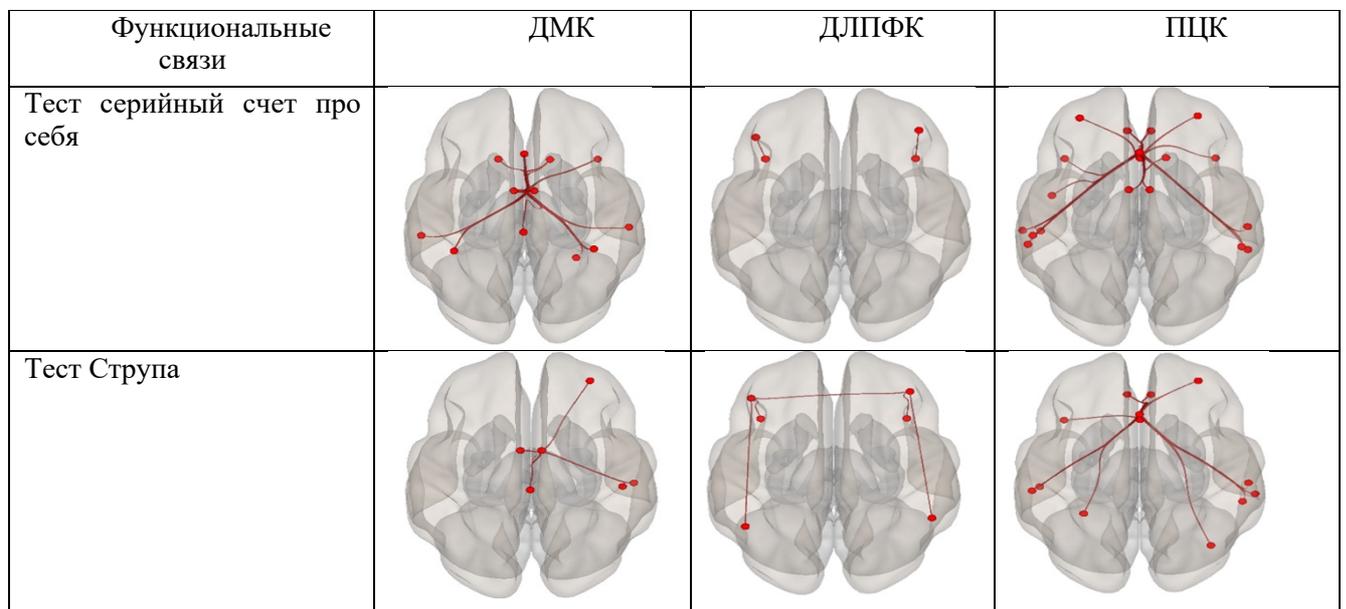


Рисунок 13. Функциональные связи ДЛПФК, ДМК, переднего отдела цингулярной коры в тесте серийный счет про себя и тесте Струпа.

Таблица 18. Достоверные положительные корреляции между ДМК и другими зонами головного мозга при выполнении тестов серийный счет про себя и Струпа.

Связанные зоны		тест серийный счет про себя		тест Струпа	
		Т	р	Т	р
ДМК справа	Правая верхняя лобная извилина (ПБ8, верхняя префронтальная кора)	16,06	0,000	-	-
	ДМК левая	8,67	0,002	12,11	0,0014
	Нижняя теменная борозда правая	7,46	0,0029	-	-
	Нижняя теменная борозда левая	7,44	0,0029	-	-
	Надкрасовая извилина правая	6,95	0,0038	-	-
	Передние отделы правой оперкулярной коры	6,66	0,0038	-	-
	Надкрасовая извилина левая	6,59	0,0038	-	-
	Передний отдел цингулярной коры	6,5	0,0038	-	-
	Парацентральная доля	6,2	0,0047	13,69	0,0014
	Ростральная префронтальная кора правая 10	-	-	11,48	0,0014
	Задние (теменные) отделы правой оперкулярной коры	-	-	9,85	0,0025
	Задние отделы правой верхней височной извилины (planumtemporale, зона Вернике)	-	-	8,99	0,0034
ДМК слева	Нижняя теменная борозда правая	9,18	0,0014	-	-
	ДМК правая	8,67	0,0014	12,11	0,0031
	Верхняя теменная доля правая	8,32	0,0014	-	-
	Нижняя теменная борозда левая	8,24	0,0014	-	-
	Верхняя лобная извилина левая	7,07	0,0034	-	-
	Передний отдел цингулярной коры	6,77	0,0034	-	-
	Передние отделы правой оперкулярной коры	6,73	0,0034	-	-
	Верхняя лобная извилина правая (ПБ8, верхняя префронтальная кора)	6,39	0,0042	-	-

Функциональные связи ДМК в тесте Струпа, кроме двусторонних связей правой и левой ПМК, были ограничены правым полушарием и включали парацентральную долю, ростральную префронтальную кору, теменные отделы оперкулярной коры (Рисунок 13, Таблица 18).

Таблица 19. Достоверные положительные корреляции между ДЛПФК и другими зонами головного мозга при выполнении тестов серийный счет про себя и Струпа.

Связанные области		тест серийный счет про себя		тест Струпа	
		Т	р	Т	р
ДЛПФК справа	Средняя лобная извилина правая	13,10	0,0002	20,04	0,0002
	ДЛПФК левая	-	-	15,9	0,0003
	Нижняя теменная доля правая	-	-	9,82	0,0035
ДЛПФК слева	Средняя лобная извилина левая	10,10	0,0013	19,98	0,0002
	ДЛПФК правая	-	-	15,9	0,0003
	Нижняя теменная доля левая	-	-	12,9	0,0007

Функциональные связи правой и левой ДЛПФК в тесте серийный счет про себя были ограничены средней лобной извилиной для каждой со своей стороны, а в тесте Струпа, помимо аналогичных тесту счета, межполушарной связью между собой и с нижней теменной долькой для каждой со своей стороны (Рисунок 13, Таблица 19).

Распространенные функциональные связи ПЦК в тесте серийный счет про себя в основном совпадали с таковыми в тесте Струпа (Рисунок 13, Таблица 20).

Таблица 20. Достоверные положительные корреляции между ПЦК и другими зонами головного мозга при выполнении тестов серийный счет про себя и Струпа.

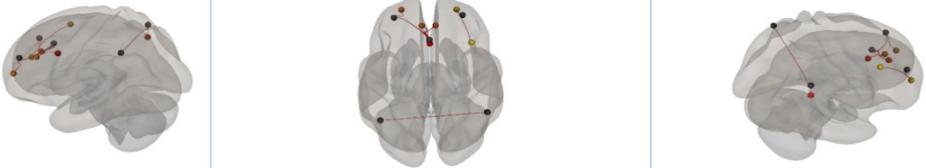
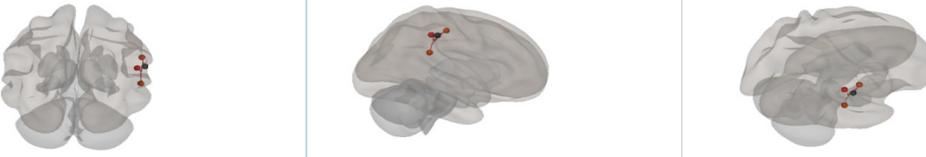
Связанные области		тест серийный счет про себя		тест Струпа	
		T	p	T	p
ПЦК	ПЦК	14,01	0,0001	9,57	0,0040
	Правая надкраевая извилина	10,08	0,0006	7,9	0,0047
	Передние отделы правой оперкулярной коры	8,06	0,0022	-	-
	Левая параингулярная извилина	7,38	0,0027	7,74	0,0047
	Ростральные отделы левой префронтальной коры	7,3	0,0027	-	-
	Передние отделы левой верхней височной извилины (planumpolare)	6,83	0,0033	-	-
	ДМК левая	6,77	0,0033	-	-
	ДМК правая	6,5	0,0033	-	-
	Правая надкраевая извилина (передние отделы)	6,43	0,0033	7,2	0,0049
	Левая верхняя височная извилина (задние отделы)	6,42	0,0033	-	-
	Правая верхняя лобная извилина	6,27	0,0033	-	-
	Правая верхняя височная извилина	6,15	0,0033	-	-
	Ростральные отделы правой префронтальной коры	6,15	0,0033	9,83	0,0040
	Передние отделы левой оперкулярной коры	6,12	0,0033	14,81	0,0010
	Задние отделы левой верхней височной извилины (planumtemporale)	6,01	0,0034	8,93	0,0044
	Правая параингулярная извилина	5,9	0,0035	8,54	0,0045
	Левая надкраевая извилина (передние отделы)	5,89	0,0035	7,34	0,0049
	Левая надкраевая извилина	5,75	0,0038	-	-
	Правая средняя затылочная извилина	-	-	8,10	0,0047
	Левая верхняя теменная долька	-	-	7,65	0,0047
Правая надкраевая извилина	-	-	7,21	0,0049	

3.5.2. Функциональная связность в сети выявления значимости и управляющего контроля при выполнении теста серийный счет про себя у пациентов с церебральной микроангиопатией

Функциональная связность оценивалась в трех группах пациентов с ЦМА, имеющих разной степени нарушения УФМ по тесту ТМТ В-А: отсутствие

отклонений (17 пациентов), умеренные (1-2 σ) (17 пациентов) и выраженные ($>2\sigma$) (17 пациентов). В анализ были включены только сети выявления значимости (salience network) и сети управляющего контроля (executive-control network). (Таблица 21).

Таблица 21. Функциональные связи при выполнении теста счёт про себя в группах пациентов с ЦМА и разной степенью нарушений УФМ (по тесту TMT B-A) ($pFDR < 0,0000001$)

Связанные области	Счет про себя		
	T*	pFDR	
Нормальные УФМ			
			
Ростральная префронтальная кора слева (сеть выявления значимости)	Фронтальное поле правое	19,62	0,0000
Ростральная префронтальная кора справа (сеть выявления значимости)	Фронтальное поле правое	13,70	0,0000
	Средняя лобная извилина правая	12,55	0,0000
ПЦК (сеть выявления значимости)	Параингулярная извилина правая	18,17	0,0000
	Параингулярная извилина левая	12,68	0,0000
	Ростральная префронтальная кора левая	12,35	0,0000
	ПЦК	16,41	0,0000
Нижняя теменная доля правая (сеть управляющего контроля)	Ангулярная извилина правая	17,28	0,0000
	Цингулярная извилина левая задние отделы	14,52	0,0000
Умеренные нарушения УФМ			
			
Латеральная префронтальная кора левая (сеть управляющего контроля)	Средняя лобная извилина левая	13,53	0,0000
Нижняя теменная доля левая (сеть управляющего контроля)	Ангулярная извилина левая	13,40	0,0000
Нижняя теменная доля правая (сеть управляющего контроля)	Ангулярная извилина правая	13,39	0,0000
Выраженные нарушения УФМ			
			
Надкраевая извилина правая (сеть выявления значимости)	Верхняя височная извилина правая	16,00	0,0000
	Надкраевая извилина правая передний отдел	12,62	0,0000
	Надкраевая извилина правая задний отдел	12,33	0,0000

*T – критическая точка распределения Стьюдента, показатель достоверности статистической гипотезы, рекомендуемый к использованию при выборках менее 30 человек с неизвестным стандартным отклонением в популяции.

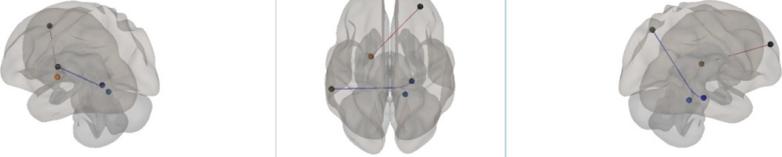
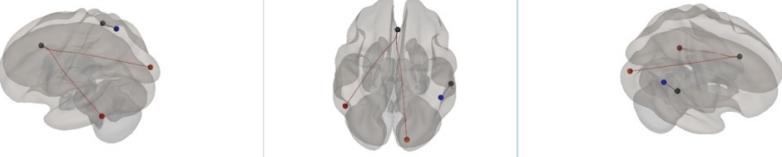
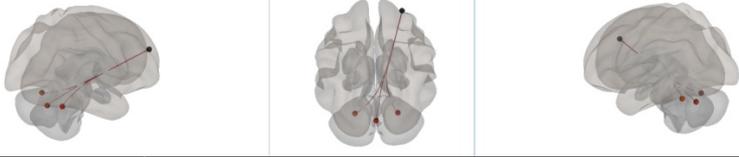
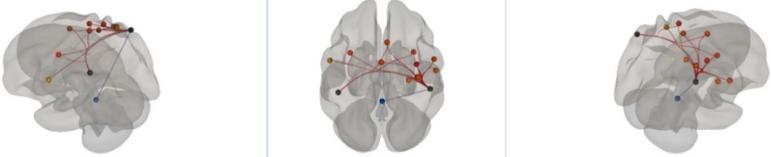
В группе без отклонений в УФМ (по тесту ТМТ В-А) наблюдалось формирование связей как в сети выявления значимости (salience network), так и в сети управляющего контроля (executive-control network). При этом формирование межполушарных связей наблюдалось у ПЦК с параингулярными извилинами обоих полушарий и ростральной префронтальной корой слева и у правой нижней теменной доли с цингулярной корой/извилиной противоположного полушария, тогда как правая и левая ростральная префронтальная кора показала наличие только внутрислошарных связей в пределах лобных долей.

При умеренных нарушениях УФМ наблюдалось образование только внутрислошарных связей в пределах сети управляющего контроля (executive-control network) – нижней теменной доли с ангулярной извилиной с двух сторон и в пределах левой лобной доли.

При тяжелых нарушениях УФМ было отмечено формирование ограниченных связей в сети выявления значимости (salience network) в правом полушарии головного мозга – в пределах надкраевой извилины и надкраевой извилины с задним отделом правой верхней височной извилины.

Результаты сравнительного анализа функциональных связей между здоровыми добровольцами и группами пациентов с ЦМА с разной степенью нарушений УФМ (по тесту ТМТ В-А) представлены в Таблице 22.

Таблица 22. Результаты сравнительного анализа функциональных связей при выполнении теста счёт про себя между здоровыми добровольцами (контроль) и группами с разной степенью нарушений УФМ (по тесту TMT B-A).

Связанные области		счёт про себя	
		T	p _{uncor}
Нормальные УФМ > умеренные нарушения УФМ			
			
Надкраевая извилина левая (сеть выявления значимости)	Парагиппокампальная извилина правая, задний отдел	-3,86	0,0005
	Мозжечок	-3,63	0,0010
Ростральная префронтальная кора правая (сеть выявления значимости)	Бледный шар левый	3,83	0,0006
Умеренные УФМ > выраженные нарушения УФМ – нет отличий			
Нормальные УФМ > выраженные нарушения УФМ			
			
ПЦК (сеть выявления значимости)	Нижняя височная извилина левая	3,79	0,0006
	Затылочное поле правое	3,76	0,0007
Надкраевая извилина правая (сеть выявления значимости)	Ангулярная извилина правая	-3,99	0,0004
Контроль и нормальные УФМ при ЦМА - нет отличий			
Контроль > умеренные нарушения УФМ, pFDR<0,05			
			
Ростральная префронтальная кора правая (сеть выявления значимости)	Мозжечок справа	4,74	0,006
	Мозжечок слева	3,74	0,04
Выраженные нарушения УФМ > контроль, pFDR<0,05			
			
Нижняя теменная доля правая (сеть управляющего контроля)	Постцентральная извилина правая	5,43	0,0009
	Прецентральная извилина правая	5,00	0,002
	Прецентральная извилина левая	4,93	0,002
	Червь мозжечка	-4,45	0,004
	Сенсомоторная кора/область верхняя	4,17	0,007
	Сенсомоторная кора/область латеральная правая	3,94	0,01
	ДМК правая	3,91	0,01
	Верхняя теменная доля справа	3,81	0,02
	Сенсомоторная кора/область латеральная слева	3,25	0,04
	Надкраевая извилина правая, передний отдел	3,21	0,04
Нижняя теменная борозда правая	3,20	0,04	
Нижняя теменная доля левая (сеть управляющего контроля)	ДМК правая	4,50	0,02
	Прецентральная извилина левая	4,28	0,02
	Прецентральная извилина правая	3,68	0,04

При проведении сравнительного анализа, в группе с нормальными УФМ по сравнению с умеренными и выраженными нарушениями наблюдалось преобладание связей в пределах сети выявления значимости (salience network), тогда как при выраженных нарушениях – сети управляющего контроля (executive-control network).

В группе с нормальными УФМ по сравнению с умеренными нарушениями УФМ отмечалась более сильная отрицательная связь левой надкраевой извилины с правой парагиппокампальной извилиной и мозжечком и положительная связь правой ростральной префронтальной коры с левым бледным шаром.

В группе с нормальными УФМ по сравнению с выраженными нарушениями УФМ наблюдалось формирование связей ПЦК с левой нижней височной извилиной и затылочным полем справа, а также более сильной отрицательной связи правой надкраевой и правой ангулярной извилин.

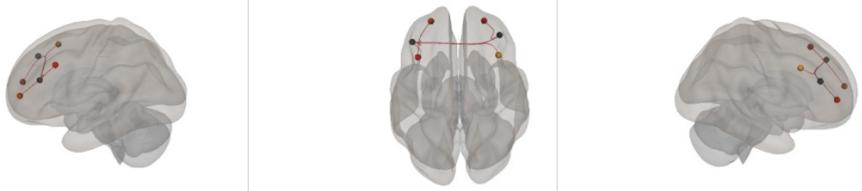
При выраженных нарушениях УФМ по сравнению с группой контроля выявлено преобладание обширных внутри- и межполушарных связей левой и правой нижней теменной дольки со структурами сети управляющего контроля (executive-control network).

Достоверные различия между группами контроля и нормальных, умеренных и выраженных нарушений УФМ отсутствовали.

3.5.3. Функциональная связность ведущих зон активации при выполнении теста серийный счет про себя у пациентов с церебральной микроангиопатией

В группах пациентов с ЦМА с нарушениями УФМ разной выраженности был проведен анализ функциональных связей ДЛПФК с активированными структурами сети выявления значимости (salience network) и управляющего контроля (executive-control network) при выполнении теста серийный счет про себя. Результаты представлены в Таблице 23.

Таблица 23. Функциональные связи ДЛПФК при выполнении теста серийный счет про себя в группах с разной степенью нарушений УФМ (по тесту ТМТ В-А) ($pFDR < 0,00001$).

