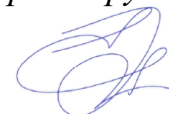


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СМОЛЕНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Чухонцева Екатерина Сергеевна

**Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии головного
мозга и транскраниальной электростимуляции с обратной связью у
пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Морозова Татьяна Геннадьевна

Смоленск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	13
1.1. Встречаемость, эпидемиология и исходы хронического нарушения мозгового кровообращения.....	13
1.2. Современные методы исследования при диагностике хронического нарушения мозгового кровообращения	14
1.3. Магнитно-резонансная томография в диагностике хронического нарушения мозгового кровообращения.....	19
1.3.1. Традиционные диагностические возможности магнитно-резонансной томографии у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения.....	19
1.3.2. ASL-перфузия – новое направление магнитно-резонансной диагностики хронического нарушения мозгового кровообращения.....	26
1.4. Транскраниальная электростимуляция с обратной связью в диагностике хронического нарушения мозгового кровообращения.....	30
1.5. Перспективы совместного применения магнитно-резонансной томографии головного мозга с ASL-перфузией и транскраниальной электростимуляции с обратной связью.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	37
2.2. Характеристика методов исследования пациентов.....	45
2.2.1. Магнитно-резонансная томография головного мозга и бесконтрастная ASL-перфузия.....	47
2.2.2. Транскраниальная электростимуляция с обратной связью.....	52
2.2.3. Методика сравнительного анализа показателей ASL-перфузии до	

транскраниальной электростимуляции с обратной связью и после.....	59
2.3. Статистические методы обработки результатов.....	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	63
3.1. Магнитно-резонансная диагностика хронического нарушения мозгового кровообращения.....	63
3.1.1. Анализ традиционных показателей, используемых в магнитно-резонансной диагностике хронического нарушения мозгового кровообращения.....	63
3.1.2. Анализ показателей скорости церебрального кровотока по данным ASL-перфузии для пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения до транскраниальной электростимуляции.....	68
3.2. Транскраниальная электростимуляция с обратной связью и ее роль в оценке показателей церебральной перфузии методом ASL-перфузии.....	82
3.3. Анализ показателей скорости церебрального кровотока по данным ASL-перфузии для пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения после транскраниальной электростимуляции.....	88
3.4. Диагностическая значимость ASL-перфузии головного мозга и совместного применения ASL-перфузии и транскраниальной электростимуляции с обратной связью при хроническом нарушении мозгового кровообращения.....	106
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	110
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Актуальность проблемы ранней и комплексной диагностики, профилактики и своевременной реабилитации пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения (ХНМК) не вызывает сомнений [1, 9, 15, 55]. Поражая значительный процент людей старшего работоспособного возраста, а также пожилых больных хронические цереброваскулярные заболевания представляют серьезную социальную и экономическую нагрузку на государство. У данных пациентов нарушен комплаенс взаимоотношений «пациент-врач», зачастую отсутствует объективная критика собственного состояния, в большинстве случаев выявляется полиморбидная патология [15, 17, 38, 55, 130]. Ввиду вышеописанных изменений доказана высокая частота инвалидизации, госпитализаций, и смертности среди пациентов с ХНМК по сравнению с больными без этих нарушений [51, 52, 75]. Когнитивные расстройства, в частности сосудистого генеза являются огромным бременем лично для пациента, его семьи и общественного здравоохранения [9, 44, 55, 78]. А доступные методы лечения имеют умеренную эффективность и не оказывают существенного влияние на течение заболевания, [15, 140, 142] что определяет необходимость ранней доклинической диагностики.

Проблема ранней диагностики ХНМК заключается в отсутствии на сегодняшний день высокочувствительного объективного инструментального метода, который позволил бы максимально быстро установить нозологическую форму с определением ее тяжести течения [9, 17, 55]. Диагностируются поздние стадии ХНМК, когда у пациента имеются не поддающиеся терапии выраженные когнитивные нарушения [27, 51, 63, 82, 121]. Большое внимание уделяется исследованию патогенетических механизмов ХНМК: определение нейрональных и глиальных маркеров, генетических мутаций, провоспалительных цитокинов и т.д. [33, 70, 127, 128]. Рутинные исследования, применяемые в медицинской

практике (ультразвуковая доплерография, компьютерная томография, общеклинические лабораторные методы) позволяют выявить фоновые и сопутствующие заболевания, но не отвечают на вопрос о наличии или отсутствии у пациента ХНМК. Нейропсихологический метод остается главным в постановке диагноза, несмотря на очевидные минусы его использования: субъективность – результаты тестирования анализируются врачом, двузначность – при неправильной интерпретации задания, пациент может выполнить его неверно, временная затратность – необходимо около 40 – 60 минут для полноценного тестирования [23, 52, 55]

Современные методики магнитно-резонансной томографии (МР-) методов дает возможность выявлять повреждения головного мозга до проявления факторов риска цереброваскулярных заболеваний [3, 16, 27, 28, 29, 150]. Разработанные нейрорадиологами в 2013 году критерии STRIVE (STandard for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) служат ориентиром при выставлении диагноза ХНМК [27, 125], однако не помогают в объективном определении стадийности заболевания, по отдельности не являются чувствительными и специфичными для ХНМК, не помогают в диагностике ранних доклинических форм [17, 18, 21]. Исследования, проводимые с целью повышения чувствительности МР-методов в выявлении дисфункции мелких церебральных сосудов, в частности с использованием контрастных усилителей не находят широкого применения в клинической практике ввиду своей дороговизны и ограничения проведения при тяжелой сопутствующей патологии, например почечной недостаточности [62, 90]. Бесконтрастная ASL (arterial spin labeling)-перфузия при МРТ головного мозга – неинвазивная, экономически не затратная процедура, не удлиняющая существенно стандартное МР-исследование головного мозга все больше набирает обороты как на исследовательской арене, так и в клинической практике [65, 67, 103, 133, 135, 137]. Ряд исследователей (А. М. Staffaroni 2019, S. Haller 2016, Т. Lin 2019, О. Boukrina 2019 и др.) неоднократно публиковали работы по ASL-перфузии в изучении когнитивных функций у пациентов с когнитивными расстройствами на фоне нейродегенеративных заболеваний и ХНМК [56, 65, 67,

72, 78, 79]. Имеется ограниченное количество исследований совместного применения стимулирующих методов головного мозга и МРТ, в виде комбинации транскраниальной электромагнитной стимуляции (ТМС) и функциональной МРТ (фМРТ), основанной как на BOLD –эффекте, так и на ASL-перфузии [123, 147, 152]. Однако, четких диагностических критериев ХНМК в процессе совместного применения методик в доступной литературе нет. Прибор магнитной стимуляции и театр фМРТ, необходимый для выполнения методики, являются дорогостоящими; а сама процедура фМРТ трудоемкой и неподходящей для всех пациентов, ввиду ограничения зрения, слуха, когнитивного дефицита. Существенно уступает в цене ТМС, а также не требует сложных навыков в управлении методика транскраниальной электростимуляции, в частности с применением обратной связи при помощи прибора ТЭТОС [10, 58, 68, 69, 71], что создает предпосылки к ее возможному применению в протоколах МРТ с диагностической целью у пациентов с ХНМК.

Изучение комплексных методов инструментальной диагностики с использованием бесконтрастной ASL-перфузии при МРТ головного мозга и транскраниальной электростимуляции с обратной связью может выявить не только новые, четкие критерии диагностики ХНМК в том числе на ранних стадиях, но и стать материальной базой в понимании патогенетических процессов заболевания.

Степень разработанности темы

Основанием для диссертационного исследования явилось отсутствие до настоящего времени разработанной методики совместного применения ТЭТОС и ASL – перфузии головного мозга при магнитно-резонансной томографии у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Не изучены качественные и количественные показатели ASL – перфузии при МРТ головного мозга у пациентов с ХНМК; нет статистически достоверных сведений о диагностической чувствительности, специфичности метода у пациентов с ХНМК

в зависимости от стадийности заболевания. В литературных источниках не определено место ТЭТОС в МРТ головного мозга у пациентов с ХНМК.

Таким образом, представляется целесообразным определить диагностическую значимость совместного применения МРТ головного мозга и ТЭТОС у пациентов с ХНМК как для выявления нозологии и определения ее степени тяжести, так и получения статистически достоверной информации о диагностической ценности метода, его месте в алгоритме обследования пациентов с ХНМК.

Цель исследования

Изучить диагностические возможности магнитно-резонансной томографии головного мозга и транскраниальной электростимуляции с обратной связью у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

Задачи исследования

1. Оценить количественные и качественные параметры церебрального кровотока методом бесконтрастной ASL-перфузии при магнитно-резонансной томографии у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения в зависимости от стадии заболевания.
2. Оценить количественные и качественные параметры мозгового кровотока методом бесконтрастной ASL-перфузии при магнитно-резонансной томографии после стимуляции методом ТЭТОС у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения в зависимости от стадии заболевания.
3. Определить роль и место транскраниальной электростимуляции с обратной связью в комплексном диагностическом алгоритме у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения.
4. Разработать критерии диагностики хронического нарушения мозгового кровообращения при совместном использовании методов ТЭТОС и МРТ.

Научная новизна исследования

Впервые предложен метод комплексной усовершенствованной МР-диагностики хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК), включающий в себя МРТ головного мозга в традиционных режимах режимов, ASL-перфузию и транскраниальную электростимуляцию с обратной связью методом ТЭТОС. Впервые методологически доказано на основании полученных перфузионных карт и патофизиологии ХНМК, что использование ASL-перфузии дополняет диагностику данной патологии. Установлено, что использование ТЭТОС в протоколах МРТ влияет на выявление ранней диагностики ХНМК, что позволяет улучшить прогноз данных пациентов. В ходе данного исследования впервые доказана целесообразность совместного использования МРТ головного мозга и ТЭТОС, что позволяет улучшить диагностический алгоритм, объективизировать жалобы пациентов согласно стадийности заболевания: высокая информативность совместного применения методик при I стадии заболевания (чувствительность 83% и специфичность 74%; AUROC = 0,831; ДИ: 0,810 - 0,956), высокая информативность ASL-перфузии при II стадии заболевания (чувствительность – 83%, специфичность – 76%; AUROC = 0,834; ДИ: 0,821 - 0,976); и III стадии ХНМК (чувствительность – 92%, специфичность – 86%; AUROC = 0,904; ДИ: 0,901 - 0,985).

Впервые разработаны четкие рентгенологические критерии ХНМК в зависимости от тяжести заболевания на основании используемых методик.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучено совместное применение МРТ головного мозга и ТЭТОС у пациентов с ХНМК на различных этапах заболевания. Новый диагностический алгоритм позволяет выявить доклинические признаки ХНМК, что в свою очередь помогает лечащему доктору начать более раннюю профилактику и реабилитацию пациента, улучшая, тем самым, его качество жизни и уменьшая процент нетрудоспособного

населения. Ранняя диагностика снижает затратную часть амбулаторного медикаментозного лечения пациента, так как профилактика и реабилитация на доклинической стадии включает экономически выгодные когнитивно-поведенческую терапию и тренировки когнитивных функций по принципу биологически-обратной связи, коррекцию образа жизни немедикаментозными методами. Также сокращается частота попадания данных пациентов в стационар, соответственно, уменьшаются расходы на медикаментозное пособие, дополнительные инструментальные и неинструментальные методы обследования, терапевтическую помощь, период реабилитации. Разработана оптимальная схема применения ТЭТОС, для удобства ее применения персоналом, в частности, лаборантом кабинета МРТ и, непосредственно, врачом-нейрорадиологом.

Совместное использование МРТ головного мозга и ТЭТОС позволяют выявить дополнительные возможности в объективизации жалоб пациента, дифференциальной диагностике стадийности ХНМК. В результате статистического анализа разработаны диагностические критерии, что позволяет своевременно корректировать тактику дальнейшего ведения пациентов.

Методология и методы исследования

В исследовании участвовали пациенты с хроническим нарушением мозгового кровообращения, которым выполнялось МРТ головного мозга в режимах T1, T2, DWI, FLAIR, T2*, 3D ASL = 1800, 3D ASL = 2600, FLAIR preASL с применением ТЭТОС. В ходе диссертационного исследования проводился теоретический анализ, наблюдение, статистическая обработка полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Определение скорости церебрального кровотока методом ASL- перфузии в МР-диагностике ХНМК необходимо для полноценной оценки состояния головного мозга.

2. Усовершенствованный диагностический алгоритм хронического нарушения мозгового кровообращения включает совместное применение МРТ головного мозга с ASL-перфузией и транскраниальной электростимуляции с обратной связью.

3. Применение транскраниальной электростимуляции с обратной связью предоставляет решающую диагностическую информацию врачу лучевой диагностики о ранней стадии заболевания, предоставляет возможность выявления асимптомных нарушений при обращении за медицинской помощью.

Степень достоверности

Репрезентативность исследуемой выборки пациентов, статистические методы обработки результатов подтверждают достоверность выполненной работы. Сформулированные выводы соответствуют поставленным целям и задачам, логически вытекают из статистического анализа полученных данных. Научные положения, представленные в диссертации, не противоречат принципам доказательной медицины.

Апробация результатов

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедр неврологии и нейрохирургии, факультетской терапии, госпитальной терапии, факультетской хирургии, госпитальной хирургии, терапии педиатрического стоматологического факультетов, пропедевтики внутренних болезней, общей врачебной практики и поликлинической терапии с курсом дополнительного профессионального образования, лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом дополнительного профессионального образования, «Проблемная научно-исследовательская лаборатория диагностических исследований и малоинвазивных технологий» Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России 9 марта 2022 года (протокол № 2).

Основные положения работы были представлены в виде докладов и тезисов на Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «РАДИОЛОГИЯ – 2021» (г. Красногорск, 2021 г.), Межрегиональной научно - практической конференции с международным участием "Лучевая диагностика: конкурс молодых радиологов" (г. Смоленск, 2019 г.), III межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Лучевая диагностика: конкурс молодых ученых» (г. Смоленск, 2020 г.), VII, VIII, IX Всероссийских научно-практических конференциях студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (г. Смоленск, 2019, 2020, 2021 гг.), научно-практической конференции: «Современная инструментальная диагностика в многопрофильном стационаре» с международным участием. (г. Смоленск, 2020 г.), всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Современные диагностические технологии в клинической медицине-2020», посвященной 135-летию со дня основания Клинического института Великой Княгини Елены Павловны, (г. Санкт-Петербург, 2020 г.), II научно – практическая конференция с международным участием online «Лучевая диагностика: Смоленск – зима 2021» (г. Смоленск, 2021 г.), III научно – практическая конференция с международным участием online «Лучевая диагностика: Смоленск – зима 2022» (г. Смоленск, 2022 г.).

Внедрение в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику отделения лучевой диагностики ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. Основные положения диссертации используются в научно-образовательной деятельности и учебном процессе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом факультета последипломного образования врачей.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 4 работы, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 2; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 1, в иных изданиях – 1. Издано 1 учебно-методическое пособие.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 148 страницах печатного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 34 рисунками и 16 таблицами. Список литературы содержит 179 источников, из них 55 отечественных и 124 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

1.1. Встречаемость, эпидемиология и исходы хронического нарушения мозгового кровообращения

В Российской Федерации число пациентов с диагнозом «хроническое нарушение мозгового кровообращения» (ХНМК) составляет не менее 700 на 100000 населения [1, 10, 56]. Обращаясь к Российскому статистическому ежегоднику 2020 года, мы видим неуклонный рост заболеваемости болезнью системы кровообращения, в том числе за счет хронических цереброваскулярных патологий: если в 2000 году число новых выявленных случаев 2483, то в 2019 – 5136 по всей России [40]. По результатам аутопсии, микроваскулярные повреждения обнаруживаются у трети пожилых лиц, что скорее всего соответствует настоящей картине распространенности хронического нарушения мозгового кровообращения в этой возрастной группе [7, 10, 17]. Разнообразные клинические проявления ХНМК начиная от эмоциональных, когнитивных нарушений до неврологического дефицита приводят к значительному снижению качества жизни пациентов вплоть до инвалидности [17, 39, 52, 122]. Когнитивные расстройства считаются наиболее частыми симптомами ХНМК. По данным разных авторов, умеренные когнитивные расстройства в течение года перерастают в деменцию у 12-30% пациентов, а за 4 года – у 55-70% [15, 17, 99, 104, 159]. Насчитывается около 50 миллионов людей с деменцией. Конечно, львиная доля приходится на пациентов с нейродегенеративными заболеваниями – болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона (60% - 70%). Однако, немалые цифры принадлежат и сосудистой деменции – не менее 20 % [7, 10]. Ежегодно возникает около 10 миллионов новых случаев заболевания. По прогнозам

экспертов ВОЗ, общее число людей с деменцией составит около 82 миллионов человек в 2030 году и 152 миллиона к 2050 году».

Рассматривая эпидемиологию ХНМК, следует подчеркнуть повсеместность распространения патологии. В развитых странах (Япония, Объединенные Арабские Эмираты, Германия и т.д.) все большая распространенность связана с увеличением продолжительности жизни (от 2% до 30% у лиц в возрасте от 65 лет и старше) [10], а также с неэффективностью доступных методов лечения уже развернутых стадий заболевания [145]. В странах с низким и средним уровнем дохода, к которым относится и Российская Федерация люди, страдающие ХНМК, все чаще встречаются за счет несвоевременной профилактики и лечения этиопатогенетических состояний, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение и другие.

Исходы ХНМК зависят от стадии, на которой выявлено заболевание. При своевременной диагностике и вовремя предпринятых лечебных мерах возможно замедление прогрессии заболевания. Высок процент осложнений ХНМК в виде развития транзиторных ишемических атак и инфарктов мозга с внушительными показателями временной нетрудоспособности и первичной инвалидности [21, 53, 56, 75]. Поздние стадии с наличием отчетливых интеллектуально-мнестических нарушений, отсутствием критики, нарастанием очаговой симптоматики в неврологическом статусе ведут к инвалидизации пациента с последующим летальным исходом.

1.2. Современные методы исследования в диагностике хронического нарушения мозгового кровообращения

Этапы становления концепции хронического нарушения мозгового кровообращения и методов диагностики

История изучения сосудистой патологии мозга насчитывает столетия с эпохи Возрождения и отражает прогресс научной мысли человечества. Разработка хронической цереброваскулярной патологии относительно молодая: лишь на

рубеже 19-20 столетий появилась научная концепция проблемы хронического нарушения мозгового кровообращения, принадлежащая О. Binswanger и А. Alzheimer [1]. В 1894 году первый из них представил клиническое описание 8 больных с прогрессирующим когнитивным дефицитом и атрофией белого вещества головного мозга. В первой половине XX века в работах европейских ученых роль ХНМК в структуре неврологической нозологии осознавалась все более четко. Стоит отметить заслуги отечественных ученых Г.А. Максудова и В.М. Когана, которыми был определен термин «Дисциркуляторная энцефалопатия» в 1958 году в стенах ЦЭТИН (Центрального института экспертизы трудоспособности инвалидов) [22]. Именно здесь было рассмотрено, что у многих пациентов в отсутствие указаний на острые нарушения мозгового кровообращения отмечались нарастающие симптомы органического поражения мозга, в том числе с изменением когнитивного статуса, которые обуславливали временное снижение или полную утрату трудоспособности [22].

По мере накопления знаний Н.Н. Яхно и И.В. Дамулиным с соавт. в 2001 году были предложены критерии диагноза ХНМК, основанные на клинических и анамнестических данных. Позднее, в 2007 г., О.С. Левин предложил дополнить критерии диагноза данными нейровизуализации. Нужно отметить, что по критериям О.С. Левина, результаты инструментальных методов не являются обязательными для подтверждения ХНМК.

До повсеместного распространения магнитно-резонансных томографов, большие надежды клиницистами были возложены на мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ). Порядка 20-ти лет МСКТ служила достоверным источником получения объективной информации о структурном состоянии головного мозга пациентов с ХНМК.

КТ-картина хронического цереброваскулярного нарушения характеризовалась: 1) наружной и внутренней гидроцефалией (необходима количественная оценка в виде вентрикулометрии); 2) одиночными очагами, сосудистого генеза на разной стадии; 3) атеросклерозом магистральных сосудов мозга; 4) феноменом – лейкоареоз [2, 12]. По наличию корреляции данных МСКТ

и клинической картины различали: полное совпадение, неполное и отсутствие совпадений.

Нейровизуализация на МСКТ имела ограниченные возможности при малых размерах очага (объем ткани менее 20 см³, менее 0,5 см в диаметре), и изоденсивной стадии процесса. Таким образом, МСКТ-визуализация осталась совсем юным историческим этапом в диагностике ХНМК. Но не стоит забывать и о ценности компьютерных томографов в диагностике urgentных состояний. Благодаря скорости исследования обеспечивается снижение артефактов от движения, верно выставленный диагноз позволяет начать специфическое лечение в рамках терапевтического «окна».

Настоящее и будущее в развитии диагностических методов хронического нарушения мозгового кровообращения

Согласно российским клиническим рекомендациям методы для выявления ХНМК в настоящий момент включают общий и биохимический анализы крови с липидограммой, аускультацию сонных артерий, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА), измерение артериального давления и пульса, нейровизуализацию (МРТ или КТ) и нейропсихологическое тестирование [55].

Аускультация в типичных точках и УЗИ БЦА способны обнаружить стеноз в бассейнах сонных артерий. При измерении артериального давления на обеих руках, асимметрия более чем на 20 мм. рт. ст. – достоверный стеноз подключичной артерии, что тоже указывает на фактор риска развития невровакулярного заболевания, однако не имеет отношения ни к оценке когнитивного статуса пациента, ни к постановке самого диагноза ХНМК. Отечественные ученые И.Д. Стулин, С.А. Бойцов, Ю.И. Бузиашвили, А.Ю. Васильев, Д.А. Лежнев и др. в 2018 году предложили проводить более тщательный анализ результатов флюорограмм, выполняемых ежегодно каждому человеку в порядке диспансеризации с акцентом на сосудистый пучок, ортопантограмм с акцентом на мягкие ткани шеи для выявления характерных теней малосимптомного атеросклероза, что позволит вовремя отправлять

пациентов на дальнейшее ангиообследование [20]. МСКТ чаще применяется для исключения острых процессов. МРТ головного мозга с наличием критериев церебральной микроангиопатии или без них, но с отсутствием острого нарушения мозгового кровообращения, объемных образований позволяют подтвердить диагноз ХНМК. Стоит отметить, что используемые методики позволяют лишь структурировать диагностический процесс, но не заменяют основной клинико-психопатологический метод [10, 16, 23, 55]. Часто рентгенологи отмечают изменения вещества головного мозга, характерные для ХНМК, не подтвержденные клинически, которые являются нейрорадиологической находкой, особенно у пожилых людей [16, 26, 45, 80, 125].

Что касается академической, научной составляющей, в последнее десятилетие произошел существенный пересмотр этиологии и патогенеза хронических цереброваскулярных заболеваний. [29, 33, 128]. Ранее приоритетное внимание уделялось ограничению кровотока в головном мозге вследствие стенозов крупных артерий, что отражается на ныне существующих рекомендациях. Сейчас установлено, что микроангиопатия является основной причиной развития хронического сосудистого неинсультного поражения мозга. Проводится ревизия взглядов на роль артериальной гипертензии в возникновении гиперинтенсивности белого вещества головного мозга и лакунарных инфарктов – выдвинута гипотеза о различном генезе этих изменений в области основания мозга и перивентрикулярно, из-за различного градиента артериального давления в мелких сосудах мозга [70]. Ведутся исследования на клеточном и молекулярном уровнях: лабораторно подтверждаются мутации в генах NOTCH3, COL4A1A/A2, HTRA1, TREX1, GLA, CARASIL и FOXC1, неминуемо приводящие к дегенерации гладкомышечных клеток сосудов или к нарушению ее синтеза, что, в конечном итоге, ведет к когнитивным нарушениям лобно-подкоркового типа [127, 131].

В генезе ХНМК играют роль известные факторы риска: пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, гипо-, авитаминозы [27, 75, 80, 112]. Не всем лабораториям государственных клиник доступна оценка современных факторов риска с определением нейрональных и глиальных

биомаркеров, с учетом, что ведущую роль в капиллярной дисфункции у пациентов с ХНМК играет системное воспаление [33, 77].

Российскими учеными продолжает изучаться метод элетроэнцефалографического (ЭЭГ) исследования. Ранее было показано, что патологические проявления на ЭЭГ, при диффузных поражениях мозга, к которым относятся и ХНМК характеризуются неспецифическими признаками [11, 60]. Однако, более тщательное изучение изменений функциональной межполушарной асимметрии показывает ее взаимосвязь со снижением латерализации когнитивных функций у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Данный механизм рассматривается в русле компенсаторных механизмов у пациентов с I и II стадиями ДЭП и сопоставим с данными фМРТ покоя [40]. Насколько это может быть полезным для практического здравоохранению в рамках диагностических процедур покажут последующие работы.

На вершине инструментальной диагностики ХНМК всегда была нейровизуализация. Подстраиваясь под патогенетические теории, изменяется подход и в данном методе. Возрос интерес ученых к усовершенствованию нейровизуализационных методик для повышения чувствительности и специфичности в выявлении дисфункции мелких церебральных сосудов, в частности с использованием контрастных парамагнетиков и новых перспективных бесконтрастных режимов [62, 148, 158]. Лупанов и соавт. установили, что структурная причина когнитивных нарушений при хронической цереброваскулярной патологии и начальном проявлении болезни Альцгеймера лежит в снижении метаболизма, которое определяется на позитронно-эмиссионной томографии снижением накопления радиофармпрепарата [19]. Но высокая себестоимость процедуры, ограниченное количество позитронно-эмиссионных томографов в стране, противопоказания к применению радиофармпрепарата делают методику непригодной для диагностики когнитивных нарушений в рутинной практической медицине.

МРТ головного мозга на сегодняшний день является ведущей радиологической методикой в исследовании ХНМК. Все более новые режимы – функциональной МРТ (основанной на BOLD-эффекте), тензорной, ASL-перфузии позволяют не только изучить анатомические структуры головного мозга, но и его функции.

1.3. Магнитно-резонансная томография в диагностике хронического нарушения мозгового кровообращения

1.3.1. Традиционные диагностические возможности магнитно-резонансной томографии у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения

МРТ головного мозга является основополагающим инструментальным методом диагностики при постановке диагноза ХНМК. С 2013 года определены мировые стандартизированные подходы к магнитно-резонансной диагностике и интерпретации маркеров болезни малых сосудов мозга. Рабочая группа специалистов по нейродегенеративным заболеваниям (Centres of Excellence in Neurodegeneration) опубликовала стандарты описания цереброваскулярных изменений по МРТ - Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE) [125]. Эти, хорошо описанные, критерии включают 6 наименований: гиперинтенсивность белого вещества (что мы привыкли называть лейкоареозом), недавние субкортикальные лакунарные инфаркты, видимые периваскулярные пространства, лакуны, микрокровоизлияния и церебральная атрофия. [16, 132]. МР-исследование рекомендуется проводить в коронарной, сагиттальной и аксиальной плоскостях в следующих импульсных последовательностях: T1, T2, T2 FLAIR, SWI (susceptibility weighted imaging – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости) или T2* и ДВИ (диффузно-взвешенные изображения) [16, 27, 39, 59, 161]. Остановимся более подробно на каждом STRIVE-критерии.

Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ). Данный МР-признак характеризуется областями повышенного МР-сигнала от белого вещества головного мозга в режимах T2-ВИ и FLAIR, и сниженного сигнала на T1-ВИ. Относя данный признак к ХНМК, необходимо добавлять к названию «предполагаемого сосудистого происхождения», т.к. сама по себе ГИБВ неспецифический МР-маркер многих неврологических заболеваний, различных по этиологии и патогенезу [97, 99, 156]. ГИБВ характерны для мигренозных головных болей [119], демиелинизирующих процессов [21], инфекционных процессов, новообразований. В норме может встречаться у молодых людей вплоть до 30 лет ввиду незавершенной миелинизацией нервных волокон [87]. Также ГИБВ характерна для нормального старения [28, 45, 57, 139]. В норме единичные очаги ГИБВ наблюдаются у людей в возрасте старше 65 лет ГИБВ и единичные сливающиеся – в возрасте старше 75 лет.

Многие нейровизуализационные исследования устанавливают ассоциацию между наличием, выраженностью ГИБВ предполагаемого сосудистого генеза и артериальной гипертензией, атеросклерозом брахиоцефальных артерий, гипергликемией, дислипидемией и другими сосудистыми факторами риска [6, 27, 28]. Немногочисленные проспективные анализы повторных МР-томограмм головного мозга показывают наличие значительного долгосрочного риска инсульта у пациентов с прогрессирующим ХНМК и с ГИБВ [118, 119]. Зоны гиперинтенсивного МР-сигнала на FLAIR и T2-ВИ могут встречаться не только в белом веществе, но и в сером веществе, но гораздо реже. [16, 57]. Патогенез ГИБВ активно изучается в настоящий момент, однако законченной подтвержденной гипотезы до сих пор нет. Концепция сниженного кровотока в магистральных артериях дополняется доказательствами эндотелиальной дисфункцией с проницаемостью гематоэнцефалического барьера, нарушение вазодилатации, жесткость сосудов, и как следствие дисфункциональный кровоток, хроническая ишемия, асептическое воспаление, повреждение миелина и вторичная нейродегенерация. Эти аномалии мозга более динамичны и широко распространены, чем считалось ранее [149, 151, 174]. Соответственно, различия в

патогенезе обуславливают и разную степень выраженности ГИБВ, изменение ее в динамике [173]. Часто, вместо ГИБВ нейрорадиологи употребляют термин лейкоареоз. Существует модифицированная шкала Fazekas, которая помогает клиницистам указывать в МР-описании степень выраженности ГИБВ [106]. При цереброваскулярных заболеваниях для вышеописанных очагов характерна локализация в белом веществе с незатронутыми U-волоками (данное вовлечение характерно для демиелинизации), с наибольшим распространением в лобных и теменных долях. [5, 6].

Недавний субкортикальный лакунарный инфаркт (НСЛИ). Данные инфаркты представляют собой острый или подострый участок ишемии (до двух недель существования), размером до 20 мм в бассейне одной перфорирующей артериолы, подтвержденный клинически или при помощи МРТ. НСЛИ характеризуется гиперинтенсивным сигналом на ДВИ, а на картах ИКД гипоинтенсивным – в острой стадии и изоинтенсивным – в подострой. [2, 80, 107]. Для нейровизуализационной оценки Baurgartner R. et al. в 2003 году предложили классификацию основанную на количестве и размере НСЛИ, согласно которой выделяют 3 типа изменений: единичный маленький (до 15 мм) инфаркт, большой НСЛИ (более 15 мм и менее 20мм), множественные очаги в нескольких сосудистых бассейнах или несколько больших очагов в одном [107]. Как видно из классификации часть лакунарных инфарктов могут отсутствовать на МР-томограммах, и диагноз выставляется врачом-неврологом клинически при сохранении очаговой неврологической симптоматики более 24 часов [26, 112]. Но следует помнить и о «немых» НСЛИ, которые, ввиду компенсаторных возможностей головного мозга пациента, не проявляют себя клинически и являются случайной находкой при МР-исследовании. Накопление множественных таких очагов в отсроченном периоде неминуемо ведет к выраженным когнитивным расстройствам [80, 124]. В подостром периоде НСЛИ способны накапливать контрастное вещество (наиболее четко данная особенность проявляется к 6 суткам), что связано с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера. [2, 92]. Это свойство характерно для любого

ишемического участка, однако, следует отметить гиральный тип накопления в крупных очагах и периферический в более мелких [16, 125]. Разрешаются НСЛИ либо в кистозно-глиозную трансформацию (по данным различных авторов от 20% до 95%), в гиперинтенсивность белого вещества (30%-80%) и около 10% полностью перестают визуализироваться на МРТ [125].

Что касается изучаемых причин НСЛИ, то анализ базы данных Национального института неврологических и социальных болезней США показывает, что патология сердца ведет как к единичным, так и множественным мелким субкортикальным инфарктам. [16].

Церебральные микрокровоизлияния (МКР). Микрокровоизлияния – небольшие (до 10 мм) округлые или овоидной формы гипоинтенсивные зоны, которые визуализируются на парамагнитно чувствительных МР-последовательностях, таких как градиентное эхо (T2*-ВИ) и SWI [120]. Гипоинтенсивными зоны в данных режимах выглядят из-за эффектов магнитной восприимчивости, когда железо в составе гемосидерина, создает локальные неоднородности поля с понижением МР-сигнала. Следует помнить, что МКР на МР-томограммах выглядят больше, чем на самом деле, ведь искажение магнитного поля затрагивает и сигнал от рядом расположенных «здоровых» участков мозга [16]. При ХНМК для МКР характерна повсеместная локализация – как в лобарных и задних отделах головного мозга, так и в глубинных структурах, стволе мозга и мозжечке [76]. В исследовании, опубликованном в 2019-ом году Tsai Н.Н и соавторы сопоставляли результаты МРТ и ПЭТ, для уточнения характерной локализации кровоизлияний и МКР при разных формах ХНМК, в частности при гипертензивной церебральной микроангиопатии (гЦМА) и церебральной амилоидной ангиопатии(ЦАА). Оказалось, что МКР при первой форме гораздо чаще наблюдались в подкорковых структурах и субкортикально [116]. Также в последнее время исследователи придерживаются точки зрения, что поверхностные мозжечковые МКР характерны ЦАА, а в области глубоких ядер мозжечка для гЦМА [73, 145, 146]. Клинически МКР часто могут быть асимптомными [117]. Необходимо помнить, что схожими МР-характеристиками

обладает не только МКР, но и кальций и воздух. В данном случае в дифференциальной диагностике помогает компьютерная томография, при которой МКР, как правило, не визуализируются, кальций имеет гиперденсивную плотность, воздух – гиподенсивную [29]. Со временем МКР могут увеличиваться, а могут и исчезать за счет переработки гемосидерин-содержащих макрофагов, а также ввиду постепенной атрофии головного мозга и эффекта суммации сигнала от вокселя [89]. МКР при ХНМК не являются специфичным МР-паттерном для данного заболевания, поэтому врач рентгенолог всегда их рассматривает в контексте жалоб, анамнеза и дополнительных методов обследования каждого конкретного пациента. МКР характерны для коагулопатий, васкулитов, инфекционного эндокардита, тромбоза вен и венозных синусов, болезни Фабри и других патологий [145].

Несмотря на парадоксальность наличия острых состояний, таких как лакунарные инфаркты и микрокровоизлияния, некоторые авторы считают их как следствие и симптомы хронического нарушения мозгового кровообращения. Процессы саногенеза при данных состояниях будут непременно отличаться от процессов при других МР-признаках ХНМК [33, 38, 149].

Лакуны. Лакуны – округлые полости от 3 до 15 мм образовавшиеся в результате ранее произошедшего лакунарного инсульта [16]. Относительно патологических изменений Fisher писал: «Исторически, первоначальным признаком болезни малых сосудов мозга была лакуна (отверстие) – данный термин на французском языке обозначал небольшую, заполненную жидкостью полость, которая, как считалось, отмечала зажившую стадию небольшого глубинного инфаркта мозга. Этот термин был принят и на английском языке. В процессе медико-лингвистической эволюции прекавитарная фаза стала лакунарным инфарктом, ассоциирована клинически с любым видом лакунарного инсульта, а неврологически с лакунарным синдромом». Таким образом, определение «лакуна» является более широким, чем лакунарный инфаркт, так как включает в себя последствия не только ишемического, но и геморрагического инсульта. Однако, предполагается, что большинство из лакун является следствием

именно лакунарных инфарктов. Часто при визуализации не удается установить связь между появлением лакуны и соответствующей клинической симптоматикой («немые» лакуны), а также ее происхождения. В таких случаях полная формулировка термина звучит – «лакуны предполагаемого сосудистого происхождения» [125]. Лакуны имеют гипо- и гиперинтенсивный на T1- и T2- ВИ соответственно. На FLAIR имеют гипоинтенсивный сигнал с гиперинтенсивным кольцом по окружности. В некоторых случаях следует помнить, что гиперинтенсивный ободок может окружать и ПВП, при прохождении их через область гиперинтенсивности белого вещества [16, 125], а также учитывать одинаковое расположение и тех и других в семиовальных центрах. В том числе дифференциальная диагностика лакун и ПВП осложняется тем фактом, что и те и другие располагаются в семиовальных центрах и подкорковых ядрах. Лакуны менее 3 мм являются, вероятнее всего, периваскулярными пространствами [16, 112]. Рабочей группой по созданию критериев STRIVE максимальный размер лакун был определен до 15 мм несмотря на то, что лакунарным инфарктом считается область поражения до 20 мм. Это объясняется отсутствием отека в старых очагах и потерей ткани. Лакуны более 15 мм, как правило, имеют другой генез, нежели хроническая цереброваскулярная недостаточность.

Периваскулярные пространства Вирхова-Робина (ПВП). ПВП являются продолжением экстрацеребральных пространств вокруг артерий, артериол, вен и венул, при прохождении их через паренхиму мозга вместе с листками лептоменингеальной оболочки мозга. Они представляют собой щелевидные пространства вдоль сосудов паренхимы головного мозга, сообщающиеся с субпиальным пространством [9, 16, 21]. С учетом того, что ПВП рассматриваются как продолжение путей циркуляции цереброспинальной жидкости, соответственно на МРТ они повторяют ее сигнальные характеристики: гипоинтенсивные в режимах T1 и FLAIR и гиперинтенсивные в режиме T2-ВИ, визуализируются круглыми при расположении перпендикулярно плоскости среза, и линейными – расположены параллельно ей. Локализуются в нижних базальных

ганглиях, центростремительно проходят через белое вещество полушарий и в среднем мозге, однако редко могут визуализироваться в мозжечке. Часто выявляются у пожилых людей в норме, как признак возрастзависимой церебральной микроангиопатии, что связывают с нарушением нормальной гидродинамики, затруднением дренирования интерстициальной жидкости из-за изменения структурных свойств эндотелия [27, 33].

Следует помнить, что расширенные ПВП, с локализацией в субкортикальном белом веществе переднего полюса височной доли часто окружены небольшой зоной T2/FLAIR- гиперинтенсивного МР-сигнала, ввиду перифокального глиоза, и их следует дифференцировать с часто расположенными в данной области эпилепсия- ассоциированными опухолями [6]. В этом помогает разбор клинической симптоматики, накоплению контрастного вещества, возможная визуализация проходящего в данной области сосуда, отсутствие динамики при повторных исследованиях.

Атрофия головного мозга. Снижение объема мозгового вещества, не связанное со структурными повреждениями определяется при нейровизуализации по расширению ликворных пространств [125]. У 20% пожилых пациентов атрофия является следствием возрастзависимых изменений [6]. Патоморфологическим субстратом атрофии является нейрональный апоптоз, истончение коры, разряжение и уменьшение в объеме белого вещества, артериолосклероз, венозный коллагеноз и дегенеративные изменения [9, 12, 155].

При диагностике атрофии во многих странах, в том числе и нашей отсутствуют стандартные количественные меры измерения ликворных пространств. И, как правило, описательная картина формируется субъективно, «на глаз» рентгенолога. Хотя существуют некоторые индексы и шкалы, которые могут помочь объективно подтвердить атрофию. Вентрикулокраниальные индексы (коэффициенты) часто используют для боковых и третьего желудочков, так как именно эти отделы наиболее расширяются по мере прогрессирования хронического нарушения мозгового кровообращения. Шкалу общей атрофии коры Pasquier и соав. в 1996 [16, 17] разработали для оценки сосудистой деменции

путем суммирования от 0 до 3 баллов по 13 оцениваемым регионам головного мозга. Сегодня чаще применяют упрощенную шкалу, где от 0 до 3 баллов ставят для коры всего головного мозга. Максимальная степень атрофии более характерна для нейродегенеративных процессов. Необходимо помнить, что и в норме у людей старше 60 лет ежегодно теряется около 0,1% объема головного мозга, старше 70-80 лет – 0,3-0,5% [6]. Этот факт говорит о некоей субъективности трехбалльной системы оценки атрофии мозга у пациентов с ХНМК возрастной группы. В исследованиях показана выраженная зависимость степени атрофии (как общей, так и отдельных структур) от тяжести ХНМК на поздних стадиях, проявляющейся инфарктами [27, 40].

Для интерпретации вышеописанных МР-паттернов ХНМК достаточно стандартных режимов нейровизуализационного исследования: T1-, T2 – ВИ, FLAIR, DWI, T2*/ SWI. Метод ASL-перфузии (бесконтрастного определения скорости мозгового кровотока (CBF – cerebral blood flow) открывает новые диагностические возможности при сосудистых, нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера), объемных образованиях головного мозга, в педиатрической и перинатальной практике [4, 127, 130, 132]. В рутинных клинических исследованиях врача-рентгенолога на данном этапе этот метод активно не используется, в том числе для диагностирования ХНМК с определением стадийности заболевания.

1.3.2. ASL-перфузия – новое направление магнитно-резонансной диагностики хронического нарушения мозгового кровообращения

Бесконтрастная артериальная спиновая маркировка (ASL – arterial spin labeling) – МР-методика, позволяющая определить количественную характеристику скорости мозгового кровотока с помощью внутреннего диффузного трейсера (магнитно-маркированными протонами водорода молекул воды артериальной крови) [13, 25, 29, 66, 129, 176]. Методика широко

применяется в исследованиях головного мозга [135, 137]; но новые исследования также показывают оценку температуры тканей тела методом ASL-перфузии [164] и прогнозирование рака предстательной железы [171]. При МРТ головного мозга количественная оценка скорости мозгового кровотока позволяет выявлять гипо- и гиперперфузионные диффузные и регионарные состояния, а также сопоставлять данные повторных исследований в динамике без введения контрастного вещества [66, 85, 134]. Впервые методика применялась на низкопольных МР-томографах и ввиду низкого соотношения сигнал/шум (SNR) и значимой чувствительности к двигательным артефактам она не получила признания и распространения в клинической медицине [25]. На сегодняшний день широкое применение МР-томографов с индукцией магнитного поля до 3 Тл позволило значительно улучшить соотношение сигнал-шум (SNR) и внедрить метод бесконтрастной МР-перфузии в практику.

Бесконтрастная МР-перфузия физически основана на фиксации скорости перемещения артериальных спинов водорода – маркированных и контрольных [25, 110, 111, 134, 154, 159, 160 176]. Маркирование артериальной крови (протонов водорода) происходит с помощью радиочастотных импульсов. МР-сигнал от маркированных спинов водорода считывается как негативный. При постпроцессинговой обработке из полученного маркированного изображения вычитается контрольное при помощи специальной математической формулы, в зависимости от производителя программного обеспечения МР-томографа. В следствие для врача рентгенолога становятся доступны «калькулированные» серошкальные карты кровотока в мл/100г/мин [25, 96]. Технология цветового картирования и наложения изображений на анатомические структуры в ASL-перфузии помогает легко интерпретировать полученные результаты.

Говоря о физических основах ASL не стоит забывать о четких модификаторах перфузии даже у здоровых лиц. Этой теме посвящен целый ряд статей: кофеин, стресс во время процедуры, нормальное старение мозга, газы крови – все это и многое другое может существенно изменять перфузионные характеристики [25, 170].

