

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ КРОВотоКА И ЛИКВОРОТоКА ПО ДАННЫМ ФАЗОВО-КОНТРАСТНОЙ МРТ НА СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ

Е. И. Кремнева¹✉, Б. М. Ахметзянов², Л. А. Добрынина¹, М. В. Кротенкова¹

¹ Научный центр неврологии, Москва, Россия

² ООО «ПЭТ-Технолоджи», Уфа, Россия

Метод фазово-контрастной МРТ (ФК-МРТ) головного мозга позволяет *in vivo* оценить показатели кровотока и ликворотока, что открывает новые возможности в исследовании механизмов развития и прогрессирования возраст-зависимой церебральной микроангиопатии (ЦМА). Целью работы было провести анализ значимости нарушений церебрального артериального, венозного кровотока и ликворотока в формировании МРТ-признаков ЦМА. Исследовали 96 больных с ЦМА ($60,91 \pm 6,57$ лет) и 23 здоровых добровольца ($59,13 \pm 6,56$ лет). Протокол МРТ включал в себя режимы T2, FLAIR, T1, SWI, ДВИ для оценки поражения головного мозга согласно стандартам STRIVE, а также ФК-МРТ с оценкой кровотока в магистральных артериях и венах шеи, в прямом и верхнем сагитальном синусах, ликворотока на уровне водопровода мозга. Проводили корреляцию линейных и объемных показателей кровотока и ликворотока с поражением вещества мозга в зависимости от степени тяжести изменений (шкала Фазекас). Отмечено снижение tABF, stVBF, sssVBF, aqLF, Saq, ICC и повышение Pi по мере прогрессирования ГИБВ, постепенное снижение tABF и повышение Pi, Saq и ICC по мере увеличения числа лакун ($p < 0,05$). Значения sssVBF и stVBF также достоверно снижались в группе ранних (< 5) МКР по сравнению с больными без МКР, а aqLF, Saq, ICC увеличивались в группе больных с 5–10 МКР по сравнению с больными без МКР и ранними (< 5) МКР. Установление связи изменений в артериальном, венозном кровотоке и ликворотоке с МРТ-проявлениями у больных ЦМА позволяет предполагать патогенетическую значимость в развитии ЦМА-механизмов, связанных с нарушением гомеостаза Монро–Келли.

Ключевые слова: фазово-контрастная МРТ, возраст-зависимая церебральная микроангиопатия, мозговой кровотока, ликворотока

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦН.

Информация о вкладе авторов: Е. И. Кремнева — методика исследования, анализ и интерпретация данных, написание и оформление статьи; Б. М. Ахметзянов — сбор данных; обработка данных и их интерпретация; статистический анализ; Л. А. Добрынина — общая идея и методология исследования, интерпретация данных, сбор и анализ клинической части данных; М. В. Кротенкова — курирование исследования, методология исследования, интерпретация данных.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ Научный центр неврологии (протокол № 2–3/16 от 27 января 2016 г.). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Игоревна Кремнева
Волоколамское шоссе, д. 80, г. Москва, 125367; kremneva@neurology.ru

Статья получена: 28.07.2019 **Статья принята к печати:** 12.08.2019 **Опубликована онлайн:** 25.08.2019

DOI: 10.24075/vrgmu.2019.054

ASSOCIATIONS BETWEEN BLOOD AND CEREBROSPINAL FLUID FLOW IMPAIRMENTS ASSESSED WITH PHASE-CONTRAST MRI AND BRAIN DAMAGE IN PATIENTS WITH AGE-RELATED CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE

Kremneva EI¹✉, Akhmetzyanov BM², Dobrynina LA¹, Krotenkova MV¹

¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russia

² PET-Technology LLC, Ufa, Russia

Hemodynamic parameters of blood and cerebrospinal fluid (CSF) flow can be measured *in vivo* using phase-contrast MRI (PC-MRI). This opens new horizons for studying the mechanisms implicated in the development and progression of age-related cerebral small vessel disease (SVD). In this paper, we analyze associations between cerebral arterial, venous and CSF flow impairments and SVD features visible on MRI. The study was carried out in 96 patients with SVD (aged 60.91 ± 6.57 years) and 23 healthy volunteers (59.13 ± 6.56 years). The protocol of the MRI examination included routine MRI sequences (T2, FLAIR, T1, SWI, and DWI) applied to assess the severity of brain damage according to STRIVE advisory standards and PC-MRI used to quantify blood flow in the major arteries and veins of the neck, the straight and upper sagittal sinuses, and CSF flow at the aqueduct level. We analyzed the associations between linear and volumetric parameters of blood/CSF flow and the degree of brain matter damage using the Fazekas scale. We observed a reduction in tABF, stVBF, sssVBF, aqLF, Saq, and ICC values and a rise in Pi associated with WMH progression, as well as a gradual decline in tABF and an increase in Pi, Saq and ICC associated with a growing number of lacunes ($p < 0.05$). Patients with early (< 5) MB had lower sssVBF and stVBF rates in comparison with patients without MB; aqLF, Saq, and ICC values were elevated in patients with 5 to 10 MB, as compared to patients without MB or early (< 5) MB. The established associations between MRI findings in patients with SVD and blood/CSF flow impairments suggest the important role of mechanisms implicated in the disruption of Monro–Kellie intracranial homeostasis in promoting SVD.

Keywords: phase-contrast MRI, age-related small vessel disease, blood flow, CSF flow

Funding: this work was part of the state assignment for Research Center of Neurology.

Author contribution: Kremneva EI — methodology of the study, data analysis and interpretation, manuscript preparation; Akhmetzyanov BM — data acquisition, statistical processing and interpretation; Dobrynina LA — conception and methodology of the study, data interpretation, clinical data analysis and acquisition; Krotenkova MV — study supervision and methodology, data interpretation.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (Protocol № 2–3/16 dated January 27, 2016). Informed consent was obtained from all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena I. Kremneva
Volokolamskoe shosse 80, Moscow, 125367; kremneva@neurology.ru

Received: 28.07.2019 **Accepted:** 12.08.2019 **Published online:** 25.08.2019

DOI: 10.24075/brsmu.2019.054

В настоящее время успехи МРТ-нейровизуализации обусловлены возможностью не только оценить мельчайшие анатомические структуры головного мозга, но и увидеть, как функционирует головной мозг, как изменяется его метаболизм, осуществляются его кровоснабжение и ликвороциркуляция. Одним из методов функциональной МР-визуализации является фазово-контрастная МРТ (ФК-МРТ), позволяющая одновременно получить информацию об артериальном, венозном кровотоках и ликворотоке. В классическом варианте при ФК-МРТ используют биполярные градиенты (одинаковой магнитуды, но противоположных направлений) с двойным сбором данных и последующей их субтракцией. При этом фазы стационарных спинов взаимно вычитаются и обнуляются, тогда как фазы движущихся спинов изменяются пропорционально скорости их перемещения, поскольку в движущихся средах магнитуда первого и второго градиентов не равны за счет пространственного смещения протонов; разница магнитуды обусловлена как раз скоростью перемещения протонов воды, что и дает возможность вычислять скоростные и прочие характеристики потока [1]. Синхронизируя импульсную последовательность с сердечным циклом, получают серию изображений, содержащую скоростную информацию, которая может быть соотнесена с фазами сердечного цикла. Таким образом, при одном сканировании получают фазовые и магнитудные изображения, содержащие и скоростные, и анатомические данные.

