

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПЕТРЕНКО МИКОЛА СЕРГІЙОВИЧ

УДК:616.839.1/.6-06:616.12-008.46-036.12:616.831-
005.4]-071-072.7:616.12-073.178-073.43-073.7:616.831-
073.7

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ КОРЕЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА
ГІПЕРТЕНЗИВНУ ТА АТЕРОСКЛЕРОТИЧНУ
ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ

14.01.15 – нервові хвороби

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Петренко М.С.

Науковий керівник: Свиридова Наталія Костянтинівна, д-р мед. наук, проф.

АНОТАЦІЯ

Петренко М.С. Клініко-нейровізуалізаційні кореляції у пацієнтів із дисциркуляторною гіпертонічною атеросклеротичною енцефалопатією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.15 – «Нервові хвороби» – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ 2020.

Дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) - це синдром хронічного прогресуючого багатовогнищового або дифузного ураження головного мозку різної етіології, що проявляється різноманітними неврологічними, нейропсихологічними і психічними порушеннями, який розвивається у результаті повторних гострих порушень мозкового кровообігу і/або хронічної недостатності кровопостачання головного мозку

В МКХ-10 термін «дисциркуляторна енцефалопатія» відсутній, натомість найбільш відповідним терміном є хронічна ішемія мозку – І 67.8.

У переліку патологічних станів, що проявляються при ДЕ, найбільший інтерес в даний час викликає група захворювань з певними нейровізуалізаційних змінами на МРТ головного мозку - хвороба мілких судин (ХМС).

Крім збільшення ризику виникнення інфаркту та інсульту найбільш несприятливими клінічними проявами церебральної ХМС є інтелектуальні та рухові порушення.

У пацієнтів із ХМС розповсюдженість когнітивного зниження за даними різних авторів варіює від 30% до 50% і, зазвичай, є першими проявами даного захворювання.

Приблизно у 15-40% пацієнтів похилого віку із ХМС можна виявити легкі паркінсонічні ознаки (ЛПО), що можуть бути пов'язані із порушенням самообслуговування.

У науковій літературі останніх років використовується термін ЛПО (mild parkinsonian signs, MPS), що вважається більшістю авторів найбільш доцільним, оскільки характеризує природу явища і разом із тим не вказує на певну анатомічну структуру або патологію, що лежить в основі, так як вони є достовірно невідомими.

Для діагностування ЛПО необхідно виявити у пацієнта такі рухові порушення, як: брадикінезія, ригідність, тремор, постуральні порушення та порушення ходи, що не задовольняють критеріям діагностики інших форм паркінсонізму.

Варто зазначити, що легкі паркінсонічні ознаки, що були досліджені у даній роботі, не є синонімом терміну «судинний паркінсонізм». Згідно з критеріями діагностики судинного паркінсонізму в його розвитку головну роль відіграє судинний фактор. Гострому розвитку клінічної картини судинного паркінсонізму повинно передувати гостре ішемічне ураження чорної субстанції або блідої кулі. При поступовому розвитку клінічної картини судинного паркінсонізму на МРТ знімках виявляється масивна атрофія білої речовини. В такому разі захворювання проявляється білатерально та супроводжується ранньою появою шаркаючої ходи і раннім когнітивним зниженням.

На відміну від судинного паркінсонізму, розвиток ЛПО може бути асоційовані із набагато менш вираженими ознаками судинного ураження, такими як одиничні та множинні мікроінфаркти кіркової та підкіркової локалізації, до 30% яких можуть не виявлятися при нейровізуалізації.

У даній роботі було проведено дослідження зв'язку між ЛПО, когнітивним зниженням та нейровізуалізаційними рисами хвороби мілких судин. Зокрема, досліджувалась SWI гіпоінтенсивність блідої кулі, лушпини

та показники фракційної анізотропії провідних шляхів головного мозку, що визначалися за допомогою DTI MPT послідовності.

SWI дослідження базується на виявленні зміни магнітної сприйнятливості структур мозку, як наслідок зміни метаболізму залізовмісних білків та молекул. Це трьохвимірна (3D) імпульсна послідовність на основі T2*-WI, в якій при реконструкції зображень використовується інформація як про величину сигналу, так і про його фазу. Під час збору даних фази пара- і діаманетиків мають протилежне значення. При реконструкції інтегральних зображень (власне SWI) сигнал від парамагнетиків множиться на коефіцієнт <1 , що підвищує контраст між продуктами крові, такими як: деоксигемоглобін, феритин, гемосидерин (парамагнетиками) і мозковою паренхімою (діаманетиком). Також на зображеннях в фазовій реконструкції можливо диференціювати солі заліза (парамагнетики) від солей кальцію (діаманетиків). Таким чином, SWI послідовність може виявити зміни у характері обміну нейронального заліза. При цьому ступінь гіпоінтенсивності ділянки вимірюється у SWI intensity units (одиницях SWI інтенсивності), де 0 відповідає інтенсивності вени Галена, більше 200 — інтенсивність цереброспінальної рідини.

У більшості досліджень відкладання залізовмісних молекул у мозку, де використовується SWI MPT послідовність, оцінка вираженості депонування заліза базується на оцінці середнього рівня інтенсивності структури, що досліджується. В порівнянні із попередніми дослідженнями по оцінці накопичення заліза в підкіркових ядрах, в даній роботі оцінювався не середній рівень інтенсивності всієї структури, а визначалася кількість вокселів заданої гіпоінтенсивності певної структури: $(SI)<75$; $75<(SI)<150$; $150<(SI)<200$.

Як було зазначено вище, ділянка мозку може мати одиничні ділянки низької гіпоінтенсивності ($SI<75$), що імовірно впливатимуть на функціональний стан структури, але слабо впливатимуть на середній рівень гіпоінтенсивності всієї структури, що особливо характерно для відкладання заліза в підкіркових ядрах пацієнтів із ХМС [12, 17].

Для оцінки впливу депонування заліза в підкіркових ядрах на розвиток ЛПО будувалися моделі логістичної регресії. За результатами дослідження було виявлено, що відкладання заліза у блідій кулі та лушпині є незалежним предиктором виявлення у пацієнта ЛПО, навіть після врегулювання моделей логістичної регресії за факторами судинного ризику. Для вокселів вираженої гіпоінтенсивності правої блідої кулі відношення шансів (OR) становило 1.12 (95% CI 1.04-1.20); $p=0.002$, для вокселів вираженої гіпоінтенсивності лівої блідої кулі OR 1.14 (95% CI 1.06-1.23); $p=0.001$, вокселів помірної гіпоінтенсивності правої блідої кулі OR 1.03 (95% CI 1.01-1.06); $p=0.002$, для вокселів помірної гіпоінтенсивності лівої блідої кулі OR 1.12 (95% CI 1.04-1.20); $p=0.001$.

Загальна кількість вокселів білатерально в обох структурах (легкої, помірної та вираженої гіпоінтенсивності одночасно) також була визначена як незалежний предиктор появи у пацієнта ЛПО, але він мав меншу статистичну значимість після врегулювання та меншу предикторну здатність (OR 1.003 (95% CI 1.002-1.005); $p=0.004$).

Одним із вагомих результатів даного дослідження також було виявлення взаємозв'язку між рівнем фібриногену плазми та когнітивною функцією у пацієнтів із ХМС залежно від вираженості відкладання заліза в базальних гангліях, а також виявлені фактори ризику для відкладання заліза в блідій кулі та лушпині. Було визначено, що у пацієнтів із вираженим депонуванням заліза у блідій кулі та лушпині (загальна кількість гіпоінтенсивних вокселів більше 340) існує значимий негативний зв'язок між рівнем фібрину плазми та балом за шкалою когнітивної оцінки МОСА (Std $\beta=-0.145$ (95% CI -3.44 — -0.83), $p=0.002$).

При оцінці зв'язку показників ТКДГ із клінічними проявами ХМС було виявлено статистично значимі зв'язки між балом МОСА та RI лівої середньої мозкової артерії (СМА) ($\rho=-0.29$, $p=0.028$). Між балом за шкалою UPDRSIII та RI лівої СМА ($\rho=0.29$, $p=0.028$).

У даній роботі вперше було виявлено зв'язок між показниками церебральної гемодинаміки та характером депонування заліза в підкіркових ядрах. Кількість вокселів вираженої гіпоінтенсивності ($SI < 75$) лівої блідої кулі виявилася параметром найбільше пов'язаним із показниками ТКДГ а саме із RI лівої середньої мозкової артерії. Значення $R^2 = 0.177$ у рівнянні лінійної регресії відображає, що більше 17% дисперсії залежної змінної (кількість вокселів вираженої гіпоінтенсивності у лівій блідій кулі) може бути пояснено значенням індексу резистивності лівої середньої мозкової артерії.

При дослідженні зв'язку когнітивної сфери із показниками фракційної анізотропії було виявлено позитивний зв'язок між балом за шкалою МОСА та рівнем фракційної анізотропії genu corpus callosum ($r = 0.479$, $p = 0.044$).

Ключові слова: Хвороба мілких судин, легкі паркінсонічні ознаки, SWI МРТ послідовність, транскраніальна доплерографія, відкладання заліза в мозку, когнітивні розлади.

SUMMARY

Petrenko MS Clinical and neuroimaging correlations in patients with dyscirculatory hypertensive atherosclerotic encephalopathy. - Manuscript.

Dissertation for a candidate degree of medical sciences (Ph. D.) by specialty 14.01.15 – nervous diseases. – «medicine». – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

Cerebral small vessels disease (SVD), which occurs as a result of hypertension and atherosclerosis, is the most common subtype of SVD and in the Ukrainian scientific literature and practice of neurologists it corresponds to the term dyscirculatory encephalopathy. In addition to increasing the risk of heart attack and stroke, the most adverse clinical manifestations of cerebral SVD are cognitive impairment and motor disorders.

In patients with SVD, the prevalence of cognitive decline, according to various authors, varies from 30% to 50% and is usually the first manifestations of this disease.

Approximately 15% to 40% of elderly patients with CDU have mild parkinson's symptoms (MPS), which may be associated with self-care disorders.

The scientific literature of recent years uses the term MPS (mild parkinsonian signs), which is considered by most authors the most appropriate because it characterizes the nature of the phenomenon and at the same time does not indicate a specific anatomical structure or underlying pathology, because they are not known.

To diagnose MPS, it is necessary to identify such motor disorders as bradykinesia, rigidity, tremor, postural disorders and gait disorders that do not meet the criteria for the diagnosis of other forms of parkinsonism.

It should be noted that the mild parkinsonian symptoms studied in this paper are not synonymous with the term "vascular parkinsonism". According to the criteria for the diagnosis of vascular parkinsonism in its development, the main role is played by vascular factor. Acute development of the clinical picture of vascular parkinsonism should be preceded by acute ischemic lesions of the substantia nigra or globus pallidus. At gradual development of a clinical picture of vascular parkinsonism massive atrophy of white matter can be seen on MRI pictures. In this

case, the disease manifests bilaterally and is accompanied by the early appearance of shuffling gait and early cognitive decline.

In contrast to vascular parkinsonism, the development of MPS may be associated with much less pronounced signs of vascular damage, such as single and multiple microinfarctions of cortical and subcortical localization, up to 30% of which may not be detected by neuroimaging.

In this work the association between MPS, cognitive decline and neuroimaging features of SVD was studied. In particular, the SWI hypointensity of the globus pallidus and the putamen and the fractional anisotropy indices of white matter tracts, which were determined using DTI MRI sequences, were studied.

SWI research is based on the detection of changes in the magnetic susceptibility of brain structures as a result of changes in the metabolism of iron-containing proteins and molecules. This is a three-dimensional (3D) pulse sequence based on T_2^* -WI, which, when reconstructing images, uses information about both the magnitude of the signal and its phase. In data collection, the phases of para- and diamagnets have opposite meanings. When reconstructing integrated images (SWI proper), the signal from paramagnetics is multiplied by a factor of <1 , which increases the contrast between blood products such as deoxyhemoglobin, ferritin, hemosiderin (paramagnetics) and the brain parenchyma (diamagnet). Also on the images in the phase reconstruction it is possible to differentiate iron salts (paramagnetics) from calcium salts (diamagnets). Thus, the SWI sequence can detect changes in the nature of neuronal iron metabolism. The degree of hypointensity of the area is measured in SWI intensity units (units of SWI - intensity), where 0 corresponds to the intensity of Galen veins, 200 - the intensity of cerebrospinal fluid.

In most studies of brain iron deposition where the SWI MRI sequence is used, the assessment of the severity of iron deposition is based on the assessment of the average level of intensity of the studied structure. In comparison with previous studies to assess the level of brain iron deposition in the subcortical nuclei, this paper evaluated not the average level of intensity of the whole structure, but determined

the number of voxels of a given hypointensity of a certain structure: (SI) <75; 75 <(SI) <150; 150 <(SI) <200.

As mentioned above, the brain area may have single areas of low hypointensity (SI <75), which are likely to affect the functional state of the structure, but have little effect on the average level of hypointensity of the whole structure, which is especially characteristic of iron deposition in subcortical nuclei in SVD patients.

Logistic regression models were built to assess the effect of iron deposition in subcortical nuclei on the development of MPS. According to the results of the study, it was found that after adjusting the models of logistic regression by vascular risk factors, iron deposition in the globus pallidus and putamen remained an independent predictor of MPS in SVD patient. Voxels of the severe hypointensity of the right globus pallidus OR1.12 (95% CI 1.04-1.20); $p = 0.002$, voxels of the severe hypointensity of the left globus pallidus (OR1.14 (95% CI 1.06-1.23); $p = 0.001$), voxels of moderate hypointensity of the right hypointensity (OR1.03 (95% CI 1.01-1.06); $p = 0.002$), voxels of moderate hypointensity of the left globus pallidus (OR1.12 (95% CI 1.04-1.20); $p = 0.001$).

The total number of voxels bilaterally in both structures (mild, moderate and severe hypointensity simultaneously) was also determined as an independent predictor of MPS in the patient, but it had less statistical significance after adjustment and lower power of prediction (OR 1.003 (95% CI 1.002-1.005); $p = 0.004$)

One of the important results of this study was identifying the relationship between plasma fibrinogen levels and cognitive function in patients with SVD depending on the severity of iron deposition in the basal ganglia, as well as identified risk factors for iron deposition in the globus pallidus and putamen. It was determined that in patients with severe iron deposition in globus pallidus and putamen (total hypointensive voxels more than 340) there was a significant negative relationship between plasma fibrin levels and the MOCA score. Std β -0.145 (95% CI-3.44—0.83), $p = 0.002$.

When assessing the relationship between TCD and clinical manifestations of

SVD, statistically significant relationship was found between the MOCA score and RI of the left middle cerebral artery (MCA) ($\rho = -0.29$, $p = 0.028$). Between the score on the scale UPDRSIII and RI left MCA ($\rho = 0.29$, $p = 0.028$).

In this study, we identified a relationship between cerebral hemodynamic parameters and the nature of iron deposition in the subcortical nuclei. The number of voxels of severe hypointensity (SI <75) of the left globus pallidus was most associated with the RI of the left middle cerebral artery. Value $R^2 = 0.177$. in the linear regression model reflects that more than 17 percent of the variance of the dependent variable (the number of voxels of severe hypointensity in the left globus pallidus) can be explained by the value of the resistance index of the left MCA.

In the study of the relationship of the cognition with the fractional anisotropy, a positive relationship was found between the score on the MOCA scale and the level of fractional anisotropy of the genu corpus callosum ($r = 0.479$, $p = 0.044$).

Key words: Small vessel disease, mild parkinsonian signs, SWI MRI sequence, transcranial Doppler, brain iron deposition, cognitive impairment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Петренко М.С., Грабовецький С.А. Аналіз зв'язку концентрації заліза в базальних ядрах із когнітивними порушеннями у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію при дослідженні змін магнітної сприйнятливості підкіркових структур головного мозку Східно-Європейський неврологічний журнал. 2018; 3(21): 19-25.

2. Петренко М.С. Зв'язок SWI-інтенсивності та легкої паркінсонічної симптоматики в пацієнтів із хворобою мілких судин. Міжнародний неврологічний журнал. 2018; No 6 (100):61-67.

3. Петренко М.С., Грабовецький С.А. Дослідження SWI – інтенсивності базальних ядер і фракційної анізотропії церебральних провідних шляхів у пацієнтів із хронічною ішемією мозку. Східно-Європейський неврологічний журнал. 2018; 4(22):43-51.

4. Петренко М.С. Зв'язок між станом системи гемостазу, білковим та жировим обміном і накопиченням заліза в підкіркових гангліях у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію. Східно-Європейський неврологічний журнал. 2018; 1(19):13-20.

5. Петренко М.С., Грабовецький С.А. Використання моделі множинної регресії для вивчення зв'язку МРТ маркерів із клінічними проявами церебральної хвороби мілких судин. Східно-Європейський неврологічний журнал. 2018; 5(23):34-42.

6. Петренко М.С. Дослідження магнітної сприйнятливості базальних ядер та легкої паркінсонічної симптоматики у хворих із хронічною ішемією мозку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;30:626.

7. Petrenko M, Svyrydova N, Trufanov Y. Susceptibility-weighted imaging and transcranial Doppler ultrasound in patients with cerebral small vessel disease [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Neurol Sci.* 2020;10.1007/s10072-020-04414-5. doi:10.1007/s10072-020-04414-5

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	11
ЗМІСТ	13
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. ЦЕРЕБРАЛЬНА ХВОРОБА МІЛКИХ СУДИН — ПІДТИП ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ. ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ МАРКЕРИ.....	28
1.1 Когнітивні порушення при хворобі мілких судин	28
1.2 Рухові порушення при хворобі мілких судин. Легкі паркінсонічні ознаки.....	30
1.3 Нейровізуалізаційні маркери хвороби мілких судин.....	32
1.4 Роль депонування заліза в базальних гангліях у розвитку рухових та когнітивних порушень	33
1.5 Лабораторні показники венозної крові, що асоційовані із маркерами ХМС, у тому числі із депонуванням заліза в базальних гангліях	39
1.6 Зв'язок між показниками транскраніальної доплерографії та нейровізуалізаційними маркерами хвороби мілких судин.....	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	42
2.1 Загальна характеристика пацієнтів та критерії включення	42
2.2 Використані методи дослідження	48
2.3 Статистична обробка даних.....	54
РОЗДІЛ 3. МІЖГРУПОВІ ВІДМІННОСТІ ДЕМОГРАФІЧНИХ, КЛІНІЧНИХ ТА НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ПАЦІЄНТІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ ЛЕГКИХ ПАРКІНСОНІЧНИХ ОЗНАК	56
3.1 Міжгрупові відмінності пацієнтів із легкими паркінсонічними ознаками та без них	56
3.2 Кореляції між вираженістю депонування заліза в підкіркових ядрах та демографічними і клінічними характеристиками пацієнтів	64

Висновки до розділу 3	67
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ МІЖ ЛЕГКИМИ ПАРКІНСОНІЧНИМИ ОЗНАКАМИ ТА ХАРАКТЕРОМ ДЕПОНУВАННЯ ЗАЛІЗА В ПІДКІРКОВИХ ЯДРАХ ЗА ДАНИМИ SWI МРТ ЗНІМКІВ.....	69
4.1 Міжгрупові відмінності характеру депонування заліза залежно від наявності легких паркінсонічних ознак.....	69
4.2 Визначення значимих нейровізуалізаційних предикторів легких паркінсонічних ознак після врегулювання за факторами судинного ризику	73
Висновки до розділу 4	76
РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ МІЖ РІВНЕМ ФІБРИНОГЕНУ ТА КОГНІТИВНОЮ СФЕРОЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ МІЛКИХ СУДИН ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ДЕПОНУВАННЯ ЗАЛІЗА.....	77
Висновки до розділу 5	82
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПОКАЗНИКІВ ФРАКЦІЙНОЇ АНІЗОТРОПІЇ ТА SWI ГІПОІНТЕНСИВНОСТІ НА СТАН КОГНІТИВНОЇ ТА РУХОВОЇ СФЕРИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХМС.....	83
6.1 Дослідження зв'язку між рівнями фракційної анізотропії та легкими паркінсонічними ознаками	83
6.2 Дослідження зв'язку когнітивної сфери пацієнтів із ХМС із показниками фракційної анізотропії та SWI гіпоінтенсивності	86
Висновки до розділу 6	95
РОЗДІЛ 7. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ТКДГ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХМС ТА ЇХ ЗВ'ЯЗКИ ІЗ КЛІНІЧНИМИ, ДЕМОГРАФІЧНИМИ ТА ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ.....	97
7.1 Аналіз взаємозв'язку між клініко-демографічними характеристиками пацієнтів та показниками ТКДГ	97
7.2 Аналіз взаємозв'язку між депонуванням заліза в підкіркових ядрах та показниками ТКДГ	100
7.3 Оцінка зв'язку між показниками ТКДГ та когнітивними і руховими порушеннями у пацієнтів із ХМС	105
Висновки до розділу 7	109
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	111
ВИСНОВКИ.....	139
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	141

ДОДАТКИ.....	161
--------------	-----

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

DTI – Зображення дифузійного тензора

GP– бліда куля

PI – пульсаційний індекс

PU– лушпина

RI – індекс резистивності

SWI – зображення зважені за мігнітною сприйнятливістю

UPDRSIII – моторна секція уніфікованої шкали оцінки хвороби паркінсона

ГБР – гіперінтенсивність білої речовини

ЛІ – лакунарний інфаркт

ЛПО – легкі паркінсонічні ознаки

MoCA – Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій

СД– судинна деменція

СМА- середня мозкоава артерія

ТКДГ – транскраніальна доплерографія церебральних судин

ХМС– хвороба мілких судин

ХП– хвороба Паркінсона

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Судинні захворювання головного мозку є важливою медико-соціальною проблемою, що негативно впливає на економіку країни та на життя суспільства загалом.

У вітчизняній літературі для позначення повільно прогресуючої хронічної недостатності кровопостачання мозку найбільш часто використовується термін «дисциркуляторна енцефалопатія», запропонований Г.А. Максудовим в 1957 р. Термін «дисциркуляторна» відображає патогенез захворювання (основою змін в мозку є порушення його кровопостачання), а визначення «енцефалопатія» вказує на патологію головного мозку (дифузні зміни тканин мозку).

Дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) - це синдром хронічного прогресуючого багатовогнищового або дифузного ураження головного мозку різної етіології, що проявляється різноманітними неврологічними, нейропсихологічними і психічними порушеннями, який розвивається у результаті повторних гострих порушень мозкового кровообігу і/або хронічної недостатності кровопостачання головного мозку [1]

В розвитку ДЕ важливу роль відіграють гіпертонічна хвороба, атеросклероз, цукровий діабет та інші хвороби, які уражають судини головного мозку [2].

У рамках МКХ-10 класифікація цереброваскулярних хвороб (ЦВХ) проводиться з огляду на те, яка судинна система мозку переважно уражується, що знаходить відображення у відповідних рубриках: І 65 - «Оклюзія і стеноз прецеребральних артерій, що не призводять до інфаркту мозку», І 66 - «Оклюзія та стеноз церебральних артерій, що не призводять до інфаркту мозку»; а також у залежності від провідного клінічного синдрому в рубриках І 67 - «Інші ураження судин головного мозку»: І 67.2 Церебральний атеросклероз, І 67.3 Прогресуюча судинна лейкоенцефалопатія (підкіркова атеросклеротична енцефалопатія, хвороба Бінсвангера), гіпертензивна

енцефалопатія (І 67.4), «інші уточнені ураження судин мозку: гостра цереброваскулярна недостатності, ішемія мозку хронічна» (І 67.8).

У МКХ-10 термін "дисциркуляторна енцефалопатія" відсутній, однак у нашій країні часто використовуються для позначення різних клінічних форм хронічної недостатності мозкового кровообігу [3]. Натомість у МКХ-10 терміну ДЕ відповідає синдром хронічної ішемії головного мозку (І 67.82), що виявляється в першу чергу у вигляді судинних когнітивних розладів. Термін *Vascular cognitive impairment* (судинні когнітивні розлади) був введений V. Nachevsky в 1994 р для позначення порушень когнітивних функцій внаслідок цереброваскулярних захворювань і міцно закріпився в міжнародній неврологічній практиці [3].

Етіологічними факторами розвитку хронічної ішемії мозку (ХІМ), найбільш часто є артеріальна гіпертензія (АГ), атеросклероз (АС) і їх поєднання, а також порушення венозного відтоку, цукровий діабет. Інші захворювання значно рідше є причиною розвитку ХІМ [3].

Найбільш вивченими є форми хронічної ішемії мозку, що розвиваються на фоні гіпертензії та атеросклерозу і розвиваються у пацієнтів похилого віку [4].

Тривалий час в нашій країні найбільш раннім проявом ХІМ вважалися суб'єктивні неврологічні симптоми, такі як головний біль, запаморочення, шум і дзвін у голові або вухах, підвищена стомлюваність і ін. Але результати останніх досліджень свідчать, що насправді зазначені симптоми неспецифічні і зустрічаються при великій кількості захворювань, які також широко поширені у літніх людей [5].

Було показано, що при ХІМ майже ніколи не виникає системне головокружіння, а основним видом головного болю при ХІМ є головний біль напруженого типу [5]

Тому реальне діагностичне значення суб'єктивних неврологічних симптомів, які іноді в неврологічному середовищі називають «скаргами церебрального характеру», невелике. У той же час багато робіт вказують на

дуже ранній розвиток когнітивних порушень при ХІМ. Особливості анатомії та фізіології церебрального кровообігу є такими, що в найбільш несприятливому становищі щодо кровопостачання знаходяться глибинні відділи білої речовини головного мозку і підкіркові сірі вузли [5, 6, 7].

У переліку патологічних станів, що проявляються при ХІМ, найбільший інтерес в даний час викликає група захворювань з певними нейровізуалізаційних змінами на МРТ головного мозку - хвороба мілких судин (ХМС) [8].

Поняття «Хвороби мілких судин» (ХМС) широко використовується у зарубіжних наукових роботах по дослідженню хронічної ішемії мозку, її клінічних проявів та нейровізуалізаційних маркерів. [9, 10, 11].

Терміном церебральна ХМС об'єднуються патологічні процеси, що зачіпають дрібні судини головного мозку, а саме: дрібні артерії, артеріоли, капіляри та дрібні вени [10]. На відміну від судин більшого калібру, патологія мілких судин не може бути візуалізована *in vivo*. Через це зміни паренхіми мозку, що можуть бути виявленими за допомогою МРТ, на разі вважаються маркерами церебральної ХМС [9, 10].

За найбільш розповсюдженою класифікацією церебральної ХМС виділяють 6 її підтипів: 1) артеріосклероз, 2) спорадична та спадкова амілоїдна ангіопатія, 3) спадкова, генетично обумовлена хвороба мілких судин, 4) запальна та імунологічно обумовлена ХМС, 5) венозний колагеноз, 6) інші хвороби мілких судин [10].

Перший підтип ХМС є найбільш розповсюдженим, і також відомий як вікова та пов'язана із факторами судинного ризику [10].

У патогенезі цього підтипу ХМС важливу роль відіграє артеріальна гіпертензія, як фактор ризику розвитку артеріосклерозу. Тому цей підтип часто називають гіпертензивною ХМС. Атеросклероз також опосередковано впливає на розвиток хвороби мілких судин, оскільки є патогенетично пов'язаним із артеріальною гіпертензією. Вважається, що зміни, які при цьому відбуваються в артеріолах є дистальною маніфестацією атеросклерозу [10].

У даній роботі буде використовуватися термін ХМС, а саме - перший підтип ХМС, оскільки термін хвороби мілких судин (small vessel disease) найчастіше використовується у дослідженнях морфологічних змін речовини мозку, що виникають як наслідок хронічної ішемії у пацієнтів із атеросклерозом та гіпертонічною хворобою [9,10,11,12,13].

Серед клінічних проявів ХМС найбільш несприятливими є когнітивне зниження та рухові порушення, у тому числі і за екстрапірамідним типом. Порушення когнітивної сфери можуть призвести до проблем самообслуговування. Рухові порушення, що виникаються на фоні ХМС часто асоційовані із запамороченням, падіннями та травматизацією [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21].

Оскільки судинна патологія є потенційно попереджуваною, за думкою багатьох авторів, рання діагностика когнітивного зниження важлива для запобігання прогресуванню захворювання і розвитку у пацієнта судинної деменції [14, 16, 17]. Важливість вчасної діагностики обумовлена і тим, що легке когнітивне зниження, що може спостерігатися на ранніх стадіях ХМС, клінічно необхідно диференціювати із інтелектуальними порушеннями, що іноді можуть бути першими проявами нейродегенеративного захворювання, наприклад хвороби Альцгеймера [12, 13, 14].

Екстрапірамідні порушення, що діагностуються у пацієнтів літнього віку, також можуть бути або проявом судинної патології, або наслідком нейродегенеративного захворювання (хвороба Паркінсона, Паркінсон-плюс синдроми.) Отже, раннє виявлення когнітивних та рухових порушень у пацієнтів похилого віку необхідне для діагностування захворювання на стадії, коли хворобу можна попередити або зменшити тяжкість її клінічних наслідків.

Прояви (когнітивне зниження, рухові порушення) початкових стадій нейродегенеративних захворювань клінічно подібні до порушень рухової та когнітивної сфер, що можуть виявлятися при ХМС, про що свідчать численні наукові роботи останніх років. Також може мати місце змішана патологія рис 1. [12-14]. Пошук доступних біомаркерів є важливим завданням, так як остані

можуть суттєво підвищувати точність діагностики. Нейровізуалізаційні маркери, що виявляються за допомогою МРТ досліджень є одними з таких.

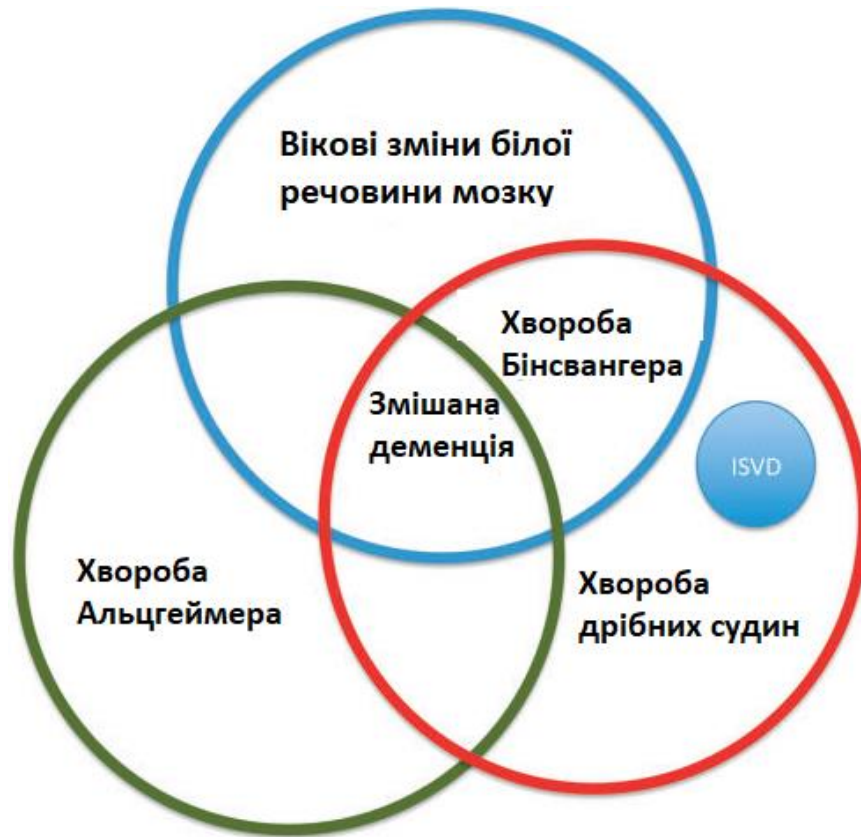


Рисунок 1. Перекриття між патофізіологічними (судинними та нейродегенеративними) процесами, що викликають зміни речовини мозку та обумовлюють клінічну картину (за матеріалами Kling M. A., Trojanowski J. Q., Wolk D. A., Lee V. M. A., Arnold S. E. *Vascular disease and dementias: paradigm shifts to drive research in new directions // Alzheimers Dement.* — 2013. — Vol. 9. — P. 76-92) [68].

У даній роботі проведено дослідження нейровізуалізаційних рис, що виявляються за допомогою зображень, зважених за магнітною сприйнятливістю (SWI) та зображень дифузійного тензора (DTI). Це відносно нові МРТ послідовності, що дають змогу оцінити характер метаболізму та депонування заліза в головному мозку (SWI), та стан провідних шляхів головного мозку (DTI). Зазначені МРТ послідовності широко досліджуються в аспекті вивчення нейродегенеративних захворювань, разом з тим

дослідження депонування заліза та стану провідних шляхів головного мозку у пацієнтів із ХМС представлені у набагато меншому обсязі у зарубіжних наукових виданнях та майже не представлені у вітчизняних.

Дослідження зв'язку між екстрапірамідними проявами та характером депонування заліза у підкіркових гангліях у пацієнтів із ХМС наразі не представлені у зарубіжних та вітчизняних наукових роботах.

У даному дослідженні було зроблено акцент на пошук статистично значимих зв'язків між нейровізуалізаційними маркерами та клінічними проявами ХМС з одного боку, з іншого - на пошук зв'язків між лабораторними показниками та нейровізуалізаційними маркерами.

Варто відзначити, що за дизайном даного дослідження не можна визначити характер причинності виявлених зв'язків, адже асоційовані із певними нейровізуалізаційними маркерами лабораторні показники не обов'язково відіграють роль у патогенезі розвитку цих маркерів. Тим не менш, виявлені фактори ризику можуть стати важливим доповненням до діагностики досліджуваних захворювань.

Також варто відмітити, що екстрапірамідні порушення, які можна виявити у пацієнтів із хворобою мілких судин, представлені переважно легкими паркінсонічними ознаками [20, 25, 39].

Судинний паркінсонізм, що є дуже дискутабельним поняттям, у даній роботі не досліджувався, оскільки за думкою більшості авторів є достатньо рідкісною патологією, що в більшості випадків виникає після гострого порушення кровообігу у ділянці базальних гангліїв [20, 28, 34].

Важливість даного дослідження та удосконалення маркерів ранньої діагностики рухових та когнітивних порушень обумовлена також тим, що якщо зазначені клінічні прояви виникають як наслідок судинної патології, вони можуть у подальшому бути асоційованими із розвитком нейродегенеративного захворювання. Так існують численні дослідження, що виявляють зв'язок між легкими паркінсонічними ознаками у пацієнтів із

хворобою мілких судин та розвитком хвороби Паркінсона в подальшому [22-25].

Навіть за наявності у пацієнта хвороби Альцгеймера її клінічні прояви у більшості випадків будуть зумовлені також і хворобою мілких судин, що паралельно існує [22-25].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно основних планів науково-дослідних робіт кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на тему «Профілактика, діагностика, комплексне лікування та реабілітація захворювань нервової системи з використанням рефлексотерапії» з 2011–2017 рр., (номер держреєстрації 0111U002808) та «Діагностика, лікування, проведення реабілітаційних заходів з використанням методів рефлексотерапії при захворюваннях нервової системи» (номер державної реєстрації 0117U006506) - термін виконання 2018-2023 рр..

Мета дослідження.

Поглибити розуміння патогенезу розвитку когнітивних та рухових порушень у пацієнтів із ХМС та доповнити методики діагностики ХМС на основі нейровізуалізаційних методів дослідження, таких як МРТ у режимах DTI та SWI.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати клініко-неврологічні, лабораторні та нейровізуалізаційні особливості пацієнтів із хронічною ішемією мозку із переважним ураженням мілких судин

2. Вивчити нейровізуалізаційні маркери хвороби мілких судин, що виявляються на SWI та DTI МРТ послідовностях. Дослідити зв'язок між депонуванням заліза, порушенням цілісності провідних шляхів головного мозку та клінічними проявами хвороби мілких судин. Дослідити клінічні, демографічні, лабораторні та інструментальні характеристики пацієнтів із

хворобою мілких судин, що можуть бути пов'язані із нейровізуалізаційними маркерами хвороби мілких судин.

3. Визначити зв'язок між депонуванням заліза в базальних гангліях та клінічними і демографічними характеристиками пацієнтів із хворобою мілких судин.

4. Визначити зв'язок між легкими паркінсонічними ознаками та характером відкладання заліза у базальних гангліях.

5. Визначити зв'язок між рівнем фібриногену та когнітивним зниженням у пацієнтів із хворобою мілких судин залежно від вираженості відкладання заліза в базальних гангліях.

6. Визначити зв'язок між когнітивним зниженням у пацієнтів із хворобою мілких судин та нейровізуалізаційними маркерами на DTI, SWI MPT послідовностях.

