

Связь нарушений кровотока и ликворотока с повреждением стратегических для когнитивных расстройств зон мозга при церебральной микроангиопатии

Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, К.В. Шамтиева, Е.И. Кремнева, Б.М. Ахметзянов, М.М. Цыпуштанова, А.Г. Макарова, В.В. Трубицына, М.В. Кротенкова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Церебральная микроангиопатия (ЦМА), или болезнь мелких сосудов, ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является главной причиной сосудистых и смешанных с дегенерацией когнитивных расстройств (КР). Установленные нами ранее микроструктурные предикторы КР (аксиальная диффузия в перивентрикулярном неизменённом белом веществе задних отделов левой лобной доли, среднем отделе правой поясной извилины и заднесреднем отделе мозолистого тела) позволяют рассчитывать интегративный показатель, превышение порогового значения которого указывает на наличие КР. Возможность использования этого показателя в диагностике КР при ЦМА может быть подтверждена участием ведущих механизмов ЦМА в повреждении стратегических для КР зон мозга.

Цель работы — уточнить связь установленных микроструктурных предикторов КР при ЦМА с МРТ-показателями, соответствующими основным механизмам ЦМА.

Материалы и методы. Пациентам ($n = 74$; из них 48 женщин, средний возраст $60,6 \pm 6,9$ года) с ЦМА и КР разной тяжести были проведены фазово-контрастная МРТ и повоксельная МРТ-морфометрия (3 Тл) с оценкой показателей артериального и венозного кровотока, ликворотока, атрофии.

Результаты. Установленные микроструктурные предикторы КР имеют взаимосвязи с показателями артериального и венозного кровотока и атрофии. Модели линейной регрессии позволяют прогнозировать значения предикторов КР при ЦМА на основании повышения индекса артериальной пульсации, ликворотока на уровне водопровода, площади водопровода и объёма боковых желудочков при снижении кровотока в верхнем сагиттальном синусе и общего артериального кровотока.

Заключение. Возможность расчёта значений микроструктурных предикторов КР по МРТ-показателям основных механизмов ЦМА указывает на правомерность использования интегративного показателя микроструктурных предикторов КР в качестве инструмента диагностики КР при ЦМА.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия; болезнь мелких сосудов; фазово-контрастная МРТ; ликвороток; кровоток; когнитивные расстройства; диагностические маркеры

Благодарность. Авторы выражают благодарность Olivier Baledent (University of Picardie Jules Verne, France) за предоставленное программное обеспечение (BioFlow Image) и консультативную помощь в постпроцессинге полученных данных при фазово-контрастной МРТ пациентов с ЦМА.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00183; <https://rscf.ru/project/22-15-00183>.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: dobrla@mail.ru. Добрынина Л.А.

Для цитирования: Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К.В., Кремнева Е.И., Ахметзянов Б.М., Цыпуштанова М.М., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Кротенкова М.В. Связь нарушений кровотока и ликворотока с повреждением стратегических для когнитивных расстройств зон мозга при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(2): 25–35.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.3>

Поступила 12.05.2022 / Одобрена после рецензирования 20.05.2022 / Принята в печать 23.05.2022

Relations of impaired blood flow and cerebrospinal fluid flow with damage of strategic for cognitive impairment brain regions in cerebral small vessel disease

Larisa A. Dobrynina, Zukhra Sh. Gadzhieva, Kamila V. Shamtieva, Elena I. Kremneva, Bulat M. Akhmetzyanov, Maria M. Tsypushtanova, Angelina G. Makarova, Viktoria V. Trubitsyna, Marina V. Krotchenkova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Cerebral small vessel disease (CSVD), associated with age and vascular risk factors, as well as the main cause of vascular and degenerative mixed cognitive impairment (CI). Previously established microstructural predictors of CI (axial diffusion in normal-appearing periventricular white matter of the posterior left frontal lobe, the right midcingulate cortex, and the middle posterior part of the corpus callosum) can be used to calculate an integrative factor, exceeding the threshold value for which indicates the presence of CI. The use of this factor in the diagnosis of CI in CSVD is supported by the fact that leading mechanisms of CSVD are involved in the damage to areas of the brain that are strategic for CI.

The aim of this study was to clarify the link between the known microstructural predictors of CI in CSVD and MRI findings that correspond to the main mechanisms of CSVD.

Materials and methods. Patients ($n = 74$; including 48 women; average age 60.6 ± 6.9 years) with CSVD and CI of varying severity underwent phase-contrast MRI and voxel-based morphometry (3T) to assess arterial, venous and CSF flow, as well as atrophy.

Results. The established microstructural predictors of CI correlated with measures of arterial and venous blood flow, as well as atrophy. Linear regression models allow us to estimate cognitive impairment (CI) predictors in cerebral small vessel disease (CSVD), based on increased arterial velocity pulse index, CSF flow at the level of the cerebral aqueduct, cerebral aqueduct area and lateral ventricles volume, when there is reduced blood flow in the superior sagittal sinus and the overall arterial blood flow.

Conclusion. The ability to calculate microstructural predictors of CI due to CSVD, based on MRI findings, indicates the validity of using an integrative measure of microstructural predictors of CI as a diagnostic tool of CI in CSVD.

Keywords: cerebral small vessel disease; phase-contrast MRI; cerebrospinal fluid flow; blood flow; cognitive impairment; diagnostic markers

Acknowledgements. The authors are grateful to Olivier Baledent (University of Picardie Jules Verne, France) for providing the software (BioFlow Image) and consulting assistance in post-processing of the data obtained from phase-contrast MRI of patients with CSVD.

Source of funding. The study was performed with the support of Russian Research Fund grant No. 22-15-00183; <https://rscf.ru/project/22-15-00183>.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: dobrla@mail.ru. Dobrynina L.A.