Наиболее широкое применение метод ФК-МРТ нашел в оценке ликворотока и его изменений при гидроцефалиях, включая оценку эффективности их хирургического лечения [2]. Однако возможность быстро, неинвазивно и независимо от исследователя оценить скоростные и объемные показатели артериального, венозного кровотоков и ликворотока и их временную взаимосвязь по отношению к фазам сердечного цикла, а также возможность исследования функциональных свойств артерий, вен и синусов, ликворных пространств, определяющих внутричерепной комплаенс [3], делает метод оптимальным инструментом для изучения заболеваний ЦНС, в основе которых может лежать нарушение баланса указанных интракраниальных компонентов. Одной из таких болезней является церебральная микроангиопатия (ЦМА), или болезнь мелких сосудов, под которой понимают совокупность нейровизуализационных, морфологических и ассоциированных с ними клинических признаков, обусловленных поражением мелких артерий, артериол, капилляров и венул [4]; в России входит в более широкое понятие дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) [5]. Социальная значимость ЦМА крайне велика: с ней связано не менее 20% всех случаев инсультов и 45% деменций [6]. Несмотря на единодушное признание в мире ведущей роли артериальной гипертензии (АГ) и возраста в развитии ЦМА [4], значительно число случаев развития данной патологии у лиц старшего возраста и пожилых с отсутствием АГ или неоднозначности их причинно-следственных связей [7]. Подобные наблюдения инициировали исследования роли иных факторов риска и патофизиологических механизмов развития ЦМА [6], таких как ранняя дисфункция эндотелия с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и развитием вазогенного отека коры и повреждения белого вещества головного мозга, что, в свою очередь, приводит к нарушению вено- и ликвороциркуляции у этих пациентов [8]. Исследований по изучению значимости нарушений кровотока и ликворотока в поражении мозга у больных с

ЦМА разной степени выраженности до настоящего времени практически не проводилось. Уточнение патогенетической значимости данного механизма повреждения мозга может стать основой принципиально новых подходов к ведению и лечению больных с ЦМА, а метод ФК-МРТ, как уже было указано, оптимален для этой задачи, поэтому и был использован в нашем исследовании. Целью данной работы было провести анализ значимости нарушений церебрального артериального, венозного кровотоков и ликворотока в формировании МРТ-признаков ЦМА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основную группу было включено 96 пациентов с ЦМА (31 мужчина и 65 женщин, средний возраст — $60,91 \pm 6,57$ лет), обратившихся в Научный центр неврологии. Критерии включения пациентов в исследование: наличие когнитивных жалоб; наличие изменений на МРТ, соответствующих признакам ЦМА по стандартам STRIVE (недавно случившиеся малые субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), расширенные периваскулярные пространства (ПВП), микрокровоизлияния (МКР), атрофия вещества головного мозга) [9]. Критерии исключения: наличие деменции, выраженность которой затрудняет проведение исследования; наличие иных причин инсульта и поражения мозга; наличие афазии; противопоказания для МРТ-исследования; наличие тяжелой соматической патологии; атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы и шеи со стенозом более 50%. Контрольную группу составили 23 здоровых добровольца (8 мужчин и 15 женщин, средний возраст — $59,13 \pm 6,56$ лет), без клинических и МРТ-данных наличия сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга. Всем больным и лицам группы контроля проводили общее, неврологическое и нейропсихологическое обследование, оценку независимости поведения в повседневной жизни, МРТ головного мозга.

МРТ головного мозга проводили на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio (Siemens AG; Германия) с величиной магнитной индукции 3,0 Тесла и использованием 12-канальной головной катушки. План исследования включал проведение рутинной МРТ для оценки диагностических МРТ-признаков ЦМА, фазово-контрастной МРТ для определения показателей кровотока и ликворотока.

Рутинная клиническая МРТ включала режимы: T2-спин-эхо, 3D T1mp, FLAIR, ДВИ (диффузионно-взвешенные изображения), SWI (susceptibility weighted imaging — изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости). Анализ изображений проводили в программе для работы с медицинскими изображениями RadiAnt DICOM Viewer, version 3.0.2 (Medixant; Польша) с оценкой МРТ-признаков ЦМА в соответствии со стандартами STRIVE. По данным ДВИ, у больных отсутствовали острые и подострые лакунарные инфаркты, в связи с чем далее этот признак не обсуждали. На рис. 1 представлена схема исследования МРТ-признаков ЦМА по соответствующим им основным МРТ-режимам, принципы оценки МРТ-признаков по локализации и выраженности. Пациенты были разделены на группы по степени общей выраженности изменений белого вещества полушарий большого мозга по шкале Fazekas: F1 — единичные очаги, F2 — единичные и частично сливные очаги, F3 — сливные очаги [12, 13].