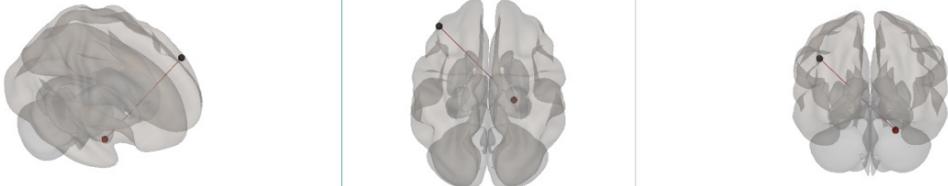
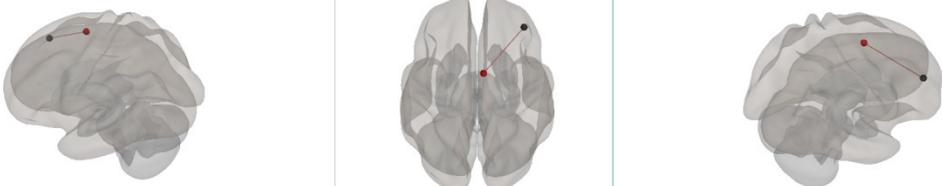
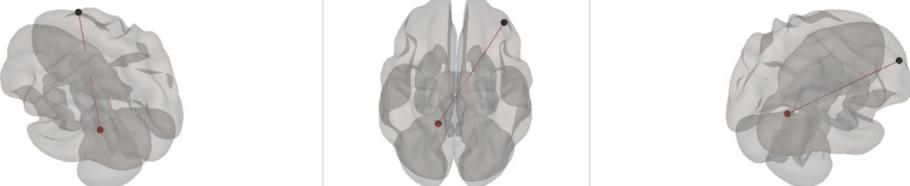
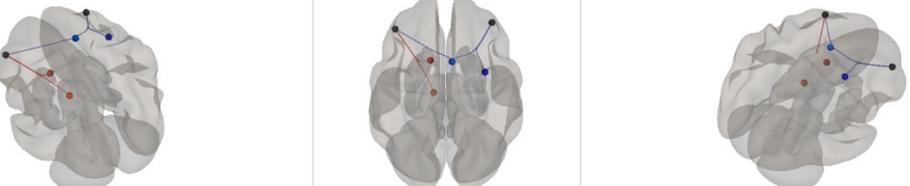
Связанные области		счет про себя	
		T	p
Нормальные УФМ			
			
ДЛПФК правая	Лобное поле правое	10,21	0,0000
ДЛПФК левая	Средняя лобная извилина левая	11,47	0,0000
	Латеральная префронтальная кора правая	10,02	0,0000
	Средняя лобная извилина правая	9,49	0,0000
	Лобное поле левое	9,47	0,0000
Умеренные нарушения УФМ			
			
ДЛПФК левая	Средняя лобная извилина левая	13,53	0,0000
	Лобное поле левое	9,28	0,0000
ДЛПФК правая	Лобное поле правое	10,37	0,0000
	Средняя лобная извилина правая	9,45	0,0000
Выраженные нарушения УФМ			
			
ДЛПФК левая	Лобное поле левое	9,51	0,0000
	Средняя лобная извилина левая	9,34	0,0000

Из полученных данных видно, что в группе с нормальными УФМ функциональные связи левой ДЛПФК были представлены межполушарной связью между собой и со средней лобной извилиной и внутрислоушарными связями в пределах левой лобной доли, а правой ДЛПФК – внутрислоушарной связью с правым лобным полем.

Функциональные связи левой и правой ДЛПФК в группе умеренных нарушений УФМ были ограничены внутрислоушарными связями со средней лобной извилиной, а в группе выраженных нарушений УФМ – аналогичными связями в пределах левого полушария.

Результаты сравнительного анализа функциональных связей ДЛПФК между здоровыми добровольцами и группами с разной тяжестью нарушения УФМ по тесту ТМТ В-А представлены в Таблице 24.

Таблица 24. Результаты сравнительного анализа функциональных связей ДЛПФК при выполнении теста счёт про себя между здоровыми добровольцами (контроль) и группами с разной степенью нарушений УФМ (по тесту ТМТ В-А) ($p_{\text{безкорр}} < 0,01$).

Связанные области		счёт про себя	
		T	p
Нормальные УФМ > умеренных нарушений УФМ			
			
ДЛПФК левая	Парагиппокампальная извилина правая, передний отдел	2,90	0,006
Умеренные нарушения > выраженных нарушений УФМ $p_{\text{безкорр}} < 0,01$ – нет различий			
Выраженные нарушения УФМ > нормальные УФМ			
			
ДЛПФК правая	ДМК правая	3,17	0,003
Контроль > нормальных УФМ $p_{\text{безкорр}} < 0,01$ – нет различий			
Контроль > умеренных УФМ			
			
ДЛПФК правая	Мозжечок левое полушарие	2,77	0,009
Контроль > выраженные нарушения			
			
ДЛПФК справа	Прецентральная кора правая	-3,54	0,001
	ДМК правая	-3,49	0,001
ДЛПФК слева	Таламус левый	2,91	0,006
	Хвостатое ядро левое	2,78	0,009
	ДМК правая	-2,75	0,009

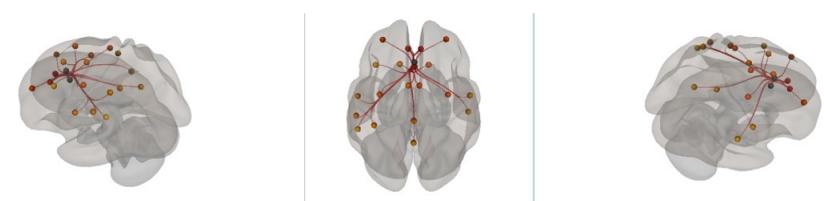
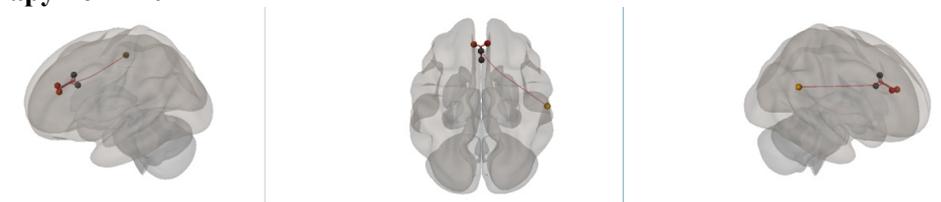
В группе нормальных УФМ по сравнению с умеренными нарушениями левая ДЛПФК имела статистически значимо более сильную связь с парагиппокампальной извилиной противоположного полушария, в группе выраженных нарушений УФМ по сравнению с нормой правая ДЛПФК – внутрислошарную связь с правой ДМК. В группе контроля по сравнению с умеренными нарушениями определялась более сильная положительная связь правой ДЛПФК с левым полушарием мозжечка. В группе контроля по сравнению с выраженными нарушениями УФМ правая ДЛПФК имела более сильные отрицательные внутрислошарные связи с прецентральной корой и ДМК, левая ДЛПФК – отрицательные с правой ДМК и положительные с подкорковыми ядрами своего полушария.

При сравнении группы нормальных УФМ и контроля, а также умеренных и выраженных нарушений УФМ достоверных различий не было выявлено.

Результаты анализа функциональных связей ПЦК в группах с разной степенью выраженности УФМ при выполнении теста серийный счет про себя представлены в Таблице 25.

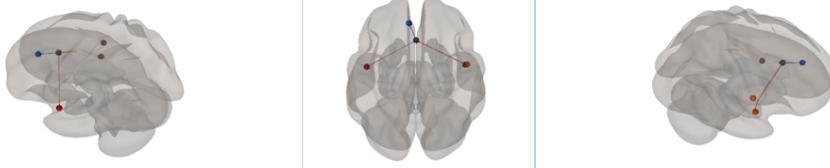
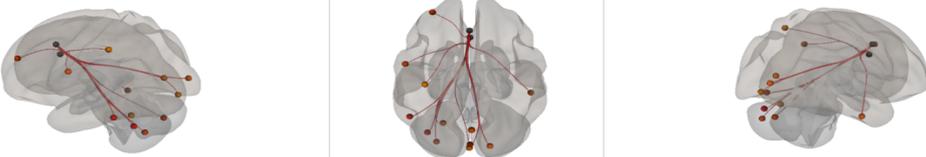
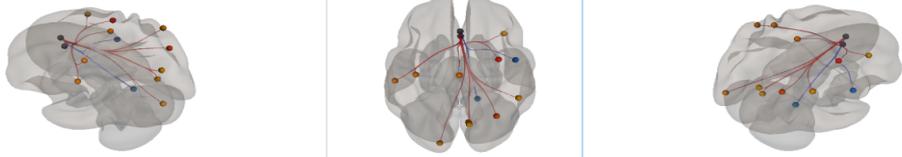
У пациентов с нормальными УФМ ПЦК имел распространенные положительные связи со структурами сети управляющего контроля (executive-control network) и сети выявления значимости (salience network) обоих полушарий. У пациентов с умеренными и выраженными нарушениями УФМ передний отдел цингулярной коры сохранял положительную направленность связей, однако они были ограниченными и включали для умеренных нарушений УФМ – связи внутри самой коры и левой парацингулярной извилиной, а для выраженных УФМ и правыми парацингулярной и надкраевой извилиной.

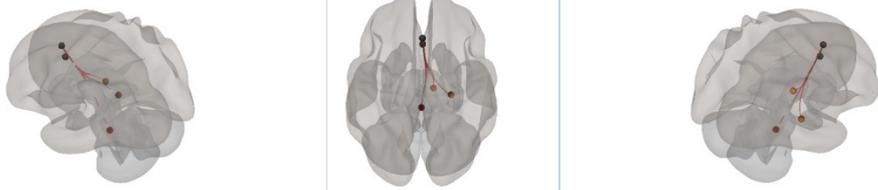
Таблица 25. Функциональные связи ПЦК при выполнении теста серийный счет про себя в группах с разной степенью нарушений УФМ (по тесту TMT B-A) ($pFDR < 0,000001$).

Связанные области		счет про себя	
		T	pFDR
Нормальные УФМ			
			
ПЦК	Парацингулярная извилина правая	18,17	0,0000
	Парацингулярная извилина левая	12,68	0,0000
	Ростральная префронтальная кора левая	12,35	0,0000
	Надкраевая извилина левая, передний отдел	11,52	0,0000
	Нижняя теменная борозда левая	11,08	0,0000
	Ростральная префронтальная кора правая	11,07	0,0000
	Латеральная сенсо-моторная кора/область (SensoriMotor, Lateral) правая	10,70	0,0000
	ДМК левая	10,65	0,0000
	ДМК правая	10,59	0,0000
	Верхняя лобная извилина левая	10,26	0,0000
	Средняя лобная извилина левая	10,20	0,0000
	Прецентральная извилина левая	10,26	0,0000
	Прецентральная извилина правая	9,98	0,0000
	ПЦК	16,41	0,0000
	Латеральная сенсо-моторная кора/область левая	9,37	0,0000
	Надкраевая извилина левая, задний отдел	9,20	0,0000
	Верхняя лобная извилина правая	9,07	0,0000
Предклинье	10,36	0,0000	
Задний отдел цингулярной коры/извилины	10,19	0,0000	
Умеренные нарушения УФМ			
			
ПЦК	Парацингулярная извилина левая	11,84	0,0000
	ПЦК	10,96	0,0000
Выраженные нарушения УФМ			
			
ПЦК	Парацингулярная извилина левая	12,98	0,0000
	Парацингулярная извилина справа	11,28	0,0000
	Надкраевая извилина правая	10,84	0,0000
	ПЦК	10,14	0,0000

Сравнительный анализ между контролем и группами с нарушениями УФМ разной выраженности представлен в Таблице 26.

Таблица 26. Результаты сравнительного анализа функциональных связей ПЦК при выполнении теста счёт про себя между здоровыми добровольцами (контроль) и группами с разной степенью нарушений УФМ (по тесту ТМТ В-А) ($p_{\text{безкорр}} < 0,01$).

Связанные области		счёт про себя	
		T	p
Умеренные нарушения > нормальных УФМ			
			
ПЦК	Передние отделы левой верхней височной извилины Параингулярная извилина левая Передние отделы правой верхней височной извилины Центральная оперкулярная кора правая	3,22 -3,03 3,02 2,91	0,003 0,005 0,005 0,006
Умеренные > выраженных нарушений УФМ – нет отличий			
Нормальные УФМ > выраженных нарушений УФМ			
			
ПЦК	Нижняя височная извилина левая Затылочное поле правое Затылочная зрительная кора Нижняя височная извилина правая, задняя часть Медиальные отделы зрительной коры Ростральная префронтальная кора левая Латеральная сенсо-моторная кора/область левая Нижняя теменная борозда Мозжечок, левое полушарие Мозжечок, правое полушарие	3,79 3,76 3,11 3,03 2,94 2,89 2,88 2,78 3,80 3,64	0,0006 0,0007 0,004 0,005 0,006 0,007 0,007 0,009 0,0006 0,001
Нормальные УФМ > контроль			
			
ПЦК	Прецентральная извилина правая Надшпорная кора правая (Supracalcarine Cortex Right) Надкраевая извилина левая, передний отдел Постцентральная извилина левая Клин правый Сенсомоторная кора/область верхняя Латеральная затылочная кора правая, верхний отдел Нижняя теменная доля правая Мозжечок, правое полушарие Затылочное поле левое Средняя лобная извилина правая Центральная оперкулярная кора правая	3,50 3,32 2,97 2,79 2,74 2,74 3,53 3,14 -3,10 2,98 2,80 -2,80	0,002 0,002 0,005 0,009 0,009 0,01 0,002 0,004 0,004 0,005 0,008 0,008
Умеренные нарушения УФМ > контроль – нет отличий			

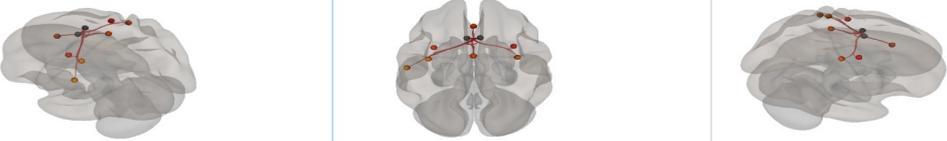
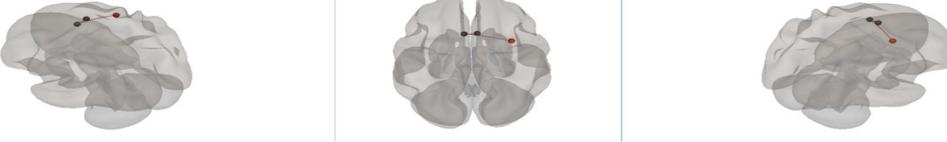
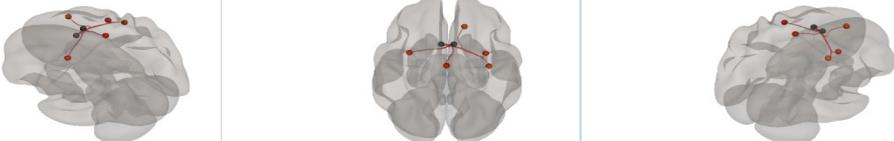
Связанные области		счет про себя	
		T	p
Выраженные нарушения УФМ > контроль			
			
ПЦК	Таламус правый Гиппокамп правый Ствол	2,97 2,87 2,79	0,005 0,007 0,008

При умеренных нарушениях УФМ по сравнению с нормальными УФМ отмечались более сильные положительные связи ПЦК с височной долей с двух сторон, правой оперкулярной корой и отрицательные – с левой параингулярной извилиной. В группе с нормальными УФМ по сравнению с выраженными нарушениями УФМ выявлены распространенные функциональные связи ПЦК преимущественно со структурами лобных, теменных, височных и затылочных долей левого полушария, с обоими полушариями мозжечка, и единичные в правом полушарии – с затылочной корой и задней частью нижней височной извилины. В то же время для нормальных УФМ по сравнению с контролем были характерны распространенные связи ПЦК со структурами правого полушария и единичные левого – с передним отделом надкраевой, постцентральной извилины и затылочной коры. Особенности связей ПЦК при выраженных нарушениях УФМ по сравнению с контролем стали положительные связи со старыми отделами мозга – правыми таламусом, гиппокампом и стволом.

При умеренных нарушениях УФМ по сравнению с выраженными нарушениями УФМ и контролем достоверных различий в связях ПЦК не было выявлено.

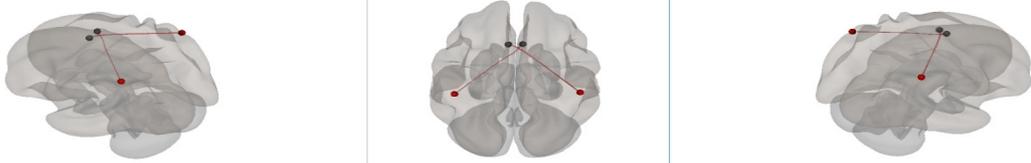
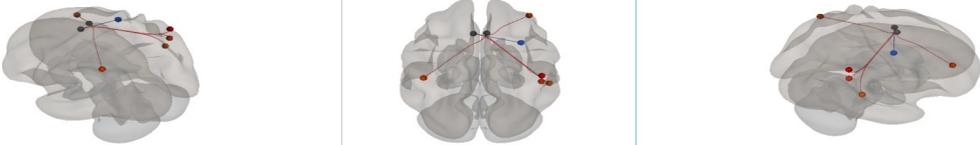
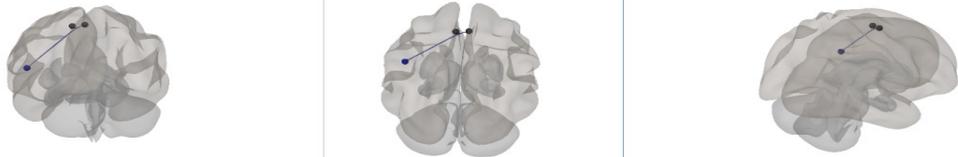
Результаты анализа функциональных связей ДМК обоих полушарий в группах с разной степенью выраженности УФМ при выполнении теста серийный счет про себя представлены в Таблице 27.

Таблица 27. Функциональные связи ДМК при выполнении теста серийный счет про себя в группах с разной степенью нарушений УФМ (по тесту ТМТ В-А) ($pFDR=0.000001$).