Новейшие исследования проводятся в области оценки церебрального кровотока под воздействием отравляющих агентов. Так Себеси и соавт. показывают ранние перфузионные изменения по сравнению с другими диффузионно-взвешенными методиками при отравлении пациентов угарным газом при развитии острой энцефалопатии [86].

Изучение нейроваскулярного конфликта на перфузионном уровне в развитии когнитивных расстройств представляет особый интерес. Сергеева А.Н., Селивёрстова Е.В., Добрынина Л.А. и соавт. изучали нейрональную активность при помощи когнитивного теста Струпа и цереброваскулярную реактивность у здоровых добровольцев при помощи вдыхания ими вазодилатирующей смеси: данные оценивались в сопоставлении ASL-перфузии и BOLD-эффекта. На картах ASL были выявлены зоны активации валидные BOLD [13]. Ранее, Smeeing D.P. и Hendrikse J., а также Lou W. в отличных исследованиях уже сопоставляли возможности функциональной MPT(BOLD) и ASL-перфузии [64, 78]. Во многих литературных источниках обсуждается возможность использования ASL в качестве альтернативного фMPT BOLD для изучения нейрональных сетей активации [84, 102, 104, 143, 168, 179]. Но в настоящий момент самой эффективной методикой оценки потребления кислорода тканями признана комбинация ASL-перфузии с функциональной MPT, основанной на BOLD-эффекте [25].

Уже более 20 лет ведутся исследования в области ASL-диагностики цереброваскулярных заболеваний [85]. Основной акцент отводится ишемическим инсультам, так как гипоперфузия является ключевым звеном этиопатогенеза данного заболевания [100]. Особенно привлекательно для ученых использование методики в диагностике данных состояний у определенной категории лиц, когда введение контрастных препаратов ограничено – беременные женщины и дети [4, 113]. В демонстрации церебрального кровотока ASL-перфузия находит применение у пациентов со стенозами экстракраниальных сегментов сонных артерий более 70% и в динамике после эндартерэктомии, стентирования; для перфузионной оценки явления транзиторной ишемической атаки [65, 67, 85, 138].

Все перечисленные состояния являются предикторами когнитивного дефицита, а также развития ХНМК.

При изучении ХНМК уже в 2008 году Bastos-Leite A. J. и соав. показали значимость применения ASL-перфузии у пожилых пациентов с гиперинтенсивностью белого вещества [74]. Остроумова Т.Н., Парфенов В.А. и др. проводили исследование об изменении скорости церебрального кровотока (CBF), оцененное с помощью ASL-перфузии у пациентов среднего возраста с нелеченной артериальной гипертензией I – II степени. Результаты работы показали статистически значимое снижение кровотока в кортикальной пластинке лобных долей, достоверную обратную корреляцию между CBF и уровнем артериального давления. Авторы настаивают на информативности метода, как выявляющего функциональные поражения кровотока до появления у пациентов очагов лейкоареоза, однако, чувствительность и специфичность метода не указана, что безусловно должно быть исследовано подробнее [40].

Нейровизуализация становится более значима в диагностике этиологии когнитивных нарушений, в прогностическом плане, а также в качестве объективных паттернов в клинических исследованиях [121]. Многочисленные исследования демонстрируют локальную гипоперфузию при нейродегенеративных заболеваниях. Выявляются разные зоны гипоперфузии при болезни Альцгеймера: теменно-затылочная, височно-затылочная, лобная, заднепоясные области и т.д. Вероятно, это связано с различным выбором зон интереса. Тем не менее данные полностью согласуются с контрастными методиками и патофизиологическими и нейропсихологическими данными [140, 174, 179].

В 2012 году в Амстердаме рабочей исследовательской ассоциацией Perfusion Study Group было достигнуто единое консенсусное соглашение по реализации протоколов ASL-перфузии у пациентов с деменцией, независимо от ее этиологии. Однако до настоящего времени имеются единичные исследования, посвященные изменениям церебральной перфузии как у здоровых пожилых людей, так и пациентов с ХНМК, изученные методом ASL. Staffaroni и соав. описывают

снижение когнитивных исполнительных функций, памяти и скорости обработки информации у пациентов с ХНМК корреляционно зависимые от изменения структуры мозга и гипоперфузии в дорсолатеральной префронтальной коре [56]. Tian В. и соавт. оценивают потенциальную значимость ASL-перфузии у пациентов с ХНМК при стенозе средней мозговой артерии, по сравнению с перфузионной КТ [79].

Таким образом, диагностический потенциал ASL – перфузии головного мозга обуславливают актуальность исследования у пациентов с ХНМК. Преимущества в виде неинвазивности, быстроты и неограниченности проведения метода открывают перспективы динамического клинико-диагностического наблюдения за данными пациентами [41, 49, 101].

1.4. Транскраниальная электростимуляция с обратной связью в диагностике хронического нарушения мозгового кровообращения

Первые современные эксперименты по стимуляции мозга были проведены на собаках Фрицем и Хитцигом в Германии и Ферье на приматах в Соединенном Королевстве. Исследователи удалили череп и показали, что электростимуляция центральных областей мозга вызывает движения противоположной стороны тела. Только через несколько лет после этих наблюдений на животных Американский хирург Робертс Бартлоу впервые применил фарадическую стимуляцию (разновидность переменного тока) на человеческом мозге [152] Так начинается история становления учения об электростимуляции головного мозга.

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС) – метод, разработанный в 60-х годах XX века отечественными учеными, направленный на неинвазивное изменение функций мозга путем подачи тока малой величины через электроды, расположенные на коже головы. [44, 58]. Десятилетия исследований и технического прогресса связаны с растущим разнообразием методик ТЭС, как правило применяемых в лечебных целях, реже – для получения специфической реакции мозга, в аспекте академического интереса и выявления диагностических

и новых лечебных свойств метода [115, 153]. Лебедевым В.П., Канцельсоном Я. С., Леоско В. А. и соавт. разрабатывалась идея анальгетических свойств ТЭС с использованием специальной методики комбинации постоянного и переменного тока при лобно-затылочном расположении электродов [43, 53]. Именно при такой схеме активируются эндорфинэргические механизмы антиноцицептивной системы [32, 42, 43, 88, 95]. Как было показано далее эффекты эндорфинов не ограничиваются лишь только антиноцицептивной системой [28, 163]. До настоящего времени экспериментальные усилия в понимании и практической направленности ТЭС не сопровождались существенными размышлениями о моделях и механизмах, которые полномерно объясняли бы эффекты стимуляции [94, 95, 105]. Тем не менее, известно, что ТЭС помимо анальгетического эффекта способна изменять нейрональную пластичность, «захватывать» мозговые сети, вызывая стохастический резонанс, тем самым изменяя поведенческие реакции [69, 94, 95]. Под влиянием токов малой амплитуды изменяется цереброваскулярная реактивность, отражающая реакцию кровеносных сосудов головного мозга на вазоктивные стимулы, непосредственно через нейрональную активность [144]. По мере накопления практических знаний о ТЭС, различные авторы старались усовершенствовать данную методику, разработать оптимальные протоколы применения при различных заболеваниях: от лечения наркомании до улучшения прогноза при диффузных заболеваниях печени [32, 53]. «Разработанный сотрудниками ЗАО НПФ «БИОСС» (Россия, Москва) компьютерный диагностико-терапевтический комплекс транскраниальной электротерапии с обратной связью (ТЭТОС) позволяет использовать токи в виде различных импульсов, с разной силой и одновременно отслеживать функциональное состояние коры головного мозга через те же электроды» [47]. В доступной литературе отмечается применение данного комплекса больше в лечебных целях, в том числе и при хронической цереброваскулярной недостаточности. Возникающих при данном заболевании синдромы – невротизация, астения, нарушения сна и прочие – являются прямыми показаниями к проведению курсов ТЭС [10, 30, 54]. Диагностическая

составляющая, определяющая эффективность лечения в данном методе – регистрация БАЭ ГМ при помощи электроэнцефалограммы (ЭЭГ). По Л.Р. Зенкову патологические проявления на ЭЭГ, при диффузном поражении мозга, в частности при хронической недостаточности кровоснабжения характеризуется тремя признаками:

- 1) дезорганизацией ритмов, в виде непостоянной и нерегулярной асимметрии;
- 2) отсутствием регулярной доминирующей активности, наличие полиморфной полиритмичной активности;
- 3) диффузными патологическими колебаниями: первые 2 критерия определяются третьим [11].

Следует отметить, что диффузные поражения мозга, возникают также при различных формах менингитов, энцефалитов, токсических поражениях, а также в норме в связи с нормальными возраст-зависимыми морфологическими изменениями головного мозга после 50 лет [60, 175]. В связи с этим данная методика не используется в диагностических целях у пациентов с ХНМК. Следовательно, в методике ТЭТОС оценка БАЭ ГМ будет применяться в нашем исследовании только исключительно для выбора оптимальной схемы стимуляции и ее контроля.

Что касается применения неинвазивной стимуляции головного мозга в МРТ, то в ведущих научных центрах мира используется транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Используя принцип электромагнитной индукции, ТМС обеспечивает простой и легко используемый способ прямой стимуляции и индуцирования потенциалов действия в церебральных нейронах. Этот эффект находит применение в функциональной МРТ (фМРТ). Благодаря совместному использованию когнитивными нейробиологами двух методик можно наблюдать как ТМС моторной коры активируют связи с базальными ганглиями, таламусом, мозжечком и многими другими областями. Возбуждение конкретного соединения зависит от его активности в момент подачи ТМС. Это означает, что, если путь между, например, лобными полями движения глаз и зрительной корой активно выполняет задачу, то сила связи, по-видимому, будет увеличиваться с

применением ТМС. Определяемая нейрональная связь также изменяется с уровнем сознания: стимуляция кортикальной области обычно сопровождается распространением активности на очень многие отдаленные кортикальные области у бодрствующих добровольцев, но значительно снижается во сне или при расстройствах сознания [63, 69]. Таким образом, при помощи комбинации ТМС и фМРТ (основанном как на BOLD –эффекте, так и на ASL-перфузии) активно изучаются когнитивные функции у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера) [168, 177, 178, 179] и ХНМК разрабатываются реабилитационные мероприятия у пациентов с травматическими, ишемическими, послеоперационными повреждениями головного мозга вплоть до полного восстановления двигательных функций путем индуцирования функциональной реорганизации корковых цепей [81, 123, 147, 152]. Однако, прибор магнитной стимуляции и фМРТ театр, необходимый для выполнения методики являются дорогостоящими; а сама процедура фМРТ трудоемкой и неподходящей для всех пациентов, ввиду ограничения зрения, слуха, когнитивного дефицита.

ТЭС – метод, гораздо уступающий в цене магнитной стимуляции. Используя токи малой величины, она не вызывает одномоментного потенциала действия нейрона, как ТМС, однако, способна изменять поляризацию мембраны нервной клетки, изменяя вазоактивность, что теоретически возможно увидеть на ASL-перфузии [108, 109]. ТЭС активно стали использовать наряду с ТМС в реабилитации постинсультных двигательных, когнитивных расстройств [83, 126, 136, 157, 162, 165, 167], разрабатываются оптимальные клинически эффективные схемы [91]. До настоящего времени совместного использования данных методик по доступным литературным источникам нами не обнаружено. Результаты воздействия ТЭС методом ТЭТОС с последующим проведением ASL - перфузии откроют новые возможности для понимания индивидуальных параметров скорости мозгового кровотока и нейродинамики у пациентов с ХНМК. Возможность объективного предсказания стадийности заболевания, с помощью изучения нейронального и вазоактивного ответа на электроимпульсную

стимуляцию может стать важной основой для понимания роли нейропластичности и компенсаторных механизмов цереброваскулярной реактивности. Показатели скорости церебрального кровотока в покое и под воздействием ТЭС могут послужить новыми МР-паттернами ХНМК с определением тяжести заболевания, что является принципиально важным в практической медицине для разработки эффективных подходов в реабилитации и своевременном лечении.

1.5. Перспективы совместного применения магнитно-резонансной томографии головного мозга с ASL-перфузией и транскраниальной электростимуляции с обратной связью

Несмотря на большое количество материалов по изучению этиопатогенетических причин и морфологии ХНМК, механизмы развития заболевания до конца не ясны и данная нозология остается в центре внимания научного сообщества. Данная заинтересованность обусловлена в первую очередь неуклонным ростом заболеваемости хронической цереброваскулярной патологией. В странах с разным уровнем дохода распространенность ХНМК связана либо с увеличением продолжительности жизни и неэффективностью методов лечения поздних стадий, либо с несвоевременной профилактикой и лечением первопричинных факторов риска (артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета и других).

В литературных источниках акцент, как правило, делается на диагностику поздних стадий болезни, когда максимально выражены когнитивные нарушения вплоть до развития деменции. Большое внимание уделяется исследованию патогенетических механизмов болезни малых сосудов мозга: определение нейрональных и глиальных маркеров, генетических мутаций, провоспалительных цитокинов и т.д. Рутинные исследования, применяемые в медицинской практике (ультразвуковая доплерография, компьютерная томография, общеклинические лабораторные методы) позволяют выявить фоновые и сопутствующие

заболевания, но не отвечают на вопрос о наличии или отсутствии у пациента ХНМК. Нейропсихологический метод остается главным в постановке диагноза, несмотря на очевидные минусы его использования: субъективность – результаты тестирования анализируются врачом, двузначность – при неправильной интерпретации задания, пациент может выполнить его неверно, временная затратность – у поликлинического врача невролога на прием отводится от 15 до 30 минут, которых порой не хватает для стандартного осмотра и заполнения документации, а для полноценного нейрокognитивного тестирования нужно еще около 40-60 минут.

С помощью различных методик МРТ врач имеет возможность исследовать не только органические, но и функциональные нарушения. Исследователи и клиницисты обращают внимание на неоспоримые преимущества метода: удобное положение пациента во время исследования; отсутствие лучевой нагрузки при получении изображения; возможность выполнять диагностические процедуры без подготовки пациента; получение трехмерного изображения, неинвазивность методики. Благодаря государственным финансовым программам модернизации здравоохранения, обеспеченность МР-томографами медицинских учреждений в России становится все лучше, а описанные выше ограничения менее актуальны.

Изображения с МР-паттернами ХНМК возможно получить на любых высокопольных томографах. Но в реальной медицинской практике у пациента при поражении мелких сосудов мозга может превалировать клиническая симптоматика, не всегда соответствующая выявленным на магнитно-резонансной томографии изменениям. Атипичность симптомов, порой даже видимое их отсутствие, стертость выраженной корреляции с данными нейровизуализации создает трудности для постановки диагноза на ранней стадии, профилактики и своевременного лечения ХНМК с выявлением факторов риска. Ряд авторов отмечают специфичность и чувствительность метода ASL-перфузии в диагностике нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга, в частности ХНМК. Активно изучаются комплексные методики неинвазивной стимуляции мозга, в первую очередь, методом ТМС и МРТ головного мозга, как

на основе BOLD-эффекта, так и ASL- перфузии. Однако, до настоящего времени в доступных литературных источниках нет информации о совместном применении МРТ и ТЭТОС, в том числе для такой нозологической единицы как ХНМК. Результаты воздействия электрическим током малой величины с последующим проведением ASL – перфузии могут открыть новые возможности для понимания индивидуальных параметров скорости мозгового кровотока и нейродинамики у пациентов с ХНМК.

Таким образом, несмотря на достаточно широкое освещение проблемы ХНМК, предлагаемые диагностические методы исследования не всегда в полном объеме дают характеристику патологического процесса в веществе головного мозга, не отражают феномен возможностей цереброваскулярной активации, нейропластичности, что ведет к уменьшению лечебных, реабилитационных и профилактических возможностей врача-невролога, терапевта, тем самым отдаляя его от пациента.

В связи с выше сказанным, требуется обоснование возможности совместного применения МРТ головного мозга, в частности ASL-перфузии, и транскраниальной электростимуляции с обратной связью в качестве дополнительного диагностического метода, где врач-рентгенолог, независимо от клиники, сможет самостоятельно выделять стадийность течения ХНМК на основе феномена нейропластичности, цереброваскулярной реактивности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

С 2019 по 2021 год обследовано 860 пациентов с хронической цереброваскулярной патологией, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении, а также наблюдавшихся у невролога амбулаторно в отделении охраны репродуктивного здоровья ОГБУЗ «Клиническая больница №1» в городе Смоленск (главный врач – д.м.н. Крюковский С.Б.). Для исследования отобраны 109 пациентов в основную группу с диагнозом «Хроническое нарушение мозгового кровообращения», этиопатогенез которого развился на фоне первичной артериальной гипертензии и/ или церебрального атеросклероза. В отечественной практике для данной патологии также часто используют такие понятия, как дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, которые по Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) соответствуют кодам I60-I69 и рубрике I67 – «Другие цереброваскулярные заболевания» или I67.8 – «Другие уточненные цереброваскулярные заболевания». Характерный термин для современной научной литературы и один из наиболее частых вариантов болезни мелких сосудов мозга – «гипертоническая церебральная микроангиопатия» [16, 17, 27, 29, 46, 70]. Диагноз ХНМК выставлялся клиницистами в соответствии с общепринятыми критериями ХНМК [22, 55].

Гендерный индекс испытуемых был в соотношении 2:1 (65,1% (n=71) женщин и 34,9% (n=38) мужчин), медиана возраста – 63,7 [54,5;73,2] года. Контрольная группа включала 38 пациентов с внемозговой патологией нервной системы вне острой стадии: 55,3% (n=21) – M54.5 Дорсопатия. люмбалгия, миофасциальный болевой синдром, хроническое-рецидивирующее течение; 10,5% (n=4) – M54.1 Дискогенная радикулопатия L5-S1, хроническое-рецидивирующее течение; 26,3% (n=10) – G.51.0 Нейропатия лицевого нерва, подострое/хроническое течение; 7,9% (n=3) – G.56 Мононейропатии верхней конечности. Все пациенты

контрольной группы не имели клинических проявлений ХНМК, были сопоставимым по половым, возрастным, образовательным характеристикам с основной группой, (Таблица 1). Цель выделения контрольной группы: оценка достоверности и информативности данных, полученных в ходе исследования при различных нозологиях. Все испытуемые (n=147, 100%) обеих групп были правшами с доминированием левого полушария головного мозга.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения и лиц контрольной группы по возрастным, половым параметрам и уровню образования

Показатели		Основная группа (n=109)		Контрольная группа (n=38)	
		Число, абс.	Доля, %	Число, абс.	Доля, %
Возраст	Средний (45-59)	35	32,1	12	31,6
	Пожилой (60-74)	46	42,2	18	47,3
	Старческий (75-90 лет)	28	25,7	8	21,1
Уровень образования	Среднее профессиональное	75	68,8	28	73,7
	Высшее	34	31,2	10	26,3
Пол	Мужской	38	34,9	12	31,6
	Женский	71	65,1	26	68,4

Возрастные, половые и образовательные характеристики основной и контрольной групп были однородны ($U= 15,000$, $p < 0,013$).

Пациенты или их законные представители (в случаях недееспособных больных с деменцией) были доходчиво ознакомлены с предлагаемым исследованием и подписали добровольное информированное согласие в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 20.12.2012 N 1177Н «Об утверждении порядка дачи информированного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских

вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства» [35].

В ходе стационарного и амбулаторного лечения пациентам основной группы были проведены сбор жалоб, анамнеза, общий физикальный и неврологический осмотры, лабораторно-инструментальная диагностика, а также нейропсихологическое тестирование, консультация узких специалистов (кардиолог, психиатр, окулист). Среди скрининговых методов нами применялась оценка нейрокогнитивного статуса при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивной функции – МоСа-тест (Monreal Cognitive Assessment) [23]. При четком инструктаже испытуемого по каждому заданию время для проведения МоСА-теста не занимает более 10 минут. Результат менее 25 баллов говорит о наличии когнитивных нарушений. Шкала Моса в отличие от других быстрых скрининговых шкал способна выявлять мягкие когнитивные нарушения. Результаты МоСа-теста у пациентов в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты МоСа-теста у пациентов в исследуемых группах.

	Количество (доля) пациентов в исследуемых группах, выполнивших задание верно			
	Основная группа			контрольная группа
Задания МоСа-теста	Нет КН (n=38), n (%)	Легкие КН (n=41), n (%)	Выраженные КН (n=30), n (%)	Нет КН (n=38), n (%)
Черчение ломанной линии	38 (100)	34 (82,9)	23 (76,7)	38 (100)
Зрительно-пространственная деятельность (куб)	38 (100)	40 (97,6)	8 (26,7)	38 (100)
Зрительно-пространственная деятельность (часы)	38 (100)	15 (36,6)	0 (0)	38 (100)
Называние	38 (100)	35 (85,4)	16 (53,3)	38 (100)
Память	30 (78,9)	29 (79,7)	16 (53,3)	36 (94,7)

Продолжение таблицы 2

Внимание	36 (94,7)	36 (87,8)	10 (33,3)	38 (100)
Повторение предложений	38 (100)	36 (87,8)	20 (66,7)	38 (100)
Скорость	38 (100)	30 (73,1)	0 (0)	38 (100)
Абстрактное мышление	25 (65,8)	15 (37,5)	5 (16,7)	28 (73,7)
Отсроченное воспроизведение	26 (68,4)	17 (41,5)	0(0)	30 (78,9)
Ориентировка	38 (100)	41 (100)	27 (90)	38 (100)

После предварительного когнитивного обследования и анализа данных историй болезни пациенты основной группы были ранжированы по клиническим проявлениям на 3 подгруппы:

I подгруппа – пациенты с I стадией ХНМК и начальными субъективными симптомами (n=38), МоСа-тест – более 25 баллов;

II подгруппа – пациенты со II стадией ХНМК, лёгкими и умеренными когнитивными нарушениями (n=41), МоСа-тест – от 20 до 25 баллов;

III подгруппа – пациенты с III стадией ХНМК и выраженной когнитивной дисфункцией (деменцией), (n=30), МоСа-тест – менее 20 баллов.

Критерии исключения у пациентов всех исследуемых групп:

- леворукость;
- острые заболевания и обострение хронических нозологий, в том числе острые и подострые проявления церебральной микроангиопатии (лакунарный инфаркт и микрокровоизлияния);
- заболевания с признаками дыхательной и гемической гипоксии;
- иные этиологические факторы хронической недостаточности мозгового кровообращения, кроме артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза или их сочетания;
- гемодинамически значимые бляшки и извитости сосудов по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА);
- эпилепсия;
- наличие металлических конструкций в теле;

- повреждения кожных покровов волосистой части головы;
- употребление ноотропных и психотропных препаратов.

Данные критерии исключения определялись по данным опроса и ретроспективного анализа историй болезни пациентов. Так, в рамках постановки диагноза ХНМК по назначению лечащего доктора пациентам проводилась УЗДГ БЦА при помощи УЗ-аппарата Toshiba Viamo на базе ОГБУЗ Клиническая больница №1. Заключение по данному исследованию нами использовалось для исключения гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек и извитости сосудов. Нестенозирующий, гемодинамически незначимый атеросклероз артерий головы и шеи был выявлен у пациентов с ХНМК: в I группе в 73,7% (n=28) случаев, во II и III группах – в 100% (n=71) случаев. В целях исключения острого нарушения мозгового кровообращения по назначению врача приемного покоя проводилась мультиспиральная компьютерная томография головного мозга у 30% (n=49) пациентов. Обследование выполнялось на аппарате Toshiba aquillion 16 на базе ОГБУЗ Клиническая больница №1. У всех обследуемых (n=49) на компьютерных томограммах головного мозга не определялись признаки острого нарушения мозгового кровообращения.

Жалобы пациентов I подгруппы были представлены либо в виде отдельных симптомов головной боли, головокружения, либо в виде классической пентады Максудова: снижение памяти, умственной работоспособности, головной боли, головокружения, шума в голове [22]. Пациентов также беспокоили нарушение сна, раздражительность, повышенная плаксивость. Во II подгруппе наблюдалась тенденция к увеличению частоты проявления головокружения, снижения памяти, утомляемости, возникали жалобы органического характера (нарушение речи – брадилалия, дизартрия; нарушение координации и активных движений – шаткость при ходьбе, изменение почерка, олигокинезия и другие). Пациенты III подгруппы в 66,6% (n=20) случаев не отмечали жалоб, характерных для пентады Максудова. В данной подгруппе нарастали жалобы органического характера, ухудшающие качество социально-бытовых условий жизни, (Таблица 3).

Таблица 3 – Жалобы пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения

Жалобы	I подгруппа (n=38), n (%)	II подгруппа (n=41), n (%)	III подгруппа (n=30), n (%)
Головная боль	20 (52,6)	6 (14,6)	0 (0)
Головокружение	4 (10,5)	35 (85,4)	8 (26,6)
Шум в ушах	8 (21,1)	20 (48,8)	10 (33,3)
Снижение памяти	2 (5,3)	20 (48,8)	0 (0)
Утомляемость	2 (5,3)	30 (73,2)	2 (6,7)
Нарушение сна	4 (10,5)	17 (41,5)	13 (43,3)
Раздражительность	6 (15,8)	13 (31,7)	0 (0)
Эмоциональная лабильность	2 (5,3)	35 (85,4)	0 (0)
Нарушение речи	0 (0)	1 (2,4)	4 (13,3)
Нарушение движений	0 (0)	3 (7,3)	7 (23,3)
Нарушение координации	0 (0)	6 (14,6)	13 (43,3)

В контрольной группе все пациенты 100% (n=38) не предъявляли жалобы, характерные для цереброваскулярной патологии.

Была проведена оценка неврологического статуса у пациентов с ХНМК основной группы и контрольной группы. Рассеянная неврологическая симптоматика чаще встречалась во II и III подгруппах в виде неустойчивости в позе Ромберга, изменения поверхностных и глубоких рефлексов (в форме их повышения с одной стороны), появления пирамидной недостаточности в виде симптома Бабинского, и рефлексов орального автоматизма. В III подгруппе чаще присоединялись глазные нарушения в форме анизокории, пареза взора (Таблица 4).

Таблица 4 – Изменения неврологического статуса у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения и в контрольной группе

Неврологический статус	I подгруппа (n=38) n (%)	II подгруппа (n=41), n (%)	III подгруппа (n=30), n (%)	Контрольная группа (n=38), n (%)
Нистагм	1 (2,6)	0 (0)	6 (20)	0 (0)
Анизокория	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)
Парез взора	0 (0)	0 (0)	3 (10)	0 (0)
Асимметрия лица	0 (0)	5 (12,2)	9 (30)	10 (26,3)
Девиация языка	0 (0)	0 (0)	4 (13,3)	0 (0)
Снижение мышечной силы	0 (0)	4 (9,8)	16 (53,3)	7 (18,4)
Нарушение движений	0 (0)	5 (12,2)	16 (53,3)	8 (21,1)
Изменение рефлексов	1 (2,6)	4 (10)	15 (50,0)	10 (26,3)
Пирамидные знаки	2 (5,3)	25 (60,9)	20 (66,7)	3 (7,9)
Неустойчивость в позе Ромберга	2 (5,3)	15 (36,6)	20 (66,7)	0 (0)

Контрольная группа характеризовалась объективными признаками патологии периферической нервной системы: изменение рефлексов (снижение или полной выпадение) у 26,3% (n=10) пациентов, снижение мышечной силы у 18,14% (n=7) и активных движений у 21,1% (n=8) пациентов в определенных конечностях, как следствие мононевропатий, радикулопатий или хронического миофасциального болевого синдрома, асимметрия лица у 26,3% (n=10) пациентов с нейропатией лицевого нерва.

Часть пациентов 53,2% (n=58) по назначению лечащего врача были осмотрены психиатром. Сопутствующие заболевания, выявленные данным специалистом представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сопутствующая психиатрическая нозология у пациентов с ХНМК, представленная в подгруппах разной степени тяжести

Психиатрическая нозология	I подгруппа (n=38), n (%)	II подгруппа (n=41), n (%)	III подгруппа (n=30), n (%)
органическое тревожное расстройство, F06.4	2 (5,3)	6 (14,6)	8 (26,7)
органическое смешанное аффективное расстройство F06.33	1 (2,6)	5 (12,2)	0 (0)
органическое эмоционально-лабильное расстройство, F06.6	4 (10,5)	10 (24,4)	1 (3,3)
органическое расстройство личности F07.0	0 (0)	0 (0)	2 (6,7)
сосудистая деменция F01	0 (0)	0 (0)	19 (63,3)

В подавляющем большинстве для ранних стадий ХНМК не характерно никакой очерченной психиатрической нозологии, а на развёрнутых стадиях отчетливо демонстрируется различный спектр органических расстройств поведения, настроения, личности.

Необходимости в осмотре кардиологом и психиатром у пациентов контрольной группы в рамках выставленных диагнозов и жалоб не было.

У пациентов основной группы с использованием четких критериев российских рекомендаций [7, 8] врачом-кардиологом была выявлена фоновая кардиологическая патология в рамках рубрики МКБ-10 «Болезни системы кровообращения»: Эссенциальная артериальная гипертензия (I10) – 35,8% (n=39); гипертензивная ишемическая болезнь сердца – (I11) – 64,2% (n=70); нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий (I 67.2) – 97,2%(n=106).

Всем пациентам проводилось лабораторное исследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма. Характеристика изменений лабораторных анализов у пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 6. Нормальные показатели липидного профиля у пациентов принимающих гиполипидемические препараты (статины) расценивались нами и заносились в статистические данные как измененные.

Таблица 6 – Характеристика изменений лабораторных показателей у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения и в контрольной группе

Показатели	I подгруппа (n=38) n (%)	II подгруппа (n=41), n (%)	III подгруппа (n=30), n (%)	Контрольная группа (n=38), n (%)
Общий анализ крови				
Не изменены, n (%)	38 (100)	41 (100)	26 (86,7)	38 (100)
Изменены, n (%)	0 (0)	0 (0)	4 (13,3)	0 (0)
Биохимический анализ крови				
Не изменены, n (%)	38 (100)	41 (100)	18 (60)	36 (94,7)
Изменены, n (%)	0 (0)	0 (0)	12 (40)	2 (5,3)
Липидограмма				
Не изменены, n (%)	15 (39,5)	0 (0)	0 (0)	13 (34,2)
Изменены, n (%)	23 (60,5)	41 (100)	30 (100)	25 (65,8)
Коагулограмма				
Не изменены, n (%)	38 (100)	33 (80,5)	25 (83,3)	36 (94,7)
Изменены, n (%)	0 (0)	8 (19,5)	5 (16,7)	2 (5,3)

Наиболее выраженные изменения характерны для показателей липидного профиля во всех исследуемых группах, в том числе контрольной группе.

2.2. Характеристика методов исследования пациентов

Перед началом диагностических процедур все пациенты были четко проинструктированы о целях, методах, возможных рисках и последствиях данного исследования. Получив подробную информацию, пациенты имели возможность задать все интересующие их вопросы и получили исчерпывающие ответы. По результатам предварительной беседы испытуемыми подписывалось добровольное информированное согласие.

Дизайн исследования проводился в 3 этапа. На I этапе проводилась МРТ головного мозга (Toshiba 1,5 Vantage Titan) с применением ASL-перфузии. II этап

включал проведение транскраниальной электростимуляции (ТЭС) методом ТЭТОС. Завершающий III этап – повторное проведение изолированно ASL-перфузии с сопоставлением и анализом полученных результатов до ТЭС и после (Рисунок 1).

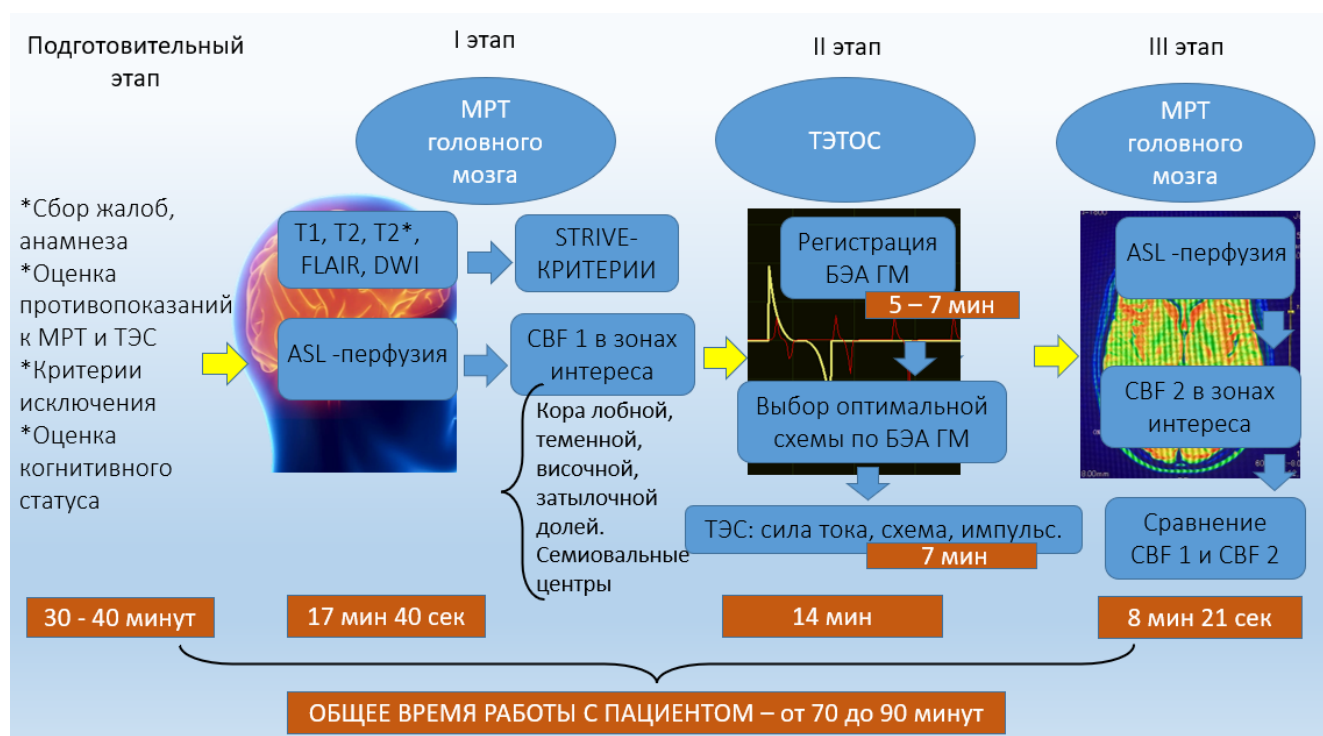


Рисунок 1 – Дизайн исследования диагностических возможностей МРТ головного мозга и транскраниальной электростимуляции с обратной связью у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения

Проведение всех инструментальных методов проводилось с соблюдением санитарно-гигиенических правил и норм в соответствии с постановлением правительства Российской Федерации «О федеральном государственном санитарно-эпидемиологическом контроле (надзоре)» (вместе с «Положением о федеральном государственном санитарно-эпидемиологическом контроле (надзоре)» от 30.06.2021 № 1100 [36], а также Федеральным законом Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21.11.2011 [34].

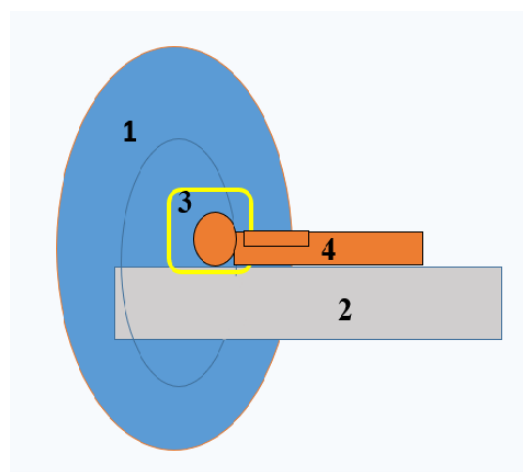
2.2.1. Магнитно-резонансная томография головного мозга и бесконтрастная ASL-перфузия

Пациенты перед процедурой сканирования проходили подробный опрос с целью исключения абсолютных и относительных противопоказаний к процедуре МРТ, а также дополнительных противопоказаний к процедуре ASL (выраженная двигательная активность пациента, психомоторное возбуждение, которые могут отрицательно повлиять на диагностическую ценность и качество изображений ASL-перфузии) и транскраниальной электростимуляции (повреждение кожных покровов волосистой части головы, эпилепсия).

Далее во II (пограничной) зоне кабинета МРТ пациенту предлагалось подготовиться к исследованию – убедиться в отсутствии металлических предметов в одежде, на теле. В III зоне МРТ пациенту разъяснялось о времени проведения процедуры, необходимости сохранения спокойствия и мерах безопасности. По возможности, участников исследования просили во время МР-процедуры пребывать закрытыми глазами, для предотвращения феномена гиперактивации зрительной коры на ASL-перфузии. В IV зоне происходила непосредственная укладка пациента по стандартной методике (Рисунок 2).



а



б

Рисунок 2 – Методика укладки пациента: а – фокусировка лазерного луча над переносицей; б – схема расположения пациента в МР-томографе: 1 – гентри, 2 – ложемент, 3 – головная катушка, 4 – пациент

Сканирование головного мозга проводилось на магнитно-резонансном томографе величиной магнитной индукции 1,5 Тл Toshiba Vantage Titan с 8 канальной головной катушкой.

Перечень, используемых импульсных последовательностей с основными характеристиками представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Перечень импульсных последовательностей, применяемых в исследовании

ИП	Плоскость	TR, мс	TE, мс	ST, мм	N	Длительность, мин:с
T1	Аксиальная	627	12	5	27	1:21
T2	Аксиальная	5212	95	5	27	0:37
ДВИ	Аксиальная	5698	100	5	27	1:09
T2	сагиттальная	5882	100	5	29	1:40
FLAIR	Аксиальная	7200	110	5	27	0:51
T2*	Аксиальная	607,6	13,5	5	27	0:55
T2	Корональная	7099	100	5	35	1:40
T1	сагиттальная	673	12	5	29	1:06
FLAIR pre ASL	аксиальная	5000	352,0/5,5	8	15	1:25
3DASL TI=1800	Аксиальная	6,2	2,4	8	15	5:57
3DASL TI=2600	Аксиальная	6,2	2,4	8	15	0:59

Примечание: ИП – импульсная последовательность, TR – время повтора, TE – время эха, ST – толщина среза, N – количество срезов.

Такой параметр, как количество срезов при необходимости изменялся в зависимости от объема головного мозга.

С использованием традиционных режимов и ASL-перфузии описательный МР-протокол имел следующую структуру: характеристика мозгового вещества, ликворосодержащих пространств, основания мозга, костных структур, скорости церебрального кровотока. Описание вещества головного мозга проводилось с использованием STRIVE-критериев: наличие гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ), расширенные периваскулярные пространства (ПВП), лакуны,

вероятно, сосудистого генеза, атрофия вещества головного мозга, микрокровоизлияния, лакунарные острые или подострые инфаркты

ГИБВ оценивалась на T2-ВИ и FLAIR в аксиальной плоскости по шкале Fazekas (F) от 0 до 3 баллов.

Лакуны оценивались нами как качественный признак (наличие/отсутствие). Определялись по характерным диагностическим особенностям на T1- и T2- ВИ – округлые или овоидные подкорковые полости размером от 3 до 15 мм с МР-сигналом, идентичным цереброспинальной жидкости. На основном диагностическом режиме FLAIR с подавлением от свободной жидкости лакуны имеют гипоинтенсивный сигнал с гиперинтенсивным кольцом по периферии.

ПВП оценивались по сагиттальному и аксиальному срезам в режимах T1 и FLAIR (гипоинтенсивные), и T2-ВИ гиперинтенсивные). Имеют круглую форму при расположении перпендикулярно плоскости среза, и линейную, если расположены параллельно ей, не превышают 3 мм в диаметре. ПВП описывались нами в соответствии с локализацией по типам от I до III.

Оценка атрофии проводилась на аксиальных срезах в режимах T1-ВИ или FLAIR по упрощенной шкале GCA (global cortical atrophy) от 0 до 3 баллов.

Скорость церебрального кровотока (CBF – cerebral blood flow) оценивалась по картам кровотока, полученным при обработке последовательности FLAIR preASL, 3D ASL=1800, 3D ASL=2600. Планирование данных последовательностей проводилось на локалайзере в двух плоскостях – сагиттальной и аксиальной. Сканирование проводилось в течение 8 минут 35 секунд. Постпроцессинговая обработка изображений, полученных в результате ASL- сканирования проводилась в программе M-Power 4.0 при помощи математической функции Calculation. Для получения изображения рассчитанной перфузии нами использовалась программная формула $ASLscale15(ab,0,3,4,34)$.

Полученная в результате калькуляции серошкальная карта необходима для количественной оценки скорости церебрального кровотока (CBF – cerebral blood flow), в мл/100г/мин, (Рисунок 3, а). Для качественного анализа предусмотрено цветное картирование, где красный цвет – CBF от 70 и выше мл/100г/мин,

желтый – от 60 до 70 мл/100г/мин, зеленый – от 40 до 60 мл/100г/мин и различные градации синего – от 40 и ниже мл/100г/мин, (Рисунок 3, б).

В программе Fusion сопоставлялись изображения, полученные при калькулировании (3D ASL=1800 и 3D ASL=2600) и FLAIR preASL с целью наложения карты кровотока на анатомические структуры, (Рисунок 3, в).

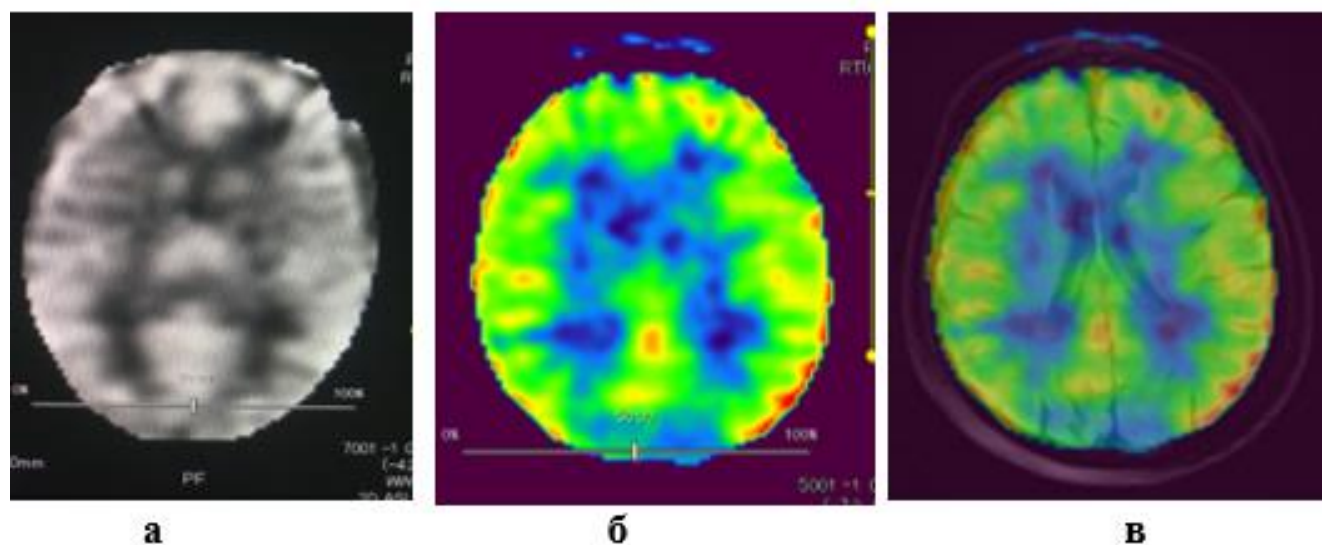


Рисунок 3 – Карты церебрального кровотока, полученные методом ASL-перфузии: а – серошальная карта кровотока для количественного анализа, б – цветная карта кровотока для качественного анализа, в – координация цветных карт кровотока на FLAIR preASL и анатомических структур головного мозга

Количественная оценка CBF в мл/100г/мин проводилась по серошальным картам кровотока при помощи ROI (Region of Interest) – анализа по аксиальным срезам на уровне 3 желудочка, боковых желудочков. Зоны интереса: правое и левое полушарие, функционально активные зоны коры лобной, теменной, височной, затылочной долей, семиовальные центры (белое вещество глубоких отделов головного мозга). ROI - анализ серого вещества в каждой отдельной доле и семиовальных центрах проводился по трем меткам с выбором среднего значения CBF, (Рисунок 4).

