

Поверхностная морфометрия коры полушарий большого мозга при когнитивных нарушениях разной степени тяжести у пациентов с возраст-зависимой церебральной микроангиопатией

Е.И. Кремнева, Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, В.В. Трубицына, З.Ш. Гаджиева, А.Г. Макарова, М.М. Цыпуштанова, М.В. Кротенкова
Научный центр неврологии, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Анализ структурных магнитно-резонансных изображений играет ключевую роль в оценке основного субстрата когнитивных расстройств при спорадической возрастзависимой церебральной микроангиопатии, обуславливающей до 45% всех случаев деменции. Разнообразие результатов применения магнитно-резонансной морфометрии при церебральной микроангиопатии требует расширенных исследований и сопоставления с клиническими данными.

Цель исследования — оценка особенностей атрофии головного мозга при когнитивных нарушениях у пациентов с церебральной микроангиопатией методом поверхностной морфометрии.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование с оценкой пациентов с церебральной микроангиопатией и когнитивными расстройствами различной степени тяжести (субъективные, умеренные и деменция) и группы добровольцев, сопоставимой по полу и возрасту. Оценка включала анализ признаков церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии с расчётом общего индекса церебральной микроангиопатии и обработкой T1prg-изображений методом поверхностной морфометрии с общей и региональной количественной оценкой головного мозга, включая толщину коры полушарий большого мозга.

Результаты. В основную группу вошли 173 пациента с церебральной микроангиопатией, в группу контроля — 47 здоровых добровольцев. По мере нарастания выраженности структурных изменений головного мозга и тяжести когнитивных расстройств отмечалось достоверное ($p < 0,05$) уменьшение толщины коры отдельных регионов по схожему паттерну, а именно: поясных извилин, преимущественно задних их отделов; медиальных и средних отделов лобных долей; различных участков коры островка; височно-теменных областей (особенно надкраевых извилин). Объём самого головного мозга (общий объём, объём серого и белого вещества) при церебральной микроангиопатии имел значимые различия только с контролем, но не между группами пациентов с разной тяжестью когнитивных расстройств. Объём гиперинтенсивного белого вещества значимо различался между группами с деменцией и умеренными когнитивными расстройствами, деменцией и субъективными когнитивными расстройствами ($p < 0,0001$).

Заключение. Полученные в ходе исследования данные подтверждают вторичный/смешанный характер атрофии при церебральной микроангиопатии. Большое разнообразие регионов со значимым истончением коры ограничивает

уточнение прогрессирования когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии по их атрофии. Это позволяет использовать количественное измерение коры только как вспомогательный метод при оценке прогнозирования течения церебральной микроангиопатии.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия; поверхностная морфометрия; когнитивные нарушения; атрофия; магнитно-резонансная томография.

Как цитировать:

Кремнева Е.И., Добрынина Л.А., Шамтиева К.В., Трубицына В.В., Гаджиева З.Ш., Макарова А.Г., Цыпуштанова М.М., Кротенкова М.В. Поверхностная морфометрия коры полушарий большого мозга при когнитивных нарушениях разной степени тяжести у пациентов с возрастзависимой церебральной микроангиопатией // Digital Diagnostics. 2024. Т. 5, № 3. С. XX-XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD631162>

Рукопись получена: 26.04.2024 Рукопись одобрена: 19.06.2024 Опубликовано: 02.09.2024

Cortical surface-based morphometry in cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease

Elena I. Kremneva, Larisa A. Dobrynina, Kamila V. Shamtieva, Victoria V. Trubitsyna, Zukhra Sh. Gadzhieva, Angelina G. Makarova, Maria M. Tsypushtanova, Marina V. Krotenkova
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Analysis of structural magnetic resonance images plays a key role in assessing the underlying substrate of cognitive impairment in sporadic age-related cerebral small vessel disease, leading to up to 45% of all cases of dementia. The variety of magnetic resonance morphometry results in cerebral small vessel disease requires extensive research and comparisons with clinical data.

AIM: To assess the characteristics of brain atrophy in cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease using surface-based morphometry.

MATERIALS AND METHODS: A prospective study was conducted assessing patients with cerebral small vessel disease and cognitive impairment of varying severity (subjective, moderate and dementia) and a group of volunteers matched by gender and age. Magnetic resonance imaging was performed with subsequent analysis of magnetic resonance imaging signs of cerebral small vessel disease and calculation of the general cerebral small vessel disease index and processing of T1mpr images using the surface-based morphometry method with general and regional quantitative assessment of the brain, including the thickness of the cerebral cortex.

RESULTS: The main group with cerebral small vessel disease consisted of 173 patients, the control group included 47 healthy volunteers. As the severity of structural changes in the brain and the severity of cognitive impairment increased, there was a significant ($p < 0.05$) decrease in the thickness of the cortex of certain regions according to a similar pattern: the cingulate gyri, mainly their posterior sections; medial and middle sections of the frontal lobes, various parts of the insular cortex, temporo-parietal areas (especially the supramarginal gyri). The volume of the brain itself (total volume, gray and white matter)

in cerebral small vessel disease had significant differences only with controls, but not between groups of patients with different severity of cognitive impairment. The volume of white matter hyperintensities was significantly different between the groups with dementia and moderate cognitive impairment, dementia and subjective cognitive impairment ($p < 0.0001$).

CONCLUSION: The data obtained during the study confirm the secondary/mixed nature of atrophy in cerebral small vessel disease. The wide variety of regions with significant thinning of the cortex limits the specification of the progression of cognitive impairment in cerebral small vessel disease based on their atrophy. This allows the quantitative measurement of the cortex to be used only as an auxiliary method in assessing the prediction of cerebral small vessel disease progression.

Keywords: cerebral small vessel disease; surface-based morphometry; cognitive impairment; atrophy; magnetic resonance imaging.

To cite this article:

Kremneva EI, Dobrynina LA, Shamtieva KV, Trubitsyna VV, Gadzhieva ZSh, Makarova AG, Tsyushtanova MM, Krotenkova MV. Cortical surface-based morphometry in cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease. *Digital Diagnostics*. 2024;5(3):XX-XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD631162>

Submitted: 26.04.2024 Accepted: 19.06.2024 Published: 02.09.2024

СПИСОК АББРЕВИАТУР И СОКРАЩЕНИЙ

MPT — магнитно-резонансная томография

FWE (family-wise error) — ошибка первого рода

MPR (Multi-Planar Reconstruction) — мультипланарная реконструкция

MP-RAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo Imaging) — быстрое получение данных с намагничиванием с помощью градиентного эха

MP2RAGE (Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes) — подготовленная с помощью 3D-намагничивания (2) последовательность быстрого градиентного эха

STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) — стандарты описания сосудистых изменений при нейровизуализации

ROI (region of interest) — область интереса

ОБОСНОВАНИЕ

Возрастзависимая церебральная микроангиопатия — комплекс нейровизуализационно-морфологических и ассоциированных с ними клинических проявлений, обусловленных поражением мелких (диаметром до 500 мкм) церебральных сосудов [1]. Данное заболевание играет важную роль в развитии деменции (до 45% новых регистрируемых случаев деменции ежегодно), инвалидизации и смертности пациентов (до 20–25% всех инсультов) [2]. При этом сохраняются пробелы в понимании механизмов развития и прогрессирования церебральной микроангиопатии, что и обуславливает рост интереса к ней, особенно в сфере нейровизуализации, поскольку технический прогресс и широкая распространённость магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет изучать структурные и функциональные аспекты изменений головного мозга при церебральной микроангиопатии *in vivo*.