Связанные области		счет про себя	
		T	pFDR
Нормальные УФМ			
			
ДМК правая	Сенсомоторная кора левая и правая	13,02	0,0000
	ПЦК	10,59	0,0000
	Надкраевая извилина левая, передний отдел	9,61	0,0000
ДМК левая	Сенсомоторная кора левая и правая	12,34	0,0000
	ДМК правая	11,39	0,0000
	ПЦК	10,65	0,0000
Умеренные нарушения УФМ			
			
ДМК правая	Прецентральная извилина правая	12,56	0,0000
ДМК левая	ДМК правая	11,33	0,0000
Выраженные нарушения УФМ			
			
ДМК правая	Прецентральная извилина правая	12,33	0,0000
	Сенсомоторная кора верхняя левая	11,79	0,0000
	Прецентральная извилина левая	10,97	0,0000
	Верхняя лобная извилина правая	10,23	0,0000
ДМК левая	ДМК правая	23,29	0,0000
	Прецентральная извилина левая	12,83	0,0000
	Прецентральная извилина правая	11,86	0,0000

Как видно из таблицы 27, во всех группах наблюдались межполушарные связи обеих ДМК между собой. У пациентов с нормальными УФМ правая и левая ДМК имели связи с сенсомоторной корой, ПЦК, а правая ДМК – с надкраевой извилиной слева. У пациентов с умеренными нарушениями УФМ была выявлена связь правой ДМК с прецентральной извилиной своей стороны. В группе выраженных нарушений УФМ обе ДМК имели связи с прецентральной извилиной своего и противоположного полушария, а правая ДМК дополнительно с сенсомоторной корой противоположного полушария и верхней лобной извилиной своего. Сравнительный анализ между контролем и группами с нарушениями УФМ разной выраженности представлен в Таблице 28.

Таблица 28. Результаты сравнительного анализа функциональных связей ДМК при выполнении теста счёт про себя между здоровыми добровольцами и группами с разной степенью нарушений УФМ (по тесту ТМТ В-А).

Связанные области		счет про себя	
		T	p-unc
Выраженные > умеренные нарушения УФМ			
			
ДМК левая	Нижняя теменная доля правая	3,32	0,003
ДМК правая	Нижняя теменная доля левая	3,24	0,003
	Нижняя теменная доля правая	3,00	0,005
Нормальные УФМ > умеренные нарушения УФМ—нет различий			
Выраженные нарушения УФМ > нормальных УФМ			
			
ДМК правая	Нижняя теменная доля правая	3,43	0,002
	Угловая извилина правая	3,26	0,003
	Латеральная префронтальная кора правая	3,17	0,003
	Нижняя теменная доля левая	2,82	0,008
ДМК левая	Прецентральная извилина правая	-3,22	0,003
	Верхняя теменная извилина правая, задний отдел	2,86	0,007
Умеренные нарушения УФМ > контроль			
			
ДМК левая	Центральная оперкулярная кора левая	-4,12	0,0003
ДМК правая	Центральная оперкулярная кора левая	-3,17	0,003
Выраженные нарушения > контроль			
			
ДМК правая	Нижняя теменная доля левая	4,50	0,0001
	Затылочная кора правая, верхнелатеральная часть	4,07	0,0003
	Угловая извилина правая	3,96	0,0004
	Нижняя теменная доля правая	3,91	0,0005
	ДЛПФК правая	3,49	0,002
	Средняя височная извилина правая, передний отдел	3,26	0,002
	Средняя лобная извилина правая	3,08	0,004
	Затылочная кора левая, верхнелатеральная часть	3,05	0,004
	Лобное поле правое	3,02	0,005
	Верхняя лобная извилина правая	2,99	0,005
	Верхняя лобная извилина левая	2,84	0,007
	Червь мозжечка	2,82	0,008
	ДЛПФК левая	2,75	0,009
	Предклинье	2,75	0,009
Центральная оперкулярная кора левая	2,75	0,009	
ДМК левая	Нижняя теменная доля правая	3,09	0,004
	Нижняя теменная доля левая	2,85	0,007
	Угловая извилина правая	2,80	0,008

В группе выраженных нарушений по сравнению с умеренными наблюдались связи правой и левой ДМК с нижней теменной долькой своей и противоположной стороны. У пациентов с выраженными нарушениями УФМ по сравнению с нормальными УФМ преобладали положительные связи правой ДМК с правой и левой нижнетеменными дольками, со своей угловой извилиной, а левой ДМК – положительные связи с правой верхней теменной извилиной и отрицательные – с прецентральной извилиной правого полушария. Группа умеренных нарушений УФМ по сравнению с контролем характеризовалась положительными связями обеих ДМК с левой центральной оперкулярной корой. В группе выраженных нарушений УФМ по сравнению с контролем отмечено доминирование обширных связей правой ДМК с многочисленными структурами сети управляющего контроля и сети выявления значимости обоих полушарий и формирование немногочисленных связей левой ДМК с нижнетеменными дольками обоих полушарий и угловой извилины справа.

Между группами нормальных УФМ и умеренных нарушений УФМ достоверных различий не выявлено.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у пациентов с разной тяжестью когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии

Впервые в нашей стране проведено исследование с использованием международных стандартов диагностики ЦМА при возрастном старении и дегенерации (STRIVE, 2013) (Wardlaw J.M. et al., 2013) для изучения структуры и тяжести КР, связанных с признаками поражения мелких сосудов у пациентов с когнитивными жалобами. Выполнение данного исследования потребовало некоторых методических уточнений по включению в группу и определению типа КР. В настоящее время нет общепринятых рекомендаций по диагностике смешанных форм, характеризующихся одновременным дегенеративным и ЦМА поражением, кроме МРТ-критериев, используемых в данном исследовании.

Выбранный возрастной диапазон (46-69 лет) позволял исключить ЦМА, связанную с наследственной патологией, в первую очередь, CADASIL, которая дебютирует в более молодом возрасте и к 46 годам имеет характерные МРТ-изменения в виде ГИБВ полюсов височных долей и наружных капсул. Верхнее возрастное ограничение в 69 лет было связано со скачкообразным нарастанием нейродегенерации в данном возрасте. Включение более старших пациентов могло бы привести к усреднению особенностей КР, связанных с ЦМА, в среднем и пожилом возрасте. Поскольку исследование предполагало оценку нейропсихологического профиля пациентов с МРТ-признаками ЦМА независимо от того является ли вариант чисто сосудистым или смешанным, использование критериев для диагностики сосудистых КР было ограничено. Так, в соответствии с критериями международной ассоциации сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств VASCOG (2014) диагностика сосудистых КР, связанных с поражением мелких сосудов, основывается на наличии дисрегуляторных КР и распространенности ГИБВ на МРТ (стадии Fazekas 2 и 3) (Sachdev P. et al., 2014). В данное исследование были включены пациенты с ранней ЦМА, соответствующей стадии 1 Fazekas, при наличии у них когнитивных жалоб

и лакун – специфичного маркера ЦМА и/или АГ 2 и 3 степени – признанного фактора риска ЦМА. Данные условия объясняются, с одной стороны, неспецифичностью МРТ-изменений данной стадии, с другой – их вероятной связью с развитием чисто сосудистых и смешанных КР. Ранее нами у пациентов 40-59 лет с впервые выявленной асимптомной АГ была показана связь МРТ-изменений, соответствующей ранней ЦМА, с субклинической депрессией, тревогой и трудностями запоминания (Добрынина Л.А. и соавт., 2016), что обосновывает включение ранних форм для исследования их нейропсихологического профиля.

Особенностью дизайна данного исследования была оценка тяжести КР как с помощью общепринятых в клинике скринингового теста МоСА при одновременном учете самостоятельности в повседневной жизни, так и с использованием тестов для определенных КФ. Данный подход показал свою состоятельность, поскольку позволил объективизировать жалобы пациентов и диагностировать в значительной части случаев УКР у пациентов, показавших нормальные значения в скрининговом исследовании. Это указывает на необходимость использования у пациентов с когнитивными жалобами наряду со скрининговой шкалой и тестирование КФ, соответствующих профильности жалоб. Таким образом, среди исследованных пациентов соотношение деменции, УКР и субъективных КР составило 15,5%: 66,7%: 17,7%. Трудности сопоставления с другими исследованиями состоят в неоднородности критериев включения и различий в дизайнах исследований, в том числе возраста выборки и критериев КР. Полученные данные о встречаемости деменции у пациентов с ЦМА близки как к таковым, полученным в международных исследованиях LADiS (2011) – 14% (The LADIS Study Group et al., 2011), А.М. Pavlovic и соавт. (2014) – 22% (Pavlovic A.M. et al., 2014), а также в российском исследовании ПРОМЕТЕЙ (2006) – 25,2% – у пациентов пожилого возраста с когнитивными жалобами (Захаров В. В., 2006). В то же время, в нашем исследовании было выявлено большее количество пациентов с недементными когнитивными нарушениями по сравнению с приведенными исследованиями – 66,7% против 23% (The LADIS Study Group et al., 2011), 42% (Pavlovic A.M. et al., 2014) и 43% (Захаров В. В., 2006). В исследованиях с оценкой

типа КР среди пациентов с УКР также чаще преобладали дисрегуляторные нарушения, а при деменции – смешанные (Яхно Н.Н. и соавт., 2005; Lawrence A.J. et al., 2013; Reed B.R. et al., 2007).

Анализ связи возраста, как немодифицируемого фактора риска ЦМА, с КР показал отсутствие между ними статистически значимой связи. Это может быть обусловлено как возрастным ограничением в 70 лет, что для значительной части случаев, исключает значимый вклад дегенерации в КР, так и не включением случаев с тяжелой деменцией. С другой стороны, это свидетельствует о доминировании в данном возрастном диапазоне потенциально модифицируемых факторов риска, что требует их уточнения и контроля с целью сдерживания прогрессирования ЦМА и КР. В исследовании установлено, что уровень образования был ниже при УКР и деменции по сравнению с неизменными КФ, что согласуется с протективной ролью образования в создании когнитивного резерва (Livingston G. et al., 2017).

В отношении классических сосудистых факторов риска – СД, гиперхолестеринемии, курения не получено статистически значимой связи с развитием ЦМА и КР. Данные литературы в отношении их влияния на развитие ЦМА противоречивы (Dichgans M., Leys D., 2017). Среди классических сосудистых факторов риска лишь наличие АГ 3 степени было значимой для развития деменции. Однако обращает внимание, что у 27% пациентов с деменцией была АГ 1 или 2 степени, имелись случаи УКР без АГ или АГ легкой степени и в целом отсутствовали различия в тяжести АГ у пациентов с УКР или СубКР. Ранее многочисленными исследованиями были уточнены особенности АГ, ассоциированные с поражением мозга (Калашникова Л.А., Кулов Б.Б., 2002; Верещагин Н.В. и соавт., 2004; Суслина З. А. и соавт., 2005; Гераскина Л.А. и соавт., 2006; Старчина Ю.А. и соавт., 2008; White W.B. et al., 2011). Однако, в соответствии с результатами данного исследования, они вероятно не ограничиваются только особенностями АГ. В связи с чем интерес представляют результаты Оксфордского проекта по изучению памяти и старения (OPTIMA). При анализе 161 аутопсий была подтверждена роль ЦМА в развитии деменции у пожилых, в тоже время связь ее выраженности с тяжестью АГ отсутствовала при

одновременном наличии морфологических признаков БА (Esiri M.M., 2014). С другой стороны, у пациентов без АГ или легкой АГ наличие изменений, соответствующих ЦМА может свидетельствовать о значении (нейро)гуморальных факторов регуляции сосудистой стенки на уровне микроциркуляторного церебрального русла, оказывающих повреждающее действие на сосудистую стенку и способствующих развитию ЦМА. Эти же факторы могут лежать в основе различных гемодинамических вариантов АГ.

В настоящем исследовании использовался модифицированный подход в определении типов КР. В настоящее время в большинстве клинических исследований он основывается на приоритете нарушений памяти над другими КФ и соответствии его этиопатогенезу: амнестический, как моно-, так и полифункциональный тип с нарушением памяти любой степени выраженности – дегенеративному, неамнестический – сосудистому (Petersen R.C. et al., 2001; Albert M.S. et al., 2011; McKhann G. et al., 2011). Использование рекомендаций VASCOG (2014) (Sachdev P. et al., 2014) о равнозначности нарушений памяти и других КФ и оценки в σ тяжести КР позволило нам количественно оценить функции и определить тип КР исходя из преобладающе или изолированно нарушенной КФ по отношению к другим КФ.

Структура типов КР различалась при УКР и деменции. При деменции у большинства отмечался смешанный тип КР – 80%, что при наличии ранее описанной связи деменции с АГ 3 степени, может быть объяснено распространенностью поражения головного мозга с нарушением его интегративной деятельности. Однако, наличие у четверти пациентов с деменцией АГ 1 и 2 степени при исключении роли других причин деменции не позволяет исключать значимость дегенерации в развитии смешанного типа КР у пациентов с деменцией вследствие ЦМА. В нашем исследовании при УКР только в половине случаев выявлялись изолированные или преимущественно дисрегуляторные нарушения, описанные для сосудистой субкортикальной ЦМА, что совпадает с исследованиями B.P.Vasquez и соавт. (2015), B.R. Reed и соавт. (2007), но ниже, чем в исследованиях других авторов (The LADIS Study Group et al., 2011; Lawrence A.J. et al., 2013; Reed B.R. et al., 2007). Результаты нашего анализа нарушений

компонентов УФМ совпадали с результатами иных исследований, указывающих на трудности в переключаемости и ингибиторном контроле (Sudo F.K. et al., 2017). В исследовании была подтверждена высокая чувствительность теста ТМТ В-А в оценке УФМ при ЦМА (O'Sullivan M., 2005). Полученные нами особенности нейродинамического профиля при УКР при отсутствии их связи с сосудистыми факторами риска, позволяют предполагать гетерогенность форм ЦМА и значение в их развитии разных структурных и функциональных механизмов. Результаты нашего исследования созвучны с выводами метаанализа 47 исследований КР при субкортикальной ЦМА, проведенного В.Р. Vasquez и К.К. Zakzanis (2015). Авторы делают заключение о гораздо более сложном нейropsychологическом профиле ЦМА, чем это общепринято. Они объясняют значимую вариабельность в типах КР перекрытием нейронных сетей, участвующих в выполнении разных когнитивных задач (Vasquez В.Р., Zakzanis К.К., 2015). Этим может быть объяснено и наличие нарушений памяти в рамках полифункционального типа КР при ЦМА. Однако нельзя исключить и значимость дегенеративного механизма. Результаты нейроморфологических исследований деменций показали, что большинство из них являются смешанными (БА и ЦМА) (Deramcourt V. et al., 2012; Grinberg L. T. et al., 2013), в связи с чем большой интерес представляют исследования по сопоставлению прижизненной диагностики типа КР морфологическим изменениям. Показано, что амнестические нарушения соответствуют морфологическим признакам БА в 71% случаев, тогда как дисрегуляторные нарушения морфологическим признакам субкортикальной ЦМА только в 45% (Reed B.R. et al., 2007).

МРТ-признаки и тяжесть когнитивных расстройств у пациентов с церебральной микроангиопатией

Для уточнения структурных основ выделенных типов КР и их тяжести было проведено их сопоставление с макро- и микроструктурными признаками. Как указывалось выше, МРТ-признаки являются основой диагностики ЦМА. Предложенные в 2013 году стандарты диагностики ЦМА при старении и нейродегенерации – STRIVE, являются эквивалентом поражения мелких сосудов

головного мозга. В соответствии со STRIVE, они включают в себя ГИБВ, недавние малые субкортикальные инфаркты, лакуны, Мкр, расширенные ПВП и атрофию.

Сопоставление МРТ-признаков ЦМА с КР проводится со времени внедрения нейровизуализации в клинику. Многочисленными исследованиями установлена роль ГИБВ в развитии КР (Gunning-Dixon F.M., Raz N., 2000; Schmidt R. et al., 2005; Jokinen H., et al. 2009; Shim Y. S. et al., 2015). Однако, признается и неполное соответствие ГИБВ КР (Nitkunan A. et al., 2008). Внедрение стандартов STRIVE привело к появлению понятия суммарного балла ЦМА. Проведенное в 2017 году V. J. Del Brutto исследование показало связь суммарного балла, рассчитанного по комбинации МРТ-признаков ЦМА, с КР, указывая на его большую чувствительность по сравнению с ГИБВ (Del Brutto V.J., 2017).

В нашем исследовании было показано статистически значимое преобладание в группе пациентов с деменцией стадии Fazekas 3, большего объема ГИБВ, числа лакун >10 и Мкр >10 в подкорковых структурах и белом веществе полушарий головного мозга, что совпадает с результатами предыдущих исследований цереброваскулярной патологии вследствие АГ (Гулевская Т. С., Попова С. А., 1995; Левин О.С., 1996; Яхно Н.Н. и соавт., 2001; Калашникова Л.А., Кулов Б. Б., 2002; Яхно Н.Н. и соавт., 2005; Коновалов Р.Н., 2007; Miyao S. et al., 1992; Bombois S. et al., 2007) и соответствует заключению о роли суммарного балла ЦМА в развитии КР (Del Brutto V.J., 2017). В то же время, выраженность признаков ЦМА у пациентов с УКР и СубКР не отличалась. Это может объясняться разным расположением ГИБВ по отношению к проводящим путям, выраженностью и сочетанием разных признаков повреждения мозга, зависеть от механизмов повреждения белого вещества.

Микроструктурные изменений головного мозга и нейропсихологический профиль у пациентов с церебральной микроангиопатией

Показатели диффузионно-тензорной МРТ у пациентов с церебральной микроангиопатией и в контроле

Для уточнения роли микроструктурных изменений в развитии КР и формировании их типов при ЦМА была проведена оценка показателей ДТ-МРТ разных модальностей.

Особенностью нашего исследования была отдельная оценка показателей ДТ-МРТ по отделам мозга – в глубоком и перивентрикулярном белом веществе, как в ГИБВ, так и в НИБВ передней и задней лобной и височной долей, а также в других, значимых для КФ, структурах головного мозга. Раздельная оценка перивентрикулярного и глубокого белого вещества была предпринята из-за различий в их кровоснабжении.