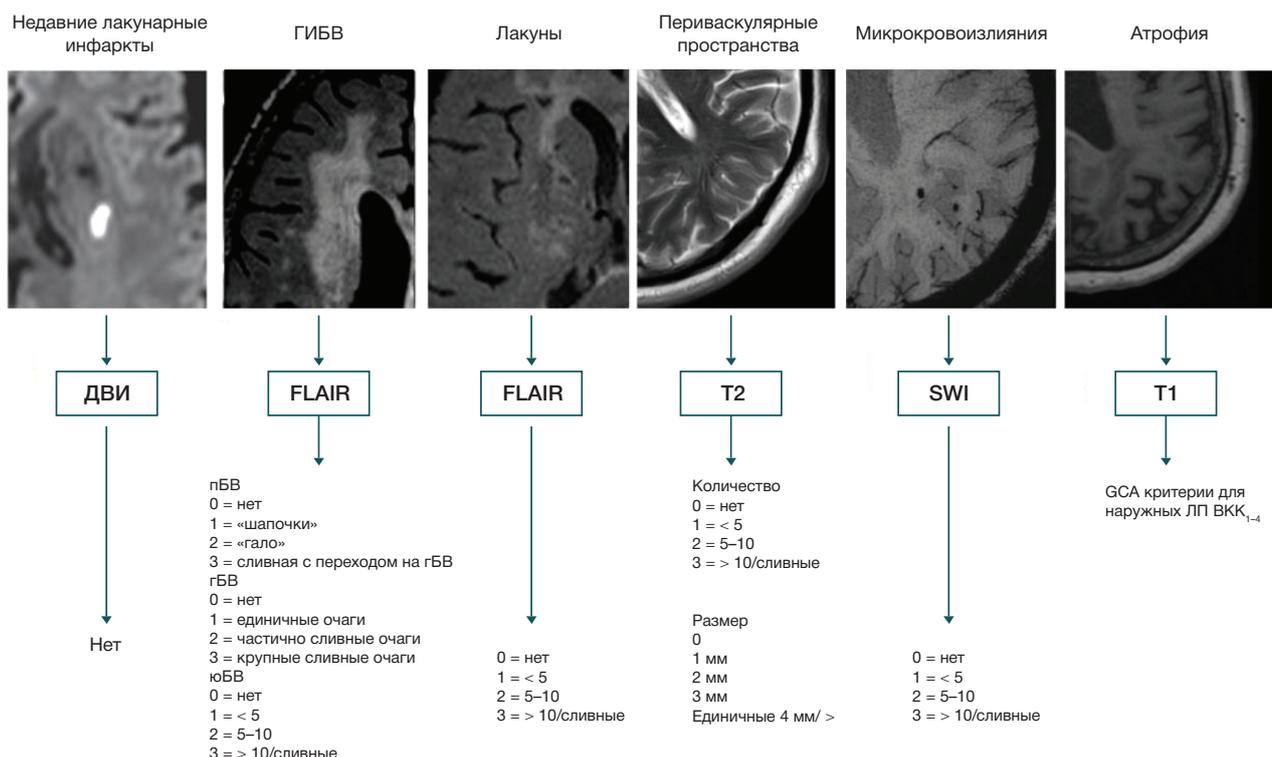


Рис. 1. Алгоритм оценки признаков ЦМА. пБВ — перивентрикулярное белое вещество; гБВ — глубокое белое вещество; юБВ — юкстакортикальное белое вещество [10]; ЛП — ликворные пространства; ВКК — вентрикуло-краниальный коэффициент; GCA (global cortical atrophy scale) — шкала общей кортикальной атрофии [11]

Фазово-контрастную МРТ использовали для оценки интракраниального кровотока и ликворотока. Сбор данных проводили в условиях синхронизации по датчику периферического пульса. Сердечный цикл охватывали за 32 кадра. Параметры сканирования составили: TR = 28,7 мс, TE = 8 мс, толщина среза — 5,0 мм, поле обзора — 101 × 135 мм, матрица 256 × 192 пикселей, Venc (velocity encoding value, значение скорости кодирования) для ликворотока составило 5–20 см/с, для кровотока — 60–80 см/с. Плоскость среза была ориентирована строго перпендикулярно направлению кровотока во внутренних сонных артериях (ВСА) и позвоночных артериях (ПА) на уровне С2–С3 позвонков, направлению ликворотока на уровне водопровода мозга, а также перпендикулярно кровотоку в прямом и верхнем сагиттальном синусах (рис. 2). Изображения обрабатывали в программе Bio Flow Image, Flow Analysis Software, Version 04.12.16 (Франция). Рассчитывали: объемный кровоток в ВСА и ПА, и их суммацию — общий церебральный артериальный кровоток (total arterial blood flow, tABF) (мл/мин.); венозный кровоток по верхнему сагиттальному синусу (superior sagittal sinus venous blood flow, sssVBF) (мл/мин.), прямому синусу (straight sinus venous blood flow, stVBF) (мл/мин.); ударный объем ликвора (aqueduct liquor flow, aqLF) (мм³/с) и площадь водопровода мозга (Saq) (мм²).

Для оценки упруго-эластических свойств (жесткости) артериальной сосудистой стенки рассчитывали индекс артериальной пульсации (pulsatility index, Pi) по формуле: $Pi = (V_{max} - V_{min}) / V_{mean}$, где V_{mean} — среднее значение кровотока в течение сердечного цикла, V_{max} и V_{min} — максимальные и минимальные значения кровотока соответственно; индекс интракраниального комплаенса (index of intracranial compliance, ICC) = ударный объем ликвора (мм³/с) на уровне водопровода мозга, деленный на артериальный пульсовый объем (мм³/с), равный площади под кривой артериального

кровотока выше среднего значения кровотока в течение сердечного цикла. Повышение данного индекса отражает снижение интракраниального комплаенса. В свою очередь, интракраниальный комплаенс отображает способность интракраниального компартмента (включающего головной мозг, ликвор, кровь в сосудах) приспособившись к изменению объема одного из его составляющих или появлению чужеродного образования (например, гематомы или опухоли) без выраженного изменения внутричерепного давления.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Company; США). В случае зависимой переменной количественного типа для оценки влияния независимой качественной переменной использовали одномерный дисперсионный анализ ANOVA с последующим попарным сравнением (между уровнями группирующей переменной) и поправкой по методу наименьшей значимой разности (НЗР).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика МРТ-признаков у больных с ЦМА представлена в таблице. У 94 (97,9%) пациентов в семиовальных центрах и у всех пациентов в подкорковых структурах были выявлены ПВП >10, поэтому в анализ брали только данные по степени расширения ПВП.

Связь церебрального артериального кровотока с МРТ-признаками ЦМА

Статистически значимые ($p < 0,05$) различия получены для показателей артериального кровотока при разной выраженности ГИБВ, лакун, расширенных ПВП и атрофии в теменной, височной и затылочной коре. Связи tABF, Pi с