7. Вивчити зв'язок між показниками ТКДГ та когнітивними і руховими порушеннями, що можуть виявлятися у пацієнтів із хворобою мілких судин.

Об'єкт дослідження: хвороба мілких судин головного мозку, що розвивається у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, артеріосклерозом, атеросклерозом.

Предмет дослідження: показники когнітивного стану, клініко-неврологічні показники, рухові порушення, показники стану екстрапірамідної системи, показники церебральної гемодинаміки, характер відкладання залізовмісних молекул у підкіркових ядрах, рівень фракційної анізотропії провідних шляхів головного мозку, біохімічні показники венозної крові.

Методи дослідження:

1. Клініко-неврологічне обстеження із використанням шкали оцінки рухових порушень UPDRSIII (моторна секція уніфікованої шкали оцінки хвороби Паркінсона)

2. Нейропсихологічне обстеження за Монреальською когнітивною шкалою (Montreal Cognitive Assessment (МОСА)).

3. Транскраніальна доплерографія (ТКДГ) церебральних судин.

4. Лабораторне дослідження: визначення загальноклінічних показників крові (рівень гемоглобіну (г/л)), біохімічних показників крові (фібриноген (г/л), холестерин (ммоль/л), тригліцериди (ммоль/л), сечовина (ммоль/л), креатинін (мкмоль/л), аланінамінотрансфераза(АЛТ)(Од/л), аспартатамінотрансфераза (АСТ)(Од/л)).

5. Аналіз SWI та DTI MPT послідовностей.

6. Статистичне опрацювання даних.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше було досліджено явище легких паркінсонічних ознак у пацієнтів із ХМС в контексті зв'язку із характером відкладання залізовмісних молекул головного мозку.

Вперше був використаний новий метод аналізу гіпоінтенсивних ділянок на SWI MPT знімках, в основі якого лежить поділ вокселів за рівнями інтенсивності та підрахунок кількості вокселів певної інтенсивності у досліджуваній структурі.

Вперше було виявлено зв'язок між характером депонування залізовмісних молекул в базальних ядрах та показниками транскраніальної доплерографії.

Вперше було виявлено зв'язок між рівнем фібриногену плазми та когнітивним статусом пацієнтів із ХМС залежно від ступеня гіпоінтенсивності підкіркових структур головного мозку.

Практичне значення одержаних результатів

Доведена важлива роль депонування заліза в базальних ядрах і його зв'язок із когнітивними та руховими порушеннями у пацієнтів із ХМС.

Одержані результати можуть полегшити діагностику когнітивного зниження та легких паркінсонічних ознак у пацієнтів із ХМС за рахунок комплексної оцінки лабораторних показників та нових нейровізуалізаційних

маркерів, таких як депонування заліза та зниження рівня фракційної анізотропії.

Запропоновано новий метод оцінки депонування залізовмісних молекул у базальних ядрах, що базується на поділі гіпоінтенсивних вокселів за рівнями інтенсивності та підрахунку кількості вокселів різної інтенсивності у досліджуваній структурі.

Визначені найбільш значимі предиктори депонування залізовмісних молекул у базальних ядрах, що може бути використано як для діагностики, так і для прогнозування розвитку у пацієнтів із ХМС когнітивного зниження та легких паркінсонічних ознак.

Серед нейровізуалізаційних маркерів визначені найбільш значимі предиктори розвитку у пацієнтів із ХМС когнітивного зниження та легких паркінсонічних ознак, що може бути використано для удосконалення ранньої діагностики зазначених порушень.

Особистий внесок пошукача. Дисертація є самостійною науковою працею автора. Самостійно здобувачем проведено опрацювання основних теоретичних і практичних положень дослідження в період з 2016 по 2020 рр., проведено глибокий інформаційний та патентний пошук. Сформульовано мету та задачі дослідження, самостійно обрано та обґрунтовано напрямок та дизайн наукової роботи. Усі клінічні та нейрофізіологічні обстеження, науковий аналіз результатів загально-клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, обґрунтування методу комплексної діагностики виконані самостійно. Дисертантом сформована база даних, проведена статистична обробка результатів дослідження, обґрунтовані результати роботи, висновки та практичні рекомендації. Основним є вклад здобувача у підготовці результатів дослідження до публікації і написанні статей, аналіз, узагальнення та впровадження в навчальний процес та клінічну практику. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідались

на науково-практичних конференціях із міжнародною участю: 40-ва ювілейна науково-практична конференція молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика з міжнародною участю, присвячено дню науки на тему: «Залежність вираженості рухових та нейропсихічних порушень від ступеню гіпоінтенсивності підкіркових структур при MRI SWI дослідженні у хворих із хронічною ішемією мозку» 18 травня 2017 року.

Науково-практична конференція із міжнародною участю «Проблеми та перспективи сімейної медицини в Україні» на тему: «Гіпертензивна та атеросклеротична енцефалопатія: клінічні особливості та диференційна діагностика» 26-27 жовтня 2017 р., м. Київ

Перший регіональний український конгрес з міжнародною участю CONTROVERSIES IN NEUROLOGY, на тему: «Кореляції клінічних та нейровізуалізаційних особливостей при хворобі мілких судин за рахунок гіпертензії та атеросклерозу головного мозку» 23-24 листопада 2017 року.

Науково-практична конференція із міжнародною участю «Сімейна медицина – майбутнє охорони здоров'я», на тему «Зв'язок між станом системи гемостазу, білковим та жировим обміном і накопичення заліза в підкіркових гангліях у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію» 2019 р.

Публікації. Основні положення дисертації опубліковані в 7 наукових працях: 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікацій результатів дисертаційних досліджень, серед яких 4 одноосібних; 1 у іноземному виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus (3 квартиль).

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена українською мовою на 159 сторінках друкованого тексту. Робота складається зі вступу, матеріалів і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел. Дисертація ілюстрована таблицями та малюнками.

РОЗДІЛ 1. ЦЕРЕБРАЛЬНА ХВОРОБА МІЛКИХ СУДИН — ПІДТИП ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ. ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ МАРКЕРИ.

1.1 Когнітивні порушення при хворобі мілких судин

У переліку патологічних станів, що проявляються при ДЕ, найбільший інтерес в даний час викликає група захворювань з певними нейровізуалізаційних змінами на МРТ головного мозку - хвороба мілких судин (ХМС) [8].

Поняття «хвороба мілких судин» (ХМС) (small vessel disease, SVD), що часто використовується у закордонній термінології, об'єднує гетерогенну групу захворювань, що відрізняються різною етіологією та патогенезом: церебральний артеріосклероз; спорадична або стареча амілоїдна ангіопатія; спадкові або генетично обумовлені патології мілких судин (синдроми CADASIL, CARASIL); запальна або імунологічно обумовлена хвороба мілких судин; венозний колагеноз; інші хвороби мілких судин (пост радіаційна) [9].

У даній роботі досліджувався найчастіший підтип ХМС, що спостерігається у пацієнтів із гіпертонічною хворобою [10].

Атеросклероз також є ланкою у патогенезі цього процесу, оскільки патогенетично пов'язаний із гіпертонічною хворобою. Відомим є взаємовплив між дрібними судинами та артеріями більшого калібру (Large and small artery cross-talk). Оскільки підвищення пульсового тиску призводить до збільшення периферичного опору. Підвищений периферичний опір є головним фактором, що відповідає за підвищення середнього артеріального тиску, що збільшує жорсткість великих артерій та призводить до розвитку атеросклерозу [26].

За даними багатьох авторів, крім збільшення ризику виникнення інфаркту та інсульту найбільш несприятливими клінічними проявами церебральної ХМС є когнітивні та рухові порушення [11].

У пацієнтів із ХМС розповсюдженість когнітивного зниження за даними різних авторів варіює від 30% до 50% і, зазвичай, є першим проявом даного захворювання [12].

Когнітивне зниження, що розвивається на фоні хвороби мілких судин найчастіше визначається, як «судинне когнітивний зниження» (СКЗ) (vascular cognitive impairment (VCI)), а в залежності від тяжкості порушення виділяють також легке судинне когнітивне зниження (лСКЗ) (mild vascular cognitive disorder (mVCD)) та судинну деменцію (СД) (vascular dementia (VD)) [13]. Судинна деменція є найрозповсюдженішим варіантом деменції після хвороби Альцгеймера [14].

У хворих із сЛКЗ порушення когнітивної сфери проявляється ураженням мовної і зорової просторово-орієнтаційної сфер, а також амнестичними розладами, що пов'язано із функціональними та структурними порушеннями різноманітних ділянок головного мозку. Проте, в першу чергу пошкодження виявляються в підкіркових структурах, а саме - в базальних гангліях та таламусі [15, 16].

Судинна деменція характеризується зниженням інтелекту із поступовим прогресуванням та флюктуючим типом перебігу, у той час, як розлади особистості, зазвичай, не розвиваються [17].

На разі більшість досліджень щодо порушень когнітивної сфери, зосереджені на вивченні ранніх проявів хвороби Альцгеймера, що визначаються як амнестичне легке когнітивне зниження (аЛКЗ) (amnestic mild cognitive impairment (aMCI)). Проте, клінічно важливим є дослідження зниження когнітивної сфери внаслідок судинного ураження головного мозку: судинне легке когнітивне зниження (сЛКЗ (vascular mild cognitive impairment (vMCI))), що, в свою чергу, є початковим проявом СД і має диференціюватись із аЛКЗ [18].

Уточнення біомаркерів для ранньої діагностики сЛКЗ є важливим науковим завданням, оскільки це дасть змогу виявляти захворювання на

ранніх стадіях, а корекція факторів ризику та відповідна медикаментозна терапія може попередити перехід сЛКЗ у СД [19].

1.2 Рухові порушення при хворобі мілких судин. Легкі паркінсонічні ознаки

Приблизно у 15% - 40% пацієнтів похилого віку із ХМС можна виявити легкі паркінсонічні ознаки (ЛПО), що може бути асоційовано із порушенням самообслуговування [20, 21].

Для позначення рухових порушень за екстрапірамідним типом, що виявляються у пацієнтів із ХМС використовується багато термінів (Parkinsonian-like signs,” “Parkinsonian signs,” “extrapyramidal signs,” “mild Parkinsonian signs.”)

У науковій літературі останніх років найчастіше використовується термін ЛПО (mild parkinsonian signs, MPS), що вважається більшістю авторів найбільш доцільним, оскільки характеризує природу явища і разом із тим не вказує на певну анатомічну структуру або патологію, що лежить в основі, оскільки вони є достовірно невідомими [20].

Для діагностування ЛПО потрібно виявити у пацієнта такі рухові порушення як брадикінезія, ригідність, тремор, постуральні порушення та порушення ходи, що не задовольняють критеріям діагностики інших форм паркінсонізму [20].

Більшість авторів ЛПО визначають як наявність двох легких ознак, або однієї ознаки середньої враженості за шкалою UPDRS III. З одного боку такий підхід відокремлює даний стан від проявів нормального старіння, з іншого — вирізняє його із групи клінічно більш виражених атипичних паркінсонічних синдромів та від ідіопатичної хвороби Паркінсона (ХП) [21].

ЛПО клінічно є дуже гетерогенними і часто можуть бути сплутаними із іншими захворюваннями екстрапірамідної системи, у тому числі із ХП, особливо, якщо у пацієнта відмічається позитивна динаміка на фоні прийому леводопи. Це підтверджується патологоанатомічними дослідженнями [27, 28].

Механізм розвитку ЛПО також гетерогенний, остаточно не з'ясований і на разі вважається результатом вікових порушень дофамінергічної системи. Крім того, поступово укріплюється гіпотеза щодо впливу потенційно попереджуваної судинної патології на дане явище. Найбільш статистично значущим ризик виникнення ЛПО виявляється у хворих віком старше 73 років [29].

В цьому контексті розповсюдженою є гіпотеза про те, що ділянки, які знаходяться в стані субклінічної гіперперфузії є більш вразливими для нейродегенеративного процесу [30].

ЛПО, що виявляються у хворих із судинним ураженням головного мозку найчастіше проявляються симетричною брадикінезією, вираженою переважно в нижніх кінцівках, порушеннями ходи; тремор спокою спостерігається рідко, реакція на терапію препаратом леводопа також нижча, ніж у пацієнтів із ХП [31, 32, 33, 34, 35].

Також ЛПО часто асоційовані із псевдобульбарними та мозочковими порушеннями, когнітивним зниженням [36, 37].

Було виявлено, що 40% пацієнтів з ЛПО мали інсульт в анамнезі, при цьому 30% пацієнтів які не мали ЛПО також перенесли інсульт. Тому наразі не можна говорити про інсульт, як про фактор, що однозначно збільшує ризик виникнення ЛПО [21, 29, 38].

Останні дослідження засвідчують, що поява легих паркінсонічних ознак у пацієнтів із ХМС імовірно є наслідком відносної дофамінергічної недостатності, що не проявляється самостійно, але може проявлятися на фоні ХМС [30, 39].

Крім того, ЛПО та когнітивне зниження, вірогідно, можуть бути асоційовані із підвищенням ризику розвитку хвороби Паркінсона (ХП), та Альцгеймера. [22, 23, 24, 25].

1.3 Нейровізуалізаційні маркери хвороби мілких судин

Морфологічні зміни мозку хворих із ХМС мають специфічні нейровізуалізаційні риси, до яких відносять: ознаки перенесених дрібних мікроінфарктів (Recent small subcortical infarct), наявність лакун судинного генезу (Lacune of presumed vascular origin) або лакунарних інфарктів (ЛІ), гіперінтенсивність білої речовини (ГБР), імовірно судинного генезу, або лейкоареоз (white matter hyperintensity of presumed vascular origin or leukoaraosis), розширення периваскулярних просторів, церебральні мікрокрововиливи, атрофія мозку (Рис. 1.3.1).

Зазначені ознаки виявляються при проведенні стандартних МРТ послідовностей (T1, T2, TIRM, FLAIR) і часто зустрічаються у пацієнтів із когнітивним зниженням (приблизно у 62%) [29, 38, 40, 41, 42, 43, 44].

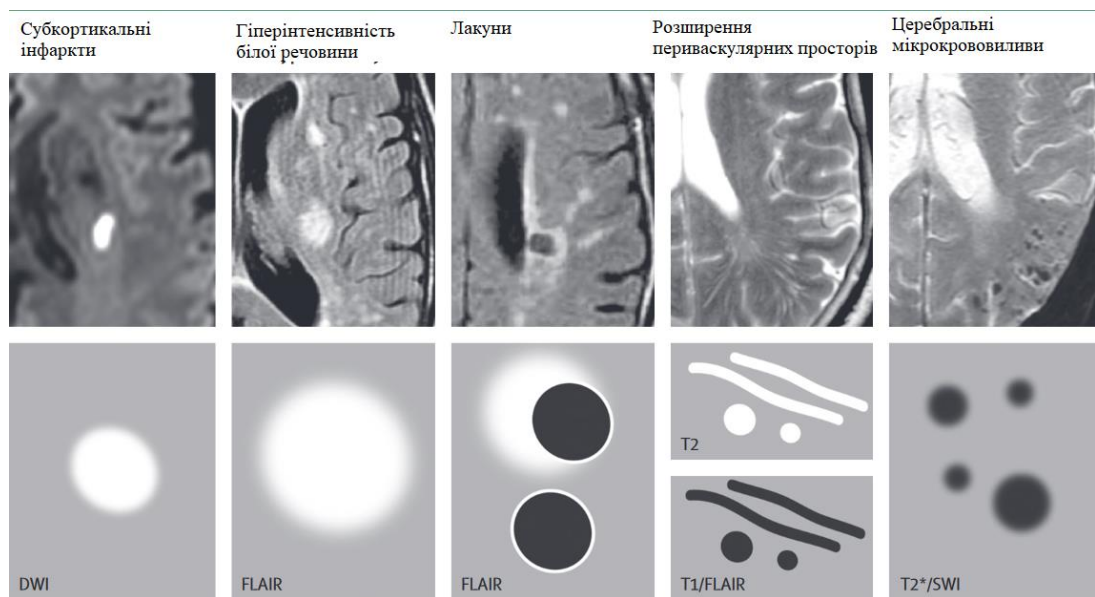


Рис.1.3.1 Нейровізуалізаційні ознаки хвороби мілких судин, критерії STRIVE

(За матеріалами Wardlaw, Joanna M et al. “Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration.” The Lancet. Neurology vol. 12,8 (2013): 822-38. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8) [9].

Проте, зазначені ознаки мають порівняно низький рівень специфічності в контексті діагностики когнітивного зниження та рухових порушень і навіть пацієнти із вираженим лейкоареозом та множинними лакунарними інфарктами головного мозку не завжди мають виражені рухові та когнітивні порушення. Таким чином, когнітивне зниження та появу рухових порушень у пацієнтів із ХМС не можна пояснити лише тими процесами у головному мозку, що на МРТ виявляються у вигляді вищезазначених біомаркерів [27, 45, 44]. Це свідчить про потребу у пошуку додаткових біомаркерів ХМС та їх комплексній оцінці.

Останнім часом увагу привертає дослідження SWI (зображення, що зважені за магнітної сприйнятливості) та DTI (дифузійно тензорі зображення) МРТ послідовностей, оскільки вони дають можливість одержання нових, менш вивчених біомаркерів хвороб нервової системи.

Одними із важливих факторів, що можуть чинити додатковий вплив на клінічні прояви ХМС є порушення цілісності специфічних провідних шляхів, таких як: стріоталамічні та таламокортикальні провідні шляхи, а також депонування заліза в базальних ядрах головного мозку. Вплив цих факторів є менш дослідженим, виявити їх можна за допомогою більш сучасних МРТ послідовностей SWI та DTI.

1.4 Роль депонування заліза в базальних гангліях у розвитку рухових та когнітивних порушень

SWI зображення вважаються достовірним способом визначення вмісту заліза, що підтверджується гістопатологічними дослідженнями [118, 46].

Відкладання залізовмісних молекул в базальних ядрах головного мозку, доведено корелює із вираженістю рухових та когнітивних порушень при нейродегенеративних захворюваннях [12, 120], тож, імовірно, відкладання солей заліза в базальних гангліях головного мозку може корелювати із появою

або вираженістю ЛПО та когнітивного зниження при хронічній ішемії мозку і при ХМС у тому числі [47].

Дослідження останніх років вказують на потенційно великі можливості даного методу як інструменту диференціальної діагностики захворювань, що супроводжуються когнітивним зниженням та руховими порушеннями, в тому числі і як наслідок хронічної ішемії мозку [48, 49, 50, 51].

Сукупність базальних гангліїв формує стріопаллідарну систему, яка за філогенетичними та функціональними критеріями розділяється на палеостріатум і неостріатум. Палеостріатум представлений блідою кулею, а неостріатум складається з хвостатого ядра і шкаралупи, які об'єднуються під назвою смугастого тіла або стріатума. Хвостате ядро і шкаралупа пов'язані анатомічно і характеризуються чергуванням білої і сірої речовини, що пояснює виникнення терміну «смугасте тіло». До стріопаллідарної системи часто відносять також субталамічне ядро (Люїсове тіло) і чорну субстанцію середнього мозку, які утворюють з базальними гангліями функціональну єдність.

Смугасте тіло складається, головним чином, з дрібних клітин, аксони яких направляються до блідої кулі і чорної субстанції середнього мозку. Смугасте тіло є своєрідним колектором аферентних шляхів, що йдуть до базальних гангліїв. Головними джерелами цих шляхів служать нова кора (переважно сенсомоторна), неспецифічні ядра таламуса і дофамінергічні шляхи від чорної субстанції. На противагу смугастому тілу бліда куля складається з великих нейронів і є зосередженням вихідних, еферентних шляхів стріопаллідарної системи. Аксони локалізованих в блідій кулі нейронів підходять до різних ядер проміжного і середнього мозку, в тому числі і до червоного ядра, де починається руброспінальний тракт екстрапірамідної системи рухової регуляції.

Інший важливий еферентний тракт йде від внутрішнього відділу блідої кулі до передньовентрального і вендролатерального ядер таламуса, а звідти продовжується до рухових областей кори головного мозку. Наявність цього

шляху обумовлює багатоланковий петлеподібний зв'язок між сенсомоторними і руховими областями кори, який здійснюється через смугасте тіло і бліду кулю до таламуса. Встановлено, що в складі цього стріо-паллідо-таламокортикального шляху базальні ганглії виконують роль аферентної ланки по відношенню до моторних областей кори головного мозку.

Численні зв'язки стріопаллідарної системи з різними відділами мозку свідчать про її участь в процесах інтеграції, однак до теперішнього часу функції базальних гангліїв досліджені не повністю. Базальні ганглії відіграють важливу роль в регуляції рухів і сенсомоторній координації. Локальне електричне подразнення деяких ділянок стріатума викликає у тварин так звані циркуляторні рухові реакції, що характеризуються поворотом голови і тулуба в сторону, протилежну подразненню.

Подразнення інших ділянок смугастого тіла, навпаки, призводить до гальмування рухових реакцій, викликаних різноманітними сенсорними подразненнями. Наявність певних розбіжностей між даними експерименту і клініки, певно, свідчить про виникнення системних порушень механізмів регуляції рухів при патологічних процесах в базальних гангліях.

Вірогідно, ці порушення пов'язані зі змінами функції не лише смугастого тіла. Як приклад можна розглянути можливий патофізіологічний механізм виникнення хвороби Паркінсона (ХП). Цей синдром пов'язаний з пошкодженням базальних гангліїв і характеризується комплексом таких симптомів, як акінезія - мала рухливість і труднощі при переході від спокою до руху, воскоподібна ригідність, або гіпертонус, що не залежить від положення суглобів і фази руху; статичний тремор, найбільш виражений в дистальних відділах кінцівок; порушення підтримки пози. Всі ці симптоми, відповідно до сучасних представлень, обумовлені гіперактивністю базальних гангліїв, яка виникає при пошкодженні дофамінергічного гальмівного шляху, який йде від чорної субстанції до смугастого тіла. Таким чином, етіологія синдрому Паркінсона обумовлена дисфункцією як смугастого тіла, так і

структур середнього мозку, які функціонально об'єднані в стріопаллідарну систему.

За сучасними уявленнями, базальні ганглії є одним з рівнів побудованої за ієрархічним принципом системи регуляції рухів. Отримуючи інформацію від асоціативних зон кори, базальні ганглії беруть участь у створенні програми цілеспрямованих рухів з урахуванням домінуючої мотивації. Далі відповідна інформація від базальних гангліїв надходить в передній таламус, де вона інтегрується з інформацією, що приходить від мозочка. З таламічного ядра імпульсація досягає рухової кори, яка відповідає за реалізацію програми цілеспрямованого руху за посередництвом нижчих стовбурових і спінальних рухових центрів. Незважаючи на те, що базальні ганглії є скупченнями сірої речовини, ці структури утворюють величезну кількість вихідних аксональних провідників і, як наслідок, повинні володіти фракційною анізотропією (ФА), на відміну від шлуночків головного мозку, де дана міра дорівнює нулю.

Роль метаболізму заліза у розвитку нейродегенеративних захворювань та хвороби мілких судин є широкодосліджуваною [52, 53, 54].

Залізо в мозку може знаходитись у формі гемоглобіну, залізовмісних ензимів та негемічного заліза [55].

Нейрональне залізо представлено переважно у формі нейромеланіну і є необхідним для нейрометаболізму, надмірна ж його кількість може бути шкідливою [56, 57]. Відомо, що накопичення заліза у мозковій тканині із віком пов'язано із когнітивною дисфункцією та руховими порушеннями [58].

При цьому уражаються переважно мікроглія та астроцити, в олігодендроцитах подібна тенденція не простежується.

Наразі вважається, що в нейронах залізо-феритинові комплекси спершу накопичуються у тілі клітині з подальшим транспортом по аксону. За відсутності патологічного процесу феритин ферментується у лізосомах, а залізо використовується у подальших реакціях [59].

З віком механізм транспорту порушується, що і призводить до накопичення заліза [66] (Рис. 1.4.1).

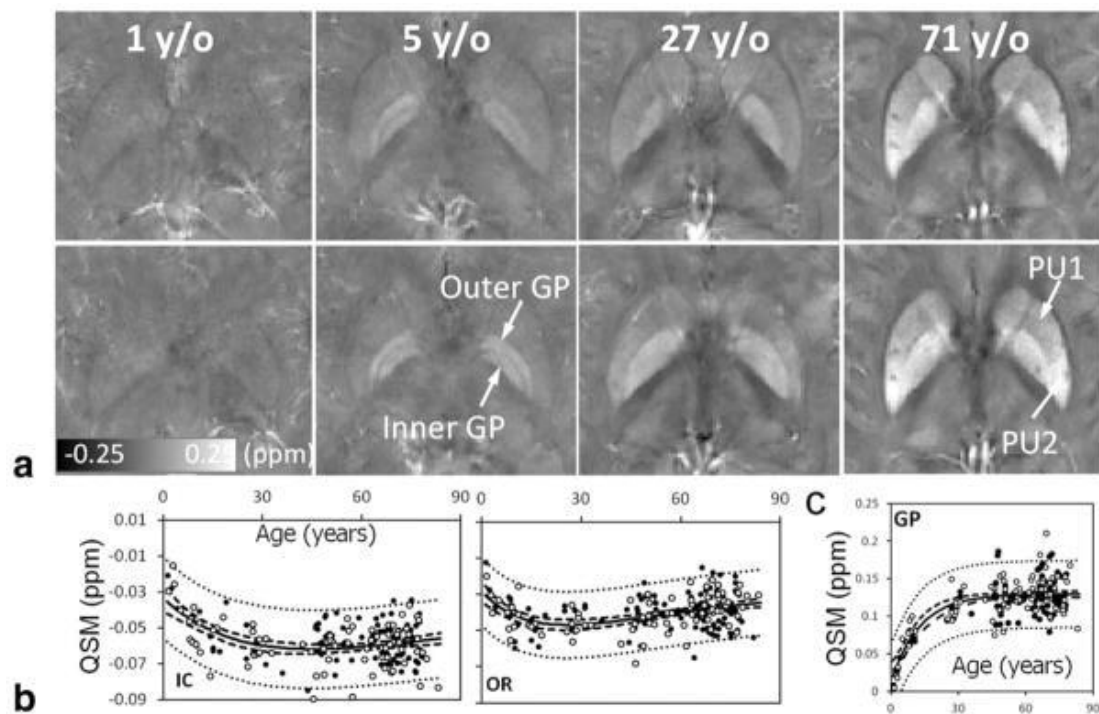


Рис.1.4.1. Збільшення рівня депонування заліза із віком у здорових досліджуваних (За результатами досліджень Li W, Wu B, Batrachenko A, et al. Differential developmental trajectories of magnetic susceptibility in human brain gray and white matter over the lifespan// Hum Brain Mapp.- 2013 Epub ahead of print.)

За недостатньої оксигенації мозку локально підвищуються рівні лактату, який в свою чергу зменшує здатність трансферину зв'язувати залізо, надлишок якого виділяється в токсичній формі [60].

У дослідженнях *in vitro* було виявлено, що вільне залізо або надмірне навантаження залізом призводить до формування вільних радикалів, пероксидного окиснення ліпідів та ураження нервової тканини [61, 62].

Патологічний характер відкладання заліза в мозку потрібно диференціювати із фізіологічним, пов'язаним із віком, відкладанням заліза [46, 63].

Дослідження здорових людей виявляють високий рівень заліза у хвостатому ядрі, блідій кулі, чорній субстанції, червоному ядрі, у той час як рівень заліза у корі порівняно низький, що зумовлює відповідно більший або менший рівень магнітної сприйнятливості, що фіксується за допомогою SWI послідовностей МРТ [64, 65].

У дослідженні Li W., et al. (2013) при аналізі використання SWI режиму МРТ у 191 здорової особи віком від 1 до 83 років було виявлено, що магнітна сприйнятливість залізовмісної сірої речовини із віком експоненційно зростає. У цьому ж дослідженні було виявлено, що магнітна сприйнятливість білої речовини із розвитком мозку спершу набуває діамагнетичних характеристик, які із віком спадають [66].

При проведенні МРТ в режимі SWI більш виражена мінералізація лущини (putamen, PU), особливо її нижньої внутрішньої частини, виявляється у хворих на мультисистемну атрофію порівняно із іншими формами атипичного паркінсонізму та хворобою Паркінсона [49].

За даними іншого дослідження найбільш показовим є ступінь мінералізації задньої частини PU [116].

При над'ядерному паралічі виявляється збільшення відкладання солей заліза у червоному ядрі (nucleus ruber, NR), порівняно із ступенем ураження даної структури у пацієнтів із ХП або мультисистемною атрофією [66].

Також у дослідженні із використанням SWI МРТ послідовності вищі рівні гіпоінтенсивності блідої кулі (globus pallidus, GP) та лущини були характерні для постуральної нестабільності (Postural instability and gait disorder, PIGD), порівняно із ХП. Різниця була статистично значимою [49]. Питання стосовно того, чи відкладання заліза у підкіркових структурах відображає первинний патологічний процес або є наслідком хвороби - залишається дискутабельним, проте, незалежно від цього, відкладання залізовмістних молекул є достовірним маркером розвитку нейродегенеративного процесу [67]. Також була виявлена кореляція між ступенем когнітивного зниження та відкладанням заліза в гіпокампі, хвостатому ядрі, блідій кулі, лущині та чорній субстанції [60].

То ж дослідження останніх років вказують на потенційно великі можливості даного методу як інструменту диференціальної діагностики захворювань, що супроводжуються когнітивним зниженням та руховими порушеннями. Кількість подібних досліджень та їх обсяг незначні, а зв'язки між специфічним патерном відкладання заліза в базальних гангліях мозку та клінічними проявами ХМС потребують подальшого вивчення.

Дослідження характеру депонування заліза у підкіркових ядрах у хворих із ХМС, що мають рухові порушення не представлені у вітчизняних та зарубіжних наукових дослідженнях.

1.5 Лабораторні показники венозної крові, що асоційовані із маркерами ХМС, у тому числі із депонуванням заліза в базальних гангліях

Відомим є зв'язок між станом системи гемостазу та когнітивною сферою у пацієнтів із хворобою мілких судин. Патофізіологічний механізм цього явища опосередковується в основному впливом фібрину [68, 69].

Епізоди гострої гіпоксії/ішемії головного мозку або ж стан хронічної ішемії мозку провокують патологічні механізми циркуляції фібрину та зумовлюють його відкладання в нервовій тканині [53].

Плазмін, що формується у церебральному екстраваскулярному просторі також може чинити нейротоксичний вплив шляхом активації металопротеїназ [70]. Разом із тим, перетворення розчинного фібриногену у нерозчинний фібрин значною мірою відбувається за рахунок впливу вільного заліза [71, 72].

Також залізо у складі хлориду феруму потенціює агрегацію еритроцитів, що веде до тромбоутворення та хронічного запального процесу, зумовлюючи ішемію [73,74,76].

Таким чином, у пацієнтів із хронічною ішемією мозку, імовірно, існує зв'язок між станом системи гемостазу та характером відкладання залізовмісних молекул у головному мозку [75].

Разом із тим збільшується кількість наукових робіт, які вказують на імовірний взаємозв'язок між функціональним станом гепатобіліарної системи та ранніми проявами серцево-судинних захворювань [77, 78, 79, 80].

Представлені дослідження вказують на зв'язок між детоксикаційною функцією печінки і ризиком розвитку інсульту та інфаркту, при чому оцінка у даних дослідженнях проводилася з корекцією за факторами, що відображали стан серцево-судинної системи [81, 82].

Існує також імовірний зв'язок між показниками функціонального стану печінки та важкістю і характером перебігу ішемічного інсульту [61].

Наразі наявні дослідження, що виявляють вплив показників системи гемостазу та гепатобіліарної системи на вираженість клінічних та нейровізуалізаційних проявів ХМС [83, 84, 85].

Оскільки характер депонування заліза у головному мозку пацієнтів із ХМС також корелює із вираженістю клінічних проявів даної нозології, доцільним є визначення зв'язку між накопиченням залізовмісних молекул в підкіркових гангліях із параметрами системи гемостазу, білковим та жировим обміном і функціональним станом печінки.

1.6 Зв'язок між показниками транскраніальної доплерографії та нейровізуалізаційними маркерами хвороби мілких судин

Однією із причин морфологічних змін головного мозку притаманних ХМС вважається недостатність артеріального кровопостачання та зумовлена цим ішемія. Разом з тим, пульсація церебрального кровотоку може бути одним із головних факторів розвитку змін речовини мозку [86, 87].

Артеріальний кровотік має пульсуючий характер і викликає періодичне збільшення об'єму крові, що надходить у внутрішньочерепну порожнину. За нормальних фізіологічних умов пульсаційна енергія знижується за рахунок відтоку цереброспінальної рідини та венозного відтоку з порожнини черепа. В процесі старіння ефективність такого компенсаторного механізму знижується,

що може призводити до пошкодження тканини мозку, зумовлюючи розвиток енцефалопатії пульсової хвилі [88].

У багатьох дослідженнях було виявлено досить сильний зв'язок між ЛА та аномальною пульсацією церебрального кровотоку, а також зв'язок останньої із когнітивним зниженням у пацієнтів із ХМС [87, 89].

Для визначення пульсації церебральних артерій широко використовується транскраніальна ультразвукова доплерографія (ТКДГ). За даними останніх досліджень із викросистаням ТКДГ для когнітивних порушень, як нейродегенеративного, так і судинного генезу, характерна мікроангіопатія, що може призводити до вазоконстрикції, атеросклеротичних процесів, зниження еластичності судин. Результатом цих процесів є зменшення діаметру артерій та погіршення церебрального кровотоку [90].

При цьому у пацієнтів із судинною деменцією визначаються суттєво більші показники пульсації середньої мозкової артерії (СМА) та внутрішньої сонної артерії (ВСА) при порівнянні із пацієнтами без деменції відповідного віку [91, 92, 96].

Тож дослідження зв'язку між пульсацією церебрального кровотоку та нейровізуалізаційними маркерами може мати суттєве значення для раннього виявлення патологічних змін головного мозку ще до розвитку клінічних проявів захворювання [93].

Одним із завдань даного дослідження є виявлення зв'язку між депонування заліза у головному мозку, показниками ТКДГ та когнітивними порушеннями у пацієнтів із ХМС.

Вивчення чутливих біомаркерів хвороби мілких судин, коли захворювання ще не має вираженої клінічної маніфестації, дозволить проводити вчасну корекцію судинних факторів ризику і може стати важливим механізмом для запобігання або відстрочення рухових та когнітивних порушень.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика пацієнтів та критерії включення

Пацієнти для дослідження були відібрані на базі КЛ «Феофанія». Загалом було відібрано 105 пацієнтів із хронічною ішемією мозку (ХІМ) з переважним ураженням мілких судин, що мали артеріальну гіпертензію та атеросклероз. Дослідження було схвалено етичною комісією Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Інформована письмова згода була одержана від усіх пацієнтів.

Діагноз ХІМ встановлювався згідно наступних критеріїв:

- 1) наявність клінічних ознак ураження головного мозку, у вигляді неврологічних, когнітивних, емоційно-афективних симптомів і синдромів, підтверджених неврологічними і психодіагностичними методами обстеження;
- 2) наявність серцево-судинного захворювання (артеріальної гіпертензії, атеросклерозу) за даними анамнезу та результатів клінічного обстеження;
- 3) встановлення причинно-наслідкового зв'язку між пунктами 1 і 2;
- 4) наявність структурних змін головного мозку за даними нейровізуалізації
- 5) наявність клінічних та параклінічних ознак прогресування цереброваскулярної недостатності [94, 95].

Діагноз встановлювався у тому числі відповідно до класифікації судинних захворювань, рекомендованими МКХ-10 (I67.2 Церебральний атеросклероз; I67.8 Хронічна ішемія мозку) згідно з Наказом МОЗ України No 487 від 17.08.07 р., на підставі клінічної картини захворювання, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Критерії включення пацієнтів : (1) вік 65-90 років, (2) наявність у пацієнта діагностованої гіпертонічної хвороби, (3) наявність церебрального атеросклерозу, що визначався за допомогою ультразвукового дослідження судин, (4) наявність у пацієнта ураження мілких судин, що встановлювалася

на основі МРТ дослідження за критеріями STRIVE [9]. (5) Для виключення у пацієнтів хвороби Паркінсона на ранній стадії всім пацієнтам проводилася проба на Леводопу. У жодного з пацієнтів прийом данного препарату не впливав на клінічний перебіг захворювання.

Критерії виключення: (1) клінічна деменція (деменція виключалась у відповідності із критеріями DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders — Fifth Edition)), (2) клінічний паркінсонізм, (3) внутрішньочерепний крововилив в анамнезі, (4) об'ємне новоутворення головного мозку, (5) діагностоване психіатричне захворювання, що впливає на когнітивну сферу, (6) використання препаратів, що інгібують ацетилхолінестеразу, використання препаратів леводопи, використання нейролептичних препаратів, (8) ураження білої речовини головного мозку, що не пов'язане із ХМС або діагностоване нейродегенеративне захворювання (хвороба Фабрі, синдром CADASIL), (9) виражене зниження зору та слуху, (10) протипокази до проведення МРТ дослідження, (11) порушення ходи та рівноваги, що не пов'язані із ХМС (психогенні порушення ходи та рівноваги, гострі захворювання опорно-рухового апарату).