Среди методик анализа ДТ-МРТ нами был выбран ROI-анализ. Преимущественном ROI-анализа является возможность при индивидуальном выборе областей интереса вручную избежать неточностей, связанных с автоматической обработкой, присущих другим методам анализа данных ДТ-МРТ, таким как TBSS, VBA, TBA и др. Области интереса были выбраны в соответствии с представлениями об их значении в развитии КР. Важно отметить, что в отличие от многих, проведенных ранее исследований, нами была проведена одновременная оценка в этих зонах четырех видов показателей, потенциально позволяющих оценивать повреждение как миелина – MD, RD, так и аксона – FA и AD.

Полученные средние показатели параметров ДТ-МРТ в зонах интереса у основной группы показали статистически значимо более высокие значения MD, AD и RD и значимо более низкие значения FA по сравнению с контролем в большинстве зон, что может свидетельствовать о повреждении миелина и аксона соответственно. Полученные данные согласуются с результатами недавних зарубежных исследований (Lawrence A.J. et al., 2013; D'Souza M.M., 2017).

Связь показателей диффузионно-тензорной МРТ и тяжести когнитивных расстройств

При сравнении микроструктурных изменений головного мозга по данным разных показателей ДТ-МРТ в группах с разной тяжестью КР выявлено статистически значимое снижение показателей FA и повышение AD, отражающих аксональное повреждение, и увеличение значений MD и RD в белом веществе полушарий (НИБВ и ГИБВ), мозолистом теле, цингулярной извилине, крючковидном пучке и хвосте гиппокампа по мере нарастания тяжести КР – от субъективных до деменции. При этом группа пациентов с деменцией в большинстве зон значимо отличалась от других подгрупп по тяжести микроструктурных изменений, что может быть патогенетической основой феномена разобщения значимых для КФ трактов. Изменение показателей микроструктуры в НИБВ и их связь с тяжестью КР говорит о большей чувствительности ДТ-МРТ по сравнению с рутинной МРТ в оценке общей нагрузки ЦМА и согласуется с патологоанатомическими исследованиями, в которых показано снижение плотности миелина и разрежение аксональной сети с увеличением объема воды в НИБВ у пациентов с ЦМА (Gouw A.A., 2010).

С помощью бинарной логистической регрессии была создана модель предикторов тяжести КР, позволяющая оценить вероятность наличия УКР и деменции. Предикторы тяжести КР включали три показателя аксиальной диффузии: pНИБВ задних отделов левой лобной доли, средний отдел цингулярной извилины и заднесредний отдел мозолистого тела. С помощью ROC-анализа показана оптимальная чувствительность и специфичность (86 и 80% соответственно) модели. Полученная нами модель предикторов тяжести КР может быть использована в клинической практике для индивидуальной оценки прогрессирования ЦМА.

Полученные данные могут отражать большую значимость аксонального повреждения над ишемической демиелинизацией в развитии тяжелых КР. Мы не можем исключить, что поражение микроструктуры НИБВ не являлось следствием глиоваскулярного разобщения, приводящего к гибели аксонов. Данное предположение может быть сделано на основе морфологических данных,

показавших гипертрофию и гибель астроцитов (Гулевская Т.С., Моргунов В.А., 2009), а также данных иммуногистохимии, показавших значимость в процессах дегенерации при ЦМА нейротоксического воздействия белков при нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера. Данная гипотеза высказывается нами впервые и ранее в литературе не обсуждалась.

Связь показателей диффузионно-тензорной МРТ и результатов когнитивных шкал и тестов

Проведена оценка значимости микроструктурного поражения по FA и MD для классических используемых нейропсихологических тестов, оценивающих общий когнитивный уровень (MoCA), УФМ (ТМТ В, В-А) и память (10 слов, отсроченное воспроизведение). Получены достоверные корреляции результатов тестов как с FA, так и с MD, однако большее число областей показало наличие значимых корреляций именно с MD, что согласуется с более ранними исследованиями (D'Souza M.M., 2017; O'Sullivan M., 2004). При этом наибольшие коэффициенты корреляции теста на общие КФ (MoCA) получены с мозолистым телом, что согласуется с исследованием А.М. Tuladhar и соавт. 2015, в котором было обнаружено, что нарушение микроструктуры в мозолистом теле (в частности, в колене и валике) по данным ДТ-МРТ наиболее значимо связаны с общим когнитивным уровнем (Tuladhar A.M. et al., 2015), что может быть отражением диффузного повреждения белого вещества (Otsuka Y., 2012).

Абсолютной оригинальностью исследования было создание моделей, позволяющих предсказывать вероятность (p) результатов тестов на основании микроструктурного поражения. В тестах на исследование общего когнитивного уровня особую значимость имела MD в пНИБВ задних отделов лобной доли и FA в среднем отделе правой цингулярной извилины, переднем отделе мозолистого тела, крючковидном пучке справа; в тестах на память – AD в переднем отделе мозолистого тела, FA в крючковидном пучке справа и своде, MD в миндалевидном теле справа; в тестах на УФМ – RD и MD в переднесреднем отделе мозолистого тела, RD в гНИБВ заднего отдела лобной доли, FA в юНИБВ и гНИБВ височной доли и AD в среднем отделе правой цингулярной извилины, что совпадает с

классическими нейропсихологическими представлениями о значимости поражения этих структур для развития КР (Лурия А.Р., 1969).

Связь показателей диффузионно-тензорной МРТ и типов когнитивных расстройств

Особым разделом нашего исследования было уточнение особенностей микроструктурного поражения при различных типах КР. Нам не встретилось в доступной литературе аналогичных сопоставлений. Были уточнены наиболее чувствительные к поражению зоны при разных типах КР. Раздельно проведенный анализ для УКР и УКР и деменции установил, что при УКР смешанный тип КР отличался от дисрегуляторного и амнестического по FA и MD в гНИБВ задней лобной доли, мозолистом теле, по FA и RD в цингулярной извилине, AD и RD в мозолистом теле. При деменции число областей с утраченной микроструктурой увеличивается, однако по-прежнему наиболее чувствительными остаются цингулярной извилина, мозолистое тело и лобные доли. Наиболее чувствительными в большинстве зон были показатели MD и RD, что наиболее вероятно соответствует поражению миелина. В тоже время аксональное поражение со снижением FA и AD также было характерно для ограниченных зон. К ним относятся НИБВ передней лобной доли, мозолистое тело и средний отдел цингулярной извилины. Для мозолистого тела как при УКР, так и при деменции было характерно аксонально-демиелинизирующее поражение, что проявлялось в отклонении параметров всех четырех показателей – FA, MD, AD и RD, тогда как для цингулярной извилины – только отклонения FA и RD. Среди полушарных зон наибольшей предсказывающей значимостью обладали только лобные доли. Для УКР это гНИБВ, а для УКР и Д помимо гНИБВ – пНИБВ и пГИБВ. Как видно, деменция присоединяла поражение перивентрикулярного белого вещества, что согласуется с исследованиями, в которых показано влияние именно пГИБВ на тяжесть КР (de Groot et al., 2000, 2002; Bombois S. et al., 2007; Debette S. et al., 2007) и в качестве возможного объяснения приводится гипотеза о более плотном расположении в перивентрикулярном веществе верхнего и нижнего затылочных и

нижнего продольного пучков, цингулярной извилины и таламической лучистости, тогда как их плотность в глубоком веществе ниже (Debette, S. et al., 2007).

Проведенное нами сравнение типов КР подтвердило значимость сохранности микроструктуры мозолистого тела, цингулярной извилины и лобных долей. Обращало внимание, что именно смешанный тип КР имел значимые различия и показатели, соответствующие наибольшему повреждению микроструктуры по сравнению с другими типами КР, что согласуется с наибольшей тяжестью КР в этой группе при нейропсихологическом обследовании.

Для уточнения показателей ДТ-МРТ, обладающих наибольшей предсказательной способностью в формировании типов КР (предикторов типов КР) нами проводилось построение модели методом бинарной логистической регрессии. Это позволило нам вывести предикторы смешанного типа КР. Такое выделение типов КР проведено впервые и показало свою состоятельность на микроструктурном уровне. Модель включила MD в левом крючковидном пучке, переднем и заднесреднем отделе мозолистого тела, пНИБВ передних отделов и гНИБВ задних отделов левой лобной доли, FA в переднем отделе мозолистого тела, переднем и среднем отделе правой цингулярной извилины и среднем отделе левой цингулярной извилины.

Таким образом, в проведенный нами анализ были включены как зоны ГИБВ, так и НИБВ. Предиктивностью в отношении смешанного типа КР обладало только НИБВ с демиелинизирующим и/или аксонально-демиелинизирующим поражением перечисленных структур. Это может быть обусловлено как распространенностью и тяжестью поражения белого вещества с вовлечением НИБВ, так и присоединением глиоваскулярного разобщения, обсужденного ранее.

Воксель-ориентированная морфометрия и нейропсихологический профиль у пациентов с когнитивными расстройствами при церебральной микроангиопатии

Наличие макроструктурных изменений и потеря микроструктуры вещества головного мозга позволяет предполагать связанное с этим вторичное аксональное перерождение коры головного мозга (Glickstein M., 2008). Однако, дискутабельным

вопросом для развития КР при ЦМА является и наличие первичной атрофии коры головного мозга, связанной с формированием мелких кортикальных инфарктов, на что указывает включение их в критерии сосудистой деменции и уточненная с помощью морфометрии ее роль в развитии КР (Seo S.W. et al., 2010; Liu C. et al., 2014; Tuladhar A.M. et al., 2015).

Кроме того, показанная при морфологии коморбидность ЦМА и БА для значительной части случаев (Deramcourt V. et al., 2012; Grinberg L.T. et al., 2013; McAleese K.E. et al. 2016) не позволяет исключить роль нейродегенеративного процесса, не связанного с сосудистым повреждением.

Проведенное нами исследование ВОМ показало достоверные различия объемных характеристик белого и серого вещества головного мозга в основной и контрольной группах. Дальнейший анализ показал наличие слабых корреляций показателей ВОМ с тестом 10 слов (отсроченное воспроизведение). При этом связи их с другими нейропсихологическими тестами, тяжестью и типами КР не выявлено. В то же время нами было показано, что объем серого вещества в большинстве исследованных областей имеет значение для микроструктурных поражений в задних отделах левой цингулярной извилины (FA), в передних отделах правой цингулярной извилины (AD) и в левом миндалевидном теле (FA). Таким образом, несмотря на различия показателей ВОМ в основной и контрольной группах, в нашем исследовании была исключена самостоятельная роль коры в развитии КР.

Возможно, выявленные различия в объемах коры по сравнению с контролем являются дополнительным механизмом дегенерации по мере старения.

фМРТ-оценка управляющих функций мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией и здоровых добровольцев

Выявленные макро- и микроструктурные изменения головного мозга являются основой нарушения КФ и перестройки функционирования нейрональных сетей, что явилось основанием для проведения фМРТ-оценки КФ. Учитывая, что у пациентов с ЦМА отмечается преимущественное нарушение УФМ (The LADIS Study Group et al., 2011; Lawrence A.J. et al., 2013), для фМРТ-оценки КР нами был разработан оригинальный фМРТ-тест, направленный на их оценку. При разработке данного теста был использован серийный счет про себя. Еще в середине 20 века А.Р. Лурия была показана значимость данного нейропсихологического теста для исследования компонента переключаемости УФМ (Лурия А.Р., 1969; Stuss D.T., 1992). Мы руководствовались особенностью пациентов с ЦМА, а именно замедлением нейродинамики психических процессов, нарушением переключения в условиях многозадачности, трудностями выполнения обратного контроля. Мы валидировали наш фМРТ-тест серийного счета про себя с опорой на переключение (Добрынина Л.А. и соавт., 2018) его сопоставлением с классическим фМРТ-тестом на компонент ингибирования УФМ – тестом Струпа (Li C. et al., 2012; Scarpina F., Tagini S., 2017). Выявленные нами при тесте Струпа зоны активации соответствовали таковым при более ранних исследованиях (Scarpina F., Tagini S., 2017). Использование фМРТ-тестов показало выделение сети выявления значимости и сети управляющего контроля, играющих важную роль в реализации УФМ, а именно в оценке новых и значимых стимулов и обеспечении мобильного контроля с переключением внимания к значимым стимулам и принятием решений в соответствии с целями и ожидаемыми результатами (Bressler S.L., Menon V., 2010; Cole M. W. et al., 2014). Сопоставлением этих тестов была уточнена роль каждой из зон выявленных сетей мозга в выполнении задания. Эти данные в последующем использовались для сопоставления с полученными на пациентах с ЦМА для каждой зоны. Оцененная на контрольной группе связность показала выявление при выполнении обоих заданий сопоставимой активации структур ведущих сетей УФМ – сети выявления значимости (передние отделы островка и ПЦК) и сети управляющего контроля (ДЛПФК, ДМК и ПМК с обеих сторон, нижние теменные

дольки, оба полушария мозжечка), что свидетельствует о соответствии предложенного задания тесту фМРТ УФМ, с расширенной возможностью использования при нарушениях зрения. Различия включали в тесте серийного счета про себя – надкраевых и угловых извилин и нижней лобной извилины слева, в тесте Струпа – активацию затылочных долей (обусловлено использованием зрительного анализатора) и медиальных отделов лентикулярных ядер.

Функциональная активация при ЦМА имела значимую вариабельность, что было обусловлено особенностями и распространенностью поражения головного мозга при ЦМА. В связи с этим мы сочли более актуальным изучение функциональных связей мозга в целом в группах с различной тяжестью УФМ, а также связности относительно ведущих структур, участвующих в выполнении когнитивных задач на УФМ, полученных нами в фМРТ-тесте серийного счета про себя. В доступной литературе нам не встретилось данных об исследовании функциональных связей при фМРТ с заданием на КФ у пациентов с ЦМА. Сопоставление проводилось в группах пациентов без нарушения УФМ, с умеренными и выраженными нарушениями УФМ по тесту ТМТ В-А. Общей закономерно прослеживающейся особенностью при анализе связности было угасание меж- и внутриполушарных связей по мере нарастания тяжести КР, что может являться отражением разобщения связей на фоне структурного поражения, развивающегося у пациентов с ЦМА (O'Sullivan M. et al., 2004).

При анализе функциональной связности в пределах сети выявления значимости (salience network) и сети управляющего контроля (executive-control network) при нормальных УФМ отмечалась сохранность меж- и внутриполушарных связей между структурами третьего функционального блока программирования действий, представленными префронтальной корой, а также структурами, относящимися к пространственному мышлению – связи правой нижней теменной доли. При умеренных нарушениях УФМ отмечается снижение регулирующего влияния префронтальных отделов, что находит свое отражение в разложении заданной программы действий на поэтапное выполнение, в результате чего происходит более очевидная активация структур, отвечающих за переключение между действиями и семантическую обработку информации

(ангулярная извилина) (Seghier M. L., 2013), снижается активность межполушарных связей. При выраженных нарушениях УФМ наблюдалось наличие лишь односторонних внутрислошарных связей в пределах правого полушария с вовлечением структур ответственных за восприятие инструкции, при этом интеграция деятельности в третичных полях отсутствовала.

Отражением обеднения связей могут стать выявляемые при нейрорсихологическом обследовании таких пациентов трудности регуляции и контроля деятельности, инертность мышления и нейродинамические нарушения (Gorelick P. B. et al., 2011; Lawrence A. J. et al., 2013; The LADIS Study Group et al., 2011).

Сравнительный анализ функциональных связей между здоровыми добровольцами (контроль) и группами с разной степенью нарушений УФМ показал следующее: у пациентов с нормальными УФМ происходит большая активация связей со структурами, участвующими, как в создании новых идей, так и в воспроизведении предыдущего опыта и его закреплении. Вероятно, этот механизм помогает при повторном выполнении задачи после обучающей попытки, а также играет свою роль в контроле за выполнением поставленной задачи (Benedek M. et al., 2018). Большая активация нижнетеменных отделов у пациентов с выраженными нарушениями УФМ может быть связана с затруднениями при извлечении предыдущего опыта и необходимости каждый раз в процессе выполнения задачи заново воспроизводить инструкцию и сравнивать ее с получаемым результатом как отражение трудностей автоматизации программы действий (Benedek M. et al., 2014).

При выраженных нарушениях УФМ по сравнению с группой контроля происходит активация связей вторичных и третичных полей с целью компенсации нарушенной функции, что обусловлено необходимостью развертывание программы поэтапного анализа задачи (активация заднего лба и темени). Активирование прецентральной извилины могло быть обусловлено компенсаторными стратегиями для выполнения задачи серийного счета в виде проговаривания цифр про себя и перебирания пальцами для облегчения счета (Лурия А.Р., Хомская Е.Д., 1966). Активация темени и сенсомоторных полей может

быть обусловлено необходимостью пространственных представлений в качестве вспомогательных для выполнения задачи, а также связано с вовлечением вторичной и первичной коры вследствие недостаточно эффективной работы третичных полей.

Анализ функциональных связей ДЛПФК с активированными структурами сети выявления значимости (salience network) и управляющего контроля (executive-control network) показал наличие внутри- и межполушарных связей в передних отделах мозга в группе пациентов без нарушения УФМ, что отражает их интегративно-регуляторные функции. В группе умеренных нарушений УФМ нарушение нейродинамики ВПФ может быть объяснено обеднением межполушарных связей ДЛПФК и недостаточной слаженностью работы двух полушарий. При выраженных нарушениях УФМ происходило уменьшение как меж-, так и внутрислошарных связей ДЛПФК, что проявляется значительным нарушением выполнения поставленной задачи.

Сравнительный анализ функциональных связей ДЛПФК между пациентами без нарушения УФМ и умеренными нарушениями показал статистически значимо более сильную связь с парагиппокампальной извилиной противоположного полушария в первой группе, что может быть объяснено задействованием опыта (возможно, связанного с выполнением тренинга перед исследованием). Более сильная положительная связь правой ДЛПФК с левым полушарием мозжечка в группе контроля по сравнению с умеренными нарушениями может объясняться выпадением длинных лобно-мосто-мозжечковых связей у пациентов с ЦМА за счет структурного разобщения (Deу A. K., 2016). При анализе функциональных связей ПЦК у пациентов без нарушения УФМ наблюдаются распространенные положительные связи со структурами сети управляющего контроля (executive-control network) и сети выявления значимости (salience network) обоих полушарий, что обусловлено участием ПЦК в интеграции нисходящих и восходящих влияний передних отделов коры головного мозга (Dosenbach N. U. F. et al., 2006). При умеренных и выраженных нарушениях УФМ наблюдается уменьшение корковых и корково-подкорковых функциональных связей. Сравнительный анализ функциональных связей ПЦК показал в группе умеренных нарушений по

сравнению с пациентами без нарушения УФМ усиление связей, направленных на процессы удержания внимания на поставленной задаче. В группе выраженных нарушений по сравнению с контролем отмечается большее участие подкорковых структур и ствола для поэтапного выполнения задачи в условиях недостаточного контроля вышележащих структур (Jahanshahi M., Rothwell J. C., 2017).