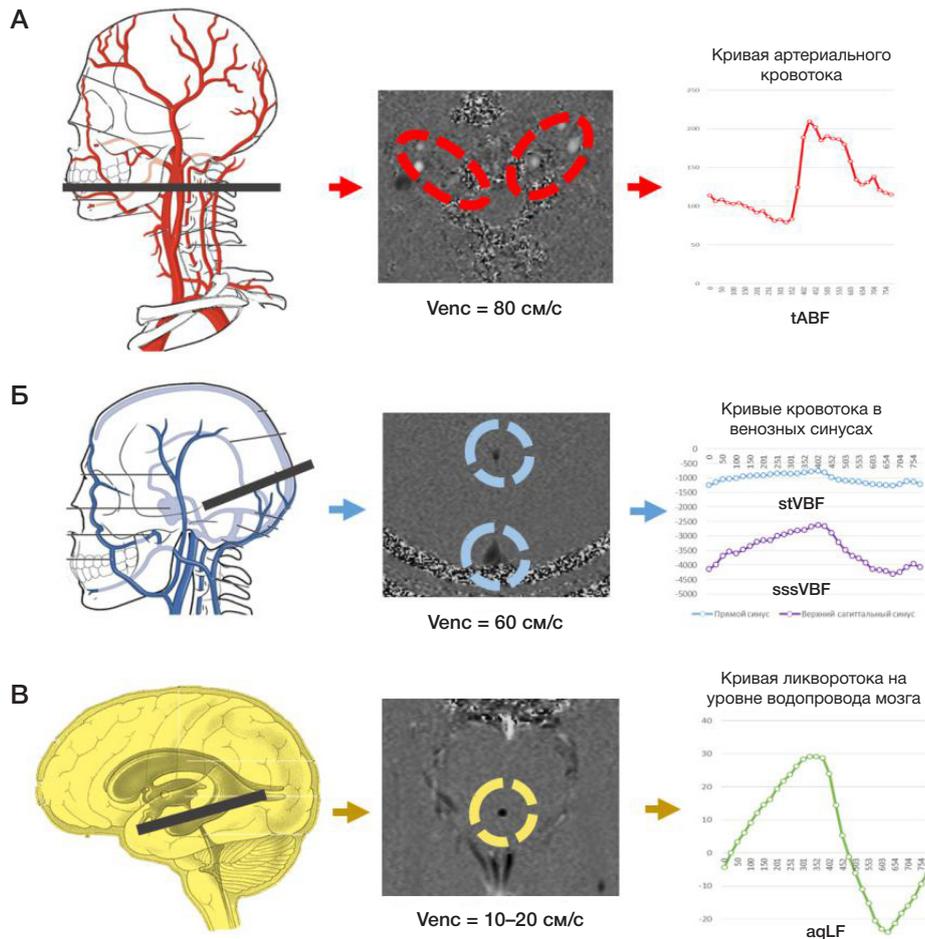


Рис. 2. Общая схема проведения ФК-MPT. **А.** Исследование кровотока по внутренним сонным и позвоночным артериям. **Б.** Исследование кровотока по прямому и верхнему сагиттальному синусам. **В.** Исследование ликворотока на уровне сильвиева водопровода

выраженностью МКР и атрофией в других отделах коры не обнаружено. Сопоставление средних (метод НЗР) показало статистически значимое снижение tABF и повышение Pi при ГИБВ стадии Fazekas 3 по сравнению с контролем и другими стадиями Fazekas, постепенное снижение tABF и повышение Pi практически для всех групп выраженности лакун по сравнению с группой, в которой они отсутствуют (рис. 3).

Связь церебрального венозного кровотока с МРТ-признаками ЦМА

Проведенный анализ ANOVA показал статистически значимые различия показателей венозного кровотока по верхнему сагиттальному и прямому синусам (stVBF, sssVBF) между контролем и группами с разной выраженностью ГИБВ. Дальнейшее апостериорное сравнение средних

Таблица. Распределение МРТ-признаков ЦМА в группе пациентов. ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества; МКР — микрокровоизлияния; ПВП — периваскулярные пространства; БВ — белое вещество

Показатель	n (%)
Выраженность ГИБВ: Fazekas 1 / Fazekas 2 / Fazekas 3	26 (27,1%) / 31 (32,3%) / 39 (40,6%)
Лакуны (количество) в БВ полушарий мозга: нет / < 5 / 5-10 / > 10 в подкорковых структурах: нет / < 5 / 5-10 / > 10	42 (43,8%) / 16 (16,7%) / 9 (9,4%) / 17 (17,7%) 32 (33,3%) / 11 (11,5%) / 9 (9,4%) / 12 (12,5%)
МКР (количество) в БВ полушарий мозга: нет / < 5 / 5-10 / > 10 в подкорковых структурах: нет / < 5 / 5-10 / > 10	28 (29,2%) / 12 (12,5%) / 5 (5,2%) / 11 (11,5%) 28 (29,2%) / 13 (13,5%) / 4 (4,2%) / 11 (11,5%)
Атрофия: нет / слабая / умеренная / выраженная	57 (59,4%) / 51 (53,1%) / 6 (6,3%) / 0 (0%)
ПВП в семиовальных центрах: 1-2 мм / 3 мм / 4 мм в подкорковых структурах: 1-2 мм / 3 мм / 4 мм	90 (93,8%) / 4 (4,2%) / 2 (2%) 68 (70,8%) / 21 (21,9%) / 7 (7,3%)