Большинство МРТ-исследований церебральной микроангиопатии посвящено изучению таких её проявлений, как гиперинтенсивность белого вещества, малые недавние инфаркты и лакуны, микрокровоизлияния, периваскулярные пространства [3], и меньше внимания уделяется атрофии вещества головного мозга. В контексте рассматриваемой сосудистой патологии предполагается, что атрофия и истончение коры развиваются вследствие гибели нейронов, разряжения и уменьшения в объёме белого вещества на фоне артериолосклероза, венозного коллагеноза с развитием вторичных дегенеративных изменений [4]. Допускается также, что атрофия коры у пациентов с церебральной микроангиопатией может являться следствием её первичного повреждения при развитии микроинфарктов с последующей валлеровской дегенерацией аксонов и демиелинизацией [5]. Наиболее же вероятно, что для большинства случаев церебральной микроангиопатии оба процесса первичного и вторичного поражения коры сосуществуют [6].

Анализ структурных МРТ-изображений играет ключевую роль в оценке основного субстрата когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии, и в частности деменции. Качественная оценка атрофии по степени расширения ликворных пространств и вентрикулокраниальным индексам субъективна, тогда как количественные методы — волюмометрия и морфометрия — позволяют получать точные оператор-независимые значения. При этом оцениваются как общий объём мозга, серого и белого вещества, так и изменения отдельных регионов и структур.

Феномен общей атрофии мозга при церебральной микроангиопатии может быть использован как маркер прогрессирования заболевания и ухудшения когнитивных функций [7] даже при учёте естественных возрастных изменений [8]. Для оценки региональных изменений часто используется метод морфометрии, под которым в нейровизуализации в настоящее время понимается количественная оценка серого вещества головного мозга (с возможностью анализа отдельных извилин/ядер и их сегментов) при помощи автоматических методов обработки изотропных T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) высокого разрешения (стандартный размер вокселя — 1×1×1 мм, режимы типа MPR, MP-RAGE, MP2RAGE) и двух наиболее распространённых методов — повоксельной морфометрии (voxel-based morphometry) [9] и поверхностной морфометрии (surface-based morphometry) [10]. Метод повоксельной морфометрии направлен на оценку объёма серого вещества (как коры, так и подкорковых структур), однако большинство программ, работающих с повоксельной морфометрией, рассчитаны и на выделение объёмов

белого вещества и цереброспинальной жидкости. Метод поверхностной морфометрии направлен на выделение и оценку поверхности коры, в частности её объём, толщину, площадь и прочие количественные параметры [11].

В исследованиях церебральной микроангиопатии фигурирует довольно большое число разных областей, атрофия которых, по данным методов морфометрии, коррелирует с тяжестью когнитивных расстройств: кора лобных и височных долей [7]; затылочные доли и гиппокампы; нижние теменные дольки; левая прецентральная извилина и правая нижняя лобная извилина [12]; левая верхняя теменная долька и левый островок [13]; передние отделы поясной извилины справа; правый клин; островок билатерально и правая средняя височная извилина [14].

Разнообразие результатов применения МР-морфометрии при церебральной микроангиопатии с учётом особенностей самого метода требует дальнейших исследований и сопоставления с клиническими данными. Перспективным представляется поиск регионов коры, наиболее тесно связанных с общей тяжестью поражения головного мозга при церебральной микроангиопатии, а также с характерными для данного заболевания когнитивными расстройствами в плане дифференциальной диагностики с нейродегенеративными и смешанными формами деменции.

Цель исследования — оценка особенностей атрофии головного мозга при когнитивных нарушениях у пациентов со спорадической возрастзависимой церебральной микроангиопатией с помощью метода поверхностной морфометрии, как более аккуратного для группового анализа по сравнению с методом повоксельной морфометрии в условиях выраженной атрофии [15].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено экспериментальное одноцентровое одномоментное выборочное контролируемое исследование.

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

Критерии включения (основная группа): возраст от 46 до 75 лет; изменения на МРТ, соответствующие признакам STRIVE для церебральной микроангиопатии [3]; когнитивные жалобы (снижение памяти, концентрации, внимания и др.).

Критерии невключения (основная группа): выраженное снижение когнитивных функций, которое затрудняет участие в исследовании и/или их развитие вследствие болезни Альцгеймера; прочие причины церебральной микроангиопатии (воспалительные, токсические, тромбофилические, системные, генетические); тяжёлая мигрень в анамнезе; другая причина инсульта и сопутствующая патология головного мозга, кроме церебральной микроангиопатии, а также атеросклеротическое поражение экстра- или интракраниальных артерий со стенозом >50%; супратенториальные инфаркты >15 мм в диаметре; тяжёлая соматическая патология; противопоказания для проведения МРТ-исследования.

Критерии включения (группа контроля): здоровые добровольцы без патологии головного мозга по данным клинического и нейровизуализационного обследований, без тяжёлой соматической патологии и с отсутствием противопоказаний для проведения МРТ.

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

Исследование проведено в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН, Москва) на базе отдела лучевой диагностики и 3-го неврологического отделения.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в период с 2016 по 2022 год.

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Клиническое обследование всех участников включало сбор анамнеза, оценку основных клинических сосудистых факторов риска, общий осмотр и оценку соматического, неврологического и когнитивного статуса. Тяжесть когнитивных расстройств определяли при помощи Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCa) с учётом независимости в повседневной жизни, с выделением групп пациентов с субъективными когнитивными расстройствами: когнитивные жалобы (MoCA ≥ 26); умеренные когнитивные расстройства (MoCA < 26 ; независимость в повседневной жизни); деменция (MoCA < 26 , утрата независимости в повседневной жизни).

МРТ головного мозга проводилась на томографе с величиной магнитной индукции 3 Тесла Siemens Magnetom Verio (Siemens AG, Erlangen, Германия) на 8-канальной головной катушке. Протокол сканирования включал режимы T2-ВИ (аксиальная плоскость, толщина среза 5 мм), 3D-T2FLAIR (сагиттальная плоскость, толщина среза 1 мм), SWI (аксиальная плоскость, толщина 1,2 мм), диффузионно-взвешенные изображения (аксиальная плоскость, толщина среза 5 мм) для оценки основных признаков структурного поражения мозга при церебральной микроангиопатии, а также режим 3D T1-градиентное эхо (T1 MPR) в сагиттальной плоскости с толщиной 1 мм для проведения последующей морфометрии (основные параметры режима: TR — 1900 мс, TE — 2,47 мс, 176 срезов, поле обзора 250×250 мм, матрица 256×246 пикселей).

У всех пациентов проводилась качественная оценка МРТ-признаков церебральной микроангиопатии по данным стандартной МРТ головного мозга по критериям STRIVE [3] в программе для работы с медицинскими изображениями eFilm Workstation 4.2.2 (IBM Watson Health, США) с последующим расчётом общего индекса церебральной микроангиопатии по суммарному наличию следующих признаков [16]: гиперинтенсивность белого вещества степени Fazekas 2 или 3 (Fazekas), наличие 1 или более микрокровоизлияний, наличие 1 или более лакун, наличие периваскулярных пространств в подкорковых структурах диаметром от 2 мм и больше. Таким образом, общий индекс церебральной микроангиопатии имел четырёхбалльную градацию, где 0 — отсутствие указанных параметров признаков, 4 — наличие всех четырёх признаков с указанными параметрами.