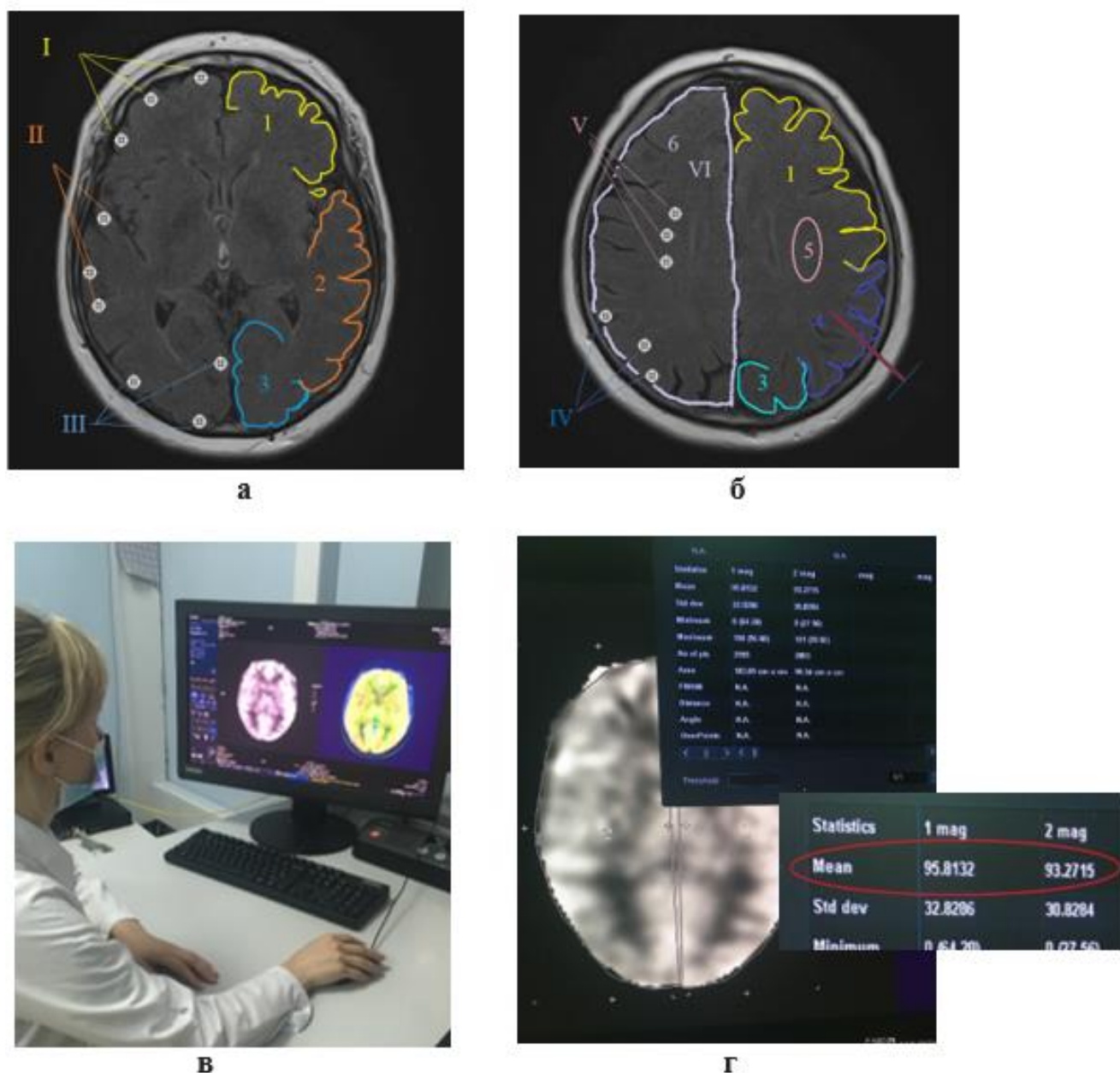


Рисунок 4 – Методика выполнения ROI-анализа: а, б – схема выбранных зон интереса с отметками для ROI – анализа: 1 – лобная доля, 2 – височная, 3 – затылочная, 4 – теменная доля, 5 – семиовальные центры, 6 – полушарие головного мозга; I – метки для определения СВФ в лобной коре, II – метки для определения СВФ в височной коре, III – метки для определения СВФ в затылочной коре, IV – метки для определения СВФ в теменной коре, V – метки для определения СВФ в семиовальных центрах, VI – определения СВФ в правом полушарии выделением полной площади среза; в, г – выполнение ROI - анализа для определения СВФ по полушариям мозга, красным выделены используемые для анализа значения

Показатели скорости мозгового кровотока сопоставлялись с выраженностью когнитивных нарушений и STRIVE критериями ХНМК, а также значениями СВФ

у данных пациентов после транскраниальной электростимуляции, как внутри группы, так и среди контрольных групп.

2.2.2. Транскраниальная электростимуляция с обратной связью

На втором этапе диагностического алгоритма в нашем исследовании применялся программно-аппаратный комплекс ТЭТОС (транскраниальной электростимуляции с обратной связью). Включение аппарата в исследование является принципиальным для диагностики ранней стадий хронического нарушения мозгового кровообращения. Прибор ТЭТОС является ферромагнетиком, что напрямую влияет на его месторасположение в зонах кабинета МРТ. Наиболее оптимальной является вторая, где полностью разрешены металлические предметы, а также позволяет территория для размещения самого комплекса.

Комплекс ТЭТОС состоит из:

- 1) базы данных WinPatientExpert;
- 2) блока регистрации и обработки информации;
- 3) блока формирования электроимпульсных сигналов;
- 4) головного шлема с 8-ю электродами [10], (Рисунок 5)

В базе данных врач имеет возможность сохранять всю необходимую информацию о пациентах, участвующих в исследовании (ФИО, диагноз, возраст, жалобы и анамнез) с результатами регистрации биоэлектрической активности головного мозга (БЭА ГМ) до и после транскраниального воздействия.



Рисунок 5 – Аппаратно-диагностический комплекс ТЭТОС: а – блок регистрации и обработки информации, б – блок формирования электроимпульсных сигналов, в – головной шлем с электродами

Программное обеспечение аппаратно- диагностического комплекса позволяет:

1) выбирать любую схему электростимуляции (центрально-сагиттальную, латеральную или битемпоральную), (Рисунок 6);

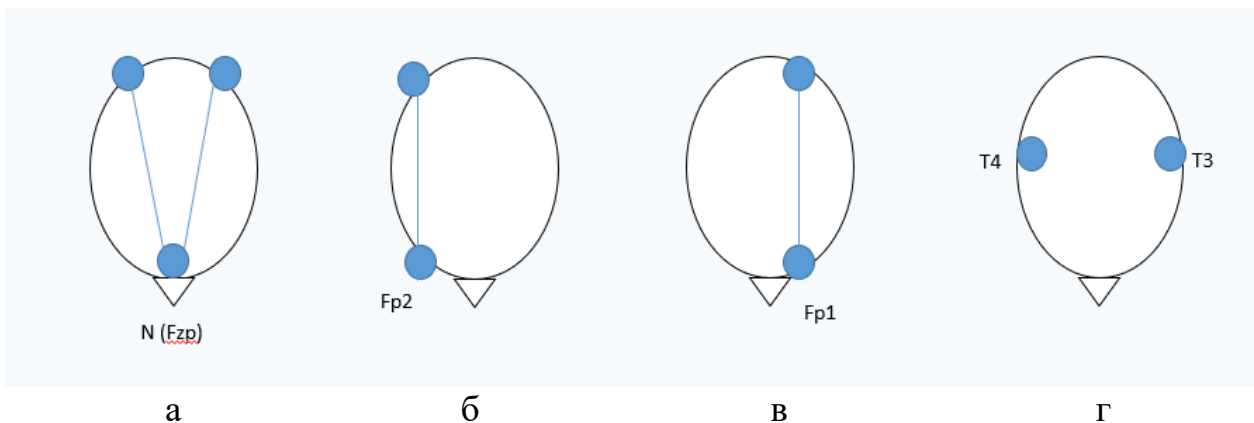


Рисунок 6 – Схемы электростимуляции в ТЭТОС:
 а) центрально-сагиттальная; б) латеральная правосторонняя;
 в) латеральная левосторонняя; г) битемпоральная

2) выбирать любой из имеющихся импульсов, (Рисунок 7);

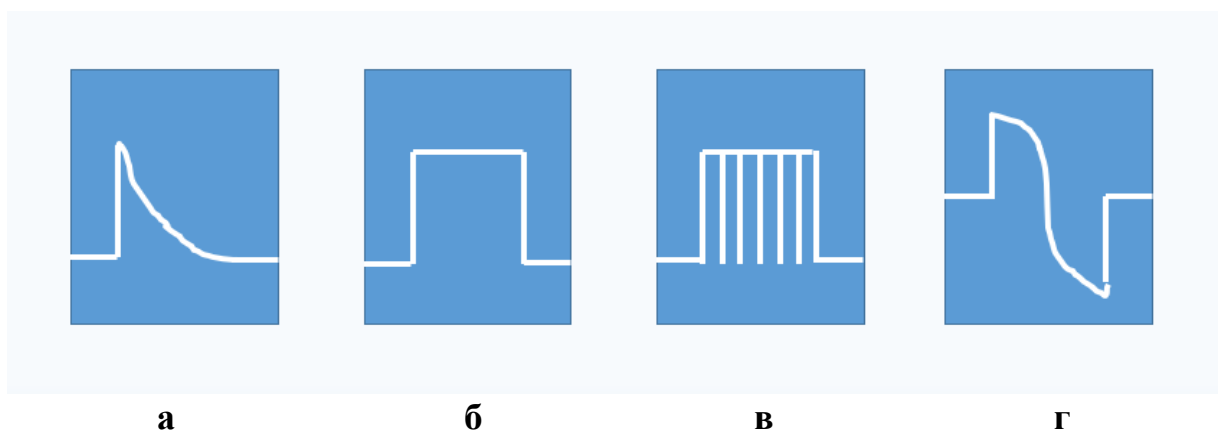


Рисунок 7 – Виды стимулирующих токов в диагностическом комплексе ТЭТОС:
 а) однополярный экспоненциальный; б) однополярный прямоугольный;
 в) однополярный прямоугольный с высокочастотным заполнением;
 г) биполярный экспоненциальный

3) анализировать амплитудно-мощностные характеристики БЭА ГМ одновременно по левому и правому полушариям.

Порядок работы врача на ТЭТОС четко описан в руководстве по эксплуатации [54]. Стимулятор с помощью кабеля подключается к USB-порту компьютера. Пользователь выбирает иконку «WinPatientExpert» для запуска программы на рабочем столе. Врач заносит в базу данных информацию о пациенте. После пациенту надевают головной шлем с электродами с ориентацией согласно международной классификации «10-20%» [11], (Рисунок 8).

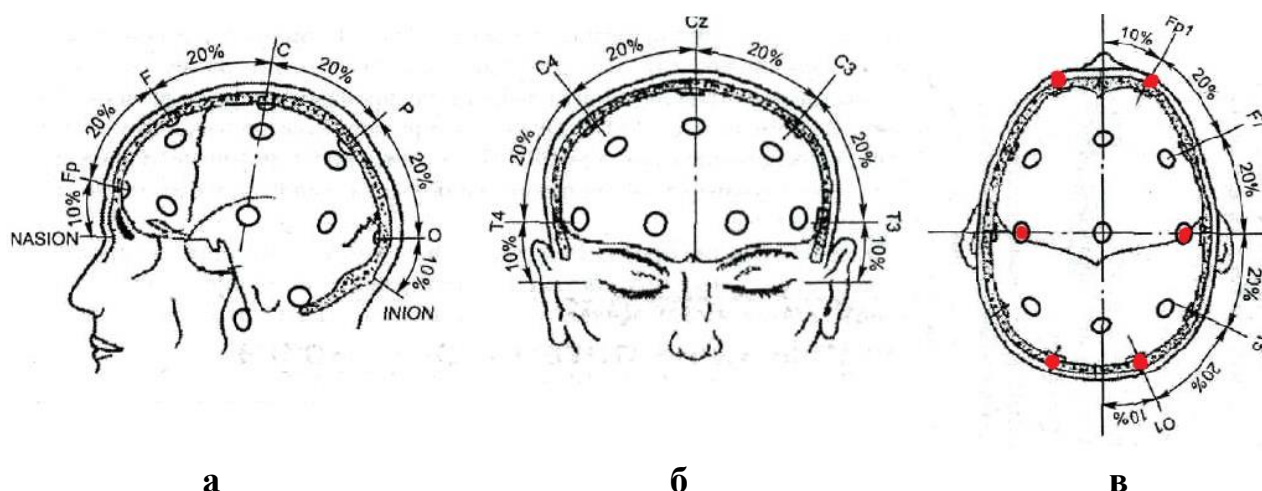


Рисунок 8 – Расположение электродов по международной системе 10-20%:
 а – вид сбоку, б – вид спереди, в – вид сверху (красным обозначена пиктограмма
 расположения электродов в точках FP1, T3, O1, O2, T4, FP2)

Неточное размещение электродов и их смещение во время сеанса ТЭС изменяет прогнозируемое распределение поляризации в мозге, тем самым способствуя изменению достигаемых результатов [115, 166]. В аппаратно-диагностическом комплексе ТЭТОС предусмотрена минимизация неудобств врача при установке электродов в виде монтирования их в специальный ременной каркас, изменяемый по объему головы пациента.

Условия проведения транскраниальной электростимуляции.

1. Во II зоне кабинета МРТ должен соблюдаться комфортный температурный режим, так как холод, мышечный озноб могут повлиять на качество регистрируемой БЭА ГМ, а также электростимуляции
2. Пациент располагается сидя на стуле в расслабленном с закрытыми глазами.
3. Во время проведения процедуры необходимо наблюдение за пациентом, во избежание возникновения нежелательных реакций при ТЭС.
4. Качественное наложение электродов, (Рисунок 9, а, б).

После проведенных манипуляций необходимо удостовериться в правильности наложения электродов при помощи визуальной топографии, а также на мониторе компьютера в режиме «Регистрация» по каждому из отведений, (Рисунок 9, в).

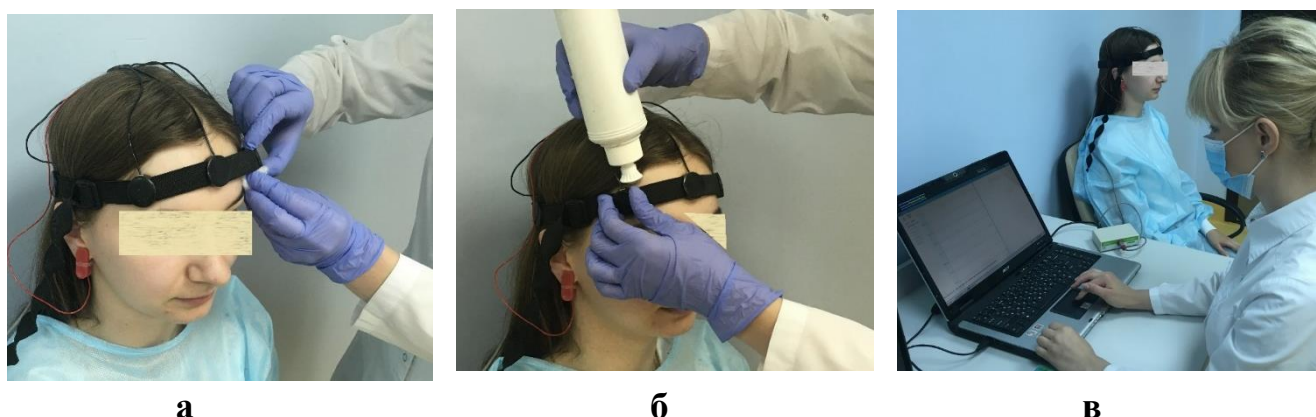


Рисунок 9 – Техника наложения электродов: а – обезжиривание кожи пациента; б – нанесение проводящего геля, в – визуальная топография качества наложения электродов

При проведении исследования нами соблюдались все правила техники безопасности:

- ТЭТОС подключался к персональному компьютеру, работающему от аккумулятора. Если компьютерные элементы включались в сеть 220 В, 50Гц то, только через развязывающий сетевой трансформатор, согласно требованиям безопасности ГОСТ Р 50267.0;

- в радиусе 1,5 метров от пациента и электростимулятора не располагалось иных приборов, в том числе металлических (ГОСТ Р МЭК 601-1-1-96);

-исключалась возможность касания пациента прибора ТЭТОС во время его работы.

Алгоритм проведения процедуры ТЭТОС

Процедура ТЭТОС включала в себя: регистрацию биоэлектрической активности головного мозга (БЭА ГМ) для определения процента межполушарной асимметрии и исключения эпилепсии. Все пациенты отрицали наличие в анамнезе эпилепсии и синкопальных состояний неясного генеза. Запись электроэнцефалограммы проводилась нами в течение 5 – 7 минут, во время которых в режиме реального времени мы наблюдали за текущим основным альфа – ритмом. Выраженные артефакты удалялись после просмотра записи, для более точного определения межполушарной асимметрии. Далее по результатам БЭА ГМ мы приступали к процедуре электростимуляции.

Выбор схемы ТЭС в первую очередь основывался на показателях межполушарных и внутриполушарных отношениях и межполушарной асимметрии, (Таблица 8).

Таблица 8 – Выбор схемы транскраниальной электростимуляции на основании биоэлектрической активности головного мозга

	Межполушарная асимметрия (по альфа-ритму)		
	Менее 30%	30-65%	Более 65%
Схема стимуляции	Центрально-сагиттальная	Латеральная	Битемпоральная

Центрально-сагиттальная схема используется при асимметрии менее 30%, расположение катода на лбу или затылке определяется распределением альфа-ритма: если уровень альфа-ритма превышает распределение в затылке больше, чем на лбу, то расположение катода лобное. Показано, что только данная схема имеет равноправное влияние на оба полушария головного мозга, а также не имеет побочных эффектов, (Рисунок 10), [12, 53].

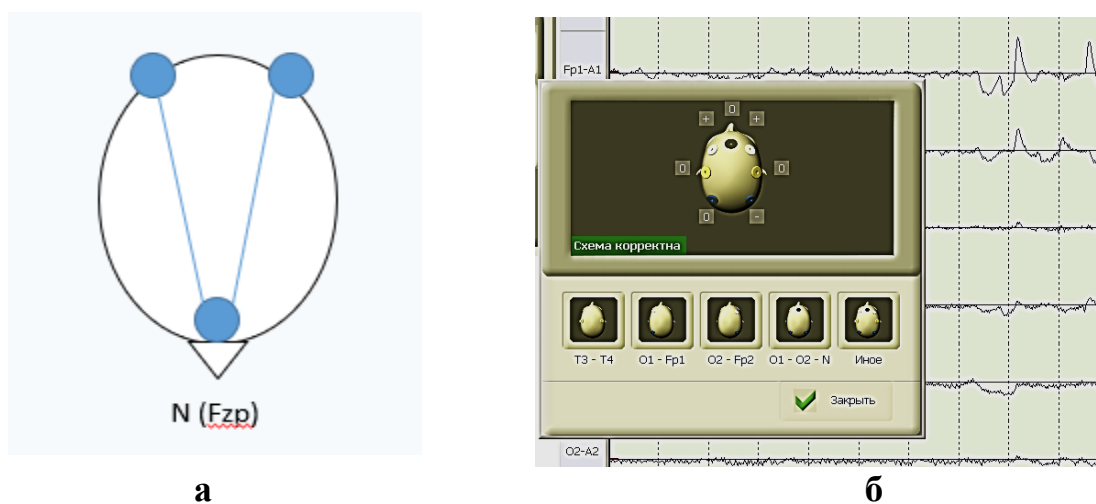


Рисунок 10 – Центрально-сагиттальная схема стимуляции:

а – фронто-окципитальное расположение электродов, б – выбор центрально-сагиттальной схемы стимуляции в программном обеспечении ТЭТОС

Следует помнить, что у пациентов с расстройствами эмоционально-поведенческого спектра (органическое тревожное расстройство, депрессия и т.д.) после латеральных схем стимуляции, а именно правополушарной, может возникнуть склонность к печали, еще более пессимистичное видение мира; при левополушарной – нарушается сон, возрастает тревожное состояние. Даже может являться противопоказанием для использования латеральной схемы электростимуляции [10, 43]. Таким образом, эти факты ограничивают применение данной схемы у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения, так как психические расстройства зачастую являются проявлением заболевания.

Биполярно-экспоненциальный импульс рекомендован у пациентов с органическими нарушениями всех возрастов, как наиболее эффективный и без

побочных реакций [54]. Исходя из данных рекомендаций стимуляция пациентов с ХНМК в данной работе проводилась биполярно-экспоненциальным импульсом, (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Вид биполярно-экспоненциального импульса в работе на ТЭТОС

Значения силы тока выбирались на основании субъективной чувствительности пациента (на 10-20% меньше силы тока, преодолевающей болевой порог). Под болевой чувствительностью в ТЭС понимается чувство легкого жжения, покалывания, зуда. Технический диапазон силы тока в приборе ТЭТОС от 0,1 мА до 3 мА.

Именно в результате воздействия стимула от 5 до 10 минут возникают реактивные изменения скорости мозгового кровотока, определяемые ASL-перфузией [47, 50]. В рамках данной работы мы выбрали временной интервал – 7 минут.

Таким образом, 2 этап исследования длился по продолжительности до 15 минут, с учетом установки электродов на голове пациента, заполнения

информации о пациенте в базе данных, записи контрольной биоэлектрической активности мозга и ТЭС.

2.2.3. Методика сравнительного анализа показателей ASL-перфузии до транскраниальной электростимуляции с обратной связью и после

После ТЭТОС на III этапе исследования, убедившись в удовлетворительном самочувствии пациента и отсутствии жалоб после процедуры, повторялась МРТ головного мозга только в режиме ASL – перфузии, в течение 8 мин 35 сек.

Вся постпроцессинговая обработка изображений, полученных в результате ASL- сканирования проводилась аналогично I этапу исследования в программе M-Power 4.0 при помощи математической функции Calculation с использованием программной формулы ASLscale15. На серошкальных картах кровотока ROI - анализом вычислялись числовые показатели CBF по тем же зонам, что и до ТЭС: правое и левое полушарие, функционально активные зоны лобной, теменной, височной, затылочной долей, семиовальные центры. Данные показатели заносились в таблицу Microsoft Excel 2018, с целью последующего сравнительного статистического анализа и разработки чувствительных критериев диагностики ХНМК. Изменения CBF после ТЭС в исследуемых группах описывалось по трем направлениям: увеличение CBF (положительный прирост), замедление CBF (отрицательный прирост), отсутствие изменений. Уделялось внимание числовым значениям прироста в исследуемых группах, как имеющим возможную диагностическую ценность.

Нейровизуализация цветных карт кровотока проводилась для наглядного представления изменения CBF, (Рисунок 12). Однако, при минимальном положительном или отрицательном приросте CBF после ТЭС (менее 2 мл/100г/мин) цветовые изменения могут быть незаметны для нейрорадиолога, с учетом индивидуального цветовосприятия, а также сложностей визуальной оценки кровотока по всем зонам.

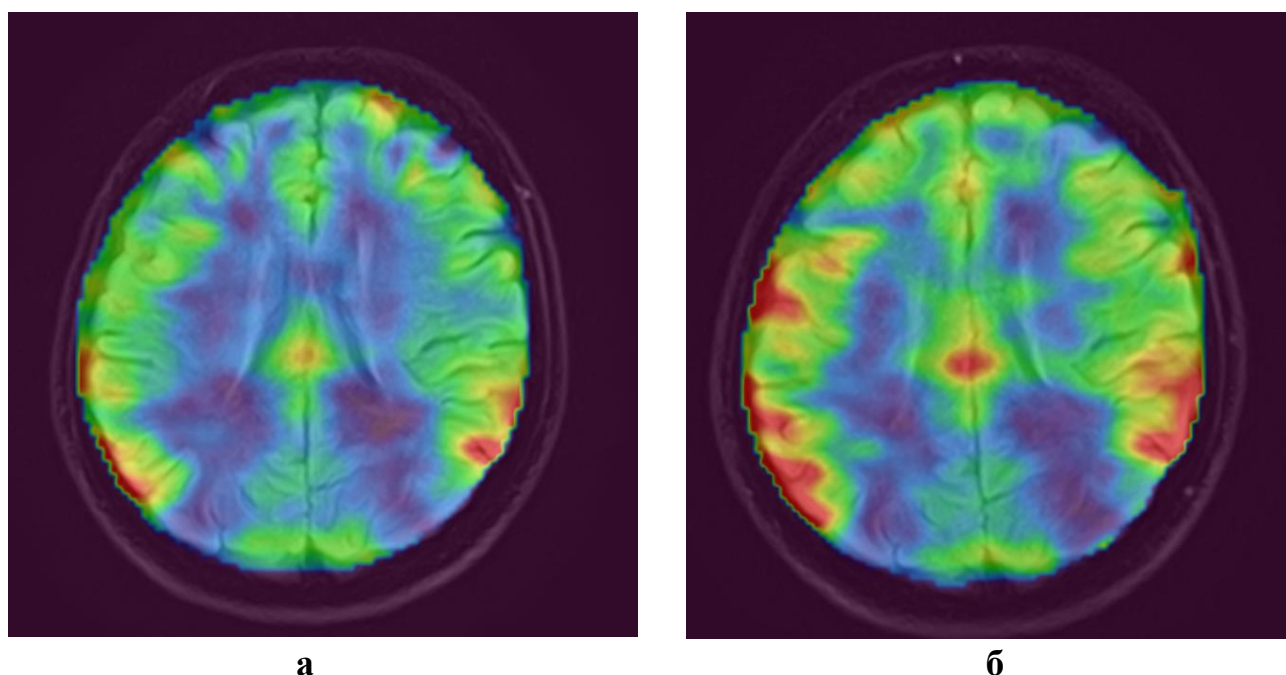


Рисунок 12 – Методология визуальной оценки цветных карт кровотока, полученных методом ASL-перфузии: а – до транскраниальной электростимуляции, б – после транскраниальной электростимуляции, с увеличением CBF более 70 мл/100 г/мин (красный цвет) в теменных долях обоих полушарий и до 70 мл/100г/мин (желтый цвет) в лобной доли правого полушария

2.3. Статистические методы обработки результатов

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе STATISTICA 10.0. Статистические распределения изучаемых параметров в исследуемых выборках значительно отличаются от нормального распределения (критерий χ^2 (хи квадрат), $p < 0,05$) [24]. Таким образом для статистического анализа были использованы непараметрические методы, а для описательной статистики применены медианы с интерквартильным размахом (25% - 75%). Для всех критериев задан уровень значимости $p < 0,05$.

Критерий Манн-Уитни (U) использовался для выявления различий между исследуемыми признаками в двух несвязанных выборках. Выдвигались следующие статистические гипотезы:

– гипотеза H_0 : значения одноименных количественных показателей в исследуемых несвязанных группах значительно не отличаются;

– гипотеза H_1 : значения одноименных количественных показателей в 1-й исследуемой группе значимо больше;

– гипотеза H_2 : значения одноименных количественных показателей в 1-й исследуемой группе значимо меньше.

Для выявления различий между исследуемыми количественными показателями СВФ в мл/100г/мин в 2-х связанных выборках (до и после проведения ТЭТОС) использовался критерий Вилкоксона (T). Для критерия Вилкоксона выдвигали следующие статистические гипотезы:

– гипотеза H_0 : значения СВФ в исследуемых связанных группах значимо не отличаются;

– гипотеза H_1 : значения СВФ в группе до проведения ТЭС значимо больше;

– гипотеза H_2 : значения СВФ в группе до проведения ТЭС значимо меньше.

Для проверки однородности 3-х и более связанных групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса (H). Выдвигались следующие статистические гипотезы:

– гипотеза H_0 : все несвязанные выборки однородны (ранговые суммы выборок значимо не отличаются);

– гипотеза H_1 : все несвязанные выборки неоднородны (ранговые суммы выборок значимо отличаются).

Для сравнения частоты встречаемости в исследуемых группах количественных дихотомических признаков использовали критерий хи-квадрат, для которого выдвигались следующие статистические гипотезы:

– гипотеза H_0 : частота встречаемости признаков A1 и A2 значимо не отличается в исследуемых группах.

– гипотеза H_1 : имеются значимые различия в частоте встречаемости признаков A1 и A2 в исследуемых группах.

Для принятия решения сравнивали хи-квадрат расчётное и хи-квадрат критическое, учитывая заданный уровень значимости (p) и количество степеней свободы (df). Если значение хи-квадрат расчётное больше значения хи-квадрат критическое, есть основания отклонить H_0 и принять альтернативную гипотезу.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) позволил оценить взаимосвязь между такими изучаемыми признаками, как возраст, данные нейрокогнитивного тестирования, показатели критериев STRIVE и CBF. Сила корреляционной связи ранжировалась в соответствии со шкалой Чеддока.

Для определения чувствительности и специфичности разработанных диагностических критериев ХНМК по данным совместного применения ASL – перфузии и ТЭС в исследуемых группах мы использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic): информативность разработанных диагностических критериев оценивалась по величине площади под кривой (AUC) – если площадь под кривой стремится к 1, то диагностический тест эффективен. Так как инструментальная методика «золотого стандарта» отсутствует в диагностике ХНМК, мы использовали нейрокогнитивный тест как опорный.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Магнитно-резонансная диагностика хронического нарушения мозгового кровообращения

3.1.1. Анализ традиционных показателей, используемых в магнитно-резонансной диагностике хронического нарушения мозгового кровообращения

При рутинных импульсных последовательностях (T1, T2, T2*, DWI, FLAIR) нами были оценены показатели STRIVE: наличие и выраженность ГИБВ, ПВП, атрофии вещества головного мозга, наличие лакун.

Сравнение частоты встречаемости гиперинтенсивности белого вещества при проведении магнитно-резонансной томографии в исследуемых группах

Очаги ГИБВ были выявлены у 78,9% (n=86) пациентов основной группы и 57,89% (n=22) в контрольной группе. Распределение степени выраженности ГИБВ по Fazekas от 0 до 3 отражены на рисунке 13 (а, б, в, г).

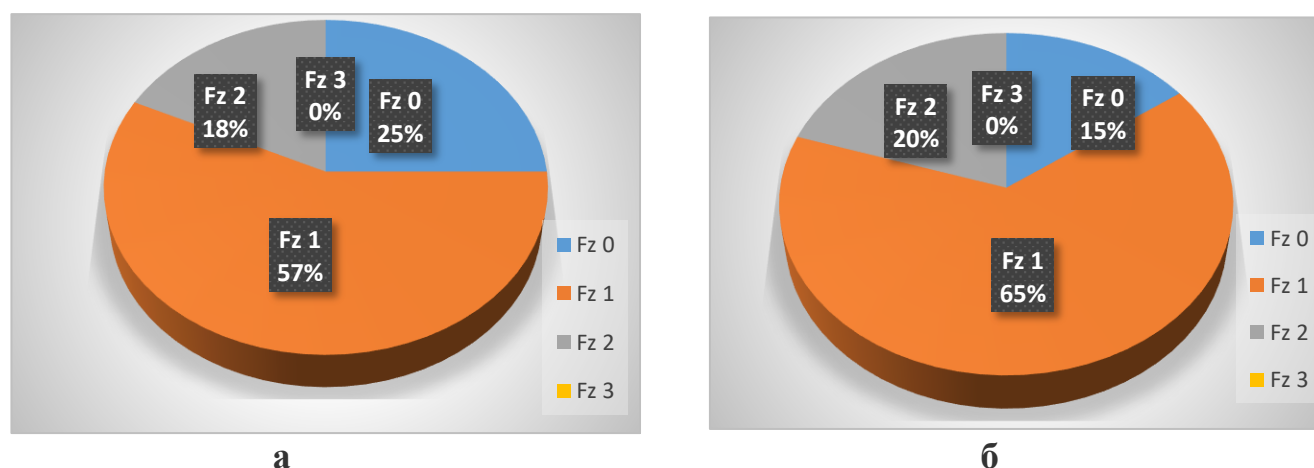
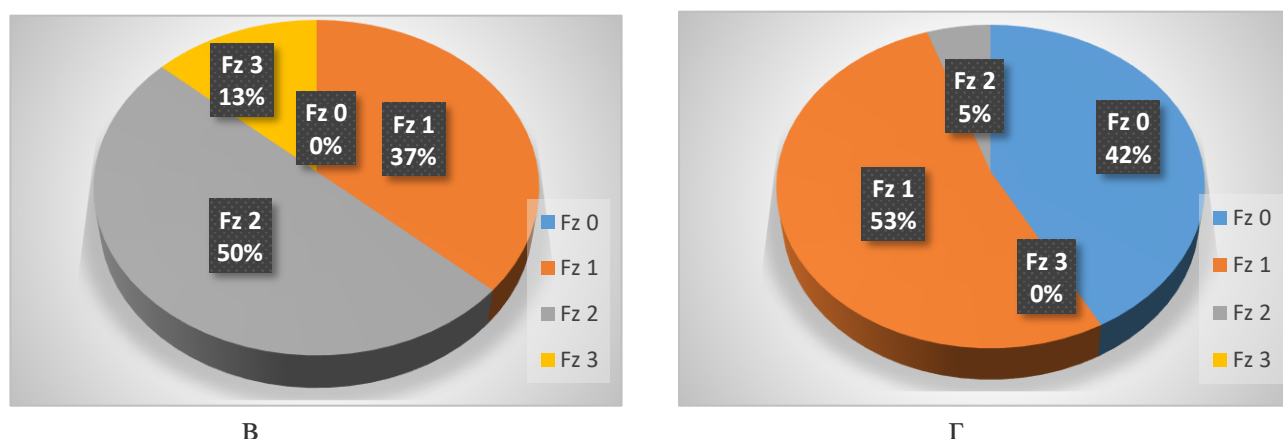


Рисунок 13 – Диаграммы процентного распределения показателя степени выраженности ГИБВ по Fazekas от 0 до 3 у пациентов: а- I подгруппы, б – II подгруппы, в – III подгруппы, г – контрольной группы



Продолжение рисунка 13 – Диаграммы процентного распределения показателя степени выраженности ГИБВ по Fazekas от 0 до 3 у пациентов: а- I подгруппы, б – II подгруппы, в – III подгруппы, г – контрольной группы

Частота встречаемости ГИБВ в I подгруппе значимо не отличалась от контрольной группы ($\chi^2 = 0,05$; (df = 1); $p = 0,817$), у пациентов II и III подгрупп данный признак встречался значимо чаще, чем в выше описанных выборках ($\chi^2 = 8,42$; (df = 1); $p = 0,037$ и $\chi^2 = 16,52$; (df = 1); $p = 0,001$ соответственно).

Проводилось сравнение всех исследуемых групп по степени выраженности ГИБВ от 1 до 3 по Fazekas методом Краскелла-Уоллиса ($p < 0,05$). С высокой степенью достоверности ($N=36,953$, при $p=0,001$) сумма рангов во II и III подгруппах значимо выше, чем в контрольной группе и у пациентов I стадии ХНМК, что показывает более высокую распространенность ГИБВ 2 и 3 степени по Fazekas в данных группах, (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение степени выраженности ГИБВ в исследуемых группах методом Краскелла-Уоллиса, $p < 0,05$

ГИБВ, по Fazekas: 1,2,3	Н-тест Краскелла-Уоллиса, $N=36,95365$; $p=0,0001$	
	Количество пациентов	Сумма рангов
I подгруппа	38	2251,500
II подгруппа	41	3408,000
III подгруппа	30	3584,500
контрольная группа	38	2132,000

Сравнение частоты встречаемости расширенных периваскулярных пространств при проведении магнитно-резонансной томографии в исследуемых группах

Расширенные ПВП были выявлены у 78,9% (n=86) пациентов основной группы и 42,11% (n=16) в контрольной группе. Частота встречаемости в исследуемых группах по типам расположения ПВП от I до III отражены на рисунке 14.

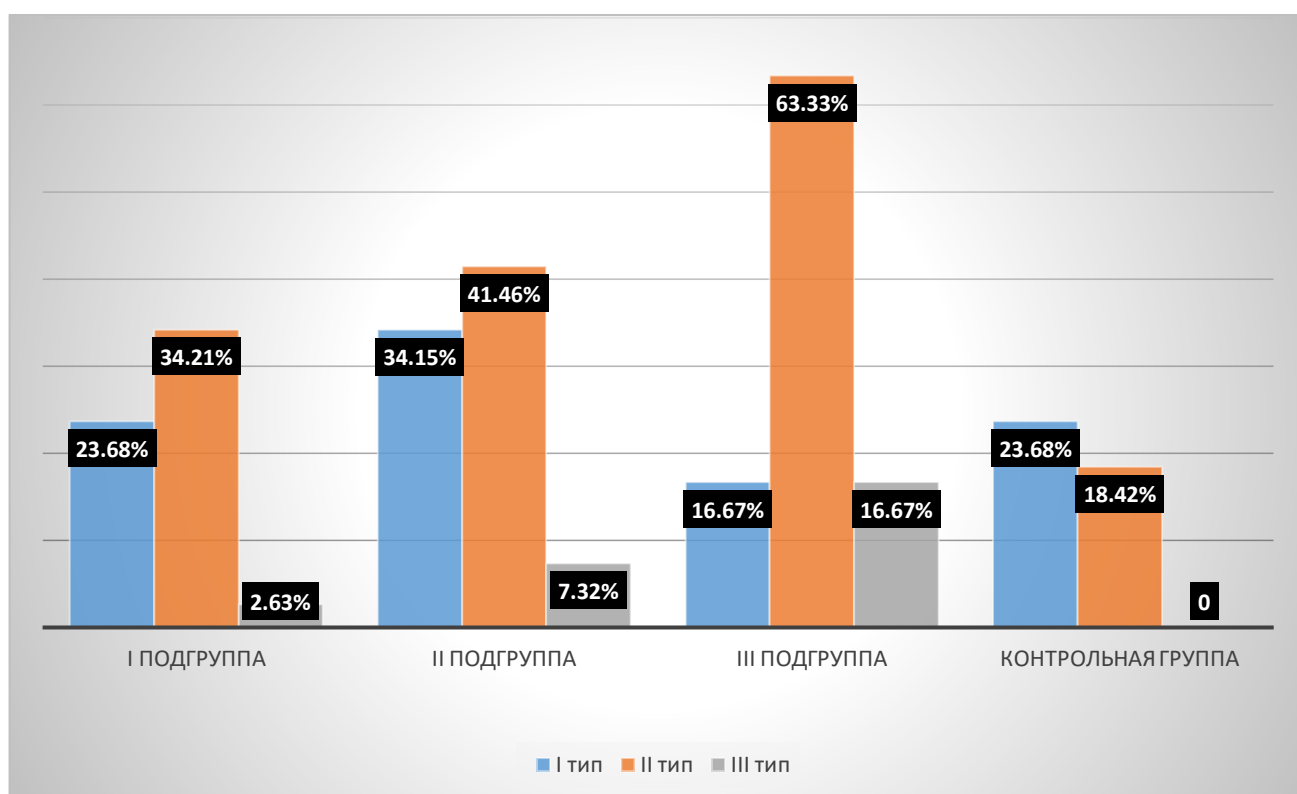


Рисунок 14 – Частота встречаемости расширенных ПВП по типам от I до III у пациентов в исследуемых группах

Сравнение степени выраженности периваскулярных пространств (N=36,275, при $p=0,001$) Н-тестом Краскелла-Уоллиса показало, что сумма рангов типов (от I до III) ПВП гораздо выше у пациентов основной группы, нежели в контрольной группе. По данным статистического анализа II-III тип расширения ПВП характерен для пациентов II и III подгрупп, (Таблица 10). III тип ПВП отсутствовал в контрольной группе испытуемых. Стоит отметить, что I тип расширенных ПВП встречается одинаково часто в I подгруппе пациентов с ХНМК и контрольной подгруппе ($\chi^2 = 1,11$; (df = 1); $p = 0,291$).

Таблица 10 – Сравнение степени выраженности ПВП по типам в исследуемых группах методом Краскелла- Уоллиса, $p < 0,05$

ПВП 1 – 3 тип	Н-тест Краскелла Уоллиса, $N=36,27490$ $p = ,0000$	
	Количество пациентов	Сумма рангов
подгруппа I	38	2508,000
подгруппа II	42	3487,000
подгруппа III	30	3172,000
контрольная группа	38	1859,000

Сравнение частоты встречаемости расширенных лакун при проведении магнитно-резонансной томографии в исследуемых группах

Наличие лакун среди пациентов основной группы составило 50,46% ($n=55$), среди испытуемых контрольной группы 0% ($n=0$). Частота встречаемости пациентов с лакунами в подгруппе I значимо выше, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 5,21$, ($df = 1$), $p = 0,023$) и значимо ниже, чем во II подгруппе ($\chi^2 = 4,02$, ($df = 1$), $p = 0,045$), при том, что частота встречаемости лакун в подгруппе II выше, чем в подгруппе III ($\chi^2 = 12,82$, ($df = 1$), $p = 0,001$), (Рисунок 15).