For citation: Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Shamtieva K.V., Kremneva E.I., Akhmetzyanov B.M., Tsypushtanova M.M., Makarova A.G., Trubitsyna V.V., Krotchenkova M.V. [Relations of impaired blood flow and cerebrospinal fluid flow with damage of strategic for cognitive impairment brain regions in cerebral small vessel disease]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2022; 16(2): 25–35. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.3>

Received 12.05.2022 / Approved after peer review 20.05.2022 / Accepted 23.05.2022

Введение

Церебральная микроангиопатия (ЦМА)/болезнь мелких сосудов, ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является главной причиной сосудистых и смешанных с дегенерацией когнитивных расстройств (КР) [1–6]. Диагностика ЦМА основывается на наличии МРТ-признаков поражения вещества головного мозга — острых и подострых малых субкортикальных инфарктов, гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ), лакун, расширенных периваскулярных пространств, микрокровоизлияний и атрофии, не связанной с очаговым поражением (STRIVE, 2013) [7]. Ишемия вследствие прогрессирующего артериолосклероза является ведущим механизмом развития КР, а также ГИБВ на МРТ-снимках в режиме T2/FLAIR [7–10]. Однако в значительном числе

случаев выраженность поражения белого вещества не совпадает с тяжестью КР [11, 12]. Кроме того, медленный темп нарастания КР и ГИБВ не позволяют использовать МРТ-изменения и оценку нейропсихологического статуса для динамического наблюдения за пациентами [13–15]. В связи с этим поиск инструментальных эквивалентов КР является крайне важной задачей как для клинических исследований, так и для реальной практики наблюдения за пациентами.

Диффузионно-тензорная МРТ оценки визуально неизменённого белого вещества (НИБВ) показала значимые преимущества над макроструктурными МРТ-признаками ЦМА в характеристике тяжести заболевания [11, 12]. Установлена связь показателей диффузионно-тензорной МРТ с поражением определённых доменов когнитивных функ-

ций, значениями Монреальской шкалы оценки когнитивных функций [16–19].

Данные об использовании микроструктурных изменений в мозге в качестве эквивалента КР при ЦМА пока крайне ограничены. Установлена возможность оценки нарастания тяжести КР при динамическом наблюдении пациентов по коэффициенту суррогатной меры тяжести ЦМА на основе автоматической сегментации диффузионно-тензорной МРТ [20, 21]. Ранее нами для поиска микроструктурных эквивалентов тяжести КР был использован анализ значений разных метрик диффузионно-тензорной МРТ в стратегических для КР зонах мозга [22, 23]. Выбор областей исследования основывался на подтверждении их значения для КР при клинических и морфологических исследованиях ЦМА и особенностях кровоснабжения белого вещества [24, 25]. Проведённое исследование позволило установить микроструктурные предикторы КР при ЦМА — аксиальную диффузию в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли, в среднем отделе правой поясной извилины и в заднесреднем отделе мозолистого тела и пороговое значение рассчитываемого по их значениям интегративного показателя тяжести КР при ЦМА [22, 23]. Доступность данного инструмента оценки тяжести КР является крайне важной как для клинических исследований, так и для реальной клинической практики наблюдения за пациентами.

Настоящее исследование направлено на уточнение возможности использования установленных микроструктурных предикторов ЦМА и рассчитываемого на их основе интегративного показателя для диагностики КР. Подтверждением этого может быть участие в повреждении стратегических для КР зон мозга основных патогенетических механизмов развития ЦМА — изменений артериального и венозного кровотока, жёсткости артерий, ликворотока, атрофии. Значение нарушений данных процессов в развитии ЦМА было многократно подтверждено морфологическими [26, 27], экспериментальными [28, 29] и МРТ-исследованиями [3, 22, 30–32].

Цель работы — уточнить связь установленных микроструктурных предикторов КР при ЦМА с МРТ-показателями, соответствующими основным механизмам ЦМА.

Материалы и методы

В исследование включены 74 пациента в возрасте 46–70 лет с ЦМА, диагностированной в соответствии с МРТ-критериями STRIVE [7], и с когнитивными жалобами. Пациенты с ГИБВ стадии Fazecas I включались в исследование при наличии артериальной гипертензии (АГ) 2 и 3 степени и/или ≥ 1 лакунарного инфаркта.

Критерии невключения в исследование:

- тяжёлая деменция [33, 34];
- изолированные амнестические КР вследствие вероятной болезни Альцгеймера по критериям NIA-AA [35, 36];
- пациенты с малыми подкорковыми инфарктами/лакунами давностью < 3 мес;
- ЦМА вследствие другой самостоятельной причины (генетическая, воспалительная, тромбофилическая, тяжёлая мигрень в анамнезе);
- атеросклеротический стеноз экстра- или интракраниальных артерий > 50%;

- тяжёлая соматическая патология — кардиальная (фракция выброса < 50%), эндокринная (сахарный диабет 1-го или 2-го типа с тяжёлыми сосудистыми осложнениями), декомпенсация заболеваний щитовидной железы, болезни почек (хроническая почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин);
- неконтролируемая АГ [37];
- противопоказания к МРТ-исследованию.

Группу контроля составили добровольцы, сопоставимые по возрасту и полу, без МРТ-признаков поражения головного мозга и когнитивных жалоб.

В соответствии с вышеуказанными критериями в исследование включены 74 пациента (из них 48 женщин; средний возраст $60,7 \pm 6,9$ года) и 18 добровольцев (из них 12 женщин; средний возраст $57,8 \pm 5,9$ года). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 2-3/16 от 27.01.2016). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

У всех участников исследования оценивали наличие классических сосудистых факторов риска: АГ, гиперхолестеринемии, ожирения, сахарного диабета 2-го типа и курения.

Включённые в исследование пациенты с ЦМА и здоровые добровольцы были правшами. Тяжесть КР определяли по Монреальской шкале оценки когнитивных функций [33] и независимости в повседневной жизни [34]:

- ≥ 26 баллов и когнитивные жалобы — субъективные КР;
- < 26 баллов и независимость — умеренные КР;
- < 26 баллов и зависимость — деменция.