Для получения данных волюмометрии и морфометрии исходные данные обследуемых (3D T1-ВИ) проходили предобработку с применением программы CAT12 [17] на базе пакета SPM12. Первый шаг включал сегментацию (разделение) исходных 3D T1-ВИ на серое, белое вещество и цереброспинальную жидкость, а также выделение сетки поверхности полушарий большого мозга (surface mesh) с созданием файлов поверхности головного мозга с оценкой толщины коры. Для каждого субъекта формировался отчёт с указанием объёмов каждого из компарментов (отдельно — для гиперинтенсивности белого вещества), а также интракраниального объёма, по которому в дальнейшем происходило нормирование указанных объёмов для предотвращения влияния межполовых различий (волюмометрия основных интракраниальных компонентов). Затем полученные поверхности корегистрировались с шаблоном FreeSurfer FsAverage template

(<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsAverage>) с дальнейшим сглаживанием при помощи кернеля с ядром $15 \times 15 \times 15$ мм для группового анализа с оценкой изменений толщины коры. Кроме того, в процессе получения файлов поверхности полушарий большого мозга автоматически проводился ROI-анализ с вычислением толщины коры отдельных областей полушарий большого мозга по Desikan-Killiany-40 атласу [18]. Результаты поверхностной морфометрии были представлены в программе CAT12 в виде 3D-реконструкций поверхности головного мозга, где цветной шкалой кодировались зоны статистически значимых различий толщины коры между группами сравнения (анализ FWE при $p < 0,05$ с поправкой на множественные сравнения). Для расчёта объёмов гиперинтенсивности белого вещества и боковых желудочков использовали файлы гиперинтенсивности белого вещества и цереброспинальной жидкости, полученные на первом шаге препроцессинга, с последующей ручной коррекцией гиперинтенсивности белого вещества и выделением боковых желудочков в программе ITKSnap.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 2-4/16 от 17.02.2016) с получением информированного согласия от всех обследуемых.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистические расчёты для показателей волнометрии и областей интереса (ROI) проводились в программе SPSS Statistics 26.0 (IBM). Применялись двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Проверка гипотезы о нормальности распределения признаков производилась с использованием критериев Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова, а также при помощи построения и оценки частотных гистограмм. Учитывая объём выборки, предпочтение отдавалось параметрическим методам. Количественные показатели с нормальным типом распределения сравнивали при помощи t-критерия Стьюдента или одномерного дисперсионного анализа с последующим внутригрупповым анализом по методу Бонферрони; с отличным от нормального распределения — при помощи критерия Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса с последующим внутригрупповым анализом по методу Манна–Уитни. Для оценки предсказательных возможностей ряда показателей в развитии ожидаемых исходов применялась бинарная логистическая регрессия с последующим ROC-анализом (receiver operator characteristic) и определением площади под кривой (area under the curve, AUC), оптимального порога и его чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ОБЪЕКТЫ (УЧАСТНИКИ) ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу составили 173 пациента с церебральной микроангиопатией (средний возраст $60,5 \pm 7,5$ года; 54% женщин) и когнитивными расстройствами различной степени тяжести: с субъективными когнитивными расстройствами — 54 человека, умеренными когнитивными расстройствами — 78, деменцией — 41. Группу контроля составили 47 здоровых добровольцев (средний возраст $56,8 \pm 6$ лет; 66% женщин).

Группы значительно не отличались по полу ($p=0,07$) и возрасту ($p=0,06$), в обеих группах преобладали женщины (66% и 54% соответственно). По степени выраженности гиперинтенсивности белого вещества у пациентов основной группы

отмечались изменения стадии Фазекас 1 в 19 случаях, Фазекас 2 — в 45, Фазекас 3 — в 109.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Волюмометрия интракраниальных компонентов мозга в группах церебральной микроангиопатии и контроля

Сопоставительный анализ по основным интракраниальным волюмометрическим показателям для групп с церебральной микроангиопатией и контроля показал значимые различия по всем параметрам ($p < 0,05$) с уменьшением объема головного мозга и его составляющих — серого и белого вещества — в группе церебральной микроангиопатии ($p < 0,0001$) и викарным расширением ликворных пространств ($p < 0,0001$); табл. 1.

Проводилось сопоставление основных интракраниальных объемных характеристик между группами пациентов с разной тяжестью когнитивных расстройств. Только показатели цереброспинальной жидкости — объем боковых желудочков и всей цереброспинальной жидкости — имели значимые ($p < 0,0001$) различия между группами пациентов с деменцией и субъективными когнитивными расстройствами в виде больших значений при деменции. Объем самого головного мозга (общий объем, серое и белое вещество) при церебральной микроангиопатии имел значимые различия только с контролем, но не между группами пациентов с разной тяжестью когнитивных расстройств. Объем гиперинтенсивности белого вещества значимо различался между группами пациентов с деменцией и умеренными когнитивными расстройствами, деменцией и субъективными когнитивными расстройствами ($p < 0,0001$).

Толщина коры мозга и тяжесть структурного поражения мозга при церебральной микроангиопатии

При попарном сравнении изображений групп с разной выраженностью гиперинтенсивности белого вещества значимых (FWE, $p_{\text{corr}} < 0,05$) различий в толщине коры между пациентами группы Фазекас 1 и контролем не было, в группе Фазекас 2 максимально выраженные изменения по сравнению с группой контроля отмечались в центрально-передних и центрально-задних отделах правой поясной извилины (рис. 1). Максимальная разница в толщине коры для групп Фазекас 2 и Фазекас 3 отмечалась в области средних лобных извилин и височно-теменных областях, а также в задних отделах поясных извилин и медиальных отделах лобных долей. Прогрессирование гиперинтенсивности белого вещества до стадии Фазекас 3 по сравнению с группой контроля характеризовалось изменением в более обширных регионах коры (см. рис. 1). Максимальные изменения отмечались в тех же регионах, что и при сравнении групп Фазекас 2 и Фазекас 3 между собой — в области средних лобных извилин и височно-теменных областях, а также в задних отделах поясных извилин и медиальных отделах лобных долей.

Результаты цифровых измерений толщины отдельных областей коры полушарий большого мозга (ROI-анализ) были проанализированы методом бинарной логистической регрессии для определения наиболее соответствующих общему бремени церебральной микроангиопатии, где за 1 было принято 4 балла, за 0 — все остальные градации (табл. 2). Уменьшение коры нескольких отделов лобных долей, клина, перешейка поясной извилины справа, парацентральной дольки слева показали наиболее тесную связь с общим баллом церебральной микроангиопатии.

Толщина коры полушарий большого мозга в зависимости от тяжести когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии

При оценке различий в толщине отдельных зон коры между группой контроля и пациентами с когнитивными расстройствами паттерн различий для групп

контроль—умеренные когнитивные расстройства и контроль—деменция включал преимущественно медиальную лобную кору, задние отделы поясных извилин, а также средние лобные извилины и височно-теменные области; значимые отличия для групп контроль—субъективные когнитивные расстройства касались пре- и постцентральных извилин, поясной извилины, отдельных регионов лобных долей ($p < 0,05$); рис. 2.