Зі 105 відібраних пацієнтів 45 було жіночої статі (42,9%). Медіана та міжквартильний інтервал віку становили 75 (68-80) років. Медіана та міжквартильний інтервал артеріального тиску становили: для систолічного – 140 (122-150) мм.рт.ст., для діастолічного – 80 (77.5-90) мм.рт.ст. При розподілі за стадіями артеріальної гіпертензії 3 пацієнти (2.9%) мали першу стадію артеріальної гіпертензії, 64 пацієнта (61%) мали другу стадію артеріальної гіпертензії, 38 пацієнтів (36.1%) мали третю стадію артеріальної гіпертензії. Цукровий діабет визначався у 25 пацієнтів (23.8%).

При аналізі лабораторних показників було визначено, що середнє значення гемоглобіну становило 137.9 ± 15 г/л, Середній рівень загального холестерину становив 5.2 ± 1.2 ммоль/л. Медіана та міжквартильний інтервал рівня тригліцеридів становили 1.28 (1.07-1.95) ммоль/л. Медіана та міжквартильний інтервал рівня сечової кислоти становили 6.1 (4.7-7.2)

ммоль/л. Медіана та міжквартильний інтервал рівня креатиніну становили 89.4 (76.5-107.4) ммоль/л. Медіана та міжквартильний інтервал рівня фібриногену становили 3.3 (2.8-3.7) г/л. Медіана та міжквартильний інтервал рівня АЛТ складала 17.7 (13.0-22.4) Од/л. Медіана та міжквартильний інтервал рівня АСТ становили 19.1(16.5-24.7) ммоль/л.

При оцінці неврологічного статусу пацієнтів слабкість конвергенції була виявлена у 42 пацієнтів (40%), настановний ністагм був виявлений у 33 пацієнтів (31,4%), асиметрія очних щілин була виявлена у 24 пацієнтів (22,8%), девіація язика була виявлена у 17 пацієнтів (16,1%), згладженість носогубної складки була виявлена у 25 пацієнтів (23,8%), субкортикальні рефлекси були виявлені у 18 пацієнтів (17,1%), підвищення сухожильних рефлексів із верхніх кінцівок було виявлено у 48 пацієнтів (45,7%), підвищення сухожильних рефлексів із нижніх кінцівок було виявлено у 68 пацієнтів (64,7%), асиметрія рефлексів була виявлена у 53 пацієнтів (50,4%), патологічні стопні рефлекси виявлялися у 45 пацієнтів (42,8%), симптом Ромберга виявлявся у 37 пацієнтів (35,2%).

Когнітивний статус оцінювали за допомогою тесту МОСА. Тест МОСА використовувався оскільки він чутливіший до легких когнітивних порушень, ніж тест MMSE, що принципово, так як у пацієнтів з ХМС часто спостерігаються лише незначні зміни когнітивної сфери. За допомогою тесту можна оцінити різні когнітивні домени, а саме: увагу та концентрацію, пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок і орієнтацію, виконавчі функції. Максимально можлива кількість балів – 30. Результат в 26 балів і вище розглядається як норма.

При аналізі показників шкал було визначено, що медіана та міжквартильний інтервал оцінки за шкалою МОСА усіх обстежених пацієнтів становили 23 (20-25) балів. Межею виявлення у хворого легкого когнітивного зниження був обраний поріг у 20 балів. За даними дослідження легке когнітивне зниження було виявлено у 27 (26%) пацієнтів, у 78 (74%) пацієнтів легкого когнітивного

зниження виявлено не було (баз за шкалою МОСА був більшим або дорівнював 20)

Pinto T, C, C, Santos M, S, P, Machado L, Bulgacov T, M, Rodrigues-Junior A, L, Silva G, A, Costa M, L, G, Ximenes R, C, C, Sougey E, B: Optimal Cutoff Scores for Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Brazilian Version of the Montreal Cognitive Assessment among the Elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2019;9:44-52. doi: 10.1159/000495562

Для оцінки стану рухової сфери та виявлення екстрапірамідних порушень використовувалася єдина шкала оцінки хвороби Паркінсона (United Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), а саме її моторна секція (UPDRS III). До моторної секції шкали входить 18 тестових завдань для пацієнтів що включають перевірку на наявність екстрапірамідних симптомів та їх вираженість. Кожен тест оцінюється у балах від 0 - відсутність порушень до 4 - виражені порушення. Оцінюються наступні параметри : мова, виразність обличчя, ригідність, постукування пальцями, кистьові рухи пронація-супінація кистей, постукування носком стоп, рухливість ніг, вставання з крісла, хода, застигання при ходьбі, постуральний стійкість, поза, загальна спонтанність рухів, постуральний тремор рук, кінетичний тремор рук, амплітуда тремору спокою, постійність тремору спокою. При оцінці рухів у кінцівках оцінюється і права і ліва сторона.

При оцінці за шкалою UPDRS III порушень мови не було виявлено у жодного з пацієнтів, порушення виразності обличчя дуже легкого ступеня було виявлено у 12 (11,4%) пацієнтів, кінетичного або постурального тремору кінцівок або голови не було виявлено в жодного з пацієнтів, ригідність дуже легкого ступеня, що виявлялася лише після провокаційного прийому була виявлена у одній або у декількох кінцівках у 8 (7,6%) пацієнтів, при пробі постукування пальцями порушення дуже легкого ступеня у одній або в обох руках було виявлено у 21 (20%) пацієнта, при оцінці кистьових рухів порушення дуже легкого ступеня у одній з кистей або у обох було виявлено

у 18 (17,1%) пацієнтів, при оцінці пронації супінації рук порушення дуже легкого ступеня у одній руці або у обох було виявлено у 15 (17,1%) пацієнтів, при оцінці рухливості ніг порушення дуже легкого ступеня в одній або в обох ногах було виявлено у 14 (13,3%) пацієнтів, при вставанні з крісла порушень не було виявлено в жодного з пацієнтів, дуже легке порушення пози було виявлено у 10 (9,5%) пацієнтів, дуже легке порушення ходи було виявлено у 23 (21,9%) пацієнтів, при оцінці постуральної стійкості порушення дуже легкого ступеня було виявлено у 27 (25,7%) пацієнтів, при оцінці загальної спонтанності рухів порушення дуже легкого ступеня було виявлено у 24 (22,8%) пацієнтів. Усі виявлені порушення були дуже легкого ступеня, порушень легкого, середнього або важкого ступеня не було виявлено в жодного з пацієнтів. Медіана та міжквартильний інтервал для балу за шкалою UPDRS III становили 1.5 (1-4).

При оцінці MPT знімків за візуальною шкалою Fazekas перший ступінь був виявлений у 57 пацієнтів (54.3%), другий та третій ступені були виявлені у 24 (по 22.9 %).

При аналізі показників ТКДГ було визначено, що медіана та міжквартильний інтервал для значень RI у праві середній мозковій артерії становили 0.64 (0.6-0.7); медіана та міжквартильний інтервал для значень RI у лівій середній мозковій артерії становили 0.64 (0.65-0.7); медіана та міжквартильний інтервал для значень PI у праві середній мозковій артерії складала 1.1 (1-1.2); медіана та міжквартильний інтервал для значень PI у правій середній мозковій артерії становили 1.1 (1-1.2). Одержані дані узагальнені в таблиці 2.1

Таблиця 2.1

Клініко-демографічні характеристики пацієнтів

	Загальна кількість пацієнтів n=105
Вік, років, медіана (I-III кuartиль)	75(68-80)
Стать, жіноча (%)	45(42.9)
САТ, мм.рт.ст, медіана (I-III кuartиль)	140(122-150)
ДАТ, мм.рт.ст, медіана (I-III кuartиль)	80(77,5-90)
Гіпертонічна хвороба	
Стадія 1 (%)	3(2.9)
Стадія 2 (%)	64(61)
Стадія 3 (%)	38(36.1)
Цукровий діабет (%)	25(23.8)
Гемоглобін г/л, (середнє ± СВ)	137.9(15.0)
Загальний холестерин ммоль/л, середнє ± СВ	5.2(1.2)
Тригліцериди, ммоль/л, медіана (I-III кuartиль)	1.29(1)
Сечова кислота, ммоль/л, медіана (I-III кuartиль)	6.1(2.4)
Креатинін, mmol/L, медіана (I-III кuartиль)	89(30)
Фібриноген, g/L, медіана (I-III кuartиль)	3.3(0.89)
АЛТ (Од/л), медіана (I-III кuartиль)	18.4(11)
АСТ (Од/л) медіана (I-III кuartиль)	19.2(9.6)
МОСА, медіана (I-III кuartиль)	23(6)
UPDRS III, медіана (I-III кuartиль)	1(3.5)

Продовження таблиці 2.1

MPT Fazekas візуальна шкала	
grade 1 (%)	57(54.3)
grade 2 (%)	24(22.9)
grade 3 (%)	24(22.9)
SWI кількість вокселів, медіана (I-III кuartиль)	294(165-505)
Права СМА RI, медіана (I-III кuartиль)	0.64(0.6-0.7)
Ліва СМА RI, медіана (I-III кuartиль)	0.65(0.6-0.7)
Права СМА PI, медіана (I-III кuartиль)	1.1(1-1.2)
Ліва СМА PI, медіана (I-III кuartиль)	1.1(1-.12)

Примітки:

1. САТ – систолічний артеріальний тиск;
2. ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;
3. АЛТ – аланінамінотрансфераза;
4. АСТ – аспартатамінотрансфераза;
5. МОСА – Монреальська когнітивна шкала;
6. UPDRS III – єдина шкала оцінки хвороби Паркінсона (моторна секція);
7. SWI – зображення зважені за магнітною сприйнятливістю;
8. RI – індекс резистивності;
9. PI – пульсаційний індекс;
10. СМА – середня мозкова артерія.

2.2 Використані методи дослідження

Усі пацієнти пройшли загальноклінічне обстеження, включно із оцінкою неврологічного та соматичного статусу із вимірюванням артеріального тиску, збором анамнезу захворювання та демографічних даних, що включали: вік, стать, рівень освіти, стадію гіпертонічної хвороби, наявність порушень серцевого ритму, наявність цукрового діабету.

В рамках оцінки неврологічного статусу була досліджена рухова, чутлива та координаторна сфери. Виявлялася наявність патологічних рефлексів, стан вегетативної нервової системи.

Наявність у пацієнтів ЛПО визначалася за допомогою моторної секції шкали UPDRS III. Методика оцінки була аналогічною до тих, що використовувалися в подібних дослідженнях останнього часу з високим рейтингом цитування, а саме — ЛПО діагностувалися за наявності в пацієнта одного з таких критеріїв: 1) два або більше пункти шкали UPDRSIII з оцінкою в один бал; 2) один пункт з оцінкою 2 або більше бали. Пацієнти, які мали клінічний паркінсонізм, виключалися; паркінсонізм визначався за наявності у пацієнта двох або більше пунктів з оцінкою 2 або більше балів щонайменше у двох різних категоріях (брадикінезія, тремор, ригідність, порушення ходи/рівноваги) [20].

Когнітивний статус оцінювали за допомогою тесту МОСА. Тест МОСА використовувався оскільки він чутливіший до легких когнітивних порушень, ніж тест MMSE, що принципово, так як у пацієнтів з ХМС часто спостерігаються лише незначні зміни когнітивної сфери.

В рамках загальноклінічного лабораторного дослідження венозної крові натще були одержані наступні показники: гемоглобін (г/л), фібриноген (г/л), тромбіновий час (секунд), протромбіновий час (секунд), холестерин (ммоль/л), тригліцериди (ммоль/л), сечовина (ммоль/л), креатинін (мкмоль/л), аланінамінотрансфераза (АЛТ) (Од/л), аспартатамінотрансфераза (АСТ) (Од/л).

Усім пацієнтам була проведена транскраніальна доплерографія (ТКДГ), яка проводилася за допомогою сонографа Hitachi HI VISION Ascendus. Швидкість кровотоку проксимального відділу (M1) середньої мозкової артерії (СМА) реєстрували з двох сторін за допомогою портативних ультразвукових зондів 2 МГц через скроневе кісткове вікно в спокої та на глибині, що давала найкращий сигнал (50 – 60 мм). Були оцінені наступні параметри: пікова швидкість систолічного кровотоку (PSV), кінцева

діастолічна швидкість кровотоку (EDV), середня швидкість кровотоку (MBFV), пульсаційний індекс (PI), розрахований за формулою $(PSV-EDV)/MBFV$, індекс резистивності Pourcelot (RI), розрахований за формулою $(PSV-EDV)/PSV$. Значення ТКДГ були отримані після 30-секундного стабільного запису і тривали принаймні 10 серцевих циклів. МРТ проводилася в режимах T1-WI, T2-WI, TIRM, DWI, SWI, DTI.

За допомогою МРТ в режимі DTI можна виявити порушення цілісності провідних шляхів головного мозку, що виявляється у зміні фракційної анізотропії досліджуваних структур (Рис. 2.2.1) [109, 110, 111].

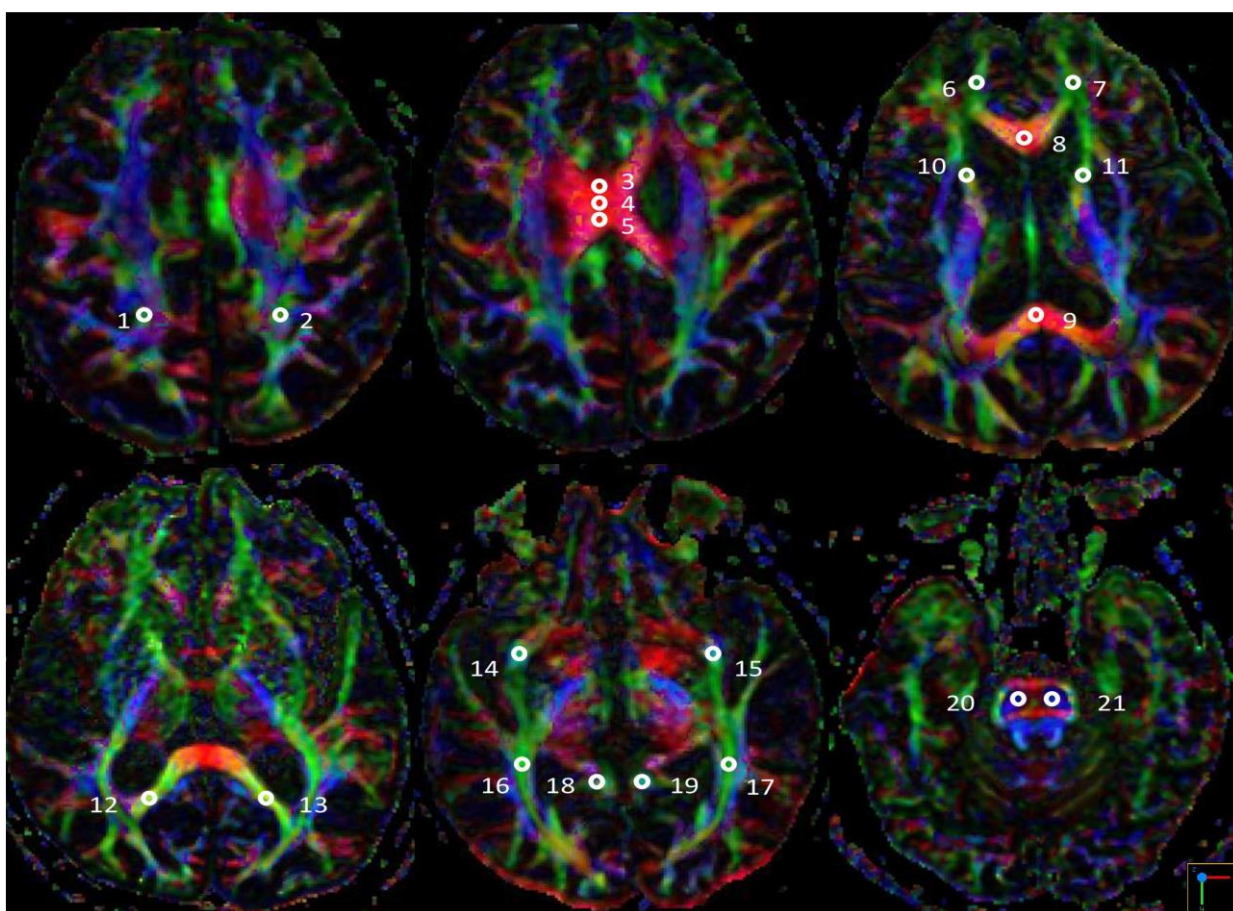


Рис. 2.2.1 Приклад МРТ зображень дифузійного тензора із вибором досліджуваних ділянок.

(За матеріалами Tu, Min-Chien et al. "Effectiveness of diffusion tensor imaging in differentiating early-stage subcortical ischemic vascular disease,

Alzheimer's disease and normal ageing.” PloS one vol. 12,4 e0175143. 7 Apr. 2017, doi:10.1371/journal.pone.0175143)

Для побудови DTI (зображення дифузійного тензора, diffusion tensor images) обчислюють анізотропію дифузії за допомогою математичної моделі, що, з урахуванням дистанції дифузії в кожному з напрямів, відображає її як 3D еліпсоїд. Властивості еліпсоїда описуються довжиною трьох осей: найдовшою, середньою і найкоротшою, а також їх напрямками – власними значеннями. Для побудови еліпсоїда необхідно урахувати 6 параметрів, отже дифузійно-сенсibiliзуючі градієнтні імпульси мають бути орієнтовані щонайменш в 6 напрямках. Отримавши шість параметрів для кожного вокселя, можливо розрахувати ступінь анізотропії дифузії, заміривши різницю між трьома власними значеннями. Для цього вводиться поняття фракційної анізотропії – fractional anisotropy (FA), що вимірюється за шкалою від 0 до 1. Якщо всі три значення рівні, це означає, що дифузія ізотропна – фракційна анізотропія = 0, велика різниця значень, що наближається до 1, свідчить про високу анізотропію дифузії.

Після обчислення 3D еліпсоїда в кожному вокселі інформація може бути зведена до найбільшого вектора – власного вектора еліпсоїда. Теоретично, цей вектор має співпадати з напрямком нервових волокон.

Мапа фракційної анізотропії кодується відтінками сірої шкали, відповідно до значень 3D еліпсоїда. Мапа орієнтації кодується кольорами, відповідно напрямку власного вектора еліпсоїда.

За думкою деяких авторів показники DTI можна використовувати для контролю терапевтичного ефекту у пацієнтів, що мають когнітивне зниження на фоні хвороби мілких судин [112, 113].

Суттєву діагностичну цінність при дослідженні хронічної ішемії мозку загалом та в аспекті рухових та когнітивних порушень має МРТ в режимі зображень зважених за магнітною сприйнятливістю (SWI) [114, 115, 116, 117, 118].

SWI дослідження базується на виявленні зміни магнітної сприйнятливості структур мозку, як наслідок зміни метаболізму залізовмісних білків та молекул (Рис. 2.2.2). Це трьохвимірна (3D) імпульсна послідовність на основі T2*-WI в якій, при реконструкції зображень, використовується інформація як про величину сигналу, так і про його фазу. Під час збору даних, фази пара- і діамагнетиків мають протилежне значення. При реконструкції інтегральних зображень (власне SWI) сигнал від парамагнетиків множитья на коефіцієнт <1 , що підвищує контраст між продуктами крові, такими як: деоксигемоглобін, феритин, гемосидерин (парамагнетиками) і мозковою паренхімою (діамагнетиком). Також на зображеннях в фазовій реконструкції можливо диференціювати солі заліза (парамагнетики) від солей кальцію (діамагнетиків). Таким чином, SWI послідовність може виявити зміни у характері обміну нейронального заліза. При цьому ступінь гіпоінтенсивності ділянки вимірюється у SWI intensity units (одиницях SWI-інтенсивності), де 0 відповідає інтенсивності вени Галена, 200 - інтенсивність цереброспінальної рідини [119].

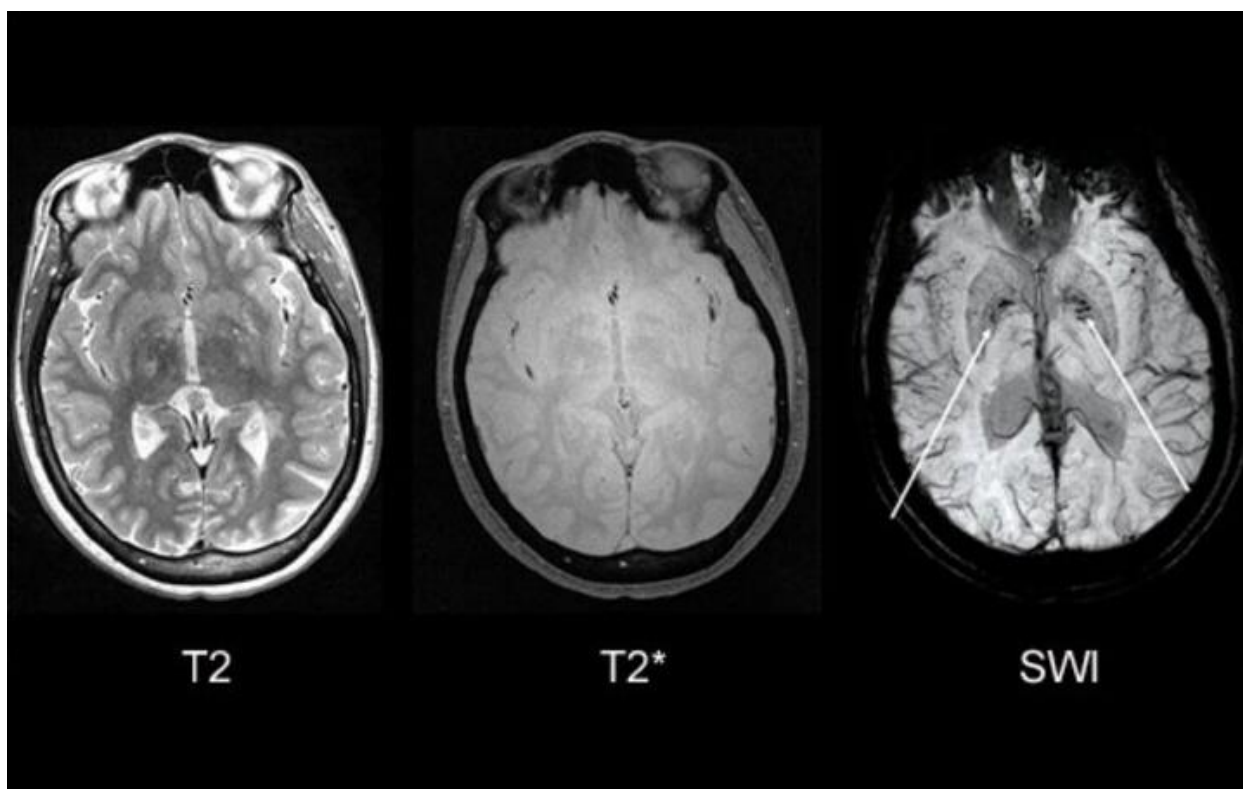


Рис. 2.2.2 Порівняння SWI МРТ послідовності із T2 та T2* послідовностями. Білими стрілками відмічені ділянки депонування заліза у блідій кулі, що не визначаються на T2 та T2* послідовностях.

(За матеріалами Mittal S., Wu Z., Neelavalli J., Haacke E.M. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2 // AJNR American journal of neuroradiology. — 2009. — Vol. 30. №2. — P. 232-252. — doi: 10.3174/ajnr.A1461.)

Гемосидерин (негемічне залізо) є сильним парамагнетиком, тому в магнітному полі МРТ сканера утворюється велика кількість локальних мікроскопічних магнітних полів, що створюють значні макроскопічні неоднорідності, які оточують залізовмісні ділянки та призводять до швидкого спадання МРТ сигналу. Цей феномен називається «ефектом сприйнятливості».

Відкладання залізовмісних молекул у головному мозку, що виявляються за допомогою SWI МРТ послідовності є доведеним маркером нейродегенерації пов'язаним із когнітивним зниженням [120].

Для визначення рівня гіпоінтенсивності підкіркових структур білатерально: лушпини, блідої кулі (Right PU, Left PU, Right GP, Left GP) проводився аналіз МРТ знімків SWI послідовностей, одержаних за допомогою МР томографа Siemens 1.5 Тл MAGNETOM Espree. Сканування проводилось паралельно до передньо-задньої комісуральної лінії із використанням тривимірної очищеної градієнт-ехо послідовності високого розширення із наступними параметрами: TR/TE, 49/40; товщина зрізу - 2 мм; поле зору 20,1×23,0 см.

За допомогою програми 3D Slicer 4.7.0-2017-06-06 із використанням плагінів segment editor та segment statistics проводився вибір області інтересу (OI) та оцінка рівня інтенсивності вибраних структур: права/ліва лушпина (PU), права/ліва бліда куля (GP). В процесі аналізу визначалася кількість вокселів у зазначених структурах, що мали низький рівень інтенсивності сигналу (SI). Градування гіпоінтенсивних ділянок проводилося за Gupta et al:

виражена гіпоінтенсивність (SI:0-75); помірна гіпоінтенсивність (SI:75-150); легка гіпоінтенсивність (SI:150-200), що свідчило про відкладання залізовмісних молекул [119].

При аналізі знімків та вибору області інтересу оминався край досліджуваної структури. Для оцінки вибиралися зрізи із найбільш анатомічно чіткими контурами та із найбільшим ступенем гіпоінтенсивності [119].

Оцінка DTI знімків проводилася шляхом визначення рівня FA у вибраних областях інтересу (OI): 8 ділянок 84 мм³ кожна (4 воксели) куди входили genu corpus callosum, splenium corpus callosum, правий/лівий cingulum, правий/лівий inferior longitudinal fasciculus, правий/лівий forceps minor.

2.3 Статистична обробка даних

Для статистичного аналізу було використано програмне забезпечення SPSS, версія 23.0. Для перевірки нормальності розподілу даних використовувався тест Колмогорова-Смірнова. Нормально розподілені дані були представлені у вигляді середнього значення та середнього квадратичного відхилення (mean±SD) або медіани та міжквартильного інтервалу для даних, що не мали нормального розподілу.

Для виявлення міжгрупових відмінностей кількісних перемінних використовувалися двовибірковий t-тест для нормально розподілених даних та U-критерій Манна-Уїтні, для даних, що не мали нормального розподілу. Для порівняння категоріальних даних використовувався хі-квадрат (χ^2). Для визначення зв'язку між перемінними розраховувався коефіцієнт кореляцій Пірсона (r) у разі нормального розподілу, та Спірмена (ρ), якщо дані не були розподілені нормально.

Для зменшення впливу інших параметрів на зв'язок між досліджуваними змінними будувалися моделі множинної регресії врегульовані за віком та факторами судинного ризику. Логістична регресія використовувалася якщо

залежна перемінна була бінарною, лінійна регресія використовувалася, якщо залежна перемінна мала кількісне значення.

Одержані результати вважалися статистично значимими, якщо $p < 0.05$.

РОЗДІЛ 3. МІЖГРУПОВІ ВІДМІННОСТІ ДЕМОГРАФІЧНИХ, КЛІНІЧНИХ ТА НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ПАЦІЄНТІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ ЛЕГКИХ ПАРКІНСОНІЧНИХ ОЗНАК

3.1 Міжгрупові відмінності пацієнтів із легкими паркінсонічними ознаками та без них

У таблиці 3.1.1 представлені відмінності демографічних, клініко-інструментальних параметрів пацієнтів в залежності від наявності у них легких паркінсонічних ознак. Для цього пацієнти були розділені на дві групи в залежності від наявності ЛПО.

Група пацієнтів із ЛПО нараховувала 43 пацієнти, група пацієнтів без ЛПО нараховувала 53 пацієнти. Для порівняння міжгрупових відмінностей пацієнтів із ЛПО та без використовувався тест Манна-Уїтні для кількісних даних що не мали нормального розподілу, χ^2 був використаний для категоріальних даних та двовибірковий t-тест для нормально розподілених кількісних даних. Значення p наведені для порівняння груп пацієнтів із ЛПО та без. Більшість даних не мали нормального розподілу, тому значення були представлені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу. Рівні гемоглобіну та загального холестерину були представлені у вигляді середнього значення та середнього квадратичного відхилення.

Таблиця 3.1.1

Порівняння демографічних, клінічних, та нейровізуалізаційних характеристик у пацієнтів із легкими паркінсонічними ознаками і без них

	Пацієнти без ЛПО n=53	Пацієнти з ЛПО n=42	p
Вік, років, медіана (I-III квартиль)	69,5(66-79)	77.5(72-80)	0.002
Стать, жіноча (%)	27(60)	18(40)	0.395

Продовження таблиці 3.1.1

САТ, мм.рт.ст, медіана (I-III кuartиль)	140(120-150)	140(128-150)	0.813
ДАТ, мм.рт.ст, медіана (I-III кuartиль)	75(70-80)	77(70-80)	0.635
Гіпертонічна хвороба			0.017
Стадія 1 (%)	2(3.14)	1(2.1)	
Стадія 2 (%)	42(72.14)	22(46.8)	
Стадія 3 (%)	14(24.1)	24(63.2)	
Цукровий діабет (%)	9(36)	16(64)	0.027
Гемоглобін г/л, (середнє ± СВ)	140.6(14.8)	133.6(14.9)	0.025
Загальний холестерин ммоль/л, середнє ± СВ	5.6(1.19)	4.7(1.25)	0.001
Тригліцериди, ммоль/л, медіана (I-III кuartиль)	1.28(1.06-2.12)	1.28(1.07-1.8)	0.719
Сечова кислота, ммоль/л, медіана (I-III кuartиль)	5.6(4.5-7.1)	6.4(5.2-7.6)	0.120
Креатинін, mmol/L, медіана (I-III кuartиль)	89(76-103.1)	91(77-115)	0.633
Фібриноген, g/L, медіана (I-III кuartиль)	3.1(2.6-3.7)	3.55(2.8-4.0)	0.003
АЛТ (Од/л), медіана (I-III кuartиль)	18.4(14.0-22.0)	15.1(11.5-24.1)	0.085
АСТ (Од/л) медіана (I-III кuartиль)	19.1(16.7-26.0)	19.1(16.1-23.5)	0.412
МОСА, медіана (I-III кuartиль)	24(23-26)	20(18-23)	<0.001

Продовження таблиці 3.1.1

UPDRS III медіана (I-III квартиль)	1(0-1)	4(3-6)	<0.001
MPT Fazekas візуальна шкала			0.003
grade 1 (%)	40(69)	17(36.2)	
grade 2 (%)	10(17.2)	14(29.8)	
grade 3 (%)	8(13.8)	16(34)	
SWI кількість вокселів, медіана (I-III кварталів)	253(160- 373)	431(212- 674)	<0.001
Права СМА RI, медіана (I-III квартиль)	0.61(0.60- 0.69)	0.66(0.60- 0.70)	0.073
Ліва СМА RI, медіана (I-III квартиль)	0.60(0.60- 0.65)	0.69(0.60- 0.70)	0.012
Права СМА PI, медіана (I-III квартиль)	1.10(0.95- 1.19)	1.10(1.00- 1.28)	0.235
Ліва СМА PI, медіана (I-III квартиль)	1.02(1.0-1.15)	1.16(1.00- 1.40)	0.054

Примітки:

1. САТ – систолічний артеріальний тиск;
2. ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;
3. АЛТ – аланінамінотрансфераза;
4. АСТ – аспаратамінотрансфераза;
5. МОСА – Монреальська когнітивна шкала;
6. UPDRS III – Єдина шкала оцінки хвороби Паркінсона (моторна секція);
7. SWI – зображення зважені за магнітною сприйнятливістю;
8. RI – індекс резистивності;
9. PI – пульсаційний індекс;
10. СМА – середня мозкова артерія.

За результатами аналізу було визначено, що пацієнти із ЛПО були статистично значимо старшими на відміну від пацієнтів, що не мали ЛПО. Відповідно медіани та міжквартильні інтервали віку становили 77.5 (72-80) та 69.5 (66-79) ($p=0.002$). Пацієнти обох груп суттєво не відрізнялися за гендерним складом ($p=0.395$). У пацієнтів із ЛПО рідше зустрічалася друга стадія та частіше зустрічалася 3 стадія гіпертонічної хвороби порівняно із пацієнтами, що не мали ЛПО (0.017) (Рис. 3.1.1). Також пацієнти із ЛПО частіше мали цукровий діабет ($p=0.027$).

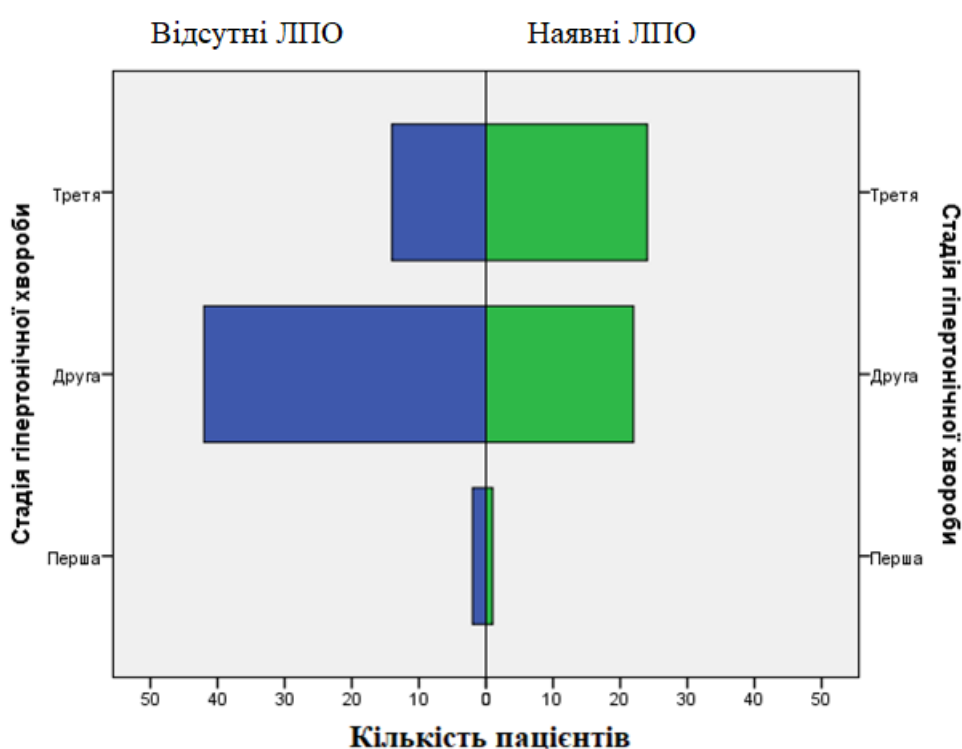


Рис. 3.1.1 Розподіл пацієнтів за стадіями гіпертонічної хвороби залежно від наявності ЛПО

При цьому рівень гемоглобіну ($p=0.025$) (Рис. 3.1.2) та рівень загального холестерину ($p=0.001$) (Рис. 3.1.3) були нижчими у пацієнтів із ЛПО.