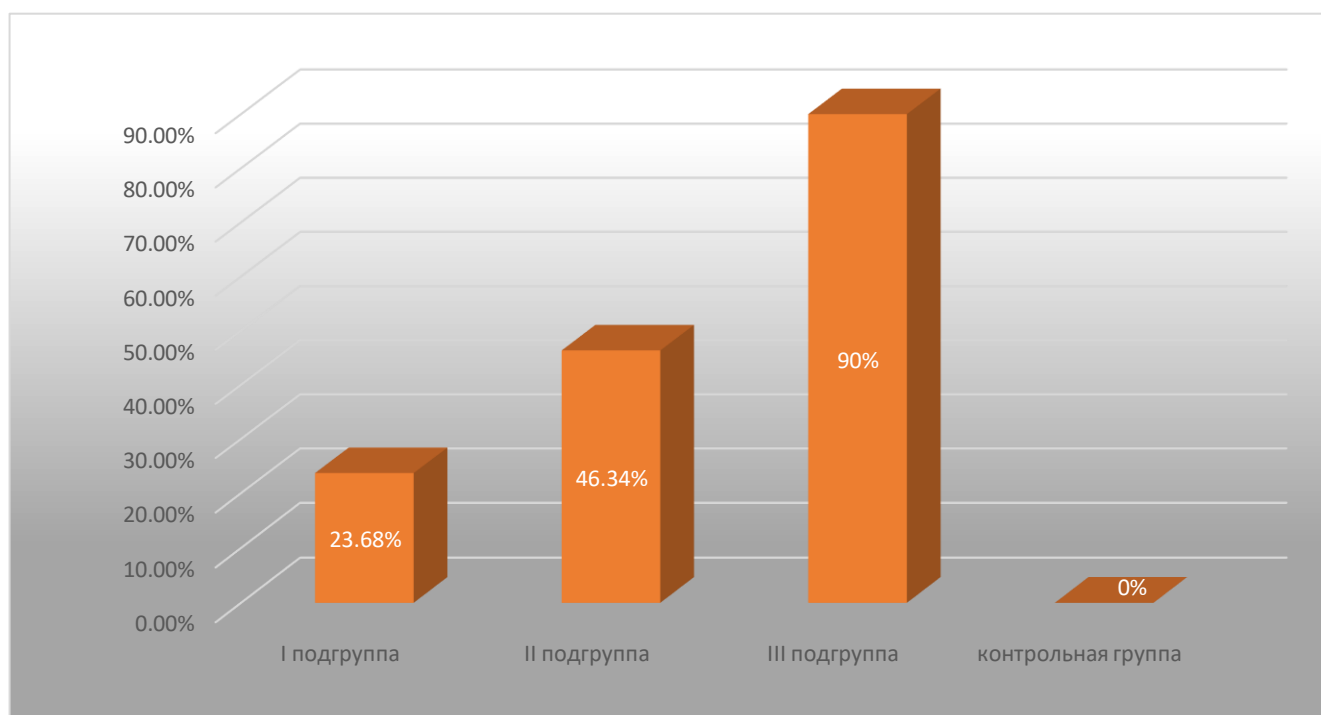


Рисунок 15 – Частота встречаемости лакун у пациентов в исследуемых группах

Сравнение частоты встречаемости атрофии вещества головного мозга при проведении магнитно-резонансной томографии в исследуемых группах

Атрофия вещества головного мозга в нашем исследовании встречалась в 22,94% (n=25) случаев у пациентов основной группы и 0% (n=0) пациентов контрольной группы.

С высокой степенью достоверности (H=60,23, при p=0,001) сумма рангов степени выраженности атрофии во II и III подгруппах значимо выше, чем у пациентов I подгруппы. В контрольной группе атрофия вещества головного мозга не встречалась.

Оценка зависимости между показателями STRIVE и возрастом пациентов. Корреляционный анализ основной группы показал статистически положительную корреляционную связь между возрастом пациентов и показателями STRIVE: заметную по силе для ГИБВ ($r = 0,69$, $p < 0,05$) и ПВП ($r = 0,51$, $p < 0,05$), а также умеренную по силе для атрофии ($r = 0,34$, $p < 0,05$).

Выявлена высокая и заметная по силе корреляционная зависимость между ГИБВ и возрастом в I подгруппе ($r = 0,81$, $p < 0,05$) и в контрольной группе ($r = 0,68$, $p < 0,05$), умеренная – во II подгруппе ($r = 0,41$, $p < 0,05$) и в III подгруппе ($r = 0,46$, $p < 0,05$).

Для ПВП и возраста заметная и высокая по силе зависимость выявлена у пациентов I подгруппы ($r = 0,55$, $p < 0,05$) и контрольной группы ($r = 0,72$, $p < 0,05$), у пациентов II и III подгрупп данной корреляции выявлено не было.

Признаки атрофии отсутствовали у всех пациентов контрольной группы, в то время как ее выраженность коррелировала с возрастом пациентов I подгруппы ($r = 0,39$, $p < 0,05$), но не у пациентов II и III подгрупп ($p > 0,05$).

Оценка зависимости между показателями STRIVE и данными нейропсихологического тестирования

При анализе корреляционной зависимости между баллами, полученными всеми пациентами основной группы в ходе тестирования по Монреальской шкале оценки когнитивных функций и критериями STRIVE выявлено: отрицательная

зависимость умеренная по силе для ГИБВ ($r = -0,47$, $p < 0,05$) и заметная по силе для ПВП ($r = -0,52$, $p < 0,05$) и атрофии ($r = -0,53$, $p < 0,05$).

При оценке зависимости критерии STRIVE – баллы MoCa внутри подгрупп статистически значимая умеренная по силе отрицательная корреляционная связь выявлена для ПВП ($r = -0,34$, $p < 0,05$).

Как показал статистический анализ, критерии STRIVE могут встречаться не только у пациентов с ХНМК, но и достаточно часто в контрольной группе [47,48]. Таким образом, существующие МР-критерии лишь дополняют и частично обосновывают диагноз врача-невролога, основанный на анамнестических данных, неврологическом осмотре и нейрокогнитивном тестировании. Критерии STRIVE как по отдельности, так и в совокупности характерны и для других заболеваний центральной нервной системы: нейродегенеративных, демиелинизирующих, мигрени, опухолевых. [25, 31, 32]. Данные факты показывают актуальность дальнейшей разработки темы и поиска чувствительных диагностических МР-критериев [47,49].

3.1.2. Анализ показателей скорости церебрального кровотока по данным ASL-перфузии для пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения до транскраниальной электростимуляции

Оценка CBF проводилась как в сером веществе головного мозга (функционально активные зоны лобной, затылочной, височной, теменной долей), так и в глубоких отделах белого вещества – семиовальных центрах. Наши предыдущие исследования здоровых добровольцев на МР-томографе Toshiba Vantage Titan 1,5 Тл определили несколько завышенные максимальные параметры CBF относительно общепринятых значений как в сером так и в белом веществе [47, 48, 49, 50]. Считаем данные показатели особенностью программного обеспечения Canon, установленном на применяемом томографе. В таблице 11 представлены полученные нами показатели количественной оценки CBF по выбранным зонам у пациентов с ХНМК и контрольной группы (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели скорости церебрального кровотока при ASL – перфузии головного мозга для выбранных зон интереса при хроническом нарушении мозгового кровообращения в зависимости от стадии заболевания до ТЭС (n=109)

Количественная оценка CBF по результатам ASL – перфузии, мл/100г/мин					
Зоны интереса	Median	Minimum	Maximum	25,000th	75,000th
	I подгруппа (n=38)				
Правое полушарие	52,8	45,0	75,5	48,7	58,3
Левое полушарие	55,6	51,2	74,5	53,0	65,6
Теменная доля	53,2	43,7	77,7	48,9	62,6
Затылочная доля	58,2	50,2	77,7	54,5	68,6
Височная доля	52,4	44,7	69,3	50,1	56,6
Семиовальные центры	48,0	40,8	65,6	45,4	53,5
Лобная доля	52,0	42,6	72,3	49,9	58,7
II подгруппа (n=41)					
Правое полушарие	38,5	25,3	48,6	29,3	45,6
Левое полушарие	42,1	22,3	62,3	27,7	50,1
Теменная доля	36,8	27,6	41,6	33,4	40,6
Затылочная доля	47,9	29,8	63,2	40,0	50,6
Височная доля	37,7	28,9	50,1	33,5	43,3
Семиовальные центры	31,2	20,2	39,2	22,8	37,6
Лобная доля	40,35	26,7	53,0	35,3	52,0
III подгруппа (n=30)					
Правое полушарие	77,1	71,1	109,6	72,3	99,6
Левое полушарие	74,8	63,7	103,2	72,5	96,9
Теменная доля	53,4	42,3	66,8	52,4	60,0
Затылочная доля	76,5	69,7	90,3	72,5	83,3
Височная доля	40,0	28,7	53,3	35,8	47,8
Семиовальные центры	29,0	21,0	34,4	23,1	31,2
Лобная доля	74,25	65,4	110,0	71,1	80,8
Контрольная группа					
Правое полушарие	63,1	51,9	73,7	53,4	68,9
Левое полушарие	67,3	51,5	74,1	55,4	70,1
Теменная доля	57,4	44,8	77,7	53,3	66,7
Затылочная доля	56,65	50,4	88,1	54,1	71,3
Височная доля	61,05	50,1	69,3	52,1	65,8
Семиовальные центры	55,4	47,7	65,6	50,0	56,5
Лобная доля	58,7	48,7	76,6	52,6	70,1

Полученные значения CBF контрольной группы валидны значениям кровотока у здоровых добровольцев, полученные нами ранее. В связи с этим, на основании квантильных параметров CBF в контрольной группе считаем возможным определить относительную норму CBF от 50 до 75 мл/100г/мин в зависимости от зоны интереса.

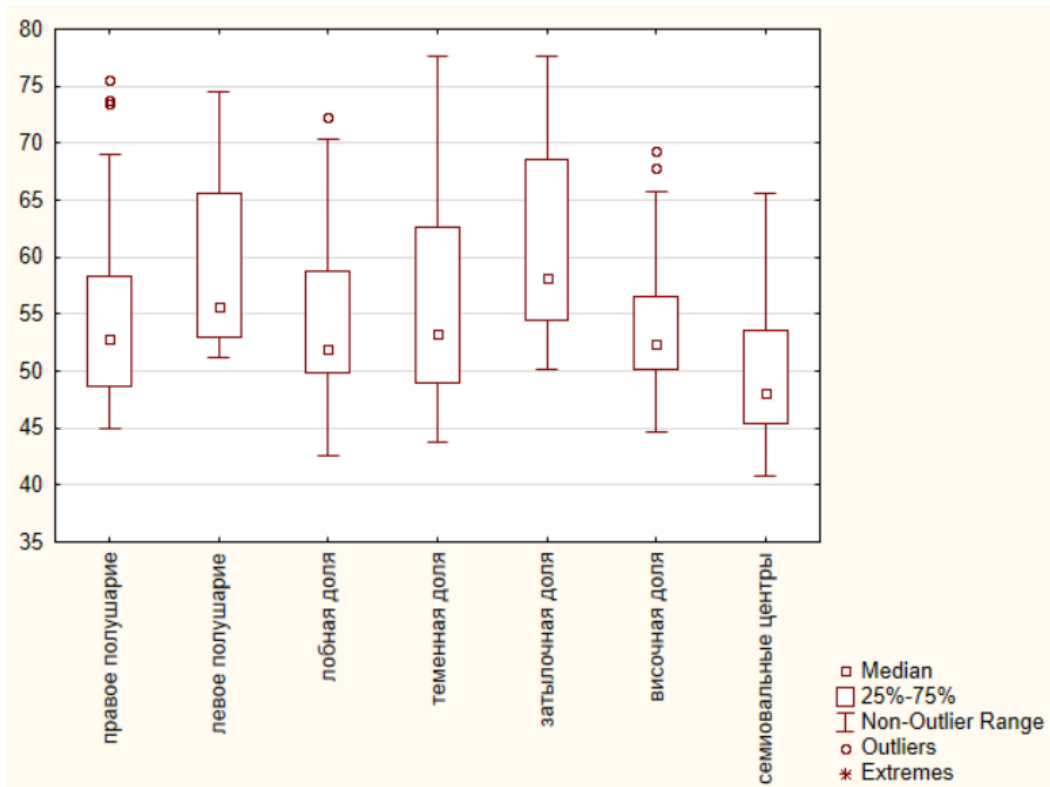
Результаты статистического анализа распределения показателей СВФ по исследуемым зонам головного мозга

Сравнение СВФ с использованием критерия Манн-Уитни в правом и левом полушариях показало статистически значимые различия в I подгруппе пациентов с ХНМК и контрольной группе: большая СВФ наблюдается по левому полушарию, (Таблица 12). Для остальных групп статистически значимых отличий выявлено не было.

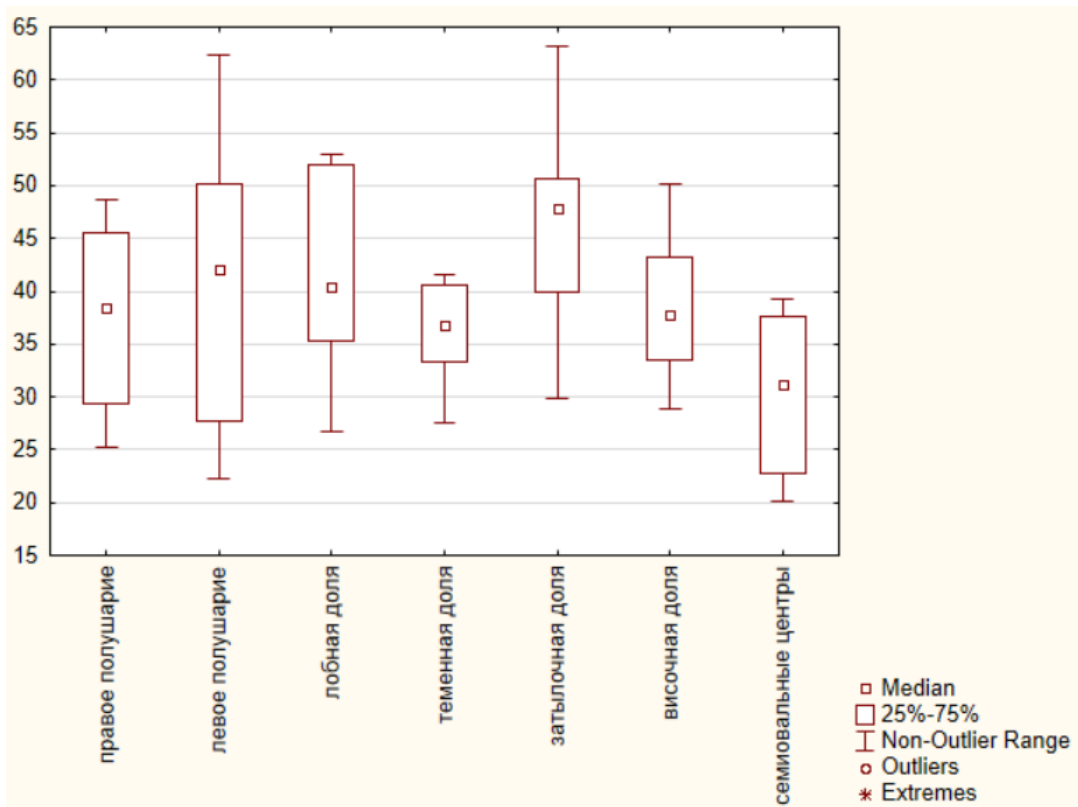
Таблица 12 – Сравнение скорости церебрального кровотока (СВФ) по правому и левому полушариям в исследуемых группах с использованием критерия Манн-Уитни, $p < 0,05$

U-тест, Манн-Уитни, $p < 0,05$				
СВФ, мл/100г/мин	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа	Контрольная группа
Сумма рангов справа	1247,000	1627,000	973,0000	1291,500
Сумма рангов слева	1679,000	1943,000	857,0000	1534,500
U	506,0000	724,0000	392,0000	693,5000
p-value	0,024836	0,157516	0,391171	0,036717

Сравнение СВФ внутри исследуемых групп методом Краскела-Уоллиса выявило следующие статистически значимые закономерности. Статистически более высокая СВФ выявлена в лобных долях и затылочных долях, в сравнении с теменными и височными долями; наименьшая СВФ характерна для семиовальных центров во всех исследуемых группах ($N = 45,528$ для I подгруппы, $N = 166,874$ для II подгруппы, $N = 30,872$ для III подгруппы и $N = 30,87255$ для контрольной группы, при уровне значимости $p = 0,001$, (Рисунок 16).

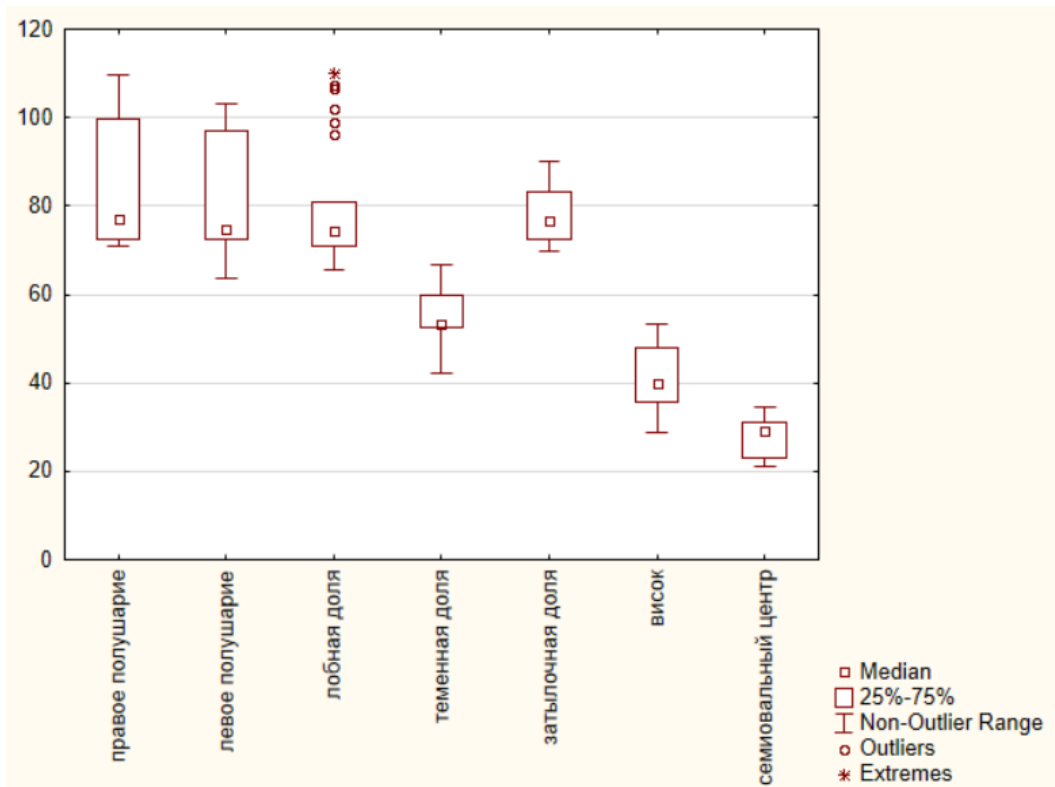


а

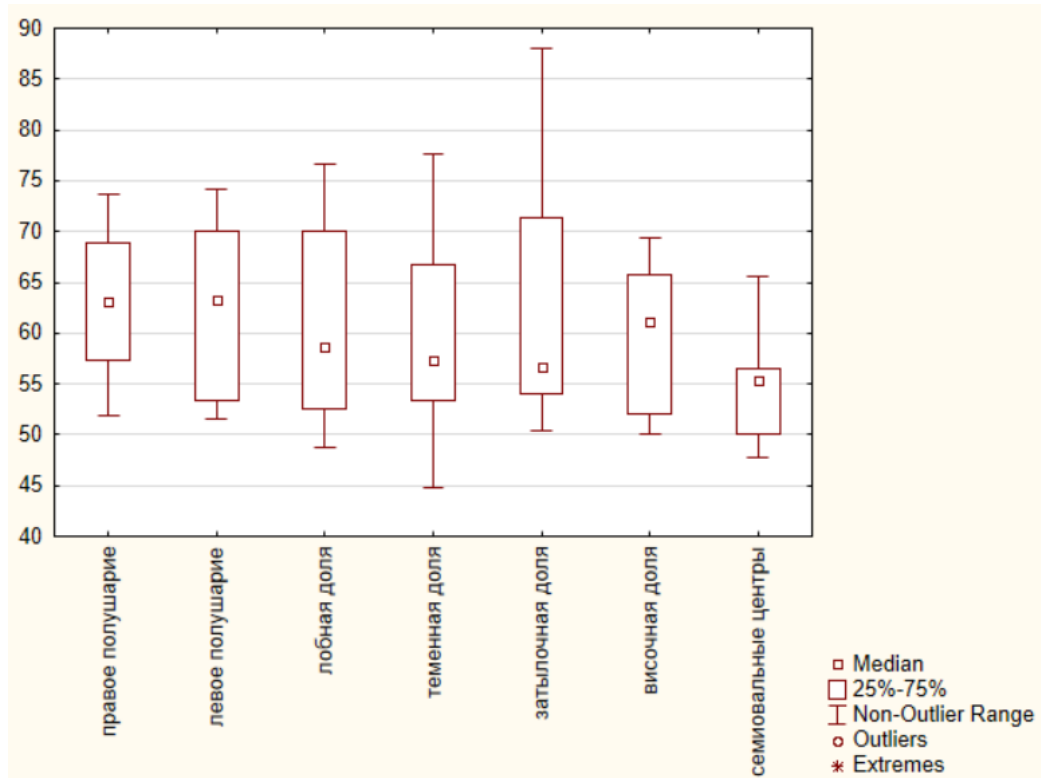


б

Рисунок 16 – Диаграммы размаха показателей скорости церебрального кровотока по данным ASL – перфузии по зонам интереса:
а – в I подгруппе; б – во II подгруппе;



B



Г

Продолжение рисунка 16 – Диаграммы размаха показателей скорости церебрального кровотока по данным ASL – перфузии по зонам интереса: в – в III подгруппе; г – в контрольной группе.

Результаты статистического анализа распределения показателей скорости церебральной перфузии по исследуемым группам.

Сравнение показателей СВФ по зонам интереса между группами выявили следующие статистически значимые различия: в лобной доле СВФ значимо выше в I подгруппе, III подгруппе и контрольной группе ($N = 95,955$, $p = 0,001$), в теменной доле СВФ значимо выше в I подгруппе и контрольной группе и ниже во II подгруппе ($N = 92,792$, $p = 0,001$), в затылочной доле СВФ значимо выше в III подгруппе и ниже во II подгруппе ($N = 91,851$, $p = 0,001$), в височной доле СВФ значимо выше в III подгруппе и контрольной группе и ниже во II подгруппе и в III подгруппе ($N = 97,135$, $p = 0,001$), в семиовальных центрах СВФ значимо выше в I подгруппе и в контрольной группе и ниже во II подгруппе и в III подгруппе ($N = 114,781$, $p = 0,001$).

Оценка зависимости между показателями СВФ и возрастом пациентов

Корреляционный анализ основной группы показал статистически значимую отрицательную корреляционную связь между возрастом пациентов и СВФ: слабую по силе в коре височной ($r = -0,24$, $p < 0,05$) и теменной ($r = -0,29$, $p < 0,05$) долей, а также умеренную по силе в семиовальных центрах ($r = -0,34$, $p < 0,05$). Для коры лобной и затылочной долей подобной зависимости не выявлено. Детализируя анализ зависимости между СВФ и возрастом в исследуемых подгруппах, выявлено: отсутствие статистически значимой корреляционной связи между данными показателями в I и II подгруппе во всех зонах интереса, и заметную по силе отрицательную зависимость в лобной ($r = -0,58$, $p < 0,05$), теменной ($r = -0,58$, $p < 0,05$) долях, и высокую по силе в затылочной доле ($r = -0,79$, $p < 0,05$) в III подгруппе. В контрольной группе возраст не влиял на скорость церебрального кровотока ни в одной из исследованных зон ($p > 0,05$).

Оценка корреляционной зависимости между показателями скорости мозгового кровотока и данными нейропсихологического тестирования

После проведения статистического анализа основной группы выявлены положительные корреляционные связи между баллами МоСа и СВФ умеренной силы в теменных ($r = 0,39$, $p < 0,05$) и высокие по силе в височных долях ($r = 0,75$,

$p < 0,05$) и глубококом белом веществе головного мозга ($r = 0,87$, $p < 0,05$). В лобной и затылочной долях такой зависимости в нашем исследовании выявлено не было.

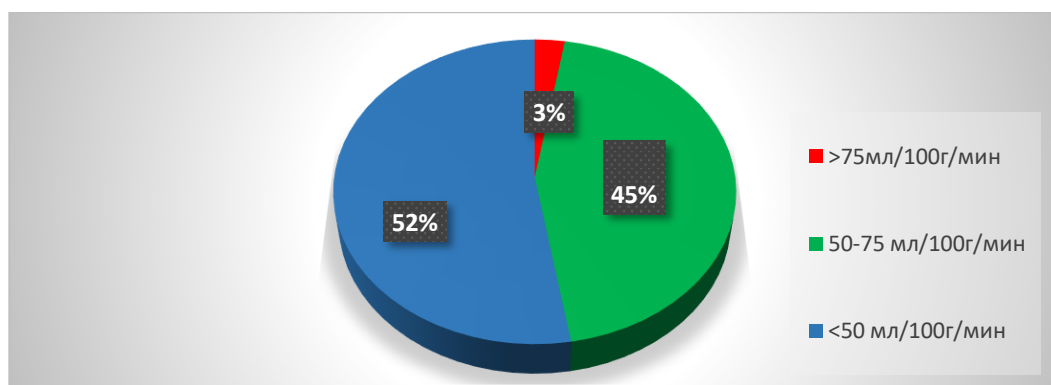
Оценка корреляционной зависимости между показателями скорости мозгового кровотока и критериями STRIVE

В основной группе выявлены слабые и умеренные по силе отрицательные корреляционные связи между выраженностью ГИБВ и СBF: чем выше степень ГИБВ по Fazekas, тем меньше скорость коркового кровотока в височных ($r = -0,41$, $p < 0,05$) и теменных долях ($r = -0,17$, $p < 0,05$), а также ниже СBF в глубококом веществе головного мозга ($r = -0,49$, $p < 0,05$). В контрольной группе такая закономерность не наблюдалась ни для одной из исследуемых зон ($p > 0,05$). Также, в основной группе определены слабые и умеренные по силе отрицательные корреляционные связи между скоростью церебрального кровотока в указанных областях и ПВП в теменной доле ($r = -0,18$, $p < 0,05$), височной ($r = 0,40$) и семиовальных центрах ($r = -0,46$), чего не наблюдалось ни для одной из исследованных зон у пациентов в контрольной группе ($p > 0,05$). В основной группе корреляционный анализ показывает слабую и умеренную по силе положительную корреляционные связи между выраженностью атрофии и СBF в лобных ($r = 0,32$, $p < 0,05$), и затылочных ($r = 0,29$, $p < 0,05$) долях.

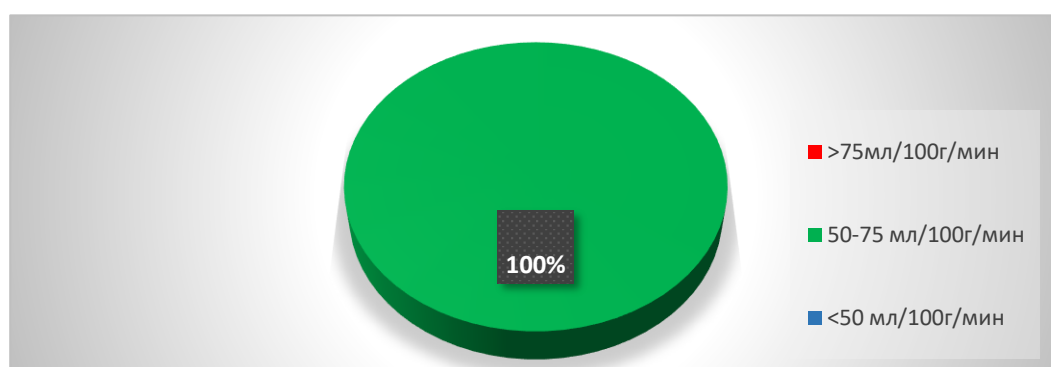
Разработка оптимальных критериев диагностики ХНМК и ее стадийности по данным ASL-перфузии.

Относительно определенных нами норм кровотока по контрольной группе в каждой подгруппе по исследуемым зонам были определены пациенты, у которых СBF входил в референсные значения или выходил за их пределы.

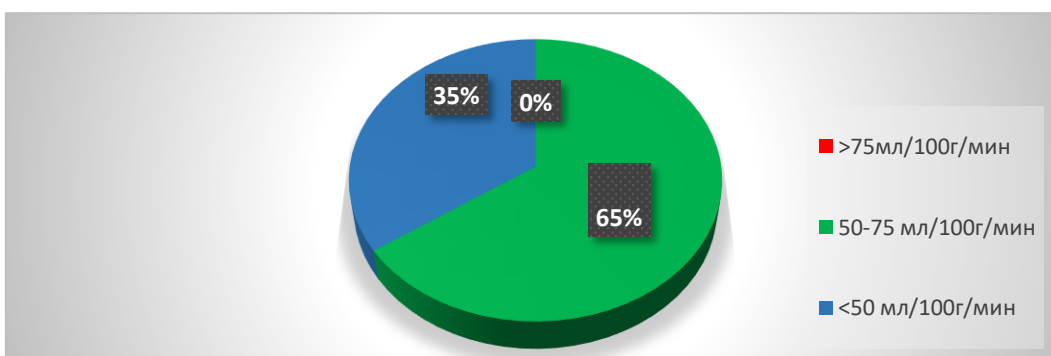
В I подгруппе в левом доминантном полушарии параметр СBF у всех пациентов не отличается от контрольной группы и находится в интервале референсных значений, (Рисунок 17). В правом полушарии, в лобной, теменной, височной долях, семиовальным центрах заметна гипоперфузия у части пациентов (от 18 до 52 %), однако эти данные не позволяют разработать для I подгруппы диагностический критерий, ввиду его последующей низкой информативности – большая часть пациентов имеет нормальный кровоток.



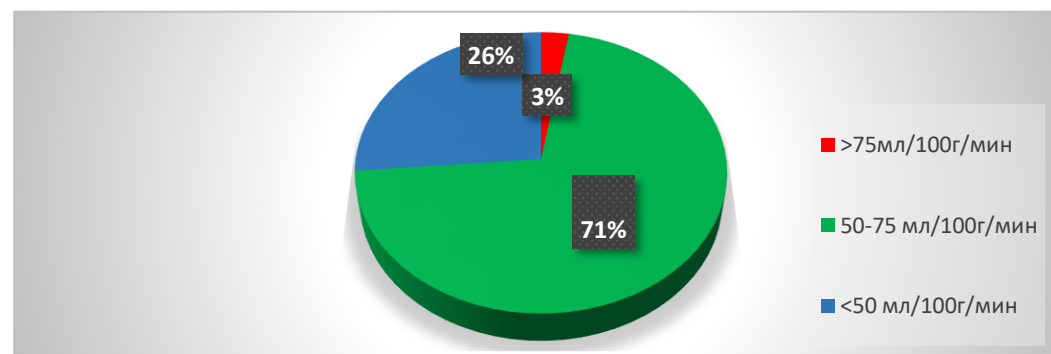
а



б

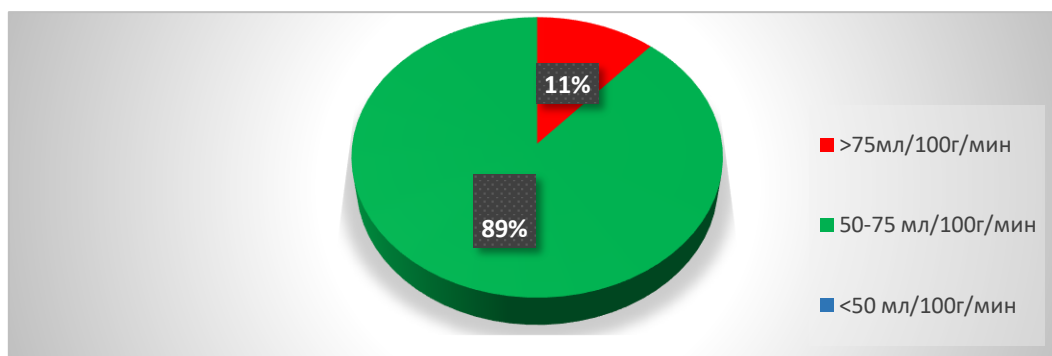


в

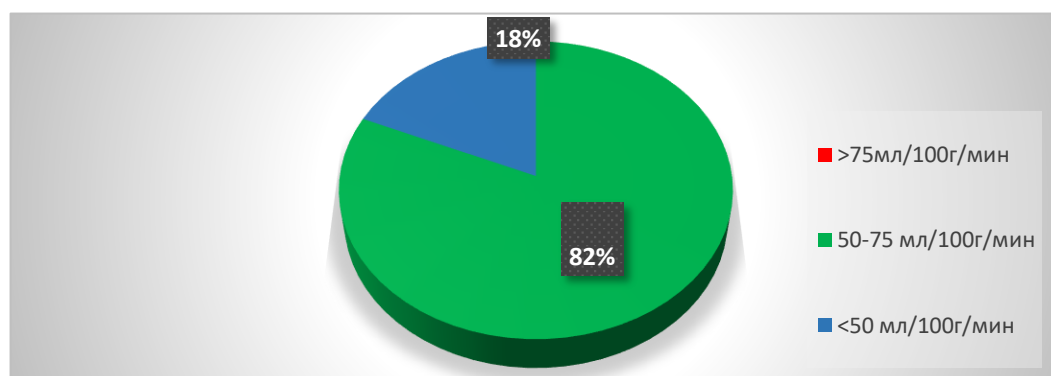


г

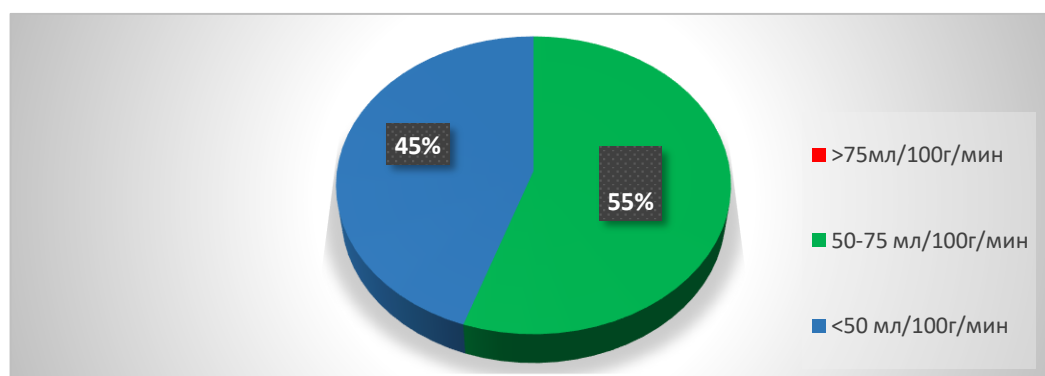
Рисунок 17 – Диаграммы процентного распределения СВФ относительно референсных значений нормального кровотока у пациентов I подгруппы по зонам: а – правое полушарие, б – левое полушарие, в – лобная доля, г – теменная доля



Д



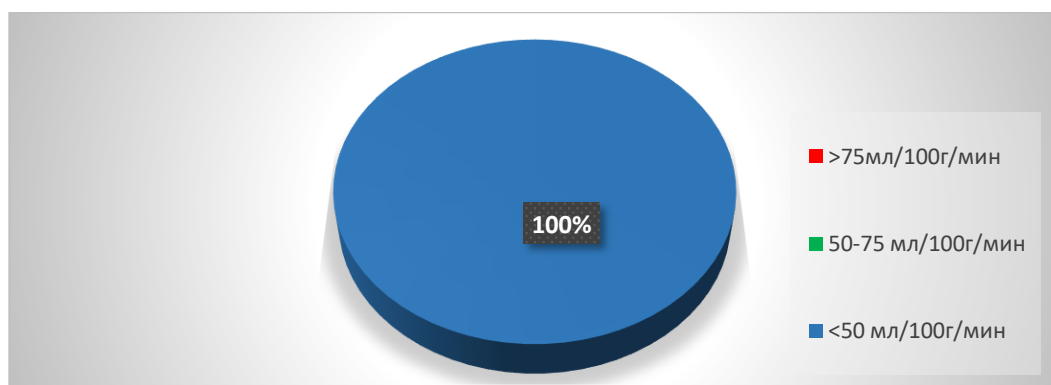
е



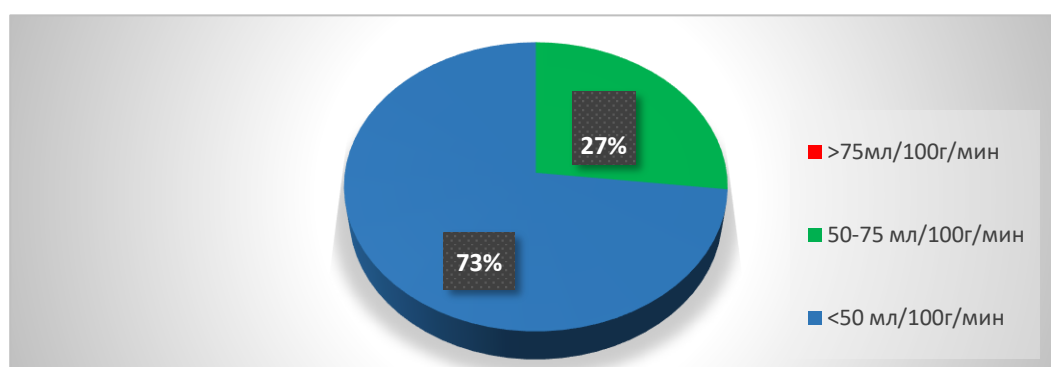
ж

Продолжение рисунка 17 – Диаграммы процентного распределения СВФ относительно референсных значений нормального кровотока у пациентов I подгруппы по зонам: д – затылочная доля, е – височная доля, ж – семиовальные центры

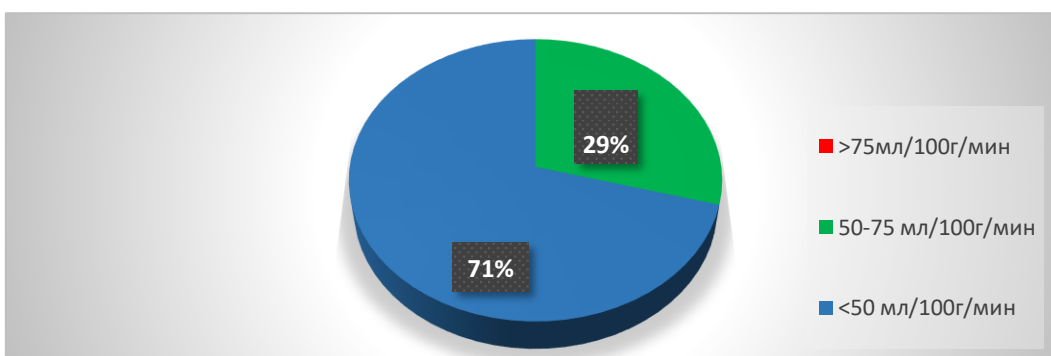
Во II подгруппе параметр СВФ диффузно снижен по всем зонам. При том, наиболее информативными зонами (согласно частоте встречаемости СВФ менее 50 мл/100г/мин) являются правое полушарие, теменная доля и семиовальные центры – гипоперфузия отмечается в данных областях у 100% (n = 41) пациентов (Рисунок 18). Тест Краскелл -Уоллис подтверждает значимое снижение СВФ в данных зонах по сравнению с контрольной группой (p <0,05). Эта особенность кровотока II подгруппы – основа диагностического критерия ХНМК II стадии.