При сопоставлении показателей внутри группы пациентов с церебральной микроангиопатией с разной тяжестью когнитивных расстройств отмечалось большее количество зон с достоверным отличием по толщине коры между всеми группами. Наиболее значимыми зонами, отличающими группы пациентов с деменцией и умеренными когнитивными расстройствами, была кора задних отделов поясных извилин и надкраевая извилина слева (см. рис. 2), пациентов с умеренными и субъективными когнитивными расстройствами — надкраевые извилины, пациентов с субъективными когнитивными расстройствами и группы контроля — задние отделы правой поясной извилины. Различия в толщине коры между группами пациентов с деменцией и субъективными когнитивными расстройствами ($p < 0,0001$) имели большое число зон в обоих полушариях (верхние, средние и нижние лобные извилины, клин, предклинье, нижние и верхние теменные дольки, задние отделы поясной извилины, парагиппокампы, средние височные извилины, парацентральные дольки, надкраевые извилины, островок; медиальная орбитофронтальная кора справа, постцентральная извилина слева).

Для выделения областей коры, атрофия которых наиболее значима для тяжести когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии, результаты ROI-анализа были проанализированы методом бинарной логистической регрессии, где за 1 было принято развитие деменции, с последующим ROC-анализом. Лучшие характеристики показали области перешейка поясной извилины слева (AUC 0,826, доверительный интервал 0,8–0,9; пороговое значение 2,23 мм; чувствительность 73%, специфичность 85%) и надкраевой извилины слева (AUC 0,778, доверительный интервал 0,7–0,9; пороговое значение 2,26 мм; чувствительность 77%, специфичность 73%), что соответствует хорошей предсказательной способности толщины коры в данных областях в прогнозировании развития деменции при церебральной микроангиопатии.

ОБСУЖДЕНИЕ

РЕЗЮМЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашей работе проанализирована толщина коры полушарий большого мозга у пациентов с возрастзависимой церебральной микроангиопатией и когнитивными расстройствами различной степени тяжести методом поверхностной морфометрии. Показано, что по мере нарастания выраженности структурных изменений головного мозга и тяжести когнитивных расстройств уменьшается толщина коры отдельных регионов по схожему паттерну (поясные извилины, преимущественно задние их отделы; медиальные и средние отделы лобных долей; различные участки коры островка; височно-теменные области, особенно надкраевые извилины).

ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявленный в ходе исследования паттерн атрофии коры при церебральной микроангиопатии согласуется с данными предыдущих морфометрических исследований [12–14, 19]. В частности, Е.Е. Smith и соавт. [19] показали, что для ранних стадий церебральной микроангиопатии характерно вовлечение таких

регионов, как верхние и нижние лобные извилины, задние отделы верхних и средних височных извилин, надкраевые извилины и нижние теменные дольки, причём объём их вовлечения увеличивается с возрастом. В нашем исследовании все эти регионы в той или иной мере показали значимые различия между подгруппами основной группы, при этом возможное влияние возрастных изменений нивелируется сравнением подгрупп с разной тяжестью когнитивных расстройств, сопоставимых по возрасту.

Нужно отметить, что изменения отдельных указанных регионов не являются специфичными именно для церебральной микроангиопатии, и имеют место в той или иной степени при других возрастзависимых заболеваниях, несмотря на хорошие показатели чувствительности и специфичности проведённого нами ROC-анализа. Однако изменения указанных регионов в совокупности хорошо соотносятся как с полученными нами данными при измерении другими методами МРТ, так и с клинической картиной, что подчёркивает паттерн структурно-функционального поражения головного мозга при церебральной микроангиопатии [20, 21]. Так, уменьшение толщины коры средних и задних отделов поясных извилин по мере прогрессирования когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии отмечается и при повоксельной МР-морфометрии с измерением объёмов коры соответствующих регионов [20], а метод диффузионной МРТ с оценкой показателей микроструктурных изменений белого вещества по данным различных моделей показал наибольшие изменения также в средних отделах поясной извилины справа [21]. Поясная извилина активно вовлечена в регуляцию памяти, эмоционального поведения, управляющих функций мозга [22]. Так, изменение толщины её коры и региональной гомогенности при функциональной МРТ покоя (ReHo) связано с ухудшением запоминания [14]. Наряду с медиальными отделами лобных долей, также показавших значимые изменения по мере прогрессирования церебральной микроангиопатии и её клинических проявлений, поясные извилины участвуют в осуществлении управляющих функций мозга, которые страдают при церебральной микроангиопатии [23]. В целом же, с позиции функциональной нейрорадиологии и нейропсихологии, передние отделы островка и поясной извилин составляют функциональную сеть выявления значимости (salience network), связанной с оценкой новых и значимых стимулов; структуры лобных долей и нижней теменной коры объединены в сеть управляющего контроля (executive-control network, frontoparietal network), которая обеспечивает динамический контроль и переключение внимания к значимым стимулам, принятие решений в соответствии с целями и ожидаемыми результатами. В свою очередь, описанные сети и их компоненты объединяются в сеть многокомпонентных задач (multiple-demand network), поражаемую при церебральной микроангиопатии [23], что находит своё отражение в изменении когнитивных функций, а также подтверждено результатами с использованием функциональных МРТ-методик [24], а в настоящей работе — полученными структурными данными МР-морфометрии. В частности, считается, что изменения в лобных и теменных долях связаны с нарушением скорости передачи информации, что влияет на нейропсихологический профиль пациентов с церебральной микроангиопатией [25].

Уже упомянутое выше соответствие истончения коры части регионов с МРТ микро- и макроструктурными изменениями белого вещества на более ранних стадиях заболевания [21] свидетельствует в пользу преобладания вторичного или смешанного генеза атрофии мозга при церебральной микроангиопатии. Это подтверждают данные количественных измерений, где в группе с церебральной

микроангиопатией по сравнению с контролем отмечалось достоверное уменьшение объёмов головного мозга, серого и белого вещества с нарастанием объёма цереброспинальной жидкости и боковых желудочков. В работах других исследователей показана связь между тяжестью церебральной микроангиопатии (оцениваемой преимущественно по субкортикальным инфарктам) и общей атрофией мозга, а также атрофией его отдельных структур и соответствующим расширением прилежащих внутренних и наружных ликворных пространств (мозолистого тела, базальных ганглиев, среднего мозга, гиппокампов), а также локальное истончение коры, связанной с участками, где расположены лакуны [26]. В популяционном исследовании LADIS [27] выявлена роль общей атрофии головного мозга, атрофии коры, подкорковых структур и мозолистого тела в развитии когнитивных расстройств независимо от гиперинтенсивности белого вещества, медиальной височной атрофии или общей атрофии полушарий большого мозга.

По нашим результатам интересным является наблюдение, что, несмотря на наличие значимых волюмометрических изменений между группами нормы и церебральной микроангиопатии, внутри самой группы церебральной микроангиопатии более выраженные когнитивные расстройства не сопровождалось значимым уменьшением этих показателей, как и объём цереброспинальной жидкости, который увеличивался при церебральной микроангиопатии по сравнению с контролем, и лишь для группы деменции отмечалось его значимое повышение по сравнению с группой субъективных когнитивных расстройств (медиана индекса цереброспинальной жидкости/интракраниального объёма 0,31 для деменции и 0,27 для субъективных когнитивных расстройств). Факт отсутствия уменьшения в объёме белого вещества при церебральной микроангиопатии даже по мере увеличения объёма гиперинтенсивности белого вещества может объясняться параллельным течением двух процессов — демиелинизации и потери миелина, с одной стороны, и нейровоспалением и отёком — с другой [28]. Атрофия коры при сосудистой патологии всё же рассматривается больше как вторичный процесс вследствие поражения больших объёмов белого вещества или наличия корковых микроинфарктов [6]. Именно поэтому уменьшение серого вещества и взаимное расширение наружных ликворных пространств не носят такого выраженного характера, как при классических нейродегенеративных процессах [5]. Церебральная микроангиопатия характеризуется превалированием расширения желудочков над наружными ликворными пространствами: объём боковых желудочков при деменции в 3 раза превышал таковой при отсутствии когнитивных расстройств и в 1,5 раза — при наличии умеренных когнитивных расстройств (медианный объём в норме — 14 см^3 , при умеренных когнитивных расстройствах — 29 см^3 , при деменции — 42 см^3) [29]. Причиной такого расширения могут являться как первичная, так и вторичная атрофия подкорковых структур вследствие множественных лакун и микрокровоизлияний [3], а также взаимное их расширение при повреждении перивентрикулярного белого вещества. Полученные нами данные могут быть использованы для отслеживания процесса в динамике, оценки эффективности лечения или дифференциальной диагностики различных заболеваний, в частности нейродегенеративных [30]. Что касается самого метода поверхностной морфометрии, однозначными плюсами методики являются автоматизация и стандартизация процесса, возможность быстрых обработки и анализа больших массивов данных, оценка отдельных областей серого вещества по соответствующим атласам. Большинство исследователей