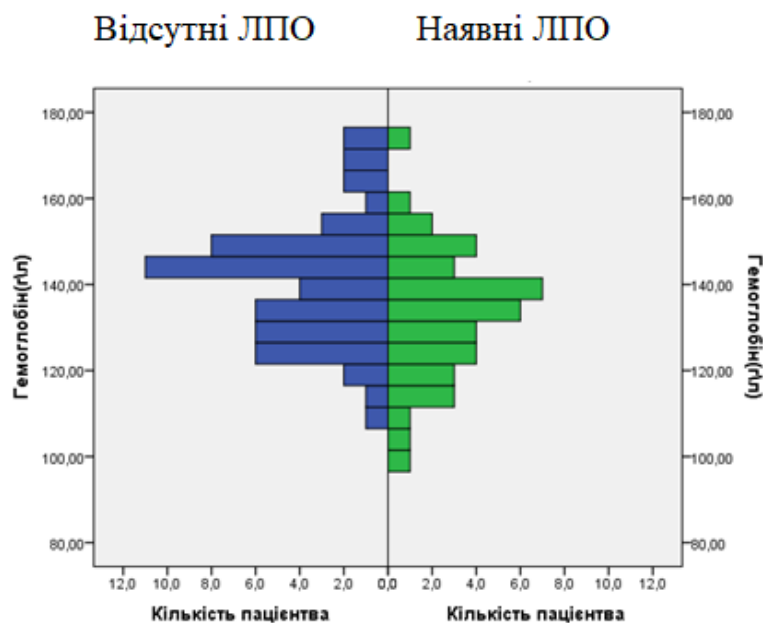


Рис. 3.1.2 Розподіл пацієнтів за рівнями гемоглобіну залежно від наявності ЛПО

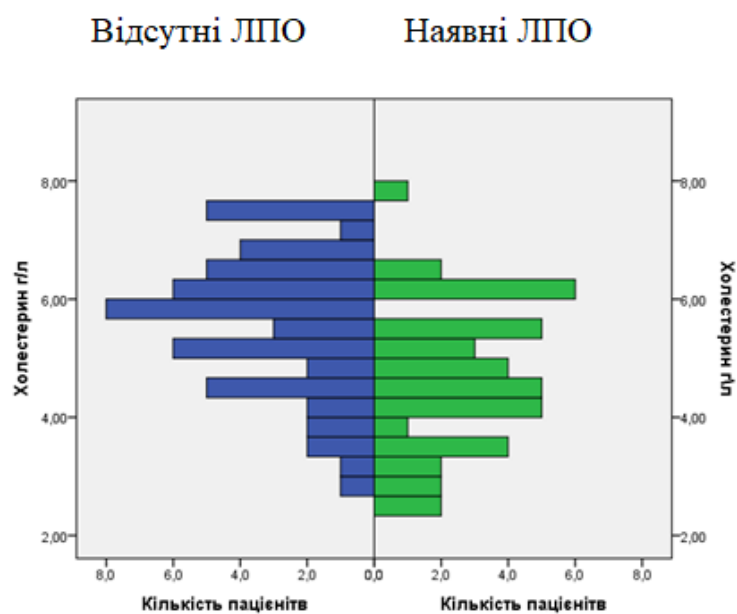


Рис. 3.1.3 Розподіл пацієнтів за рівнем загального холестерину залежно від наявності ЛПО

Рівень фібриногену був вищим у групі пацієнтів із ЛПО ($p=0.003$) (Рис. 3.1.4).

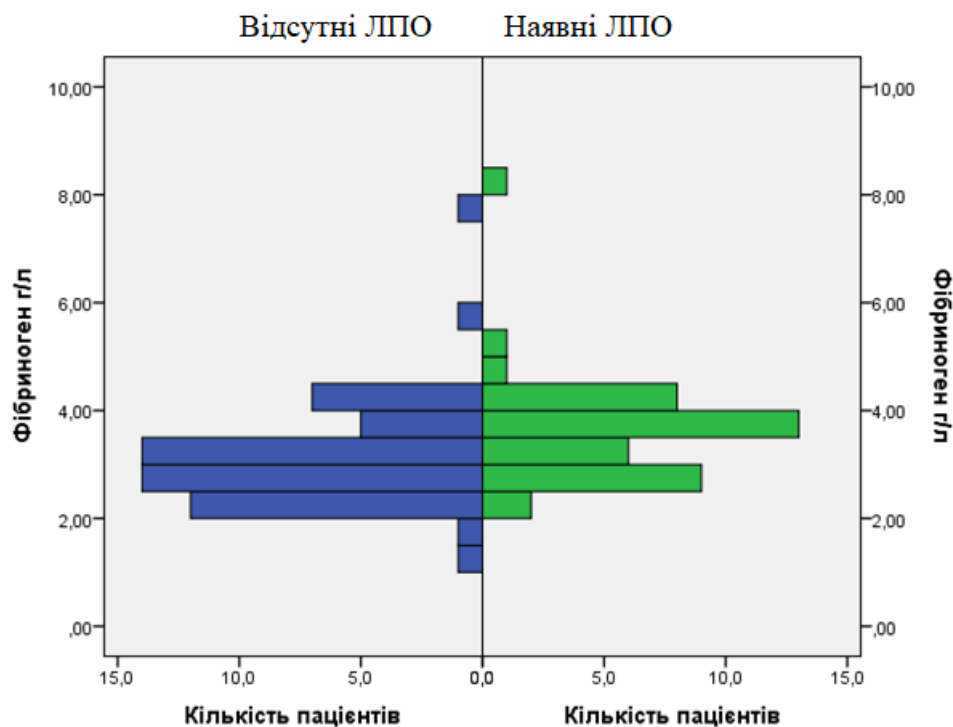


Рис. 3.1.4 Розподіл пацієнтів за рівнем фібриногену залежно від наявності ЛПО

Решта досліджуваних біохімічних показників не мали статистично значимих відмінностей. Також групи не відрізнялися за гендерним складом. За результатами даного аналізу ЛПО виявилися асоційованими із когнітивним зниженням і пацієнти із ЛПО мали нижчий бал за шкалою МОСА: медіана та міжквартильний інтервал для пацієнтів без ЛПО становила 24 (23-26) бали, у пацієнтів із ЛПО цей показник складав 20 (18-23) балів ($p < 0.001$) (Рис. 3.1.5).

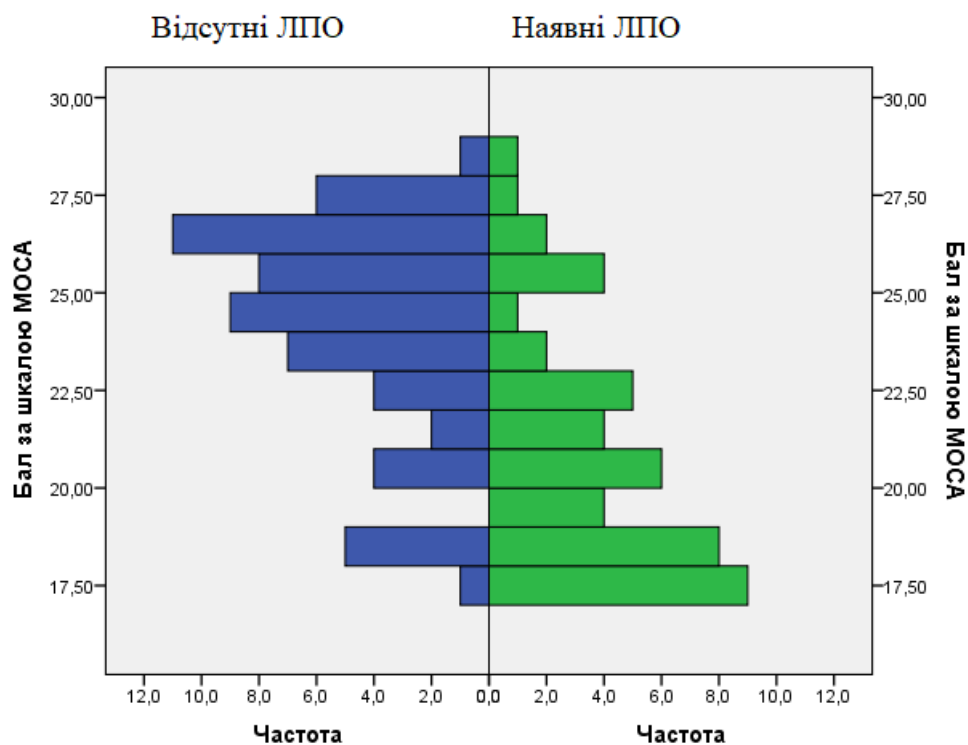


Рис. 3.1.5 Розподіл пацієнтів за балом шкали МОСА залежно від наявності ЛПО

Медіана та міжквартильний інтервал загальної кількості вокселів з інтенсивністю від 0 до 200 у всіх досліджуваних пацієнтів обох груп у лушпині та блідій кулі білатерально на досліджуваному зрізі становили 294 (165-505) вокселі. У пацієнтів без ЛПО медіана та міжквартильний інтервал загальної кількості вокселів у лушпині та блідій кулі білатерально на досліджуваному зрізі з інтенсивністю від 0 до 200 становили 253 (160-373) вокселів. У пацієнтів з ЛПО медіана та міжквартильний інтервал загальної кількості вокселів з інтенсивністю від 0 до 200 у лушпині та блідій кулі білатерально на досліджуваному зрізі становили 431 (212-674) вокселі. Різниця у кількості гіпоінтенсивних вокселів інтенсивністю 0-200 у лушпині та блідій кулі білатерально на досліджуваному зрізі між групами пацієнтів із ЛПО та без ЛПО була статистично значимою ($p < 0.001$) (Рис. 3.1.6).

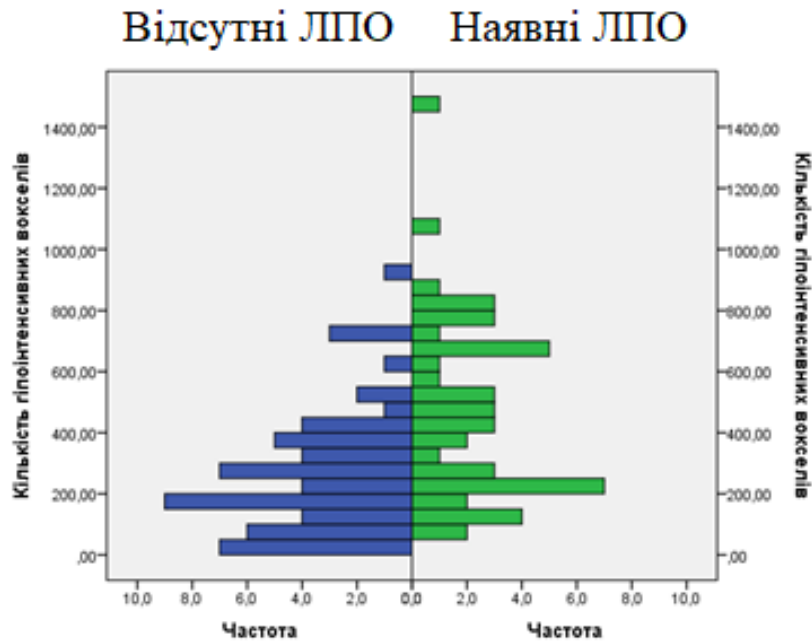


Рис. 3.1.6 Порівняння кількості гіпоінтенсивних (SI: 0-200) вокселів у блідій кулі та лушпині на SWI знімках залежно від наявності ЛПО

Пацієнти із ЛПО мали достовірно більш виражену ступінь атрофії білої речовини при оцінці за шкалою Fazekas ($p=0.003$) (Рис. 3.1.7).

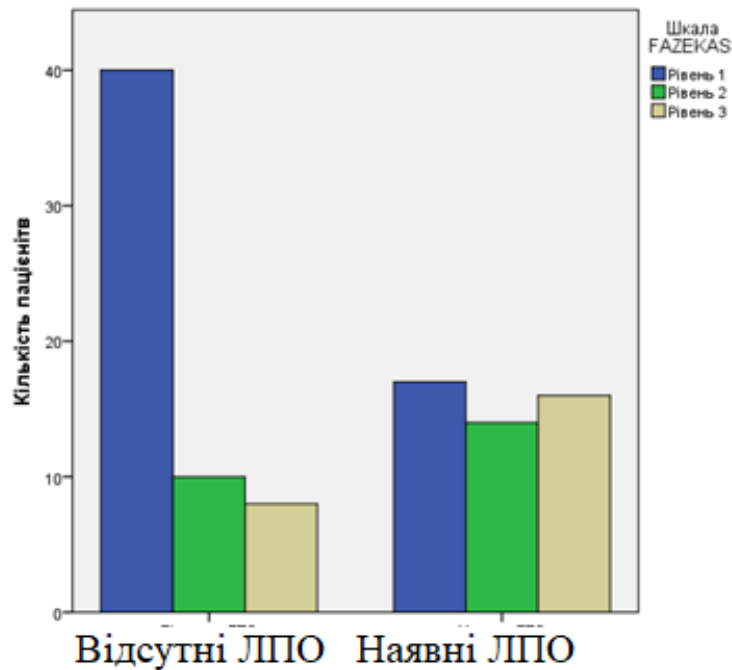


Рис. 3.1.7 Порівняння ступеню атрофії білої речовини головного мозку залежно від наявності ЛПО

При аналізі показників ТКДГ було визначено, що у групі пацієнтів із ЛПО індекс резистивності у лівій середній мозковій артерії був достовірно вищим ($p=0.012$) (Рис. 3.1.8).

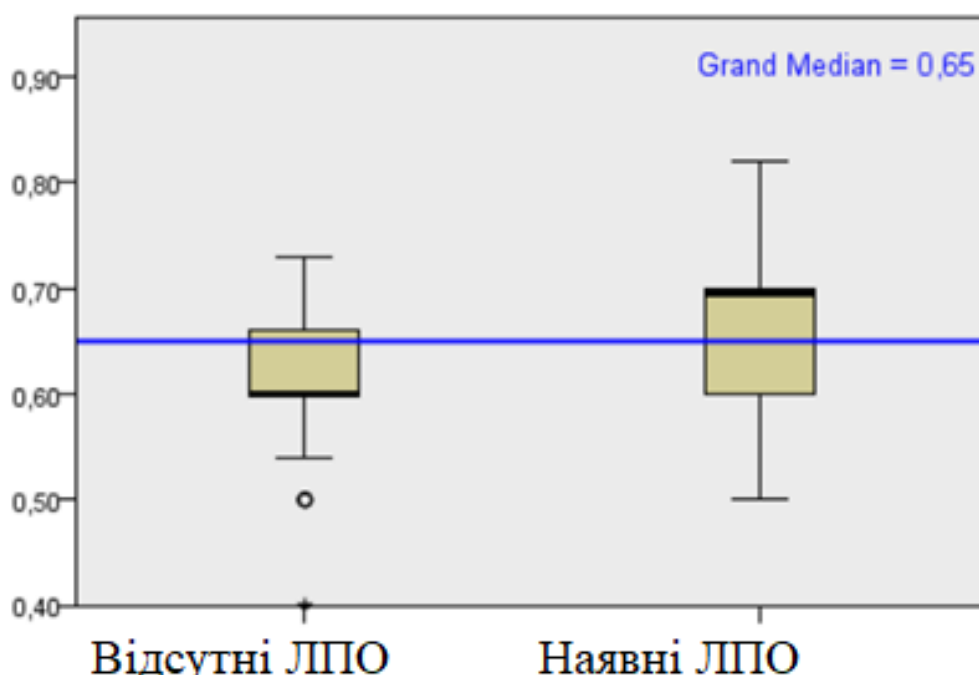


Рис. 3.1.8 Порівняння індексів резистивності (RI) у пацієнтів із ЛПО та без ЛПО

3.2 Кореляції між вираженістю депонування заліза в підкіркових ядрах та демографічними і клінічними характеристиками пацієнтів

За допомогою кореляційного аналізу були визначені демографічні, клінічні, у тому числі нейровізуалізаційні, характеристики обстежуваних, що можуть бути значимо асоційовані із відкладанням заліза у блідій кулі і лушпині.

Оскільки більшість змінних не мали нормального розподілу для підрахунку використовувався коефіцієнт кореляції Спірмена (ρ). Для рівнів загального холестерину і гемоглобіну підраховувався коефіцієнт кореляції

Пірсона, оскільки ці дані мали нормальний розподіл. Коефіцієнт кореляції розраховувався між досліджуваним параметром та загальною кількістю вокселів інтенсивністю від 0 до 200 у лушпині та блідій кулі білатерально на досліджуваному зрізі. Результати аналізу наведені у таблиці 3.2.1.

Загальна кількість гіпоінтенсивних вокселів, а отже і вираженість відкладання заліза у блідій кулі та лушпині головного мозку, виявилася позитивно пов'язаною із віком пацієнтів, зв'язок слабкої сили ($\rho=0.31$; $p=0.001$).

Рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску також виявилися позитивно пов'язаними із інтенсивністю відкладання залізовмісних молекул. Коефіцієнт кореляції та статистична значимість становили для систолічного артеріального тиску: $\rho=0.2$; $p=0.035$ (зв'язок дуже низької сили), для діастолічного артеріального тиску: $\rho=0.34$; $p=0.011$ (зв'язок низької сили).

Була відмічена статистично значима кореляція дуже низької сили між наявністю у пацієнта цукрового діабету та інтенсивністю відкладання залізовмісних молекул у лушпині та блідій кулі білатерально: $\rho=0.2$; $p=0.037$.

Рівень сечової кислоти у крові також виявився позитивно асоційованим із відкладанням заліза, зв'язок дуже низької сили: $\rho=0.25$; $p=0.013$.

Між рівнем холестерину та відкладанням заліза у базальних ядрах виявився негативний статистично значимий зв'язок дуже низької сили: $r=-0.22$; $p=0.026$.

Найбільш виражений та статистично значимий зв'язок був виявлений між відкладанням заліза у базальних ядрах та вираженістю пірамідних та екстрапірамідних клінічних проявів ХМС: була виявлена позитивна кореляція слабкої сили між кількістю гіпоінтенсивних вокселів та балом за шкалою UPDRS III: $\rho=0.432$; $p<0.001$.

Негативний кореляційний зв'язок слабкої сили був виявлений між кількістю гіпоінтенсивних вокселів та балом за шкалою МОСА: $\rho=-0.325$; $p=0.001$.

Варто відзначити, що статистично значимого зв'язку загальної кількості гіпоінтенсивних вокселів у блідій шкулі та лушпині не простежувалося ані зі ступенем ураження білої речовини головного мозку, ані з показниками транскраніальної доплерографії.

У дослідженнях інших авторів було виявлено зв'язок між ступенем ураження білої речовини головного мозку та показниками ТКДГ [88, 147].

Таблиця 3.2.1

Кореляції між клінічним та демографічними даними і загальною кількістю гіпоінтенсивних вокселів у блідій кулі та лушпині у всіх досліджуваних пацієнтів (n=105)

	Коефіцієнт кореляції	p
Вік, років,	0.31	0.001
Стать	-0.35	0.72
САТ	0.2	0.035
ДАТ	0.34	0.011
Стадія гіпертонічної хвороби	0.18	0.65
Фібриляція передсердь	0.19	0.045
Цукровий діабет	0.2	0.037
Гемоглобін	-0.17	0.81
Загальний холестерин	-0.22	0.026
Тригліцериди	0.14	0.19
Сечова кислота	0.25	0.013
Креатинін	0.034	0.73
Фібриноген	0.041	0.68
АЛТ	-0.17	0.91
АСТ	-0.66	0.52

Продовження таблиці 3.2.1

	Коефіцієнт кореляції	P
МОСА	-0.325	0.001
UPDRS III	0.432	<0.001
MPT Fazekas візуальна шкала	0.13	0.17
Права СМА RI	0.11	0.41
Ліва СМА RI	0.09	0.49
Права СМА PI	0.09	0.46
Ліва СМА PI	0.007	0.96

Примітки:

1. САТ – систолічний артеріальний тиск;
2. ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;
3. АЛТ – аланінамінотрансфераза;
4. АСТ – аспартатамінотрансфераза;
5. МОСА – Монреальська когнітивна шкала;
6. UPDRS III – єдина шкала оцінки хвороби Паркінсона (моторна секція);
7. SWI – зображення зважені за магнітною сприйнятливістю;
8. RI – індекс резистивності;
9. PI – пульсаційний індекс;
10. СМА – середня мозкова артерія.

Висновки до розділу 3

1. Після поділу пацієнтів із хронічною ішемією мозку з переважним ураженням малих судин (ХМС) на дві групи залежно від наявності у них легких паркінсонічних ознак було виявлено, що пацієнти із ЛПО старші за віком ($p=0.002$), частіше мають третю стадію гіпертонічної хвороби ($p=0.017$), частіше хворіють на цукровий діабет 2 типу ($p=0.027$), мають нижчі значення гемоглобіну ($p=0.025$) та загального холестерину ($p=0.001$), мають вищі значення фібриногену ($p=0.003$), а також мають нижчий бал за

шкалою МОСА ($p < 0.001$), більший ступінь атрофії білої речовини за шкалою Fazekas ($p = 0.003$), вищі значення індексу резистивності у лівій середній мозковій артерії ($p = 0.012$) та більшу кількість депонування заліза у блідій кулі та лушпині обох півкуль ($p < 0.001$).

2. При оцінці кількості гіпоінтенсивних вокселів у блідій кулі та лушпині обох півкуль на SWI МРТ знімках, що відображає вираженість депонування заліза, було виявлено, що кількість гіпоінтенсивних вокселів може мати позитивну кореляцію слабкої сили із віком пацієнта ($p = 0.001$), позитивну кореляцію слабкої сили із діастолічним артеріальним тиском ($p = 0.011$), негативну кореляцію слабкої сили із балом за шкалою МОСА та позитивну кореляцію середньої сили із балом за шкалою UPDRSIII (моторна секція).

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ МІЖ ЛЕГКИМИ ПАРКІНСОНІЧНИМИ ОЗНАКАМИ ТА ХАРАКТЕРОМ ДЕПОНУВАННЯ ЗАЛІЗА В ПІДКІРКОВИХ ЯДРАХ ЗА ДАНИМИ SWI МРТ ЗНІМКІВ

4.1 Міжгрупові відмінності характеру депонування заліза залежно від наявності легких паркінсонічних ознак

Для визначення характеру відкладання заліза у блідій кулі та лушпині, що є найбільш асоційованим із появою у пацієнта легких паркінсонічних ознак, пацієнти були розділені на дві групи в залежності від наявності ЛПО. Попарно між групами порівнювалися кількості вокселів вираженої ($SI < 75$), середньої ($75 < SI < 150$), та легкої ($150 < SI < 200$) гіпоінтенсивності (відповідно червоний, помаранчевий та жовтий кольори), підраховані окремо у блідій кулі та лушпині лівої і правої півкуль. На Рис. 4.1.1 подано приклад сегментації досліджуваних структур із поділом вокселів за рівнями гіпоінтенсивності.

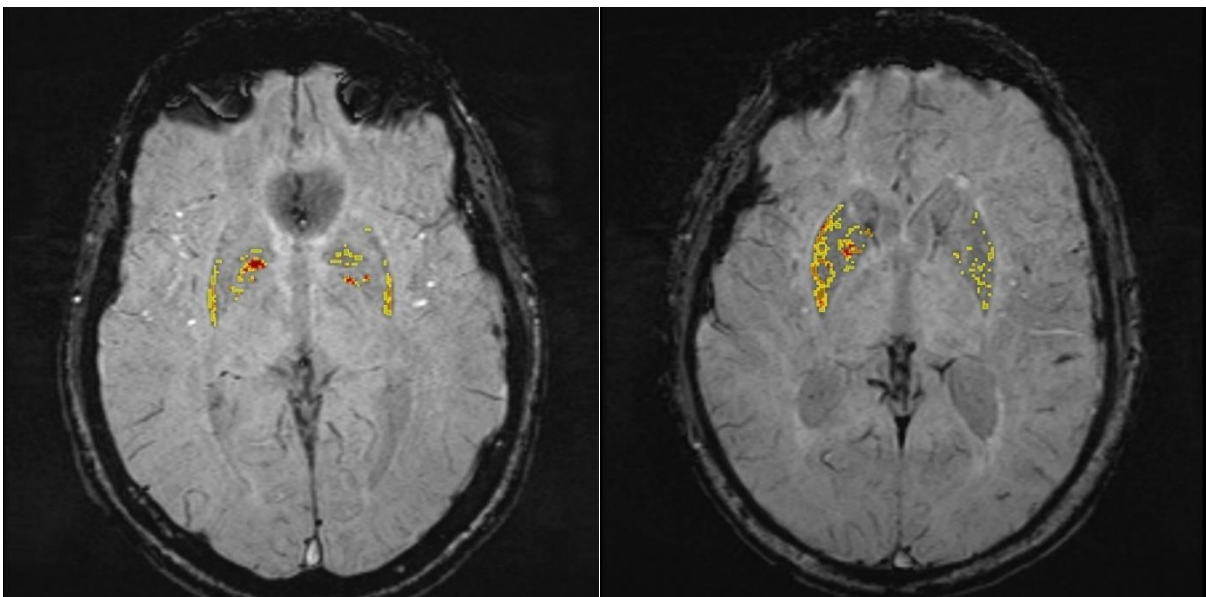


Рис. 4.1.1 Досліджувані ділянки на SWI МРТ знімках у пацієнтів одного віку із різним ступенем мінералізації підкіркових ядер

Напівавтоматична сегментація (маркуються та підраховуються лише вокселі з інтенсивністю $SI < 200$) лушпини та блідої кулі на прикладі двох

пацієнтів із різним ступенем мінералізації базальних ядер. Виділені воксели вираженої гіпоінтенсивності (червоний колір, $SI < 75$), помірної гіпоінтенсивності (помаранчевий колір, $75 < SI < 150$), легкої гіпоінтенсивності (жовтий колір, $150 < SI < 200$).

Оскільки дані, що порівнювалися, не мали нормального розподілу, вони були подані у вигляді медіани та середнього значення, порівняння проводилося за допомогою U-критерія Манна-Уїтні.

За результатами наведеними у таблиці 4.1.1 було виявлено, що пацієнти із ЛПО майже у всіх досліджуваних ділянках мали більшу кількість вокселів як легкої, так середньої і вираженої інтенсивності. Не було виявлено значимих відмінностей між групами лише для вокселів легкої гіпоінтенсивності у правій блідій кулі ($p=0.054$) та вокселями вираженої ($p=0.063$) і легкої гіпоінтенсивності ($p=0.074$) у лівій лушпині.

Таблиця 4.1.1

Порівняння кількості вокселів заданої гіпоінтенсивності блідій кулі та лушпині на SWI МРТ знімках у пацієнтів із ЛПО та без ЛПО (дані представлені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу)

	Пацієнти без ЛПО n=53	Пацієнти з ЛПО n=42	p
Права GP (SI)<75, кількість вокселів	0(2)	13(23)	<0.001
Ліва GP (SI)<75, кількість вокселів	0(2)	13(23)	<0.001
Права GP 75<(SI)<150, кількість вокселів	8.5(20.25)	33(43)	<0.001

Продовження таблиці 4.1.1

Ліва GP 75<(SI)<150, кількість вокселів	8.5(18)	30(43)	<0.001
Права GP 150<(SI)<200, кількість вокселів	46(44)	57(47)	0.024
Ліва GP 150<(SI)<200, кількість вокселів	42(34)	49(31)	0.054
Права PU (SI)<75, кількість вокселів	0(3.25)	1(15)	0.013
Ліва PU (SI)<75, кількість вокселів	0(1)	0(1)	0.063
Права PU 75<(SI)<150, кількість вокселів	10.5(41.5)	44(77)	0.002
Ліва PU 75<(SI)<150, кількість вокселів	7.5(34.75)	23(55)	0.039
Права PU 150<(SI)<200, кількість вокселів	48.5(46.5)	64(67)	0.007
Ліва PU 150<(SI)<200, кількість вокселів	37(46.75)	53(52)	0.074

Примітки:

1. GP – бліда куля;
2. PU – лушпина;
3. (SI)<75 – вокселі інтенсивністю менше 75 IU (intensity units) ;
4. 75<(SI)<150 – вокселі інтенсивністю від 75 до 150 IU;

5. $150 < (SI) < 200$ – вокселі інтенсивністю від 150 до 200 IU.

Найбільш статистично значимі відмінності між групами пацієнтів із легкими паркінсонічними ознаками та без них простежувалися при порівнянні кількостей вокселів вираженої та помірної гіпоінтенсивності у правій та лівій блідих кулях ($p < 0.001$).

Медіана та міжквартильний інтервал кількості вокселів вираженої гіпоінтенсивності у правій блідій кулі пацієнтів без ЛПО становили 0 (2), у пацієнтів із ЛПО – 13 (23).

Медіана та міжквартильний інтервал кількості вокселів вираженої гіпоінтенсивності у лівій блідій кулі у пацієнтів без ЛПО становили 0 (2), у пацієнтів із ЛПО – 13 (23).

Медіана та міжквартильний інтервал кількості вокселів середньої гіпоінтенсивності у правій блідій кулі у пацієнтів без ЛПО становили 8.5 (20.25), у пацієнтів із ЛПО – 33 (43).

Медіана та міжквартильний інтервал кількості вокселів середньої гіпоінтенсивності у лівій блідій кулі у пацієнтів без ЛПО становили 8.5 (18), у пацієнтів із ЛПО – 30 (43).

Кількість вокселів легкої гіпоінтенсивності у правій блідій кулі у пацієнтів із ЛПО була більшою, ніж у пацієнтів без. Медіани та міжквартильні інтервали відповідно становили 57 (47) та 46 (44), $p = 0.024$.

Кількість вокселів вираженої гіпоінтенсивності у правій лушпині у пацієнтів із ЛПО була більшою, ніж у пацієнтів без ЛПО. Медіани та міжквартильні інтервали відповідно становили 1 (15) та 0 (3.25), $p = 0.013$.

Кількість вокселів помірної гіпоінтенсивності у правій лушпині у пацієнтів із ЛПО була більшою, ніж у пацієнтів без ЛПО. Медіани та міжквартильні інтервали відповідно становили 44 (77) та 10.5 (41.5), $p = 0.002$.

Кількість вокселів помірної гіпоінтенсивності у лівій лушпині у пацієнтів із ЛПО була більшою, ніж у пацієнтів без ЛПО. Медіани та міжквартильні інтервали відповідно становили 23 (55) та 7.5 (34.75), $p = 0.039$.

Кількість вокселів легкої гіпоінтенсивності у правій лушпині у пацієнтів із ЛПО була більшою ніж у пацієнтів без. Медіани та міжквартильні інтервали відповідно становили 64 (67) та 48.5 (46.5), $p=0.002$.

Дані також подано графічно (Рис. 4.1.2).

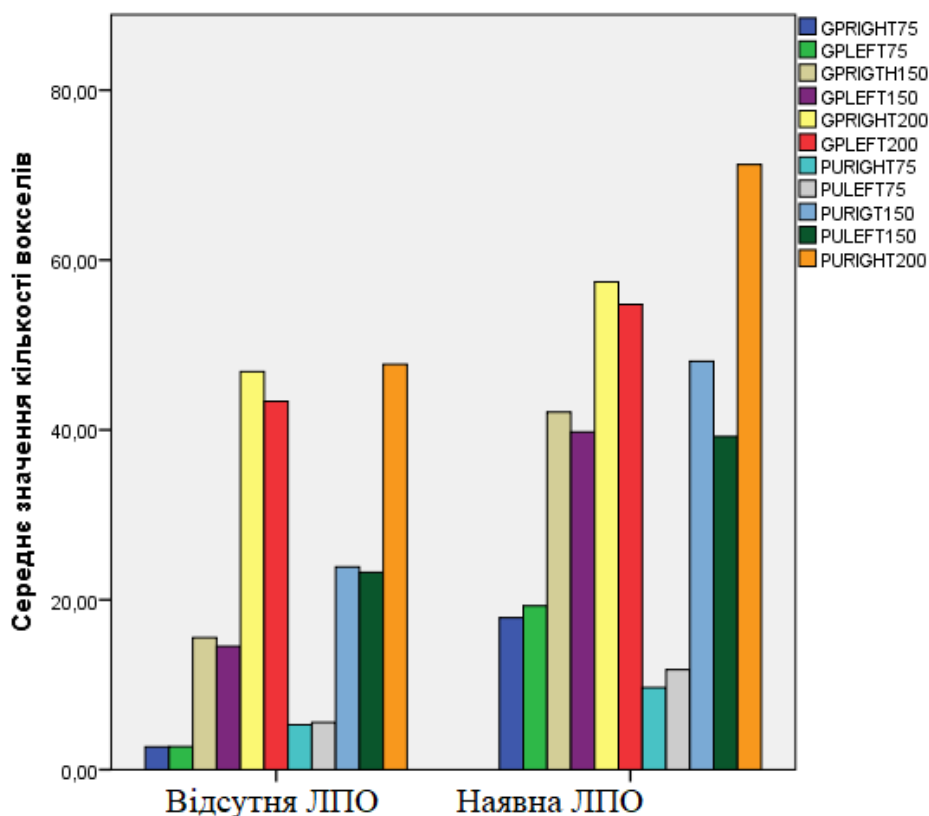


Рис. 4.1.2 Розподіл пацієнтів за кількістю та інтенсивністю вокселів у досліджуваних структурах залежно від наявності ЛПО

4.2 Визначення значимих нейровізуалізаційних предикторів легких паркінсонічних ознак після врегулювання за факторами судинного ризику

Групи вокселів, за якими пацієнти із ЛПО і без ЛПО найбільш статистично значимо відрізнялися, були використані в якості предикторів для побудови моделей логістичної регресії. Наявність легких паркінсонічних ознак використовувалася як бінарна залежна змінна.

Будувалися дві групи моделей: 1 – не скореговані, 2 - скореговані за віком,

балом шкали Fazekas, стадією гіпертонічної хвороби, наявністю цукрового діабету, рівнем фібриногену. Дані представлені у вигляді відношення шансів та 95% довірчого інтервалу (OR (95% CI)).

За результатами наведеними в таблиці 4.2.1 було виявлено, що після врегулювання моделей за іншими факторами, пов'язаними із наявністю у пацієнта легких паркінсонічних ознак (що були виявлені у даному дослідженні), відкладання заліза у блідій кулі та лушпині залишалося незалежним предиктором виявлення у пацієнта ЛПО. Відношення шансів появи у пацієнта ЛПО при збільшенні кількості вокселів вираженої інтенсивності правої блідої кулі становило OR 1.12 (95% CI 1.04-1.20); $p=0.002$. При збільшенні кількості вокселів вираженої інтенсивності лівої блідої кулі OR 1.14 (95% CI 1.06-1.23); $p=0.001$. При збільшенні кількості вокселів помірної інтенсивності правої блідої кулі OR 1.03 (95% CI 1.01-1.06); $p=0.002$. При збільшенні кількості вокселів помірної інтенсивності лівої блідої кулі OR 1.12 (95% CI 1.04-1.20); $p=0.001$.

Загальна кількість вокселів білатерально в обох структурах (легкої, помірної та вираженої гіпоінтенсивності одночасно) також була визначена як незалежний предиктор появи у пацієнта ЛПО, але він мав меншу статистичну значимість після врегулювання та меншу предикторну здатність — OR 1.003 (95% CI 1.002-1.005); $p=0.004$.

Врегулювання моделей за перерахованими факторами призвело до звуження довірчого інтервалу, але моделі залишалися статистично значимими.

За результатами даного дослідження як найбільш сильний предиктор появи у пацієнта ЛПО була визначена кількість вокселів вираженої гіпоінтенсивності ($SI < 75$) лівої блідої кулі.

Оскільки всі пацієнти були правшами, такий результат може свідчити на користь того, що для появи у пацієнта легких паркінсонічних ознак більш вагомим є вплив відкладання заліза у блідій кулі домінуючої гемісфери мозку.

Таблиця 4.2.1

Зв'язок між кількістю гіпоінтенсивних вокселів вибраної ділянки та наявністю у пацієнта ЛПО. Моделі логістичної регресії (1- не скореговані, 2 – скореговані за віком, стадією гіпертонічної хвороби, цукровим діабетом, рівнем фібриногену, балом за шкалою Fazekas) (дані представлені у вигляді відношення шансів та 95 % довірчоо інтервалу (OR(95%CI)))

	Модель 1		Модель 2	
	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	P
Загальна кількість гіпоінтенсивних вокселів білатерально	1.003(1.001-1005)	<0.001	1.003(1.002-1005)	0.004
Права GP (SI)<75, кількість вокселів	1.14(1.06-1.22)	<0.001	1.12(1.04-1.20)	0.002
Ліва GP (SI)<75, кількість вокселів	1.14(1.07-1.22)	<0.001	1.14(1.06-1.23)	0.001
Права GP 75<(SI)<150, кількість вокселів	1.04(1.02-1.06)	0.002	1.03 (1.01-1.06)	0.002
Ліва GP 75<(SI)<150, кількість вокселів	1.04(1.02-1.06)	<0.001	1.03 (1.01-1.06)	0.001

Примітки:

1. GP – біла куля;
2. PU – лушпина;
3. (SI)<75 – вокселі інтенсивністю менше 75 IU (intensity units);
4. 75<(SI)<150 – вокселі інтенсивністю від 75 до 150 IU;
5. 150<(SI)<200 – вокселі інтенсивністю від 150 до 200 IU.

Висновки до розділу 4

Наявність легких паркінсонічних ознак у пацієнтів із із хронічною ішемією мозку з переважним ураженням малих судин (ХМС) може бути асоційована із депонуванням заліза у лівій та правій блідих кулях, що виражається у збільшенні кількості вокселів вираженої гіпоінтенсивності ($SI < 75$) на SWI MPT знімках. Зазначений зв'язок утримувався після врегулювання моделі логістичної регресії за віком, стадією гіпертонічної хвороби, цукровим діабетом, рівнем фібриногену та балом за шкалою Fazekas. Для лівої блідої кулі відношення шансів становило OR 1.14 (95% CI 1.06-1.23); $p=0.001$, для правої блідої кулі – OR 1.12 (95% CI 1.04-1.20); $p=0.002$.

РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ МІЖ РІВНЕМ ФІБРИНОГЕНУ ТА КОГНІТИВНОЮ СФЕРОЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ МІЛКИХ СУДИН ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ДЕПОНУВАННЯ ЗАЛІЗА

Для оцінки зв'язку рівня фібриногену плазми із когнітивним зниженням та відкладанням заліза у базальних ядрах, пацієнти були розділені на дві групи в залежності від вираженості мінералізації блідої кулі і лушпини. Як межа поділу була обрана верхня межа третього квартилю загальної кількості гіпоінтенсивних вокселів цих структур білатерально (340 вокселів). На основі сформованих груп було побудовано 4 моделі лінійної регресії із балом за шкалою МОСА в якості залежної перемінної та рівнем фібриногену в якості предиктора. В першій моделі оцінювались всі пацієнти, у другій — пацієнти без вираженої гіпоінтенсивності підкіркових ядер, у третій — пацієнти із вираженою гіпоінтенсивністю підкіркових ядер, четверта модель була врегульована за віком та шкалою Fazekas, та включала пацієнтів із вираженою гіпоінтенсивністю лушпини і блідої кулі. Дані представлені у вигляді стандартизованого коефіцієнта β (Std β), 95% довірчого інтервалу для Std β (95% CI for Std β) та врівноваженого R^2 (Adjusted R^2). Результати вважались статистично значимими при $p < 0.05$.

Таблиця 5.1

Зв'язок між рівнем фібрину плазми та балом за шкалою МОСА залежно від вираженості депонування заліза у блідій кулі та лушпині

	Std β	(95% CI for Std β)	Adjusted R^2	p
Модель 1	-0.07	-0.88 — 0.43	-0.006	0.49
Модель 2	0.27	-0.67—0.81	-0.018	0.84
Модель 3	-0.464	-3.44—-0.83	0.19	0.002
Модель 4	-0.323	-2.75—-0.22	0.34	0.02

Примітки:

Модель 1 – побудована із урахуванням всіх пацієнтів;

Модель 2 – враховувалися лише пацієнти без вираженого депонування заліза у блідій кулі та лушпині;

Модель 3 – враховувалися лише пацієнти із вираженим депонуванням заліза у блідій кулі та лушпині;

Модель 4 – Модель 3 врегульована за віком та балом шкали Fazekas.

За результатами наведеними в таблиці 5.1 було визначено, що у пацієнтів із вираженим депонуванням заліза у блідій кулі та лушпині (загальна кількість гіпоінтенсивних вокселів більше 340) існує значимий негативний зв'язок між рівнем фібрину плазми та балом за шкалою когнітивної оцінки МОСА: Std $\beta = -0.145$ (95% CI -3.44—-0.83), $p = 0.002$.

Врегульована моделі за віком та шкалою Fazekas призводило до звуження довірчого інтервалу, при цьому модель залишалася статистично значимою і збільшувалася сила лінійного зв'язку між рівнем фібриногену плазми та балом за шкалою МОСА: Std $\beta = -0.28$ (95% CI -2.75—-0.22), $p = 0.02$.

При побудові моделей лінійної регресії з урахуванням всіх пацієнтів, або тільки пацієнтів, що не мали вираженого відкладання залізовмісних молекул у блідій кулі та лушпині подібний зв'язок не простежувався.

Результати, представлені графічно на рис. 5.1, рис. 5.2, рис. 5.3, демонструють збільшення сили лінійного зв'язку між рівнем фібриногену плазми та когнітивним станом пацієнта при збільшенні відкладання залізовмісних молекул у блідій кулі та лушпині.

Збільшення R^2 свідчить про збільшення долі дисперсії залежної перемінної (МОСА), яку можна пояснити за допомогою побудованої моделі.

У моделі 3 $R^2 = 0.227$ відображає, що більше 20 відсотків дисперсії залежної змінної (бал за шкалою МОСА) може бути пояснено значенням рівня фібриногену плазми.

Графічне зображення та значення R^2 для моделі 1 (рис 5.1) демонструє відсутність лінійної залежності між рівнем фібриногену та балом за шкалою МОСА при аналізі всіх досліджуваних пацієнтів разом.

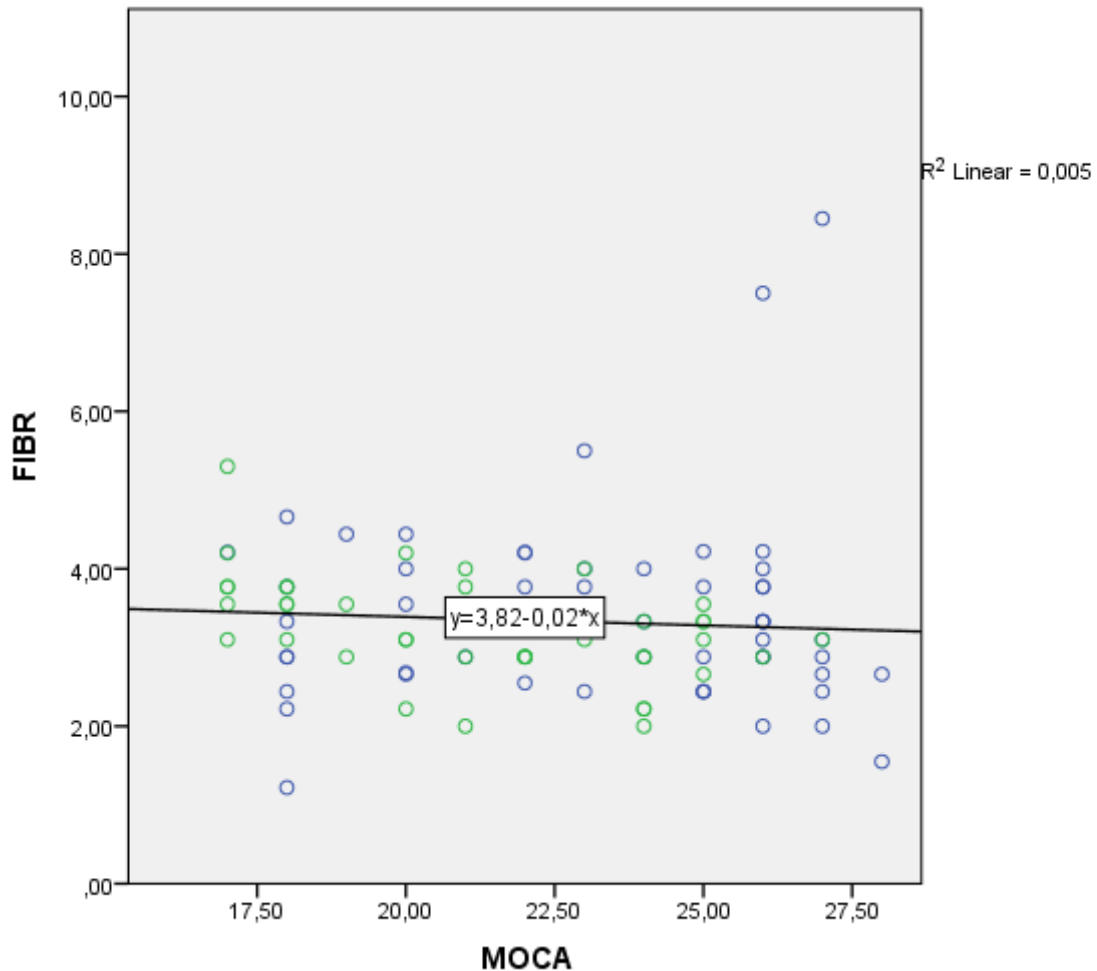


Рис. 5.1 Зв'язок між рівнем фібриногену плазми та ступенем когнітивного зниження всіх досліджуваних пацієнтів (модель 1)

Примітки:

1. FIBR – рівень фібриногену (г/л);
2. МОСА– Монреальська когнітивна шкала (бал);
3. R^2 – коефіцієнт детермінації.

Графічне зображення та значення R^2 для моделі 2 (рис 5.2) демонструє відсутність лінійної залежності між рівнем фібриногену та балом за шкалою МОСА у пацієнтів, що не мають вираженого депонування залізовмісних молекул у блідій кулі та лушпині білатерально.

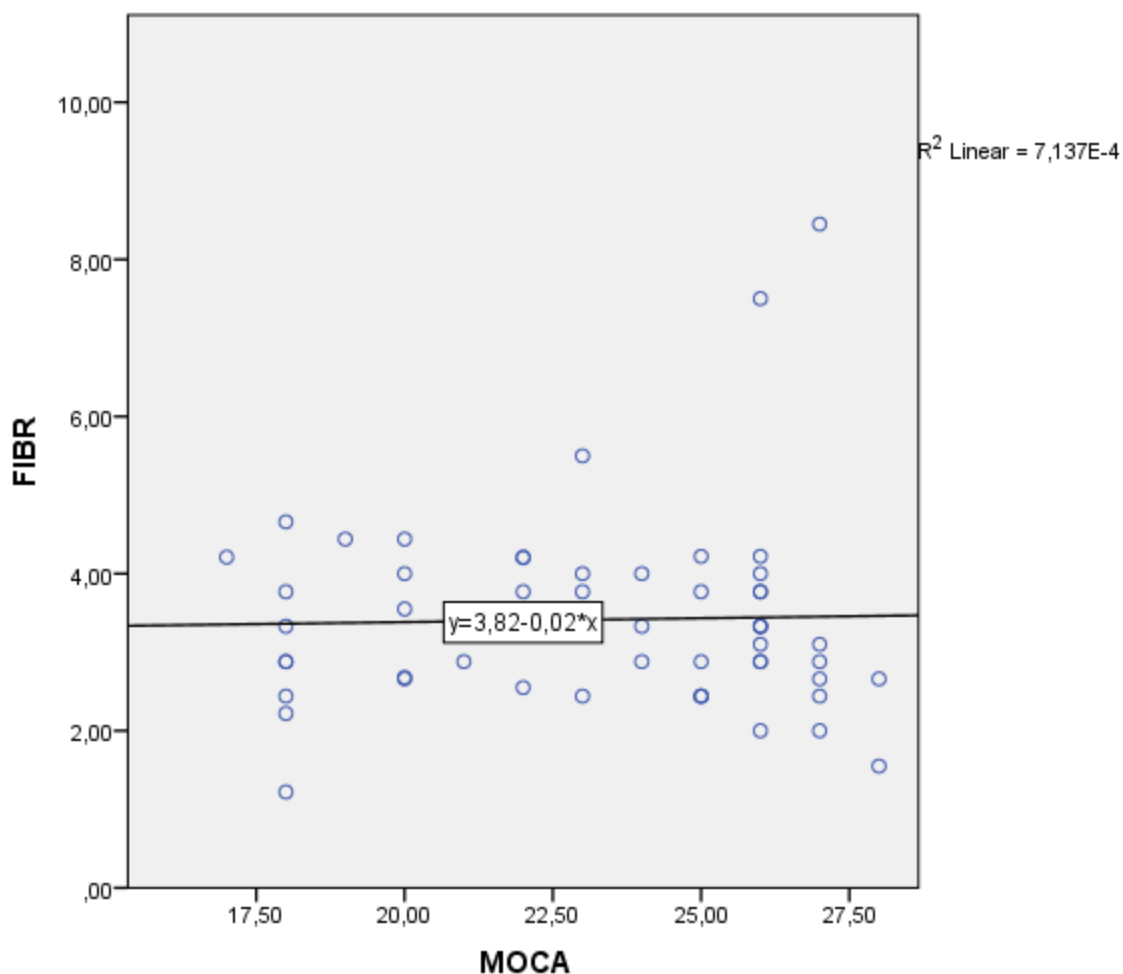


Рис. 5.2 Зв'язок між рівнем фібриногену плазми та ступенем когнітивного зниження у пацієнтів без вираженого депонування заліза у блідій кулі та лушпині (модель 2).

Примітки:

FIBR – рівень фібриногену (г/л);

МОСА– Монреальська когнітивна шкала (бал);

R2 – коефіцієнт детермінації.

Графічне зображення та значення R^2 для моделі 3 (рис 5.3) демонструє ступінь лінійної залежності між рівнем фібриногену та балом за шкалою МОСА у пацієнтів, що мають виражене депонування залізовмісних молекул у блідій кулі та лушпині білатерально ($R^2=0.215$).

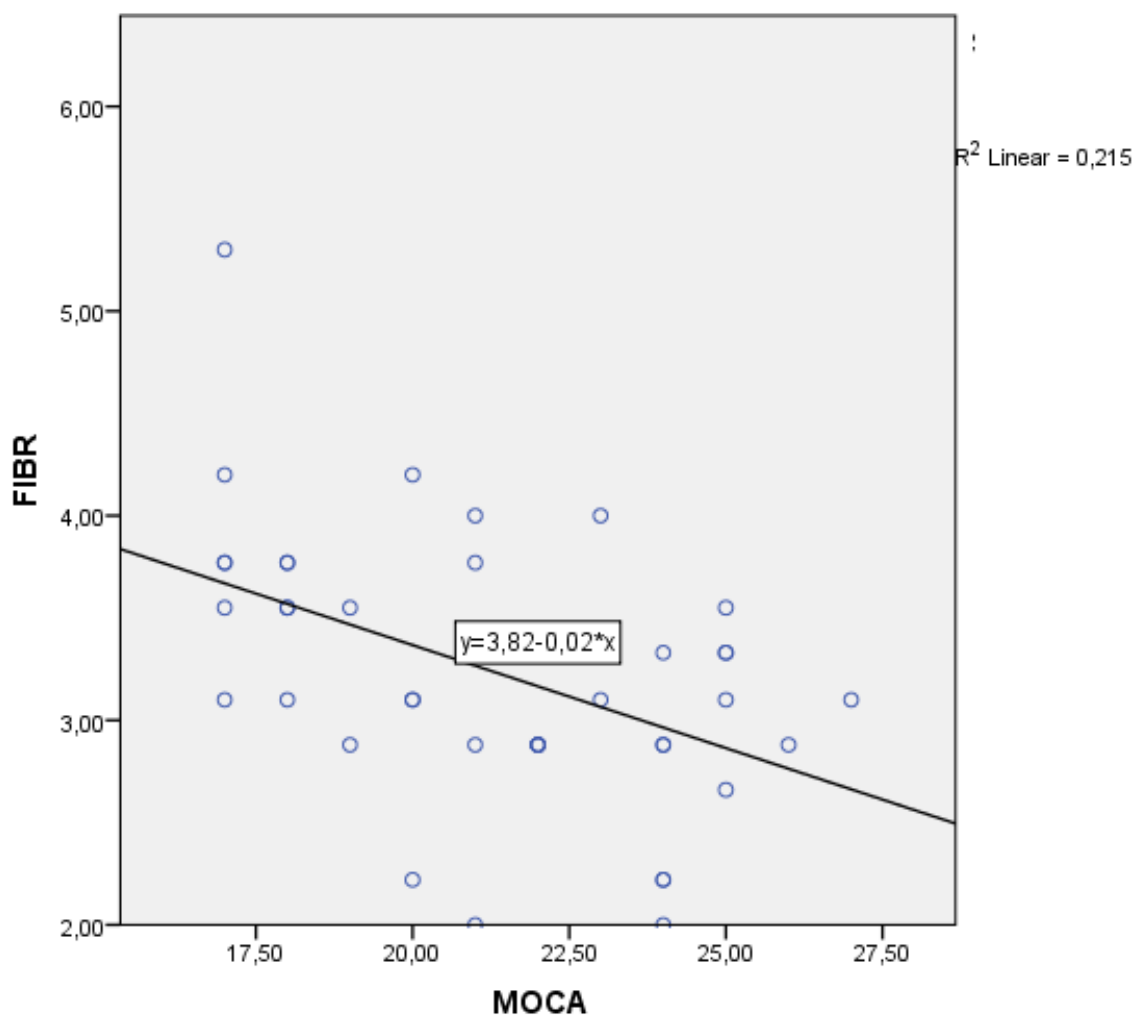


Рис. 5.3 Зв'язок між рівнем фібриногену плазми та ступенем когнітивного зниження у пацієнтів із вираженим депонування заліза у блідій кулі та лушпині (модель 3)

Примітки:

FIBR – рівень фібриногену (г/л);

МОСА– Монреальська когнітивна шкала (бал);

R2 – коефіцієнт детермінації.

Висновки до розділу 5

У пацієнтів із хронічною ішемією мозку з переважним ураженням малих судин (ХМС), що мають виражене депонування заліза у блідій кулі та лушпині обох півкуль (більше 340 вокселів інтенсивністю сигналу від 0 до 200 IU на SWI МРТ знімках) когнітивне зниження може бути асоційованим із підвищенням рівня фібриногену. При побудові моделі лінійної регресії зазначений зв'язок утримувався після врегулювання моделі за віком та балом шкали Fazekas

Std β = -0.28 (95% CI -2.75 — -0.22), $p = 0.02$.

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПОКАЗНИКІВ ФРАКЦІЙНОЇ АНІЗОТРОПІЇ ТА SWI ГІПОІНТЕНСИВНОСТІ НА СТАН КОГНІТИВНОЇ ТА РУХОВОЇ СФЕРИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ МОЗКУ З ПЕРЕВАЖНИМ УРАЖЕННЯМ МАЛИХ СУДИН (ХМС)

6.1 Дослідження зв'язку між рівнями фракційної анізотропії та легкими паркінсонічними ознаками

Дослідження фракційної анізотропії було проведено 18 пацієнтам, у 7 з них були також виявлені ЛПО. На рис. 6.1.1 відмічені ділянки у яких визначався рівень фракційної анізотропії.

Під час порівняння показників фракційної анізотропії у досліджуваних ділянках (правому forceps minor, лівому forceps minor, genu corpus callosum, splenium corpus callosum, правому cingulum, лівому cingulum, правому та лівому inferior longitudinal fasciculus) не було виявлено статистично значимої різниці між пацієнтами із ЛПО та без, хоча майже у всіх досліджуваних ділянках середні значення фракційної анізотропії були нижчими у пацієнтів із ЛПО (таб. 6.1.1).

Таблиця 6.1.1

Порівняння рівнів фракційної анізотропії у пацієнтів із ЛПО та без (значення представлені у вигляді середньої величини \pm середнє квадратичне відхилення, значення p представлені для міжгрупових відмінностей пацієнтів із ЛПО та без ЛПО)

	Всі пацієнти	Відсутні ЛПО	Наявні ЛПО	p
FA у правому forceps minor.	440(67)	429(74)	458(55)	0.4
FA у лівому forceps minor.	444(59)	444(53)	443(72)	0.9
FA у genu corpus callosum	732(95)	756(94)	694(90)	0.18

Продовження таблиці 6.1.1

FA у splenium corpus callosum	828(85)	844(71)	803(104)	0.33
FA у правому cingulum	696(95)	712(83)	671(115)	0.39
FA у лівому cingulum	655(90)	723(83)	665(97)	0.19
FA у правому inferior longitudinal fasciculus	525(73)	537(63)	505(88)	0.38
FA у лівому inferior longitudinal fasciculus	525(89)	524(111)	526(45)	0.97

Примітки:

1. FA – fractional anisotropy(фракційна анізотропія);
2. ЛПО – легкі паркінсонічні ознаки.

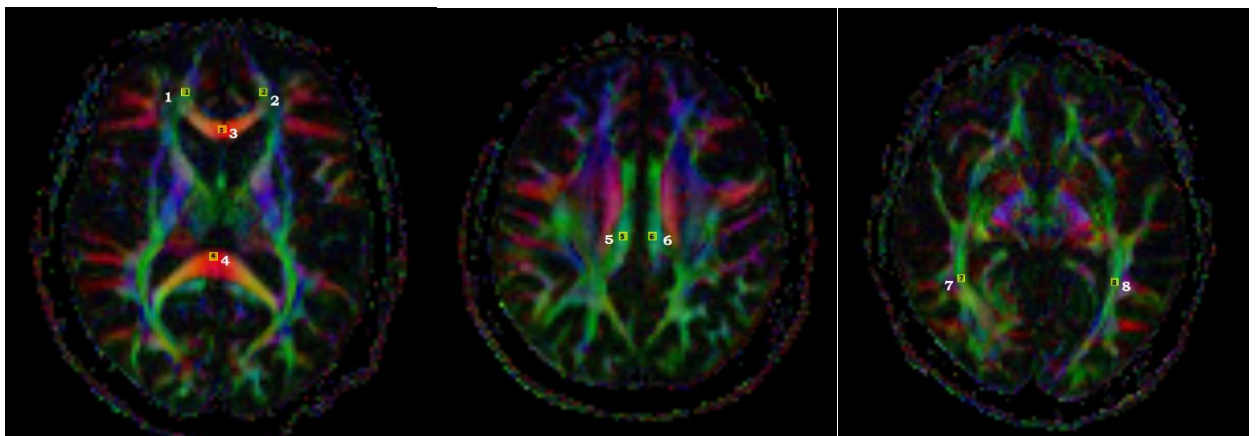


Рис. 6.1.1 Области інтересу на DTI МРТ зображеннях, де визначалися значення FA.

Примітки:

- 1 – genu corpus callosum;

- 2 – splenium corpus callosum;
- 3 – правий forceps minor;
- 4 – лівий forceps minor;
- 5 – правий cingulum;
- 6 – лівий cingulum;
- 7 – Правий inferior longitudinal fasciculus;
- 8 – лівий inferior longitudinal fasciculus.

Позитивні тренди щодо статистично значимої різниці рівнів фракційної анізотропії виявлялися у лівому cingulum: для пацієнтів без ЛПО середнє значення становило 0.723, для пацієнтів із ЛПО — 0.625, $p=0.19$; у genu corpus callosum: для пацієнтів без ЛПО середнє значення становило 0.756, для пацієнтів із — ЛПО 0.694, $p=0.18$ (Рис. 6.1.2).

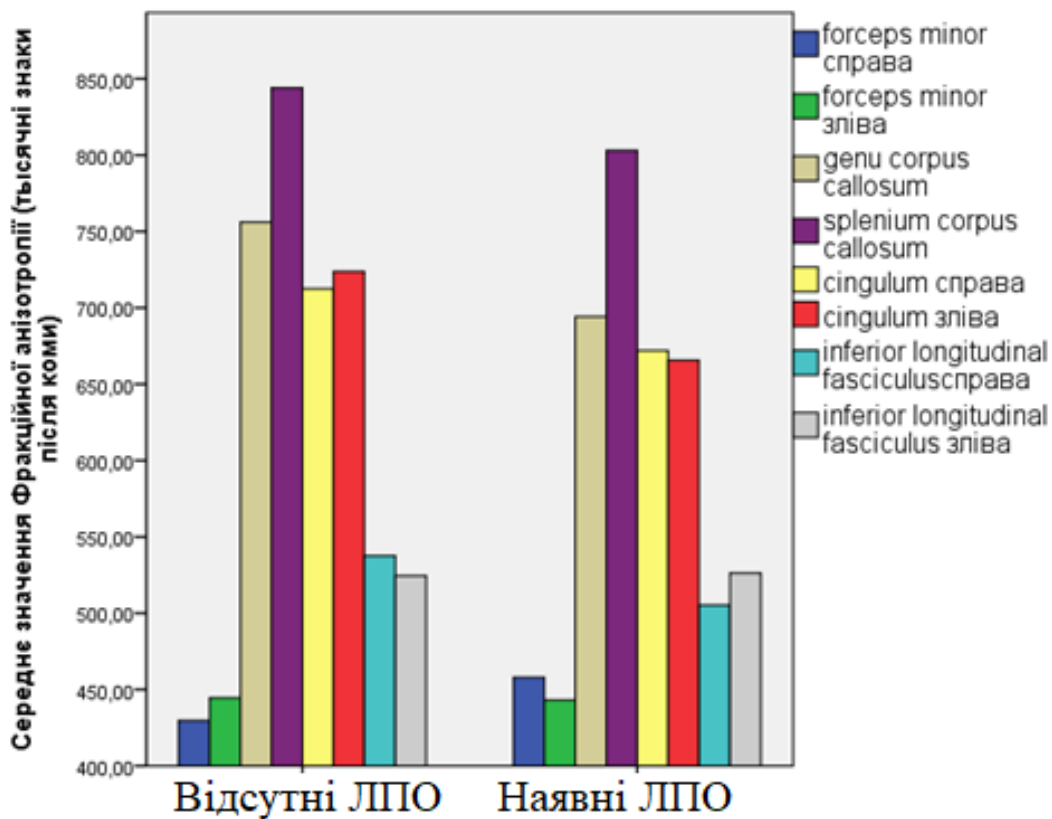


Рис. 6.1.2 Значення фракційної анізотропії досліджуваних ділянок залежно від наявності у пацієнта легких паркінсонічних ознак

Враховуючі подібні тренди у подальших дослідженнях із збільшенням кількості досліджуваних пацієнтів, вірогідно, може бути знайдений зв'язок між зміною фракційної анізотропії зазначених структур та наявністю у пацієнта легких паркінсонічних ознак.

6.2 Дослідження зв'язку когнітивної сфери пацієнтів із хронічною ішемією мозку з переважним ураженням малих судин (ХМС) із показниками фракційної анізотропії та SWI гіпоінтенсивності

Для визначення зв'язку між когнітивним зниженням та депонуванням заліза в базальних ядрах і порушенням цілісності провідних шляхів головного мозку розраховувалися коефіцієнти кореляції Пірсона (r) для даних, що мали нормальний розподіл (показники фракційної анізотропії). Коефіцієнти кореляції Спірмена (ρ) розраховувалися для даних, що не мали нормального розподілу (гіпоінтенсивність підкіркових ядер).

Таблиця 6.2.1

Зв'язки між показниками FA, кількістю гіпоінтенсивних вокселів та балом шкали МОСА за коефіцієнтами кореляції Пірсона (r) та Спірмена (ρ)

	ρ	r	p
Права GP (SI)<75, кількість вокселів	-0.344		<0.001
Ліва GP (SI)<75, кількість вокселів	-0.318		0.001
Права GP 75<(SI)<150, кількість вокселів	-0.293		0.002
Ліва GP 75<(SI)<150, кількість вокселів	-0.335		<0.001
Права GP 150<(SI)<200, кількість вокселів	-0.130		0.187
Ліва GP 150<(SI)<200, кількість вокселів	-0.105		0.285
Права PU (SI)<75, кількість вокселів	-0.391		<0.001
Ліва PU (SI)<75, кількість вокселів	-0.383		<0.001
Права PU 75<(SI)<150, кількість вокселів	-0.385		<0.001
Ліва PU 75<(SI)<150, кількість вокселів	-0.360		<0.001

Продовження таблиці 6.2.1

Права PU 150<(SI)<200, кількість вокселів	-0.281		0.004
Ліва PU 150<(SI)<200, кількість вокселів	-0.247		0.011
FA у правому forceps minor.		-0.229	0.36
FA у лівому forceps minor.		0.200	0.42
FA у genu corpus callosum		0.479	0.044
FA у splenium corpus callosum		0.178	0.48
FA у правому cingulum		-0.165	0.51
FA у лівому cingulum		-0.135	0.59
FA у правому inferior longitudinal fasciculus		-0.013	0.958
FA у лівому inferior longitudinal fasciculus		-0.207	0.409

Примітки:

1. FA – fractional anisotropy (фракційна анізотропія);
2. GP – бліда куля;
3. PU – лушпина;
4. (SI)<75 – вокселі інтенсивністю менше 75 IU (intensity units);
5. 75<(SI)<150 – вокселі інтенсивністю від 75 до 150 IU (intensity units);
6. 150<(SI)<200 – вокселі інтенсивністю від 150 до 200 IU (intensity units).

За результатами кореляційного аналізу, наведеними у таблиці 6.2.1, було визначено, що майже всі групи вокселів усіх досліджуваних структур мали негативний кореляційний зв'язок із балом за шкалою МОСА. Лише кількість вокселів легкої гіпоінтенсивності (75<SI<150) у правій та лівій блідій кулі не мали зв'язку із балом за шкалою МОСА.

Найбільше пов'язаними із когнітивним зниженням виявилися вокселі вираженої гіпоінтенсивності (SI<75) у правій ($\rho=-0.391$, $p<0.001$) та лівій ($\rho =$

-0.383, $p < 0.001$) лушпині та вокселі помірної гіпоінтенсивності ($75 < SI < 150$) у правій ($\rho = -0.385$, $p < 0.001$) та лівій ($\rho = -0.360$, $p < 0.001$) лушпині.

Статистично значимий негативний кореляційний зв'язок був виявлений між балом за шкалою МОСА та кількістю вокселів легкої гіпоінтенсивності правої лушпини ($\rho = -0.344$, $p = 0.004$).

Статистично значимий негативний кореляційний зв'язок був виявлений між балом за шкалою МОСА та кількістю вокселів легкої гіпоінтенсивності лівої лушпини ($\rho = -0.247$, $p = 0.011$).

Статистично значимий негативний кореляційний зв'язок був виявлений між балом за шкалою МОСА та кількістю вокселів вираженої гіпоінтенсивності правої блідої кулі ($\rho = -0.344$, $p < 0.001$).

Статистично значимий негативний кореляційний зв'язок був виявлений між балом за шкалою МОСА та кількістю вокселів вираженої гіпоінтенсивності лівої блідої кулі ($\rho = -0.318$, $p = 0.001$).

Статистично значимий негативний кореляційний зв'язок був виявлений між балом за шкалою МОСА та кількістю вокселів помірної гіпоінтенсивності правої блідої кулі ($\rho = -0.293$, $p = 0.002$).

Статистично значимий, негативний кореляційний зв'язок був виявлений між балом за шкалою МОСА та кількістю вокселів помірної гіпоінтенсивності лівої блідої кулі ($\rho = -0.335$, $p < 0.001$).

При дослідженні зв'язку когнітивної сфери із показниками фракційної анізотропії було виявлено позитивний зв'язок між балом за шкалою МОСА та рівнем фракційної анізотропії genu corpus callosum ($r = 0.479$, $p = 0.044$).

Зв'язок відображено графічно на рисунку 6.2.1. $R^2 = 0.227$ відображає, що більше 20 відсотків дисперсії залежної змінної (бал за шкалою МОСА) може бути пояснено значенням фракційної анізотропії genu corpus callosum.

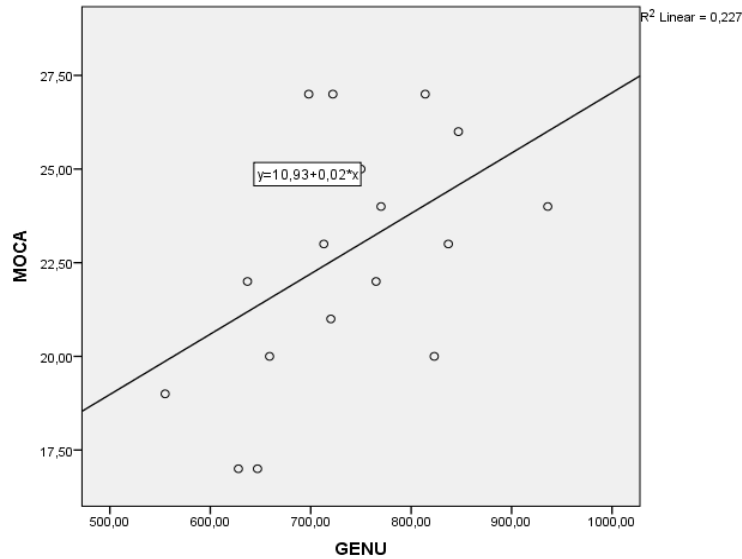


Рис. 6.2.1 Зв'язок між балом за шкалою МОСА та рівнем фракційної анізотропії genu corpus callosum. $R^2 = 0.277$

Примітки:

1. МОСА – Монреальська когнітивна шкала (бал);
2. GENU – рівень фракційної анізотропії у genu corpus callosum;
3. R^2 – коефіцієнт детермінації.

У таблиці 6.2.2. подано коефіцієнти кореляції між значенням фракційної анізотропії та депонуванням заліза у лушпині.

Таблиця 6.2.2

Коефіцієнти кореляції між значенням фракційної анізотропії та депонуванням заліза у лушпині

		Права PU (SI)<75	Ліва PU (SI)<75	Права PU 75<(SI)<150	Ліва PU 75<(SI)<150	Права PU 150<(SI)<200	Ліва PU 150<(SI)<200
forceps minor правий	Коефіцієнт кореляції	,102	-,084	,151	,126	,108	,247
	Спірмена ρ						
	значимість	,686	,740	,551	,617	,668	,322

Продовження таблиці 6.2.2

forceps minor лівий	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	-,201	-,246	-,018	-,081	-,269	-,047
	значимість	,423	,326	,943	,750	,280	,855
genu corpus callosum	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	-,243	-,201	-,343	-,153	-,265	-,147
	значимість	,331	,424	,164	,544	,287	,562
splenium corpus callosum	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	,079	-,136	-,052	-,006	,300	,165
	значимість	,754	,590	,838	,980	,226	,512
singulum правий	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	,109	,144	,228	,132	,013	,103
	значимість	,666	,567	,363	,603	,958	,683
Singulum лівий	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	,183	,209	,223	,229	,136	,162
	значимість	,466	,405	,375	,361	,590	,520
inferior longitudinal fasciculus правий	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	,099	,128	,175	,279	,213	,325
	значимість	,697	,613	,487	,263	,397	,188

Продовження таблиці 6.2.2

inferior longitudinal fasciculus лівий	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	,469*	,280	,366	,326	,462	,386
	значимість	,050	,261	,135	,186	,054	,113

Примітки:

1. PU – лушпина;
2. (SI)<75 – воксели інтенсивністю менше 75 IU (intensity units);
3. 75<(SI)<150 – воксели інтенсивністю від 75 до 150 IU (intensity units);
4. 150<(SI)<200 – воксели інтенсивністю від 150 до 200 IU (intensity units).

У таблиці 6.2.3 подані коефіцієнти кореляції між показниками фракційної анізотропії та депонуванням заліза у блідій кулі.

Таблиця 6.2.3

Коефіцієнти кореляції між значенням фракційної анізотропії та депонуванням заліза у блідій кулі

		Права GP (SI)<75	Ліва GP (SI)<75	Права GP 75<(SI)<150	Ліва GP 75<(SI)<150	Права GP 150<(SI)<200	Ліва GP 150<(SI)<200
forceps minor правий	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	,057	,169	,201	,210	,218	,134

Продовження табліці 6.2.3

	значимість	,821	,503	,423	,403	,385	,595
forceps minor лівий	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	-,327	-,092	-,210	-,091	-,112	,015
	значимість	,186	,718	,403	,719	,659	,951
genu corpus callosum	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	-,197	-,277	-,363	-,247	-,297	-,253
	значимість	,433	,266	,139	,323	,231	,311
splenium corpus callosum	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	-,065	-,266	-,032	-,054	,131	,299
	значимість	,797	,286	,899	,832	,605	,227
singulum правий	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	,091	-,270	,203	,115	,152	,201
	значимість	,720	,278	,420	,650	,548	,423
Singulum лівий	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	-,215	-,442	-,284	-,055	-,049	,179
	значимість	,391	,066	,253	,829	,848	,478
inferior longitudinal fasciculus правий	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	-,204	-,246	-,210	-,094	,005	,135
	значимість	,417	,325	,403	,710	,984	,593

Продовження таблиці 6.2.3

inferior longitudinal fasciculus зліва	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	-,008	,136	,128	,091	,186	-,082
	значимість	,975	,592	,612	,720	,460	,748

Примітки:

1. GP – біда куля;
2. (SI)<75 – воксели інтенсивністю менше 75 IU (intensity units);
3. 75<(SI)<150 – воксели інтенсивністю від 75 до 150 IU (intensity units);
4. 150<(SI)<200 – воксели інтенсивністю від 150 до 200 IU (intensity units).

Статистично значима кореляція була виявлена лише між значеннями кількості вокселів вираженої гіпоінтенсивності у правій лушпині та рівнем фракційної анізотропії inferior longitudinal fasciculus зліва ($\rho = 0.469$, $p=0.05$).

Одержаний результат є неоднозначним для інтерпретації, оскільки, по-перше, не співпадвають сторони ознак, що оцінювались, а, по-друге, позитивний знак кореляції вказує на те, що посилення одного з маркерів хвороби мілких судин пов'язане із послабленням іншого, що видається суперечливим. У будь-якому разі, виявлена кореляція, навіть за такої невеликої вибірки пацієнтів, засвідчує зв'язок між депонуванням заліза в базальних ядрах та станом провідних шляхів головного мозку і вказує на важливість подальших досліджень в цьому напрямку.

Разом з тим, був виявлений тренд до позитивної кореляції між лівим *singulum* та кількістю вокселів вираженої гіпоінтенсивності у лівій блідій кулі ($\rho=-0.442$, $p=0.066$).

Виявлені взаємозв'язки відображено графічно (Рис 6.2.2, 6.2.3).