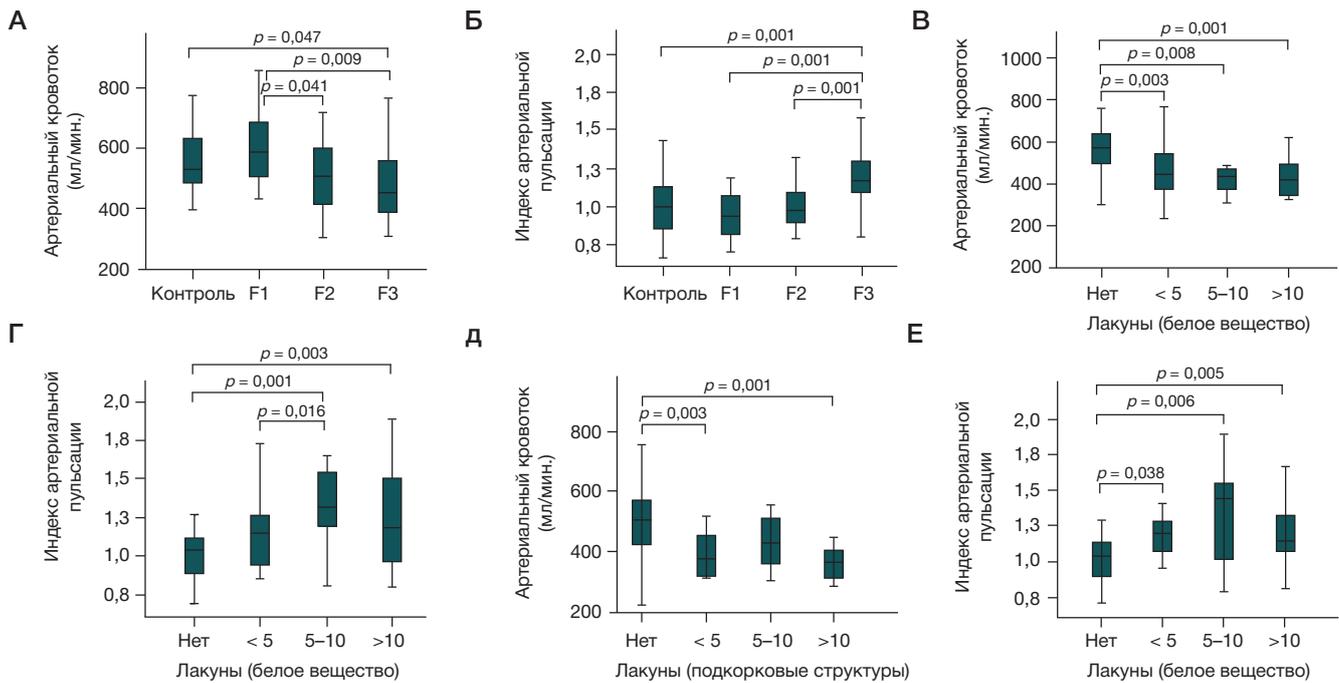


Рис. 3. Сравнительный анализ tABF и Pi между больными с ГИБВ по стадиям Fazekas и контролем (А и Б соответственно), между группами больных с разной выраженностью лакун и без лакун в белом веществе (В, Г) и подкорковых структурах (Д, Е)

данных показателей методом НЗР выявило статистически значимое снижение stVBF, sssVBF при ГИБВ стадии Fazekas 3 по сравнению с контролем, а stVBF — и по сравнению со стадией Fazekas 2 (рис. 4).

Аналогично были получены достоверные различия между показателями венозного кровотока для группы контроля и пациентов с ЦМА с разной выраженностью лакун в белом веществе и подкорковых структурах; при этом выявлено статистически значимое снижение stVBF, sssVBF в группе больных с числом лакун 5–10 и > 10 в белом веществе по сравнению с группой без лакун; снижение stVBF в группе больных с числом лакун 5–10 и > 10 и снижение sssVBF в группе больных с числом лакун > 10 и < 5 в подкорковых ганглиях по сравнению с группой без лакун (рис. 4).

Для МКР были показаны статистически значимые различия по венозному кровотоку между группой контроля и пациентами с юстакортикальной локализацией МКР в разных отделах мозга. Проведенное апостериорное сравнение средних методом НЗР показало статистически значимую связь снижения в sssVBF и stVBF в группе ранних (< 5) МКР в юстакортикальном БВ теменных долей по сравнению с больными без МКР, снижения в sssVBF группе ранних (< 5) МКР в глубоком БВ задних отделов лобных долей по сравнению с больными без МКР.

Анализ ANOVA показал статистически значимые различия показателя sssVBF между контролем и группами больных с расширенными ПВП, а stVBF, sssVBF — с наружной атрофией в височной и теменных долях.

Связь ликворотока и интракраниального комплаенса с МРТ-признаками ЦМА

Для показателей ударного объема ликвора (aqLF), площади водопровода (Saq) и коэффициента интракраниального комплаенса (ICC) были получены достоверные различия между группой контроля и группами пациентов с разной выраженностью ГИБВ (статистически значимое снижение aqLF, Saq, ICC при ГИБВ стадии Fazekas 3 по сравнению

с контролем и всеми другими стадиями Fazekas); Saq, ICC между контролем и группами с разной выраженностью лакун в БВ (увеличение Saq и ICC в группе больных с числом лакун > 10 по сравнению с группой без лакун) (рис. 5); aqLF, Saq, ICC между контролем и группами больных с юстакортикальными МКР в разных отделах мозга (увеличение aqLF, Saq, ICC в группе больных с 5–10 МКР в юстакортикальном БВ височных и теменных долей по сравнению с больными без МКР и ранними (< 5) МКР).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведено исследование, направленное на изучение роли изменений артериального, венозного кровотока и ликворотока, измеренных методом ФК-МРТ, в формировании МРТ-признаков ЦМА, согласно международным стандартам STRIVE [9]. В ранее проводимых работах значимость изменений определяли лишь по сопоставлению с лейкоареозом (ГИБВ) и лакунами [14]. Многообразие сочетаний признаков ЦМА, определяющих гетерогенность МРТ-форм возраст-зависимой ЦМА, отсутствие однозначного влияния выраженности ГИБВ и других МРТ-признаков на тяжесть клинических проявлений ЦМА позволили предположить, что особенности формирования нейровизуализационных проявлений также обусловлены сочетанием нарушений в компонентах интракраниального гомеостаза, определяемых доктриной Монро–Келли, при преобладании какого-либо из них.

В настоящем исследовании выявлено постепенное изменение показателей кровотока и ликворотока с нарастанием выраженности ГИБВ по стадиям Fazekas. Однако статистически значимая связь снижения tABF, повышения Pi, снижения stVBF, sssVBF и повышения aqLF, Saq, ICC выявлена только при ГИБВ стадии Fazekas 3 по сравнению с контролем. Одновременность нарушений кровотока и ликворотока при выраженной ГИБВ — главного МРТ-признака ЦМА — свидетельствует о сложности и многокомпонентности определяющих ее механизмов, приводящих к нарушению интракраниального