предпочитают именно этот метод для оценки возрастных когнитивных нарушений и церебральной микроангиопатии [14, 19, 30], имеющих большую чувствительность по сравнению с повоксельной морфометрией.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как и для любого автоматического метода анализа данных МРТ, для поверхностной морфометрии имеются ограничения, связанные с особенностями строения центральных извилин, влияющими на результат поверхностной морфометрии для данных областей [17]. При динамическом наблюдении худшими регионами в плане воспроизводимости результатов при повторных сканированиях являются области энторинальной, медиальной орбитофронтальной коры, язычных извилин и ростральные отделы средних лобных извилин [31]. На результаты и их воспроизводимость влияют также напряжённость магнитного поля, тип и параметры МР-режимов (например, параллельное сканирование снижает надёжность результатов измерения толщины коры в области теменных долей и поясных извилин [31]). С учётом множества шагов предобработки и большого объёма данных их статистический анализ, как правило, не лишён ложноположительных и ложноотрицательных результатов, именно поэтому многие исследователи советуют использовать несколько морфометрических методов и критически интерпретировать данные [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования данные подтверждают вторичный/смешанный характер атрофии при церебральной микроангиопатии. Большое разнообразие регионов, выходящих за рамки структур сети многокомпонентных задач, задействованных при церебральной микроангиопатии, ограничивает уточнение прогрессирования когнитивных расстройств по их атрофии при церебральной микроангиопатии. Это позволяет использовать количественное измерение коры только как вспомогательный метод при оценке прогнозирования течения церебральной микроангиопатии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Научное исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00183 (<https://rscf.ru/project/22-15-00183>).

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.И. Кремнева — обработка данных морфометрии, анализ и интерпретация МРТ-данных, написание и подготовка статьи; Л.А. Добрынина — общая концепция исследования, курирование пациентов, обсуждение результатов, написание статьи; К.В. Шамтиева — клиническая оценка пациентов, статистическая обработка данных, подготовка статьи; В.В. Трубицына — проведение МРТ-исследований, сбор и подготовка МРТ-данных для анализа; З.Ш. Гаджиева — клиническая оценка пациентов, методология исследования, обсуждение результатов; А.Г. Макарова — клиническая оценка пациентов, контроль проведения МРТ и сбора данных, М.М. Цыпуштанова — клиническая

оценка пациентов, контроль проведения МРТ и сбора данных; М.В. Кротенкова — разработка методологии МРТ-исследования, курирование сбора МРТ-данных, обсуждение и анализ результатов, написание статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-15-00183 (<https://rscf.ru/project/22-15-00183>).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. E.I. Kremneva — processing of morphometric data, analysis and interpretation of MRI data, writing and preparation of the article; L.A. Dobrynina — general concept of the study, supervision of patients, discussion of results, writing the article; K.V. Shamtieva — clinical assessment of patients, statistical data processing, preparation of the article; V.V. Trubitsyna — conducting MRI studies, collecting and preparing MRI data for analysis; Z.Sh. Gadzhieva — clinical assessment of patients, research methodology, discussion of results; A.G. Makarova — clinical assessment of patients, control of MRI and data collection, M.M. Tsypushtanova — clinical assessment of patients, control of MRI and data collection; M.V. Krotenkova — development of MRI research methodology, supervising the collection of MRI data, discussion and analysis of the results, writing the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pantoni L., Gorelick P.B. Cerebral small vessel disease. Cambridge University Press, 2014. 371 p.
2. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2011. Vol. 42, N 9. P. 2672–2713. EDN: PIHATP doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
3. Duering M., Biessels G.J., Brodtmann A., et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013 // *Lancet Neurol*. 2023. Vol. 22, N 7. P. 602–618. EDN: AEXCGU doi: 10.1016/S1474-4422(23)00131-X
4. Jagust W.J., Zheng L., Harvey D.J., et al. Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia // *Ann Neurol*. 2008. Vol. 63, N 1. P. 72–80. doi: 10.1002/ana.21296
5. Godin O., Maillard P., Crivello F., et al. Association of white-matter lesions with brain atrophy markers: The three-city Dijon MRI study // *Cerebrovascular diseases*. 2009. Vol. 28, N 2. P. 177–184. doi: 10.1159/000226117
6. Peres R., De Guio F., Chabriat H., et al. Alterations of the cerebral cortex in sporadic small vessel disease: A systematic review of in vivo MRI data // *J Cerebral Blood Flow Metabolism*. 2016. Vol. 36, N 4. P. 681–695. doi: 10.1177/0271678X15625352
7. Tuladhar A.M., van Norden A.G., de Laat K.F., et al. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition // *NeuroImage Clin*. 2015. Vol. 7. P. 518–524. doi: 10.1016/j.nicl.2015.02.003
8. Bethlehem R.A., Seidlitz J., White S.R., et al. Brain charts for the human lifespan // *Nature*. 2022. Vol. 604, N 7906. P. 525–533. EDN: BEAJBV doi: 10.1038/s41586-022-04554-y

9. Ashburner J., Friston K.J. Voxel-based morphometry: The methods // *Neuroimage*. 2000. Vol. 11, N 6. P. 805–821. doi: 10.1006/nimg.2000.0582
10. Dale A.M., Fischl B., Sereno M.I. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction // *Neuroimage*. 1999. Vol. 9, N 2. P. 179–194. doi: 10.1006/nimg.1998.0395
11. Goto M., Abe O., Hagiwara A., et al. Advantages of using both voxel-and surface-based morphometry in cortical morphology analysis: A review of various applications // *Magnetic Res Med Sci*. 2022. Vol. 21, N 1. P. 41–57. EDN: VVWUEU doi: 10.2463/mrms.rev.2021-0096
12. Дамулина А.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Значение воксель-ориентированной морфометрии в изучении умеренных когнитивных расстройств // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015. Т. 9, № 3. С. 42–48. EDN: VKPNWD
13. Ozzoude M., Ramirez J., Raamana P.R., et al. Cortical thickness estimation in individuals with cerebral small vessel disease, focal atrophy, and chronic stroke lesions // *Front Neurosci*. 2020. Vol. 14. P. 598868. EDN: QRNGX doi: 10.3389/fnins.2020.598868
14. Mo Y., Huang L., Qin R., et al. Decreased cortical thickness and normal regional homogeneity underlying cognitive impairment in cerebral small vessel disease // *Adv Neuro*. 2022. Vol. 1, N 1. P. 48. doi: 10.36922/an.v1i1.48
15. Bookstein F.L. "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images // *Neuroimage*. 2001. Vol. 14, N 6. P. 1454–1462. doi: 10.1006/nimg.2001.0770
16. Staals J., Booth T., Morris Z., et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people // *Neurobiology Aging*. 2015. Vol. 36, N 10. P. 2806–2811. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.024
17. Gaser C., Dahnke R., Kurth K., et al. CAT-A computational anatomy toolbox for the analysis of structural MRI data // *BioRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.06.11.495736
18. Desikan R.S., Ségonne F., Fischl B., et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest // *Neuroimage*. 2006. Vol. 31, N 3. P. 968–980. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
19. Smith E.E., Beaudin A.E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI // *Current opinion in neurology*. 2018. Vol. 31, N 1. P. 36–43. doi: 10.1097/WCO.0000000000000513
20. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., и др. Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022. Т. 16, № 4. С. 18–28. EDN: EZEIVD doi: 10.54101/ACEN.2022.4.3
21. Кремнева Е.И., Максимов И.И., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии при церебральной микроангиопатии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020. Т. 14, № 1. С. 33–43. EDN: RXKAYI doi: 10.25692/ACEN.2020.1.4
22. Gasquoine P.G. Localization of function in anterior cingulate cortex: From psychosurgery to functional neuroimaging // *Neurosci Biobehavioral Rev*. 2013. Vol. 37, N 3. P. 340–348. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.002
23. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н., и др. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых //

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118, № 11. С. 64–71. EDN: YRLKTZ doi: 10.17116/jnevro201811811164

24. Сергеева А.Н., Селиверстова Е.В., Добрынина Л.А., и др. Импульсное спиновое маркирование артериальной крови (PASL) в получении перфузионных и функциональных данных: возможности метода // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2019. Т. 9, № 1. С. 148–159. EDN: ZJQHTK doi: 10.21569/2222-7415-2019-9-1-148-159

25. Liu R., Wu W., Ye Q., et al. Distinctive and pervasive alterations of functional brain networks in cerebral small vessel disease with and without cognitive impairment // Dementia and geriatric cognitive disorders. 2019. Vol. 47, N 1-2. P. 55–67. doi: 10.1159/000496455

26. Aribisala B.S., Hernandez M.C., Royle N.A., et al. Brain atrophy associations with white matter lesions in the ageing brain: The Lothian birth cohort 1936 // Eur Radiol. 2013. Vol. 23, N 4. P. 1084–1092. EDN: UYIACD doi: 10.1007/s00330-012-2677-x

27. LADIS Study Group. 2001–2011: A decade of the LADIS (Leukoaraiosis and DISability) Study: What have we learned about white matter changes and small-vessel disease? // Cerebrovascular Dis. 2011. Vol. 32, N 6. P. 577–588. doi: 10.1159/000334498

28. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G., et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: Multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study // PloS One. 2013. Vol. 8, N 4. P. e61014. doi: 10.1371/journal.pone.0061014

29. Кремнева Е.И. Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия: МРТ-эквиваленты когнитивных расстройств, тяжести течения и механизмов прогрессирования: Дис. ... д-ра мед. наук: 3.1.24; 3.1.25. Место защиты: ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, 2023. 315 с. Режим доступа: https://neurology.ru/upload/medialibrary/e7e/kas58vctp2as9tqb8pobkp30jztpbrt/Kremneva-Elena-Igorevna-_dissertatsiya.pdf. Дата обращения: 21.04.2024.

30. Struyfs H., Sima D.M., Wittens M. Automated MRI volumetry as a diagnostic tool for Alzheimer's disease: Validation of icobrain dm // Neuroimage Clin. 2020. Vol. 26. P. 102243. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102243

31. Wonderlick J.S., Ziegler D.A., Hosseini-Varnamkhasti P., et al. Reliability of MRI-derived cortical and subcortical morphometric measures: Effects of pulse sequence, voxel geometry, and parallel imaging // Neuroimage. 2009. Vol. 44, N 4. P. 1324–1333. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.037

REFERENCES

1. Pantoni L, Gorelick PB. *Cerebral small vessel disease*. Cambridge University Press; 2014. 371 p.
2. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. EDN: PIHATP doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
3. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. *Lancet Neurol*. 2023;22(7):602–618. EDN: AEXCGU doi: 10.1016/S1474-4422(23)00131-X
4. Jagust WJ, Zheng L, Harvey DJ, et al. Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. *Ann Neurol*. 2008;63(1):72–80. doi: 10.1002/ana.21296
5. Godin O, Maillard P, Crivello F, et al. Association of white-matter lesions with

brain atrophy markers: The three-city Dijon MRI study. *Cerebrovascular Dis.* 2009;28(2):177–184. doi: 10.1159/000226117

6. Peres R, De Guio F, Chabriat H, et al. Alterations of the cerebral cortex in sporadic small vessel disease: A systematic review of in vivo MRI data. *J Cerebral Blood Flow Metabolism.* 2016;36(4):681–695. doi: 10.1177/0271678X15625352

7. Tuladhar AM, van Norden AG, de Laat KF, et al. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition. *NeuroImage Clin.* 2015;7:518–524. doi: 10.1016/j.nicl.2015.02.003

8. Bethlehem RA, Seidlitz J, White SR, et al. Brain charts for the human lifespan. *Nature.* 2022;604(7906):525–533. EDN: BEAJBV doi: 10.1038/s41586-022-04554-y

9. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry: the methods. *Neuroimage.* 2000;11(6):805–821. doi: 10.1006/nimg.2000.0582

10. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage.* 1999;9(2):179–194. doi: 10.1006/nimg.1998.0395

11. Goto M, Abe O, Hagiwara A, et al. Advantages of using both voxel-and surface-based morphometry in cortical morphology analysis: A review of various applications. *Magnetic Res Med Sci.* 2022;21(1):41–57. EDN: VWVUEU doi: 10.2463/mrms.rev.2021-0096

12. Damulina AI, Konovalov RN, Kadykov AS. Significance of voxel-based morphometry in studying mild cognitive impairments. *Ann Clin Experimental Neurol.* 2015;9(3):42–48. EDN: VKPNWD

13. Ozzoude M, Ramirez J, Raamana PR, et al. Cortical thickness estimation in individuals with cerebral small vessel disease, focal atrophy, and chronic stroke lesions. *Front Neurosci.* 2020;14:598868. EDN: QRNNGX doi: 10.3389/fnins.2020.598868

14. Mo Y, Huang L, Qin R, et al. Decreased cortical thickness and normal regional homogeneity underlying cognitive impairment in cerebral small vessel disease. *Adv Neuro.* 2022;1(1):48. doi: 10.36922/an.v1i1.48

15. Bookstein FL. "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage.* 2001;14(6):1454–1462. doi: 10.1006/nimg.2001.0770

16. Staals J, Booth T, Morris Z, et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people. *Neurobiol Aging.* 2015;36(10):2806–2811. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.024

17. Gaser C, Dahnke R, Kurth K, et al. CAT-a computational anatomy toolbox for the analysis of structural MRI data. *BioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.06.11.495736

18. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage.* 2006;31(3):968–980. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021

19. Smith EE, Beaudin AE. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI. *Curr Opinion Neurol.* 2018;31(1):36–43. doi: 10.1097/WCO.0000000000000513

20. Dobrynina LA, Gadzhieva ZSh, Kremneva EI, et al. Survival, cognitive functions, and brain MRI in patients with cSVD: 5-year observation. *Ann Clin Exp Neurol.* 2022;16(4):18–28. EDN: EZEIVD doi: 10.54101/ACEN.2022.4.3