При анализе функциональных связей ДМК во всех группах наблюдались межполушарные связи левой и правой ДМК между собой, что отражает выполнение задания на счет (Лурия А.Р., 1969; Burgess P.W. et al., 2007). У пациентов с умеренными и выраженными нарушениями УФМ по сравнению с группой нормы происходит уменьшение количества связей ДМК с другими структурами.

Вероятно, трудности переключения и инертность психических процессов, присущая пациентам с выраженными нарушениями УФМ (Gorelick P. V. et al., 2011; Lawrence A. J. et al., 2013) и являются отражением снижения функциональной активности ДМК, в результате чего выполнение деятельности, связанной с переключением между отдельными этапами и промежуточной оценкой результата, значительно затрудняется.

При сравнительном анализе функциональных связей ДМК в группе выраженных нарушений УФМ больше связей ДМК с теменной долей, что вероятно обусловлено большим вовлечением отделов, ответственных за пространственную функцию, чем вербально-логическое мышление при выполнении счетной задачи. При выраженных нарушениях по сравнению с контролем отмечалось большее количество связей ДМК с другими отделами головного мозга, что отражает необходимость большего вовлечения процессов внутренней речи и пространственного мышления как вспомогательного к выполнению счетной операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование по изучению нейропсихологического профиля и структурно-функциональных основ ЦМА у пациентов с когнитивными жалобами и МРТ-признаками ЦМА, диагностированной по МРТ-критериям ЦМА (STRIVE, 2013), позволило установить структуру тяжести КР в популяции 46-70 лет, предложить стандартизированный количественный подход в определении типов КР и уточнить их распределение при УКР и деменции. Для уточнения структурно-функциональных основ КР при ЦМА были проведены мультимодальные МРТ-исследования, включавшие оценку при различной тяжести КР: особенностей макроструктурных признаков ЦМА; микроструктурных изменений в белом веществе при ДТ-МРТ в областях интереса; атрофии по ВОМ; функциональную перестройку коры по фМРТ с оригинальным тестом на УФМ. Сопоставление особенностей нейропсихологического статуса с выраженностью МРТ-признаков ЦМА позволило установить, что лишь на стадии деменции они значительно отличаются от УКР и СубКР, в отличие от таковых между УКР и СубКР. В то же время профиль микроструктурных изменений имел различия для КР разной тяжести. Созданные предиктивные МРТ-микроструктурные модели тяжести КР, результатов тестов и шкалы МоСа, смешанных КР позволяют провести с высокой точностью расчет вероятности развития оцениваемых проявлений, что указывает на бóльшую чувствительность микроструктурных изменений для характеристики КР при ЦМА. Установленные при фМРТ с тестом на УФМ особенности функциональных связей у пациентов с ЦМА и разной тяжестью дисрегуляторных нарушений соответствуют перестройке функциональных сетей выявления значимости и управляющего контроля в виде угасания меж- и внутрислоушарных связей. ФМРТ-эквивалентами феномена структурного разобщения головного мозга следует рассматривать угасание связей дорсолатеральной префронтальной коры, дополнительной моторной и передней цингулярной коры между собой и с задними отделами мозга, сверхактивацию структур задних отделов мозга. Последующее применение результатов исследования в клинической практике для динамического наблюдения пациентов с ЦМА позволит приблизить возможность

индивидуального мониторинга структурно-функционального поражения и оценки эффективности лечения.

ВЫВОДЫ

1. Для развития умеренных когнитивных расстройств при ЦМА классические сосудистые факторы риска не имеют определяющего значения, тогда как для деменции высокую значимость имеет наличие АГ 3 степени. Тяжесть когнитивных расстройств по шкале МоСА и критерию независимости в повседневной жизни составляет: деменция – 15,5%, умеренные когнитивные расстройства – 48,0% и субъективные когнитивные расстройства – 36,5%. При дополнительном тестировании отдельных когнитивных функций у лиц с $MoCA \geq 26$ структура когнитивных расстройств составила: умеренные когнитивные расстройства – 66,7% и субъективные когнитивные расстройства – 17,7%, что обосновывает оценку отдельных когнитивных функций при нормальных результатах МоСА шкалы. Типы когнитивных расстройств у большинства пациентов с деменцией были смешанными (80%), тогда как при умеренных когнитивных расстройствах – преимущественно дисрегуляторными (45,6%).

2. Деменция статистически значимо связана с выраженной гиперинтенсивностью белого вещества, множественными лакунами, микрокровоизлияниями в подкорковых структурах и юстакортикальном белом веществе височных и теменных долей, атрофией головного мозга. При умеренных когнитивных расстройствах выраженность гиперинтенсивности белого вещества, микрокровоизлияний и лакун статистически значимо не отличается от пациентов с субъективными когнитивными расстройствами, что обосновывает поиск иных подходов в уточнении их структурных основ.

3. Тяжесть когнитивных расстройств связана с нарушением микроструктуры головного мозга со снижением FA и повышением показателей MD, AD, RD по сравнению с контролем. Дифференцирование тяжести когнитивных расстройств возможно по состоянию микроструктуры глубокого и перивентрикулярного неизмененного белого вещества полушарий, мозолистого тела и цингулярной извилины, что при одновременном изменении RD и AD соответствует аксонально-демиелинизирующему повреждению неизмененного белого вещества головного мозга.

4. Возможность предсказания когнитивных расстройств по микроструктурным изменениям неизмененного белого вещества указывает на их большую точность по сравнению с МРТ-признаками для характеристики когнитивных расстройств при ЦМА, а также на адекватность методических подходов в определении тяжести когнитивных расстройств и выделении смешанного типа когнитивных расстройств. Присутствие во всех созданных моделях общих областей-предикторов – мозолистого тела и цингулярной извилины – свидетельствует о приоритетной значимости интегративной деятельности мозга в развитии когнитивных расстройств при ЦМА.

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с когнитивными жалобами при нормальных результатах скринингового обследования по шкале МоСА рекомендовано проведение тестирования отдельных когнитивных функций для объективизации выявленных нарушений.
2. У пациентов с несоответствием когнитивных жалоб результатам нейропсихологического тестирования и МРТ-признакам ЦМА целесообразно использовать модель МРТ-микроструктурных предикторов тяжести когнитивных расстройств для расчета вероятности умеренных когнитивных расстройств и деменции.
3. Целесообразно использовать предложенный количественный подход в оценке нарушений когнитивных функций и определении типов когнитивных расстройств для стандартизации результатов исследования и их сопоставимости при динамическом наблюдении.
4. Разработанный фМРТ-тест серийного счета может быть рекомендован для выбора мишени навигации при неинвазивной стимуляции мозга у пациентов с нарушением управляющих функций мозга.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ — артериальная гипертония

БА — болезнь Альцгеймера

БМС — болезнь мелких сосудов

ВОМ — воксель-ориентированная морфометрия

гГИБВ — глубокая гиперинтенсивность белого вещества

ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества

гНИБВ — глубокое неизмененное белое вещество

ДЛПФК — дорсолатеральная префронтальная кора

ДМК — дополнительная моторная кора

ДТ-МРТ — диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

КР — когнитивные расстройства

КФ — когнитивные функции

Мкр — микрокровоизлияния

МРТ — магнитно-резонансная томография

НИБВ — неизмененное белое вещество

ПВП — периваскулярные пространства

пГИБВ — перивентрикулярная гиперинтенсивность белого вещества

пНИБВ — перивентрикулярное неизмененное белое вещество

ПЦК — передняя цингулярная кора

СД — сахарный диабет

СубКР — субъективные когнитивные расстройства

УКР — умеренные когнитивные расстройства

УФМ — управляющие функции мозга

фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография

ЦМА — церебральная микроангиопатия

AD — Axial Diffusivity, аксиальная диффузия

DWI — Diffusion Weighted Imaging, диффузионно-взвешенные изображения

ESH/ESC — European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology, Европейское Общество Гипертонии и Европейское Общество Кардиологов

FA — Fractional Anisotropy, фракционная анизотропия

FDR — false discovery rate, частота ложных обнаружений

MD — Mean Diffusivity, средняя диффузия

MoCA — Montreal Cognitive Assessment, Монреальская шкала оценки когнитивных функций

NIA-AA — National Institute on Aging and Alzheimer's Association, Национальный институт по проблемам старения и ассоциация болезни Альцгеймера

RD — Radial Diffusivity, радиальная диффузия

ROI анализ — Region of interest-based analysis, основанный на выборе областей интереса анализ

STRIVE — STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging, MPT стандарты исследования церебральной микроангиопатии при старении и нейродегенерации

SWI — Susceptibility-Weighted Imaging, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости

TBA — tract-based analysis, тракт-основанный анализ

TBSS — tract-based spatial statistics, тракт-основанная пространственная статистика

TBV/TIV — brain volume/total intracranial volume, коэффициент общего объема мозга, нормированного к общему интракраниальному объему

TMT — Trail Making Test, тест с построением маршрута

VASCOG society — International Society of Vascular Behavioral and Cognitive Disorders, международная ассоциация сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств

VBA — voxel-based analysis, воксель-основанный анализ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боголепова А. Н. Современная концепция смешанной деменции / Боголепова А. Н. // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2015. – Т. 115. – №. 5. – С. 120-126.
2. Буклина С. Б. Нарушения высших психических функций при поражении глубинных и стволовых структур мозга / Буклина С. Б. // М.: МЕДпрессинформ. – 2016. – С. 236-247.
3. Выготский Л.С. Психология. / Выготский Л.С. // М.: Издательство ЭКСМО-Пресс. 2000. С. 512.
4. Гнедовская Е. В. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии/ Гнедовская Е. В. и др. //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12. – №. 1.
5. Гулевская Т. С. Гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия: патоморфологическая и нейрорадиологическая диагностика. / Гулевская Т. С., Попова С. А. // *Клинический вестник* 1995; 2: 60-63.
6. Гулевская Т.С. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов // Москва «Медицина» 2009. 295 с.
7. Дамулин И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия / Дамулин И. В. //Справочник поликлинического врача. – 2002. – №. 3. – С. 21-25.
8. Дамулин И.В. Проблема смешанной деменции:«васкуляризация» болезни Альцгеймера и «альцгеймеризация» сосудистой деменции. / Дамулин И. В. // Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения 2005; 45-46.
9. Дамулина А. И. Значение воксель-ориентированной морфометрии в изучении умеренных когнитивных расстройств / Дамулина А. И., Коновалов Р. Н., Кадыков А. С. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2015. — Т. 9, № 3. — С. 42–48
10. Добрынина Л. А. Субклинические церебральные проявления и поражение головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной

гипертензии / Добрынина Л. А. и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – Т. 10. – №. 3.

11. Захаров В. В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте ("Прометей"). / В. В. Захаров // *Неврологический журнал*. – 2006. – Т. 11. - №2. – С. 27-32.

12. Захаров В. В. Клиника, диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии / Захаров В. В. // *Международный неврологический журнал*. – 2009. – №. 5. – С. 51-55.

13. Кадыков А. С. Хронические прогрессирующие сосудистые заболевания головного мозга и деменция / Кадыков А. С., Шахпаронова Н. В. // *Consilium medicum*. – 2002. – Т. 4. – №. 2. – С. 71-78.

14. Калашникова Л. А. Когнитивные нарушения и деменция при субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии в пожилом и старческом возрасте / Калашникова Л. А., Кадыков А. С., Гулевская Т. С. // *Клиническая геронтология*. – 1996. – Т. 2. – №. 1. – С. 22-26.

15. Калашникова Л. А. Нарушение высших мозговых функций при инфарктах мозжечка / Калашникова Л. А. и др. // *Неврологический журнал*. – 2000. – Т. 5. – №. 1. – С. 15-21.

16. Калашникова Л. А. Факторы риска субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии / Калашникова Л. А., Кулов Б. Б. // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. – 2002. – Т. 102. – №. 7. – С. 3-8.

17. Калашникова Л.А. Инфаркты мозга: клинико-компьютерно-томографическое исследование. / Калашникова Л.А. // Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. М., 1981.

18. Кравцова И. Л. Морфологические особенности и локализация Вирхов-Робеновских пространств в головном мозге / Кравцова И. Л., Недзьведь М. К. // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2013. – №. 3 (37).

19. Кремнева Е. И. Функциональная магнитно-резонансная томография / Кремнева Е. И. и соавт. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2011. – Т. 5. – №. 1.

20. Левашкина И. М. Диффузионно-тензорная МРТ-современный метод оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга (обзор литературы) / Левашкина И. М., Серебрякова С. В., Ефимцев А. Ю. //Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2016. – №. 4.
21. Левин О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении / Левин О. С. //Consilium medicum. – 2006. – Т. 8. – №. 8. – С. 72-79.
22. Левин О.С. Кинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями: / Левин О. С. // дис...канд. мед. наук: 14.00.13, 1996.
23. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. Второе дополненное издание. / Лурия А.Р. // М.: Издательство Московского университета. 1969. С. 223.
24. Лурия А.Р. Лобные доли и регуляция психических процессов. / Лурия А.Р., Хомская Е.Д. // М.: Издательство Московского университета. 1966. С 11, 14.
25. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. / Лурия А.Р. // М.: Издательство Московского университета. 1973. С. 107-120.
26. Мачинская Р. И. Управляющие системы мозга / Мачинская Р. И. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2015. Т. 65. №. 1. С. 33.
27. Микадзе Ю. В. Нейропсихология детского возраста: Учебное пособие. / Микадзе Ю. В. // Издательский дом" Питер", 2012.
28. Морозова С.Н. Особенности функциональных связей головного мозга в норме при использовании традиционной и оригинальной фМРТ-парадигм для оценки управляющих функций мозга / Морозова С.Н. и соавт.// Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (в печати).
29. Парфенов В. А. Дисциркуляторная энцефалопатия: дифференциальный диагноз и лечение / Парфенов В. А. //Клиницист. – 2008. – Т. 1. – №. 1.
30. Пронин И. Н. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография / Пронин И. Н. и др. //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2008. – Т. 2. – №. 1.

31. Старчина Ю.А. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. /Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е.// Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2008; 108 (4): 19-23.
32. Шахпаронова Н. В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: алгоритм диагностики и лечения / Шахпаронова Н. В., Кадыков А. С. // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. – №. 2. – С. 104-109.
33. Яхно Н. Н. Дисциркуляторная энцефалопатия. – 2004.
34. Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. / Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005;105(2):13—7.
35. Яхно Н.Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения / Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. // Неврологический журнал 2001; 6(3): 10–19.
36. Aevarsson O. A population-based study on the incidence of dementia disorders between 85 and 88 years of age / Aevarsson O., Skoog I. //Journal of the American Geriatrics Society. – 1996. – Т. 44. – №. 12. – С. 1455-1460.
37. Aja-Fernández S. Statistical noise analysis in GRAPPA using a parametrized noncentral Chi approximation model / Aja-Fernández S. et al. //Magnetic resonance in medicine. – 2011. – Т. 65. – №. 4. – С. 1195-1206.
38. 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 / Albert M. S. et al. //Alzheimer's & dementia. – 2011. – Т. 7. – №. 3. – С. 270-279.
39. Andersson J. L. R. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging / Andersson J. L. R., Sotiropoulos S. N. //Neuroimage. – 2016. – Т. 125. – С. 1063-1078.
40. Anticevic A. The role of default network deactivation in cognition and disease / Anticevic A. et al. //Trends in cognitive sciences. – 2012. – Т. 16. – №. 12. – С. 584-592.

41. Appelman A. P. White matter lesions and lacunar infarcts are independently and differently associated with brain atrophy: the SMART-MR study / Appelman A. P. et al. // *Cerebrovascular Diseases*. – 2010. – T. 29. – №. 1. – C. 28-35.
42. Arlington V.A., American Psychiatric Association./ Arlington V.A. // *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. 2013. 970.
43. Ashburner J. Nonlinear spatial normalization using basis functions / Ashburner J., Friston K. J. // *Human brain mapping*. – 1999. – T. 7. – №. 4. – C. 254-266.
44. Ball G. Executive functions and prefrontal cortex: a matter of persistence? / Ball G. et al. // *Frontiers in systems neuroscience*. – 2011. – T. 5. – C. 3.
45. Banerjee G. Total MRI Small Vessel Disease Burden Correlates with Cognitive Performance, Cortical Atrophy, and Network Measures in a Memory Clinic Population / Banerjee G. et al. // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2018. – №. Preprint. – C. 1-13.
46. Barber R. White matter lesions on MRI in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging / Barber R. et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1999. – T. 67. – №. 1. – C. 66-72.
47. Basile A. M. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes / Basile A. M. et al. // *Cerebrovascular diseases*. – 2006. – T. 21. – №. 5-6. – C. 315-322.
48. Basser P. J. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging / Basser P. J., Mattiello J., LeBihan D. // *Biophysical journal*. – 1994. – T. 66. – №. 1. – C. 259-267.
49. Bastos-Leite A. J. The contribution of medial temporal lobe atrophy and vascular pathology to cognitive impairment in vascular dementia / Bastos-Leite A. J. et al. // *Stroke*. – 2007. – T. 38. – №. 12. – C. 3182-3185.
50. Benedek M. To create or to recall original ideas: Brain processes associated with the imagination of novel object uses / Benedek M. et al. // *Cortex*. – 2018. – T. 99. – C. 93-102.
51. Benedek M. To create or to recall? Neural mechanisms underlying the generation of creative new ideas / Benedek M. et al. // *NeuroImage*. – 2014. – T. 88. – C. 125-133.
52. Benisty S. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. / Benisty S. et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:478–483.