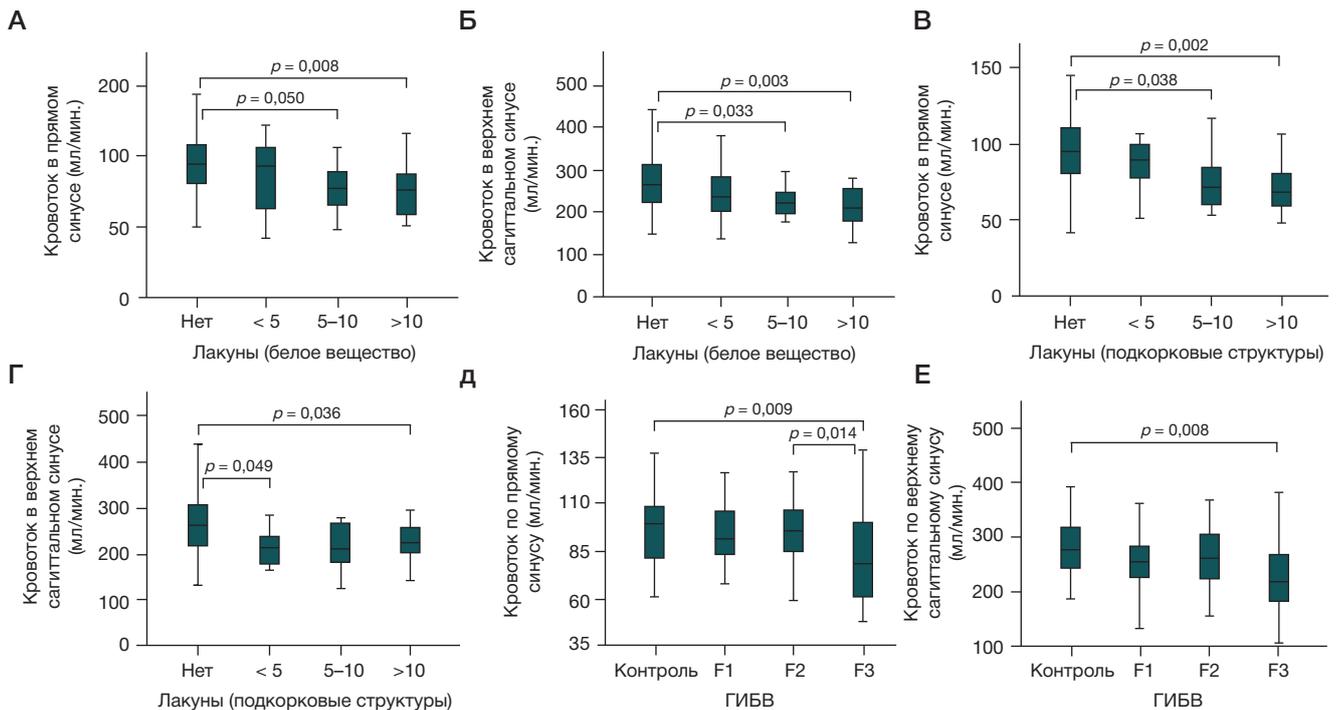


Рис. 4. Сравнительный анализ показателей венозного кровотока между группами контроля и больных с разной выраженностью лакун (А-Г) и ГИБВ по стадиям Fazekas (Д-Е)

гомеостаза. Полученные данные согласуются с результатами морфологических исследований ЦМА с артериальной гипертензией (АГ), указывающими на наличие в развернутой стадии не только изменений, связанных с ишемией вследствие артериолосклероза, но и венозного коллагеноза с застоем и отеком головного мозга [15].

Нужно отметить, что данные о характере изменений артериального кровотока у больных с ЦМА по мере прогрессирования ГИБВ также неоднозначны: в литературе описано как его снижение [16], так и отсутствие связи между развитием лейкоареоза и снижением церебрального кровотока [14]. В дальнейшем исследовании связи ГИБВ и церебрального кровотока [17] показано, что исходное более тяжелое поражение ГИБВ развивалось до снижения церебрального кровотока, а не снижение церебрального кровотока предшествовало прогрессированию поражения ГИБВ. Это позволило исследователям сделать вывод о том, что уменьшение объема мозговой ткани приводит к редукции церебрального кровотока. Полученные нами данные о повышении артериального кровотока при ГИБВ стадии Fazekas 1 и отсутствие достоверного снижения кровотока на стадии Fazekas 2 по сравнению с контролем подтверждают значение неишемических механизмов в развитии ранней ГИБВ и возможную редукцию кровотока в ответ на повреждение вещества головного мозга при выраженной ГИБВ [3].

В нашем исследовании установлено влияние постепенного снижения кровотока на увеличение числа лакун, что совпадает с данными других исследований [18] и свидетельствует об однозначной роли ишемии в их формировании. В исследовании также выявлена связь снижения кровотока в верхнем сагиттальном и прямом синусах, а также повышения ликворотока и индекса интракраниального комплаенса с формированием множественных лакун, что, по всей вероятности, отражает тяжесть поражения головного мозга больных на стадии множественных лакун [19].

Обращает на себя внимание тот факт, что повышение артериальной пульсации в проведенном исследовании

было универсально связано с нарастанием количества лакун и выраженности ГИБВ, что согласуется с данными других исследований [18], а также с расширением ПВП (ранее в литературе не обсуждалось). Повышение индекса артериальной пульсации служит признаком снижения упругости стенок артерий, что обусловлено изменением их свойств вследствие высокой проницаемости и пропитывания стенки и последующим артериолосклерозом у больных ЦМА с АГ и без АГ [20]. Увеличение артериального пульсового давления не способно демпфироваться за счет виндкессел-эффекта, и гораздо большая пульсация может переходить к венозным сосудам [21]. Это затрудняет дренирование интерстициальной жидкости в ПВП с накоплением токсичных продуктов метаболизма и их блоком, что проявляется расширением ПВП и признаками повреждения вещества головного мозга — ГИБВ [22]. Последнее активно обсуждают в литературе в свете недавно описанной системы дренирования мозга — глимфатической системы [23], может служить объяснением полученных в исследовании ассоциаций артериальной пульсации с величиной ПВП и стать дополнительным обсуждаемым механизмом развития ГИБВ. Кроме того, в литературе обсуждают связь церебрального венозного коллагеноза с венозной ишемией, увеличением сосудистого сопротивления, нарушением циркуляции интерстициальной жидкости и повреждением ГЭБ с развитием вазогенного отека, что в свою очередь является одним из объяснений формирования ГИБВ наряду с ишемическими механизмами [22]. Окончательно не установлено, вызвано повреждение венул гидравлическим ударом или является самостоятельным патологическим процессом. В этом свете интересен тот факт, что традиционное распространение ГИБВ (лейкоареоза) соответствует зоне глубокого венозного оттока, тогда как в поверхностной зоне венозного оттока изменения значительно менее выражены. Но в то же время нами были получены статистически значимые связи снижения венозного кровотока в прямом и верхнем