21. Kremneva EI, Maximov II, Dobrynina LA, Krotenkova MV. The assessment of cerebral white matter microstructure in cerebral small vessel disease based on the diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Clin Exp Neurol.* 2020;14(1):33–43. EDN: RXKAYI doi: 10.25692/ACEN.2020.1.4

22. Gasquoine PG. Localization of function in anterior cingulate cortex: From psychosurgery to functional neuroimaging. *Neurosci Biobehavioral Rev.*

- 2013;37(3):340–348. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.002
23. Dobrynina LA, Gadzhieva ZS, Morozova SN, et al. Executive functions: FMRI of healthy volunteers during stroop test and the serial count test. *S.S Korsakov J Neurol Psychiatry*. 2018;118(11):64–71. EDN: YRLKTZ doi: 10.17116/jnevro201811811164
24. Sergeeva AN, Seliverstova EV, Dobrynina LA, et al. Pulsed arterial spin labeling (pasl) in receiving perfusion and functional data: Technique abilities. *Russ Electronic J Radiol*. 2019;9(1):148–159. EDN: ZJQHTK doi: 10.21569/2222-7415-2019-9-1-148-159
25. Liu R, Wu W, Ye Q, et al. Distinctive and pervasive alterations of functional brain networks in cerebral small vessel disease with and without cognitive impairment. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders*. 2019;47(1-2):55–67. doi: 10.1159/000496455
26. Aribisala BS, Hernandez MC, Royle NA, et al. Brain atrophy associations with white matter lesions in the ageing brain: The Lothian birth cohort 1936. *Eur Radiol*. 2013;23(4):1084–1092. EDN: UYIACD doi: 10.1007/s00330-012-2677-x
27. LADIS Study Group. 2001–2011: A decade of the LADIS (Leukoaraiosis and DISability) Study: What have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovascular Dis*. 2011;32(6):577–588. doi: 10.1159/000334498
28. Lawrence AJ, Patel B, Morris RG, et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: Multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS One*. 2013;8(4):e61014. doi: 10.1371/journal.pone.0061014
29. Kremneva EI. *Age-dependent cerebral microangiopathy: MRI equivalents of cognitive disorders, severity and mechanisms of progression* [dissertation]: 3.1.24; 3.1.25. Place of protection: Scientific Centre of Neurology. Moscow; 2023. 315 p. (In Russ). Available from: https://neurology.ru/upload/medialibrary/e7e/kas58vctp2as9tqb8pobkp30jztwpbrt/Kremneva-Elena-Igorevna-_dissertatsiya.pdf. Accessed: 21.04.2024.
30. Struyfs H, Sima DM, Wittens M. Automated MRI volumetry as a diagnostic tool for Alzheimer's disease: Validation of icobrain dm. *Neuroimage Clin*. 2020;26:102243. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102243
31. Wonderlick JS, Ziegler DA, Hosseini-Varnamkhasti P, et al. Reliability of MRI-derived cortical and subcortical morphometric measures: Effects of pulse sequence, voxel geometry, and parallel imaging. *Neuroimage*. 2009;44(4):1324–1333. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.037

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
* Кремнева Елена Игоревна , д-р мед. наук; адрес: Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; ORCID: 0000-0001-9396-6063; eLibrary SPIN: 8799-8092; e-mail: kremneva@neurology.ru	* Elena I. Kremneva , MD, Dr. Sci. (Medicine); address: 80 Volokolamskoye shosse, 125367 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-9396-6063; eLibrary SPIN: 8799-8092; e-mail: kremneva@neurology.ru
Добрынина Лариса Анатольевна , д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-9929-2725; eLibrary SPIN: 2824-8750;	Larisa A. Dobrynina , MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0001-9929-2725; eLibrary SPIN: 2824-8750;

e-mail: dobrla@mail.ru	e-mail: dobrla@mail.ru
Шамтиева Камила Витальевна , канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-6995-1352; eLibrary SPIN: 5645-8768; e-mail: kamila.shamt@gmail.com	Kamila V. Shamtieva , MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-6995-1352; eLibrary SPIN: 5645-8768; e-mail: kamila.shamt@gmail.com
Трубицына Виктория Владимировна ; ORCID: 0000-0001-7898-6541; e-mail: pobeda-1994@mail.ru	Trubitsyna V. Victoria ; ORCID: 0000-0001-7898-6541; e-mail: pobeda-1994@mail.ru
Гаджиева Зухра Шарапутдиновна , канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-7498-4063; eLibrary SPIN: 7015-5970; email: zuhradoc@mail.ru	Zukhra Sh. Gadzhieva , MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0001-7498-4063; eLibrary SPIN: 7015-5970; email: zuhradoc@mail.ru
Макарова Ангелина Геннадьевна , канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-8862-654X; e-mail: angelinagm@mail.ru	Angelina G. Makarova , MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0001-8862-654X; e-mail: angelinagm@mail.ru
Цыпуштанова Мария Михайловна , канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-4231-3895; e-mail: tzipushtanova@mail.ru	Maria M. Tsyushtanova , MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-4231-3895; e-mail: tzipushtanova@mail.ru
Кротенкова Марина Викторовна , д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-3820-4554; eLibrary SPIN: 9663-8828; e-mail: krotenkova_mrt@mail.ru	Marina V. Krotenkova , MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0003-3820-4554; eLibrary SPIN: 9663-8828; e-mail: krotenkova_mrt@mail.ru
* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author	

Таблица 1. Сопоставительный анализ основных интракраниальных волюмометрических показателей между группами исследования, Me [Q25%; Q75%]

Показатель	Церебральная микроангиопатия <i>n</i> =173	Контроль <i>n</i> =47	<i>p</i>
Гиперинтенсивность белого вещества, см ³	30,293 [12,07; 52,16]	-	-
Объём мозга/ИКО	0,73 [0,69; 0,75]	0,79 [0,77; 0,81]	<0,0001
Серое вещество/ИКО	0,41 [0,38; 0,43]	0,44 [0,43; 0,45]	<0,0001
Белое вещество/ИКО	0,32 [0,29; 0,35]	0,35 [0,34; 0,37]	<0,0001
Цереброспинальная жидкость/ИКО	0,28 [0,25; 0,31]	0,2 [0,18; 0,22]	<0,0001
Объём боковых желудочков, см ³	29,26 [20,05; 40,8]	13,78 [10,83; 16,86]	<0,0001

Примечание. ИКО — интракраниальный объём.

Таблица 2. Регионы коры полушарий большого мозга, уменьшение толщины которых наиболее связано с общим баллом церебральной микроангиопатии (бинарная логистическая регрессия)

Регионы коры	<i>B</i>	<i>p</i>
Задние отделы средней лобной извилины, L	-5,501	0,015
Клин, R	8,201	0,000
Перешеек поясной извилины, R	-3,079	0,011
Парацентральная долька, L	-2,874	0,027
Нижняя лобная извилина, покрышечная часть, R	-11,268	0,000
Нижняя лобная извилина, орбитальная часть, R	6,001	0,004

Примечание. *B* — коэффициент, на который нужно умножить параметр предиктора для расчёта линейной функции экспоненты в анализе вероятности развития выраженного поражения головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией; R — правое полушарие; L — левое полушарие большого мозга.