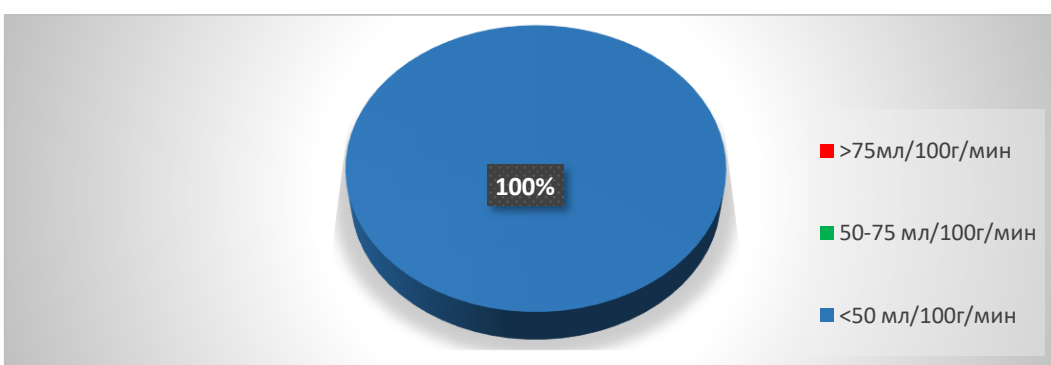
а



б

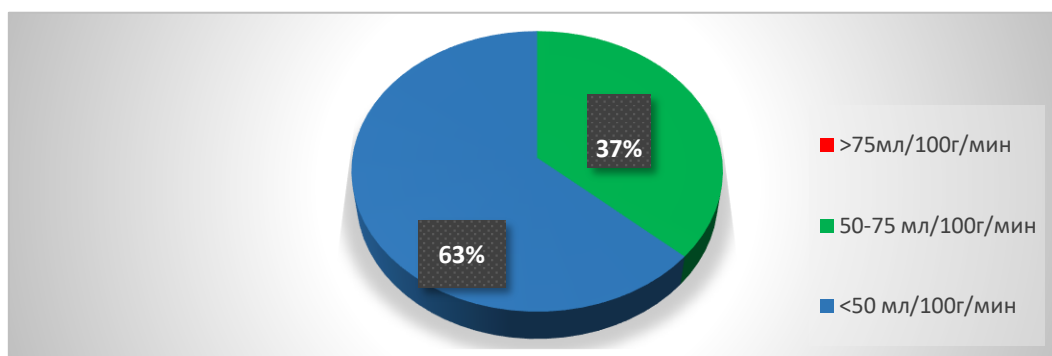


в

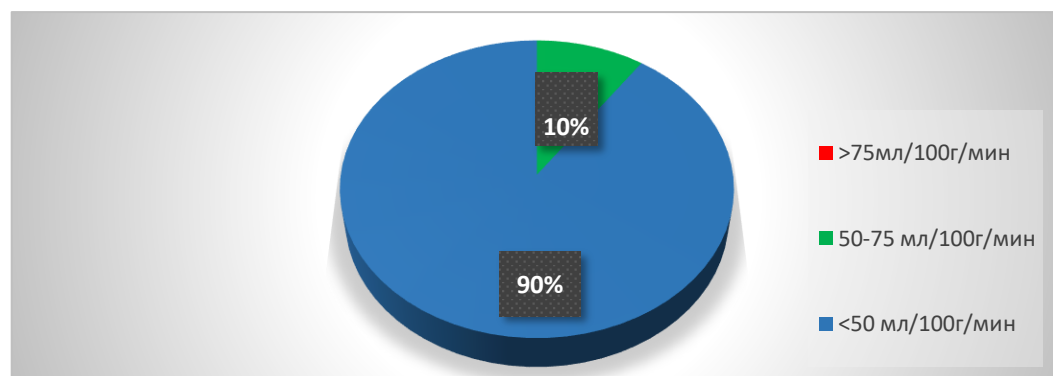


г

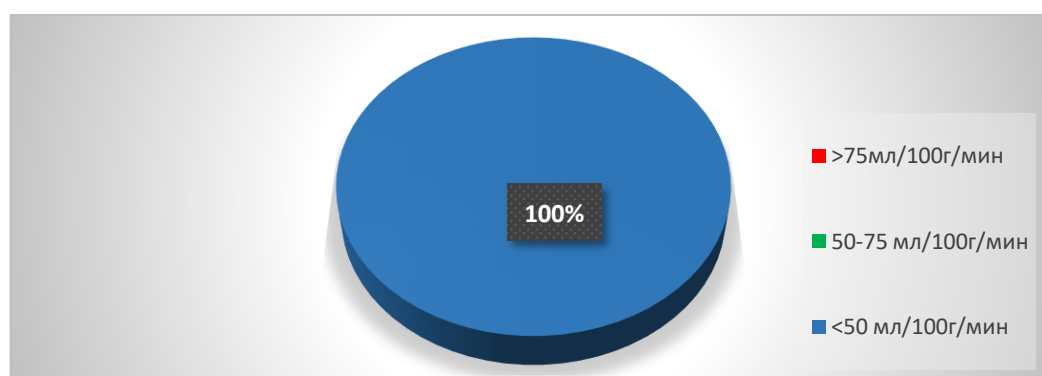
Рисунок 18 – Диаграммы процентного распределения СВФ относительно референсных значений нормального кровотока у пациентов II подгруппы по зонам: а – правое полушарие, б – левое полушарие, в – лобная доля. г – теменная доля



Д



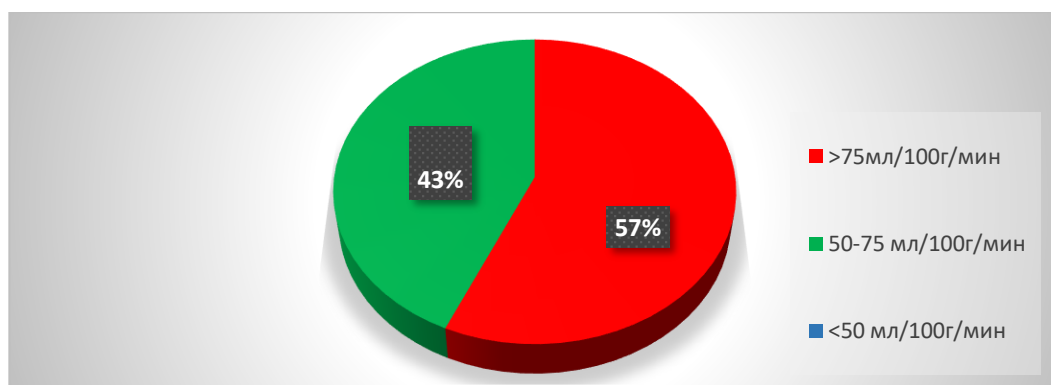
е



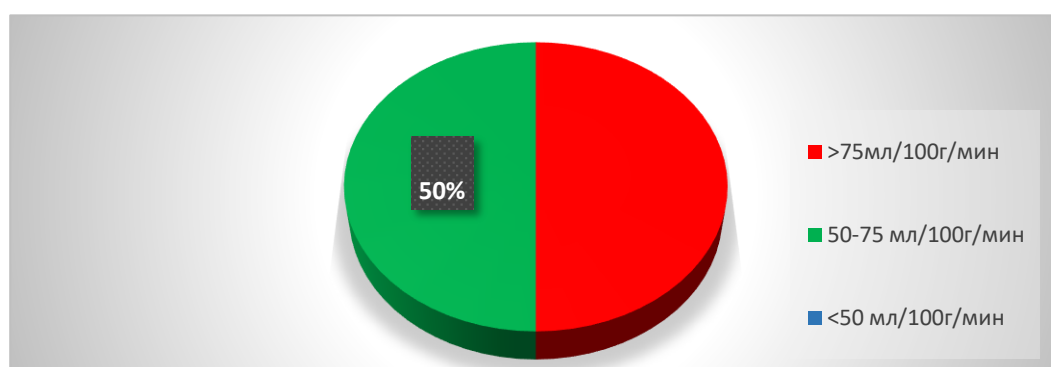
ж

Продолжение рисунка 18 – Диаграммы процентного распределения СВФ относительно референсных значений нормального кровотока у пациентов II подгруппы по зонам: д – затылочная доля, е – височная доля, ж – семиовальные центры

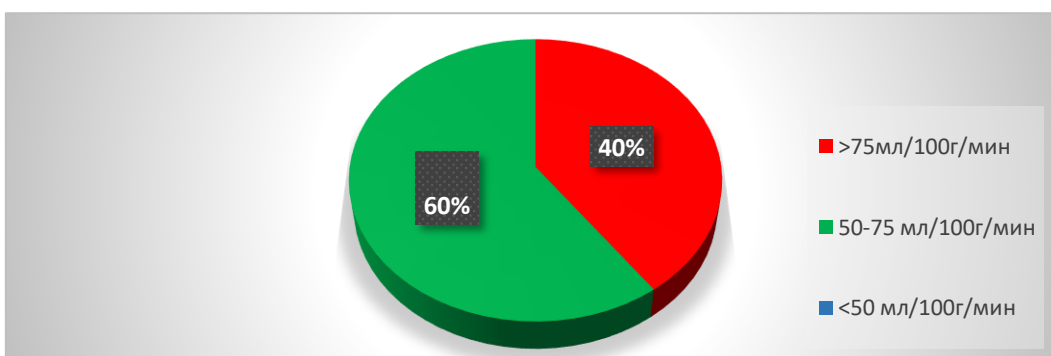
В III подгруппе параметр СВФ у 100% пациентов выше 50 мл/100г/мин по правому, левому полушариям, в лобной и затылочной долях (Рисунок 19). При том у значительной части пациентов до 60% отмечается гиперперфузия относительно референсных значений. Однако, и те значения СВФ, которые входят в диапазон нормы также являются гиперперфузией для данных пациентов из-за сформировавшегося неэффективного шунтирующего кровотока [183].



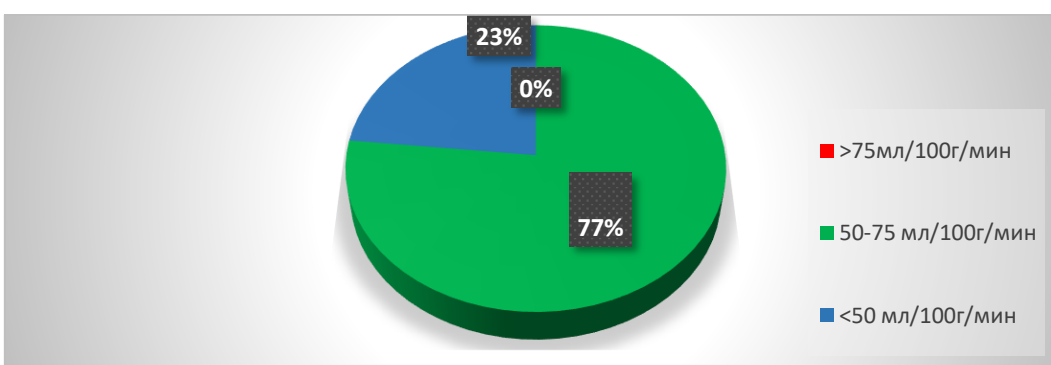
а



б

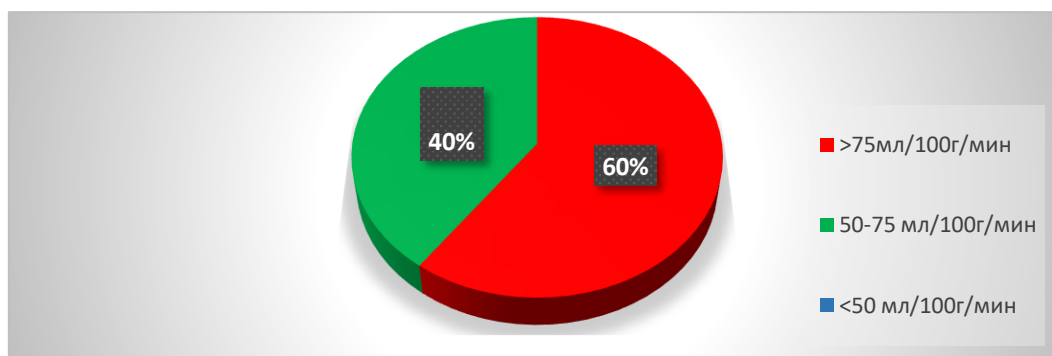


в

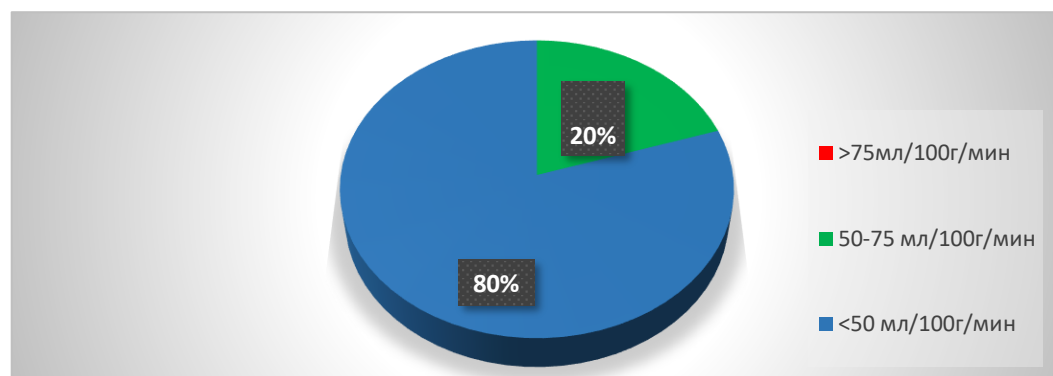


г

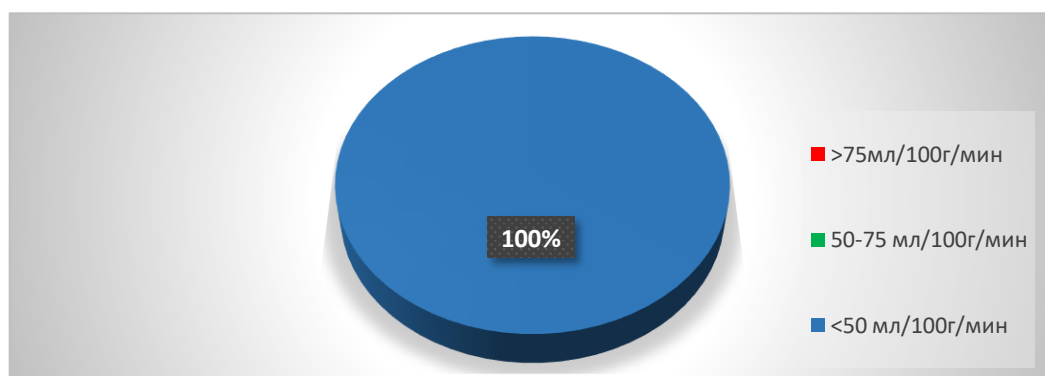
Рисунок 19 – Диаграммы процентного распределения СВФ относительно референсных значений нормального кровотока у пациентов III подгруппы по зонам: а – правое полушарие, б – левое полушарие, в – лобная доля. г – теменная доля



д



е



ж

Продолжение рисунка 19– Диаграммы процентного распределения СВФ относительно референсных значений нормального кровотока у пациентов III подгруппы по зонам: д –затылочная доля, е – височная доля, ж – семиовальные центры.

По данным рисунка 19 (ж) в семиовальных центрах выраженная гипоперфузия у 100% ($n = 30$) пациентов. Данное сочетание особенностей корковой гиперперфузии и гипоперфузии глубокого белого вещества мозга у пациентов III подгруппы – основа диагностического критерия ХНМК III стадии.

Таким образом, по данным ASL-перфузии представляется возможным разработать диагностические критерии для II и III подгрупп пациентов с ХНМК.

Наиболее информативными зонами являются правое полушарие, левое полушарие и семиовальные центры. Следует отметить наименьшую трудоемкость, которая необходима при ROI-анализе данных зон. На нативных серошальных картах кровотока при 1,5 Тл достаточно сложно дифференцированно от белого вещества выбрать функциональные зоны серого вещества. Так же мы не отдаем предпочтение количественному анализу СВФ в лобной и затылочной долях из-за часто возникающего феномена гиперперфузии этих зон как в норме, так и при патологии [23, 57, 67].

Предлагаем критериями диагностики ХНМК II и III стадии считать: СВФ ниже 50 мл/100г/мин диффузно, как в коре головного мозга, так и семиовальных центрах (карта зелено-синего цвета) – II стадия ХНМК (оптимальное измерение СВФ отдельно по полушариям головного мозга и семиовальным центрам); СВФ ниже 50 мл/100г/мин в семиовальных центрах и выше 50 мл/100г/мин с гиперперфузией в коре головного мозга (карта смешанного цвета: красного, зеленого, синего) – III стадия ХНМК (оптимальное измерение СВФ отдельно по полушариям головного мозга и семиовальным центрам). Качественная оценка СВФ в коре головного мозга по долям и в семиовальных центрах представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Качественная оценка СВФ по результатам ASL – перфузии

Зоны интереса	синий		Зеленый		красный			
	< 35 мл/100г/мин		35-50 мл/100г/мин		> 50 мл/100г/мин			
	I подгруппа		II подгруппа		III подгруппа		Контрольная группа	
Лобная доля	[red]		[green]		[red]		[red]	
Теменная доля	[red]	[green]	[green]		[green]	[blue]	[red]	[green]
Затылочная доля	[red]		[green]		[red]		[red]	
Височная доля	[red]	[green]	[green]	[blue]	[green]	[blue]	[red]	[green]
Семиовальные центры	[green]	[blue]	[blue]		[blue]		[green]	[blue]

3.2. Транскраниальная электростимуляция с обратной связью и ее роль в оценке показателей церебральной перфузии методом ASL-перфузии

Применению стимулирующего импульса в аппаратно-диагностическом комплексе ТЭТОС предшествует снятие параметров БЭА ГМ.

Биоэлектрическая активность головного мозга у пациентов с ХНМК и в контрольной группе

Доминирующая мощность альфа-ритма у пациентов I подгруппы составила 566,31 [489,93; 688,32] мкВ², у пациентов II подгруппы 478,91 [396,73; 538,38], у пациентов III подгруппы 342,67 [279,74; 456,32], в контрольной группе 597,12 [494,91; 692,46]. Мощностная межполушарная асимметрия у 100% (n=147) испытуемых не превышала 30%. Медиана доминирующей амплитуды альфа-ритма у пациентов I подгруппы составила 46,31 [36,8; 47,9] мкВ, у пациентов II подгруппы 48,9 [37,6; 56,6] мкВ, у пациентов III подгруппы 31,0 [27,7; 32,0] мкВ, в контрольной группе 47,45 [38,0; 48,9] мкВ. Амплитудная межполушарная асимметрия у 100% (n=147) пациентов не превышала 30%. Медиана частоты альфа-ритма у пациентов I подгруппы составила 11,57 [10,63; 12,1] Гц, у пациентов II подгруппы 10,71 [10,11; 10,92] Гц, у пациентов III подгруппы 16,5 [13,81; 17,6] Гц, мкВ, в контрольной группе 11,65 [10,81; 12,13] Гц. Показатели альфа-ритма в исследуемых группах представлены на рисунке 20.

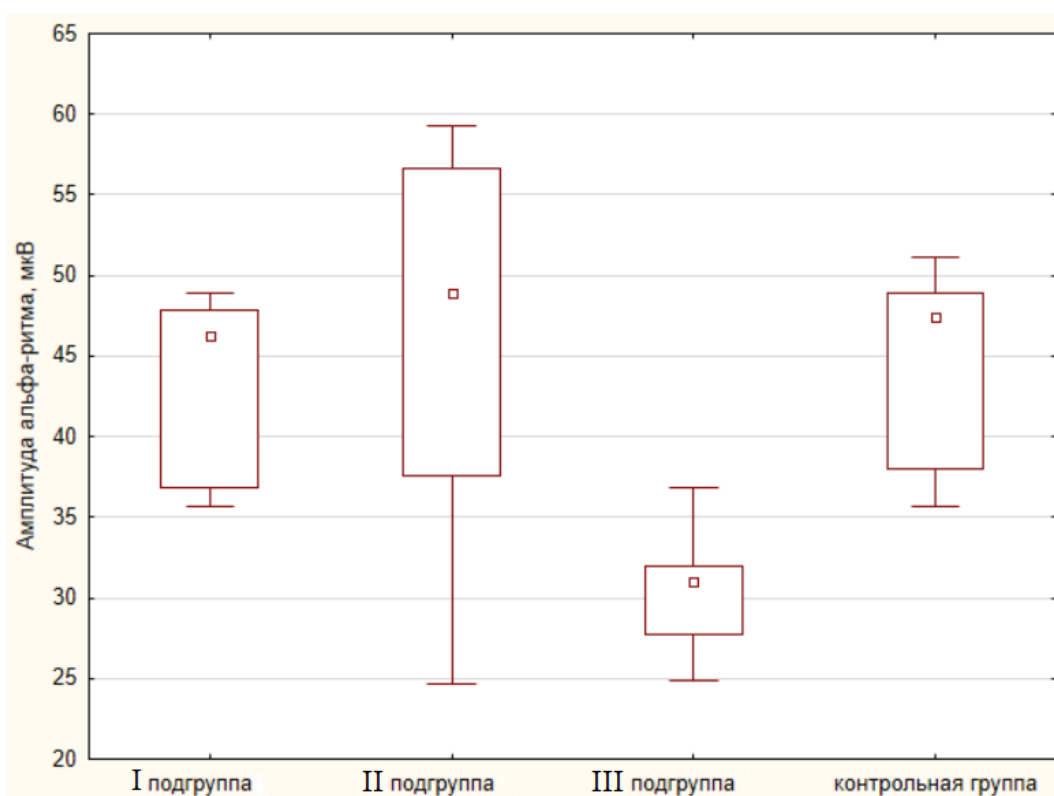
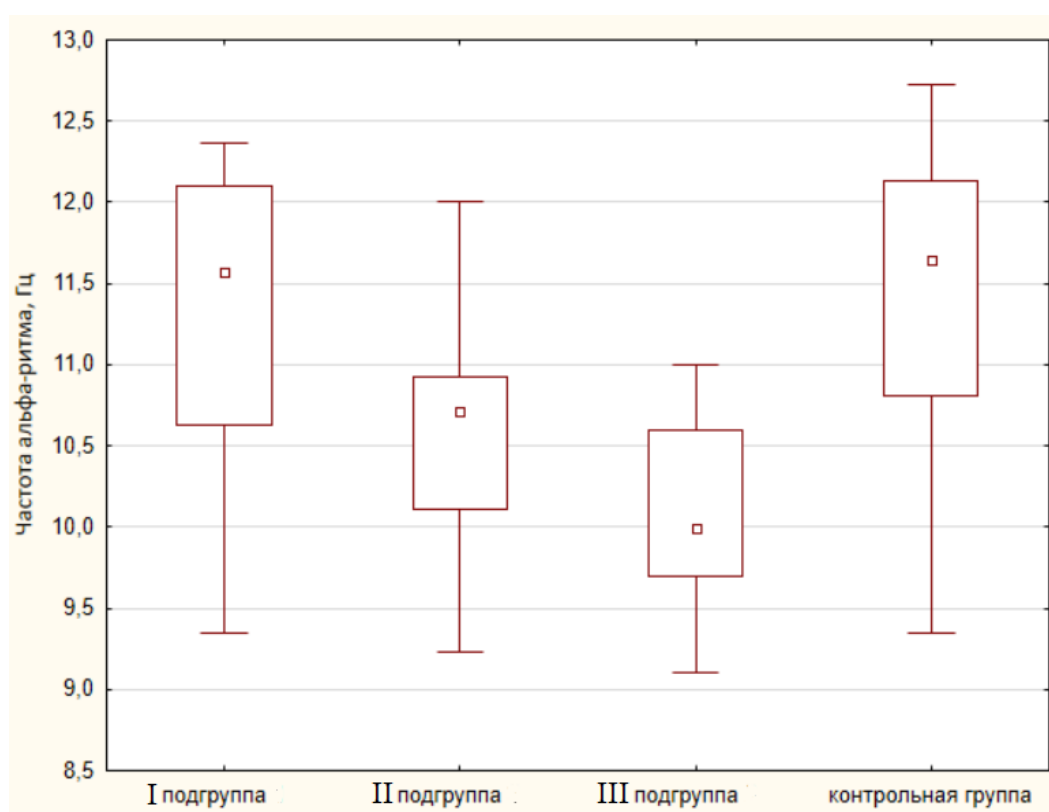
**а****б**

Рисунок 20 – Показатели альфа-ритма у пациентов с ХНМК и в контрольной группе: а – амплитуда, б – частота

У всех пациентов контрольной группы 100% (n = 38), I подгруппы 100% (n = 38), II подгруппы 100% (n = 41) и у 80% (n = 24) пациентов III подгруппы преимущественная локализация альфа-ритма наблюдалась в затылочных отведениях (O1A1, O2A2), (Рисунок 21). В 20% (n = 6) случаев в III подгруппе происходила инверсия альфа-ритма – смещение в лобные отделы (Fp1A1, Fp2A2).

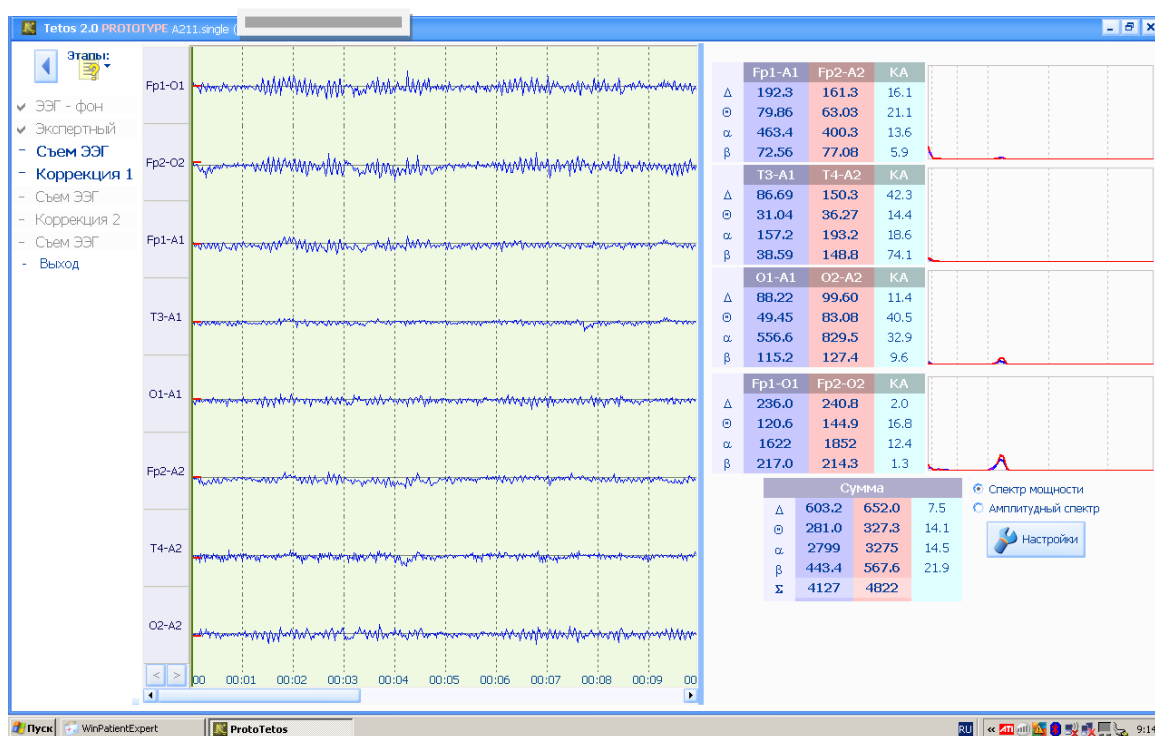


Рисунок 21 – Амплитудная характеристика БЭА ГМ у пациента I подгруппы с ХНМК

Медианы доминирующей мощности бета-ритма не отличались значимо у пациентов исследуемых групп и находились в диапазоне $250-300 \text{ мкВ}^2$ [25%- и 75% перцентили – 160; 400] мкВ^2 , ($p > 0,05$). Мощностная межполушарная асимметрия у 100% (n = 147) испытуемых не превышала 30%. Медиана доминирующей амплитуды бета-ритма у пациентов всех исследуемых групп значимо не отличалась друг от друга ($p > 0,05$): у пациентов I подгруппы 15,31 [10,12; 26,00] мкВ , у пациентов II подгруппы 13,31 [10,9; 22,13] мкВ , у пациентов III подгруппы 10,96 [8,8; 22,00] мкВ , в контрольной группе 16,12 [13,12; 26,13] мкВ . Амплитудная межполушарная асимметрия у 100% (n = 147) пациентов менее 30%.

Медиана частоты бета-ритма у пациентов I подгруппы составила 19,6 [13,8; 21,11] Гц, у пациентов II подгруппы 16,6 [14,9; 19,12] Гц, у пациентов III подгруппы 16,69 [13,81; 18,15] Гц, в контрольной группе 20,65 [18,1; 28,17] Гц. Показатели бета-ритма в исследуемых группах представлены на рисунке 22.

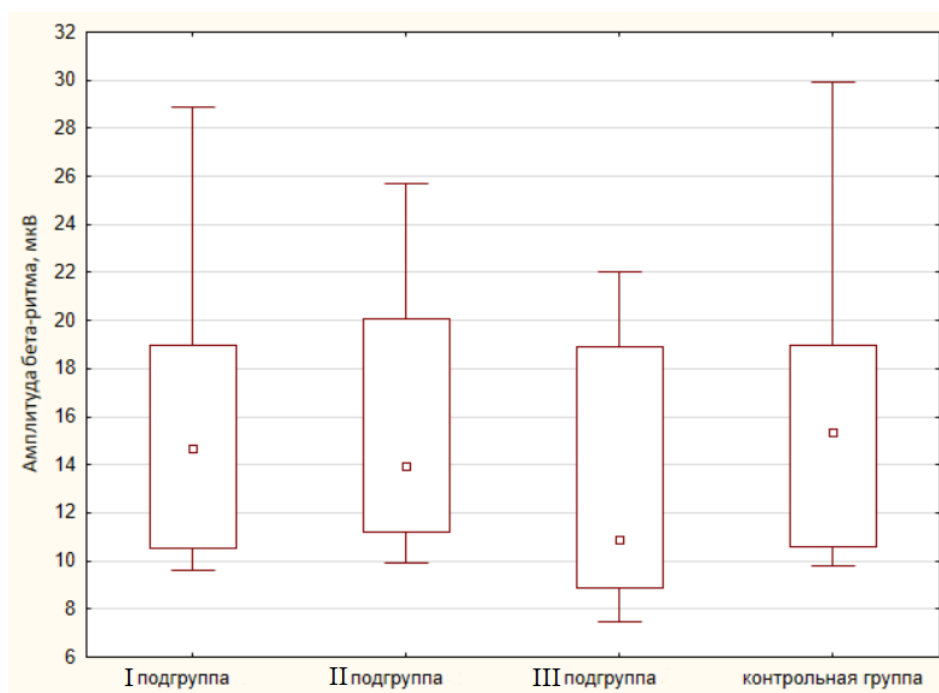
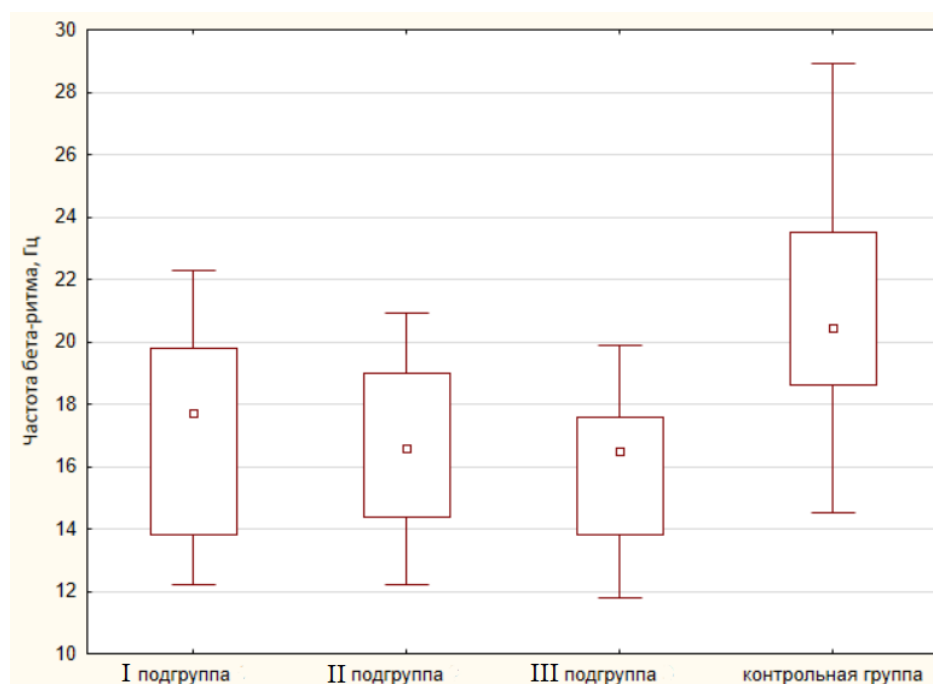
**а****б**

Рисунок 22 – Показатели бета-ритма у пациентов ХНМК и в контрольной группе:
а – амплитуда, б – частота

Локализация бета-ритма преимущественно в лобных и височных отделах.

Тета-ритм был представлен лишь у 24,4% (n=10) пациентов II подгруппы и 40% (n=12) пациентов III подгруппы в виде отдельных волн.

Медиана мощности тета-ритма (мкВ^2) у пациентов II подгруппы составила 345,17 [282,81; 382,11] мкВ^2 , у пациентов III подгруппы 312,65 [285,56; 440,18] мкВ^2 .

Медиана амплитуды тета-ритма (мкВ) у пациентов II подгруппы составила 16,35 [9,85; 21,57] мкВ , у пациентов III подгруппы 11,64 [8,14; 17,46] мкВ .

Амплитудная и мощностная межполушарная асимметрия у всех пациентов – 100% (n=147) не превышала 30%.

Медиана частоты тета -ритма (Гц) у пациентов II подгруппы составила 6,17 [5,70; 6,9] Гц, у пациентов III подгруппы 5,20 [4,93; 5,46] Гц.

Активность дельта-ритма не была выявлена ни у одного пациента.

Оптимальные параметры транскраниальной электростимуляции

Представленные результаты БЭА ГМ определяются диагностическим комплексом ТЭТОС автоматически и позволяют без труда выбрать необходимый импульс и схему стимуляции.

Так как у всех пациентов межполушарная асимметрия по амплитудно-мощностным характеристикам не превышала 30%, наиболее оптимальным импульсом электростимуляции являлся биполярно-экспоненциальный по центрально-сагиттальной схеме. Прилагаемая сила тока варьировала от 0,1 мА до 0,7 мА, медиана 0,4 [0,23; 0,6]. Преобладающим диапазоном силы воздействия, были значения от 0,1 до 0,49 мА – у 91,8% (n=135) испытуемых всех групп, у 8,2% (n=12) – от 0,5 – 0,99 мА, (Таблица 14).

Таблица 14 – Пороговые значение силы тока у пациентов с ХНМК и в контрольной группе

	Значение силы тока, мА			
	Менее 0,1	0,1 – 0,49	0,5 – 0,99	Выше 1,0
Количество пациентов	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
I подгруппа	0 (0)	97,4 (37)	2,6 (1)	0 (0)
II подгруппа	0 (0)	73,2 (30)	26,8(11)	0 (0)
III подгруппа	0 (0)	100(39)	0 (0)	0 (0)
контрольная группа	0 (0)	100 (38)	0 (0)	0 (0)

Результаты статистического анализа распределения показателей силы тока по исследуемым группам.

Сравнение распределения показателей силы тока Н-тестом показало, что сумма рангов силы тока значимо выше у пациентов II подгруппы, в отличие от I, III подгрупп и контрольной группы, ($N = 12,109$, при $p=0,007$), (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнение показателей силы тока в исследуемых группах методом Краскелла-Уоллиса, $p < 0,05$

	Н-тест Краскелла-Уоллиса, $N=12,10869$, $p =,0070$	
	Количество пациентов	Сумма рангов
I подгруппа	38	2823,500
II подгруппа	41	3834,000
III подгруппа	30	2151,500
контрольная группа	38	2217,000

Оценка корреляционной зависимости между показателями силы тока и возрастом пациентов.

Корреляционный анализ показал статистически значимую взаимосвязь между возрастом пациентов и силой тока: положительную, высокую по силе во II подгруппе ($r = 0,77$, $p < 0,05$) и отрицательную, заметную по силе в III подгруппе ($r = -0,52$, $p < 0,05$). Для I и контрольной подгрупп подобной зависимости не выявлено.

Оценка корреляционной зависимости между показателями силы тока и данными нейропсихологического тестирования.

После проведения статистического анализа основной группы выявлена отрицательная корреляционная связь слабая по силе между баллами по результатам МоСа-теста и силой тока ($r = -0,17$, $p < 0,05$). Детализируя оценку по каждой подгруппе и контрольной группе такой зависимости в нашем исследовании выявлено не было.

3.3. Анализ показателей скорости церебрального кровотока по данным ASL-перфузии для пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения после транскраниальной электростимуляции

После ТЭС все пациенты в 100% ($n = 147$) случаев чувствовали себя удовлетворительно и не отмечали субъективных изменений своего самочувствия. После повторной ASL-перфузии оценка CBF проводилась по тем же зонам, что и до ТЭС. В таблице 16 представлены полученные нами показатели CBF после ТЭС по выбранным зонам у пациентов с ХНМК и контрольной группы, (Таблица 16).

Таблица 16 – Количественная оценка скорости церебрального кровотока при ASL – перфузии головного мозга при ХНМК после ТЭС ($n = 147$)

Количественная оценка CBF по результатам ASL – перфузии после ТЭС, мл/100г/мин					
Зоны интереса	Median	Minimum	Maximum	25,000th	75,000th
	I подгруппа				
Правое полушарие	59,8	49,0	77,9	55,6	65,5
Левое полушарие	60,4	51,7	79,8	55,6	67,7
Теменная доля	57,65	46,7	79,0	55,4	64,2
Затылочная доля	61,8	51,9	81,3	56,9	72,1
Височная доля	54,1	46,7	71,9	52,1	58,7
Лобная доля	58,5	47,7	77,8	55,3	64,4
Семиовальные центры	49,1	41,7	67,0	46,6	55,1
II подгруппа					
Правое полушарие	38,3	23,4	55,4	31,1	46,7
Левое полушарие	46,6	27,6	60,2	32,1	52,2
Теменная доля	38,3	26,4	47,6	35,7	42,4

Продолжение таблицы 16

Количественная оценка CBF по результатам ASL – перфузии после ТЭС, мл/100г/мин					
Зоны интереса	Median	Minimum	Maximum	25,000th	75,000th
	II подгруппа				
Затылочная доля	49,6	34,5	62,2	43,3	57,0
Височная доля	40,0	28,1	52,2	35,7	47,8
Семиовальные центры	33,4	21,1	41,8	23,6	38,0
Лобная доля	44,5	29,8	56,6	35,7	50,2
III подгруппа					
Правое полушарие	78,1	61,0	108,8	71,9	94,0
Левое полушарие	73,9	54,4	101,2	72,0	97,3
Теменная доля	52,4	40,1	63,4	50,1	61,3
Затылочная доля	76,1	49,9	90,3	64,8	82,8
Височная доля	37,7	28,9	56,6	33,5	43,3
Семиовальные центры	29,6	20,0	33,5	23,6	33,4
Лобная доля	76,1	60,4	99,5	64,1	80,8
Контрольная группа					
Правое полушарие	62,8	51,5	75,0	57,4	69,3
Левое полушарие	58,8	51,4	74,7	53,9	70,0
Теменная доля	57,5	43,2	79,0	55,0	66,7
Затылочная доля	57,9	51,6	86,7	55,1	72,1
Височная доля	60,3	49,9	71,2	52,4	66,7
Семиовальные центры	55,2	48,9	67,0	51,4	58,9
Лобная доля	59,8	48,8	74,0	52,8	71,1

Результаты сравнительного анализа различий CBF до и после ТЭС методом ТЭТОС в исследуемых группах.

Сравнение показателей CBF по зонам интереса между группами методом Вилкоксона выявило статистически значимые различия. В правом полушарии наибольшие изменения произошли в I подгруппе ($T = 3,0$, $p = 0,001$), во II подгруппе ($T = 291,0$, $p = 0,044$), в контрольной группе ($T = 175,0$, $p = 0,036$). Для III подгруппы статистически значимых изменений CBF по правому полушарию выявлено не было. В левом полушарии наибольшие изменения произошли в I подгруппе ($T = 12,0$, $p = 0,001$), во II подгруппе ($T = 207,0$, $p = 0,002$), в III подгруппе ($T = 102,0$, $p = 0,013$). В контрольной подгруппе статистически

значимых изменений СВФ по левому полушарию выявлено не было. В лобной доле СВФ значительно изменилось в I подгруппе ($T = 24,0$, $p = 0,001$), во II подгруппе ($T = 203,0$, $p = 0,002$), в III подгруппе ($T = 66,0$, $p = 0,005$). В контрольной подгруппы статистически значимых изменений СВФ в лобной доле выявлено не было. В теменной, височной, затылочной долях и семиовальных центрах различия СВФ до и после ТЭС были характерны для всех исследуемых групп с уровнем T от 6,0 до 143,0, $p < 0,05$.

Результаты статистического анализа прироста СВФ после ТЭС в I подгруппе и контрольной группе.

Изменение СВФ в исследуемых группах происходило в трех направлениях: увеличение СВФ (положительный прирост), замедление СВФ (отрицательный прирост), отсутствие изменений.

В целях поиска достоверных критериев диагностики ХНМК I стадии, нами прицельно проводилось попарное сравнение изменения прироста СВФ между I подгруппой и контрольной группой методом Хи-квадрат, (Рисунок 23).

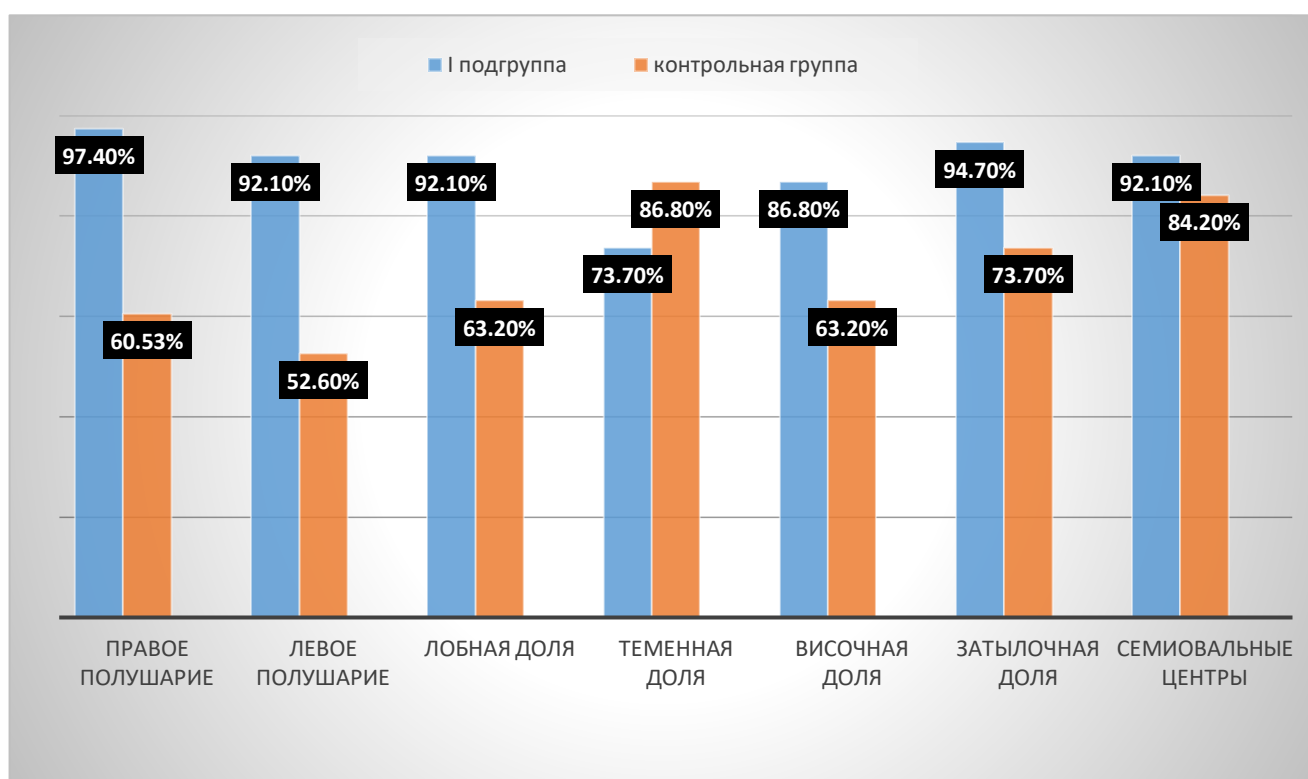


Рисунок 23 – Частота встречаемости положительного прироста СВФ после ТЭС в I подгруппе и контрольной группе

Положительный прирост СВФ в правом полушарии значимо чаще встречается в I подгруппе (97,4%, n = 37) по сравнению с контрольной группой (60,53%, n = 23), ($\chi^2 = 11,41$). У 2,6% (n = 1) пациентов I подгруппы наблюдался отрицательный прирост. В контрольной группе отрицательный прирост наблюдался у 28,95% (n = 11) пациентов составлял, без изменения – 10,5% (n = 4) случаев. В левом полушарии положительный прирост также значимо чаще встречался в I подгруппе (92,1%, n = 35), чем в контрольной группе (52,6%, n = 20), ($\chi^2 = 15,44$, p = 0,001). Отрицательный в I подгруппе – 7,89% (n = 3), в контрольной группе – 47,4% (n = 18). В лобной доле положительный прирост чаще был в I подгруппе (92,1%, n = 35) по сравнению с контрольной группой (63,2%, n = 24), ($\chi^2 = 9,25$, p = 0,003). Отрицательный в I подгруппе – 7,89% (n = 3), в контрольной группе – 36,8% (n = 14). В теменной доле положительные приросты для I подгруппы (73,7%, n = 28) контрольной группы (86,8 %, n = 33), как и отрицательные приросты (13,2%, n = 5 и 26,3%, n = 10, соответственно) встречались одинаково часто ($\chi^2 = 2,08$, p = 0,14). В затылочной доле в I подгруппе (94,7%, n = 36) по сравнению с контрольной группой (73,7%, n = 28), ($\chi^2 = 7,53$ p = 0,006). В височной доле в I подгруппе (86,8 %, n = 33) по сравнению с контрольной группой (63,2%, (n = 24), $\chi^2 = 4,02$, p = 0,002). В семиовальных центрах различий в приросте СВФ между I подгруппой и контрольной группой не выявлено ($\chi^2 = 0,63$, p = 0,63).