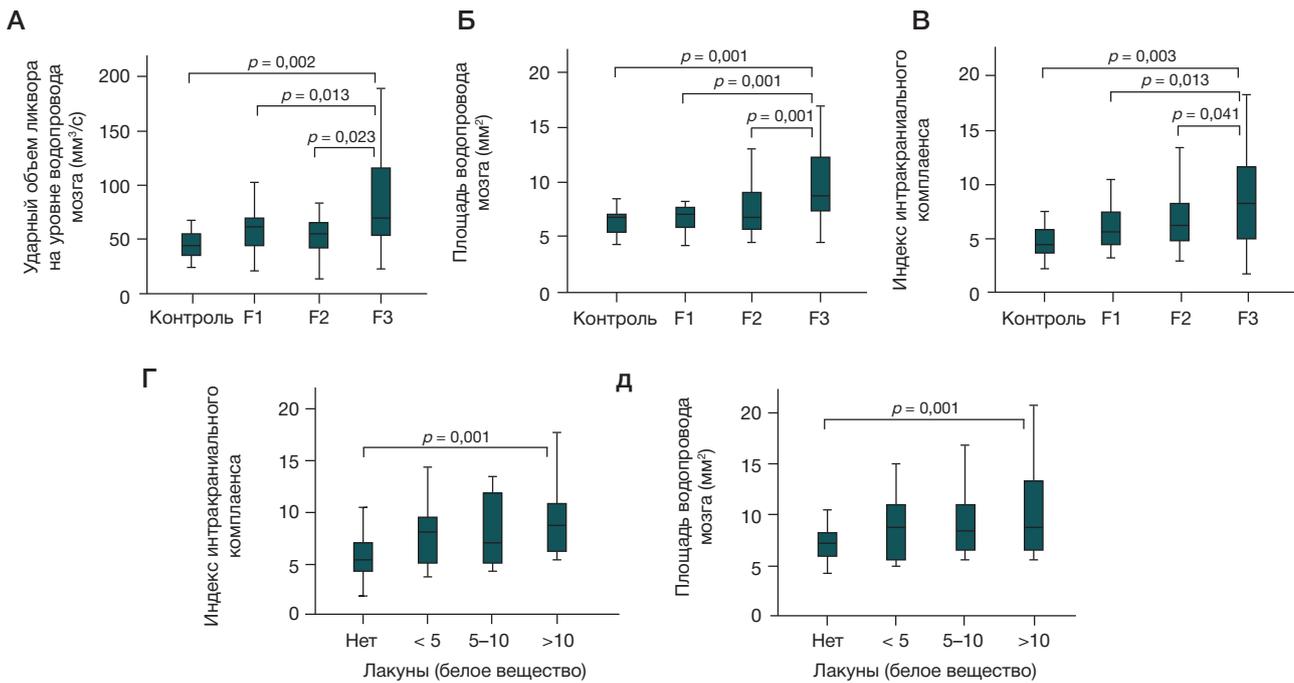


Рис. 5. Сравнительный анализ показателей ликворотока и индекса интракраниального комплаенса между группами контроля и больных с разной выраженностью ГИБВ по стадиям Fazekas (А-В) и лакун (Г-Д)

сагиттальном синусах с формированием ранних (< 5) микрокровоизлияний, подтверждающие важную роль кортикальных вен в поддержании интракраниального комплаенса (податливости) мозга [24] и их повреждении и разрывах при срыве механизмов ауторегуляции.

Особенности формирования микрокровоизлияний и их связь с изменениями кровотока и ликворотока заслуживают отдельного обсуждения. Единичные и множественные МКР выявляли более чем у трети больных. Проведенный анализ показал, что большинство из них располагалось в равной степени в подкорковых структурах или юстакортикально, а у 56,8% больных — одновременно в подкорковых структурах и субкортикально [25]. Последнее представляет значительный интерес, так как существуют заключения о связи локализации МКР с характером патологического процесса: в подкорковых ганглиях — с АГ, юстакортикальных и корковых — с церебральной амилоидной ангиопатией [26]. Поскольку у данной выборки больных отсутствовали лобарные и поверхностные кровоизлияния, наличие которых является опорным признаком при диагностировании церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) *in vivo*, нельзя исключить для части случаев раннюю ЦАА, учитывая верхнее возрастное ограничение пациентов в нашем исследовании. В то же время МКР были наиболее выражены в группе Fazekas 3, которая в том числе характеризовалась множественными лакунами, наличие которых нетипично для ЦАА [27]. Недавно проведенное сопоставление данных МРТ и ПЭТ с Питсбургским контрастом показало, что одновременное расположение МКР в подкорковых структурах и субкортикально более характерно для гипертензивной ЦАА, а не ЦАА [28]. Полученные ранее на нашей выборке пациентов корреляции МКР юстакортикального и глубокого расположения с объемом поверхностных вен, а МКР

глубокого и перивентрикулярного расположения — с объемом глубоких вен [29], позволили предположить вероятную роль венозного застоя в соответствующих зонах в развитии МКР определенной локализации, подобно тому как это происходит при церебральных тромбозах вен и венозных синусов. Такой предполагаемый механизм может объяснить одновременность их локализации в подкорковых структурах и в субкортикальном белом веществе. Последующее проспективное наблюдение за этими больными позволит уточнить прогностическую ценность локализации МКР и сочетания с другими МРТ-признаками для уточнения ранних маркеров ЦАА. Последнее крайне актуально, поскольку бесконтрольный прием антиагрегантов пожилыми больными, является одним из ведущих факторов риска развития у них лобарных кровоизлияний.

Выводы

Установленные взаимосвязи изменений в артериальном и венозном кровотоках и ликворотоке у больных ЦМА с МРТ-проявлениями позволяют предполагать патогенетическую значимость в развитии ЦМА механизмов, связанных с нарушением гомеостаза Монро–Келли. Наиболее вероятно, что иницирующей стадией дисбаланса гомеостаза Монро–Келли является повышение пульсации артерий, о чем свидетельствует универсальная связь данного показателя с основными клиническими проявлениями (когнитивными расстройствами и нарушениями ходьбы) и всеми диагностическими МРТ-признаками ЦМА. Это обуславливает клиническую значимость применения анализа МР-признаков STRIVE и показателей кровотока и ликворотока по данным ФК-МРТ при индивидуальном наблюдении больных с ЦМА для оценки эффективности проводимого лечения и профилактики.