Рис. 1. Визуальное отображение результатов поверхностной морфометрии после статистического анализа изображений групп контроля и Фазекас 2 (первый ряд, Ф2), контроля и Фазекас 3 (средний ряд, Ф3), Фазекас 2 и Фазекас 3 (нижний ряд) в программе САТ12 с выделением красно-жёлтой градации цвета (согласно шкале) регионов со значимо большими различиями толщины коры между группами (FWE, $p_{\text{corr}} < 0,05$). L — левое полушарие, R — правое полушарие.

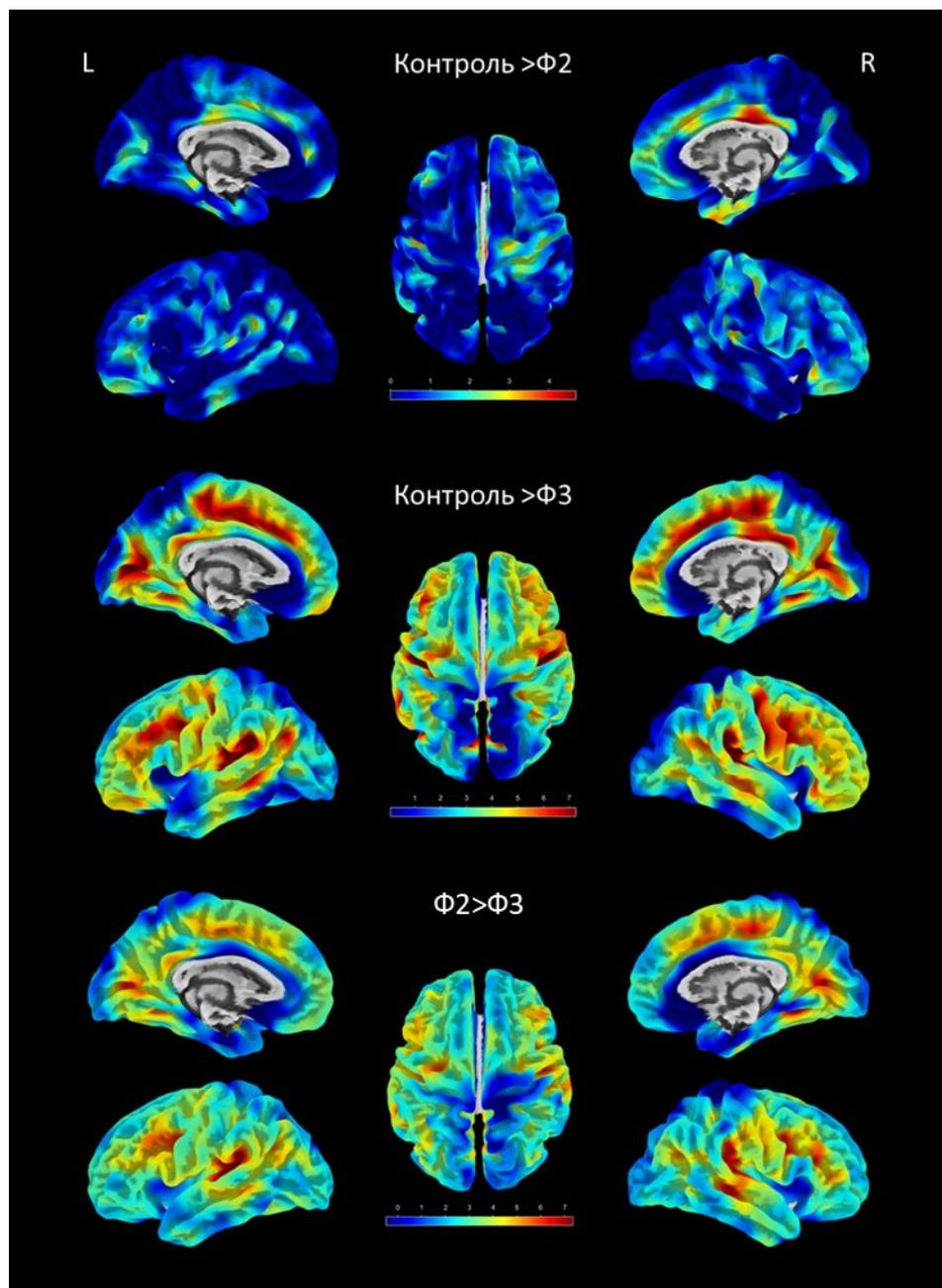
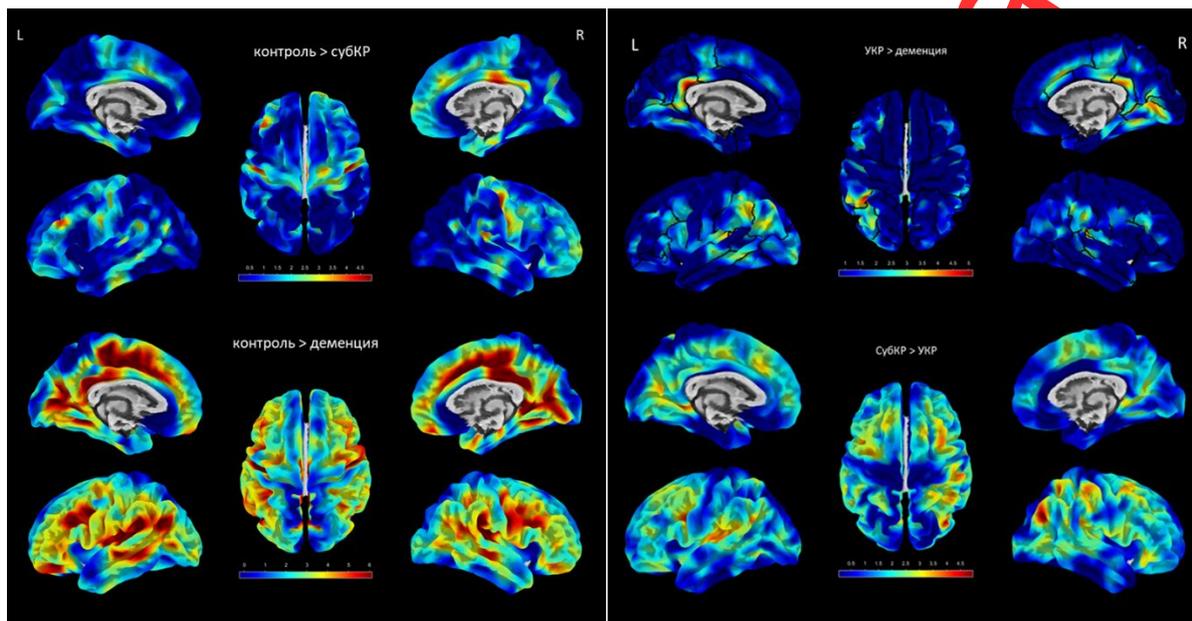


Рис. 2. Результаты поверхностной морфометрии: *a* — сравнение толщины коры между пациентами групп контроля и субъективных когнитивных расстройств (субКР) и деменции; *b* — внутри группы церебральной микроангиопатии — между умеренными когнитивными расстройствами (УКР) и деменцией, субъективными (субКР) и умеренными (УКР) когнитивными расстройствами. Жёлто-красным цветом закодированы регионы, где толщина коры достоверно больше для группы контроля (*a*), умеренных когнитивных расстройств по сравнению с деменцией (*b*, сверху) и субъективных когнитивных расстройств по сравнению с умеренными (*b*, внизу) соответственно (FWE, $p_{\text{corr}} < 0,05$). L — левое полушарие; R — правое полушарие большого мозга.



a

b