МРТ-исследование головного мозга проводили на магнитно-резонансном томографе «Siemens MAGNETOM Verio 3.0 Тл» («Siemens Medical Systems»). Стандартная МРТ включала режимы, необходимые для оценки МРТ-признаков ЦМА в соответствии с критериями STRIVE [7]:

- T2-взвешенные изображения (время повторения (time repetition, TR) 4000 мс; время эхо (time echo, TE) 118 мс, толщина среза 5 мм, межсрезовый интервал 1,5 мм; продолжительность 2 мин 2 с);
- 3D-FLAIR с изотропным вокселем ($1 \times 1 \times 1$ мм) в сагиттальной проекции с последующей реконструкцией изображений во всех 3 плоскостях (TR 6000 мс; TE 395 мс; продолжительность 7 мин 12 с);
- 3D-T1-MPR в сагиттальной проекции для получения изотропных анатомических данных (TR 1900 мс; TE 2,5 мс; толщина среза 1 мм; межсрезовый интервал 1 мм; продолжительность 4 мин 16 с);
- диффузионно-взвешенные изображения в аксиальной проекции (TR 6600 мс; TE 100 мс; 25 срезов; толщина среза 4 мм; 2 b-фактора = 0 и 1000 с/мм²; 3 направления диффузии; продолжительность 2 мин 4 с);
- 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; толщина среза 1,2 мм; продолжительность 8 мин 12 с).

Фазово-контрастная МРТ использовалась для оценки кровотока, ликворотока и площади водопровода [31, 32, 38–40]. Сбор данных проводился синхронно с сердечным циклом при использовании датчика периферического пульса. Сердечный цикл охватывался за 32 кадра. Пара-

метры сканирования: TR 28,7 мс, TE 8 мс, толщина среза 5 мм; поле обзора 101 × 135 мм; матрица 256 × 192 пикселей; число возбуждений 1; значение скорости кодирования для ликвотока — 5–20 см/с, для кровотока — 60–80 см/с. Плоскость среза была ориентирована строго перпендикулярно направлению кровотока во внутренних сонных и позвоночных артериях, направлению тока цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на уровне водопровода мозга, а также перпендикулярно кровотоку в прямом и верхнем сагиттальном синусах. Изображения обрабатывали с помощью программы «Bio Flow Image» («Flow Analysis Software»; <http://tidam.fr>), позволяющей сегментировать и количественно оценивать кровотоки и ликворотоки.

Рассчитывали следующие параметры:

- общий артериальный кровоток во внутренних сонных и позвоночных артериях, мл/мин;
- кровотока по верхнему сагиттальному синусу, мл/мин;
- кровотока по прямому синусу, мл/мин;
- ликворотока на уровне водопровода, мм³/с;
- индекс артериальной пульсации по формуле: $P_i = (V_{max} - V_{min})/V_{mean}$, где V_{max} , V_{min} , V_{mean} — максимальное, минимальное, среднее значения артериального кровотока в течение сердечного цикла соответственно;
- площадь водопровода мозга, мм².

Повоксельную МРТ-морфометрию [41] использовали для расчёта объёмов мозга, ЦСЖ, белого и серого вещества, боковых желудочков.

Процедура обработки T1-взвешенных изображений с помощью пакета SPM 12¹ на базе программы «MATLAB R2016a (9.0.0.341360)» включала предварительную корегистрацию изображений с 3D-FLAIR-изображениями, сегментацию структурных изображений на серое, белое вещество и ЦСЖ с последующей коррекцией изображений серого и белого вещества с учётом 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 объёмов между группами и сглаживанием индивидуальных файлов серого и белого вещества. Общий объём серого вещества и пространства ЦСЖ рассчитывали при помощи скрипта на базе «MATLAB R2016a (9.0.0.341360)» с использованием утилиты `get_totals Ged Ridgway`². Для расчёта объёма ГИБВ 3D-FLAIR-изображения приводили к единому стереотаксическому пространству MNI в программе «SPM12»³. Далее последовательно сегментировали ГИБВ в программе «LST» [42], проверяли правильность сегментации и при необходимости корректировали её вручную в программе «ITK-SNAP»⁴, после чего в этой же программе рассчитывали объём ГИБВ всего головного мозга. Полученные данные сохраняли в качестве бинарной маски, с учётом которой в последующем создавалась маска НИБВ.

¹ URL: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>

² URL: http://www0.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/get_totals.m

³ URL: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

⁴ URL: <http://itksnap.org>

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения «IBM SPSS v. 23.0» и «R v. 3.4.3». Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для количественных переменных — среднее и стандартное отклонение. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Качественные показатели по уровням группирующих переменных оценивали при помощи критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Значения количественных показателей сравнивали при помощи t -критерия Стьюдента. Для оценки взаимосвязи количественных показателей использовали корреляционный анализ Пирсона. Для уточнения связи многих признаков применяли метод многофакторного статистического анализа — линейный регрессионный анализ.

Результаты

Характеристика исследуемых пациентов с ЦМА и контроля представлена в табл. 1. Сопоставление факторов сосудистого риска пациентов ЦМА и контроля показало их различия только в отношении более тяжёлого течения АГ у первых. Структура КР была представлена деменцией — у 12 (16,2%), умеренные КР — у 33 (44,6%) и субъективные КР — у 29 (39,2%) пациентов. Облигатным МРТ-признаком была ГИБВ, у большинства (74,4%) стадии Fazekas 2 и 3 и расширенные периваскулярные пространства. Данные признаки в большинстве случаев комбинировались с другими МРТ-признаками ЦМА.

Ранее нами на данной группе пациентов оценка показателей диффузионно-тензорной МРТ в областях интереса позволила установить микроструктурные предикторы КР — аксиальную диффузию в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли, в среднем отделе правой поясной извилины и в заднесреднем отделе мозолистого тела [22, 23].