Разработка диагностического критерия ранней стадии ХНМК

Исходя из вышеприведенного статистического анализа следует, что в I подгруппе по заданным зонам интереса гораздо чаще встречался положительный прирост, нежели в контрольной группе. Этот факт взят за основу разработки диагностического критерия I стадии ХНМК. Измерение СВФ полностью по правому полушарию головного мозга показывает положительный прирост у пациентов I подгруппы в 97,4% случаев, что значительно выше, чем при измерении данного показателя отдельно по разным зонам, (Рисунок 24).

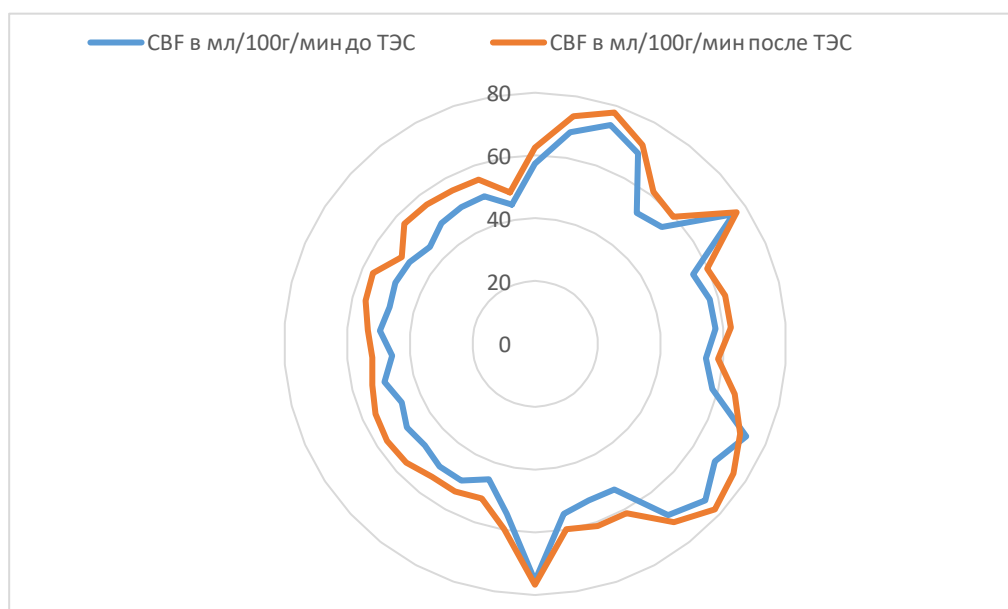


Рисунок 24 – Показатели СВФ в мл/100г/мин в правом полушарии до и после ТЭС у пациентов I подгруппы

Медиана положительного прироста в I подгруппе по правому полушарию составляет 4,95 [3,9;7,5] мл/100г/мин с минимальным значением 1,2 мл/100г/мин и максимальным 11,1 мл/100г/мин, в контрольной группе – 0,55 [0,3;0,75] мл/100г/мин с минимальным значением 0,2 мл/100г/мин и максимальным 1,6 мл/100г/мин, (Рисунок 25). Лишь у одного пациента (2,6%) I подгруппы наблюдалось замедление СВФ на 0,2 мл/100г/мин.

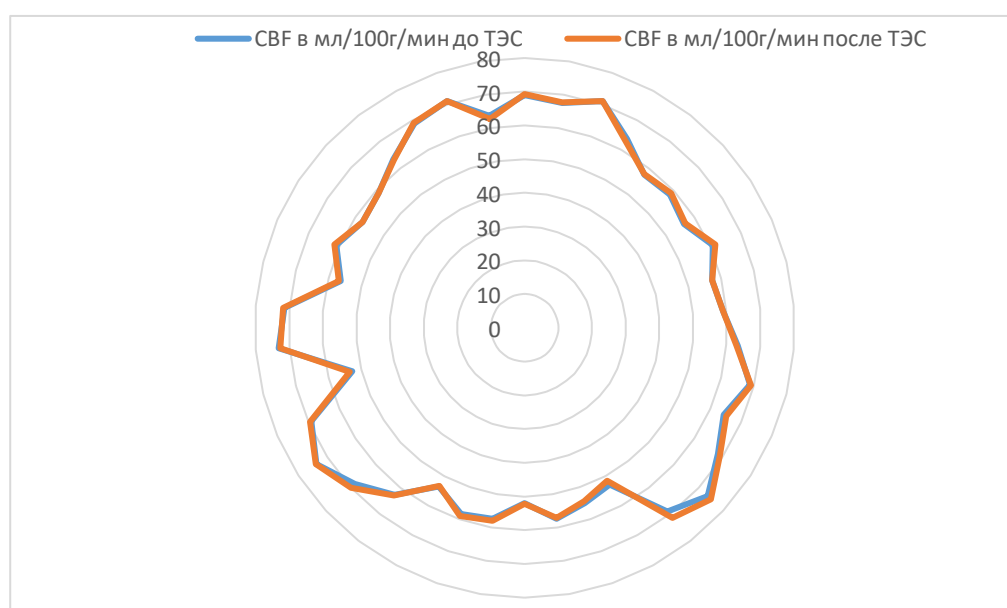


Рисунок 25 – Показатели СВФ в мл/100г/мин в правом полушарии до и после ТЭС у пациентов контрольной группы

Медиана отрицательных значений в контрольной группе -0,45 [-0,675; -0,275].

Таким образом, представленные числовые данные, а также, визуально, данные диаграмм на рисунках 32 и 33 позволяют нам говорить о том, что у пациентов ранней стадией ХНМК (I подгруппы) после ТЭС наблюдается значительный положительный прирост (Манн-Уитни тест: $U = 85,0$, при $p = 0,001$) более чем на 2 мл/100г/мин, при том как в контрольной группе в большинстве случаев изменения колебались в пределах 1 мл/100г/мин, что не является гемодинамически значимым изменением. На наш взгляд, пороговое значение прироста СВФ после транскраниальной электростимуляции на 2 мл/100г/мин и выше является определяющим критерием в диагностике ХНМК ранней стадии с оптимальным измерением по правому полушарию головного мозга.

Результаты статистического анализа прироста скорости церебральной перфузии после транскраниальной электростимуляции во II и III подгруппах

Встречаемость положительного и отрицательного прироста СВФ по правому полушарию одинакова между контрольной группой (в 60,53%, $n = 23$) и II подгруппой (в 63,41%, $n = 26$), ($\chi^2 = 7$, при $p = 0,008$). В III подгруппе значимо чаще встречается отрицательный прирост (70,0%, $n = 21$), по сравнению с контрольной группой (28,95%, $n = 11$), ($\chi^2 = 9,04$ $p = 0,003$). При этом у 4х пациентов (10,5%) контрольной группы прирост был равен 0.

В левом полушарии для II подгруппы и контрольной группы положительный прирост СВФ значимо чаще встречался во II подгруппе ($\chi^2 = 4,49$, при $p = 0,025$), а между III подгруппой и контрольной группой значимых различий не было ($\chi^2 = 0,65$, при $p = 0,425$). СВФ у одного пациента из III подгруппы остался без изменения.

В лобной доле между II подгруппой и контрольной значимых различий не было; в III подгруппе отрицательный прирост СВФ также встречался значимо чаще, чем в контроле ($\chi^2 = 2,12$, при $p = 0,145$; $\chi^2 = 6,48$, при $p = 0,011$). СВФ у 4 пациентов III подгруппы остался без изменений.

В теменной доле положительные и отрицательные приросты CBF для I подгруппы и контрольной группы встречались одинаково часто ($\chi^2 = 2,08$, при $p = 0,141$), то же наблюдалось при сравнении II подгруппы и контрольной группы ($\chi^2 = 1,0$, при $p = 0,317$); однако в III подгруппе отрицательный прирост был характерен, в отличие от контрольной группы ($\chi^2 = 12,8$, при $p = 0,003$).

В затылочной доле в I подгруппе чаще наблюдался положительный прирост в сравнении с контрольной группой ($\chi^2 = 7,53$, при $p = 0,006$); то же самое наблюдалось во II подгруппе по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 6,33$, при $p = 0,0119$); в III подгруппе чаще встречался отрицательный прирост ($\chi^2 = 5,48$, при $p = 0,0276$).

В височной доле в I подгруппе чаще наблюдался положительный прирост ($\chi^2 = 14,02$, при $p = 0,002$), как и для II подгруппы ($\chi^2 = 9,3$, при $p = 0,002$); в III подгруппе прирост значимо чаще был отрицательным ($\chi^2 = 25,79$, при $p = 0,001$). У 3 пациентов из контрольной группы CBF остался без изменения после ТЭС.

В семиовальных центрах не было различий между I подгруппой и контрольной группой ($\chi^2 = 0,63$, при $p = 0,637$); также не было различий между контрольной группой и II подгруппой ($\chi^2 = 0,56$, при $p = 0,455$) и III подгруппой и контрольной группой ($\chi^2 = 1,76$, при $p = 0,1846$). При этом у 2 пациентов контрольной группы CBF остался без изменений по данным ASL-перфузии после ТЭС.

Несмотря на столь значимые отличия в приростах CBF после ТЭС в исследуемых подгруппах, стоит детализировать медианные значения прироста CBF во II и III подгруппах. Медиана положительного прироста во II подгруппе по правому полушарию составляет 1,5 [0,9;2,3] мл/100г/мин с минимальным значением 0,2 мл/100г/мин и максимальным 11,1 мл/100г/мин. Медиана отрицательного прироста во II подгруппе по правому полушарию составляет -0,7 [-1,2;-0,2] мл/100г/мин с минимальным значением -0,2 мл/100г/мин и максимальным -1,3 мл/100г/мин, (Рисунок 26).

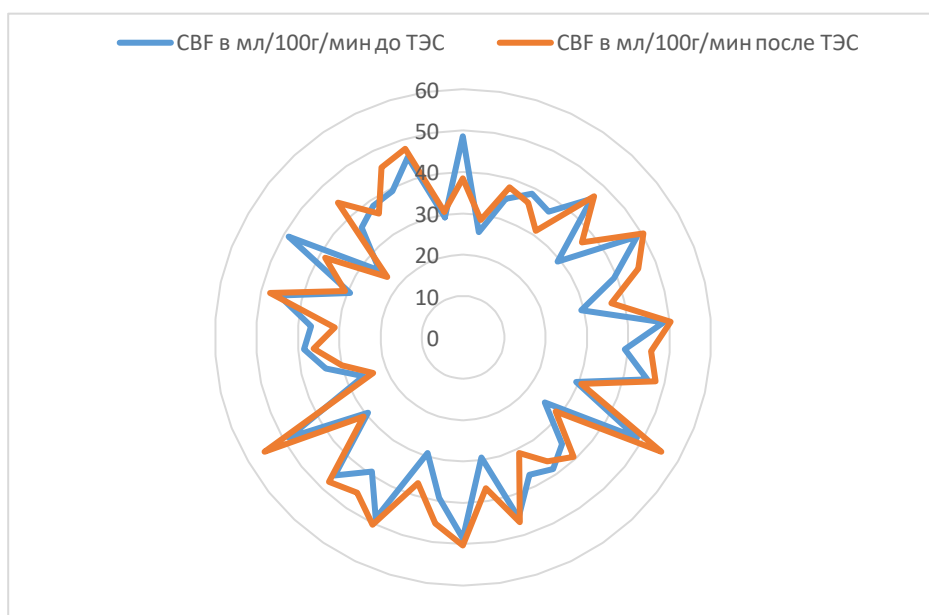


Рисунок 26 – Показатели СВФ в мл/100г/мин в правом полушарии до и после ТЭС у пациентов II подгруппы

Медиана положительного прироста в III подгруппе по правому полушарию составляет 1,1 [0,4;1,6] мл/100г/мин с минимальным значением 0,2 мл/100г/мин и максимальным 10,3 мл/100г/мин. Медиана отрицательного прироста в III подгруппе по правому полушарию составляет -0,9 [-1,9;-0,2] мл/100г/мин с минимальным значением -0,2 мл/100г/мин и максимальным -5,1 мл/100г/мин, (Рисунок 27).

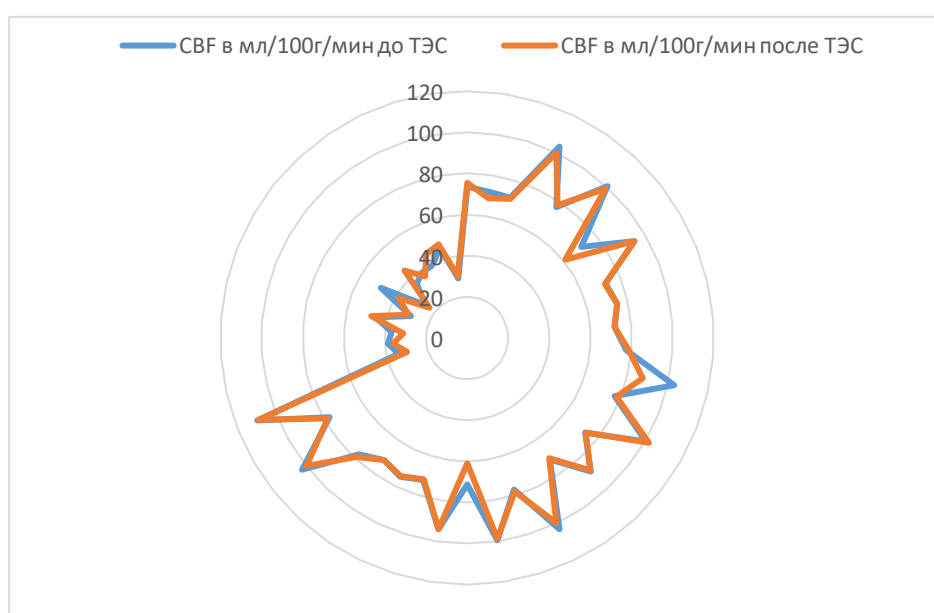


Рисунок 27 – Показатели СВФ в мл/100г/мин в правом полушарии до и после ТЭС у пациентов III подгруппы

Данные изменения CBF, до 2 мл/100г/мин, гемодинамически незначимы и могут быть обусловлены различными субъективными причинами – более спокойное состояние пациента при повторной ASL-перфузии, неточность измерения CBF при ROI-анализе больших зон по полушариям головного мозга. Однако, при изменениях свыше 2 мл/100г/мин, особенно в корковых отделах головного мозга, мы можем говорить о вазоактивном воздействии ТЭС. Исходя из положительных приростов CBF, как ответ на ТЭС у пациентов II и III подгрупп возможна оценка ресурсных компенсаторных возможностей нейрональной активности. Так, при приросте Δ CBF менее 2 мл/100г/мин возможно говорить о минимальном компенсаторном резерве церебральной перфузии.

Клинические примеры

Пример №1: Пациент Я., 75 лет (Рисунок 28), поступил в неврологическое отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1» 31 октября 2020 года с диагнозом: хроническое нарушение мозгового кровообращения, ухудшение в форме вестибуло-атактического синдрома, мнестического снижения.

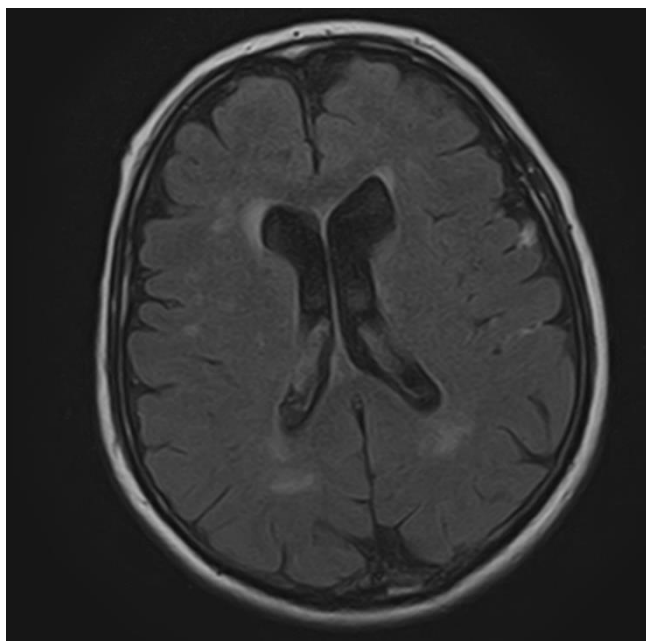
Неврологический статус: Сознание ясное. Контактен. Зрачки равные, круглые. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицо асимметричное за счет сглаженности правой носогубной складки. Язык по средней линии. Положительные рефлексы Маринеску-Радовичи с обеих сторон. Сухожильные и периостальные рефлексы симметричные, несколько оживлены с нижних конечностей. Патологических стопных знаков не выявлено. В позе Ромберга шаткость. Чувствительность не изменена.

Нейрокогнитивное тестирование: 19 баллов по шкале MoCa, выраженные когнитивные нарушения.

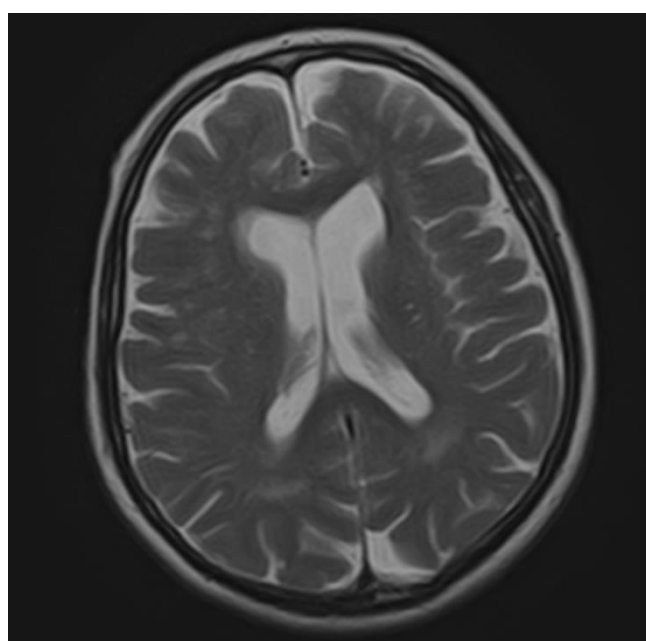
MPT головного мозга в режимах T1, T2, DWI, FLAIR, T2*, ASL-перфузии: CBF по правому полушарию 78,8 мл/100г/мин, по левому полушарию – 81,1 мл/100г мин, в семиовальных центрах – 32 мл/100г/мин. Заключение: МР - признаки участков гиперинтенсивности белого вещества, более вероятно сосудистого генеза (Fazekas 2), расширения периваскулярных пространств 1-го и 2-го типов; церебральной атрофии 1 степени, диффузной гипоперфузии в

глубоких структурах мозга менее 50 мл/100г/мин и гиперперфузии лобной и теменной коры головного мозга до 110 мл/100г/мин (карта смешанного цвета), более вероятно, как проявление хронического нарушения мозгового кровообращения III стадии. Мр-признаки умеренной наружной и внутренней гидроцефалии.

МРТ головного мозга с ASL-перфузией после ТЭС: после применения ТЭС с силой тока 0,4 мА биполярно-экспоненциальным импульсом по центрально-саггитальной схеме прирост по правому полушарию составил $\Delta\text{CBF} = 1,35$ мл/100г/мин, гемодинамически незначимый. Заключение: компенсаторные возможности церебральной перфузии минимальны.

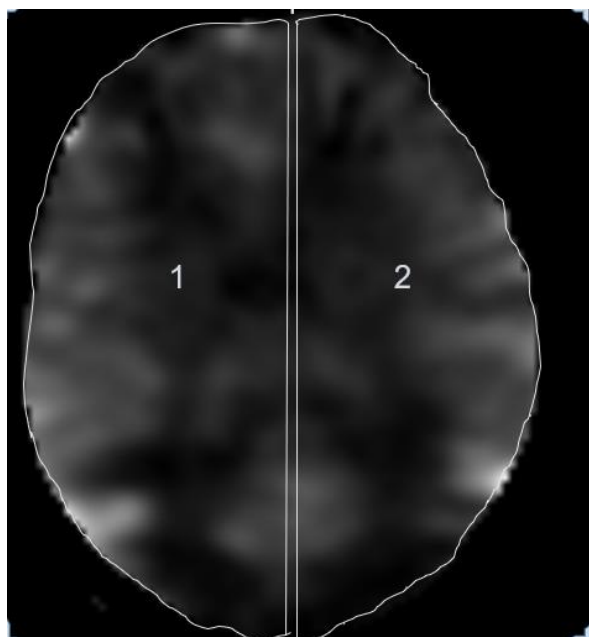


а

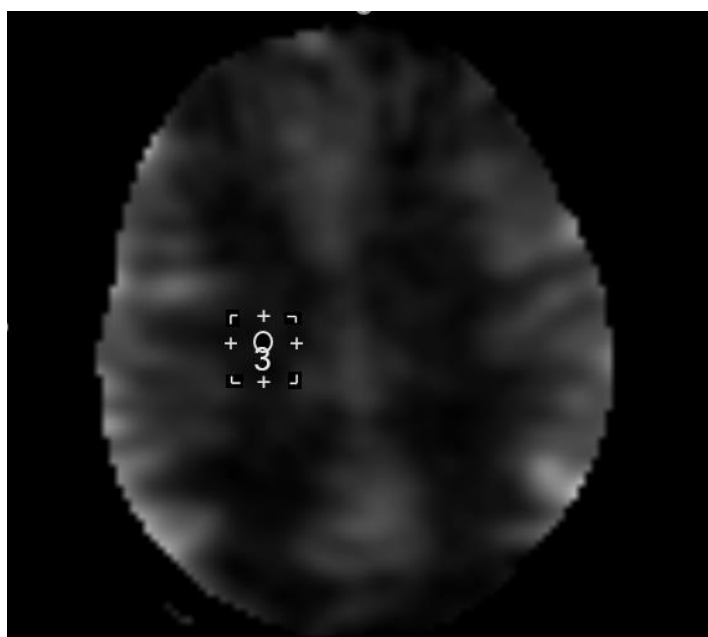


б

Рисунок 28 – Пациент Я, 75 лет с хроническим нарушением мозгового кровообращения, III стадия, в форме выраженного когнитивного снижения, вестибуло-атактического синдрома. МРТ головного мозга: а – аксиальный срез, FLAIR – гиперинтенсивность белого вещества по Fazekas II; б – аксиальный срез, T2 ВИ – расширенные периваскулярные пространства II типа, умеренно расширенные наружные ликворные пространства (косвенный признак церебральной атрофии)



В



Г

Statistics	ROI#1	ROI#2	ROI#3
Mean	93.11	92.15	35.75
Std dev	12.1	15.432	3.10
Minimum	35.64	32.43	32.43
Maximum	110	111	38.25
No of pts	16	16	16
Area	25.57 cm x cm	23.43 cm x cm	0.55 cm x cm

Д

Продолжение рисунка 28 – Пациент Я, 75 лет с хроническим нарушением мозгового кровообращения, III стадия, в форме выраженного когнитивного снижения, вестибуло-атактического синдрома. МРТ головного мозга:); в - серошкальная карта ASL-перфузии головного мозга (ROI 1 – правое полушарие, ROI 2 – левое полушарие); г - серошкальная карта ASL-перфузии головного мозга (ROI 3 – семиовальные центры); д – количественная карта ASL-перфузии головного мозга (Mean*ROI 1 – значение CBF в правом полушарии, Mean* ROI 2 – значение CBF в левом полушарии, Mean* ROI 3 – значение CBF в семиовальных центрах) до ТЭС

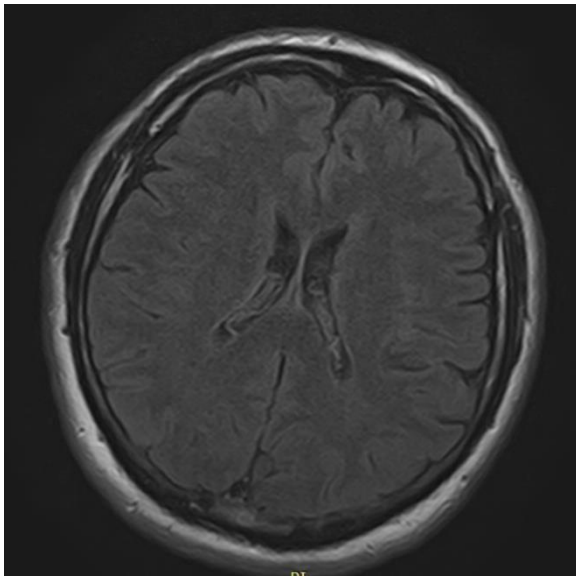
Пример №2: Пациент Б., 57 лет (Рисунок 29), поступил в неврологическое отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1» 20 января 2020 года с диагнозом: хроническое нарушение мозгового кровообращения, у пациента перенесшего лакунарный инфаркт мозга в 2016 году в бассейне левой средней мозговой артерии с наличием легкой дизартрии, мнестического снижения.

Неврологический статус: Сознание ясное. Контактен. Эмоционально лабилен. Зрачки равные, круглые. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицо симметричное. Легкая девиация языка вправо. Речь дизартрична. Положительные рефлекс орального автоматизма с обеих сторон. Убедительной разницы сухожильных и периостальных рефлексов не выявлено. Патологических стопных знаков нет. В позе Ромберга устойчив. Чувствительность не изменена.

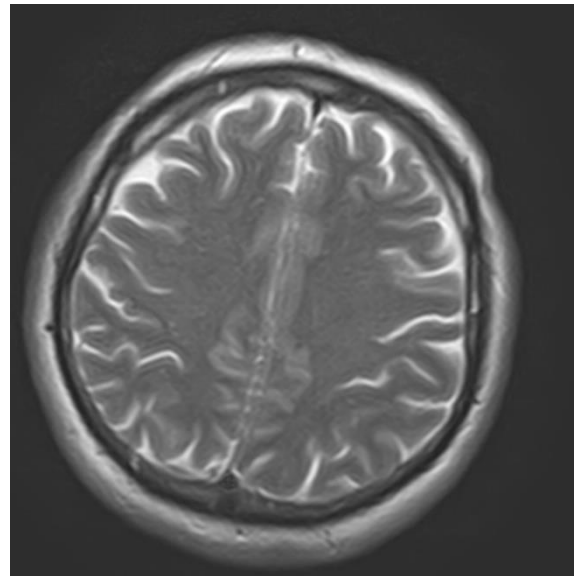
Нейрокогнитивное тестирование: 23 балла по шкале MoCa, умеренные когнитивные нарушения.

МРТ головного мозга в режимах T1, T2, DWI, FLAIR, T2*, ASL-перфузии: СBF по правому полушарию 48,8 мл/100г/мин, по левому полушарию – 47,1 мл/100г мин, в семиовальных центрах – 32,03 мл/100г/мин. Заключение: МР – признаков поражения вещества головного мозга не выявлено, МР-признаки расширения периваскулярных пространств 1-го типа; диффузной гипоперфузии во всех отделах головного мозга менее 50 мл/100г/мин (карта сине-зеленого цвета), более вероятно, как проявление хронического нарушения мозгового кровообращения II стадии. Мр-признаки наружной и внутренней гидроцефалии.

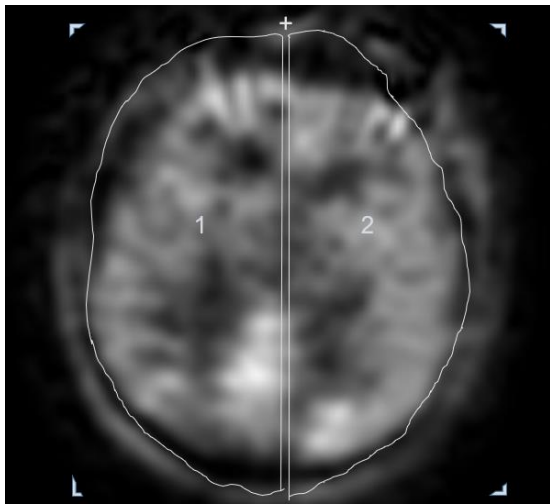
МРТ головного мозга с ASL-перфузией после ТЭС: после применения ТЭС с силой тока 0,35 мА биполярно-экспоненциальным импульсом по центрально-саггитальной схеме прирост по правому полушарию составил $\Delta\text{CBF} = 4,78$ мл/100г/мин, гемодинамически значимый. Заключение: по данным ASL-перфузии и ТЭС выявлены резервные компенсаторные возможности церебральной перфузии.



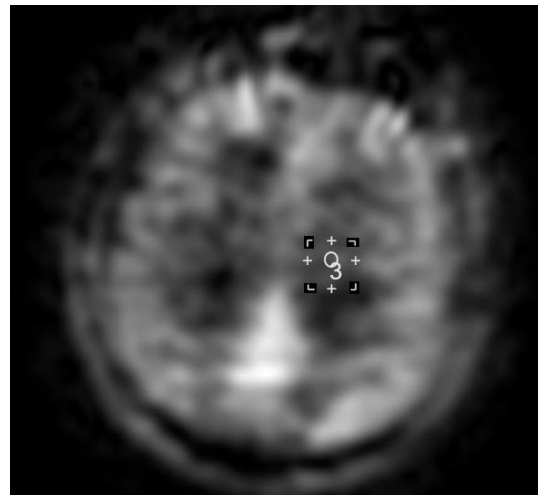
а



б



в

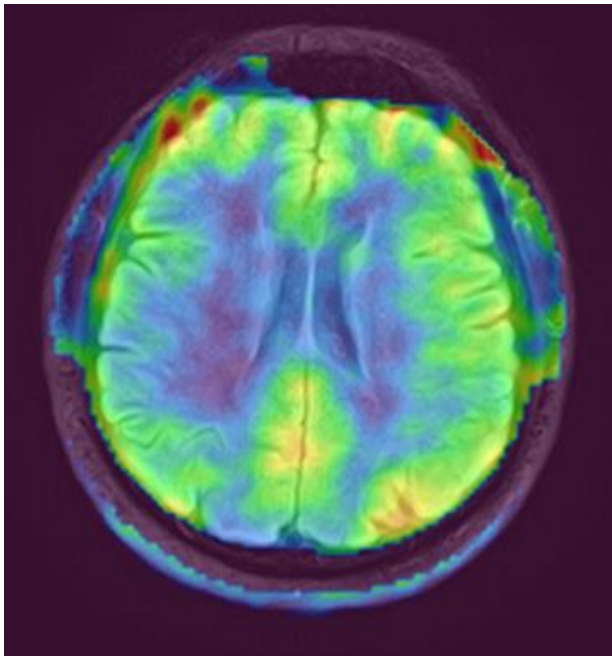


г

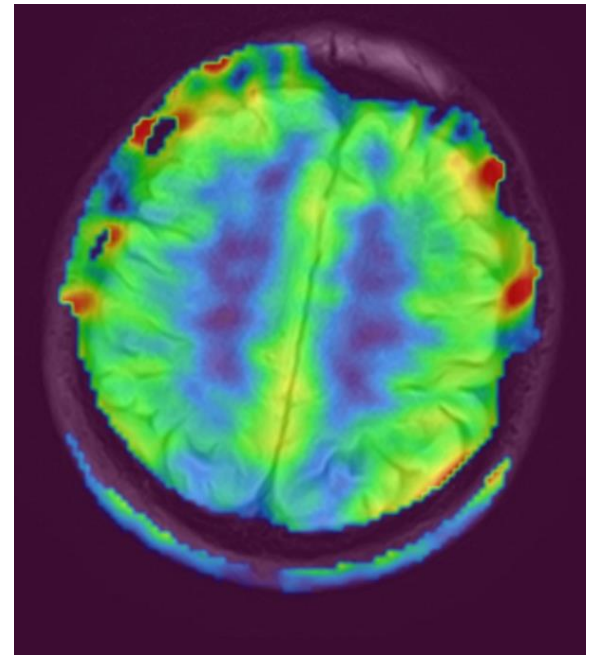
Statistics	ROI#1	ROI#2	ROI#3
Mean	48.8	47.14	32.03
Std dev	12.1	13.432	2.67
Minimum	25.64	26.75	25.64
Maximum	65,43	66,23	38.25
No of pts	16	16	16
Area	24.68 cm x cm	25.49 cm x cm	0.58 cm x cm

д

Рисунок 29 – Пациент Б, 57 лет с ХНМК II стадии, в форме легкого когнитивного снижения, легкой дизартрии. МРТ головного мозга: а – аксиальный срез, FLAIR – МР-признаков патологии вещества головного мозга не выявлено, б – аксиальный срез, T2-ВИ – МР-признаков патологии вещества головного мозга не выявлено; в – серошальная карта ASL-перфузии головного мозга (ROI 1 – правое полушарие, ROI 2 – левое полушарие); г – серошальная карта ASL-перфузии головного мозга (ROI 3 – семиовальные центры), д – количественная карта ASL-перфузии головного мозга (Mean*ROI 1 – значение CBF в правом полушарии, Mean* ROI 2 – значение CBF в левом полушарии, Mean* ROI 3 – значение CBF в семиовальных центрах) до ТЭС



е



ж

Statistics	ROI#1	ROI#2	ROI#3
Mean	53.5	51.15	32.7
Std dev	11.1	13.42	3.10
Minimum	30,4	35,6	31.43
Maximum	70,1	111	33.57
No of pts	16	16	16
Area	25.57 cm x cm	23.43 cm x cm	0.55 cm x cm

з

Продолжение рисунка 29 – Пациент Б, 57 лет с ХНМК II стадии), в форме легкого когнитивного снижения, легкой дизартрии. МРТ головного мозга: е - качественная карта ASL-перфузии головного мозга до ТЭС (сине-зеленый тип картирования); ж - качественная карта ASL-перфузии головного мозга после ТЭС – усиление коркового кровотока (красный цвет) в теменной и лобной долях; з - количественная карта ASL-перфузии головного мозга (Mean*ROI 1 – значение CBF в правом полушарии, Mean* ROI 2 – значение CBF в левом полушарии, Mean* ROI 3 – значение CBF в семиовальных центрах) после ТЭС.

Пациенту выставлен клинический диагноз: хроническое нарушение мозгового кровообращения, II стадия, в форме легкого когнитивного снижения, легкой дизартрии, у пациента перенесшего лакунарный инфаркт мозга в бассейне левой средней мозговой артерии в 2016 году.

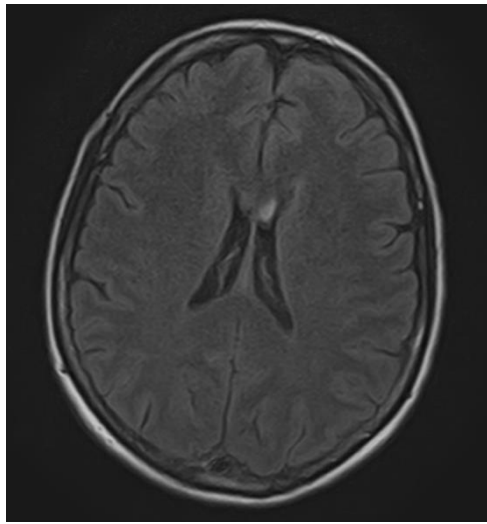
Пример №3: Пациентка Л, 59 лет (Рисунок 30), обратилась за медицинской помощью к неврологу в амбулаторное звено ОГБУЗ «Клиническая больница №1» 4 марта 2020 года. Выставлен предварительный диагноз: хроническое нарушение мозгового кровообращения, астенизация, цефалгический синдром.

Неврологический статус: Сознание ясное. Контактен. Эмоционально лабилен. Зрачки равные, круглые. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Отрицательные рефлексы орального автоматизма. Сухожильные и периостальные рефлексы равные. Патологических стопных знаков нет. В позе Ромберга устойчив. Чувствительность не изменена.

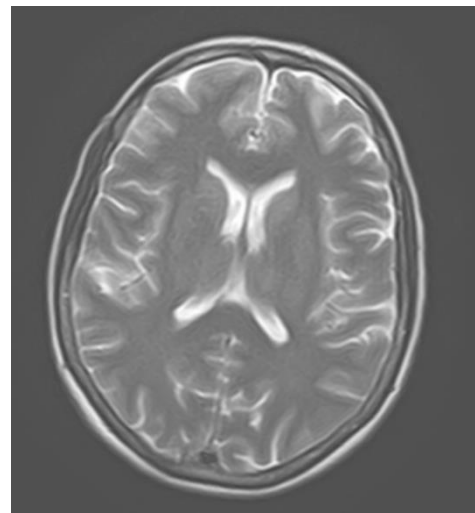
Нейрокогнитивное тестирование: 26 баллов по шкале MoCa, отсутствие когнитивного снижения.

МРТ головного мозга в режимах T1, T2, DWI, FLAIR, T2*, ASL-перфузии: CBF по правому полушарию 68,8 мл/100г/мин, по левому полушарию – 71,8 мл/100г мин, в семиовальных центрах – 52,3 мл/100г/мин. Заключение: МР - признаков поражения вещества головного мозга не выявлено, церебральная перфузия выше 50 мл/100г/мин во всех отделах головного мозга (карта зелено-красного цвета).

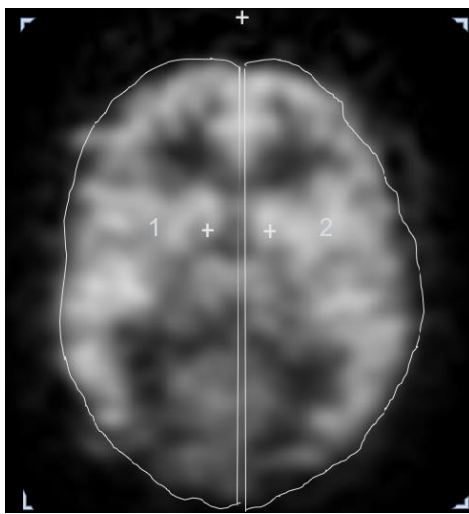
МРТ головного мозга с ASL-перфузией после ТЭС: после применения ТЭС с силой тока 0,6 мА биполярно-экспоненциальным импульсов по центрально-саггитальной схеме прирост по правому полушарию составил $\Delta\text{CBF} = 7,8$ мл/100г/мин, гемодинамически значимый. Заключение: по данным ASL-перфузии и ТЭС выявлены резервные компенсаторные возможности церебральной перфузии, что при нормальных перфузионных характеристиках кровотока, более вероятно соответствует I стадии хронического нарушения мозгового кровообращения.



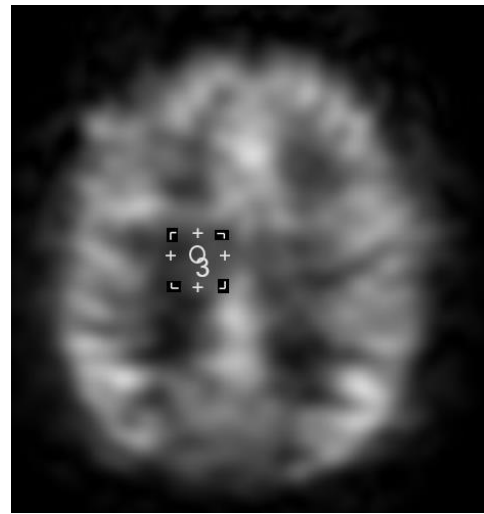
а



б



в

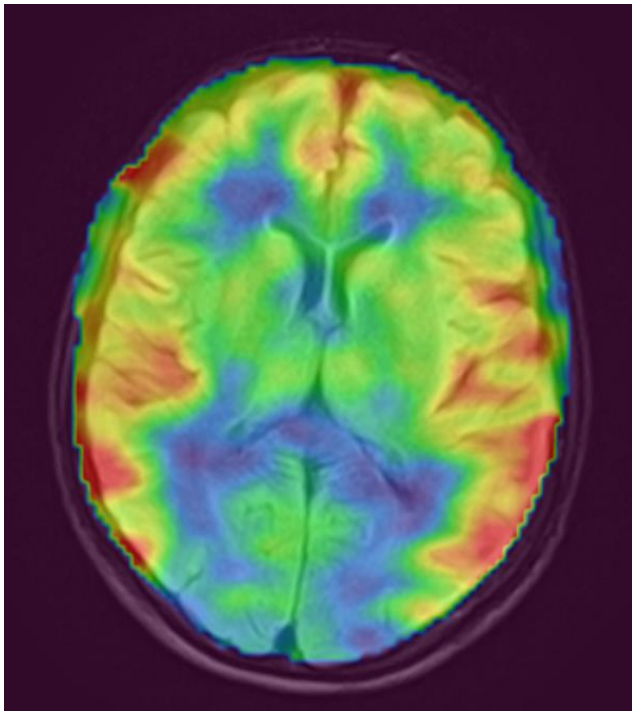


г

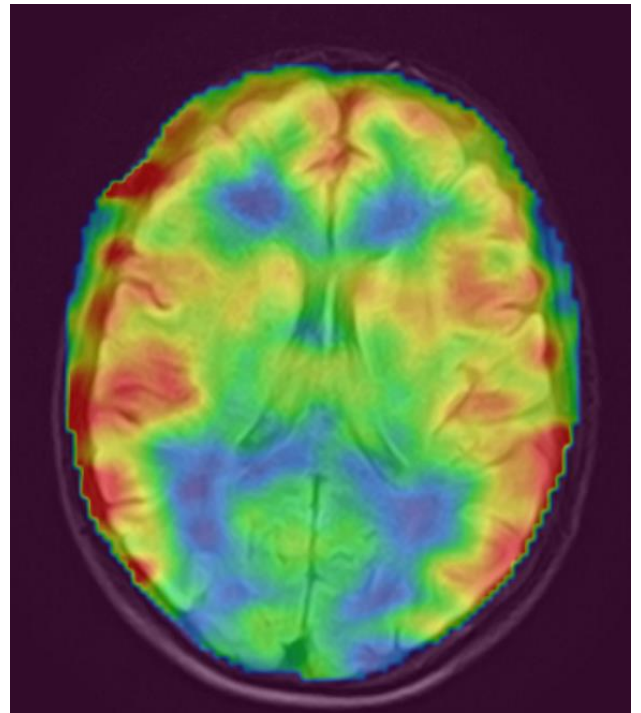
Statistics	ROI#1	ROI#2	ROI#3
Mean	78,7	81.14	56.03
Std dev	12.1	15.325	5.67
Minimum	25.64	17,8	38,8
Maximum	98,6	97,7	61,4
No of pts	16	16	16
Area	34.66 cm x cm	37.7 cm x cm	0.53 cm x cm

д

Рисунок 30 – Пациентка Л., 59 лет с ХНМК I стадии в форме астенизации, цефалгического синдрома. МРТ головного мозга: а – аксиальный срез, FLAIR – МР-признаков патологии вещества головного мозга не выявлено, б – аксиальный срез, T2-ВИ – МР-признаков патологии вещества головного мозга не выявлено; в – серошальная карта ASL-перфузии головного мозга (ROI 1 – правое полушарие, ROI 2 – левое полушарие); г – серошальная карта ASL-перфузии головного мозга (ROI 3 – семиовальные центры); д – количественная карта ASL-перфузии головного мозга (Mean*ROI 1 – значение CBF в правом полушарии, Mean* ROI 2 – значение CBF в левом полушарии, Mean* ROI 3 – значение CBF в семиовальных центрах) до ТЭС



е



ж

Statistics	ROI#1	ROI#2	ROI#3
Mean	86.5	87,5	57.7
Std dev	11.1	13.54	6.10
Minimum	27,4	20,3	37.43
Maximum	97,1	101	62.24
No of pts	16	16	16
Area	35.57 cm x cm	37.53 cm x cm	0.55 cm x cm

з

Продолжение рисунка 30 – Пациентка Л., 59 лет с хроническим нарушением мозгового кровообращения I стадии в форме астенизации, цефалгического синдрома. МРТ головного мозга: е - качественная карта ASL-перфузии головного мозга до ТЭС (зелено-красный тип картирования); ж - качественная карта ASL-перфузии головного мозга после ТЭС – усиление коркового кровотока (красный цвет) в лобной, височной, теменной долях; з - количественная карта ASL-перфузии головного мозга (Mean*ROI 1 – значение CBF в правом полушарии, Mean* ROI 2 – значение CBF в левом полушарии, Mean* ROI 3 – значение CBF в семиовальных центрах) после ТЭС

Пациентке выставлен клинический диагноз: хроническое нарушение мозгового кровообращения, I стадия, в форме астенизации, цефалгического синдрома.