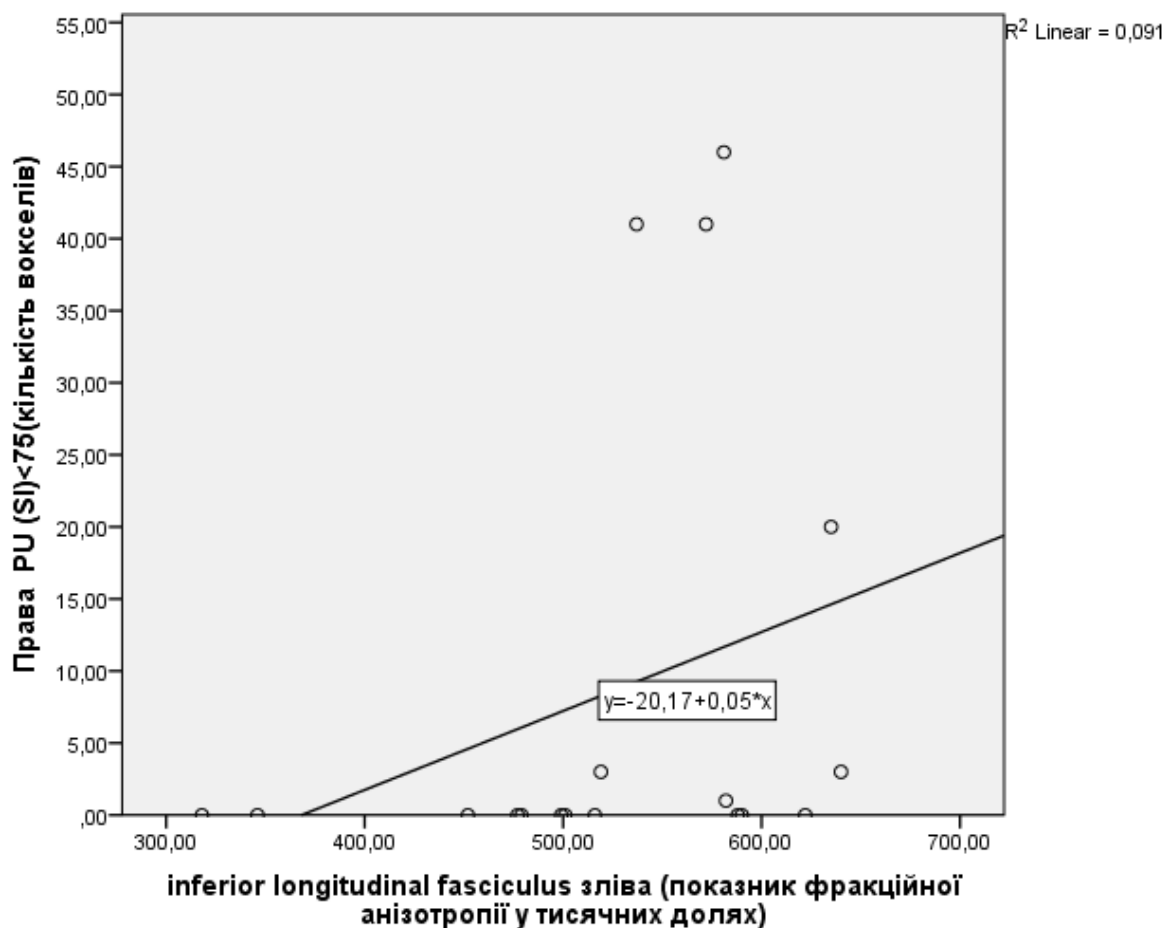


Рис. 6.2.2 Залежність між значеннями кількості вокселів вираженої гіпоінтенсивності у правій лушпині та рівнем фракційної анізотропії inferior longitudinal fasciculus зліва.

Примітки:

1. PU – лушпина;
2. R^2 – коефіцієнт детермінації.

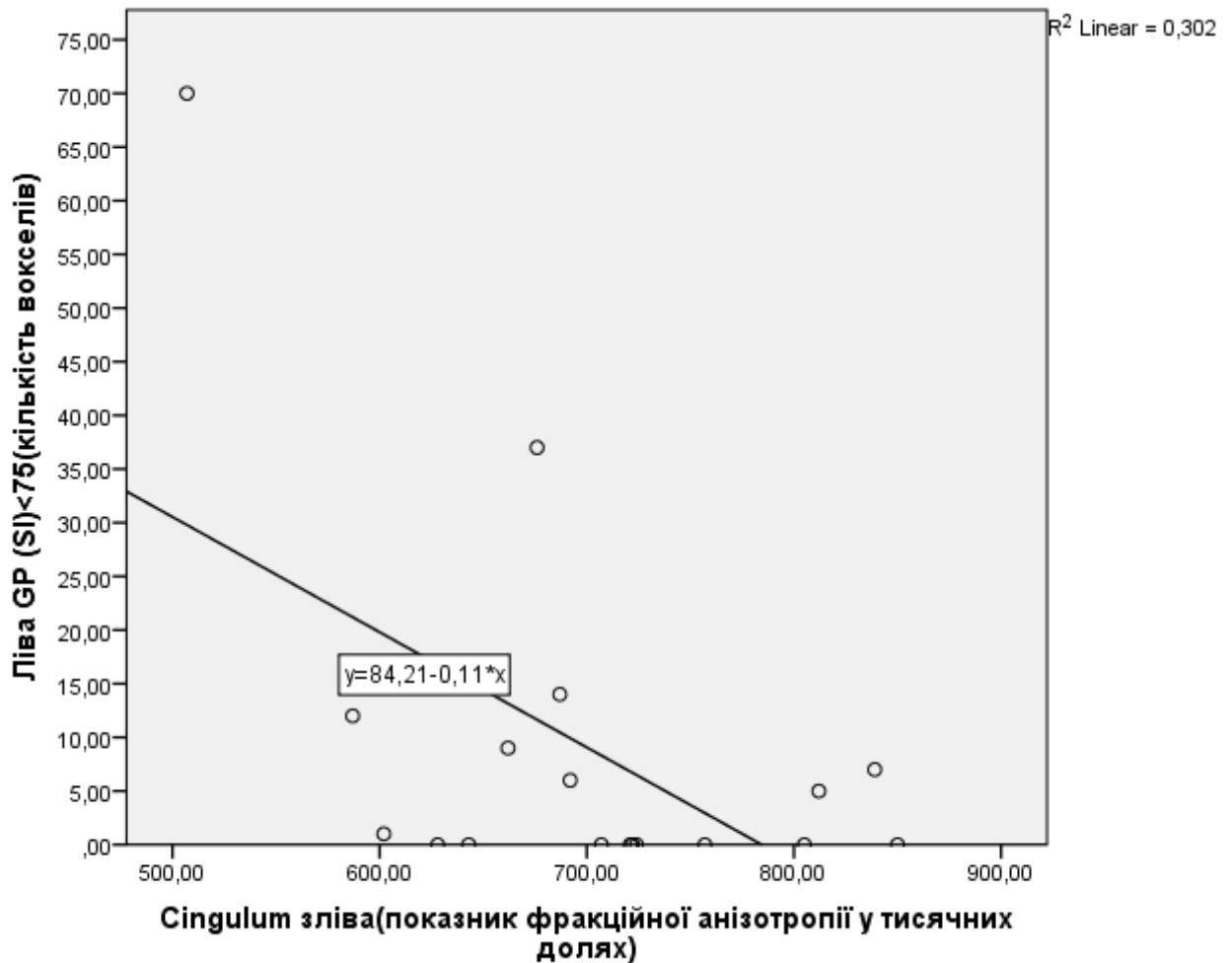


Рис. 6.2.3 Залежність між значеннями кількості вокселів вираженої гіпоінтенсивності у лівій блідій кулі та рівнем фракційної анізотропії у лівому cingulum.

Примітки:

1. GP – бліда куля;
2. R2 – коефіцієнт детермінації.

Висновки до розділу 6

У пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією та хворобою мілких судин когнітивне зниження може бути асоційоване із рівнем фракційної анізотропії у genu corpus callosum, що виражається у позитивному кореляційному зв'язку слабкої (ближче до середньої) сили ($r=0.479$, $p=0.044$). При дослідженні зв'язку когнітивної сфери із депонуванням заліза в базальних гангліях найбільше пов'язаними із когнітивним зниженням

виявилася кількість вокселів вираженої гіпоінтенсивності ($SI < 75$) у правій ($\rho = -0.391$, $p < 0.001$) та лівій ($\rho = -0.383$, $p < 0.001$) лушпині та вокселі помірної гіпоінтенсивності ($75 < SI < 150$) у правій ($\rho = -0.385$, $p < 0.001$) та лівій ($\rho = -0.360$, $p < 0.001$) лушпині.

РОЗДІЛ 7. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ТКДГ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ МОЗКУ З ПЕРЕВАЖНИМ УРАЖЕННЯМ МАЛИХ СУДИН (ХМС) ТА ЇХ ЗВ'ЯЗКИ ІЗ КЛІНІЧНИМИ, ДЕМОГРАФІЧНИМИ ТА ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ

7.1 Аналіз взаємозв'язку між клініко-демографічними характеристиками пацієнтів та показниками ТКДГ

Для виявлення зв'язків між показниками ТКДГ та клініко-демографічними характеристиками пацієнтів були розраховані коефіцієнти кореляції Спірмена (ρ).

У таблиці 7.1.1 подана матриця кореляцій між показниками ТКДГ, а саме РІ та РІ у середніх мозкових артеріях, та клініко-демографічними характеристиками пацієнтів.

Таблиця 7.1.1

Кореляції між показниками ТКДГ та клініко-демографічними характеристиками пацієнтів

		Права СМА РІ	Ліва СМА РІ	Права СМА РІ	Ліва СМА РІ
Вік	Коефіцієнт кореляції (ρ)	,262*	,177	,441*	,147
	Значимість(p)	,049	,196	,001	,284
Стадія гіпертонічної хвороби	Коефіцієнт кореляції(ρ)	,045	-,016	,021	,093
	Значимість(p)	,740	,906	,874	,498

Продовження таблиці 7.1.1

Систолічний артеріальний тиск	Коефіцієнт кореляції (ρ)	,023	-,089	-,097	-,024
	Значимість(p)	,865	,518	,470	,860
Діастолічний артеріальний тиск	Коефіцієнт кореляції (ρ)	-,103	-,111	-,256	-,057
	Значимість(p)	,448	,419	,052	,677
Рівень гемоглобіну	Коефіцієнт кореляції (ρ)	-,293*	-,309*	-,332*	-,314*
	Значимість	,030	,024	,012	,022
Рівень сечовини	Коефіцієнт кореляції	,274*	,268*	,269*	,188
	Значимість	,041	,050	,043	,173
Рівень креатиніну	Коефіцієнт кореляції	-,112	-,068	,016	,039
	Значимість	,407	,624	,907	,775
Рівень холестерину	Коефіцієнт кореляції	-,072	,012	-,201	-,065
	Значимість	,600	,929	,134	,638
Рівень тригліцеридів	Коефіцієнт кореляції	-,035	-,065	-,165	-,127
	Значимість	,811	,658	,248	,383
Рівень АЛТ	Коефіцієнт кореляції	-,181	-,096	-,190	,024
	Значимість	,181	,490	,156	,864

Продовження таблиці 7.1.1

Рівень АСТ	Коефіцієнт кореляції	-,122	,105	-,044	,195
	Значимість	,369	,450	,745	,157
Рівень фібриногену	Коефіцієнт кореляції	,134	,114	,100	,014
	Значимість	,325	,412	,459	,922
Бал за шкалою МОСА	Коефіцієнт кореляції	-,224	-,297*	-,258	-,089
	Значимість	,094	,028	,051	,518
Бал за шкалою FAZEKAS	Коефіцієнт кореляції	,204	,316*	,321*	,354*
	Значимість	,036	,006	,020	,057
Бал за шкалою UPDRSIII	Коефіцієнт кореляції	,187	,296*	,161	,233
	Значимість	,165	,028	,226	,086
Загальна кількість гіпоінтенсивних вокселів	Коефіцієнт кореляції	,110	,094	,097	,007
	Значимість	,417	,497	,467	,961

Примітки:

1. RI – індекс резистивності;
2. PI – пульсаційний індекс;
3. СМА – середня мозкова артерія;
- 4.* – $p < 0.05$

Статистично значимий позитивний зв'язок середньої сили було виявлено між віком пацієнтів та значенням RI у правій середній мозковій артерії ($p=0.001$).

Статистично значимий негативний зв'язок слабкої сили було виявлено між рівнем гемоглобіну та значенням RI у лівій середній мозковій артерії ($p=0.024$), значенням RI у правій середній мозковій артерії ($p=0.012$), значенням RI у лівій середній мозковій артерії ($p=0.022$).

Статистично значимий негативний зв'язок слабкої сили було виявлено між балом за шкалою Fazekas та значенням RI у лівій середній мозковій артерії ($p=0.019$), значенням RI у правій середній мозковій артерії ($p=0.014$), значенням RI у лівій середній мозковій артерії ($p=0.008$).

7.2 Аналіз взаємозв'язку між депонуванням заліза в підкіркових ядрах та показниками ТКДГ

Для виявлення зв'язку між показниками ТКДГ та кількістю гіпоінтенсивних вокселів у блідій кулі та лушпині, станом когнітивної сфери та наявністю легких паркінсонічних ознак були розраховані коефіцієнти кореляції Спірмена (ρ).

У таблиці 7.2.1 подана кореляційна матриця для кореляцій між показниками ТКДГ (індекс резистивності та пульсаційний індекс) та депонуванням заліза у блідій кулі, у таблиці 7.2.2 подана кореляційна матриця для кореляцій між показниками ТКДГ та депонуванням заліза у лушпині. В останньому випадку значимих кореляцій знайдено не було.

Таблиця 7.2.1

Кореляції між показниками ТКДГ та депонуванням заліза у блідій кулі

		Права GP (SI)<75	Ліва GP (SI)<75	GP Права 75<(SI)<150	GP Ліва 75<(SI)<150	GP Права 150<(SI)<200,	GP Ліва 150<(SI)<200
RI правої СМА	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	,280*	,296*	,089	,105	,018	-,015
	значимість	,035	,025	,513	,436	,893	,914
RI лівої СМА	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	,316*	,334*	,047	,241	-,021	,105
	значимість	,019	,013	,731	,077	,881	,446

Продовження таблиці 7.2.1

РІ правої СМА	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	,199	,162	,012	,078	-,118	-,079
	значимість	,134	,226	,928	,558	,379	,556
РІ лівої СМА	Коефіцієнт кореляції Спірмена ρ	,234	,232	,005	,192	-,182	,015
	значимість	,086	,088	,973	,160	,184	,913

Примітки:

1. РІ – індекс резистивності;
2. РІ – пульсаційний індекс;
3. СМА – середня мозкова артерія;
4. GP – біда куля;
5. * – $p < 0.05$.

Таблиця 7.2.2

Кореляції між показниками ТКДГ та депонуванням заліза лушпині

		PI правої СМА	PI лівої СМА	PI правої СМА	PI лівої СМА
Права PU (SI)<75	Коефіцієнт кореляції	,124	,018	,208	,041
	Спірмена ρ значимість	,357	,897	,117	,766
Ліва PU (SI)<75	Коефіцієнт кореляції	,168	-,027	,195	,033
	Спірмена ρ значимість	,213	,848	,141	,813
Права PU 75<(SI)<150	Коефіцієнт кореляції	,127	,002	,101	-,099
	Спірмена ρ значимість	,345	,990	,450	,473
Ліва PU 75<(SI)<150	Коефіцієнт кореляції	,117	,016	,110	-,031
	Спірмена ρ значимість	,384	,910	,412	,821
Права PU 150<(SI)<200	Коефіцієнт кореляції	,150	,072	,101	-,032
	Спірмена ρ значимість	,267	,601	,451	,815

Продовження таблиці 7.2.2

Ліва	PU	Коефіцієнт				
150<(SI)<200		кореляції	-,026	,121	,015	,012
		Спірмена ρ				
		значимість	,845	,378	,910	,930

Примітки:

1. RI – індекс резистивності;
2. PI – пульсаційний індекс;
3. СМА – середня мозкова артерія;
4. PU – лушпина.

За результатами аналізу значимі кореляції виявилися між RI правої середньої мозкової артерії та кількістю вокселів із $SI < 75$ у правій ($\rho = 0.28$, $p = 0.035$) та лівій блідій кулі ($\rho = 0.29$, $p = 0.025$); між RI лівої середньої мозкової артерії та кількістю вокселів із $SI < 75$ у правій ($\rho = 0.31$, $p = 0.019$) та лівій блідій кулі ($\rho = 0.33$, $p = 0.013$).

Кількість вокселів вираженої гіпоінтенсивності ($SI < 75$) лівої блідої кулі виявилася параметром найбільше пов'язаним із показниками ТКДГ, а саме із RI лівої середньої мозкової артерії. Зв'язок відображено на рисунку 7.2.1. $R^2 = 0.177$ відображає, що більше 17 відсотків дисперсії залежної змінної (кількість вокселів вираженої гіпоінтенсивності у лівій блідій кулі) може бути пояснено значенням індексу резистивності лівої середньої мозкової артерії.

Більша сила зв'язку, що простежується у домінуючій півкулі може свідчити на користь її більшої чутливості до процесів, що пов'язані із відкладанням залізовмісних молекул у головному мозку.

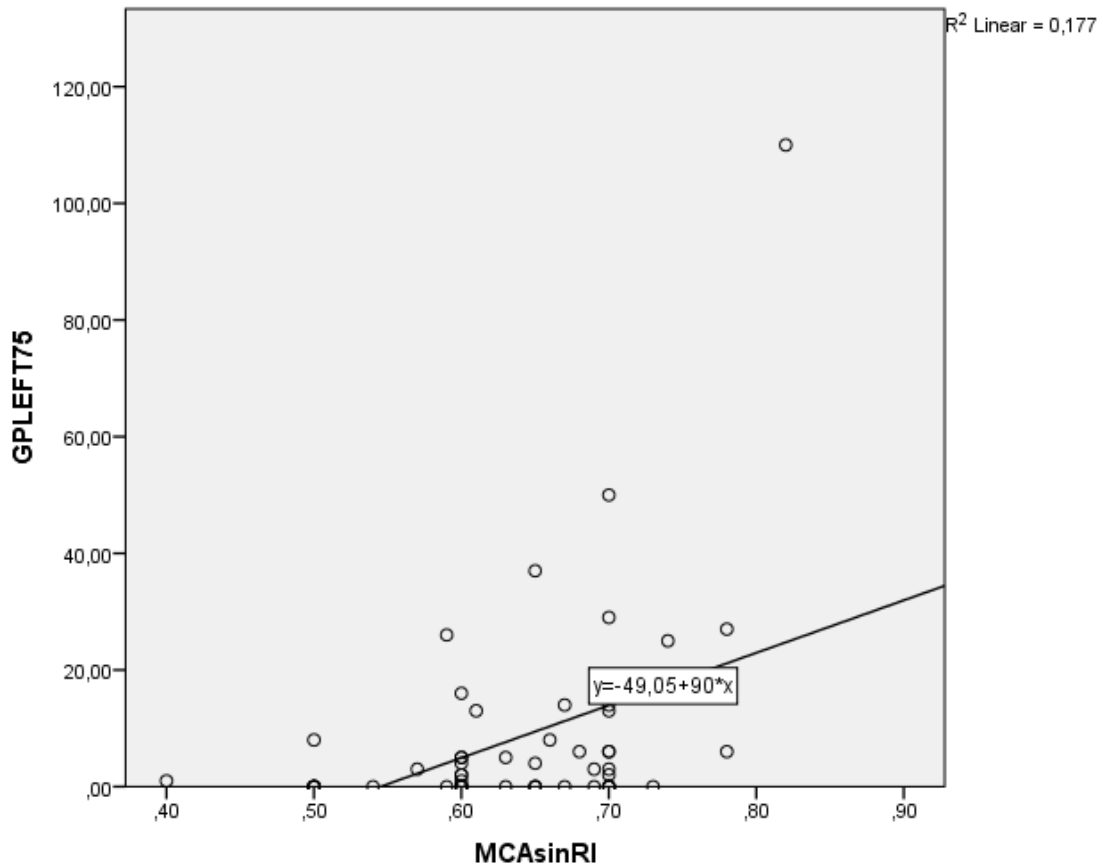


Рис. 7.2.1 Зв'язок між депонуванням заліза в базальних ядрах та показниками ТКДГ, $R^2 = 0.177$.

Примітки:

1. GPLEFT75 – кількість вокселів вираженої гіпоінтенсивності у лівій блідій кулі;
2. MCAsinRI – індекс резистивності у лівій середній мозковій артерії

7.3 Оцінка зв'язку між показниками ТКДГ та когнітивними і руховими порушеннями у пацієнтів із хронічною ішемією мозку з переважним ураженням малих судин (ХМС)

При оцінці зв'язку показників ТКДГ із клінічними проявами ХМС було виявлено статистично значимі зв'язки між балом МОСА та RI лівої СМА ($\rho = -0.29$, $p = 0.028$). Між балом за шкалою UPDRSIII та RI лівої СМА ($\rho = 0.29$, $p = 0.028$).

Також моделі лінійної регресії врегульовані за віком та шкалою Fazekas були побудовані для відображення зв'язку між параметрами ТКДГ та балом за шкалою МОСА, UPDRSIII.

Дані представлені у вигляді стандартизованого коефіцієнта β (Std β), 95% довірчого інтервалу для Std β (95% CI for Std β) та врівноваженого R^2 (Adjusted R^2). Результати вважалися статистично значимими при $p < 0.05$ (Таб. 7.3.1).

Таблиця 7.3.1

Зв'язок між показниками ТКДГ середніх мозкових артерій, когнітивною сферою та легкими паркінсонічними ознаками.

Залежна змінна	Предиктор	Std β	(95% CI for Std β)	Adjusted R^2	p
МОСА	права СМА RI	-0.2	(-23.7— 3.0)	0,024	0,128
	ліва СМА RI	-0.29	(-22.9— -1,3)	0.071	0,028
	права СМА PI	-0.25	(-8.7— 0.8)	0.048	0,054
	ліва СМА PI	0.04	(-2.3— 3.1)	-0.17	0,77
UPDRSIII	права СМА RI	0.23	(-1.2— 19.7)	0.053	0,084
	ліва СМА RI	0.35	(3.1— 19.6)	0.11	0,008
	права СМА PI	0.21	(-0.6— 6.2)	0.027	0,11
	ліва СМА PI	0.28	(0.12— 4.1)	0.061	0,038

Примітки:

- 1.МОСА – Монреальська когнітивна шкала;
2. UPDRS III – єдина шкала оцінки хвороби Паркінсона (моторна секція);
3. СМА – середня мозкова артерія;
4. RI – індекс судинної резистивності;

5. PI – пульсаційний індекс.

За результатами представленими у таблиці 7.3.1 найбільш значимим предиктором ступеня когнітивного зниження із показників ТКДГ виявився RI лівої СМА: Std $\beta = -0.29$ (95% CI -22.9—-1.3), $p = 0.028$ (Рис 7.3.1).

Значимими предикторами вираженості появи у пацієнта ЛПО виявилися RI лівої СМА: Std $\beta = 0.35$ (95% CI 3.1— 19.6), $p = 0.008$ (Рис. 7.3.2) та PI лівої СМА Std $\beta = 0.28$ (95% CI 0.12—4.1), $p = 0.038$ (Рис. 7.3.3).

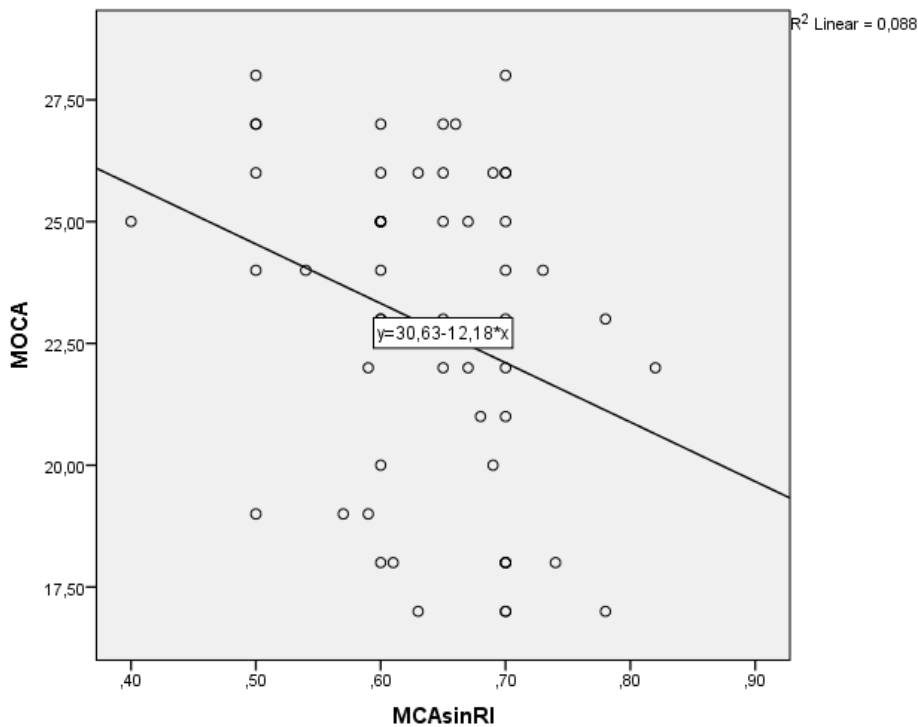


Рис. 7.3.1 Зв'язок між когнітивним зниженням та RI лівої СМА, $R^2 = 0.088$.

Примітки:

1. MOCA – Монреальська когнітивна шкала;
2. MCA sin RI – індекс резистивності у лівій середній мозковій артерії.

:

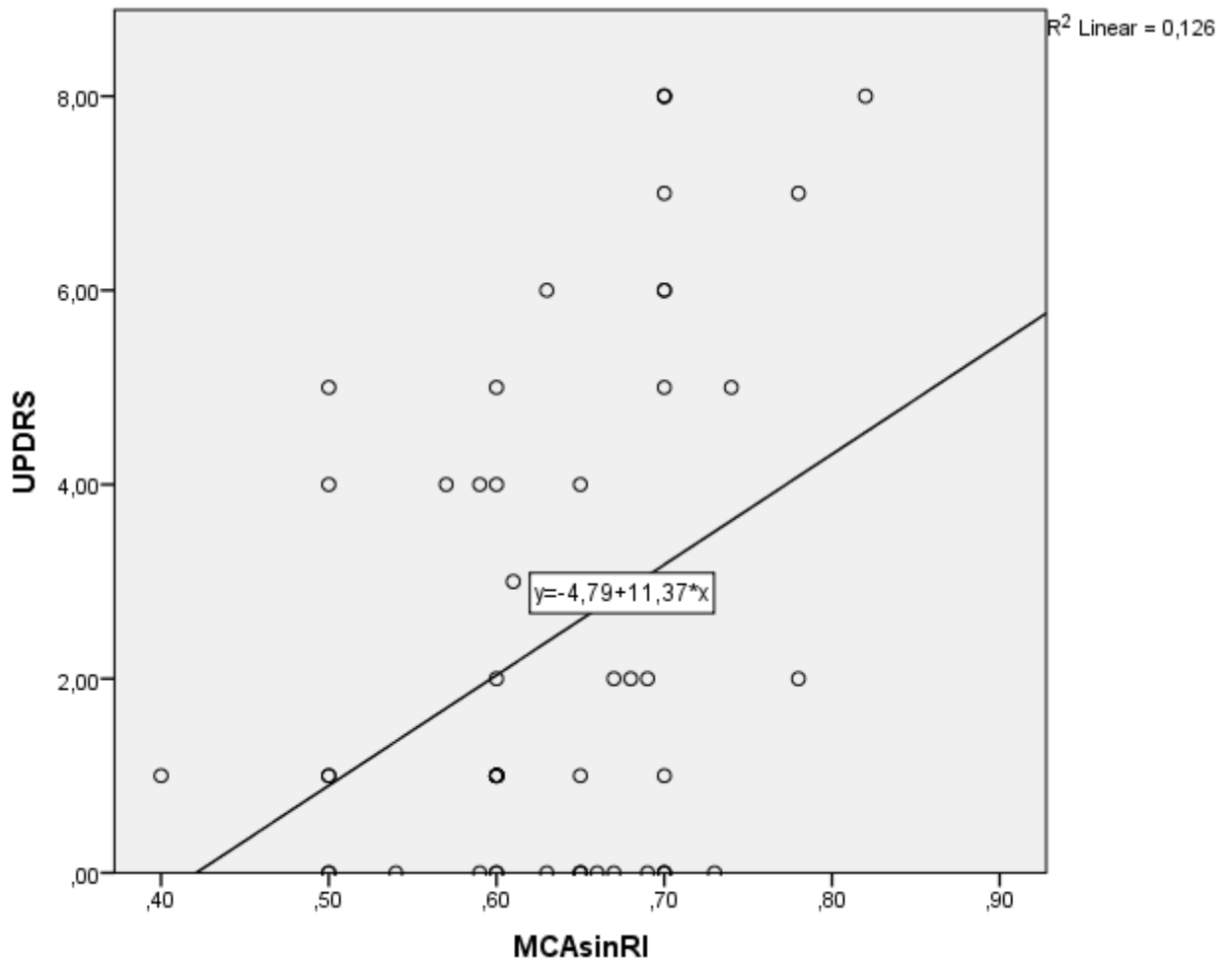


Рис. 7.3.2 Зв'язок між ЛПО та RI лівої СМА, $R^2 = 0.126$.

Примітки:

1. UPDRS – єдина шкала оцінки хвороби Паркінсона (бал моторної секції);
2. MCAsinRI – індекс резистивності у лівій середній мозковій артерії.

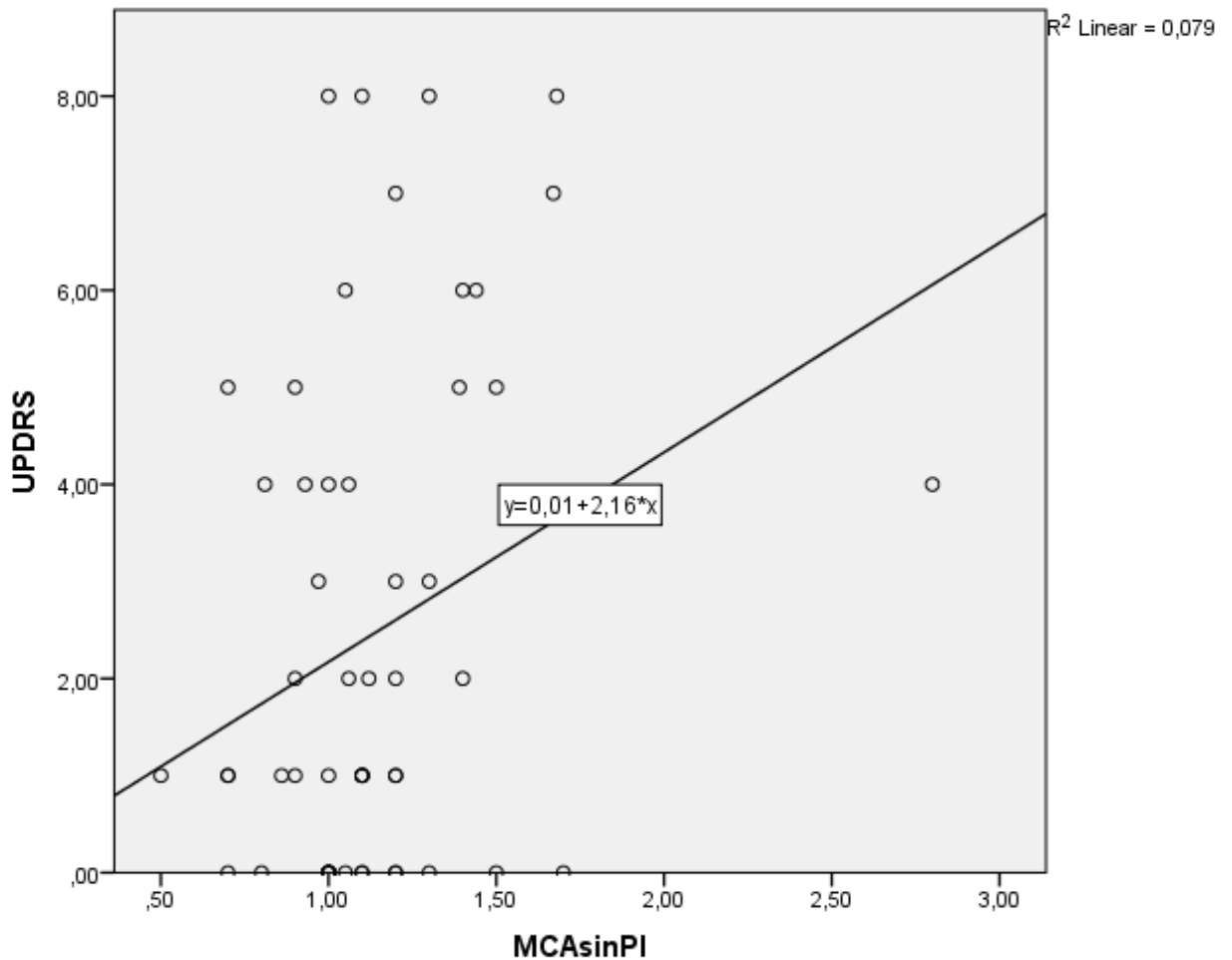


Рис. 7.3.4 Зв'язок між екстрапірамідними порушеннями та PI лівої СМА, $R^2 = 0.079$.

Примітки:

1. UPDRS – єдина шкала оцінки хвороби Паркінсона (бал моторної секції);
2. MCA sinPI – пульсаційний індекс у лівій середній мозковій артерії.

Висновки до розділу 7

Індекс резистивності лівої середньої мозкової артерії у пацієнтів із хронічною ішемією мозку з переважним ураженням малих судин (ХМС) може бути асоційований із депонуванням заліза у базальних ядрах, а саме із

кількістю вокселів вираженої гіпоінтенсивності ($SI < 75$) у правій ($p = 0.31$, $p = 0.019$) та лівій блідій кулі ($p = 0.33$, $p = 0.013$).

Також було виявлено, що RI лівої СМА може бути значимим предиктором ступеня когнітивного зниження: $Std \beta = -0.29$ (95% CI -22.9—-1.3), $p = 0.028$ та появи у пацієнта легких паркінсонічних ознак: $Std \beta = 0.35$ (95% CI 3.1—19.6), $p = 0.008$.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічна ішемія мозку з переважним ураженням малих судин (ХМС) відноситься до повільно прогресуючих порушень мозкового кровообігу та наразі вважається однією із основних причин когнітивних порушень у людей похилого віку [10, 1, 13, 19].

Артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет та інші захворювання, що вражають судини головного мозку, відіграють важливу роль у розвитку даного захворювання [16, 18, 26, 30, 40, 41, 44].

Також хвороба малих судин може розвиватися як наслідок церебрального амілоїдозу (старечого або спорадичного), може мати спадковий або генетично обумовлений характер (синдром CADASIL, синдром MELAS, хвороба Фабрі), бути наслідком запальних або аутоімунних процесів (васкуліт, склеродермія), венозного колагенозу або пострадіаційної ангіопатії. Але найчастіше хвороба малих судин розвивається у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та церебральним атеросклерозом [9, 26]. Саме цей підтип ХМС вивчався у даній роботі.

Клінічні прояви хвороби мілких судин можуть бути зумовлені виключно судинним ураженням головного мозку, або бути наслідком комбінації судинної та нейродегенеративної патології. З іншого боку ХМС може ускладнювати перебіг нейродегенеративних захворювань, що супроводжуються руховими порушеннями таких як хвороба Паркінсона та Паркінсон-плюс синдроми, а саме: прогресивний над'ядерний параліч, мультисистемна атрофія, деменція із тільцями Леві, кортикобазальна дегенерація, фронтотемпоральна деменція, хвороба Піка [18, 20, 22, 28, 39].

Варто зазначити, що у близько 25% пацієнтів, у яких спершу була діагностована хвороба Паркінсона згодом діагностується Паркінсон-плюс синдром. Діагностичні складнощі можуть бути зумовленими у тому числі і супутньою ХМС, що ускладнює диференціальну діагностику цих захворювань.

Крім того, розвиток хвороби малих судин може бути асоційованим із розвитком нейродегенеративних захворювань, які призводять до рухових та мнестичних порушень[98].