Для уточнения ведущих условий микроструктурного повреждения областей, прогнозирующих развитие КР, были оценены МРТ-показатели, отражающие основные звенья патогенеза ЦМА — артериальный и венозный кровотоки, ликворотоки и атрофию мозга (табл. 2), и рассчитана их связь со значениями микроструктурных предикторов КР (табл. 3).

Аксиальная диффузия в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли и заднесреднем отделе мозолистого тела имела статистически значимые прямые взаимосвязи с индексом артериальной пульсации, объёмом боковых желудочков, обратную — с общим артериальным кровотоком, кровотоком по прямому и верхнему сагиттальным синусам, общим объёмом серого вещества и отношением общего объёма серого вещества к общему объёму мозга; аксиальная диффузия в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли и среднем отделе правой поясной извилины имела прямую связь с ликворотоком на уровне водопровода и площадью водопровода мозга; все установленные микроструктурные предикторы — прямую связь с общим объёмом ЦСЖ.

Полученные взаимосвязи указывали на патогенетическую связь нарушений кровотока, ликворотока и атрофии с микроструктурным повреждением данных областей иссле-

Таблица 1. Характеристика пациентов с ЦМА и группы контроля, *n* (%)Table 1. Characteristics of patients with CSVD and the control group, *n* (%)

Показатель Parameter	ЦМА (<i>n</i> = 74) CSVD (<i>n</i> = 74)	Контроль (<i>n</i> = 18) Control (<i>n</i> = 18)	<i>p</i>
Пол женский Gender female	48 (64,8)	12 (66,6)	0,559
Возраст, годы (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Age, years (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	60,7 ± 6,9	57,8 ± 5,9	0,084
Образование, годы (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Education, years (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	14,3 ± 2,4	15,7 ± 2,2	0,136
АГ Arterial hypertension	60 (81,1)	7 (38,9)	< 0,001
Степень АГ Arterial hypertension grade			
1	7 (9,5)	4 (22,2)	
2	12 (16,2)	2 (11,1)	
3	41 (55,4)	1 (5,6)	
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus	16 (21,6)	0	0,065
Гиперхолестеринемия (общий холестерин > 6,2 ммоль/л или приём статинов) Hypercholesterolemia (total cholesterol > 6.2 mmol/L or statin therapy)	34 (45,9)	6 (33,3)	0,128
Курение Smoking	21 (28,4)	6 (33,3)	0,559
Ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м ²) Obesity (body mass index > 30 kg/m ²)	27 (36,5)	1 (5,6)	0,354
КР CI	74 (100%)	–	
субъективные КР subjective CI	29 (39,2)		
умеренные КР mild CI	33 (44,6)		
деменция dementia	12 (16,2)		
ГИБВ, шкала Fazekas WMH, Fazekas scale	74 (100)	–	
стадия 1 stage 1	19 (25,6)		
стадия 2 stage 2	23 (31,1)		
стадия 3 stage 3	32 (43,3)		
Объём ГИБВ, см ³ White matter hyperintensity volume, cm ³	22,963 ± 13,6		
Лакуны Lacunes	48,6	–	
Микрокровоизлияния Microbleeds	28 (37,8)	–	
Расширенные периваскулярные пространства Dilated perivascular spaces	74 (100)	–	

Таблица 2. МРТ-показатели кровотока, ликворотока и атрофии при ЦМА и в группе контроля ($M \pm SD$)Table 2. MRI findings of blood and CSF flow and atrophy in patients with CSVD and in the control group ($M \pm SD$)

Показатель Parameter	ЦМА ($n = 74$) CSVD ($n = 74$)	Контроль ($n = 18$) Control ($n = 18$)	p
Общий артериальный кровоток, мл/мин Total arterial blood flow, ml/min	506,86 \pm 128,25	566,22 \pm 127,8	0,144
Кровоток по прямому синусу, мл/мин Straight sinus venous blood flow, ml/min	86,15 \pm 23,29	99,39 \pm 18,93	0,046
Кровоток по верхнему сагитальному синусу, мл/мин Blood flow in the superior sagittal sinus, ml/min	241,85 \pm 59,95	285,94 \pm 62,21	0,038
Индекс артериальной пульсации Arterial pulsatility index	1,12 \pm 0,29	1,05 \pm 0,23	0,351
Ликвороток на уровне водопровода, мм ³ /с Aqueduct cerebrospinal fluid flow, mm ³ /sec	74,16 \pm 65,97	47,76 \pm 19,46	0,011
Площадь водопровода мозга, мм ² Surface area aqueduct, mm ²	8,18 \pm 3,28	6,47 \pm 1,09	0,093
Общий объём мозга, см ³ Total brain volume, cm ³	1009,91 \pm 113,57	1102,74 \pm 68,59	0,001
Объём боковых желудочков, см ³ Lateral ventricular volume, cm ³	39,92 \pm 24,64	19,79 \pm 9,42	0,001
Общий объём ЦСЖ, см ³ Total CSF volume, cm ³	497,01 \pm 112,93	390,32 \pm 82,15	0,001
Общий объём белого вещества, см ³ Total volume of white matter, cm ³	450,30 \pm 59,79	465,86 \pm 43,43	0,299
Общий объём серого вещества, см ³ Total volume of grey matter, cm ³	559,61 \pm 74,09	636,88 \pm 43,19	< 0,001
Общий объём белого вещества/общий объём мозга Total volume of white matter/total brain volume	0,446 \pm 0,037	0,422 \pm 0,024	0,009
Общий объём серого вещества/общий объём мозга Total volume of grey matter/total brain volume	0,554 \pm 0,037	0,577 \pm 0,024	0,009

дования и обосновывали уточнение наиболее важных условий их реализации. Для уточнения одновременных связей всех исследуемых МРТ-показателей кровотока, ликворотока и атрофии с микроструктурными предикторами был использован множественный линейный регрессионный анализ (табл. 4).