3.4. Диагностическая значимость ASL-перфузии головного мозга и совместного применения ASL-перфузии и транскраниальной электростимуляции с обратной связью при хроническом нарушении мозгового кровообращения

Для определения диагностической информативности разработанных критериев по данным ASL - перфузии и совместного применения ASL-перфузии и ТЭС в исследуемых группах у пациентов с ХНМК использовался ROC-анализ. На основании данных ROC-анализа у пациентов с ХНМК II стадии ASL-перфузия имеет чувствительность 83% и специфичность 76% (площадь под кривой $AUC=0,834$; $m=0,001$; 95% доверительный интервал: нижняя граница 0,821, верхняя – 0,976). При этом нейрокогнитивное тестирование имеет чувствительность 86% и специфичность 79% ($AUC=0,864$; $m=0,001$; 95% доверительный интервал: нижняя граница – 0,841, верхняя – 0,936), (Рисунок 31).

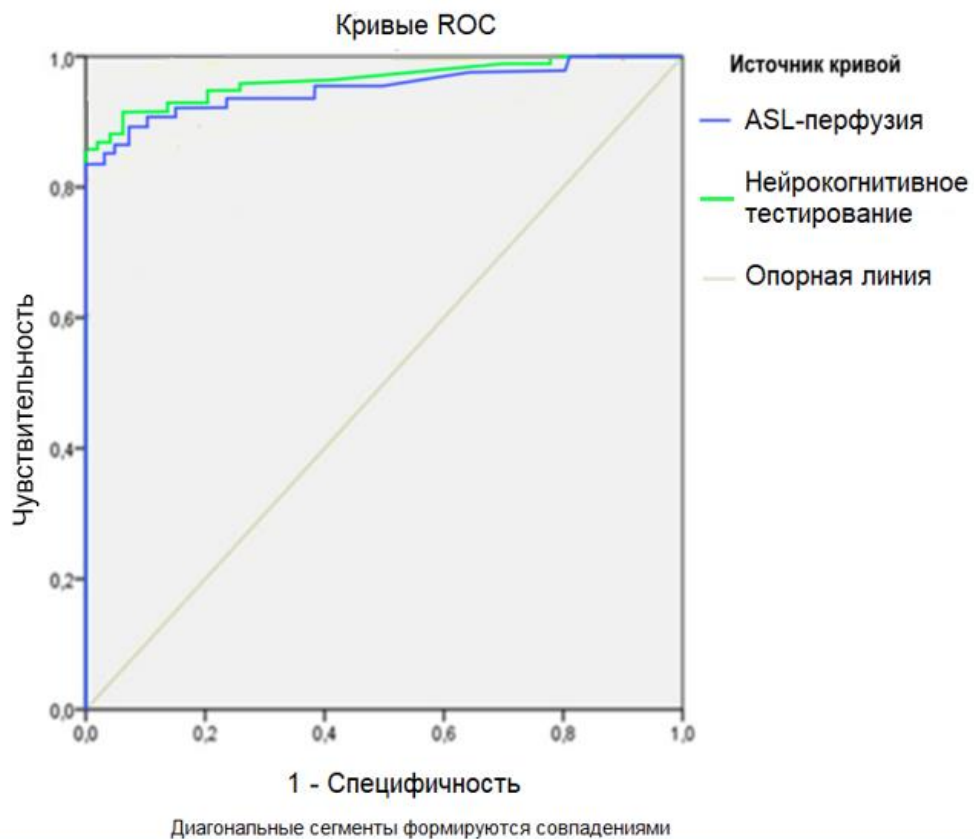


Рисунок 31 – Диагностическая значимость бесконтрастной ASL – перфузии головного мозга у пациентов с ХНМК II стадии

У пациентов с ХНМК III стадии ASL-перфузия имеет чувствительность 92% и специфичность 86% (площадь под кривой $AUC = 0,904$; $m=0,001$; 95% доверительный интервал: нижняя граница 0,901, верхняя – 0,985). Нейрокогнитивное тестирование уступает ASL-перфузии и имеет чувствительность 88% и специфичность 79% ($AUC = 0,884$; $m = 0,001$; 95% доверительный интервал: нижняя граница – 0,851, верхняя – 0,956), (Рисунок 32).

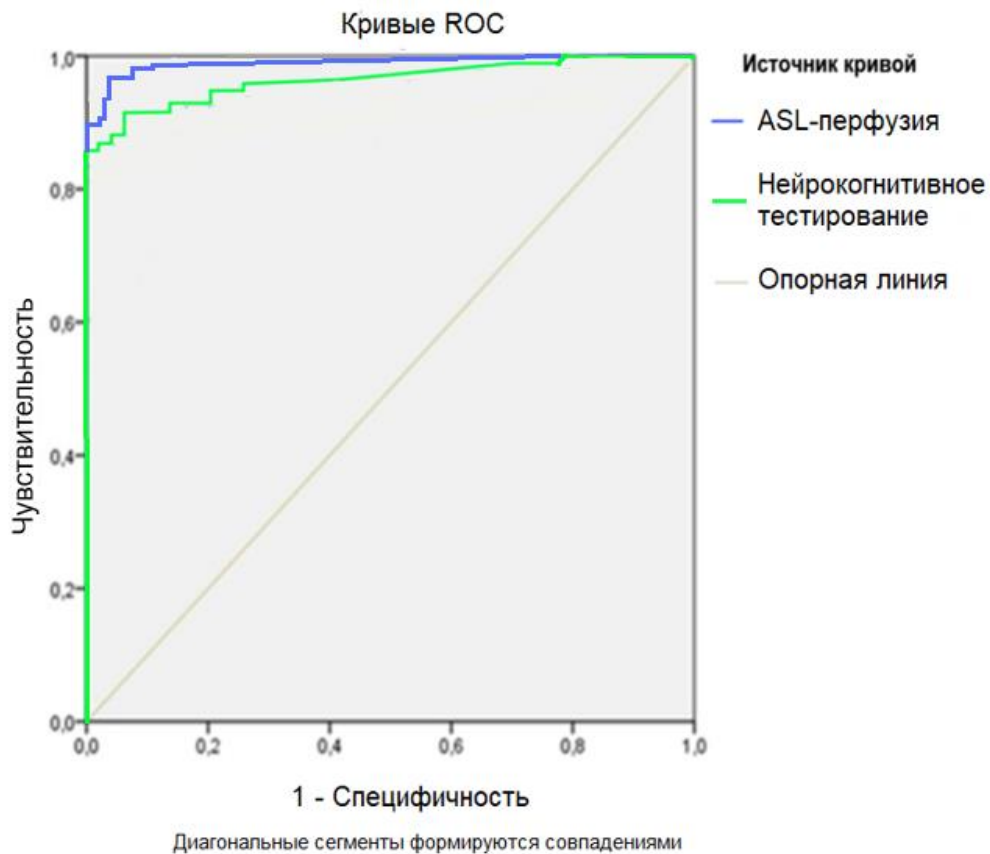


Рисунок 32 – Диагностическая значимость бесконтрастной ASL – перфузии головного мозга у пациентов с ХНМК III стадии

У пациентов с ХНМК I стадии совместное применение ASL-перфузии и ТЭС достоверно информативно: чувствительность 83% и специфичность 74% (площадь под кривой $AUC = 0,831$; $m = 0,001$; 95% доверительный интервал: нижняя граница – 0,810, верхняя – 0,956). Нейрокогнитивное тестирование по данным ROC-анализа является абсолютно неинформативным в постановке диагноза ХНМК I стадии ($AUC = 0,443$; $m = 0,001$; 95% доверительный интервал: нижняя граница – 0,354, верхняя – 0,924), (Рисунок 33).

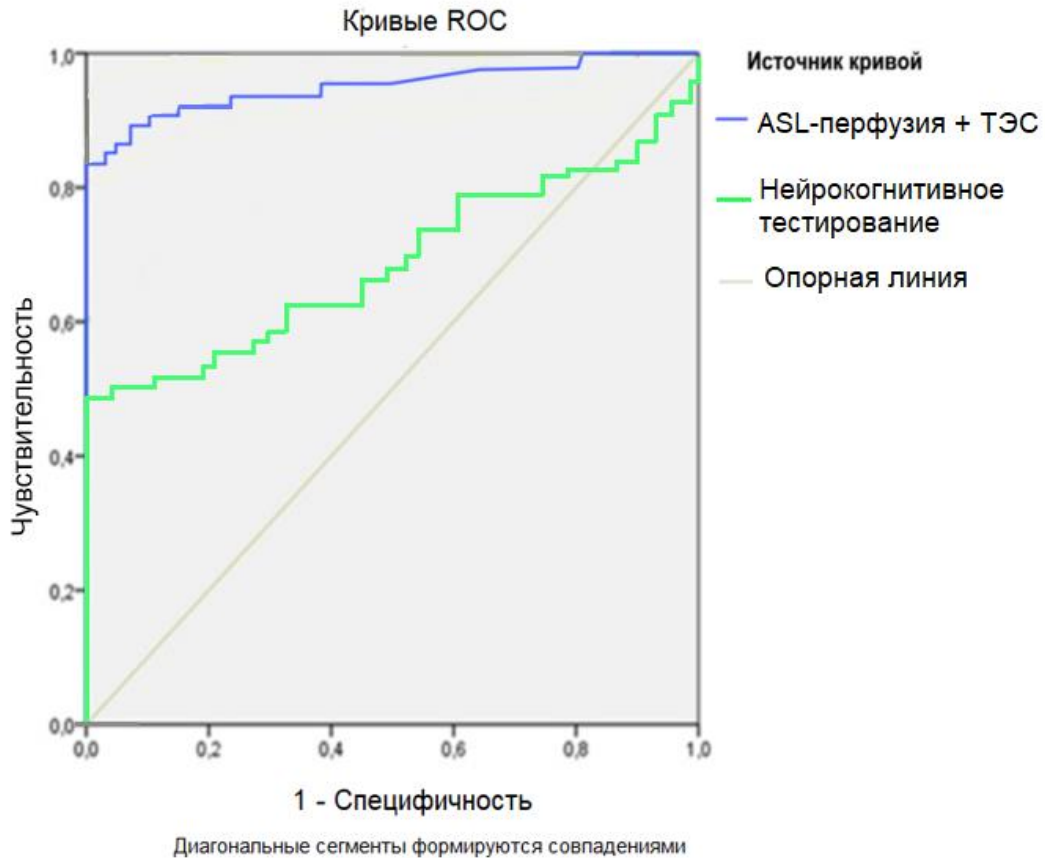


Рисунок 33 – Диагностическая значимость совместного применения бесконтрастной ASL – перфузии головного мозга и транскраниальной электростимуляции с обратной связью у пациентов I стадии ХНМК

Высокая информативность представленных диагностических критериев, позволяют нам разработать алгоритм диагностики ХНМК с указанием стадийности заболевания, (Рисунок 34). В алгоритме указаны количественные критерии, для которых определена информативность, и субъективная оценка врача нейрорадиолога в данном случае сведена к минимуму. Однако качественные критерии – карта сине-зеленого цвета – II стадия и карта смешанного типа (красный, зеленый, синий цвет) – III типа также могут использоваться в клинической практике, но чаще как иллюстративное дополнение к количественным критериям.

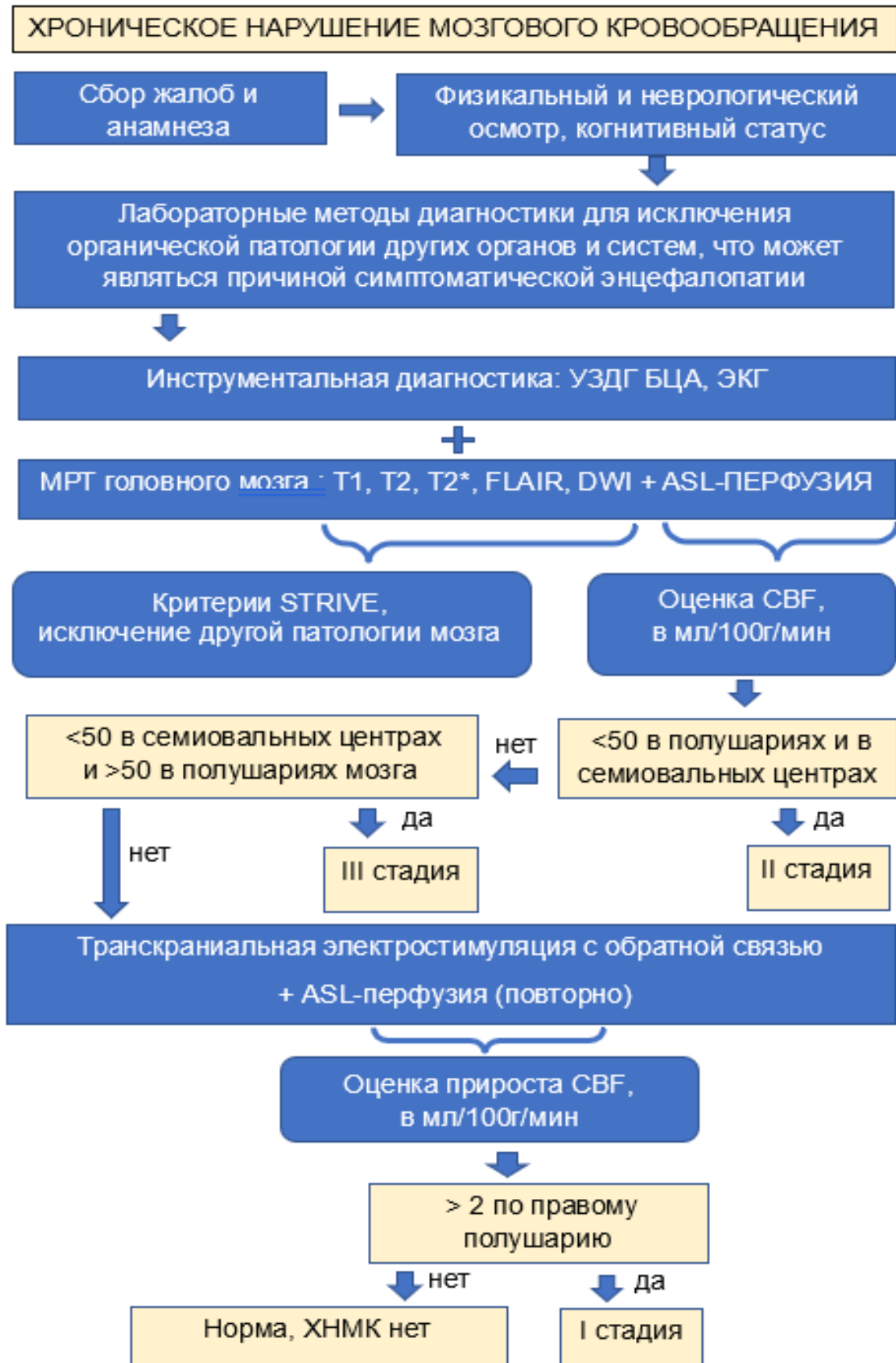


Рисунок 34 – Диагностический алгоритм хронического нарушения мозгового кровообращения с использованием ASL-перфузии и транскраниальной электростимуляции с обратной связью

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты в ходе проведенного исследования позволили комплексно охарактеризовать МР-картину всех стадий хронического нарушения мозгового кровообращения не только подтверждая ранее опубликованные работы, но и дополняя существенными новыми актуальными сведениями. В работе определены роль и место ASL- перфузии и транскраниальной электростимуляции с обратной связью в лучевой диагностике ХНМК, разработаны критерии диагностики всех стадий заболевания, в том числе и ранней I стадии.

Анализ изображений, полученных в результате традиционных МР-последовательностей, показал, что частота встречаемости такого признака ХНМК как ГИБВ у пациентов с ранней стадией значимо не отличалось от частоты встречаемости в контрольной группе ($\chi^2 = 0,05$; (df = 1); $p = 0,817$), у пациентов средней и тяжелой степени данный признак встречался не только значимо чаще, чем в выше описанных выборках, но и с большей степенью выраженности. Приведенные данные согласуются со всеми изученными нами литературными данными [5, 6, 27, 28]. Многие нейровизуализационные исследования устанавливают ассоциацию между наличием, выраженностью ГИБВ предполагаемого сосудистого генеза и артериальной гипертензией, атеросклерозом брахиоцефальных артерий, гипергликемией, дислипидемией и другими сосудистыми факторами риска [6, 27, 28]. Патогенез ГИБВ основан на концепции сниженного кровотока в магистральных артериях и дополняется доказательствами эндотелиальной дисфункцией с проницаемостью гематоэнцефалического барьера, нарушением вазодилатации, жесткостью сосудов, и как следствие дисфункциональным кровотоком, хронической ишемией, асептическим воспалением, повреждением миелина и вторичной нейродегенерацией. Эти патогенетические механизмы более динамичны и широко распространены, чем считалось ранее [149, 151, 174]. Соответственно, различия в патогенезе и его динамичности на различных стадиях ХНМК обуславливают и разную степень выраженности ГИБВ [173].

Расширенные ПВП были выявлены у 78,9% (n = 86) пациентов основной группы и 42,11% (n = 16) контрольной группы. При этом расположение ПВП по II-III типам характерны для пациентов средней и тяжелой степени тяжести, что также определяется уровнем и динамикой повреждения микрорциркуляторного русла [16, 46, 172].

Частота встречаемости пациентов с лакунами на ранней стадии значимо выше, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 5,21$, (df = 1), p = 0,023) и составляет 23,68%. При этом данный показатель статистически ниже, чем у пациентов средней и тяжелой степени ХНМК. Лакуны соответствуют ранее произошедшему лакунарному инфаркту мозга или кровоизлиянию на территории одной перфорирующей артерии, как результату осложнения хронической церебральной микроангиопатии [2, 16], тем самым подтверждая факт их отсутствия у здоровых людей контрольной группы и рост частоты встречаемости у пациентов с более тяжелым течением ХНМК.

Атрофические изменения вещества головного мозга в нашем исследовании встречались в 22,94% (n=25) случаев в основной группе, с большей выраженностью у пациентов II и III подгрупп, и в 0% (n = 0) случаев в контрольной группе. Сосудистая церебральная атрофия у пациентов с ХНМК объясняется как закономерный исход поражения белого вещества, который развивается по механизму «валеровской дегенерации», когда лобные доли разобщаются с другими отделами головного мозга, что приводит к инактивации нейронов преимущественно передних отделов мозга. По физиологическим законам для «не работающих» клеток в организме запускается процесс апоптоза, который и приводит к атрофическим изменениям. Таким образом, выраженные атрофические изменения у пациентов со средней и тяжелой степенью ХНМК логично объясняются патогенетическим процессом.

Корреляционный анализ Спирмена показал, что у всех испытуемых, как в контрольной, так и основной группах с увеличением возраста частота встречаемости и интенсивности некоторых критериев STRIVE так же возрастает. Мы согласны с Гнедовской и соавт. (2018), Кремневой и соавт. (2020), которые

рассматривают данный феномен в рамках возрастзависимой церебральной микроангиопатии. Так, единичные очаги ГИБВ наблюдаются у здоровых людей в возрасте старше 65 лет ГИБВ и единичные сливающиеся – в возрасте старше 75 лет [28, 45, 57, 61]. Также у людей старше 60 лет ежегодно теряется около 0,1% объема головного мозга, старше 70-80 лет – 0,3 - 0,5%, что может быть расценено как атрофия в результате заболевания [6]. Данные изменения связаны с нарушением нормальной гидродинамики, затруднением дренирования интерстициальной жидкости из-за нарушения эндотелиальных свойств [27, 33].

Как показал статистический анализ, критерии STRIVE могут встречаться не только у пациентов с ХНМК, но и у здоровых людей в рамках возраст-зависимых изменений [48]. Мы согласны с мнением Л. А. Добрыниной, Е. В. Гнедовской и соав., И. А. Кротенковой и соав. (2016, 2018, 2019), что существующие критерии STRIVE как по отдельности, так и в совокупности характерны и для других заболеваний центральной нервной системы: нейродегенеративных, демиелинизирующих, мигрени, опухолевых. [21, 27, 28].

Полученная нами отрицательная корреляционная зависимость между баллами по шкале MoCa у пациентов основной группы и между критериями STRIVE трактуется как: чем больше выраженность ГИБВ, ПВП, атрофии, тем меньше баллы нейропсихологического тестирования. Данный факт подтверждает прямую причастность структурных повреждений головного мозга к когнитивному дефициту.

На сегодняшний день нет единого протокола оказания медицинской помощи больным с ХНМК. Диагностика прежде всего основывается на жалобах, данных анамнеза, лишь с дополнениями инструментальных методов исследования в виде МРТ и лабораторных анализов [51, 56]. Жалобы, характерные для ХНМК, описанные Максудовым не специфичны, и для установления точного диагноза с определением стадийности зачастую требуется проведение целого комплекса диагностических мероприятий, в том числе трудоемкое нейропсихологическое исследование. Ввиду этих диагностических ограничений более 20 лет ведутся исследования в области ASL-перфузии, как метода диагностики

цереброваскулярных заболеваний [85]. Основной акцент отводится ишемическим инсультам, так как гипоперфузия является ключевым звеном этиопатогенеза данного заболевания [100]. Метод используют для демонстрации церебрального кровотока у пациентов со стенозами экстракраниальных сегментов сонных артерий более 70% и в динамике после эндартерэктомии, стентирования; для перфузионной оценки явления транзиторной ишемической атаки [65, 67, 85, 138]. Все перечисленные состояния являются предикторами когнитивного дефицита, а также развития ХНМК.

При изучении ХНМК уже в 2008 году Bastos-Leite A. J. и соав., Van Geldren и соав. показали значимость применения ASL-перфузии у пожилых пациентов с ГИБВ [74, 169]. Остроумова Т.Н., Парфенов В.А. и др. проводили исследование об изменении скорости церебрального кровотока (CBF), оцененное с помощью ASL-перфузии у пациентов среднего возраста с нелеченной артериальной гипертензией I – II степени. Результаты работы показали статистически значимое снижение кровотока в кортикальной пластинке лобных долей, достоверную обратную корреляцию между CBF и уровнем артериального давления. Авторы настаивают на информативности метода, как выявляющего функциональные поражения кровотока до появления у пациентов очагов лейкоареоза, однако, чувствительность и специфичность метода не указана, что стало одной из отправных точек нашей работы [3].

В 2012 году в Амстердаме рабочей исследовательской ассоциацией Perfusion Study Group было достигнуто единое консенсусное соглашение по реализации протоколов ASL-перфузии у пациентов с деменцией, независимо от ее этиологии. Однако до настоящего времени имеются единичные исследования, посвященные изменениям церебральной перфузии как у здоровых пожилых людей, так и пациентов с ХНМК, изученные методом ASL. Staffaroni и соав. описывают снижение когнитивных исполнительных функций, памяти и скорости обработки информации у пациентов с ХНМК корреляционно зависимые от изменения структуры мозга и гипоперфузии в дорсолатеральной префронтальной коре [56]. Tian B. и соавт. оценивают потенциальную значимость ASL-перфузии у

пациентов с ХНМК при стенозе средней мозговой артерии, по сравнению с перфузионной КТ.

Диагностический потенциал ASL – перфузии головного мозга обуславливает актуальность включения данной методики в алгоритм поиска объективных, безопасных и высокочувствительных методов диагностики ХНМК. А сравнительно долгие (более 20 лет) разработки по ASL-перфузии с отсутствием объективных критериев диагностики ХНМК, основанных на показателях скорости церебральной перфузии предполагают внедрение дополнительных инструментальных методов, в частности транскраниальной электростимуляции с обратной связью.

Проводя анализ литературных данных, мы не нашли исследований, посвященных диагностическим возможностям ТЭТОС у пациентов с ХНМК. Применение данного комплекса описывается лишь в лечебных целях, в том числе и при хронической цереброваскулярной недостаточности. Возникающих при данном заболевании синдромы – невротизация, астения, нарушения сна и прочие – являются прямыми показаниями к проведению курсов ТЭС [10, 30]. Диагностическая составляющая, определяющая эффективность лечения в ТЭТОС – это регистрация БЭА ГМ, через электроды, при помощи которых проходит электростимуляция. При этом Л. Р. Зенков (2011) говорит о неспецифичности метода ЭЭГ (при оценке БЭА ГМ) и его малой информативности в диагностике хронической недостаточности мозгового кровообращения: часто возникают проблемы с обозначением границ нормы и патологии, с отсутствием изменений на ЭЭГ в ряде случаев органических внутричерепных поражений [11]. Комплексного применения ТЭТОС и ASL-перфузии головного мозга до нас не проводилось.

Таким образом, после рутинных МР -последовательностей каждому пациенту выполнялась ASL-перфузия с ТЭТОС. Оценка CBF проводилась как в сером веществе головного мозга (корковые пластинки лобной, затылочной, височной, теменной долей), так и в глубоких отделах белого вещества – семиовальных центрах до и после ТЭС. Нами получены абсолютные значения CBF в

исследуемых зонах. На основании медианных значений CBF был определен диапазон значений, характерных для здорового мозга от 50 до 75 мл/100г/мин. По литературным данным мы не нашли четкого диапазона нормальных значений скорости мозгового кровотока, измеренных при помощи ASL-перфузии. Количественное и качественное описание кровотока в зоне интереса (нормальный кровоток, гипо- или гиперперфузия), обычно проводится специалистом относительно нативной, здоровой ткани вещества головного мозга пациента. Однако, данные литературы указывают на валидность значений ASL-перфузии и «золотого стандарта» в определении перфузионных характеристик – ПЭТ [98]. Нормальная скорость церебрального кровотока в ПЭТ составляет от 45 мл/100г/мин до 80 мл/100г/мин. В связи с этим, мы посчитали возможным определить относительную норму CBF согласно полученным квантильным значениям от 50 до 75 мл /100г/мин для работы на магнитно-резонансном томографе Toshiba Vantage Titan 1,5 Тл с постпроцессинговой обработкой ASL-изображений в программе M-Power 4.0 при помощи математической функции Calculation с использованием программной формулы $ASLscale15(ab,0,3,4,34)$.

Сравнение CBF до ТЭС по правому и левому полушариям показало статистически значимые различия у пациентов с легкой степенью ХНМК и в контрольной группе: большая CBF наблюдается по доминантному левому полушарию. Подобные результаты были продемонстрированы на ПЭТ-, ЭЭГ-исследованиях у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией [11, 141]. Притом, авторы отмечают, что с усилением когнитивного дефицита четкая латерализация активности доминантного полушария сходит на «нет», часть функциональной активности в том числе с перераспределением церебрального кровотока компенсаторно на себя забирает недоминантное полушарие. Поэтому у пациентов со средней и тяжелой степенью ХНМК в нашей выборке не выявлено статистически значимых различий в CBF между правым и левым полушарием ($p>0,05$).

Сравнение CBF внутри исследуемых показало более высокие значения в лобных долях и затылочных долях, в сравнении с теменными и височными

долями; наименьшая СВФ характерна для семиовальных центров во всех исследуемых группах. Мы солидарны с мнением Г. Е. Труфанова и соавт. (2019), А. М. Staffaroni (2019), А. R. Deibler (2008), которые описывают феномен гиперперфузии затылочных и теменных полей в условии возбуждения в обстановке МР-томографа, как результат активации зрительной коры [25, 56, 66]. Определено, что паттерн гиперперфузии лобных долей считается нормальным и снижение СВФ этих зон происходит с возрастом и при ХНМК.

Последующее сравнение показателей СВФ по зонам интереса между исследуемыми группами методом Краскелла-Уолиса выявили следующие статистически значимые различия: в лобной доле СВФ значимо выше в I подгруппе у пациентов с I стадией ХНМК, III подгруппе (III стадией ХНМК) и контрольной группе ($N = 95,955$, при уровне значимости $p = 0,001$), в теменной доле СВФ значимо выше в I подгруппе и контрольной группе и ниже во II подгруппе ($N = 92,792$, при уровне значимости $p = 0,001$), в затылочной доле СВФ значимо выше в III подгруппе и ниже во II подгруппе ($N = 91,851$, при уровне значимости $p = 0,001$), в височной доле СВФ значимо выше в III подгруппе и контрольной группе и ниже во II подгруппе и в III подгруппе ($N = 97,135$, при уровне значимости $p = 0,001$), в семиовальных центрах СВФ значимо выше в III подгруппе и в контрольной группе и ниже во II подгруппе и в III подгруппе ($N = 114,781$, при уровне значимости $p = 0,001$).

Паттерн значительной диффузной гипоперфузии у пациентов со II стадией ХНМК рассматривается нами в нескольких аспектах. Первичный механизм лежит в изменении сосудистой стенки с ее повышенной проницаемостью и, как следствие, перивентрикулярным отеком, вторичным сдавлением венул и нарушением венозного оттока [33]. В подобных условиях уменьшается содержание кислорода и глюкозы, происходит сдвиг метаболизма в сторону анаэробного гликолиза, гиперосмолярности и лактатацидоза. В таких условиях мозговая ткань все больше пытается восполнить дефицит поглощением кислорода из артериальной крови, в результате чего изменяются форменные элементы крови, возникает склонность к микротромбозам. Нарастающий лактатацидоз и

гиперосмолярность приводят к усугублению гипоперфузии, вплоть до развития стаза. В таких условиях вторичным механизмом является нарушение ауторегуляции микрососудистого русла с проявлением все большей зависимости от системной гемодинамики. С увеличением возраста доказано снижение фракции выброса сердечной мышцы, как явление нормального старения организма. Довеском зависимости гипоперфузии от системной гемодинамики может служить артериальная гипотензия на фоне приема препаратов, снижающих давление [9, 28]. Третьим аспектом добавляется нарушение нейрогенной регуляции системной и церебральной гемодинамики. У пациентов III подгруппы с выраженными когнитивными нарушениями значительная гиперперфузия коры головного мозга сочетается с обеднением кровотока в семиовальных центрах, что может свидетельствовать о нарушении нейроваскулярного взаимодействия. Возникает неэффективность усиления кровотока. Механизм формирования артерио-веноулярных шунтов с невозможностью достаточного извлечения глюкозы на уровне капилляров описан L. Ostergaard как капиллярная дисфункция, и определяет одну из ведущих ролей в формировании когнитивных расстройств у пациентов с ХНМК [128]. Р.Н. Коновалов, М. Liu определяют патогенетический механизм выраженности когнитивного дефицита у пациентов с субкортикальной атеросклеротической энцефалопатии (одна из форм ХНМК) в результате диффузного поражения белого вещества мозга, что приводит к разобщению коры головного мозга, подкорковых структур и лимбикоретикулярного комплекса, что влечет за собой функциональную инактивацию коры [114].

Данные различия СВФ по исследуемым зонам в I, II и III подгруппах, а также определение диапазона нормальных значений СВФ в контрольной группе позволили нам разработать диагностические критерии ХНМК у пациентов II и III стадии ХНМК:

1. Скорость церебральной перфузии по данным ASL – перфузии при МРТ головного мозга у пациентов с ХНМК II стадии с легкими и умеренными когнитивными нарушениями ниже 50 мл/100г/мин в коре лобных, теменных, височных долей и семиовальных центрах, а также по полушариям головного

мозга, что является диагностическим критерием ХНМК II стадии. Диагностическая информативность: чувствительность 83%, специфичность 76% (AUC = 0,834; 95% ДИ: 0,821 - 0,976).

2. Скорость церебральной перфузии по данным ASL – перфузии при МРТ головного мозга у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения III стадии, с выраженными когнитивными нарушениями (деменцией) одномоментно выше 50 мл/100г/мин с возможной выраженной гиперперфузией до 120 мл/100г/мин в коре лобных, затылочных и теменных долей и ниже 50 мл/100г/мин с возможной значительной гипоперфузией до 20 мл/100г мин в семиовальных центрах. Диагностическая информативность критерия: чувствительность 92% и специфичность 86% (AUC = 0,904; 95% ДИ: 0,901 - 0,985).

Для I подгруппы значения CBF диффузно распределены в исследуемых зонах по всей совокупности, что не позволило нам разработать критерий диагностики, основанный на данных лишь ASL -перфузии [48]. Таким образом, все пациенты на 3 этапе исследования подвергались транскраниальной электростимуляции с обратной связью.

Корреляционный анализ, проведенный между баллами полученными пациентами по результатам нейропсихологического тестирования с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций и скоростью церебральной перфузии в теменных ($r = 0,393$), височных долях ($r = 0,758$), и глубоком белом ($r = 0,871$), веществе головного мозга показал: чем ниже скорость в заявленных областях, тем меньше балл по MoCA (выше уровень когнитивного дефицита). Эти области напрямую участвуют в регуляции когнитивной сферы в формировании восприятия [14].

Проведенный корреляционный анализ основной группы показал статистически значимую обратную корреляционную зависимость между возрастом пациентов и CBF: чем старше пациент, тем ниже скорость церебрального кровотока в теменной, височной долях и семиовальных центрах.

Для коры лобной и затылочной долей подобной зависимости не выявлено. В контрольной группе возраст не влиял на скорость церебрального кровотока ни в одной из исследованных зон ($p > 0,05$). Учитывая отсутствие зависимости возраста и СВФ в контрольной группе, мы не можем сослаться на возрастзависимые изменения скорости церебральной перфузии. Возможно, с учетом того, что II и III подгруппы представлены пациентами более старшего возраста, а ввиду когнитивного дефицита в этих группах происходит значимое снижение СВФ по указанным областям, то была получена корреляционная зависимость по основной группе. Так как детализируя анализ зависимости между СВФ и возрастом в исследуемых подгруппах, выявлено: отсутствие корреляционной взаимосвязи между данными показателями в I и II подгруппе во всех зонах интереса, и обратную зависимость лишь в III подгруппе.

Оценка корреляционной зависимости между показателями скорости мозгового кровотока и критериями STRIVE: чем выше степень ГИБВ по Fazekas, тем меньше скорость коркового кровотока в височных ($r = -0,41$, $p < 0,05$) и теменных долях ($r = -0,17$, $p < 0,05$), а также ниже СВФ в глубоком веществе головного мозга ($r = -0,49$, $p < 0,05$); чем выше степень распространенности ПВП, тем ниже СВФ в теменной доле ($r = -0,18$, $p < 0,05$), височной ($r = -0,40$, $p < 0,05$) и семиовальных центрах ($r = -0,46$, $p < 0,05$). С увеличением выраженности атрофии в основной группе увеличивается СВФ в лобных ($r = 0,32$, $p < 0,05$), и затылочных ($r = 0,29$, $p < 0,05$) долях, тем самым подтверждая причастность атрофии к причине формирования артерио-веноулярных шунтов с неэффективным усилением кровотока в указанных областях.

Таким образом, показатели СВФ напрямую зависят от органических поражений головного мозга, распространенность которых выше на II и III стадиях заболевания.

Для поиска диагностических критериев и механизмов изменения церебрального кровотока на I стадии ХНМК в исследовании был предусмотрен 2 этап.

На 2 этапе по данным зарегистрированной БЭА ГМ межполушарная асимметрия у всех испытуемых ($n = 153$) – 100% не превышала 30%. Также у всех пациентов не было выявлено эпилептиформных графоэлементов. При данных параметрах пациентам с ХНМК возможно проведение ТЭС по центрально-сагиттальной схеме, биполярно-экспоненциальным импульсом, с временем стимуляции 7 минут и индивидуально для каждого подобранным значениям силы тока. Сравнение распределения показателей силы тока Н-тестом Краскелла-Уоллиса показало, что прилагаемая сила тока значимо выше у пациентов II подгруппы, в отличие от I, III подгрупп и контрольной группы, ($N = 12,109$, при $p = 0,007$). А корреляционный анализ показал статистически значимую взаимосвязь между возрастом пациентов и силой тока: прямую во II подгруппе – чем выше возраст пациента, тем больше прилагаемая сила тока ($r = 0,77$, $p < 0,05$), а в III подгруппе обратную чем выше возраст, тем меньшая сила тока необходима, ($r = -0,52$, $p < 0,05$). Для I и контрольной подгрупп подобной зависимости не выявлено. Корреляционный анализ между баллами MoCa и силой тока у всех пациентов показал обратную зависимость: чем выше баллы MoCa, тем меньшая сила тока прилагается ($r = -0,17$, $p < 0,05$). Данные зависимости отражают особенности болевого порога у пациентов с ХНМК, когда с нарастанием возраста и когнитивного дефицита у пациентов II стадии пороговые значения боли возрастали. На III стадии у пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями даже малейшие увеличения прилагаемой силы тока проявлялись болезненностью. Все пациенты после ТЭС чувствовали себя удовлетворительно.

Рассматривая значения СВФ, полученные на 3 этапе исследования, после ТЭС следует отметить, что стимуляция биполярно-экспоненциальным импульсом по центрально-сагиттальной схеме расположения электродов вызывает изменение церебральной перфузии у всех пациентов с ХНМК, а также в контрольной группе. Однако, детализируя отрицательные и положительные приросты СВФ, обращают внимание медианы измененных значений. В I подгруппе гораздо чаще встречался положительный прирост, нежели в контрольной группе [47, 49]. Медиана положительного прироста у пациентов с I стадией ХНМК по правому полушарию

составляет 4,95 [3,9;7,5] мл/100г/мин с минимальным значением 1,2 мл/100г/мин и максимальным 11,1 мл/100г/мин, когда в контрольной группе – 0,55 [0,3;0,75] мл/100г/мин с минимальным значением 0,2 мл/100г/мин и максимальным 1,6 мл/100г/мин. Представленные данные, позволяют нам говорить о том, что у пациентов ранней стадией ХНМК (I подгруппы) после ТЭС наблюдается значительный положительный прирост (Манн-Уитни тест: $U = 85,0$, при $p = 0,001$) более чем на 2 мл/100г/мин, при том как в контрольной группе в большинстве случаев изменения колебались в пределах 1 мл/100г/мин, что не является гемодинамически значимым изменением. На наш взгляд, пороговое значение прироста СВФ после транскраниальной электростимуляции на 2 мл/100г/мин и выше является определяющим критерием в диагностике ХНМК ранней стадии. Определена информативность данного критерия методом ROC-анализа: чувствительность 83% и специфичность 74% ($AUC = 0,831$; 95% ДИ: 0,810-0,956).

На наш взгляд такие различия в медианах прироста у пациентов с I стадией ХНМК и пациентов без мозговой патологии с нормальным кровотоком лежат в резерве компенсаторных возможностей. Если у здоровых пациентов перфузионный кровоток работает на максимуме своих возможностей, то при незначительных функциональных нарушениях, которые чаще встречаются на I стадии, с только начинающимися формированием органическими изменениями срабатывают резервные механизмы. В нашем исследовании находят подтверждение с помощью ASL-перфузии мысли А. А. Хадарцева и соавт. (2020) о патофизиологическом действии токов малой величины, которое состоит в активации системы саморегуляции церебрального кровотока, что проявляется в виде нормализации сосудистого тонуса, оптимизации нейродинамики мозга. ТЭС способна мягко изменять поляризацию мембраны нервной клетки, тем самым изменяя вазоактивность в исследуемой зоне [42].

У пациентов II стадии и III стадии ХНМК наблюдались минимальные как положительные, так и отрицательные приросты СВФ до 1 мл/100г/мин, что говорит об истощении компенсаторных возможностей и инертности нейронов к воздействию токов малой величины. Нарастание структурной патологии мозга не

позволяет эффективно отвечать на лечение, и в этом случае ТЭС совместно с ASL-перфузией выступает маркером резервных возможностей.

Очень много нейровизуализационных исследований посвящено проблеме ХНМК. На протяжении 7 лет наработки Wardlaw, J. M. (2013) активно внедрялись в нашу клиническо-диагностическую практику при описании МР-исследований у пациентов с ХНМК. Несомненно, мы согласны с автором о необходимости описания МР-протокола по критериям STRIVE, но четкие высокочувствительные инструментальные диагностические критерии ХНМК в литературе нам не встречались. Поэтому разработанные нами диагностические критерии актуальны и отражены в данном научном труде.

ВЫВОДЫ

1. Скорость церебральной перфузии по данным ASL – перфузии при МРТ головного мозга у пациентов с ХНМК I стадии значимо не отличается от нормальной скорости церебрального кровотока в 45-100% случаев в зависимости от зоны интереса.
2. Скорость церебральной перфузии по данным ASL – перфузии при МРТ головного мозга у пациентов с ХНМК II стадии ниже 50 мл/100г/мин в коре лобных, теменных, височных долей и семиовальных центрах (качественный признак – карта сине-зеленого типа), что является диагностическим критерием ХНМК II стадии (AUC = 0,834; 95% ДИ: 0,821 - 0,976).
3. Скорость церебральной перфузии по данным ASL – перфузии при МРТ головного мозга у пациентов с ХНМК III стадии, с выраженными когнитивными нарушениями (деменцией) одномоментно выше 50 мл/100г/мин в коре лобных, затылочных и теменных долей и ниже 50 мл/100г/мин в семиовальных центрах (качественный признак – карта смешанного типа), – диагностический критерий ХНМК III стадии (AUC = 0,904; 95% ДИ: 0,901 - 0,985).
4. Скорость церебральной перфузии по данным ASL – перфузии после ТЭС методом ТЭТОС у пациентов с ХНМК всех стадий значимо отличалась от скорости церебрального кровотока до ТЭС.
5. У пациентов с ХНМК I стадии без когнитивных нарушений наблюдается значительный положительный прирост скорости церебрального кровотока ($U = 85,0$, при $p = 0,001$) более чем на 2 мл/100г/мин по данным ASL-перфузии при МРТ головного мозга после процедуры транскраниальной электростимуляции с обратной связью, в отличие от условно здоровых пациентов (AUC = 0,831; 95% ДИ: 0,810 - 0,956).
6. Место транскраниальной электростимуляции с обратной связью в диагностическом алгоритме ХНМК определяется отсутствием признаков II и III стадии изолированно по данным ASL-перфузии, для диагностики ранней стадии ХНМК.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В алгоритм МР-обследования пациентов с подозрением на ХНМК рекомендовано включать бесконтрастную ASL – перфузию и транскраниальную электростимуляцию с обратной связью.
2. Первоначально необходимо учитывать количественную характеристику CBF по данным ASL – перфузии при МРТ головного мозга, что максимально объективизирует постановку диагноза.
3. Рекомендовано проводить измерение CBF для диагностики ХНМК при ASL - перфузии по недоминантному полушарию головного мозга и в семиовальных центрах.
4. Критериями диагностики ХНМК по данным ASL – перфузии головного мозга и транскраниальной электростимуляции с обратной связью считать: CBF выше 50 мл/100г/мин диффузно как в недоминантном полушарии головного мозга так и в семиовальных центрах, карта красного, зеленого цвета – норма или I стадия ХНМК, после проведения ТЭС при положительном приросте CBF более чем на 2 мл/100г/мин – I стадия ХНМК, при отрицательном приросте, отсутствии изменений или положительном приросте менее 2 мл/100г/мин – норма; CBF ниже 50 мл/100г/мин диффузно как по недоминантному полушарию, так и семиовальных центрах, карта зеленого, синего цвета – II стадия ХНМК; CBF ниже 50 мл/100г/мин в семиовальных центрах, и выше 50 мл/100г/мин по недоминантному полушарию с гиперперфузией в коре головного мозга карта смешанного цвета – III стадия ХНМК.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с определением прогностической значимости совместного применения магнитно-резонансной томографии головного мозга, а именно ASL-перфузии и транскраниальной электростимуляции с обратной связью у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Длительный МР-катамнез пациентов с ХНМК, не менее 5 лет, с определением оптимальных сроков повторных исследований позволит прогнозировать неблагоприятное течение заболевания, в том числе с развитием осложнений в виде инсультов и сосудистой деменции.