53. Benjamin P. Strategic lacunes and their relationship to cognitive impairment in cerebral small vessel disease / Benjamin P. et al. // *NeuroImage: Clinical*. – 2014. – T. 4. – C. 828-837.
54. Boiten J. Ischaemic lacunar stroke in the European Carotid Surgery Trial: risk factors, distribution of carotid stenosis, effect of surgery and type of recurrent stroke. / Boiten J, Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP // *Cerebrovasc Dis* 1996; 6: 281–87.
55. Boiten J. Risk factors for lacunar infarction. In: Donnan G, Norrving B, Bamford J, Bogousslavsky J, eds. *Subcortical stroke*. / Boiten J, Lodder J. // 2nd edn. Oxford: Oxford Medical Publications, 2002: 88–97.
56. Bombois S. Prevalence of subcortical vascular lesions and association with executive function in mild cognitive impairment subtypes / Bombois S. et al. // *Stroke*. – 2007. – T. 38. – №. 9. – C. 2595-2597.
57. Bonelli R. M. Frontal-subcortical circuitry and behavior / Bonelli R. M., Cummings J. L. // *Dialogues in clinical neuroscience*. – 2007. – T. 9. – №. 2. – C. 141.
58. Bosch B. Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance / Bosch B. et al. // *Neurobiology of aging*. – 2012. – T. 33. – №. 1. – C. 61-74.
59. Bozoki A. C. Disruption of limbic white matter pathways in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A DTI/FDG-PET Study / Bozoki A. C. et al. // *Human brain mapping*. – 2012. – T. 33. – №. 8. – C. 1792-1802.
60. Braffman B. H. Brain MR: pathologic correlation with gross and histopathology. 2. Hyperintense white-matter foci in the elderly / Braffman B. H. et al. // *American journal of roentgenology*. – 1988. – T. 151. – №. 3. – C. 559-566.
61. Bressler S. L. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles / Bressler S. L., Menon V. // *Trends in cognitive sciences*. – 2010. – T. 14. – №. 6. – C. 277-290.
62. Bronge L. Postmortem MRI and histopathology of white matter changes in Alzheimer brains / Bronge L., Bogdanovic N., Wahlund L. O. // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2002. – T. 13. – №. 4. – C. 205-212.

63. Burzynska A. Z. Age-related differences in white matter microstructure: region-specific patterns of diffusivity / Burzynska A. Z. et al. // *Neuroimage*. – 2010. – T. 49. – №. 3. – C. 2104-2112.
64. Caplan L. R. Lacunar infarction and small vessel disease: pathology and pathophysiology / Caplan L. R. // *Journal of stroke*. – 2015. – T. 17. – №. 1. – C. 2.
65. Carey C. L. Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly / Carey C. L. et al. // *Stroke*. – 2008. – T. 39. – №. 2. – C. 397-402.
66. Charidimou A. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum / Charidimou A., Gang Q., Werring D. J. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2012. – T. 83. – №. 2. – C. 124-137.
67. Charidimou A. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts / Charidimou A., Pantoni L., Love S. // *International Journal of Stroke*. – 2016. – T. 11. – №. 1. – C. 6-18.
68. Charidimou A. White matter perivascular spaces on magnetic resonance imaging: marker of cerebrovascular amyloid burden? / Charidimou A. et al. // *Stroke*. – 2015. – C. STROKEAHA.115.009090.
69. Chen T. F. Diffusion tensor changes in patients with amnesic mild cognitive impairment and various dementias / Chen T. F. et al. // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. – 2009. – T. 173. – №. 1. – C. 15-21.
70. Chen W. Assessment of the Virchow-Robin Spaces in Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging, using high-field MR imaging / Chen W. et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2011.
71. Cherubini A. Combined volumetry and DTI in subcortical structures of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients / Cherubini A. et al. // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2010. – T. 19. – №. 4. – C. 1273-1282.
72. Cole M. W. Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain / Cole M. W. et al. // *Neuron*. – 2014. – T. 83. – №. 1. – C. 238-251.
73. Cole M. W. The frontoparietal control system: a central role in mental health / Cole M. W., Repovš G., Anticevic A. // *The Neuroscientist*. – 2014. – T. 20. – №. 6. – C. 652-664.

74. Concha L. Diffusion tensor tractography of the limbic system / Concha L. et al. //American Journal of Neuroradiology. – 2005. – T. 26. – №. 9. – C. 2267-2274.
75. Corbetta M. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain / Corbetta M., Shulman G. L. // Nature reviews neuroscience. – 2002. – T. 3. – №. 3. – C. 201.
76. Cordonnier C. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting / Cordonnier C., Al-Shahi Salman R., Wardlaw J. //Brain. – 2007. – T. 130. – №. 8. – C. 1988-2003.
77. Criaud M. Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review / Criaud M., Boulinguez P. //Neuroscience & biobehavioral reviews. – 2013. – T. 37. – №. 1. – C. 11-23.
78. Crittenden B. M. Task encoding across the multiple demand cortex is consistent with a frontoparietal and cingulo-opercular dual networks distinction / Crittenden B. M., Mitchell D. J., Duncan J. //Journal of Neuroscience. – 2016. – T. 36. – №. 23. – C. 6147-6155.
79. D'Souza M. M. Diffusion tensor tractography in cerebral small vessel disease: correlation with cognitive function / D'Souza M. M. et al. //The neuroradiology journal. – 2018. – T. 31. – №. 1. – C. 83-89.
80. De Groot J. C. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline / De Groot J. C. et al. //Annals of neurology. – 2002. – T. 52. – №. 3. – C. 335-341.
81. De Groot J. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study / De Groot J. et al. //Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 2000. – T. 47. – №. 2. – C. 145-151.
82. de Groot M. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions. / de Groot M et al. // Stroke. – 2013. – T. 44. – C. 1037–1042.
83. De Reuck J. Comparison of 7.0-T T2*-magnetic resonance imaging of cerebral bleeds in post-mortem brain sections of Alzheimer patients with their neuropathological

- correlates / De Reuck J. et al. // *Cerebrovascular Diseases*. – 2011. – T. 31. – №. 5. – C. 511-517.
84. DeBette S. Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment / DeBette S. et al. // *Stroke*. – 2007. – T. 38. – №. 11. – C. 2924-2930.
85. DeBette S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis / DeBette S., Markus H. S. // *Bmj*. – 2010. – T. 341. – C. c3666.
86. Deramecourt V. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia / Deramecourt V. et al. // *Neurology*. – 2012. – T. 78. – №. 14. – C. 1043-1050.
87. Dey A. K. Pathoconnectomics of cognitive impairment in small vessel disease: A systematic review / Dey A. K. et al. // *Alzheimer's & Dementia*. – 2016. – T. 12. – №. 7. – C. 831-845.
88. Dichgans M. Vascular cognitive impairment / Dichgans M., Leys D. // *Circulation research*. – 2017. – T. 120. – №. 3. – C. 573-591.
89. Duncan J. The multiple-demand (MD) system of the primate brain: mental programs for intelligent behavior / Duncan J. // *Trends in cognitive sciences*. – 2010. – T. 14. – №. 4. – C. 172-179.
90. Ebeling U. Topography of the uncinate fascicle and adjacent temporal fiber tracts / Ebeling U., Cramon D. // *Acta neurochirurgica*. – 1992. – T. 115. – №. 3-4. – C. 143-148.
91. Enzinger C. Risk factors for progression of brain atrophy in aging Six-year follow-up of normal subjects / Enzinger C. et al. // *Neurology*. – 2005. – T. 64. – №. 10. – C. 1704-1711.
92. Fazekas F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / Fazekas F. et al. // *AJR Am J Roentgenol*. – 1987. - 149(2): 351–6.
93. Fazekas F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / Fazekas F. et al. // *American journal of roentgenology*. – 1987. – T. 149. – №. 2. – C. 351-356.

94. Fazekas F. White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors / Fazekas F. et al. //Stroke. – 1988. – T. 19. – №. 10. – C. 1285-1288.
95. Fein G. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease/ Fein G. et al. //Neurology. – 2000. – T. 55. – №. 11. – C. 1626-1635.
96. Fischer C. M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts / Fischer CM. // Neurology. – 1965. - 15:774e84
97. Fisher C. M. Lacunar infarcts: a review cerebrovascular/ Fisher C. M. //Cerebrovasc Dis. – 1991. – T. 1. – C. 311-320.
98. Fisher C. M. Pure motor hemiplegia of vascular origin / Fisher C. M., Curry H. B. //Archives of neurology. – 1965. – T. 13. – №. 1. – C. 30-44.
99. Fisher C. M. Pure sensory stroke involving face, arm, and leg/ Fisher C. M. //Neurology. – 1965. – T. 15. – №. 1. – C. 76-76.
100. Fisher C. M. The arterial lesions underlying lacunes / Fisher C. M. //Acta neuropathologica. – 1969. – T. 12. – №. 1. – C. 1-15.
101. Fonov V. S. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood / Fonov V. S. et al. //NeuroImage. – 2009. – №. 47. – C. S102.
102. Foster B. L. Intrinsic and task-dependent coupling of neuronal population activity in human parietal cortex / Foster B. L. et al. //Neuron. – 2015. – T. 86. – №. 2. – C. 578-590.
103. Fox N. C. Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease // Fox N. C., Schott J. M. /The Lancet. – 2004. – T. 363. – №. 9406. – C. 392-394.
104. Friston K. J. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach / Friston K. J. et al. //Human brain mapping. – 1994. – T. 2. – №. 4. – C. 189-210.
105. Geerlings M. I. Brain volumes and cerebrovascular lesions on MRI in patients with atherosclerotic disease. The SMART-MR study / Geerlings M. I. et al. //Atherosclerosis. – 2010. – T. 210. – №. 1. – C. 130-136.
106. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man / Geschwind N. //Brain. – 1965. – T. 88. – №. 3. – C. 585-585.

107. Ghaznawi R. et al. The association between lacunes and white matter hyperintensity features on MRI: The SMART-MR study / Ghaznawi R. et al. //Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2018. – C. 0271678X18800463.
108. Glickstein M. Classical disconnection studies of the corpus callosum/ Glickstein M., Berlucchi G. //Cortex. – 2008. – T. 44. – №. 8. – C. 914-927.
109. Godin O. Association of white-matter lesions with brain atrophy markers: the three-city Dijon MRI study / Godin O. et al. //Cerebrovascular diseases. – 2009. – T. 28. – №. 2. – C. 177-184.
110. Gons R. A. R. Hypertension is related to the microstructure of the corpus callosum: the RUN DMC study / Gons R. A. R. et al. //Journal of Alzheimer's Disease. – 2012. – T. 32. – №. 3. – C. 623-631.
111. Goos J. D. C. Incidence of cerebral microbleeds A longitudinal study in a memory clinic population / Goos J. D. C. et al. //Neurology. – 2010. – T. 74. – №. 24. – C. 1954-1960.
112. Gorelick P. B. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / Gorelick P. B. et al. //Stroke. – 2011. – T. 42. – №. 9. – C. 2672-2713.
113. Gouw A. A. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations / Gouw A. A. et al. //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2011. – T. 82. – №. 2. – C. 126-135.
114. Gouw A. A. On the etiology of incident brain lacunes: longitudinal observations from the LADIS study / Gouw A. A. et al. //Stroke. – 2008. – T. 39. – №. 11. – C. 3083-3085.
115. Grassiot B. Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review / Grassiot B. et al. //Journal of neurology. – 2009. – T. 256. – №. 9. – C. 1397.
116. Gregoire S. M. Strictly lobar microbleeds are associated with executive impairment in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack / Gregoire S. M. et al. //Stroke. – 2013. – T. 44. – №. 5. – C. 1267-1272.

117. Greicius M. D. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI / Greicius M. D. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2004. – T. 101. – №. 13. – C. 4637-4642.
118. Grinberg L. T. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study / Grinberg L. T. et al. //Clinics. – 2013. – T. 68. – №. 8. – C. 1140-1145.
119. Grinberg L. T. Vascular pathology in the aged human brain / Grinberg L. T., Thal D. R. //Acta neuropathologica. – 2010. – T. 119. – №. 3. – C. 277-290.
120. Gunning-Dixon F. M. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review / Gunning-Dixon F. M., Raz N. //Neuropsychology. – 2000. – T. 14. – №. 2. – C. 224.
121. Hampson M. Brain connectivity related to working memory performance / Hampson M. et al. //Journal of Neuroscience. – 2006. – T. 26. – №. 51. – C. 13338-13343.
122. Harrison B. J.. Functional connectivity during Stroop task performance / Harrison B. J. et al. //Neuroimage. – 2005. – T. 24. – №. 1. – C. 181-191.
123. Heringa S. M. Multiple microbleeds are related to cerebral network disruptions in patients with early Alzheimer's disease / Heringa S. M. et al. //Journal of Alzheimer's Disease. – 2014. – T. 38. – №. 1. – C. 211-221.
124. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia / Iadecola C. //Acta neuropathologica. – 2010. – T. 120. – №. 3. – C. 287-296.
125. 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 / Iglesias J. E. et al. //Neuroimage. – 2015. – T. 115. – C. 117-137.
126. Jackson C. A. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy? / Jackson C. A. et al. //Stroke. – 2010. – T. 41. – №. 4. – C. 624-629.
127. Jellinger K. A. Pathogenesis and treatment of vascular cognitive impairment / Jellinger K. A. //Neurodegenerative disease management. – 2014. – T. 4. – №. 6. – C. 471-490.

128. Jellinger K. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly / Jellinger K. et al. // *Journal of the neurological sciences*. – 1990. – T. 95. – №. 3. – С. 239-258.
129. Jensen J. H. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis / Jensen J. H., Helpert J. A. // *NMR in Biomedicine*. – 2010. – T. 23. – №. 7. – С. 698-710.
130. Jokinen H. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease The LADIS study / Jokinen H. et al. // *Neurology*. – 2012. – T. 78. – №. 22. – С. 1785-1792.
131. Jokinen H. Incident lacunes influence cognitive decline The LADIS study / Jokinen H. et al. // *Neurology*. – 2011. – T. 76. – №. 22. – С. 1872-1878.
132. Jokinen H. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease—the LADIS Study / Jokinen H. et al. // *Cerebrovascular diseases*. – 2009. – T. 27. – №. 4. – С. 384-391.
133. Jones D. K. Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI / Jones D. K. et al. // *Stroke*. – 1999. – T. 30. – №. 2. – С. 393-397.
134. Kalra R. N. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia / Kalra R. N., Ballard C. // *Alzheimer disease and associated disorders*. – 1999.
135. Kaplan R. F. Demographic and biological influences on cognitive reserve / Kaplan R. F. et al. // *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. – 2009. – T. 31. – №. 7. – С. 868-876.
136. Kaufmann T. Task modulations and clinical manifestations in the brain functional connectome in 1615 fMRI datasets / Kaufmann T. et al. // *Neuroimage*. – 2017. – T. 147. – С. 243-252.
137. Kim K. W. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons / Kim K. W. // *Biological psychiatry*. – 2008. – T. 64. – №. 4. – С. 273-280.
138. Kim M. APOE $\epsilon 2/\epsilon 4$ polymorphism and cerebral microbleeds on gradient-echo MRI / Kim M. et al. // *Neurology*. – 2005. – T. 65. – №. 9. – С. 1474-1475.

139. Kim S. H. Voxel-based analysis of diffusion tensor imaging in patients with subcortical vascular cognitive impairment: correlates with cognitive and motor deficits / Kim S. H. et al. //Journal of Neuroimaging. – 2011. – T. 21. – №. 4. – C. 317-324.
140. Kiuchi K. Abnormalities of the uncinate fasciculus and posterior cingulate fasciculus in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a diffusion tensor tractography study / Kiuchi K. et al. //Brain research. – 2009. – T. 1287. – C. 184-191.
141. Kloppenborg R. P. Cerebral small-vessel disease and progression of brain atrophy The SMART-MR study / Kloppenborg R. P. et al. //Neurology. – 2012. – C. 10.1212/WNL.0b013e3182749f02.
142. Kloppenborg R. P. Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition A meta-analysis / Kloppenborg R. P. et al. //Neurology. – 2014. – C. 10.
143. Kochunov P. Relationship among neuroimaging indices of cerebral health during normal aging / Kochunov P. et al. //Human brain mapping. – 2008. – T. 29. – №. 1. – C. 36-45.
144. Kril J. J. Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss / Kril J. J. et al. //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2002. – T. 72. – №. 6. – C. 747-751.
145. 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. – T. 32. – №. 6. – C. 577-588.
146. Lambert C. Characterising the grey matter correlates of leukoaraiosis in cerebral small vessel disease / Lambert C. et al. //NeuroImage: Clinical. – 2015. – T. 9. – C. 194-205.
147. Lammie G. A. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease: an autopsy study / Lammie G. A. et al. //Stroke. – 1997. – T. 28. – №. 11. – C. 2222-2229.
148. Lawrence A. J. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study / Lawrence A. J. et al. //PloS one. – 2013. – T. 8. – №. 4. – C. e61014.

149. Lazarus R. White matter lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders / Lazarus R. et al. //International journal of geriatric psychiatry. – 2005. – T. 20. – №. 3. – C. 274-279.
150. Lechner H. Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals / Lechner H. et al. //Stroke. – 1988. – T. 19. – №. 2. – C. 263-265.
151. Lee J. H. Small concomitant vascular lesions do not influence rates of cognitive decline in patients with Alzheimer disease / Lee J. H. et al. //Archives of neurology. – 2000. – T. 57. – №. 10. – C. 1474-1479.
152. Leemans A. The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data / Leemans A., Jones D. K. //Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. – 2009. – T. 61. – №. 6. – C. 1336-1349.
153. Lezak M. D. Neuropsychological assessment/ Lezak M. D. et al.// – Oxford University Press, USA, 2004.
154. Li C. An fMRI study of prefrontal cortical function in subcortical ischemic vascular cognitive impairment / Li C. et al. //American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®. – 2012. – T. 27. – №. 7. – C. 490-495.
155. Liem M. K. MRI correlates of cognitive decline in CADASIL A 7-year follow-up study / Liem M. K. et al. //Neurology. – 2009. – T. 72. – №. 2. – C. 143-148.
156. Liu C. The pattern of brain gray matter impairments in patients with subcortical vascular dementia / Liu C. et al. //Journal of the neurological sciences. – 2014. – T. 341. – №. 1-2. – C. 110-118.
157. Liu T. Limited relationships between two-year changes in sulcal morphology and other common neuroimaging indices in the elderly / Liu T. et al. //NeuroImage. – 2013. – T. 83. – C. 12-17.
158. MacLulich A. M. J. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men / MacLulich A. M. J. et al. //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2004. – T. 75. – №. 11. – C. 1519-1523.
159. Maillard P. White matter hyperintensity penumbra / Maillard P. et al. //Stroke. – 2011. – T. 42. – №. 7. – C. 1917-1922.