Нами получены модели, установившие приоритетное значение для формирования микроструктурных предикторов КР:

- аксиальной диффузии в заднесреднем отделе мозолистого тела — индекс артериальной пульсации и кровотока по верхнему сагитальному синусу ($R^2 = 0,454$);
- аксиальной диффузии в среднем отделе правой поясной извины — кровоток по верхнему сагитальному синусу и площадь водопровода мозга ($R^2 = 0,449$);
- аксиальной диффузии в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли — объём боковых желудочков, общий артериальный кровоток, ликвороток на уровне водопровода ($R^2 = 0,69$).

Обсуждение

Проведённое нами ранее на данной группе пациентов исследование с оценкой показателей диффузионно-тензорной МРТ в областях интереса стратегически значимых для развития КР позволило установить микроструктурные предикторы КР — аксиальную диффузию в перивентрикуляр-

ном НИБВ задних отделов левой лобной доли, в среднем отделе правой поясной извины и в заднесреднем отделе мозолистого тела, а моделирование на основе полученных данных дало возможность вывести расчетный интегративный показатель, соответствующий тяжести КР [22, 23]. Настоящее исследование показало значение в формировании микроструктурных предикторов КР изменений в основных механизмах ЦМА и подтвердило правомерность использования интегративного показателя микроструктурных предикторов КР в качестве инструмента диагностики КР при ЦМА.

Поскольку установленные микроструктурные предикторы КР относятся к одной модальности — аксиальной диффузии, характеризующей степень аксонального повреждения мозга [43, 44], можно сделать заключение об облигатности данных процессов для развития КР при ЦМА. Связанная с аксональным повреждением атрофия является одним из МРТ-признаков ЦМА. При этом она рассматривается не только как следствие ишемии, обусловленной артериоло-склерозом, но и как частая коморбидность ЦМА с болезнью Альцгеймера и другими нейродегенерациями [26, 27].

Мы обратили внимание на расположение предикторов в анатомической близости друг к другу и дну бокового желудочка. Это позволило предположить, что ведущее значение в аксональном повреждении зон предикторов КР имеет

Таблица 3. Взаимосвязи микроструктурных предикторов КР с показателями кровотока, ликворотока и атрофии (коэффициенты корреляций)
Table 3. Correlation between microstructural predictors of CI and blood flow, CSF flow and atrophy parameters (correlation coefficients)

Показатель Parameter	Аксиальная диффузия Axial diffusion		
	в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли in the periventricular normal- appearing white matter of the left posterior frontal lobe	в заднесреднем отделе мозолистого тела in the middle posterior corpus callosum	в среднем отделе правой попяной извилины in the right midcingulate cortex
Общий артериальный кровоток Total arterial blood flow	-0,451**	-0,406**	0,152
Кровоток по прямому синусу Straight sinus venous blood flow	-0,461**	-0,371**	0,222
Кровоток по верхнему сагитальному синусу Blood flow in the superior sagittal sinus	-0,317**	-0,415**	0,218
Индекс артериальной пульсации Arterial pulsatility index	0,313*	0,406**	0,030
Ликвороток на уровне водопровода Aqueduct cerebrospinal fluid flow	0,269*	0,073	0,234*
Площадь водопровода мозга Surface area aqueduct	0,237*	0,200	0,328**
Общий объём мозга Total brain volume	-0,189	-0,167	0,020
Объём боковых желудочков Lateral ventricular volume	0,580**	0,377**	0,135
Общий объём ЦСЖ Total CSF volume	0,570**	0,308**	0,221*
Общий объём белого вещества Total volume of white matter	0,013	-0,026	0,089
Общий объём серого вещества Total volume of grey matter	-0,294*	-0,230*	-0,038
Общий объём белого вещества/общий объём мозга Total volume of white matter/total brain volume	0,285	0,173	0,132
Общий объём серого вещества/общий объём мозг Total volume of grey matter/total brain volume	-0,285*	-0,173	-0,132

Примечание / Note. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

трансэндимарный выход ЦСЖ. Значение данного механизма в развитии ЦМА и формировании ГИБВ поддерживается многими исследователями [30, 45–47]. Нейропатологические исследования Y.S. Shim и соавт. (2015) показали, что повреждение внутренней стенки боковых желудочков и нейрофибрилярные клубки способны прогнозировать выраженность перивентрикулярной ГИБВ [45].

Наиболее вероятно, что трансудация ЦСЖ запускает процесс аксонального повреждения, подобно хорошо изученному при отеке мозга. Последнее представляет собой континуум аноксически-гипоксического повреждения, онкотической и проапоптической гибели миелинизированных аксонов, олигодендроцитов и астроцитов [48, 49]. Наиболее вероятно, что трансудация ЦСЖ является следствием повышения её давления, в том числе внутрижелудочкового, в определённые фазы сердечного цикла у пациентов ЦМА. Ранее нами на этой же группе пациентов было установлено значение в развитии у них КР повышений

индекса артериальной пульсации, свидетельствующего о снижении их комплаенса и ликворотока на уровне водопровода, указывающего на компенсаторное движение тока ЦСЖ, которое сопутствует сниженному комплаенсу сосудов мозга [31].

Установленная в ранних исследованиях связь данных показателей с ГИБВ, снижением кровотока в артериях и венах, а ликворотока на уровне водопровода — с площадью водопровода и объёмом боковых желудочков позволила сделать заключение о взаимобусловленности изменений кровотока и тока ЦСЖ, когда в условиях уменьшения артериального пульсового объёма и венозной гипертензии происходит затруднение движения ЦСЖ и повышение её давления в определённые фазы сердечного цикла по отношению к пиковой артериальной нагрузке, что может влиять на формирование атрофии и ГИБВ [31]. Для уточнения значения данного механизма в повреждении выделенных зон исследования были изучены корреляции микроструктурных пре-

Таблица 4. Связь МРТ-показателей кровотока, ликворотока и атрофии с микроструктурными предикторами КР (множественный линейный регрессионный анализ)

Table 4. Link between MRI parameters of blood flow, CSF flow and atrophy, and microstructural predictors of CI (multiple linear regression analysis)