Клінічні прояви хвороби малих судин є дуже гетерогенними і не завжди знаходяться у чіткій відповідності із змінами, що виявляються у мозку помертньо та на МРТ знімках. Іноді виділяють так звану «невидиму» хворобу мілких судин, за якої клінічні прояви ХМС майже не мають візуального відображення на МРТ знімках. Дане явище обумовлено тим, що в таких випадках морфологічні зміни речовини головного мозку мають менш виражений характер але уражають більші ділянки мозкової тканини

Дослідження помертнього матеріалу пацієнтів із хворобою Альцгеймера показують високий відсоток змішаної патології, коли на ряду із накопиченням амілоїду та клубків тау-протеїну можна спостерігати ділянки інфарктів та вираженої атрофії білої речовини. Наразі не відомо як взаємодія між патологічними процесами характерними для ХМС та патологічними процесами характерними для ХА призводить до деменції. Хвороба малих судин може бути незалежним процесом, що призводить до когнітивного зниження і не є патофізіологічно пов'язаним із ХА, але, разом із тим, ішемічне ураження мозку може напряму впливати на розвиток хвороби Альцгеймера, наприклад, прискорюючи накопичення білку амілоїду, що в свою чергу призводить до посилення ішемічних змін мозкової тканини.

Відомо також, що наявна у пацієнта хвороба мілких судин, негативно впливає на ранні та пізні клінічні наслідки ендоваскулярного лікування ішемічного інсульту [99].

МРТ - одна з найбільш широко використовуваних методик діагностики патологічних станів головного мозку, включаючи ХМС. Гіперінтенсивність білої речовини (ГБР), лакунарні інфаркти (ЛІ) та мікрокрововиливи вважаються найбільш досліджуваними нейровізуалізаційними маркерами ХМС.

ГБР визначаються як ділянки гіперінтенсивності на T2 зважених МРТ знімках (включно із FLAIR), у той час як лакунарні інфаркти зазвичай визначаються як порожнини від 3 до 15 мм, що мають інтенсивність сигналу на рівні цереброспінальної рідини. Лакуни розташовані у білій речовині мозку або субкортикально та оточені гіперінтенсивним ореолом. Мікрокрововиливи – це дрібні округлі вогнища гіпоінтенсивного сигналу на T2* та SWI МРТ послідовностях, що розташовуються переважно у базальних ядрах, або кірково-підкіркових ділянках. Але варто зазначити, що наразі немає уніфікованих визначень зазначених біомаркерів та єдиної класифікації, що б дала можливість визначати стадію ХМС за МРТ маркерами [10, 9].

За даними літератури у пацієнтів похилого віку, що не мають деменції існує доведений зв'язок між наявністю та вираженістю ГБР, лакун та мікрокрововиливів та легким когнітивним зниженням, що не досягає рівня деменції. ГБР також виявилася асоційованою із порушенням ходи та рівноваги, нетриманням сечі та Легкими паркінсонічними ознаками у пацієнтів похилого віку, що не мали нейродегенеративних захворювань [910, 26, 28, 36, 40, 41, 44].

У попередніх дослідженнях при співставленні МРТ ознак ХМС (обширна гіперінтенсивність білої речовини, множинні лакуни, білатеральні таламічні ураження, церебральний інфаркт) із наявною неврологічною симптоматикою, було виявлено, що обширна ГБР була асоційована із підвищенням ризику виникнення дисфагії, дизартрії, ригідності, у той час як при білатеральних таламічних ураженнях частіше спостерігалася гіпокінезія, порушення ходи за паркінсонічним типом, за наявності церебрального інфаркту екстрапірамідні ознаки проявлялися рідше. Загалом за частотою проявів екстрапірамідних порушень тремор спостерігався у 13% хворих, неспастична ригідність у 20% хворих, та гіпокінезія у 33% хворих [44].

Проте, за даними інших авторів обширна ГБР на МРТ є типовою для людей похилого віку і часто не супроводжується екстрапірамідними порушеннями, до того ж у людей з ідіопатичною хворобою Паркінсона немає

чіткої кореляції між наявністю подібних уражень та порушенням рухових функцій [16, 27]. Більшість авторів все ж таки вбачають взаємозв'язок між ураженням білої речовини мозку та порушенням ходи за екстрапірамідним типом, але без зв'язку із ураженням певної конкретної ділянки [28, 29, 30].

Крім того подібні рухові порушення можуть бути наслідком ушкодження різних ділянок мозку. Наприклад гемібалізм, який виникає на фоні ураження субталамічного ядра також може бути пов'язаний із ураженням інших частин мозку [38].

Враховуючи вище зазначене можна допустити, що екстрапірамідна симптоматика при хронічній ішемії мозку виникає не в результаті разового ураження конкретної ділянки, а на фоні низки пошкоджень, що, у тому числі, призводять до порушення функціональних зв'язків головного мозку.

Окремої уваги заслуговує синдром так званого «судинного паркінсонізму (СП)» або «паркінсонізму нижньої половини тіла» (low body parkinsonism). Попри те, що поняття широко використовується зарубіжними дослідниками і практикуючими лікарями нашої держави, ряд авторів вважає, що у більшості випадків виявлення судинного паркінсонізму, мова насправді йде про псевдосудинний паркінсонізм (наприклад хвороба Паркінсона або інше нейродегенеративне захворювання, як прогресивний надядерний параліч із неспецифічними змінами при нейровізуалізації), судинний псевдопаркінсонізм (акинетичний мутизм як наслідок білатерального медіофронтального ішемічного ураження, або апатичная деперсія як наслідок білатерально лакунарного ураження стріарних структур), псевдосудинний псевдопаркінсонізм (порушення ходи як наслідок гідроцефалії нормального тиску або трансепиндемального ексудату) [27, 32, 31, 34, 35].

У даній роботі явище судинного паркінсонізму не досліджувалося, натомість досліджувалися легкі паркінсонічні ознаки, що за думкою багатьох авторів є дуже розповсюдженими серед пацієнтів із хворобою мілких судин [20, 25, 39].

В рамках даного дослідження на базі КЛ «Феофанія» було відібрано 105 пацієнтів із встановленим діагнозом хронічної ішемії мозку. Наявність у пацієнтів хвороби мілких судин як більш вузької діагностичної категорії встановлювалася на основі МРТ дослідження за критеріями STRIVE [9]. Пацієнти із клінічною деменцією та клінічним паркінсонізмом виключалися. Також виключалися пацієнти, що мали хворобу малих судин не пов'язану із гіпертонічною хворобою, артеріосклерозом та атеросклерозом (спорадична та спадкова амілоїдна ангіопатія, спадкова, генетично обумовлена ХМС, запальна та імунологічно обумовлена ХМС, венозний колагеноз, інші хвороби мілких судин).

Медіана та міжквартильний інтервал віку досліджуваних пацієнтів становили 75 (68-80) років, 45 пацієнтів було жіночої статі. Більшість пацієнтів мали другу стадію артеріальної гіпертензії, а саме – 64 пацієнти (61%). Першу стадію артеріальної гіпертензії мали 3 пацієнти (2.9%), третю стадію артеріальної гіпертензії мали 38 пацієнтів (36.1%).

При оцінці когнітивної сфери усіх досліджуваних пацієнтів було встановлено, що медіана та міжквартильний інтервал для балу за шкалою МОСА становили 23 (20-25) балів. При оцінці екстрапірамідних ознак було встановлено, що медіана та міжквартильний інтервал балу за шкалою UPDRS III становили 1.5 (1-4).

Серед досліджуваних пацієнтів легкі паркінсонічні ознаки були виявлені у 42 пацієнтів. Для порівняння демографічних клінічних та нейровізуалізаційних характеристик у пацієнтів із ЛПО та без них пацієнти були розділені на дві групи.

У даному дослідженні було виявлено, що пацієнти із ЛПО були старші за віком ($p=0.002$), також пацієнти з ЛПО частіше мали третю стадію гіпертонічної хвороби ($p=0.017$). Одержані результати узгоджуються із даними попередніх досліджень інших авторів, в яких було виявлено, що вік є фактором ризику для розвитку легких паркінсонічних ознак у пацієнтів із ХМС [20, 21, 25].

Одержані результати також підтверджують дані попередніх досліджень про зв'язок легких паркінсонічних ознак із когнітивним зниженням [107, 108]. Було виявлено, що пацієнти із ЛПО мали нижчі бали за шкалою МОСА ($p < 0.001$). Також у пацієнтів із ЛПО визначався більший ступінь атрофії білої речовини при оцінці за шкалою Fazekas ($p = 0.003$).

Як когнітивні порушення так і рухові порушення у пацієнтів із ХМС мають ряд спільних факторів ризику, що може пояснювати зв'язок між цими двома параметрами. До спільних факторів ризику, розвитку у пацієнта ЛПО та когнітивного зниження, що були виявлені у даному дослідженні можна віднести вік, рівень ураження білої речовини за шкалою Fazekas, та загальну кількість гіпоінтенсивних вокселів на SWI MPT знімках у досліджуваних структурах. Також варто зазначити, що зв'язок між легкими паркінсонічними ознаками та когнітивним зниженням може бути обумовлений порушенням цілісності фронтально-субкортикальних провідних шляхів головного мозку, що спостерігається у пацієнтів із ХМС у тому числі [23, 29].

У даному дослідженні було вперше виявлено, що пацієнти із ЛПО мають вищий рівень фібриногену плазми ($p = 0.003$).

Одержані результати узгоджуються із попередніми роботами інших авторів, в яких було виявлено, що рівень фібриногену корелює із такими проявами ХМС як когнітивне зниження, а також із вираженістю нейровізуалізаційних проявів даного захворювання [9, 44].

Також у роботах із дослідження рівня фібриногену плазми у пацієнтів із хворобою Паркінсона, було визначено що вищі рівні фібриногену позитивно корелюють із вираженістю клінічних проявів хвороби Паркінсона [106].

У рамках даного дослідження вперше було виявлено, що рівні загального холестерину достовірно менші у пацієнтів що мають легкі паркінсонічні ознаки на відміну від пацієнтів із ХМС які не мають ЛПО ($p = 0.001$), також пацієнти із ЛПО мали нижчий рівень гемоглобіну ($p = 0.025$)

Варто зазначити, що у дослідженнях хвороби Паркінсона зниження рівня загального холестерину та нижчі рівні гемоглобіну також асоційовані із більш вираженими клінічними проявами захворювання [104, 105].

У даній роботі вперше було досліджено зв'язок депонування заліза в підкіркових ядрах із легкими паркінсонічними ознаками. У пацієнтів із ЛПО порівняно із пацієнтами без легких паркінсонічних ознак на SWI MPT знімках визначалася статистично більша кількість гіпоінтенсивних вокселів ($p < 0.001$), що відповідає більшому накопиченню заліза у досліджуваній ділянці [12, 17].

Відкладення в мозку залізовмісних молекул є відносно новим маркером нейродегенерації, який спостерігається у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, Паркінсона, атипичними формами паркінсонізму і є пов'язаним із когнітивними та руховими порушеннями, то ж збільшення концентрації залізовмісних молекул в головному мозку характерне як для процесу нормального старіння, так і для зазначених нейродегенеративних та судинних захворювань головного мозку [54, 55, 57].

За даними останніх досліджень особливості відкладання заліза можуть бути використані у процесі диференційної діагностики хвороб, що супроводжуються руховими порушеннями та когнітивним зниженням [12, 49, 114]. Проте ізольоване використання таких рис носить низьку діагностичну цінність через виражену гетерогенність характеру депонування заліза як у здорових людей, так і у пацієнтів із патологією.

Впродовж останніх десятиріч кілька разів змінювалися погляди щодо ролі накопичення залізовмісних молекул в головному мозку у розвитку хронічних захворювань ЦНС. Як було зазначено, депонування заліза в мозку спостерігається у людей похилого віку при багатьох хронічних неврологічних захворюваннях включно із хворобою Альцгеймера, Паркінсона, а також при ХМС. Разом із тим досі невідомо, чи депонування заліза є виключно епіфеноменом, або ж дійсно приймає участь в ураженні тканини при зазначених захворюваннях [55].

SWI MPT послідовність (зображення зважені за магнітною сприйнятливістю) дозволяє виявляти церебральні мікрокрововиливи та ділянки гіпоінтенсивності мозкових структур, що пов'язано із накопиченням залізовмісних молекул [100]. Також SWI послідовність використовується для ранньої оцінки розміру інфаркту головного мозку та прогнозування його клінічних наслідків [101].

Залізо є важливим нейрометаболітом і закономірно, що найбільша його кількість визначається у метаболічно високоактивних підкіркових структурах головного мозку. З віком метаболічна активність може знижуватись, що призводить до накопичення надлишку заліза. Водночас невідомо, чи накопичення заліза є одним із пускових механізмів патологічного процесу або ж є його наслідком [102, 103].

Одним із завдань даного дослідження було виявлення факторів пов'язаних із збільшенням депонування залізовмісних молекул у головного мозку. Для цього розраховувалися коефіцієнти кореляції Спірмена.

За результатами розрахунків було виявлено, що існує позитивна кореляція слабкої сили між загальною кількістю гіпоінтенсивних вокселів (у блідій кулі та лушпині обох півкуль) із віком пацієнта ($\rho=0.31$; $p=0.001$), що співпадає із даними попередніх досліджень інших авторів [66, 120].

Також статистично значима позитивна кореляція слабкої сили була виявлена між кількістю гіпоінтенсивних вокселів та значеннями значеннями діастолічного артеріального тиску ($\rho=0.34$; $p=0.011$).

Кількість гіпоінтенсивних вокселів також позитивно корелювала із наявністю у пацієнта цукрового діабету, рівнем сечової кислоти та негативно корелювало із рівнем холестерину, але сила зазначених зв'язків виявилася дуже слабкою.

У даній роботі також досліджувався зв'язок між відкладанням залізовмісних молекул окремо у блідій кулі та лушпині із клінічними проявами ХМС, а саме із наявністю легких паркінсонічних ознак та когнітивного зниження.

При дослідженні когнітивної сфери пацієнтів із хворобою мілких судин було визначено, що збільшення кількості гіпоінтенсивних вокселів пов'язане зі зниженням балу за шкалою МОСА. Найбільше пов'язаними із когнітивним зниженням виявилися вокселі вираженої гіпоінтенсивності ($SI < 75$) у правій ($\rho = -0.391, p < 0.001$) та лівій ($\rho = -0.383, p < 0.001$) лущині та вокселі помірної гіпоінтенсивності ($75 < SI < 150$) у правій ($\rho = -0.385, p < 0.001$) та лівій ($\rho = -0.360, p < 0.001$) лущині. Одержані результати узгоджуються із даними попередніх досліджень інших авторів [12, 17].

На разі у науковій літературі представлені дослідження щодо ролі депонування заліза у розвитку нейродегенеративних захворювань, що супроводжуються руховими порушеннями, також представлені роботи присвячені ролі відкладання заліза у розвитку когнітивних порушень у пацієнтів із ХМС. Дослідження хвороби мілких судин спрямовані на визначення зв'язку між накопиченням залізовмісних молекул і появою у пацієнта легких паркінсонічних ознак не представлені у вітчизняних та зарубіжних наукових роботах.

У більшості досліджень відкладання залізовмісних молекул у мозку, де використовується SWI MPT послідовність, оцінка вираженості депонування заліза базується на оцінці середнього рівня інтенсивності досліджуваної структури.

В порівнянні із попередніми дослідженнями по оцінці накопичення заліза в підкіркових ядрах, в даній роботі оцінювався не середній рівень інтенсивності всієї структури, а визначалася кількість вокселів заданої інтенсивності конкретної структури: $(SI) < 75$; $75 < (SI) < 150$; $150 < (SI) < 200$.

Такий підхід обумовлений тим, що досліджувана ділянка може мати одиничні осередки вираженої гіпоінтенсивності ($SI < 75$), що імовірно впливатимуть на функціональний стан структури, але слабо впливатимуть на середній рівень гіпоінтенсивності всієї структури, що особливо характерно для відкладання заліза в підкіркових ядрах на фоні ХМС. Разом із цим можливі випадки за яких досліджувана структура матиме велику кількість

осередків середньої і низької гіпоінтенсивності ($75 < SI < 150$; $150 < SI < 200$), що можуть суттєво змінювати показник середнього рівня інтенсивності досліджуваної структури, але меншою мірою впливати на її функціональний стан. Цим, вірогідно, можна пояснити те, що деякі пацієнта, із високою загальною кількістю гіпоінтенсивних вокселів не мали вираженого когнітивного зниження або легких паркінсонічних ознак.

Хоча точний механізм патологічного відкладання залізовмісних молекул при хронічній ішемії мозку досі невідомий і потребує вивчення, збільшення залізовмісних молекул імовірно є наслідком множинних епізодичних порушень мікроциркуляції, тому і розподіл гіпоінтенсивних вогнищ просторово матиме виражену гетерогенність у порівнянні із відкладанням заліза при нейродегенеративних захворюваннях [54, 55].

Можливо, що при ХМС суттєва частина гіпоінтенсивних ділянок в базальних ядрах представляє собою мікрокрововиливи, але визначити їх кількість важче ніж при дослідженні інших ділянок мозку, через те, що візуально їх важко відділити від ділянок депонування заліза не пов'язаних із мікрокрововиливами.

Імовірно, що мікрокрововиливи більшою мірою впливають на функціональний стан структури та є більш гіпоінтенсивними [12, 40, 41], що також обумовило вибрану методика підрахунку кількості гіпоінтенсивних вокселів, а не оцінку середнього рівня інтенсивності всієї структури або кількості мікрокрововиливів.

Одним із основних результатів даного дослідження було виявлення зв'язку між характером депонування заліза в підкіркових ядрах та ЛПО.

Депонування заліза у правій та лівій блідій кулі виявилось найбільш статистично значимо пов'язаним із появою у пацієнта легких паркінсонічних ознак, що, імовірно, пояснюється участю даної структури у контролі підсвідомої рухової активності.

При порівнянні характеру депонування заліза у двох групах було виявлено, що у Пацієнтів із ЛПО більша кількість вокселів вираженої

((SI)<75) та помірної ($75 < (SI) < 150$) гіпоінтенсивності у правій та лівій блідих кулях ($p < 0.001$) порівняно із пацієнтами без легких паркінсонічних ознак

Параметри за якими групи найбільш значимо відрізнялися були використані в якості предикторів ЛПО для побудови моделей логістичної регресії.

Оскільки і вік, і ступінь атрофії білої речовини є доведеними факторами ризику для розвитку ЛПО, була також проведена оцінка із врегулюванням за віком та балом шкали Fazekas [42].

Збільшення кількості вокселів вираженої гіпоінтенсивності у лівій блідій кулі було визначено як найбільш статистично значимий та сильний предиктор появи у пацієнта легких паркінсонічних ознак (OR 1.14, 95% CI (1.06-1.23), $p = 0.001$).

На основі даного дослідження не можна встановити чи є виявлені зміни депонування заліза наслідком суто судинної патології. У здорових людей із віком гіпоінтенсивність базальних ядер в нормі зростає, але такі зміни можуть зустрічатися при деяких нейродегенеративних захворюваннях (Хвороба Альцгеймера, Хвороба Паркінсона). На ряду із судинними чинниками, у розвитку ЛПО може відігравати роль генетично детермінований дофамінергічний компонент [39].

В контексті одержаних даних варто наголосити на відмінностях між легкими паркінсонічними ознаками та судинним паркінсонізмом.

Згідно з критеріями діагностики судинного паркінсонізму в його розвитку головну роль відіграє судинний фактор. Гострому розвитку клінічної картини судинного паркінсонізму повинно передувати гостре ішемічне ураження чорної субстанції або блідої кулі. При поступовому розвитку клінічної картини судинного паркінсонізму на МРТ знімках виявляється масивна атрофія білої речовини. В такому разі захворювання проявляється білатерально та супроводжується ранньою появою шаркаючої ходи і раннім когнітивним зниженням [27].

На відміну від судинного паркінсонізму розвиток ЛПО може бути асоційований із набагато менше вираженими ознаками судинного ураження, такими як одиничні та множинні мікроінфаркти кіркової та підкіркової локалізації, до 30 % яких можуть не виявляються при нейровізуалізації [121].

Хоча у даній роботі досліджувалися пацієнти, які не мали ішемічного інсульту в анамнезі, структурні зміни речовини головного мозку та локалізація ураження у пацієнтів із ХМС що мають легкі паркінсонічні ознаки поділяють спільні патофізіологічні риси із пацієнтами у яких рухові порушення виникли як наслідок ішемічного інсульту.

Співставлення одержаних у даній роботі результатів із даними що були отримані в дослідженнях екстрапірамідної патології, що розвивалася після гострого порушення мозкового кровообігу, може допомогти у розумінні відмінностей між легкими паркінсонічними ознаками у пацієнтів із ХМС і судинним паркінсонізмом.

Порушення руху, які проявляються після інсульту, найчастіше пов'язані з ураженнями базальних гангліїв (44%) і таламуса (37%) [122]. Імовірність розвитку рухових розладів після інсульту глибоких ядер, що впливає на базальні ганглії та таламус, втричі більша порівняно з поверхневим інфарктом [123].

Характерні клінічні особливості порушень руху, спричинені ураженнями в ланцюзі базальних гангліїв, подібні до тих, що спостерігаються при порушеннях руху після інсульту пов'язаного з іншими регіонами мозку [121].

Порушення руху, що виникають внаслідок інфаркту базальних гангліїв, як правило, однобічно проявляються на контралатеральній стороні ішемічного ураження, зазначені порушення як правило виникають із затримкою, а не зразу після ураження. Порушення руху з різними симптомами, включаючи дистонію, хорею/балізм та тремор, часто спонтанно зникають протягом декількох років [122, 123, 124].

Інфаркти судин в базальних гангліях та таламусі є найпоширенішими видами інсульту, що обумовлюють порушення руху. Повідомлялося також про

рухові розлади, що виникають після кардіоемболії, інсульту великих артерій та внутрішньомозкових кровотеч. Інсульти, що порушують анатомічно цілісність ланцюга базальних гангліїв, можуть викликати гіперкінетичні розлади руху, включаючи дистонію, хорею, астериксис та гіпокінетичні розлади руху, такі як судинний паркінсонізм. Подібно до рухових розладів, що опосередковуються іншими областями мозку, точні механізми, що лежать в основі рухових розладів, пов'язаних з інсультом у ланцюзі базальних гангліїв, не повністю зрозумілі [122, 123, 124].

Базальні ганглії складають основний підкірковий компонент ланцюгів, що зв'язують кору головного мозку та таламус. Базальні ганглії складаються з чотирьох глибоких ядер: 1) Лушпина, за рахунок якої афферентні стимули від рухової кори поступають до базальних гангліїв 2) Внутрішній сегмент блідої кулі, який також називають *globus pallidus interna (GPi)*, і чорна субстанція (*substantia nigra pars reticulata (SNr)*) є основними джерелами вихідних волокон з базальних гангліїв, і ці структури отримують вхідні волокна, що виходять із лушпини. 3) Частина зовнішньої блідої кулі і субталамічного ядра (*STN*) функціонують як релейні ядра в непрямому шляху. 4) Вентролатеральний (*VL*) таламус отримує ефферентні волокна від (*GPi* та *SNr*) і проектує їх назад до рухової кори [124]. Базальні ганглії досягають кори головного мозку через переднє вентральне ядро таламуса, тим самим впливають на підготовчу фазу рухів (рис. 8.2).

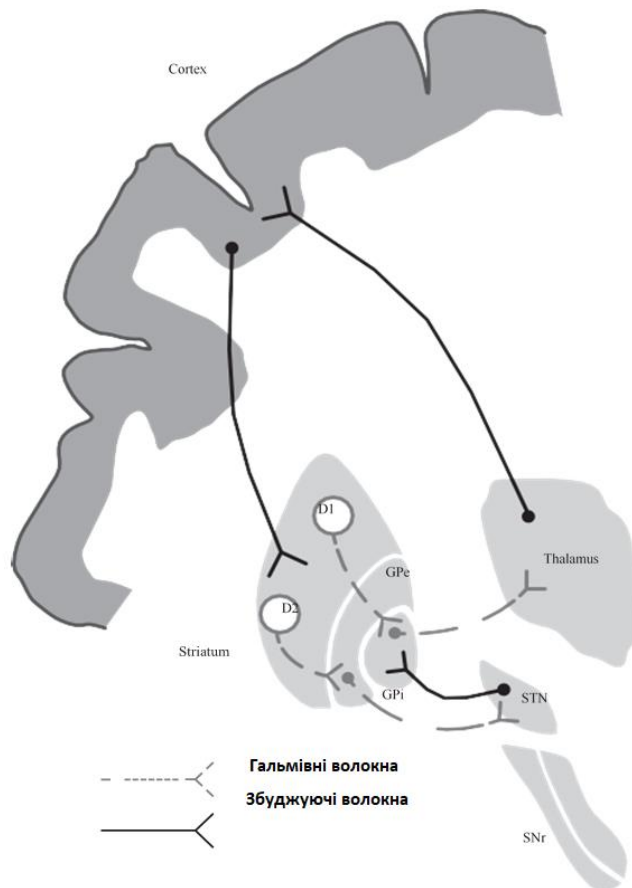


Рисунок 8.1 Анатомічні зв'язки між базальними гангліями та корою.

(За матеріалами Park J. Movement Disorders Following Cerebrovascular Lesion in the Basal Ganglia Circuit. J Mov Disord. 2016;9(2):71-79. doi:10.14802/jmd.16005)

Ядра базальних гангліїв отримують афферентні волокна з кори головного мозку і через таламус відправляють ефферентні у мозочок та спинний мозок. Внутрішні базальні зв'язки поділяються на два сполучні шляхи: прямий шлях і непрямий шлях. Прямий шлях, який використовує для виконання своїх функцій гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК), виходить із лушпини і проектується безпосередньо у вихідні області (GPi / SNr). Коли фазові збуджуючі вхідні волокна активують прямий шлях від смугастого тіла до блідої кулі, тонічно збуджуючі нейрони в блідій кулі пригнічуються, і таламокортикальні сигнали в кінцевому підсумку активуються. На противагу цьому, непрямий шлях, який бере свій початок від лушпини, проектується до вихідної області базальних гангліїв через мережу, яка безпосередньо залучає Зовнішню частину блідої кулі (GPe) та STN. Безпосередній шлях містить кілька з'єднань між смугастим тілом і GPe, GPe і внутрішньою стороною, GPi і STN. Ці ланцюги підсилюють гальмування таламокортикального шляху.

Таким чином, прямий шлях забезпечує позитивний зворотний зв'язок, а непрямий шлях забезпечує негативний зворотний зв'язок у ланцюзі між базальними гангліями та таламусом [125].

Зростає кількість даних на користь того, що новий гіпердиректний шлях передає прямі кіркові проєкції на чорну субстанцію [126]. Цей динамічний кортико-STN-паллідарний гіпердиректний шлях називають моделлю центрального оточення функції базальних гангліїв [127].

Коли ініціюється добровільний рух кортико-STN-паллідарним гіпердиректним шляхом активує нейрони GPi, що в кінцевому підсумку призводить до інгібіції таламокортикального тракту. Згодом прямий шлях передає сигнал до GPi та інгібує його паллідарні нейрони в центральній області. Інгібування паллідарних нейронів полегшує гальмування таламокортикальних нейронів. Непрямий шлях в кінцевому підсумку досягає GPi, тим самим активізуючи нейрони та відновлюючи гальмування таламокортикального тракту. В результаті такої послідовності подій може бути ініційована, виконана та припинена конкретна рухова програма. Цей новий механізм, опосередкований базальними гангліями, підкреслює функціональне значення STN в руховому контролі.

Затримка розвитку рухових розладів після інфаркту в області базальних гангліїв може змінюватися залежно від типу рухових порушень. Балізм, хорея, міоклонія та астериксис переважно розвиваються як гострі прояви, тоді як тремор та дистонія, як правило, розвиваються протягом певного часу після інфаркту базальних гангліїв. Балізм та хорея виявляють найкоротшу затримку початку і спостерігаються протягом декількох днів після інсульту (в середньому: 4, 3 дні) [128]. Тремор асоціюється з найдовшою затримкою початку, хоча повідомлялося про кілька випадків гострого тремору (від 1 місяця до 4 років) [129]. Дистонія - це ще одне порушення руху із запізненим початком, але воно, як правило, проявляється раніше, ніж тремор (в середньому: 9,5 місяців) [130]. Розвиток ознак, схожих на хворобу Паркінсона,

що називається судинним Паркінсонізмом, спостерігається протягом першого року після інфаркту в області базальних гангліїв.

Ураження базальних гангліїв може приводити як до гіпо так і гіперкінетичних рухових порушень. Якщо описувати гіперкінетичні рухові порушення, то типовим є механізм коли ураження STN зменшує збуджувальний вплив ефферентних шляхів базальних гангліїв і, отже, зменшує гальмування таламусу. Стріатум зазвичай бере участь у гіперкінетичних порушеннях руху. ураження смугастого тіла переривають транспорт GABA до GPe і, як результат, інгібують STN. Ця зміна може призвести до втрати контролю над GPi і, отже, полегшити гальмуванні ефферентні шляхи від таламусу. У свою чергу, зменшення стріального інгібування нейронів у блідій кулі посилює інгібування STN, тим самим полегшуючи інгібування шляхів від базальних ядер до таламуса. GABAергічна та дофамінергічна системи можуть також сприяти розвитку порушень руху після інсульту. Дослідження на тваринах показали, що ішемічний інсульт ушкоджує дофамінергічні рецептори і що це ушкодження призводить до дегенерації GABAergic системи в чорній субстанції [131]. Варто відмітити, що GABA відіграє важливу роль у модуляції гальмівної синаптичної передачі в мозку.

Однак гіперкінетичні рухові розлади відносно рідкісні, навіть коли базальні ганглії помітно пошкоджені. Це спостереження можна пояснити індивідуальною сприйнятливістю та пластичністю мозку. Робота мережі базальних гангліїв може мати декілька паралельних процесів обробки сигналів мати компенсаційні механізми, що захищають від втрати моторного контролю.

Мимовільні рухи, що виникають після інфаркту базальних гангліїв, як правило, виникають внаслідок чітко визначених уражень ядер або дисбалансу в системі нейромедіаторів в базальних гангліїв [132]. Останні факти свідчать про те, що більшість порушень руху, спричинених ураженням базальних гангліїв, є наслідком дефектів функціональних зв'язків, а не окремих ушкоджень.

Зниження активності непрямого шляху призводить до гіперкінетичних порушень руху, включаючи хорею та балізм. Дослідження на моделях на тваринах рішуче підтримують гіпотезу про те, що ураження STN індукують гіперкінетичний рух. Експериментальна модель продемонструвала на мавпах, що ураження STN можуть спричиняти гіперкінетичні рухи, такі як гемібалізм та хорея. [133].

Ураження STN у мавп зменшували тонічний вплив від нейронів GPi і, як наслідок, посилює стимуляційний вплив таламокортикальних нейронів на кору. Разом ці процеси призводять до неконтрольованих рухів. Ураження шкаралупи також можуть зменшити стимуляційний вплив GPi та посилити вплив таламокортикальних нейронів на кору [134].

Запропоновано декілька механізмів, що призводять до розвитку рухових порушень після інсульту, таких як тремор та дистонія. Наприклад рухові розлади, що виникають через певний час після ішемії базальних гангліїв, можуть бути наслідком дендричної пластичності та змін у синаптичній діяльності. Зміни в метаболізмі мозку у відповідь на ішемічне ураження різняться залежно від віку [135].

Попередньо повідомлялося про негативну кореляцію між віком, в якому відбувається ішемічна інсульт, та часом до початку рухових розладів. Можливо також, що сукупний ефект багатьох змінних, включаючи локалізацію, тяжкість травми, індивідуальну сприйнятливість та вік в якому стався інсульт, відіграють роль у визначенні розладу руху після гострого порушення кровообігу у базальних гангліях.

Механізм, що лежить в основі патологічного гіпокінетичного характеру рухів при паркінсонічній брадикінезії, був добре встановлений. Зниження рівня дофаміну стимулює непрямий шлях і призводить до сильного інгібування нейронів в GPe. Ці процеси призводять до тонічного гальмування STN і чинять сильний збуджуючий вплив на еферентні нейрони базальних гангліїв. Таким чином, гіпокінетичні рухи при хворобі Паркінсона пояснюються сильним гальмуванням еферентних нейронів базальних гангліїв.

Однак ішемічний судинний інсульт не асоціюється з втратою дофаміну на рівні чорної субстанції. Хоча патофізіологія судинного паркінсонізму після інсульту не зовсім зрозуміла, ішемічне ураження може перервати ланцюг паллідо/нігроталамуса, тим самим порушуючи шляхи від базальних гангліїв до вентролатеральних та передньовентральних ядер таламуса [136].

Судинний паркінсонізм, який спершу був названий атеросклеротичним паркінсонізмом, - це стан, при якому симптоми хвороби Паркінсона проявляються після інсульту. Судинний паркінсонізм є погано визначеною хворобою, і він поділяє клінічні та патологічні особливості інших захворювань. Тому, питання, чи судинний паркінсонізм являє собою окремий розлад, досі обговорюється. Не існує остаточних уніфікованих діагностичних клінічних критеріїв для діагностики судинного паркінсонізму, хоча деякі дослідники пропонують вказівки щодо діагностики та відповідного лікування [136, 137].

Судинний паркінсонізм був зареєстрований у 2% - 3% усіх випадків паркінсонізму; однак справжня розповсюдженість захворювання невідома [137]. Судинний паркінсонізм може бути одностороннім або двостороннім, може бути спричинений ураженням сочевичного ядра та смугастого тіла, а також ураженням мосту та великими підкірковими ураженнями білої речовини. Запропоновано два окремі підтипи судинного паркінсонізму. Перший тип описується як паркінсонізм після гострого інфаркту базальних гангліїв, а другий тип - хронічна дифузна дегенерація білої речовини із залученням сочевицеподібного ядра та смугастого тіла. Незважаючи на постійні суперечки, судинний паркінсонізм має кілька ключових клінічних відмінностей у порівнянні із хворобою Паркінсона, включаючи симетричну форму, відсутність тремору, переважно ураження нижньої частини тіла та погану реакцію на L-допу [138].

Інфаркти, що вражають базальні ганглії, включаючи таламус, GPe і лущину, хвостате ядро та внутрішню капсулу, можуть індукувати ознаки хвороби Паркінсона [139].

Немає повідомлень про судинний паркінсонізм, пов'язаний з інфарктом чорної субстанції. У випадках судинного паркінсонізму після гострого інфаркту у зоні базальних гангліїв, що зачіпає палідо-нігро-таламічний шлях, можуть перерватися волокна від базальних гангліїв до ядер таламуса (передньовентральних, і вентролатеральних).

Односторонні ураження можуть індукувати риси хвороби Паркінсона на стороні тіла, протилежній ураженню, що свідчить про існування причинно-наслідкового зв'язку між інфарктом базальних гангліїв та судинним паркінсонізмом.

Характеристики та анатомічні області, пов'язані з різними руховими розладами, що виникають внаслідок уражень в ланцюзі базальних гангліїв, описані на Рис 8.2. Порушення, що стосуються як гіперкінетичних, так і гіпокінетичних рухів, можуть виникати після інсульту. Хорея/балізм та дистонія - найпоширеніші типи гіперкінетичних рухових розладів, що виникають внаслідок базальних гангліїв та таламічних інфарктів. Тремор часто розвивається внаслідок інфаркту таламуса при ураженні значної частини мозочкового тракту.

Хоча після інсультів у ланцюзі базальних гангліїв рідко спостерігається міоклонія, але часто повідомляється про астериक्सис. Хорея/балізм розвиваються у гострій стадії після інсульту, тоді як дистонія та тремор демонструють відносно тривалу затримку свого початку.

Судинний паркінсонізм може також мати гострий початок після інсульту базальних гангліїв, але він рідко виявляється в результаті таламічного або інфаркту STN [130, 133, 134].



Рис. 8.3 Анатомічні кореляції між локалізацією ураження базальних ядер та характером рухових порушень

(За матеріалами Park J. Movement Disorders Following Cerebrovascular Lesion in the Basal Ganglia Circuit. J Mov Disord. 2016;9(2):71-79. doi:10.14802/jmd.16005)

Як було зазначено, підвищена SWI гіпоінтенсивність як наслідок надмірного відкладення заліза в мозку, доведено пов'язана із когнітивним зниженням у пацієнтів із ХМС [12, 17, 119, 140, 141, 142].

У даній роботі вперше було досліджено, зв'язок між накопиченням заліза в мозку та церебральною гемодинамікою у пацієнтів із ХМС.

Було виявлено, що показники судинної резистивності можуть бути пов'язані з SWI гіпоінтенсивністю базальних ядер мозку, а саме: був виявлений статистично значимий позитивний кореляційний зв'язок між RI лівої середньої мозкової артерії та кількістю вокселів вираженої гіпоінтенсивності у правій ($p=0,31$, $p = 0.019$) та лівій блідих кулях ($p=0.33$, $p = 0.013$). Виявлений зв'язок був слабкої сили.

Варто відзначити, що зв'язку між показниками ТКДГ та SWI гіпоінтензивністю правої та лівої лущини в даному дослідженні не було виявлено.