160. Martinez-Ramirez S. Topography of dilated perivascular spaces in subjects from a memory clinic cohort / Martinez-Ramirez S. et al. //Neurology. – 2013. – C. 10.
161. Maximov I. I. Statistical instability of TBSS analysis based on DTI fitting algorithm / Maximov I. I. et al. //Journal of Neuroimaging. – 2015. – T. 25. – №. 6. – C. 883-891.
162. McAleese K. E. Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations / McAleese K. E. et al. //BMC medicine. – 2016. – T. 14. – №. 1. – C. 129.
163. 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 / McKhann G. M. et al. //Alzheimer's & dementia. – 2011. – T. 7. – №. 3. – C. 263-269.
164. Miwa K. Multiple or mixed cerebral microbleeds and dementia in patients with vascular risk factors / Miwa K. et al. //Neurology. – 2014. – C. 10.
165. Miyao S. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction / Miyao S. et al. //Stroke. – 1992. – T. 23. – №. 10. – C. 1434-1438.
166. Mok V. Cortical and frontal atrophy are associated with cognitive impairment in age-related confluent white-matter lesion / Mok V. et al. //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2011. – T. 82. – №. 1. – C. 52-57.
167. Mueller S. G. Influences of lobar gray matter and white matter lesion load on cognition and mood / Mueller S. G. et al. //Psychiatry Research: Neuroimaging. – 2010. – T. 181. – №. 2. – C. 90-96.
168. Mungas D. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease / Mungas D. et al. //Neurology. – 2001. – T. 57. – №. 12. – C. 2229-2235.
169. Nasreddine Z. S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Nasreddine Z. S. et al. //Journal of the American Geriatrics Society. – 2005. – T. 53. – №. 4. – C. 695-699.
170. Nitkunan A. Brain atrophy and cerebral small vessel disease: a prospective follow-up study / Nitkunan A. et al. //Stroke. – 2011. – T. 42. – №. 1. – C. 133-138.

171. Nitkunan A. Multimodal MRI in cerebral small vessel disease: its relationship with cognition and sensitivity to change over time / Nitkunan A. et al. //Stroke. – 2008. – T. 39. – №. 7. – C. 1999-2005.
172. Nordahl C. W. White matter changes compromise prefrontal cortex function in healthy elderly individuals / Nordahl C. W. et al. //Journal of cognitive neuroscience. – 2006. – T. 18. – №. 3. – C. 418-429.
173. Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction / Norrving B. //The Lancet Neurology. – 2003. – T. 2. – №. 4. – C. 238-245.
174. Norrving B. Pure motor stroke from presumed lacunar infarct / Norrving B., Staaf G. //Cerebrovascular Diseases. – 1991. – T. 1. – №. 4. – C. 203-209.
175. O’Sullivan M. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis / O’Sullivan M. et al. //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2004. – T. 75. – №. 3. – C. 441-447.
176. O’Sullivan M. Evidence for cortical “disconnection” as a mechanism of age-related cognitive decline / O’Sullivan M. et al. //Neurology. – 2001. – T. 57. – №. 4. – C. 632-638.
177. Otsuka Y. Diffuse tract damage in the hemispheric deep white matter may correlate with global cognitive impairment and callosal atrophy in patients with extensive leukoaraiosis / Otsuka Y. et al. //American Journal of Neuroradiology. – 2012. – T. 33. – №. 4. – C. 726-732.
178. Pantoni L. Advances in vascular cognitive impairment / Pantoni L., Gorelick P. //Stroke. – 2011. – T. 42. – №. 2. – C. 291-293.
179. Pantoni L. Advances in vascular cognitive impairment 2010 / Pantoni L., Gorelick P. //Stroke. – 2011. – T. 42. – №. 2. – C. 291-293.
180. Pantoni L. Cerebral small vessel disease / Pantoni L., Gorelick P. B. // Cambridge University Press, 2014.
181. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / Pantoni L. //The Lancet Neurology. – 2010. – T. 9. – №. 7. – C. 689-701.

182. Papma J. M. Cerebral small vessel disease affects white matter microstructure in mild cognitive impairment / Papma J. M. et al. // *Human brain mapping*. – 2014. – T. 35. – №. 6. – C. 2836-2851.
183. Pasi M. White matter microstructural damage on diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: clinical consequences / Pasi M. et al. // *Stroke*. – 2016. – T. 47. – №. 6. – C. 1679-1684.
184. Patankar T. F. Dilatation of the Virchow-Robin space is a sensitive indicator of cerebral microvascular disease: study in elderly patients with dementia / Patankar T. F. et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2005. – T. 26. – №. 6. – C. 1512-1520.
185. Patel B. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker / Patel B. et al. // *International Journal of Stroke*. – 2011. – T. 6. – №. 1. – C. 47-59.
186. Peltier J. Microsurgical anatomy of the temporal stem: clinical relevance and correlations with diffusion tensor imaging fiber tracking / Peltier J. et al. // *Journal of neurosurgery*. – 2010. – T. 112. – №. 5. – C. 1033-1038.
187. Peres R. Alterations of the cerebral cortex in sporadic small vessel disease: a systematic review of in vivo MRI data / Peres R. et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – T. 36. – №. 4. – C. 681-695.
188. Petersen R. C. Current concepts in mild cognitive impairment / Petersen R. C. et al. // *Archives of neurology*. – 2001. – T. 58. – №. 12. – C. 1985-1992.
189. Petersen R.C. Conceptual overview. In: Petersen R.C., ed. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. New York: Oxford University Press, Inc., 2003; 1–14.
190. Poels M. M. F. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function The Rotterdam Scan Study / Poels M. M. F. et al. // *Neurology*. – 2012.
191. Poirier J. Cerebral lacunae. A proposed new classification / Poirier J. // *Clin Neuropathol*. – 1984. – T. 3. – C. 266.
192. Potter G. M. Wide variation in definition, detection, and description of lacunar lesions on imaging / Potter G. et al. // *Stroke*. – 2011. – T. 42. – №. 2. – C. 359-366.

193. Prins N. D. Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: visual rating and volumetrics / Prins N. D. et al. // *Neurology*. – 2005. – T. 62. – №. 9. – C. 1533-1539.
194. Rabinovici G.D. Executive dysfunction / Rabinovici G.D. et al. // *Continuum (Minneapolis)*. 2015. V. 21. № 3. P. 646-659.
195. Raji C. A. White matter lesions and brain gray matter volume in cognitively normal elders / Raji C. A. et al. // *Neurobiology of aging*. – 2012. – T. 33. – №. 4. – C. 834. e7-834. e16.
196. Ramirez J. Visible Virchow-Robin spaces on magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease patients and normal elderly from the Sunnybrook Dementia Study / Ramirez J. et al. // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2015. – T. 43. – №. 2. – C. 415-424.
197. Reed B. R. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease / Reed B. R. et al. // *Brain*. – 2007. – T. 130. – №. 3. – C. 731-739.
198. Revesz T. Pathological findings correlated with magnetic resonance imaging in subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease) / Revesz T. et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1989. – T. 52. – №. 12. – C. 1337-1344.
199. Rossi R. Topographic correspondence between white matter hyperintensities and brain atrophy / Rossi R. et al. // *Journal of neurology*. – 2006. – T. 253. – №. 7. – C. 919-927.
200. Sachdev P. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement / Sachdev P. et al. // *Alzheimer disease and associated disorders*. – 2014. – T. 28. – №. 3. – C. 206.
201. Samuelsson M. Functional outcome in patients with lacunar infarction / Samuelsson M. et al. // *Stroke*. – 1996. – T. 27. – №. 5. – C. 842-846.
202. Scahill R. I. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging / Scahill R. I. et al. // *Archives of neurology*. – 2003. – T. 60. – №. 7. – C. 989-994.
203. Scarpina F. The stroop color and word test / Scarpina F., Tagini S. // *Front Psychol*. 2017. V. 8. P. 1-8.

204. Schmidt P. LST: A lesion segmentation tool for SPM / Schmidt P., Wink L. // Manual/Documentation for version 2.0.15. 2017.
205. Schmidt R. Heterogeneity in age-related white matter changes / Schmidt R. et al. // *Acta neuropathologica*. – 2011. – T. 122. – №. 2. – C. 171-185.
206. Schmidt R. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study / Schmidt R. et al. // *Annals of neurology*. – 2005. – T. 58. – №. 4. – C. 610-616.
207. Schmidt R.. Diffusion-weighted imaging and cognition in the leukoariosis and disability in the elderly study / Schmidt R. et al. // *Stroke*. – 2010. – T. 41. – №. 5. – C. e402-e408.
208. Seeley W. W. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control / Seeley W. W. et al. // *Journal of Neuroscience*. – 2007. – T. 27. – №. 9. – C. 2349-2356.
209. Seo S. W. Cortical thinning in vascular mild cognitive impairment and vascular dementia of subcortical type / Seo S. W. et al. // *Journal of Neuroimaging*. – 2010. – T. 20. – №. 1. – C. 37-45.
210. Shams S. Cerebral microbleeds: different prevalence, topography, and risk factors depending on dementia diagnosis—the Karolinska Imaging Dementia Study / Shams S. et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2015. – T. 36. – №. 4. – C. 661-666.
211. Shim Y. S. Pathological correlates of white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging / Shim Y. S. et al. // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2015. – T. 39. – №. 1-2. – C. 92-104.
212. Smith E. E. Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory / Smith E. E. et al. // *Neurology*. – 2011. – T. 76. – №. 17. – C. 1492-1499.
213. Smith E. E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI / Smith E. E., Beaudin A. E. // *Current opinion in neurology*. – 2018. – T. 31. – №. 1. – C. 36-43.
214. Smith E. E.. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions / Smith E. E. et al. // *The Lancet Neurology*. – 2012. – T. 11. – №. 3. – C. 272-282.

215. Spadone S. Dynamic reorganization of human resting-state networks during visuospatial attention // Spadone S. et al. /Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2015. – C. 201415439.
216. Stroop J. R. Studies of interference in serial verbal reactions / Stroop J. R. //Journal of experimental psychology. – 1935. – T. 18. – №. 6. – C. 643.
217. Stuss D. T. Biological and psychological development of executive functions / Stuss D. T. //Brain and cognition. – 1992. – T. 20. – №. 1. – C. 8-23.
218. Sunderland T. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity / Sunderland T. et al. //Journal of the American Geriatrics Society. – 1989. – T. 37. – №. 8. – C. 725-729.
219. Tanridag O. Aphasia and agraphia in lesions of the posterior internal capsule and putamen / Tanridag O., Kirshner H. S. //Neurology. – 1985. – T. 35. – №. 12. – C. 1797-1797.
220. Tatemichi T. K. Confusion and memory loss from capsular genu infarction A thalamocortical disconnection syndrome? / Tatemichi T. K. et al. //Neurology. – 1992. – T. 42. – №. 10. – C. 1966-1966.
221. Telgte A. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective / Telgte A. et al. //Nature Reviews Neurology. – 2018. – C. 1.
222. Tuladhar A. M. Relationship between white matter hyperintensities, cortical thickness, and cognition / Tuladhar A. M. et al. //Stroke. – 2015. – T. 46. – №. 2. – C. 425-432.
223. Tuladhar A. M. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition / Tuladhar A. M. et al. //NeuroImage: Clinical. – 2015. – T. 7. – C. 518-524.
224. Van Den Heuvel M. P. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity / Van Den Heuvel M. P., Pol H. E. H. //European neuropsychopharmacology. – 2010. – T. 20. – №. 8. – C. 519-534.
225. Vasquez B. P. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: A meta-analysis / Vasquez B. P., Zakzanis K. K. //Journal of neuropsychology. – 2015. – T. 9. – №. 1. – C. 109-136.

226. Venkatraman V. K. Executive control function, brain activation and white matter hyperintensities in older adults / Venkatraman V. K. et al. // *Neuroimage*. – 2010. – T. 49. – №. 4. – C. 3436-3442.
227. Veraart J. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory / Veraart J. et al. // *NeuroImage*. – 2016. – T. 142. – C. 394-406.
228. Vermeer S. E. Silent brain infarcts: a systematic review / Vermeer S. E. et al. // *The Lancet Neurology*. – 2007. – T. 6. – №. 7. – C. 611-619.
229. Vernooij M. W. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds The Rotterdam Scan Study / Vernooij M. W. et al. // *Neurology*. – 2008. – T. 70. – №. 14. – C. 1208-1214.
230. Vincent J. L. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity / Vincent J. L. et al. // *Journal of neurophysiology*. – 2008. – T. 100. – №. 6. – C. 3328-3342.
231. Wager T. D. Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI / Wager T. D. et al. // *Neuroimage*. – 2005. – T. 27. – №. 2. – C. 323-340.
232. Wakefield D. B. White matter hyperintensities predict functional decline in voiding, mobility, and cognition in older adults / Wakefield D. B. et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2010. – T. 58. – №. 2. – C. 275-281.
233. Wardlaw J. M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / Wardlaw J. M. et al. // *The Lancet Neurology*. – 2013. – T. 12. – №. 5. – C. 483-497.
234. Wardlaw J. M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / Wardlaw J. M. et al. // *The Lancet Neurology*. – 2013. – T. 12. – №. 8. – C. 822-838.
235. Waskom M. L. Frontoparietal representations of task context support the flexible control of goal-directed cognition / Waskom M. L. et al. // *Journal of Neuroscience*. – 2014. – T. 34. – №. 32. – C. 10743-10755.
236. Wechsler D. WAIS-IV: Wechsler adult intelligence scale/ Wechsler D. et al. // San Antonio, TX : Pearson, 2008.

237. Weller R. O. White matter changes in dementia: role of impaired drainage of interstitial fluid / Weller R. O. et al. //Brain pathology. – 2015. – T. 25. – №. 1. – C. 63-78.
238. Wen W. Gray matter reduction is correlated with white matter hyperintensity volume: a voxel-based morphometric study in a large epidemiological sample / Wen W. et al. //Neuroimage. – 2006. – T. 29. – №. 4. – C. 1031-1039.
239. Werring D. J. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI / Werring D. J. et al. //Brain. – 2004. – T. 127. – №. 10. – C. 2265-2275.
240. White W.B. Average daily blood pressure, not office blood pressure, is associated with progression of cerebrovascular disease and cognitive decline in older people / White W.B. et al.// Circulation. - 2011. №124. C. 2312-2319.
241. Whitfield-Gabrieli S. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks / Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. //Brain connectivity. – 2012. – T. 2. – №. 3. – C. 125-141.
242. Wirth M. Associations between Alzheimer disease biomarkers, neurodegeneration, and cognition in cognitively normal older people / Wirth M. et al. //JAMA neurology. – 2013. – T. 70. – №. 12. – C. 1512-1519.
243. Wright C. B. White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility / Wright C. B. et al. //Stroke. – 2008. – T. 39. – №. 3. – C. 800-805.
244. Xiong Y. Predictors for cortical gray matter volume in stroke patients with confluent white matter changes / Xiong Y. et al. //Journal of the neurological sciences. – 2014. – T. 338. – №. 1-2. – C. 169-173.
245. Xu Q. Diffusion tensor imaging changes correlate with cognition better than conventional MRI findings in patients with subcortical ischemic vascular disease / Xu Q. et al. //Dementia and geriatric cognitive disorders. – 2010. – T. 30. – №. 4. – C. 317-326.
246. Yakushiji Y. Basal ganglia cerebral microbleeds and global cognitive function: the Kashima Scan Study / Yakushiji Y. et al. //Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2015. – T. 24. – №. 2. – C. 431-439.

247. Yakushiji Y. Topography and associations of perivascular spaces in healthy adults: the Kashima scan study / Yakushiji Y. et al. //Neurology. – 2014. – Т. 83. – №. 23. – С. 2116-2123.
248. Yamamoto Y. Twenty-four–Hour blood pressure and MRI as predictive factors for Different Outcomes in patients with Lacunar Infarct / Yamamoto Y. et al. //Stroke. – 2002. – Т. 33. – №. 1. – С. 297-305.
249. You R. Risk factors for lacunar infarction syndromes / You R. et al. //Neurology. – 1995. – Т. 45. – №. 8. – С. 1483-1487.
250. Zigmond A. S. The hospital anxiety and depression scale / Zigmond A. S., Snaith R. P. //Acta psychiatrica scandinavica. – 1983. – Т. 67. – №. 6. – С. 361-370.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ АВТОРА, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

251. Добрынина, Л.А. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, Л.А. Калашникова, Б.М. Ахметзянов, Е.И. Кремнева, М.В. Кротенкова, Д.Ю. Лагода, М.Р. Забитова, А.А. Поддубская, А.Б. Бердалин // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – Т. 12. – № 4. – С. 5–15.
252. Добрынина, Л.А. Управляющие функции мозга: функциональная МРТ с использованием теста Струпа и теста серийный счет про себя у здоровых добровольцев / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, С.Н. Морозова, Е.И. Кремнева, М.В. Кротенкова, Е.М. Кашина, А.А. Поддубская // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. –2018. –№11. – С. 36-42.
253. Забитова, М.Р. Тканевой активатор плазминогена и МРТ признаки церебральной микроангиопатии / М.Р. Забитова, А.А. Шабалина, Л.А. Добрынина, М.В. Костырева, Б.М. Ахметзянов, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, Гнедовская Е.В., М.В. Кротенкова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. –2018. – Т.12. – №4. – С. 30-36.
254. Мороз, А.А. Наследственная диффузная лэйкоэнцефалопатия со сфероидами ассоциированная с двумя мутациями гена CSFR1: описание семейного

случая / А.А. Мороз, М.Р. Забитова, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, Н.Ю. Абрамычева, Л.А. Добрынина, С.Н. Иллариошкин // *Нервные болезни*. – 2018. – Т. 8, №2. – С. 52-56.

255. Гаджиева, З.Ш. Сосудистые когнитивные нарушения при болезни малых сосудов: нейровизуализационные маркеры / З.Ш. Гаджиева // *Материалы I Международной научной конференции "Доброхотовские чтения"*. – 2016. – С. 72 - 75.

256. 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.

257. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А. Способ определения типов когнитивных расстройств у больных церебральной микроангиопатией. Патент на изобретение. Дата поступления 18.09.2018. Входящий № 054236. Регистрационный № 2018133096.

258. Gadzhieva, Z. Cognitive impairment in cerebral small vessel disease / Z. Gadzhieva et al. // *Neuroradiology*. — 2018. — Vol. 60, no. suppl 2. — P. S496–S496.

259. Gadzhieva, Z. Comparison of brain activation patterns during executive function tasks in healthy elderly. / Z. Gadzhieva et al. // *27th European Stroke Conference, Athens, Greece, April 11-13, 2018*.