Показатель Parameter	B	p	R ²
Аксиальная диффузия в заднесреднем отделе мозолистого тела Axial diffusion in the middle posterior corpus callosum			0,454
индекс артериальной пульсации arterial velocity pulse index	$2,8 \times 10^{-4}$	0,025	
кровоток по верхнему сагиттальному синусу, мл/мин blood flow in the superior sagittal sinus, ml/min	$-1,4 \times 10^{-6}$	0,034	
константа constant	0,001	< 0,001	
Аксиальная диффузия в среднем отделе правой поясной извилины Axial diffusion in the right middle cingulate gyrus			0,449
кровоток по верхнему сагиттальному синусу, мл/мин blood flow in the superior sagittal sinus, ml/min	$1,5 \times 10^{-6}$	0,002	
площадь водопровода мозга, мм ² area of cerebral aqueduct, mm ²	$2,4 \times 10^{-5}$	0,008	
константа constant	0,001	< 0,001	
Аксиальная диффузия в перивентрикулярном неизменённом белом веществе задних отделов левой лобной доли Axial diffusion in the periventricular normal-appearing white mater of the left posterior frontal lobe			0,690
объём боковых желудочков, см ³ lateral ventricular volume, cm ³	$7,8 \times 10^{-6}$	< 0,001	
общий артериальный кровоток, мл/мин total arterial blood flow, ml/min	$-5,9 \times 10^{-7}$	0,005	
ликвороток на уровне водопровода, мм ³ /с CSF flow at the level of the cerebral aqueduct, mm ³ /sec	$-1,1 \times 10^{-6}$	0,040	
константа constant	0,002	< 0,001	

дикторов КР с показателями кровотока и тока ЦСЖ, различными показателями атрофии. Получены доказательства прямых корреляционных связей аксиальной диффузии в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли и заднесреднем отделе мозолистого тела с индексом артериальной пульсации, объёмом ГИБВ, её обратных связей — с общим артериальным кровотоком, кровотоком по прямому и верхнему сагиттальному синусу, прямых корреляционных связей аксиальной диффузии в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли и среднем отделе правой поясной извилины — с ликворотоком на уровне водопровода. Полученные взаимосвязи подтвердили ранее установленные условия развития КР у пациентов с ЦМА — дисбаланс кровотока и тока ЦСЖ. Подтверждением роли данного механизма в развитии аксональной дегенерации могут служить полученные связи аксиальной диффузии с объёмом боковых желудочков, площадью водопровода мозга, а не с объёмом всего мозга, его белого вещества и их нормализованного коэффициента WM/TV. Повышение аксиальной диффузии в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли и заднесреднем отделе мозолистого тела имело прямую корреляцию с объёмом серого вещества и его нормализованным коэффициентом GM/TV, что в соответствии с предполагаемыми

механизмами может быть обусловлено гибелью нейронов в условиях повышения давления ЦСЖ и отёка коры вследствие её особой чувствительности [48, 49]. Данные предположения косвенно подтверждаются выявленной связью аксиальной диффузии всех трёх выделенных стратегических зон для КР с объёмом ЦСЖ и результатами исследований об особой роли нарушений циркуляции ЦСЖ в развитии КР и дегенерации [50, 51]. Предположения совпадают с заключениями других исследований о значении в поражении мозолистого тела и перивентрикулярного белого вещества механизмов, отличных от поражения глубокого белого вещества [47, 52, 53], связи перивентрикулярной ГИБВ с дегенеративными процессами — повышением амилоида [54] и выраженностью нейрофибрилярных клубков [45]. Закономерности, наблюдаемые при корреляциях установленных микроструктурных предикторов с показателями кровотока, ликворотока и атрофии, просматривались и на полученных моделях множественной линейной регрессии. Обязательным для микроструктурного аксонального повреждения в стратегических зонах предикторов КР было снижение комплаенса сосудов. Последнее подтверждалось повышением индекса артериальной пульсации, давления в верхнем сагиттальном синусе и неизбежным для этих изменений увеличением ликворотока на уровне водопрово-

да и объёма боковых желудочков. Последние два признака характеризовали модель микроструктурного аксиального предиктора в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной области, которая также включала снижение общего артериального кровотока. Поскольку модель для данного микроструктурного предиктора имела самую высокую значимость ($R^2 = 0,69$) и данная зона среди других установленных микроструктурных предикторов наиболее отдалена от боковых желудочков, можно предполагать, что вовлечение данной зоны является наиболее отдалённой точкой дисбаланса между кровотоком и ликворотоком, когда истощённость комплаенса сосудов и их неспособность компенсировать повышения ликворного давления в пиковые фазы сердечного цикла приводит не только к атрофии, но и, возможно, к компенсаторному снижению артериального кровотока по крупным сосудам.

Безусловно, снижение кровотока в крупных артериях является многофакторным процессом, связанным в том числе с прогрессирующим артериолосклерозом и гибелью белого

вещества. Однако можно предполагать и его компенсаторное снижение [45]. Данное предположение подтверждается тем фактом, что снижение артериального кровотока не прогнозирует прогрессирование ЦМА и КР, тогда как в совокупности с декомпенсированным ликворотоком и развивающейся внутренней гидроцефалией может приводить к аксональной гибели в стратегических зонах мозга для КР.

Таким образом, установленные связи микроструктурных предикторов КР с показателями основных патогенетических механизмов развития (кровотока, ликворотока и атрофии) у пациентов с ЦМА подтверждают возможность использования микроструктурных предикторов КР и рассчитываемого на их основе интегративного показателя в качестве инструмента диагностики КР. Последующие исследования необходимы для уточнения возможности использования данной инструментальной оценки КР при динамическом наблюдении за пациентами в ходе лечения и при разработке мер профилактики КР у пациентов с МРТ-признаками ЦМА.