Кроме того, мы считаем целесообразным изучение лечебных свойств транскраниальной электростимуляции с обратной связью у пациентов с ХНМК ранней стадии и средней степени тяжести с определением оптимального времени и курса лечебного воздействия под контролем ASL-перфузии и клинико-нейропсихометрических показателей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БЭА ГМ – биоэлектрическая активность головного мозга
- ВИ – взвешенные изображения
- ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества
- ДИ – доверительный интервал
- НСЛИ – недавний субкортикальный лакунарный инфаркт
- МР – магнитно-резонансная (ое, ые)
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ПВП – периваскулярные пространства
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- ТЭС – транскраниальная электростимуляция
- ТЭТОС – транскраниальная электростимуляция с обратной связью
- ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения
- ЦАДАСИЛ – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией
- ASL – arterial spin labeling (артериальная спиновая маркировка)
- CBF – cerebral blood flow (скорость церебрального кровотока)
- DWI – diffusion weight imaging (диффузно-взвешенные изображения)
- FLAIR – fluid attenuation inversion recovery (режим инверсии-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости)
- STRIVE – STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (стандартизированный отчет о сосудистых изменениях при нейровизуализации)
- SWI- susceptibiliti weight imaging (чувствительные-взвешенные изображения)
- TR – Repetition time (время повторения)
- TE – Echo time (время эхо)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 60 лет концепции дисциркуляторной энцефалопатии — можно ли в старые мехи налить молодое вино? / О. С. Левин, А. Ш. Чимагомедова, Т. А. Полякова, А. В. Араблинский // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – Т. 118, №6–2. – С. 13–26.
2. Анацкая, Л. Н. Лакунарные инфаркты мозга: патогенез и клинические особенности / Л. Н. Анацкая, Н. И. Нечипуренко // Медицинские новости. – 2012. – № 1. – С. 6 – 12.
3. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии / Т. Н. Остроумова, В. А. Парфенов, О. Д. Остроумова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 17 – 23.
4. Гельт, Т. Д. Возможности применения бесконтрастной ASL-перфузии в визуализации церебральных нарушений у женщин в раннем послеродовом периоде / Т. Д. Гельт // Лучевая диагностика терапия. – 2021. – № S(12). – С. 121.
5. Гиперинтенсивность белого вещества в диагностике мигрени / Л. А. Добрынина, А. Д. Суслина, М. В. Губанова [и др.] // Нервные болезни. – 2021. – № 1. – URL: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_1_2021_52.pdf/ (дата обращения: 03.09.2021).
6. Гиперинтенсивность белого вещества головного мозга у лиц в возрасте 40–59 лет и факторы риска цереброваскулярной патологии / Е. В. Гнедовская, М. А. Кравченко, М. В. Кротенкова [и др.] // Российский неврологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 5. – С. 36 – 44.
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации V пересмотра Российского кардиологического общества, Национального общества по изучению

атеросклероза, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики / под ред. В. В. Кухарчука. – Москва, 2012. – 50 с.

8. Диагностика и лечение артериальной гипертонии: методические рекомендации МЗ РФ / под ред. Е. И. Чазова. – Москва, 2013. – 65 с.

9. Дисциркуляторная энцефалопатия: учебное пособие для врачей / П. В. Гурьева, Ю. Н. Быков, Ю. Н. Васильев; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедра нервных болезней. – Иркутск: ИГМУ, 2017. – 31 с.

10. Звоников, В. М. Применение электростимулятора транскраниального компьютеризированного с обратной связью для оптимизации нейропсихологических характеристик «ТЭТОС» (методические рекомендации) / В. М. Звоников, А. В. Грищенко, И. К. Герасин. – Москва : ОАО «Российские железные дороги», 2006. – 26 с.

11. Зенков, Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей / Л. Р. Зенков. – 4-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2011. – 356 с.

12. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия. Ретроспектива гипотез патогенеза и современные теории / Г. В. Гаврилов, А. В. Станишевский, Б. В. Гайдар, Д. В. Свистов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т.64, № 3. – С. 146 – 155.

13. Импульсное спиновое маркирование артериальной крови (PASL) в получении перфузионных и функциональных данных: возможности метода / А. Н. Сергеева, Е. В. Селивёрстова, Л. А. Добрынина [и др.] // REJR. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 148 – 159.

14. Исхакова, Э. В. Возможности магнитно-резонансной морфометрии в диагностике изменений головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся синдромом паркинсонизма. Диссертация кандидата медицинских наук / Э. В. Исхакова – Санкт-Петербург, 2021. – 124 с.

15. Кадыков, А. С. Реабилитация неврологических больных / А. С. Кадыков, Л. А. Черникова, Н. В. Шахпаронова. – 4-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2021. – 560 с.: ил
16. Как распознать возраст-зависимую церебральную микроангиопатию (болезнь мелких сосудов) на МРТ: алгоритм исследования / Е. И. Кремнева, А. С. Суслин, Л. А. Добрынина, М. В. Кротенкова // REJR. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 186 – 206.
17. Калашникова, Л. А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии / Л. А. Калашникова, Т. С. Гулевская, Л. А. Добрынина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – № 118(2). – С. 90 – 99.
18. Лобзин, В. Ю. Применение магнитно-резонансной морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений / В. Ю. Лобзин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 3, № 43. – С. 48 – 54.
19. Лупанов, И. П. Применение позитронной эмиссионной томографии в ранней диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений / И. П. Лупанов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – Т.1, № 45. – С. 40 – 45.
20. Лучевые методы в первичной диагностике атеросклероза сонных артерий / И. Д. Стулин, С. А. Бойцов, Ю. И. Бузиашвили, А. Ю. Васильев, Д. А. Лежнев [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – приложение Т.3, № 63. – С. 161.
21. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний / И. А. Кротенкова, В. В. Брюхов, Р. Н. Коновалов [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т. 100, № 4. – С. 229 – 236.

22. Максудов, Г. А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Сосудистые заболевания нервной системы / Г. А. Максудов. – Москва : Медицина, 1975. – 211 с.
23. Матвеева, Т. В. Алгоритм обследования неврологического больного. Схема истории болезни: монография / Т. В. Матвеева, Э.З. Якупов. М. В. Белоусова. – Москва : Триада-Х, 2013. – 256 с.
24. Медик, В.А. Статистика в биологии и медицине / В. А. Медик, М. С. Токмачев, Б. Б. Фишман. – Москва : Медицина, 2000. – Т. 1. – 412 с.
25. Методика артериального спинового маркирования: физические основы и общие вопросы / Г. Е. Труфанов, В. А. Фокин, Е. Г. Асатурян [и др.] // REJR. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 190 – 200.
26. Морфологические маркеры основных патогенетических вариантов ишемических инсультов при церебральном атеросклерозе / П. Л. Ануфриев, М. М. Танащян, Т. С. Гулевская, А. Н. Евдокименко // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 16 – 22.
27. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии / Е. В. Гнедовская, Л. А. Добрынина, М. В. Кротенкова, А. Н. Сергеева // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 61 – 68
28. МРТ изменения головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии / Л. А. Добрынина, Е. В. Гнедовская, А. Н. Сергеева [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 25 – 32.
29. Новосадова, О. А. Церебральная амилоидная ангиопатия и гипертензивная церебральная микроангиопатия. Дифференциальный диагноз / О. А. Новосадова, В. Н. Григорьева // Неврологический вестник. – 2019. – Т. LI, № 2. – С. 72 – 79.
30. Парахонский, А. П. Транскраниальная электростимуляция защитных механизмов мозга / А. П. Парахонский, А. В. Рубцовенко // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – №2. – С. 128.

31. Перфузия головного мозга при сахарном диабете 1 типа и когнитивной дисфункции / Ю. Г. Самойлова, М. В. Матвеева, О. С. Тонких, Н. Ю. Фимушкина // Медицинская визуализация. – 2021. – Т. 25, № 3. – С. 66 – 72.
32. Применение транскраниальной электростимуляции в наркологии (методические рекомендации для врачей) / Е.М. Крупицкий и другие – Санкт-Петербург, 2004. – 40 с.
33. Путилина, М. В. Практическая эндотелиология. Что необходимо знать врачу клиницисту о диагностике и коррекции дисфункции эндотелия / М. В. Путилина // Справочник поликлинического врача. – 2017. – № 3. – С. 70 – 77.
34. Российская Федерация. Законы. Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации: Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 (ред. от 02.07.2021): [принят Государственной думой 1 ноября 2011 года : одобрен Советом федерации 9 ноября 2011 года] – Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения 04.09.2021).
35. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства: Приказ Министерства здравоохранения от 20.12.2012 № 1177н (ред. от 17.07.2019) : [зарегистрировано в Минюсте России 28.03.2013 № 28924]. – Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения 04.09.2021).
36. Российская Федерация. Правительство. О федеральном государственном санитарно-эпидемиологическом контроле (надзоре) (вместе с «Положением о федеральном государственном санитарно-эпидемиологическом контроле (надзоре)») : Постановление правительства РФ от 30.06.2021 № 1100 – Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 06.09.2021).

37. Российский статистический ежегодник. 2020: Стат.сб./Росстат. -Р76 М., 2020. – 700 с.
38. Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения / А. А. Шмонин, В. С. Краснов, И. А. Шמוнина, Е. В. Мельникова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 1. – С. 99 – 106.
39. Современные стандарты анализа лучевых изображений и алгоритмы построения заключения: руководство для врачей / под ред. проф. Т. Н. Трофимовой. – Санкт – Петербург, 2020. – 344 с.: ил.
40. Сопряженность динамических характеристик функциональной межполушарной асимметрии с коннективностью у больных хроническими и цереброваскулярными заболеваниями / В. Ф. Фокин, Н. В. Пономарева, Р. Н. Коновалов [и др.]// Асимметрия. – 2019. – Т.13 - № 3. – URL: asymmetry-13-3-2019-2.pdf?download=1/ (дата обращения: 6.06.2021).
41. Спиновое маркирование артериальной крови (ASL) — метод визуализации и оценки мозгового кровотока / И. Н. Пронин, Л. М. Фадеева, А. Е. Подопригора [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 64 – 78.
42. Транскраниальная электростимуляция в лечении стресса при COVID-19 (методическое пособие) / А. А. Хадарцев, А. Р. Токарев, Д. В. Иванов, М. В. Панышина. – Тула : ФГБОУ ВО Тульский государственный университет, Медицинский институт, 2020. – 23 с.
43. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально – клинические исследования: сборник статей в 2-х т. / Под. Ред. Д.м.н., проф. В.П. Лебедева. – 2-е изд. – Санкт-Петербург, 2005. – Т.1. – 528с., Т.2. – 528с.
44. Троицкий, М. С. Возможности немедикаментозной и лекарственной терапии тревожных расстройств (обзор литературы) / М. С. Троицкий, А. Р. Токарев, М. В. Панышина // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 1. – С. 61 – 70.
45. Холин, А. В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях и травмах центральной нервной системы / А. В. Холин. – Москва : МЕДпресс - информ, 2017. – 256 с. : ил.

46. Церебральный кровоток, измеренный с помощью МРТ в режиме маркировки артериальных спинов (arterial spin labeling asl), и МРТ-признаки возраст-зависимой церебральной микроангиопатии (болезни малых сосудов) / А. Н. Сергеева, Л. А. Добрынина, З. Ш. Гаджиева [и др.] // REJR. – 2019. – V. 9, № 4. – С. 8 – 17.
47. Чухонцева, Е. С. Магнитно-резонансная диагностика хронической ишемии головного мозга ранней стадии с применением транскраниальной электростимуляции / Е. С. Чухонцева, Т. Г. Морозова, А. В. Борсуков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 47-53.
48. Чухонцева, Е. С. Нейровизуализационные паттерны хронической недостаточности мозгового кровообращения с оценкой церебральной перфузии в зависимости от уровня когнитивных расстройств / Е. С. Чухонцева, Т. Г. Морозова, А. В. Борсуков // Медицинская визуализация. – 2020. – Т.24, № 3. – С. 114-122.
49. Чухонцева, Е. С. Опыт применения транскраниальной электростимуляции в оценке микроциркуляторного русла методом бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии у пациентов с хронической ишемией головного мозга / Е. С. Чухонцева, Т. Г. Морозова, А. В. Борсуков // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – № 102(6). – С. 369–377.
50. Чухонцева, Е. С. Особенности совместного использования транскраниальной электростимуляции с обратной связью и ASL-перфузии у больных с хронической ишемией головного мозга / Е. С. Чухонцева // Смоленский медицинский альманах. Публикации молодых ученых и студентов. Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (49-й конференции молодых ученых и 73-й студенческой научной конференции Смоленского государственного медицинского университета) / Под ред.

- В. В. Бекезина, С. Ю. Абросимова. – Смоленск: Изд-во СГМУ. – 2021. – № 3. – С. 154 – 158.
51. Шавловская, О. А. В здоровом уме и твердой памяти / О. А. Шавловская // Non posere, новый терапевтический журнал. – 2018. – № 11. – С. 39 – 43.
52. Шмидт, Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1985. – № 9. – С. 1281–1288.
53. Шульган, А. Е. Особенности транскраниальной электростимуляции с обратной связью у больных диффузными заболеваниями печени / А. Е. Шульган, А. В. Борсуков // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – №1. Электронное издание
54. Электростимулятор транскраниальный компьютеризированный с обратной связью для оптимизации нейропсихологических характеристик «ТЭТОС»: руководство по эксплуатации. – Москва : НПФ «БИОСС», 2006. – 16 с.
55. Яхно, Н. Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения / Н. Н. Яхно, О. С. Левин, И. В. Дамулин // Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6, № 3. – С. 10 – 19.
56. A longitudinal characterization of perfusion in the aging brain and associations with cognition and neural structure / A. M. Staffaroni, Y. Cobigo, F. M. Elahi [et al.] // Human Brain Mapping. – 2019. – V. 40, N. 12. – P. 3522 – 3533.
57. A new ratings scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT / L. O. Wahlund, F. Barkhof, F. Fazekas // Stroke. – 2001. – V. 32. – P. 1318 – 1322.
58. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools / A. Woods, A. Antal, M. Bikson [et al.] // Clinical Neurophysiology. – 2016. – V. 127, N. 2. – P. 1031 – 1048.

59. Acute diffusion-weighted imaging lesions in cerebral amyloid angiopathy-related convexal subarachnoid hemorrhage / M. Beitzke, C. Enzinger, A. Pichler [et al.] // *Journal Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2018. – V. 38, N. 2. – P. 225 – 229.
60. Age-related changes in the energy and spectral composition of EEG. / O. Vysata, J. Kukul, A. Prochazka [et al.] // *Neuropsychology*. – 2012. – V. 14, N. 1. – P. 63 – 67.
61. Age-related deep white matter changes in myelin and water content: A T2 relaxometry study / E. Papadaki, E. Kavroulakis, G. Kalaitzakis [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2019. – V. 50, N. 5. – P. 1393–1404.
62. Analysis of dynamic texture and spatial spectral descriptors of dynamic contrast-enhanced brain magnetic resonance images for studying small vessel disease / J. Bernal, M. Valdés-Hernández, J. Escudero [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2020. – V. 66. – P. 240 – 247.
63. Annavarapu, R. Non-invasive imaging modalities to study neurodegenerative diseases of aging brain / R. Annavarapu, S. Kathi, V. Vadla // *Journal of Chemical Neuroanatomy*. – 2019. – V. 95. – P. 54 – 69.
64. Arterial Spin Labeling and Blood Oxygen Level-Dependent MRI Cerebrovascular Reactivity in Cerebrovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. P. Smeeing, J. Hendrikse, E. T. Petersen [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2016. – V. 42, N. 3-4. – P. 288-307.
65. Arterial Spin Labeling Perfusion of the Brain: Emerging Clinical Applications / S. Haller, G. Zaharchuk, D. Thomas [et al.] // *Radiology*. – 2016. – V. 281, N. 2. – P. 337 – 356.
66. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 1: technique and artifacts / A. R. Deibler, J. M. Pollock, R. A. Kraft [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2008. – V. 29. – P. 1228-1234.
67. ASL perfusion features and type of circle of Willis as imaging markers for cerebral hyperperfusion after carotid revascularization: a preliminary study / T. Lin, Z. Lai, Z. Zuo [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2019. – V. 29, N. 5. – P. 2651 – 2658.

68. Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES)-An introduction / F. Yavari, A. Jamil, M. Samani [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2018. – V. 85. P. 81 – 92.
69. Bestmann, S. Transcranial electrical stimulation / S. Bestmann, V. Walsh // *Current Biology*. – 2017. – V. 27, N. 23. – P. 1258 – 1262.
70. Blanco, P. Blood pressure gradients in cerebral arteries: a clue to pathogenesis of cerebral small vessel disease / P. Blanco, L. Müller, D. Spence // *Stroke and Vascular Neurology*. – 2017. – V. 2, N. 3. – P. 108 – 117.
71. Bolognini, N. Noninvasive brain stimulation of the parietal lobe for improving neurologic, neuropsychologic, and neuropsychiatric deficits / N. Bolognini, C. Miniussi // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2018. – V. 151. – P. 427 – 446.
72. Boukrina, O., Cerebral perfusion of the left reading network predicts recovery of reading in subacute to chronic stroke / O. Boukrina, A. M. Barrett, W. W. Graves // *Human Brain Mapping*. – 2019. – V. 40, N. 18. – P. 5301 – 5314.
73. Cerebral amyloid angiopathy: Review of clinico-radiological features and mimics / R. Sharma, S. Dearaugo, B. Infeld [et al.] // *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. – 2018. – V. 62, N. 4. – P. 451 – 463.
74. Cerebral Blood Flow by Using Pulsed Arterial Spin-Labeling in Elderly Subjects with White Matter Hyperintensities / A. J. Bastos-Leite, J. P. Kuijter, S. A. Rombouts [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2008. – V. 29, N. 7. – P. 1296– 1301.
75. Cerebral small vessel disease and risk of death, ischemic stroke, and cardiac complications in patients with atherosclerotic disease: the Second Manifestations of Arterial disease-Magnetic Resonance (SMART-MR) study / M. Conijn, R. Kloppenborg, A. Algra [et al.] // *Stroke*. – 2011. – V. 42, N. 11. – P. 3105 – 3109.
76. Cerebral small vessel disease in patients with spontaneous cerebellar hemorrhage / M. Pasi, A. Charidimou, G. Boulouis [et al.] // *Journal Neurology*. – 2019. – N. 1. – P. 1 – 6.

77. Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies / E. Cuadrado-Godia, P. Dwivedi, S. Sharma [et al.] // *Journal of Stroke*. – 2018. – V. 20, N. 3. – P. 302 – 320.
78. Changes of Cerebral Perfusion and Functional Brain Network Organization in Patients with Mild Cognitive Impairment / W. Lou, L. Shi, A. Wong [et al.] // *Journal of Alzheimers Disease*. – 2019. – V. 54, N. 1. – P. 397 – 409.
79. Chronic intracranial artery stenosis: Comparison of whole-brain arterial spin labeling with CT perfusion / B. Tian, Q. Liu, X. Wang [et al.] // *Clinical Imaging*. – 2018. – V. 52. – P. 252 – 259.
80. Cognitive profile in patients with a first-ever lacunar infarct with and without silent lacunes: a comparative study / L. Blanco-Rojas, A. Arboix, D. Canovas [et al.] // *BMC neurology*. – 2013. – V. 13. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/259348504> (дата обращения: 10.09.2020)
81. Comparative study of motor cortical excitability changes following anodal tDCS or high-frequency tRNS in relation to stimulation duration / J. Haeckert, C. Lasser, B. Pross [et al.] // *Physiological Reports*. – 2020. – V. 8, N. 19. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/345101246> (дата обращения: 10.09.2020)
82. Comparison of substantia nigra T1 hyperintensity in Parkinson's disease dementia, Alzheimer's disease and age-matched controls: volumetric analysis of neuromelanin imaging / W. J. Moon, J. Yu. Park, W. S. Yun [et al.] // *Korean Journal of Radiology*. – 2016. – V. 17, N. 5. – P. 633–640.
83. Comparison of transcranial electrical stimulation regimens for effects on inhibitory circuit activity in primary somatosensory cortex and tactile spatial discrimination performance / K. Saito, N. Otsuru, Y. Inukai [et al.] // *Behavioral Brain Research*. – 2019. – V. 16, N. 375. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/335284827> (дата обращения: 9.09.2020)
84. Cortical pattern of reduced perfusion in hearing loss revealed by ASL-MRI / S. Ponticorvo, R. Manara, J. Pfeuffer [et al.] // *Human Brain Mapping*. – 2019. – V. 40, N. 8. – P. 2475 – 2487.

85. Detre, J.A. Noninvasive MRI evaluation of cerebral blood flow in cerebrovascular disease / J. A. Detre, D. C. Alsop, L. R. Vives [et al.] // *Neurology*. – 1998. – V. 50. – P. 633 – 641.
86. Diagnostic utility of arterial spin labeling in identifying changes in brain perfusion in patients with carbon monoxide poisoning / H. Cebeci, M. S. Durmaz, S. Arslan [et al.] // *Clinical Imaging*. – 2020. – V. 64. – P. 92 – 96.
87. Differentiation between peritrigonal terminal zones and hypoxic-ischemic white matter injury on MRI / L. Liauwa, J. van der Grond, V. Sloof [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2008. – V. 65. – P. 395 – 401.
88. Does transcranial electrical stimulation enhance corticospinal excitability of the motor cortex in healthy individuals? A systematic review and meta-analysis / Th. Dissanayaka, M. Zoghi, M. Farrell [et al.] // *European Journal of Neuroscience*. – 2017. – V. 46, N. 4. – P. 1968 – 1990.
89. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: long-term follow-up MRI study / S. H. Lee, S. T. Lee, B. J. Kim [et al.] // *PLOS One*. – 2011. – V. 6. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/51737805> (дата обращения: 3.05.2019)
90. Dynamics of brain perfusion and cognitive performance in revascularization of carotid artery stenosis / J. Schröder, M. Heinze, M. Günther [et al.] // *Neuroimage: Clinical*. – 2019. – V. 22. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/331720180> (дата обращения: 10.09.2020)
91. Efficacy of tRNS and 140 Hz tACS on motor cortex excitability seemingly dependent on sensitivity to sham stimulation / V. Kortuem, N. E. Kadish, M. Siniatchkin, V. Moliadze // *Experimental Brain Research*. – 2019. – V. 237, N. 11. – P. 2885 – 2895.
92. Elster, A. D. MR contrast enhancement in brainstem and deep cerebral infarction / A. D. Elster // *American Journal of Neuroradiology*. – 1992. – V. 12. – P. 1127– 1132.
93. Endothelium and Oxidative Stress: The Pandora's Box of Cerebral (and Non-Only) Small Vessel Disease? / M. Maccarrone, L. Ulivi, N. Giannini [et al.] // *Current Molecular Medicine*. – 2017. – V. 17, N. 3. – P. 169 – 180.

94. Ferrer, I. Neuropathology of cerebrovascular diseases / I. Ferrer, N. Vidal // Handbook of Clinical Neurology. – 2017. – V. 145. – P. 79 – 114.
95. Fertoni, A. Transcranial Electrical Stimulation: What We Know and Do Not Know About Mechanisms / A. Fertoni, C. Miniussi // Neuroscientist. – 2017. – V. 23, N. 2. – P. 109 – 123.
96. Frequency offset corrected inversion (FOCI) pulses for use in localized spectroscopy / R. J. Ordidge, M. Wylezinska, J. W. Hugg [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 1996. – 36. – P. 562 – 566.
97. From Binswanger's disease to leukoaraiosis: What we have learned about subcortical vascular dementia / D. J. Libon, C. C. Price, K. Davis Garrett, T. Giovannetti // Journal of Clinical Neuropsychology. – 2004. – V. 18. – P. 83–100.
98. H₂(¹⁵O) PET validation of steady-state arterial spin tagging cerebral blood flow measurements in humans / F. Q. Ye, K. F. Berman, T. Ellmore [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2000. – V. 44. – P. 450–456.
99. Hachinski, V. Binswanger's disease: neither Binswanger's nor a disease. / V. Hachinski // The Journal of the Neurological Science. – 1991. – V. 103, N. 1. – P. 1.
100. Harris, A. D. Diffusion and perfusion MR imaging of acute ischemic stroke / A. D. Harris, S. B. Coutts, R. Frayne // Magnetic resonance imaging clinics of North America. – 2009. – V. 17. – P. 291–313.
101. Hernandez-Garcia, L., Recent progress in ASL / L. Hernandez-Garcia, A. Lahiri, J. Schollenberger // Neuroimage. – 2019. – V. 15, N. 187. – P. 3 – 16.
102. Hypoperfusion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease by arterial spin labeling MRI / A. T. Du, G. H. Jahng, S. Hayasaka et al. // Neurology. – 2006. – V. 67. – P. 1215 – 1220.
103. ICA-based denoising for ASL perfusion imaging / D. Carone, G. W. J. Harston, J. Garrard [et al.] // Neuroimage. – 2019. – V. 15, N. 200. – P. 363 – 372.
104. Imaging brain activity during natural vision using CASL perfusion fMRI / H. Rao, J. Wang, K. Tang [et al.] // Hum Brain Mapp. – 2007. – V.28. – P. 593–601.
105. Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation / A. Liu, M. Vöröslakos, G. Kronberg [et al.] // Nature Communications. – 2018. – V. 9,

N. 1. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/329324879> (дата обращения: 3.10.2020).

106. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability: the LADIS study: rationale, design and methodology / L. Pantoni, A. M. Basile, G. Pracucci [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2005. – V. 24. – P. 51 – 62.

107. Ischemic lacunar stroke in patients with and without potential mechanism other than small-artery disease / R. W. Baumgartner, C. Sidler, M. Mosso [et al.] // *Stroke*. – 2003. – V. 34. – P. 653 – 658.

108. Ismail, F.Y. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain / F. Y. Ismail, A. Fatemi, M. Johnston // *European Journal of Paediatric Neurology*. – 2017. – V. 21, N. 1. – P. 23 – 48.

109. Jaberzadeh, S. Anodal transcranial pulsed current stimulation: A novel technique to enhance corticospinal excitability / S. Jaberzadeh, A. Bastani, M. Zoghi // *Clinical Neurophysiology*. – 2014. – V. 125, N. 2. – P. 344 – 351.

110. Jahng, G. Perfusion Magnetic Resonance Imaging: a comprehensive update on principles and techniques / G. Jahng, K. Li // *Korean Journal of Radiology*. – 2014 Sep-Oct. – V. 15, N. 5. – P. 554–577.

111. Kim, S. G. Perfusion imaging by a flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional brain imaging / S. G. Kim, N. V. Tsekos // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 1997. – V. 37. – P. 425 – 435.

112. Lacunar Infarcts: Clinical and Risk Factors in 864 Patients / A. Arboix, M. Alsina, M. Caballero [et al.] // *Journal of Heart and Stroke*. – 2017. – V. 2, N. 3. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/323225125> (дата обращения: 11.10.2020).

113. Lin Arterial spin labeling perfusion MRI in pediatric arterial ischemic stroke: initial experiences / J. Chen, D. J. Licht, S. E. Smith [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2009. – V. 29. – P. 282 – 290.

114. Liu, M. Test-retest reliability of perfusion of the precentral cortex and precentral subcortical white matter on three-dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling /

M. Liu, Z. Chen, L. Ma // *Journal of Medical Internet Research*. – 2018. – V. 46, N. 9. – P. 3788 – 3795.

115. Methods to monitor accurate and consistent electrode placements in conventional transcranial electrical stimulation / A. Indahlastari, A. Albizu, N. Nissim [et al.] // *Brain Stimulation*. – 2019. – V. 12, N. 2. – P. 267 – 274.

116. Microangiopathy underlying mixed-location intracerebral hemorrhages/microbleeds: A PiB-PET study / H. H. Tsai, M. Pasi, L. K. Tsai [et al.] // *Neurology*. – 2019. – V. 92, N. 8. – P. 774 – 781.

117. Microbleeds on MRI are associated with microinfarcts on autopsy in cerebral amyloid angiopathy / A. Lauer, S. J. van Veluw, C. M. William [et al.] // *Neurology*. – 2016. – V. 87, N. 14. – P. 1488 – 1492.

118. Microvascular Brain Disease Progression and Risk of Stroke: The ARIC Study / S. Koton, A. L. C. Schneider, B. G. Windham [et al.] // *Stroke*. – 2020. – V. 51, N. 11. – P. 3264-3270.

119. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study / M. C. Kruit, M. A. van Buchem, L. J. Launer [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – V. 30, N. 2. – P. 129 – 136.

120. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength / R. N. Nandigam, A. Viswanathan, P. Delgado [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2009. – V. 30. – P. 338 – 343.

121. MRI in dementia / R. Schmidt, D. Havas, S. Ropele [et al.] // *Neurology: Clinical Practice*. – 2009. – V. 27. – P. 221 – 236

122. MRI phenotypes of the brain are related to future stroke and mortality in patients with manifest arterial disease: The SMART-MR study / M. Jaarsma-Coes, R. Ghaznawi, J. Hendrikse [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2020. – V. 40, N. 2. – P. 354-364.

123. Multifocal transcranial stimulation in chronic ischemic stroke: A phase 1/2a randomized trial / D. Chiu, D. McCane, J. Lee [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2020. – V. 29, N. 6. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/340773766> (дата обращения: 3.05.2020).
124. National institute of neurological disorders and stroke-Canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards / V. Hachinski, C. Ladecola, R. C. Petersen [et al.] // *Stroke*. – 2006. – V. 37. – P. 2220 – 2241.
125. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J. M. Wardlaw, E. E. Smith, G. J. Biessels [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2013. – V. 12. – P. 822–838.
126. Non-invasive Transcranial Electrical Stimulation in Movement Disorders / J. Ganguly, A. Murgai, S. Sharma [et al.] // *Frontiers in Neuroscience*. – 2020. – V. 5, N. 14. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/340952497> (дата обращения: 4.10.2020).
127. NOTCH3 is non-enzymatically fragmented in inherited cerebral small-vessel disease / K. Young, S. J. Lee, X. Zhang [et al.] // *Journal Biological Chemistry*. – 2020. – V. 295, N. 7 – P. 1960 – 1972.
128. Østergaard, L. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline / L. Østergaard, S. E. Thorbjørn, F. Moreton [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2016. – V. 36, N. 2. – P. 302 – 325.
129. Overview and Critical Appraisal of Arterial Spin Labelling Technique in Brain Perfusion Imaging / A. Alsaedi, D. Thomas, S. Bisdas, X. Golay // *Contrast Media Mol Imaging*. – 2018. – V. 8. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/325030834> (дата обращения: 13.10.2020)
130. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // *Lancet Neurology*. – 2010. – V.9, N. 7. – P. 689 – 701.
131. Paraskevas, G. Hereditary causes of ischemic cerebral small vessel disease / G. Paraskevas // *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*. – 2019. – V. 22. – P. 95-101.

132. Patel, B. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker / B. Patel, H. S. Markus // *Internationale Journal of Stroke*. – 2011. – V. 6, N. 1. – P. 47 – 59.
133. Perfusion abnormality on three-dimensional arterial spin labeling in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion / H. Uetani, M. Kitajima, T. Sugahara [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2020. – V. 408. – P. 116558.
134. Petersen, E. T. Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion MRI / E. T. Petersen, T. Lim, X. Golay [et al.] // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2006. – V. 55. – P. 219 – 232.
135. Petersen, E. T. Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques / E. T. Petersen, I. Zimine, Y. C. Ho [et al.] // *The British Journal of Radiology*. – 2006. – V. 79. – P. 688 – 701.
136. Phase of beta-frequency tACS over primary motor cortex modulates corticospinal excitability / L. Schilberg, T. Engelen, S. T. Oever [et al.] // *Cortex*. – 2018. – V. 103. – P. 142 – 152.
137. Physiological and psychological individual differences influence resting brain function measured by ASL perfusion / M. Kano, S. J. Coen, A.D. Farmer [et al.] // *Brain Structure and Function*. – 2014. – V. 219, N. 5. – P. 1673 – 1684.
138. Pollock, J. M. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications / J. M. Pollock, H. Tan, R. A. Kraft [et al.] // *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. – 2009. – V. 17. – P. 315 – 338.
139. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study / F. E. de Leeuw, J. C. de Groot, E. Achten [et al.] // *Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2001. – V. 70. – P. 9–14.
140. Quantitative MR imaging R2 relaxometry in elderly participants reporting memory loss / M. J. House, T. G. St Pierre, J. K. Foster [et al.] // *American Journal of neuroradiology*. – 2006 Feb. – V. 27, N. 2. – P. 430–439.

141. Quantitative MRI provides markers of intra-, inter-regional, and age-related differences in young adult cortical microstructure / D. Carey, F. Caprini, M. Allen [et al.] // *Neuroimage*. – 2018. – V. 182. – P. 429–440.
142. Rajji, T. Transcranial Magnetic and Electrical Stimulation in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Review of Randomized Controlled Trials // T. Rajji // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2019. – V. 106, N. 4. – P. 776 – 780.
143. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia / D. C. Alsop, J. A. Detre, X. Golay [et al.] // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2015. – V. 73, N. 1. – P. 102–116.
144. Regional Cerebrovascular Reactivity and Cognitive Performance in Healthy Aging / S. J. Catchlove, T. B. Parrish, Yu. Chen [et al.] // *Journal of Experimental Neuroscience*. – 2018. – V. 12. – P. 1–11.
145. Renard, D. Cerebral microbleeds: a magnetic resonance imaging review of common and less common causes / D. Renard // *European Journal of Neurology*. – 2018. – V. 25, N. 3. – P. 441 – 450.
146. Renard, D. Infratentorial Cerebral Microbleeds in Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy / D. Renard, L. Tatu, E. Thouvenot // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2018. – V. 27, N. 9. – P. 2534 – 2537.
147. Reorganisation of cerebral circuits in human ischemic brain disease / R. Seitz, C. Bütefisch, R. Kleiser, V. Hömberg // *Restorative Neurology and Neuroscience*. – 2004. – V. 22, N. (3-5). – P. 207 – 229.
148. Reproducibility and repeatability of MR fingerprinting relaxometry in the human brain / G. Kördörfer, R. Kirsch, K. Liu [et al.] // *Radiology*. – 2019. – V. 292, N2. – P. 429–437.
149. Reversal of endothelial dysfunction reduces white matter vulnerability in cerebral small vessel disease in rats / R. M. Rajani, S. Quick, S. R. Ruigrok [et al.] // *Science translational medicine*. – 2018. – V. 10, N. 448. – P. 1 – 12.

150. Rockwood, K. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment / K. Rockwood, C. Wentzel, V. Hachinski [et al.] // *Neurology*. – 2000. – V. 54. – P. 447 – 452.
151. Rosenberg, G.A. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia / G. A. Rosenberg // *Clinical Science*. – 2017. – V. 131, N. 6. – P. 425 – 437.
152. Rothwell, J. Transcranial brain stimulation: Past and future / J. Rothwell // *Brain and Neurosciences Advances*. – 2018. – V. 2. – P. 1 – 4.
153. Sham transcranial electrical stimulation and its effects on corticospinal excitability: a systematic review and meta-analysis / Th. Dissanayaka, M. Zoghi, M. Farrell [et al.] // *Review of Neuroscience*. – 2018. – V. 29, N. 2. – P. 223 – 232.
154. Simultaneous T1 and T2 brain relaxometry in asymptomatic volunteers using magnetic resonance fingerprinting / C. Badve, A. Yu, M. Rogers [et al.] // *Tomography*. – 2015. – V. 1, N. 2. – P. 136–144.
155. Single-shot T1 mapping of the corpus callosum: a rapid characterization of fiber bundle anatomy / S. Hofer, X. Wang, V. Roeloffs, J. Frahm [et al.] // *Frontiers in Neuroanatomy*. – 2015. – V. 9. – P. 57.
156. Smith, E. E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI / E. E. Smith, A. E. Beaudin // *Current opinion in neurology*. – 2018. – V. 31, N. 1. – P. 36–43.
157. Solomons, C. D. A review of transcranial electrical stimulation methods in stroke rehabilitation / C. D. Solomons, V. Shanmugasundaram // *Neurology India*. – 2019. – V. 67. – P. 417 – 23.
158. Synthetic MRI for clinical neuroimaging: results of the magnetic resonance image compilation (MAGiC) prospective, multicenter, multireader trial / L. N. Tanenbaum, A. J. Tsiouris, A. N. Johnson [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2017. – V. 38, N. 6. – P. 1103–1110.
159. T2 relaxometry improves detection of non-sclerotic epileptogenic hippocampus / S. Sato, M. Iwasaki, H. Suzuki [et al.] // *Epilepsy Research*. – 2016. – V. 126. – P. 1–9.

160. T2 relaxometry using 3,0 tesla magnetic resonance imaging of the brain in early- and late-onset restless legs syndrome / H. J. Moon, Yu. Chang, Yu. S. Lee [et al.] // *Journal of clinical neurology*. – 2014. – V. 10, N. 3. – P. 197–202.
161. Thalamic paramagnetic iron by T2* relaxometry correlates with severity of multiple sclerosis / E. Baranovicova, E. Kantorova, D. Kalenska [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 2017. – V. 31, N. 4. – P. 301–305.
162. The Effects of 1 mA tACS and tRNS on Children/Adolescents and Adults: Investigating Age and Sensitivity to Sham Stimulation / M. Splittgerber, J. H. Suwelack, N. E. Kadish, V. Moliadze // *Neural Plasticity*. – 2020. – V. 13. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/343654728> (дата обращения: 13.10. 2020).
163. The effects of transcranial direct current stimulation on short-interval intracortical inhibition and intracortical facilitation: a systematic review and meta-analysis / M. Biabani, M. Aminitehrani, M. Zoghi [et al.] // *Review of Neuroscience*. – 2018. – V. 29, N. 1. – P. 99 – 114.
164. The influence of body temperature on tissue stiffness, blood perfusion, and water diffusion in the mouse brain / G. Bertalan, P. Boehm-Sturm, S. Schreyer [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2019. – V. 15, N. 96. – P. 412 – 420.
165. Transcranial electrical and magnetic stimulation (tES and TMS) for addiction medicine: A consensus paper on the present state of the science and the road ahead / H. Ekhtiari, H. Tavakoli, G. Addolorato [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2019. – V. 104. – P. 118 – 140.
166. Transcranial electrical stimulation nomenclature / M. Bikson, Z. Esmaeilpour, D. Adair [et al.] // *Brain Stimulation*. – 2019. – V. 12, N. 6. – P. 1349 – 1366.
167. Using non-invasive transcranial stimulation to improve motor and cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis / A. Goodwill, J. Lum, A. Hendy [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – V. 7, N. 1. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/320770526> (дата обращения: 22.10.2020)
168. Using perfusion fMRI to measure continuous changes in neural activity with learning / I. R. Olson, H. Rao, K. S. Moore [et al.] // *Brain Cogn*. – 2006. – V. 60. – P. 262–271.

169. Van Gelderen, P. Pitfalls of MRI measurement of white matter perfusion based on arterial spin labeling / P. van Gelderen, J. A. de Zwart, J. H. Duyn // *Magn. Reson Med.* – 2008. – V. 59. – P. 788–795
170. Variability of physiological brain perfusion in healthy subjects - A systematic review of modifiers. Considerations for multi-center ASL studies / P. Clement, H. Mutsaerts, L. Václavů [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* – 2018. – V. 38, N. 9. – P. 1418–1437.
171. Very selective suppression pulses for clinical MRSI studies of brain and prostate cancer / T. K. Tran, D. B. Vigneron, N. Sailasuta [et al.] // *Magnetic Resonance in Medicine.* – 2000. – V. 43. – P. 23–33.
172. Wardlaw, J. M. Mechanisms underlying sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / J. M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet Neurology.* – 2013. – V. 12, N. 5. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/236250853> (дата обращения: 13.12.2019)
173. Wardlaw, J. M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications / J. M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet Neurology.* – 2019. – V. 18, N. 7. – P. 684–696.
174. Wardlaw, J. M. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study / J. M. Wardlaw // *Alzheimer's & Dementia.* – 2017. – V. 13, N. 6. – P. 634–643.
175. Williamson, P. C. Quantitative electroencephalographic correlates of cognitive decline in normal elderly subjects / P. C. Williamson, H. Merskey, S. Momson // *Archives of Neurology.* – 1990. – V. 47. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/20913687> (дата обращения 15.10.2019)
176. Wolf, R. L. Clinical neuroimaging using arterial spin labeled perfusion magnetic resonance imaging / R. L. Wolf, J. A. Detre // *Neurotherapeutics.* – 2007. – V. 4. – P. 346–359.
177. Workman, C. Tolerability and Blinding of Transcranial Direct Current Stimulation in People with Parkinson's Disease: A Critical Review / C. Workman, A. Fietsam, T. Rudroff // *Brain Sciences.* – 2020. – V.10, N. 7. – P. 467.

178. Yavari, F. Transcranial Electric Stimulation for Precision Medicine: A Spatiomechanistic Framework / F. Yavari, M. Nitsche, H. Ekhtiari // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2017. – V. 11. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/316077392> (дата обращения: 13.11.2019)
179. Ye, Q. Contribution of diffusion, perfusion and functional MRI to the disconnection hypothesis in subcortical vascular cognitive impairment / Q. Ye, F. Bai // *Stroke Vascular Neurology*. – 2018. – V. 3, N.3. – P. 131 – 139.