Литература

- Dumoulin CL, Yucel EK, Vock P, et al. Two- and three-dimensional phase contrast MR angiography of the abdomen. *J Comput Assist Tomogr.* 1990; (14): 779–84.
- Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G, Gloss D. Practice guideline. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2015; (85): 2063–71.
- Ахметзянов Б. М., Кремнева Е. И., Морозова С. Н., Добрынина Л. А., Кротенкова М. В. Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке ликворной системы в норме и при различных заболеваниях нервной системы. *Russian electronic journal of radiology.* 2018; 8 (1): 145–66.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; (9): 689–701.
- Шахпаронова Н. В., Кадыхов А. С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: алгоритм диагностики и лечения. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (2): 104–9.
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013; (12): 483–97.
- Rost NS, Rahman RM, Biffi A, et al. White matter hyperintensity volume is increased in small vessel stroke subtypes. *Neurology.* 2010; (75): 1670–7.
- Гулевская Т. С. Патология белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертонии с нарушениями мозгового кровообращения [диссертация]. М., 1994.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; (12): 822–38.
- Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry.* 2008; (64): 273–80.
- Harper L, Barkhof F, Fox NC, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86 (11): 1225–33. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310090.
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 149 (2): 351–6.
- Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H. et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability: the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology.* 2005; 24: 51–62.
- Henry-Feugeas MC, Roy C, Baron G, Schouman-Claeys E. Leukoaraiosis and pulse-wave encephalopathy: observations with phase contrast MRI in mild cognitive impairment. *J Neuroradiol.* 2009; (36): 212–8.
- Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* 2011; (122): 171–85.
- Shi Y, Wardlaw J. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke and Vascular Neurology.* 2016; (2): 83–92.
- Van der Veen PH, Muller M, Vincken KL, et al. Longitudinal relationship between cerebral small-vessel disease and cerebral blood flow: the second manifestations of arterial disease-magnetic resonance study. *Stroke.* 2015; (46): 1233–8.
- Poels MM, Zaccai K, Verwoert GC, et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2012; (43): 2637–42.
- Kremneva EI, Akhmetzyanov BM, Gadzhieva ZSh, Sergeeva AN, Zabitova MR, Morozova SN, et al. Assessment of different pathogenetic mechanisms and disease progression in sporadic cerebral small vessel disease patients based on MRI STRIVE criteria. *Neuroradiology.* 2018; 60 (suppl 2): S430–S430.
- Shi Y, Thrippleton MJ, Marshall I, Wardlaw JM. Intracranial pulsatility in patients with cerebral small vessel disease: a systematic review. *Clinical Science (London).* 2018; 32 (1): 157–71.
- Bateman GA, Levi CR, Schofield P, et al. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology.* 2008; (50): 491–7.
- Potter GM, Doubal N, Jackson CA, et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *Int J Stroke.* 2015; (10): 376–81.
- Mestre H, Kostrikov S, Mehta RI, Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clinical science.* 2017; (131): 2257–74.
- Vignes JR, Dagain A, Guerin J, Liguoro D. A hypothesis of cerebral venous system regulation based on a study of the junction between the cortical bridging veins and the superior sagittal sinus. Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2007; (107): 1205–10.
- Забитова М. Р., Шабалина А. А., Добрынина Л. А., Костырева М. В., Ахметзянов Б. М., Гаджиева З. Ш. и др. Тканевой активатор плазминогена и МРТ-признаки церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12 (4): 30–6.
- Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke.* 2016; 11 (1): 6–18.
- Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* 2009; (8): 165–74.
- Tsai HH, Pasi M, Tsai LK, et al. Microangiopathy underlying mixed-location intracerebral hemorrhages / microbleeds: A PIB-PET study. *Neurology.* 2019; 92 (8): e774–e781. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006953.
- Ахметзянов Б. М. Роль нарушений кровотока и ликворотока в поражении головного мозга при церебральной микроангиопатии [диссертация]. М., 2019.

References

- Dumoulin CL, Yucel EK, Vock P, et al. Two- and three-dimensional phase contrast MR angiography of the abdomen. *J Comput Assist Tomogr.* 1990; (14): 779–84.
- Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G, Gloss D. Practice guideline. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2015; (85): 2063–71.
- Ahmetzyanov BM, Kremneva EI, Morozova SN, Dobryнина LA, Krotenkova MV. Vozmozhnosti magnitno-rezonansnoj tomografii v ocenke likvornoj sistemy v norme i pri razlichnyh zabolevaniyah nervnoj sistemy. *Russian electronic journal of radiology.* 2018; 8 (1): 145–66. Russian.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; (9): 689–701.
- Shahparonova NV, Kadykov AS. Hronicheskie sosudistye zabolevaniya golovnogogo mozga: algoritm diagnostiki i lechenija. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (2): 104–9.
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013; (12): 483–97.
- Rost NS, Rahman RM, Biffi A, et al. White matter hyperintensity volume is increased in small vessel stroke subtypes. *Neurology.* 2010; (75): 1670–7.
- Gulevskaya TS. Patologija belogo veshhestva polusharij golovnogogo mozga pri arterial'noj gipertonii s narushenijami mozgovogo krovoobrashhenija [dissertacija]. М., 1994.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards

- for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; (12): 822–38.
10. Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry.* 2008; (64): 273–80.
 11. Harper L, Barkhof F, Fox NC, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86 (11): 1225–33. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310090.
 12. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 149 (2): 351–6.
 13. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H. et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability: the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology.* 2005; 24: 51–62.
 14. Henry-Feugeas MC, Roy C, Baron G, Schouman-Claeys E. Leukoaraiosis and pulse-wave encephalopathy: observations with phase contrast MRI in mild cognitive impairment. *J Neuroradiol.* 2009; (36): 212–8.
 15. Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* 2011; (122): 171–85.
 16. Shi Y, Wardlaw J. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke and Vascular Neurology.* 2016; (2): 83–92.
 17. Van der Veen PH, Muller M, Vincken KL, et al. Longitudinal relationship between cerebral small-vessel disease and cerebral blood flow: the second manifestations of arterial disease-magnetic resonance study. *Stroke.* 2015; (46): 1233–8.
 18. Poels MM, Zaccal K, Verwoert GC, et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2012; (43): 2637–42.
 19. Kremneva EI, Akhmetzyanov BM, Gadzhieva ZSh, Sergeeva AN, Zabitova MR, Morozova SN, et al. Assessment of different pathogenetic mechanisms and disease progression in sporadic cerebral small vessel disease patients based on MRI STRIVE criteria. *Neuroradiology.* 2018; 60 (suppl 2): S430–S430.
 20. Shi Y, Thrippleton MJ, Marshall I, Wardlaw JM. Intracranial pulsatility in patients with cerebral small vessel disease: a systematic review. *Clinical Science (London).* 2018; 32 (1): 157–71.
 21. Bateman GA, Levi CR, Schofield P, et al. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology.* 2008; (50): 491–7.
 22. Potter GM, Doubal N, Jackson CA, et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *Int J Stroke.* 2015; (10): 376–81.
 23. Mestre H, Kostrikov S, Mehta RI, Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clinical science.* 2017; (131): 2257–74.
 24. Vignes JR, Dagain A, Guerin J, Liguoro D. A hypothesis of cerebral venous system regulation based on a study of the junction between the cortical bridging veins and the superior sagittal sinus. Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2007; (107): 1205–10.
 25. Zabitova MR, Shabalina AA, Dobrynina LA, Kostyreva MV, Ahmetzyanov BM, Gadzhieva ZSh, i dr. Tkanevoj aktivator plazminogena i MRT-priznaki cerebral'noj mikroangiopatii. *Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj nevrologii.* 2018; 12 (4): 30–6.
 26. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke.* 2016; 11 (1): 6–18.
 27. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* 2009; (8): 165–74.
 28. Tsai HH, Pasi M, Tsai LK, et al. Microangiopathy underlying mixed-location intracerebral hemorrhages / microbleeds: A PIB-PET study. *Neurology.* 2019; 92 (8): e774–e781. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006953.
 29. Ahmetzyanov BM. Rol' narushenij krovotoka i likvorotoka v porazhenii golovnogogo mozga pri cerebral'noj mikroangiopatii [dissertacija]. M., 2019.