260. Gadzhieva, Z. fMRI of healthy elderly during Stroop test and the serial count test: Comparative analysis / Z. Gadzhieva et al. // *Dementia Conference, J Alzheimers Dis Parkinsonism 2018, V.8*.

261. Gadzhieva, Z. Functional connectivity of the normal brain during executive function examination using traditional and new suggested fMRI tasks / Z. Gadzhieva et al. // *Neuroradiology*. — 2018. — Vol. 60, no. suppl 2. — P. S495–S495.

262. Kremneva, E. Assessment of different pathogenetic mechanisms and disease progression in sporadic cerebral small vessel disease patients based on MRI STRIVE criteria / E. Kremneva, B. Akhmetzyanov, Z. Gadzhieva et al. // *Neuroradiology*. — 2018. — Vol. 60, no. suppl 2. — P. S430–S430.

263. Morozova, S. Comparative study of activation during color-word Stroop test and new suggested counting test performance / S. Morozova, E. Kremneva, Z. Gadzhieva et al. // ECR 2018, book of abstracts. — no. 3311GZ, 2018. — P. 533.

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

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

МРТ-стандарты исследования церебральной микроангиопатии при старении и нейродегенерации – «Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration – STRIVE – Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging» (Wardlaw J.M et al., 2013)

Предлагаемые термины и определения нейровизуализационных признаков ЦМА:

1. Недавние малые субкортикальные инфаркты (НМСИ).

Нейровизуализационное подтверждение недавнего малого субкортикального инфаркта в бассейне одной перфорирующей артерии, при наличии симптомов, соответствующих поражению, возникшему в течение последних нескольких недель.

2. Гиперинтенсивность белого вещества – очаги в белом веществе головного

мозга различного размера с измененным сигналом, соответствующим следующим характеристикам: повышенная интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR, часто пониженная интенсивность на T1-взвешенных изображениях, без признаков наличия полости (отличается от сигнала ликвора). Очаги в подкорковом сером веществе и стволе мозга не относятся к данной категории.

3. Лакуны – округлые или овальные полости размером 3-15 мм, наполненные

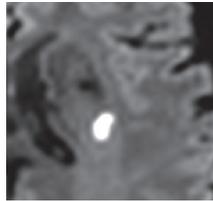
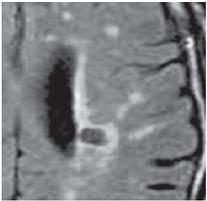
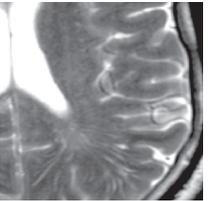
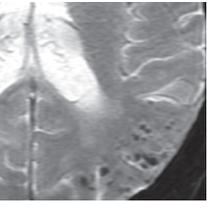
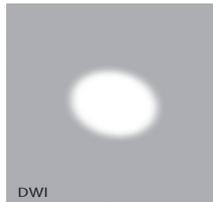
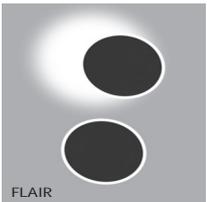
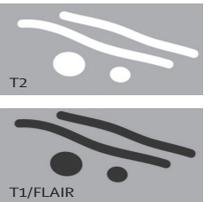
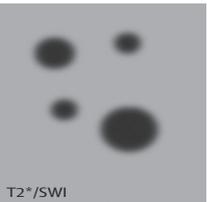
цереброспинальной жидкостью (сигнал близок к сигналу от ликвора), соответствующие ранее произошедшему острому малому глубинному инфаркту мозга или кровоизлиянию в бассейне одной перфорирующей артерии.

4. Периваскулярные пространства – наполненные цереброспинальной жидкостью пространства, идущие по ходу сосудов через серое или белое вещество. Пространства имеют схожий с ликвором сигнал на всех последовательностях. Так как они следуют за кровоснабжающими сосудами, на снимках, параллельных ходу сосудов, они кажутся линейными, а на снимках, перпендикулярных ходу сосудов – круглыми или овальными, менее 3 мм в диаметре.

5. Церебральные микрокровоизлияния – малые зоны округлой формы, размерами от 2-5 мм до 10 мм, с гипоинтенсивным сигналом в режимах градиентное эхо (T2*) и SWI.

6. Атрофия головного мозга – снижение объёма мозга, не связанное с каким-либо определенным макроскопическим фокальным повреждением, таким как травма или инфаркт.

МРТ-признаки ЦМА (STRIVE) (Wardlaw J.M et al., 2013)

	НМСИ	ГИБВ	Лакуны	ПВП	Мкр
Пример изображения					
Схема	 DWI	 FLAIR	 FLAIR	 T2 T1/FLAIR	 T2*/SWI
Обычный диаметр	≤20 мм	вариабельный	3-15 мм	≤2 мм	≤10 мм
Комментарии	Лучше визуализируются на ДВИ	Расположена в белом веществе	Обычно имеют гиперинтенсивный ободок	Чаще линейные без гиперинтенсивного ободка	Определяются на GRE последовательно: круглые или овоидной формы, расплывчатые
ДВИ	↑	↔	↔/(↓)	↔	↔
FLAIR	↑	↑	↓	↓	↔
T2	↑	↑	↑	↑	↔
T1	↓	↔/(↓)	↓	↓	↔
T2* - ВИ GRE	↔	↑	↔ (↓ при кровоизлиянии)	↔	↓↓

↑ – повышенный сигнал

↓ – пониженный сигнал

↔ – изоинтенсивный сигнал

Приложение 3

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) (Zigmond A.S., 1983).

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Выберите ответ, который в наибольшей степени соответствует Вашему самочувствию на прошлой неделе.
Не раздумывайте долго над ответом, ваша первая реакция будет лучшей.

Д	Т		Д	Т	
		Я напряжен, мне не по себе:			Мне кажется, что все делаю очень медленно:
	3	Большую часть времени	3		Почти все время
	2	Много времени	2		Очень часто
	1	Время от времени	1		Иногда
	0	Совсем нет	0		Совсем нет
		То, что приносило удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство:			Я испытываю внутреннее напряжение:
0		Определённо это так	0		Совсем нет
1		Наверное, это так	1		Иногда
2		Лишь в очень малой степени это так	2		Часто
3		Это совсем не так	3		Очень часто
		Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться:			Я не слежу за своей внешностью:
	3	Определённо так и страх очень сильный	3		Определенно это так
	2	Это так, но страх не очень сильный	2		Я не уделяю столько времени, сколько нужно
	1	Иногда, но это меня не беспокоит	1		Возможно, стал меньше уделять времени
	0	Совсем нет	0		Я слежу за собой так же, как и раньше
		Я способен рассмеяться и видеть смешное:			Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться:
0		Определённо это так		3	Определённо это так
1		Наверное, это так		2	Наверное, это так
2		Лишь в очень малой степени это так		1	Лишь в некоторой степени это так
3		Совсем нет		0	Совсем нет
		Беспокойные мысли крутятся в голове:			Я считаю, что мои дела принесут удовлетворение:
	3	Постоянно	0		Точно так же, как и обычно
	2	Большую часть времени	1		Но не в такой степени, как раньше
	1	Время от времени и не так часто	2		Определенно меньше, чем обычно
	0	Только иногда	3		Совсем так не считаю
		Я испытываю бодрость:			У меня бывает внезапное чувство паники:
3		Совсем не испытываю		3	Очень часто
2		Очень редко		2	Довольно часто
1		Иногда		1	Не так уж часто
0		Большую часть времени		0	Совсем нет
		Я легко могу сесть и расслабиться:			Я получаю удовольствие от хорошей книги, радиопередачи или ТВ:
0		Определённо это так	0		Часто
1		Наверное, это так	1		Иногда
2		Не часто	2		Редко
3		Совсем нет	3		Очень редко

Депрессия (Д) ___

Тревога (Т) ___

Приложение 4

Тест заучивания 10 слов (Лурия А.Р., 1969)

Тестовый материал. Примеры слов: Стол, вода, кот, лес, хлеб, брат, гриб, окно, мёд, дом; Дым, сон, шар, пух, звон, куст, час, лёд, ночь, пень; Число, хор, камень, гриб, кино, зонт, море, шмель, лампа, рысь.

Инструкция: «Сейчас я прочту несколько слов. Слушайте внимательно. Когда я окончу читать, сразу же повторите столько слов, сколько запомните. Повторять слова можно в любом порядке».

«Сейчас я снова прочту Вам те же слова, и Вы опять должны повторить их, — и те, которые Вы уже назвали, и те, которые в первый раз пропустили. По рядок слов не важен».

Далее опыт повторяется без инструкций. Перед следующими 3-5 прочтениями экспериментатор просто говорит: «Еще раз». После 5-кратного повторения слов, экспериментатор говорит испытуемому: «Через час Вы эти же слова назовете мне еще раз». На каждом этапе исследования заполняется протокол. Под каждым воспроизведенным словом в строчке, которая соответствует номеру попытки, ставится крестик. Если испытуемый называет «лишнее» слово, оно фиксируется в соответствующей графе. Спустя час испытуемый по просьбе исследователя воспроизводит без предварительного зачитывания запомнившиеся слова, которые фиксируются в протоколе.

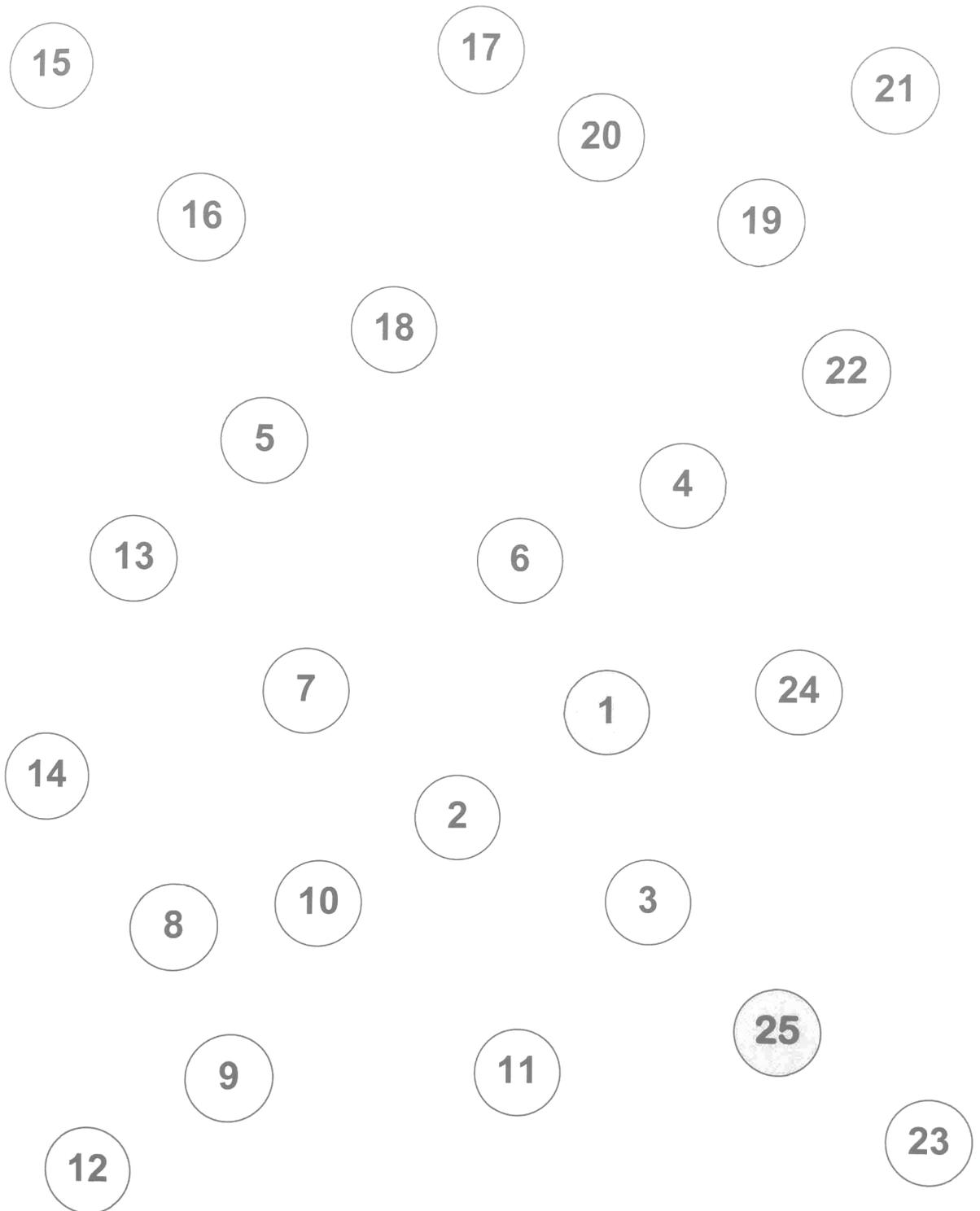
Приложение 5

Тест Струпа (количество ответов за 45 секунд) (Stroop J. R., 1935)

синий зелёный красный жёлтый синий зелёный жёлтый синий красный зелёный
зелёный синий красный жёлтый зелёный красный синий жёлтый зелёный красный
зелёный красный жёлтый зелёный жёлтый синий зелёный жёлтый красный синий
синий зелёный жёлтый красный синий жёлтый красный зелёный жёлтый красный
красный синий зелёный жёлтый синий зелёный красный синий жёлтый зелёный
синий жёлтый зелёный синий красный жёлтый синий зелёный красный жёлтый
красный синий жёлтый красный синий зелёный жёлтый синий жёлтый красный
зелёный жёлтый синий зелёный синий красный жёлтый красный синий зелёный
красный зелёный синий красный жёлтый синий зелёный красный жёлтый синий
зелёный жёлтый красный жёлтый синий зелёный красный жёлтый зелёный красный

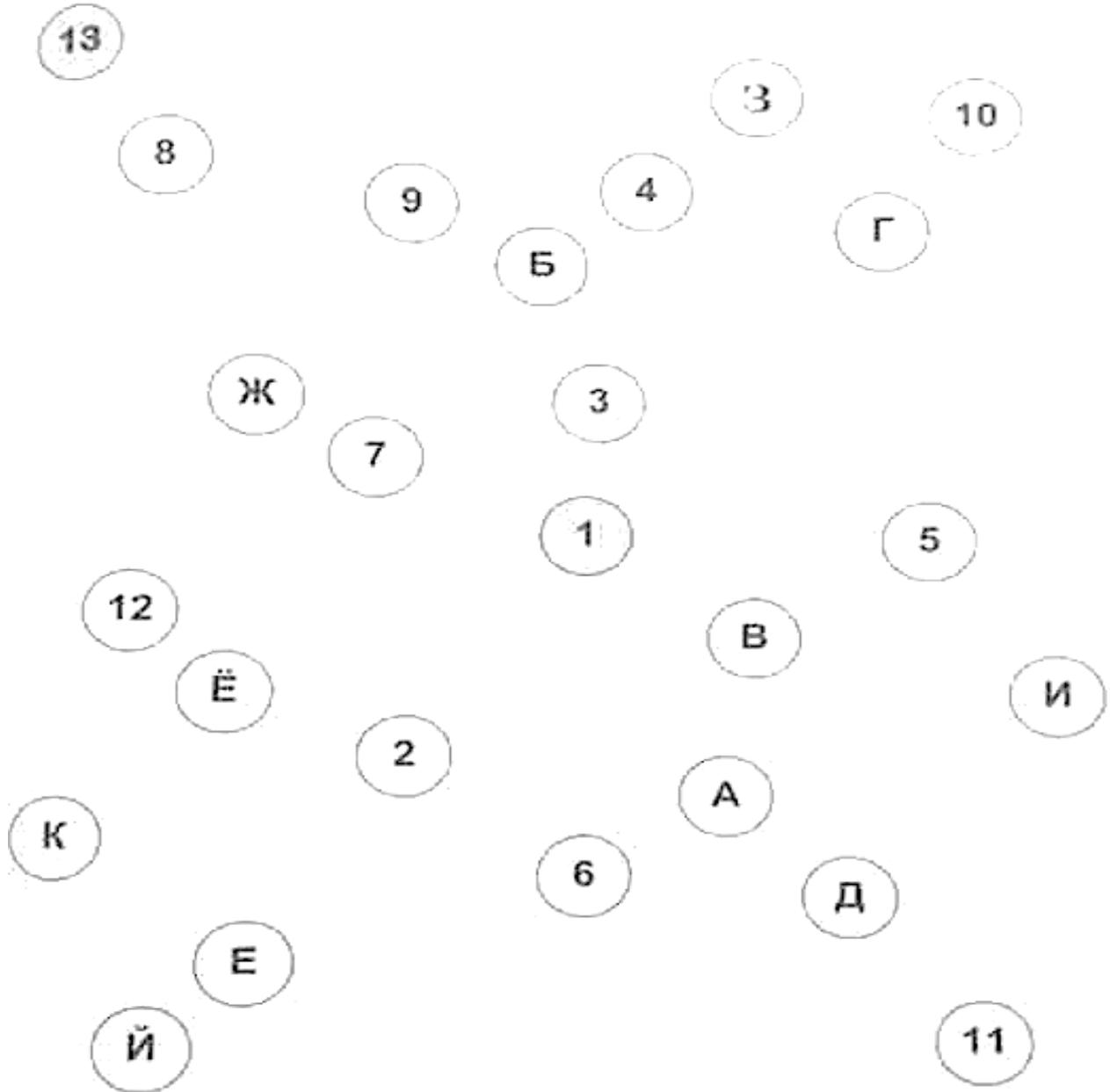
Приложение 6

Trail making test (TMT), часть А (Lezak M.D, 2004)



Приложение 7

Trail making test, часть В (Lezak M.D, 2004)



Приложение 8

фМРТ-тесты:

1. Модифицированный тест Струпа

Модифицированный тест Струпа (прямая интерференция): испытуемым в соответствующие временные промежутки на экране предлагались названия цветов, написанные разным цветом чернил, при несовпадении названия и цвета чернил (не конгруэнтный стимул), испытуемым предлагалось игнорировать надписи, а при совпадении (конгруэнтный стимул) – «отмечать» это про себя словом «да». Время, отводимое на каждое слово, составляло 1,5 сек.

Пример:



2. Тест серийного счета про себя

фМРТ-тест серийного счета про себя является модификацией нейropsychологического теста серийного устного счета, используемого для оценки управляющих функций мозга. В ходе задания после голосовой команды испытуемым предлагалось выстроить про себя числовой ряд от 1 и далее, пропуская числа, кратные трем.