Список источников / References

- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42(9): 2672–2713.
DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496
- Deramecourt V., Slade J.Y., Oakley A.E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology*. 2012; 78(14): 1043–1050.
DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e87f7
- Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013; 12(5): 483–497.
DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
- Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017; 390(10113): 2673–2734.
DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
- Azarpazhooh M.R., Avan A., Cipriano L.E. et al. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(2): 148–156.
DOI: 10.1016/j.jalz.2017.07.755
- Smith E.E., Beaudin A.E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI. *Curr. Opin. Neurol*. 2018; 31(1): 36–43.
DOI: 10.1097/WCO.0000000000000513
- Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013; 12(8): 822–838.
DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
- Schmidt R., Berghold A., Jokinen H. et al. White matter lesion progression in LADIS: frequency, clinical effects, and sample size calculations. *Stroke*. 2012; 43(10): 2643–2647.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.662593
- Pantoni L., Fierini F., Poggesi A., LADIS Study Group. Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: An overview of the LADIS Study results and future directions. *Geriatr. Gerontol. Int*. 2015; 15(Suppl 1): 10–16.
DOI: 10.1111/ggi.12665. PMID: 26671152.
- Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А. и др. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12(4): 5–15.
Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kalashnikova L.A. et al. Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018; 12(4): 5–15. (In Russ.)
DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1
- Pasi M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. White matter microstructural damage on diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: clinical consequences. *Stroke*. 2016; 47(6): 1679–1684.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012065
- Raja R., Rosenberg G., Caprihan A. Review of diffusion MRI studies in chronic white matter diseases. *Neurosci. Lett*. 2019; 694: 198–207.
DOI: 10.1016/j.neulet.2018.12.007
- Lawrence A.J., Brookes R.L., Zeestraten E.A. et al. Pattern and rate of cognitive decline in cerebral small vessel disease: a prospective study. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0135523.
DOI: 10.1371/journal.pone.0135523
- Benjamin P., Zeestraten E., Lambert C. et al. Progression of MRI markers in cerebral small vessel disease: Sample size considerations for clinical trials. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2016; 36(1): 228–240.
DOI: 10.1038/jcbfm.2015.113
- Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12(1): 61–68.
Gnedovskaya E.V., Dobrynina L.A., Krotchenkova M.V., Sergeeva A.N. MRI in the assessment of cerebral small vessel disease. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018; 12(1): 61–68. (In Russ.)
DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.9
- Pasi M., Salvadori E., Poggesi A. et al. White matter microstructural damage in small vessel disease is associated with Montreal cognitive assessment but not with Mini Mental State Examination performances: vascular mild cognitive impairment Tuscany study. *Stroke*. 2015; 46(1): 262–264.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007553
- O'Sullivan M., Morris R.G., Huckstep B. et al. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75(3): 441–447.
DOI: 10.1136/jnnp.2003.014910
- Nitkunan A., Barrick T.R., Charlton R.A. et al. Multimodal MRI in cerebral small vessel disease: its relationship with cognition and sensitivity to change over time. *Stroke*. 2008; 39(7): 1999–2005.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.507475
- Tuladhar A.M., van Norden A.G., de Laat K.F. et al. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition. *Neuroimage Clin*. 2015; 7: 518–524.
DOI: 10.1016/j.nicl.2015.02.003
- Williams O.A., Zeestraten E.A., Benjamin P. et al. Diffusion tensor image segmentation of the cerebrum provides a single measure of cerebral small vessel disease severity related to cognitive change. *Neuroimage Clin*. 2017; 16: 330–342.
DOI: 10.1016/j.nicl.2017.08.016
- Williams O.A., Zeestraten E.A., Benjamin P. et al. Predicting dementia in cerebral small vessel disease using an automatic diffusion tensor image segmentation technique. *Stroke*. 2019; 50(10): 2775–2782.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025843
- Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.S., Shamtieva K.V. et al. Microstructural predictors of cognitive impairment in cerebral small vessel disease and the conditions of their formation. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(9): 720.
DOI: 10.3390/diagnostics10090720
- Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К.В. и др. Предикторы и интегративный показатель тяжести когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122(4): 52–60.
Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.S., Shamtieva K.V. et al. Predictors and integrative index of severity of cognitive disorders in cerebral microangiopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022; 122(4): 52–60. (In Russ.)
DOI: 10.17116/jnevro202212204152

24. Kim K.W., MacFall J.R., Payne M.E. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol. Psychiatry*. 2008; 64(4): 273–280.
DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.024
25. Medrano Martorell S., Cuadrado Blázquez M., García Figueredo D. et al. Hyperintense punctiform images in the white matter: a diagnostic approach. *Radiologia*. 2012; 54(4): 321–335.
DOI: 10.1016/j.rx.2011.09.015
26. Gouw A.A., Seewann A., van der Flier W.M. et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011; 82(2): 126–135.
DOI: 10.1136/jnnp.2009.204685
27. Гулевская Т.С., Моргунюв В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.; 2009. 295 с.
28. Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. Pathological anatomy of cerebral blood flow disorders in atherosclerosis and arterial hypertension. Moscow; 2009. (In Russ.)
29. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987. 224 с.
30. Gannushkina I.V., Lebedeva N.V. Hypertensive encephalopathy. Moscow; 1987. (In Russ.)
31. Kemper T.L., Blatt G.J., Killiany R.J., Moss M.B. Neuropathology of progressive cognitive decline in chronically hypertensive rhesus monkeys. *Acta Neuropathol.* 2001; 101(2): 145–153.
DOI: 10.1007/s004010000278
32. Bateman G.A., Levi C.R., Schofield P. et al. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology*. 2008; 50(6): 491–497.
DOI: 10.1007/s00234-008-0374-x
33. Добрынина Л.А., Ахметзянов Б.М., Гаджиева З.Ш. и др. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13(2): 19–31.
34. Dobrynina L.A., Akhmetzyanov B.M., Gadzhieva Z.Sh. et al. The role of arterial and venous blood flow and cerebrospinal fluid flow disturbances in the development of cognitive impairments in cerebral microangiopathy. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019; 13(2): 19–31. (In Russ.)
DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.3
35. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Ахметзянов Б.М. и др. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в формировании когнитивных расстройств при возрастзависимой церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуск. 2019; 119(12-2): 81–88.
36. Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Akhmetzyanov B.M. et al. The role of arterial, venous blood and cerebrospinal fluid flow disturbances in forming cognitive impairment types in age-related cerebral microangiopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019; 119(12-2): 81–88. (In Russ.)
DOI: 10.17116/jnevro201911912281
37. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53(4): 695–699.
DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
38. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition: DSM-5. American Psychiatric Association, Arlington (USA): American Psychiatric Publishing; 2013. 991 p.
39. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. 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. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3): 270–279.
DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
40. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. 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. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3): 263–269.
DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
41. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018; 138(17): e426–e483.
DOI: 10.1161/CIR.0000000000000597
42. Balédont O., Henry-Feugeas M.C., Idy-Peretti I. Cerebrospinal fluid dynamics and relation with blood flow: a magnetic resonance study with semiautomated cerebrospinal fluid segmentation. *Invest. Radiol.* 2001; 36(7): 368–377.
DOI: 10.1097/00004424-200107000-00003
43. Bateman G.A., Levi C.R., Schofield P. et al. Quantitative measurement of cerebral haemodynamics in early vascular dementia and Alzheimer's disease. *J. Clin. Neurosci.* 2006; 13(5): 563–568.
DOI: 10.1016/j.jocn.2005.04.017
44. Богомякова О.Б., Станкевич Ю.А., Месропян Н.А., Шрайбман Л.А., Тулупов А.А. Применение фазово-контрастной магнитно-резонансной томографии в количественной оценке ликвородинамики у пациентов с сочетаемой гидроцефалией. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97(1): 20–27.
45. Bogomyakova O.B., Stankevich Yu.A., Mesropyan N.A. et al. Use of phase-contrast magnetic resonance imaging to quantify cerebrospinal fluid dynamics in patients with communicating hydrocephalus. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2016; 97(1): 20–27. (In Russ.)
DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-1-20-27
46. Ashburner J., Friston K.J. Voxel-based morphometry — the methods. *Neuroimage*. 2000; 11(6 Pt 1): 805–821.
DOI: 10.1006/nimg.2000.0582
47. Schmidt P., Wink L. LST: a lesion segmentation tool for SPM. Manual/Documentation for Version 3.0.0 October 2019.
48. Winklewski P.J., Sabisz A., Naumczyk P. et al. Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes — what do we know? *Front. Neurol.* 2018; 9: 92.
DOI: 10.3389/fneur.2018.00092
49. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61014.
DOI: 10.1371/journal.pone.0061014
50. Shim Y.S., Yang D.W., Roe C.M. et al. Pathological correlates of white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2015; 39(1–2): 92–104.
DOI: 10.1159/000366411
51. Bateman G.A. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology*. 2002; 44(9): 740–748.
DOI: 10.1007/s00234-002-0812-0
52. Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* 2011; 122(2): 171–185.
DOI: 10.1007/s00401-011-0851-x
53. Castejón O.J. Ultrastructural pathology of oligodendroglial cells in traumatic and hydrocephalic human brain edema: a review. *Ultrastruct. Pathol.* 2015; 39(6): 359–368.
DOI: 10.3109/01913123.2012.750408
54. Castejón O.J., Arismendi G.J. Nerve cell death types in the edematous human cerebral cortex. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* 2006; 38(1): 21–36.
55. Verheggen I.C.M., Van Boxtel M.P.J., Verhey F.R.J. et al. Interaction between blood-brain barrier and lymphatic system in solute clearance. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018; 90: 26–33.
DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.03.028
56. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018; 17(11): 1016–1024.
DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
57. Ryberg C., Rostrop E., Paulson O.B. et al. Corpus callosum atrophy as a predictor of age-related cognitive and motor impairment: a 3-year follow-up of the LADIS study cohort. *J. Neurol. Sci.* 2011; 307(1–2): 100–105.
DOI: 10.1016/j.jns.2011.05.002
58. Habes M., Sotiras A., Erus G. et al. White matter lesions: Spatial heterogeneity, links to risk factors, cognition, genetics, and atrophy. *Neurology*. 2018; 91(10): e964–e975.
DOI: 10.1212/WNL.0000000000006116
59. Marnane M., Al-Jawadi O.O., Mortazavi S. et al. Periventricular hyperintensities are associated with elevated cerebral amyloid. *Neurology*. 2016; 86(6): 535–543.
DOI: 10.1212/WNL.0000000000002352

Информация об авторах

Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., руководитель 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Гаджиева Зухра Шарипудиновна — к.м.н., врач-невролог 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-7498-4063>

Шамтиева Камилла Витальевна — м.н.с. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

Кремнева Елена Игоревна — к.м.н., врач-рентгенолог, с.н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>

Ахметзянов Булат Митхатович — врач-рентгенолог ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0003-4461-3338>

Цыпуштанова Мария Михайловна — врач-невролог 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0002-4231-3895>

Макарова Ангелина Геннадьевна — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-8862-654X>

Трубицына Виктория Владимировна — аспирант, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-7898-6541>

Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Larisa A. Dobrynina — D. Sci. (Med.), Head, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Zukhra Sh. Gadzhieva — Cand. Sci. (Med.), neurologist, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-7498-4063>

Kamila V. Shamtieva — junior researcher, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

Elena I. Kremneva — Cand. Sci. (Med.), radiologist, senior researcher, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>

Bulat M. Akhmetzyanov — radiologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0003-4461-3338>

Mariya M. Tsyputstanova — neurologist, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0002-4231-3895>

Angelina G. Makarova — neurologist, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-8862-654X>

Victoriya V. Trubitsyna — radiologist, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-7898-6541>

Marina V. Krotenkova — D. Sci. (Med.), Head, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.