Підвищені показники пульсації та судинний опір найімовірніше відображають мікроциркуляторну патологію, пов'язану з ураженням мілких судин та капілярів [89, 90, 91]. Відкладення молекул, що містять залізо в підкіркових гангліях, також є доведеним маркером нейродегенерації. Зв'язок між цими двома явищами може бути зумовлений надзвичайною чутливістю підкіркових структур до гіперперфузії. Гіперперфузія викликає ішемічні ураження підкіркових структур, що призводить до патології обміну заліза в базальних ядрах та його надмірного відкладення [86, 87].

Області підвищеної SWI гіпоінтенсивності та пов'язані з ними параметри RI та PI в середній мозковій артерії не завжди анатомічно збігалися. Це, ймовірно, відображає складний характер взаємозв'язку між показниками судинної резистивності та патологією обміну заліза. На результати також могла вплинути не дуже велика кількість досліджуваних пацієнтів. Однак більш виражений зв'язок між показниками судинної резистивності та SWI гіпоінтенсивністю лівої блідої кулі, ймовірно, свідчить про провідну роль домінуючої півкулі у розвитку ХМС та супутньому когнітивному зниженні.

Також у даному дослідженні було виявлено, що збільшення пульсаційного індексу та індексу резистивності лівої СМА пов'язане із більшою вираженістю легких паркінсонічних ознак, при вимірюванні за шкалою UPDRSIII, а також зі зниженням балу за шкалою МОСА.

Після побудови моделей лінійної регресії було визначено, що найбільш значимим предиктором ступеня когнітивного зниження із показників ТКДГ є RI лівої СМА: Std $\beta = -0.29$ (95% CI -22.9—-1.3), $p = 0.028$.

Значимими предикторами вираженості ЛПО виявилися RI лівої СМА: Std $\beta = 0.35$ (95% CI 3.1— 19.6), $p = 0.008$ та PI лівої СМА Std $\beta = 0.28$ (95% CI 0.12— 4.1), $p = 0.038$.

Отримані результати можуть бути важливими для розуміння патогенезу хвороб мілких судин та її клінічних особливостей і узгоджуються і даними попередніх досліджень інших авторів із використанням ТКДГ [86, 89, 90, 92].

Відомим є зв'язок між реологічними характеристиками крові і клінічними особливостями ХМС. Відомо, що гіперфібриногенемія значимо пов'язана з ішемічними цереброваскулярними захворюваннями і що фібриноген у плазмі крові є незалежним фактором ризику розвитку інсульту [143].

За звичайних обставин фібриноген плазми не може проникнути в ЦНС через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Порушення цілісності ГЕБ у пацієнтів із ХМС може спричинити витік фібрину (фібриногену) з кровоносних судин і його відкладення в ЦНС. Витікаючий фібриноген зв'язується з А β 2, активізує мікроглію та з часом спричиняє нейродегенерацію ЦНС [144].

Більшість досліджень показали, що рівень фібриногену був суттєво і незалежно пов'язаний з наявністю ГБР. Роттердамське дослідження встановило, що рівень фібриногену пов'язаний з ГБР у суб'єктів старше 65 років у загальній популяції [145]. Визначається значима кореляція між рівнем фібриногену в плазмі та об'ємом лейкоареозу у пацієнтів із симптоматичною церебральною хворобою мілких судин [146].

Фібриноген є фактором, що визначає в'язкість плазми та згортання тромбоцитів, впливає на проліферацію ендотеліальних клітин та розвиток атеросклерозу, в той час як атеросклеротичне ураження судин зменшує мозковий кровотік. Зниження церебрального кровотоку пов'язане із наявністю ГБР. Таким чином, високий рівень фібриногену плазми, бере участь у процесі ураження ендотелію та збільшує проникність ГЕБ, призводить до гемореологічних порушення та погіршує перфузію білої речовини, що проявляється розвитком ГБР [147]. Дегенеративні та запальні процеси головного мозку супроводжуються підвищенням рівня фібриногену. Взаємодіючи із еритроцитами, фібриноген зумовлює їх сегментацію та/і агрегацію. Дані досліджень пов'язують рівні фібриногену та стан системи гемостазу загалом із вираженістю гіперінтенсивності білої речовини, що виявляється на T2 зважених МРТ знімках пацієнтів із хронічною ішемією мозку, а також із порушенням когнітивної сфери на фоні ХМС [53, 78, 148].

В одному з досліджень було виявлено, зв'язок між нейровізуалізаційними рисами ХМС та поліморфізмом генів фібриногену. Зв'язку ж із кількісними показниками рівня фібриногену і фібрину виявлено не було [149]. Також представлено дослідження, в якому була встановлена тенденція що до подовження протромбінового часу у пацієнтів із великою кількістю церебральних мікро крововиливів [83].

За результатами даного дослідження був виявлений взаємозв'язок між рівнем фібриногену плазми та когнітивною функції у пацієнтів із ХМС залежно від вираженості відкладання заліза в базальних гангліях.

Прямого зв'язку між рівнем фібриногену та відкладенням заліза в мозку, як це було виявлено у попередніх дослідженнях для інших маркерів ХМС, таких як ГБР [84, 106, 146, 149] виявлено не було, але було визначено, що зв'язок між показником МОСА та рівнем фібриногену значно вищий у пацієнтів із вираженим накопиченням заліза в базальних гангліях. Одержані дані показали, що у пацієнтів із ХМС із загальною кількістю гіпоінтенсивних вокселів більше 340 (при підрахунку кількості вокселів усіх рівнів інтенсивності у блідій кулі і лушпині білатерально) може існувати негативна лінійна залежність між рівнем фібрину плазми та балом за шкалою когнітивної оцінки МОСА ($\text{Std } \beta = -0.145$, 95% CI(-3.44—0.83), $p = 0.002$).

Дана залежність зберігалась і після вирівнювання моделі лінійної регресії за віком та шкалою Fazekas ($\text{Std } \beta = -0.28$ 95% CI(-2.75—0.22), $p = 0.02$)

У даній роботі вперше було досліджено зв'язок між когнітивною сферою та рівнем фібриногену плазми залежно від депонування заліза в базальних ядрах головного мозку. На основі цього, можна допустити, що у порівнянні з іншими маркерами ХМС депонування залізовмісних молекул меншою мірою ніж ГБР або лакунарні інфаркти пов'язане із клінічними проявами ХМС, але, тим не менш, у комбінації з іншими факторами ризику може посилювати їх вплив на клінічні прояви.

Наскільки відомо, зараз не існує єдиної класифікації для паттернів відкладення заліза в мозку у хворих на ХМС. Деякі дослідження

використовують візуальну шкалу для категоризації [141]. У даному дослідженні був вибраний поріг у 340 вокселів (верхня межа третього квартилю загальної кількості гіпоінтенсивних вокселів) з інтенсивністю від 0 до 200 одиниць SWI для поділу пацієнтів на дві групи. Пацієнтів, у яких було більше 340 вокселів, було визначено як пацієнтів із вираженим відкладанням заліза.

Разом із тим в даному дослідженні не було виявлено зв'язку між когнітивними порушеннями та рівнем фібриногену у пацієнтів із помірним відкладанням заліза. Це може бути пов'язано з порівняно невеликою вибіркою, а також може відображати складність взаємодії між метаболізмом заліза та фібриногену в мозку та його впливом на когнітивну сферу у пацієнтів із ХМС. Одержані результати можуть свідчити на користь того, що лише вогнища вираженої SWI гіпоінтенсивності що визначаються у блідій кулі та лушпині мають вплив на клінічну картину та перебіг ХМС, частина з цих вогнищ може представляти собою мікрокрововиливи, але через те що з віком накопичення заліза у підкіркових ядрах збільшує їх загальний рівень гіпоінтенсивності, ізолювана оцінка мікрокрововиливів базальних ядер майже не можлива. Також одержані результати можуть свідчити на користь того, що ушкоджуюча дія фібриногену пов'язана із метаболізмом нейронального заліза [53, 71, 72, 74].

Дослідження фракційної анізотропії та коефіцієнта дифузії широко використовуються для вивчення захворювань, що супроводжуються руховими та когнітивними порушеннями.

В одній з недавніх робіт [153] з використанням дифузійно-тензорної (ДТ) магнітно-резонансної томографії (МРТ) проводилося порівняння коефіцієнта дифузії та рівня фракційної анізотропії в середній ніжці мозочка, пірамідному тракті, і білій речовині мозочка у пацієнтів зі стріатонігральним і олівопontoцеребелярним варіантами мультисистемної атрофії (МСА), пацієнтів з ідіопатичною хворобою Паркінсона і здорових пацієнтів. У всіх

досліджуваних зонах були отримані достовірні ($p < 0,001$) відмінності в групах МСА і групах контролю.

Крім цього, фракційна анізотропія у хворих з МСА відрізнялася від такої при ХП, при стріатонігральному варіанті мало місце збільшення фракційної анізотропії в базальних ядрах, а при олівопонтocereбелярній дегенерації вона знижувалася в корі і глибоких ядрах мозочка. В іншій роботі [154], навпаки, досліджували розширення патологічного процесу, що виходить за межі стріопаллідарної системи при ХП. При цьому вибірка пацієнтів складалася з початкових стадії ХП, тобто 1-й і 2-й стадій по Хен / Яру. За отриманими даними, показники збільшення фракційної анізотропії були незмінними в кортікоспінальних трактах в середнього мозку, внутрішній капсулі і валику мозолистого тіла. Навпаки, анізотропія була знижена в коліні мозолистого тіла, верхньому поздовжньому пучку і пояській звивині. При цьому, достовірної латералізації ураження не відзначалося. Як висновки автори припустили, що широке мікроструктурне ураження білої речовини лобної і тім'яної часток відбувається вже на ранніх стадіях ХП.

Гіпотеза про те, що велика частина нейронів чорної субстанції гине до початку клінічних проявів була підтверджена за допомогою магнітно-резонансної спектроскопії і одночасного вимірювання збільшення фракційної анізотропії. Отримані значення корелювали зі значеннями шкали UPDRS [154]

У дослідженнях інших авторів була виявлена сильна негативна кореляція між значеннями UPDRS і рівнем глутамату в сочевицеподібних ядрах, а також позитивна кореляція між показниками UPDRS і збільшення фракційної анізотропії в ростральному відділі чорної субстанції. Вибірка складалась пацієнтів складалася з пацієнтів з ХП на ранніх стадіях [153]. Ще одна робота [155] з дещо відмінним дизайном дослідження. передбачала дослідження збільшення фракційної анізотропії в області вздовж лінії між чорною субстанцією і нижньою частиною стріопаллідарного комплексу, в якому міститься велика частина аксонів дофамінергічних нейронів нігостріатного

шляху. Зниження показників анізотропії в цьому регіоні було очевидно навіть в разі ранніх клінічних стадій хвороби Паркінсона.

В одному із досліджень, коефіцієнт фракційної анізотропії оцінювався саме в базальних гангліях [155]. Воно було націлено на покращення діагностики ідіопатичної хвороби Паркінсона та включало оцінку збільшення фракційної анізотропії у хвостатому ядрі, шкаралупі, блідій кулі, таламусі та чорній субстанції. Вибірка складалася з 151 людини, з яких 73 були хворими на ХП і 78 здорових осіб, що потрапили в групу контролю. Єдиним отриманим результатом було зниження ФА у регіонах чорної субстанції, що коррелювало зі ступенем тяжкості стану.

Дослідження показників фракційної анізотропії у пацієнтів із ХМС в контексті зв'язку із паркінсонічними ознаками представлені у набагато меншому об'ємі у порівнянні із дослідженнями, що вивчають хворобу Паркінсона та інші захворювання, що супроводжуються руховими розладами.

У даній роботі не було виявлено статистично значимих зв'язків між появою у пацієнта ЛПО та змінами рівня фракційної анізотропії досліджуваних структур, що може бути пов'язано із невеликою вибіркою пацієнтів. Разом із тим у пацієнтів із ЛПО простежувався позитивний тренд, що до нижчих значень фракційної анізотропії у лівому *singulum* та у *genu corpus callosum*.

У даному дослідженні було виявлено, що когнітивне зниження може бути асоційованим зі зниженням рівня фракційної анізотропії провідних шляхів головного мозку. Був виявлений позитивний зв'язок слабкої (ближче до середньої) сили між балом за шкалою МОСА та рівнем фракційної анізотропії *genu corpus callosum* ($r = 0.479$, $p=0.044$).

Варто зазначити, що показники фракційної анізотропії можна вважати дуже чутливим предиктором/індикатором клінічних проявів ХМС, оскільки навіть за такого невеликого розміру обстежених вдалося виявити статистично значимий зв'язок між когнітивним зниженням та рівнем фракційної анізотропії коліна мозолистого тіла.

FA, в свою чергу, є певною мірою маркером аксональної цілісності, але зміну цього показника не можна однозначно прив'язати до патофізіологічних процесів, що є наслідком ХМС.

Узагальнюючі результати досліджень можна відмітити, що відкладання залізовмісних молекул у базальних ядрах головного мозку, а саме у лушпині та блідій кулі можна вважати одним із важливих нейровізуалізаційних маркерів хвороби мілких судин.

SWI MPT послідовність дає змогу оцінити характер депонування заліза шляхом оцінки гіпоінтенсивності досліджуваної структури. Разом з тим даний нейровізуалізаційний маркер не є патогномічною ознакою ХМС. Відкладання залізовмісних молекул в базальних ядрах характерно для багатьох нейродегенеративних хвороб, крім того може спостерігатися і у пацієнтів без виражених клінічних проявів ХМС.

Тим не менш, у даній роботі було визначено, що когнітивне зниження та легкі паркінсонічні ознаки, що виявляються у пацієнтів із ХМС можуть бути пов'язані із характером відкладання залізовмісних молекул у базальних ядрах. Нова методика оцінки рівня мінералізації блідої кулі та лушпини дала змогу виявити, що найбільшій уваги заслуговує підрахунок вокселів вираженої гіпоінтенсивності ($SI=0-75$), оскільки кількість саме цих вокселів у досліджуваних структурах виявилася найбільше пов'язана із когнітивним зниженням та наявністю легких паркінсонічних ознак.

Фактори, що зумовлюють відкладання залізовмісних молекул у базальних ядрах на разі у достеменно невідомі. У даному дослідженні як і у попередніх дослідженнях інших авторів вік був визначений як один із головних факторів збільшення концентрації заліза в базальних ядрах.

Дослідженні фактори судинного ризику такі як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, рівень фібриногену, показники ТКДГ також виявилися пов'язаними із депонуванням заліза так само, як вони пов'язані і з іншими нейровізуалізаційними маркерами хвороби мілких судин і з її клінічними проявами. При цьому варто зазначити, що рівень холестерину

виявився негативно пов'язаним із кількістю гіпоінтенсивних SWI вокселів, у той час як за даними інших авторів зв'язок цього параметра із ГБР є позитивним [14585, 36].

Подальші дослідження маркерів хвороби мілких судин, у тому числі і нейровізуалізаційних, можуть поглибити розуміння патофізіології ХМС та попередити або сповільнити розвиток її клінічних проявів. Також це може бути важливо для ранньої діагностики інших захворювань, що супроводжуються руховими та когнітивними розладами, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, паркінсон-плюс синдроми.

ВИСНОВКИ

1. У даній роботі були вивчені нейровізуалізаційні маркери дисциркуляторної енцефалопатії, а саме її під типу — хвороби мілких судин із використанням SWI та DTI MPT послідовностей. Досліджено зв'язок між депонуванням заліза, порушенням цілісності провідних шляхів головного мозку та клінічними проявами ХМС, такими як когнітивне зниження та легкі паркінсонічні ознаки. Досліджено клінічні, лабораторні, інструментальні та демографічні характеристики пацієнтів із хворобою мілких судин, що можуть бути пов'язаними із депонуванням залізовмісних молекул та порушенням цілісності провідних шляхів головного мозку.

2. При оцінці кількості гіпоінтенсивних вокселів у блідій кулі та лушпині обох півкуль на SWI MPT знімках, що відображає вираженість депонування заліза, було виявлено, що кількість гіпоінтенсивних вокселів може мати позитивну кореляцію слабкої сили із віком пацієнта ($p=0.001$), позитивну кореляцію слабкої сили із діастолічним артеріальним тиском ($p=0.011$), негативну кореляцію слабкої сили із балом за шкалою МОСА ($p<0.001$), та позитивну кореляцію середньої сили із балом за шкалою UPDRSIII (моторна секція) ($p<0.001$).

3. Наявність легких паркінсонічних ознак у пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією та хворобою мілких судин може бути асоційована із депонуванням заліза у лівій та правій блідих кулях, що виражається у збільшенні кількості вокселів вираженої гіпоінтенсивності ($SI<75$) на SWI MPT знімках. Для лівої блідої кулі: OR1.14 (95%CI 1.06-1.23); $p=0.001$, для правої блідої кулі OR1.12 (95%CI 1.04-1.20); $p=0.002$.

4. У пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією та хворобою мілких судин, що мають виражене депонування заліза у блідій кулі та лушпині обох півкуль (більше 340 вокселів інтенсивністю сигналу від 0 до 200 IU на SWI MPT знімках) когнітивне зниження може бути асоційованим із підвищенням рівня фібриногену. При побудові моделі лінійної регресії зазначений зв'язок

утримувався після врегулювання моделі за віком та балом шкали Fazekas Std $\beta = -0.28$ (95% CI -2.75—-0.22), $p = 0.02$.

5. У пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією та хворобою мілких судин когнітивне зниження може бути асоційоване із рівнем фракційної анізотропії у genu corpus callosum, що виражається у позитивному кореляційному зв'язку слабкої (ближче до середньої) сили ($r = 0.479$, $p = 0.044$). При дослідженні зв'язку когнітивної сфери із депонуванням заліза в базальних гангліях найбільше пов'язаними із когнітивним зниженням виявилася кількість вокселів вираженої гіпоінтенсивності ($SI < 75$) у правій ($\rho = -0.391$, $p < 0.001$) та лівій ($\rho = -0.383$, $p < 0.001$) лушпині та вокселів помірної гіпоінтенсивності ($75 < SI < 150$) у правій ($\rho = -0.385$, $p < 0.001$) та лівій ($\rho = -0.360$, $p < 0.001$) лушпині.

6. Індекс резистивності лівої середньої мозкової артерії у пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією та хворобою мілких судин може бути асоційований із депонуванням заліза у базальних ядрах, а саме із кількістю вокселів вираженої гіпоінтенсивності ($SI < 75$) у правій ($\rho = 0.31$, $p = 0.019$) та лівій блідій кулі ($\rho = 0.33$, $p = 0.013$). Також було виявлено, що RI лівої СМА може бути значимим предиктором ступеня когнітивного зниження: Std $\beta = -0.29$ (95% CI -22.9—-1.3), $p = 0.028$ та появи у пацієнта легких паркінсонічних ознак: Std $\beta = 0.35$ (95% CI 3.1— 19.6), $p = 0.008$.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kuznetsova , S., Sychoy , O., & Yegorova , M. (2017). Clinical aspects of cardiac rhythm variability in patients with dyscirculatory encephalopathy (review). *The Journal of Neuroscience*, 5(1), 79-85.
2. Тріщинська МА, Головченко ЮІ. Поширеність судинних факторів ризику в осіб із початковими проявами ішемії мозку. *Міжнар.неврол.журн.*2014;8:31-9
3. Антипенко Е.А., & Густов А.В. (2016). Хроническая ишемия головного мозга современное состояние проблемы. *Медицинский совет*, (19), 38-43.
4. Верещагин, Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н.В. Верещагин, В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская. –М., 1997. –С. 128-250.
5. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Гоголева А.Г., & Межмидинова С.К. (2020). Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга. *Медицинский совет*, (8), 11-20.
6. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(2):38–42. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411.9.
7. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврология, нейро-психиатрия, психосоматика*. 2014;(1):74–79. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79.
8. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хайруллин И.Х. Дисциркуляторная энцефалопатия и болезнь мелких сосудов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;8:109-115.
9. Joanna M Wardlaw, Eric E Smith, Geert J. Biessels Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // *Lancet Neurol.*- 2013.- Vol. 12: 822–38.

10. Leonardo Pantoni. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges//*Lancet Neurol.*-2010.- Vol. Jul;9(7):689-701.
11. Staekenborg S.S., van der Flier W.M., van Straaten E.C., Lane R., Barkhof F., Scheltens P. Neurological Signs in Relation to Type of Cerebrovascular Disease in Vascular Dementia // *Stroke*. — 2018. — Vol. 39. — P. 317-322. — doi: 10.1161/STROKEAHA.107.493353.
12. Liu C., Li C., Yang J., Gui L., Zhao L., Evans A. C. et al. Characterizing brain iron deposition in subcortical ischemic vascular dementia using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study // *Behav. Brain Res.* — 2015. — Vol. 288. — P. 33-38. — doi: 10.1016/j.bbr.2015.04.003.
13. Kurt A. Jellinger. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment—a critical update// *Front Aging Neurosci.*- 2013.- Apr 10;5:17.
14. Erkinjuntti, T. Cerebrovascular dementia // *CNS Drugs.*-1999.- Vol.12.- P. 35–48.
15. Kim, H. J., Ye, B. S., Yoon, C. W., et al. Cortical thickness and hippocampal shape in pure vascular mild cognitive impairment and dementia of subcortical type// *Eur. J. Neurol.*-2013.- Vol. 21.-P. 744–751.
16. Yoon, C. W., Seo, S. W., Park, J. S., et al. Cerebellar atrophy in patients with subcortical-type vascular cognitive impairment//*Cerebellum.*-2013.- Vol.12.- P. 35–42.
17. Sun Y, Ge X, Han X, Cao W. Characterizing Brain Iron Deposition in Patients with Subcortical Vascular Mild Cognitive Impairment Using Quantitative Susceptibility Mapping: A Potential Biomarker. *Front// Aging Neurosci.*- 2017.- Vol. 9:81.
18. Lee, M. J., Seo, S. W., Na, D. et al. Synergistic effects of ischemia and beta-amyloid burden on cognitive decline in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment// *JAMA Psychiatry.*-2014.- Vol.71, 412–422.

19. Seo, S. W., Ahn, J., Yoon, U., et al. Cortical thinning in vascular mild cognitive impairment and vascular dementia of subcortical type // *J. Neuroimaging*. - 2010. - Vol. 20. - P. 37-45.
20. Louis E.D., Bennett D.A. Mild parkinsonian signs: an overview of an emerging concept // *Mov. Disord.* — 2007. — Vol. 22, №12. — P. 1681-8. — doi: 10.1002/mds.21433
21. De Laat K.F., van Norden A.G.W., van Oudheusden L.J.B., van Uden I.W.M., Norris D.G., Zwiers M.P., deLeeuw F.-E. Diffusion tensor imaging and mild parkinsonian signs in cerebral small vessel disease // *Neurobiology of Aging*. — 2012. — Vol. 33, №9. — P. 2106-2112. — doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.001.
22. Jana J., Omar S., Ladislav H., Vladimir J. Is Mild Cognitive Impairment a Precursor of Alzheimer's Disease? Short Review // *Cent. Eur. J. Public Health*. — 2015. — Vol. 23, № 4. — P. 365-367 . — doi: 10.21101/cejph.a4414.
23. Mauri M., Corbetta S., Pianezzola C., Ambrosoni E., Riboldazzi G., Bono G. Progression to vascular dementia of patients with mild cognitive impairment: relevance of mild parkinsonian signs // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. — 2008. — Vol. 4, № 6. — P. 1267-1271.
24. Berg D., Godau J., Seppi K., Behnke S., Liepelt-Scarfone I., Lerche S., et al. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol.* — 2013. — Vol. 20. — P. 102-8.
25. Louis E.D., Tang M.X., Schupf N. Mild parkinsonian signs are associated with increased risk of dementia in a prospective, population-based study of elders // *Mov. Disord.* — 2010. — Vol. 25. — P. 172-8.
26. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension*. 2009 Aug;54(2):388-92. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133116. Epub 2009 Jun 22. PMID: 19546376.

27. Zijlmans J.C., Daniel S.E., Hughes A.J., Revesz T., Lees A.J. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis // *Mov. Disord.* — 2004. — Vol. 19. №6. — P. 630-640.
28. Zijlmans J., Katzenschlager R., Daniel S., Lees A. The L-dopa response in vascular parkinsonism // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 75. №4. — P. 545-547.
29. Hatate J., Miwa K., Matsumoto M., Sasaki T., Yagita Y., Sakaguchi M., Kitagawa K., Mochizuki H. Association between cerebral small vessel diseases and mild parkinsonian signs in the elderly with vascular risk factors // *Parkinsonism Relat. Disord.* — 2016. — Vol. 26. — P. 29-34. — doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.02.011.
30. Van der Holst H.M., van Uden I.W.M., Tuladhar A.M. et al. Cerebral small vessel disease and incident parkinsonism: The RUN DMC study // *Neurology.* — 2015. — Vol. 85, №18. — P. 1569-1577.
31. Rektor I., Rektorova I., Kubova D. Vascular parkinsonism — an update // *J NeurolSci.* — 2006. — Vol. 248. №1-2. — P. 185-191.
32. Thanvi B., Lo N., Robinson T. Vascular parkinsonism — an important cause of parkinsonism in older people // *Age and Ageing.* — 2005. — Vol. 34. №2. — P. 114-119. — doi: 10.1093/ageing/afi025.
33. Winikates J., Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism // *ArchNeurol.* — 1999. — Vol. 56. №1. — P. 98-102.
34. Demirkiran M., Bozdemir H., Sarica Y. Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity // *Acta. Neurol. Scand.* — 2001. — Vol. 104, №2. — P. 63-67.
35. Fitzgerald P.M., Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. // *Mov. Disord.* — 1989. — Vol. 4, №3. — P. 249-260.
36. Yamanouchi H., Nagura H. Neurological signs and frontal whitematter lesions in vascular parkinsonism. A clinicopathologic study // *Stroke.* — 1997. — Vol. 28. №5. — P. 965-969.

37. Fujimoto K. Vascular parkinsonism // *J. Neurol.* — 2006. — Vol. 253, №3. — P. iii16–iii21.
38. de Laat K.F., van Norden A.G., Gons R.A., van Uden I.W., Zwiers M.P., Bloem B.R., van Dijk E.J., de Leeuw F.E. Cerebral white matter lesions and lacunar infarcts contribute to the presence of mild parkinsonian signs // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43, №10. — P. 2574-2579.
39. Rosso, Andrea L et al. Vascular and dopaminergic contributors to mild parkinsonian signs in older adults // *Neurology.* — 2018. — Vol. 90. №3. — P. 223-229. — doi: [10.1212/WNL.0000000000004842](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004842).
40. Brundel M., de Bresser J., van Dillen J. J., et. al. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies//*J. Cereb. Blood Flow Metab.*-2012.-Vol. 32.- P. 425–436,
41. Smith E. E., Schneider J. A., Wardlaw J. M., Greenberg S. M. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions/// *Lancet Neurol.*-2012.- Vol. 11.- P. 272–282.
42. Louis E.D., Brickman A.M., DeCarli C., Small S.A., Marder K., Schupf N., et. al. Quantitative brain measurements in community dwelling elderly persons with mild parkinsonian signs // *Arch. Neurol.* — 2008. — Vol. 65. №12. — P. 1649-1654. — doi: [10.1001/archneurol.2008.504](https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.504).
43. Reitz C., Trenkwalder C., Kretschmar K. Roesler A., Eckardstein A., Berger K. Relation of cerebral small-vessel disease and brainatrophy to mild Parkinsonism in the elderly // *Mov. Disord.* — 2006. — Vol. 21, №11. — P. 1914 -1919. — doi: [10.1002/mds.21085](https://doi.org/10.1002/mds.21085).
44. Staals J., Booth T., Morris Z., et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people // *Neurobiology of Aging.* — 2015. — Vol. 36, №10. — P. 2806-2811. — doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.024](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.024).
45. Ihara M., Tomimoto H., Ishizu K., Yoshida H., Sawamoto N., Hashikawa K., Fukuyama H. Association of vascular parkinsonism with impaired neuronal

- integrity in the striatum // *Neural Transm.* — 2007. — Vol. 114, №5. — P. 577-584. — doi: 10.1007/s00702-006-0610-7.
46. Haacke EM, Ayaz M, Khan A, et al. Establishing a base line phase behavior in magnetic resonance imaging to determine normal vs. abnormal iron contenting the brain// *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.*- 2007.- Vol.26:256-64.
47. Петренко М.С. Дослідження магнітної сприйнятливості базальних ядер та легкої паркінсонічної симптоматики у хворих із хронічною ішемією мозку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;30:626.
48. Darki F., Nemmi F., Moller A., Sitnikov R., Klingberg T. Quantitative susceptibility mapping of striatum in children and adults and its association with working memory performance // *Neuroimage.* — 2016. — Vol. 136. — P. 208–214.
49. Haller S., Badoud S., Nguyen D. et al. Differentiation between Parkinson disease and other forms of Parkinsonism using support vector machine analysis of susceptibility-weighted imaging (SWI): initial results // *Eur. Radiol.* — 2013. — Vol. 23, №1. — P. 12-19.
50. He N., Ling H., Ding B., Huang J., Zhang Y., Zhang Z. et al. Region-specific disturbed iron distribution in early idiopathic Parkinson's disease measured by quantitative susceptibility mapping // *Hum. Brain Mapp.*
51. Петренко М.С. Зв'язок SWI-інтенсивності та легкої паркінсонічної симптоматики в пацієнтів із хворобою мілких судин. Міжнародний неврологічний журнал. 2018; № 6 (100):61-67.
52. Kell D. B. Towards a unifying, systems biology understanding of large-scale cellular death and destruction caused by poorly liganded iron: Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's, prions, bactericides, chemical toxicology and others as examples // *Arch. Toxicol.* — 2010. — Vol. 84. — P. 825–889.

53. Lipinski B., Pretorius E. The role of iron-induced fibrin in the pathogenesis of Alzheimer's disease and the protective role of magnesium // *Front. Hum. Neurosci.* — 2013. — Vol. 7. — doi: 10.3389/fnhum.2013.00735.
54. Thomas M., Jankovic J. Neurodegenerative disease and iron storage in the brain // *Curr. Opin. Neurol.* — 2004. — Vol. 17. №. 4. — P. 437-442.
55. Hagemeyer J, Geurts JJ, Zivadinov R. Brain iron accumulation in aging and neurodegenerative disorders//*Expert Rev Neurother.*- 2012;12:1467–80, 17 Li K, Reichmann H. Role of iron in neurodegenerative diseases// *J Neural Transm.*- 2016;123:389–99.
56. Connor J. R., Menziew S. L., St. Martin S. M., Mufson E. J. Cellular distribution of transferrin, ferritin and iron in normal and aged human brains // *J. Neurosci. Res.* — 1990. — Vol. 27. — P.595–611.
57. Zecca L., Youdim M.B.H., Riederer P., Conner J.R., Crichton R.R. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2004. — Vol. 5. — P. 863–873.
58. Wills A.J., Sawle G.V., Guilbert P.R., Curtis A.R. Palatal tremor and cognitive decline in neuroferritinopathy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* —2002. — Vol. 73. — P. 91-92.
59. Rouault T.A., Iron on the brain // *Nat Genet.* — 2001. — Vol. 28. — P. 299–300.
60. Stankiewicz J., Panter S.S., Neema M. et al. Iron in chronic brain disorders: Imaging and neurotherapeutic implications // *Neurotherapeutics.* — 2007. — Vol. 4. № 3. — P. 371-386. — doi: <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.05.006>.
61. Szweda P. A., Friguet B., Szweda L. I. Proteolysis, free radicals, and aging // *Free Radic. Biol. Med.* —2002. — Vol. 33. №. 1. — P. 29–36.
62. Zheng W., Monnot A. D. Regulation of brain iron and copper homeostasis by brain barrier systems: implication in neurodegenerative diseases // *Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 133. № 2. — P. 177-188. — doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.10.006.

63. Harder SL, Hopp KM, Ward H, et al. Mineralization of the deep gray matter with age: a retrospective review with susceptibility-weighted MR imaging//AJNR Am J Neuroradiol.- 2008.- Vol.29:176–83.
64. Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain// J Neurochem.- 1958.- Vol.3:41–51.
65. Ramos P, Santos A, Pinto NR, Mendes R, Magalhães T, Almeida A. Iron levels in the human brain: A post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes// J Trace Elem Med Biol.- 2014;28:13–7.
66. Li W, Wu B, Batrachenko A, et al. Differential developmental trajectories of magnetic susceptibility in human brain gray and white matter over the lifespan// Hum Brain Mapp.- 2013 Epub ahead of print.
67. Friedman A., Galazka-Friedman J., Kozirowski D. Iron as a cause of Parkinson disease: a myth or a well-established hypothesis? //Parkinsonism Relat Disord.- 2009;.- Vol.15(suppl 3):212–14.
68. Kling M. A., Trojanowski J. Q., Wolk D. A., Lee V. M. A., Arnold S. E. Vascular disease and dementias: paradigm shifts to drive research in new directions // Alzheimers Dement. — 2013. — Vol. 9. — P. 76-92.
69. Scott J.D., Robertson M., Rumley A., Welsh P. Activation of Hemostasis and Decline in Cognitive Function in Older People // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 2010. — Vol. 30. — P. 605-611. — doi: 10.1161/ATVBAHA.109.199448. Epub 2009 Dec 23.
70. Kaur J., Zhao Z., Klein G. M., Lo E. H., Buchan A. M. The neurotoxicity of tissue plasminogen activator? // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2004 — Vol. 24. — P. 945–963.
71. Gutteridge J. M. Iron and oxygen radicals in brain // Ann Neurol. — 1992 — Vol. 32. — P. 16-21.
72. Lipinski B., Pretorius E. Novel pathway of iron induced blood coagulation: implications for diabetes mellitus and its complications // Pol. Arch. Med. Wewn. — 2012. — Vo. 122. — P. 115–122.].

73. Barr, J. D., Chauhan, A. K., Schaeffer, G. V., Hansen, J. K., and Motto, D. G. Red blood cells mediate the onset of thrombosis in the ferric chloride murine model // *Blood*. — 2013. — Vol. 121. — P. 3733-3741. — doi:10.1182/blood-2012-11-468983.
74. Pretorius E., Bester J., Vermeulen N. Lipinski B. Oxidation inhibits iron-induced blood coagulation // *Curr. Drug Targets*. —2013. — Vol. 14. — P. 13–19. — doi: 10.2174/138945013804806541.
75. Петренко М.С.Зв'язок між станом системи гемостазу, білковим та жировим обміном і накопиченням заліза в підкіркових гангліях у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію. *Східно-Європейський неврологічний журнал*. 2018; 1(19):13-20.
76. Tripathy D., Sanchez A., Yin X. Luo J., Martinez J., Grammas P. Thrombin, a mediator of cerebrovascular inflammation in AD and hypoxia // *Front. Aging Neurosci*. — 2013. — doi: [10.3389/fnagi.2013.00019](https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00019).
77. Brea A., Mosquera D., Martín E., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. — 2005. — Vol. 25. — P. 1045-1050.
78. Fracanzani A.L., Burdick L., Raselli S., et al. Carotid artery intima-media thickness in non-alcoholic fatty liver disease // *Am. J. Med*. — 2008. —Vol. 121. — P. 72-78.
79. Kim D., Choi S. Y., Park E. H., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification // *Hepatology*. — 2012.— Vol. 56. — P. 605–613.
80. Yilmaz Y., Kurt R., Yonal O., et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis // *Atherosclerosis*. — 2010. — Vol. 211. — P. 182-186.
81. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. — 2007 — Vol. 30. — P. 1212–1218.

82. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 1325–1330.
83. Liu J. et al. Association between Coagulation Function and Cerebral Microbleeds in Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation And/or Rheumatic Heart Disease // *Aging and Disease*. — 2017. — Vol. 8. № 2. — P. 131-135.
84. Marti F. J., Valencia C., Pujol J., Garcia S. C., Marti V. J. L. Fibrinogen and the Amount of Leukoaraiosis in Patients with Symptomatic Small-Vessel Disease // *Eur. Neurol*. — 2002. — Vol. 48. — P. 185-190.
85. Petta S., Tuttolomondo A., Gagliardo C., et al. The Presence of White Matter Lesions Is Associated With the Fibrosis Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Medicine (Baltimore)*. — 2016. — Vol. 95. №. 16. — e. 3446. — doi: 10.1097/MD.0000000000003446.
86. Bateman G. A., Levi C. R., Schofield P., Wang Y., Lovett E. C. Quantitative measurement of cerebral haemodynamics in early vascular dementia and Alzheimer's disease // *J. Clin. Neurosci*. — 2006. — Vol. 13. — P. 563-568. — doi 10.1016/j.jocn.2005.04.017.
87. Mitchell G. F., van Buchem M. A., Sigurdsson S., Gotlib J. D., Jonsdottir M. K., Kjartansson O., et al Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the age, gene/environment susceptibility—Reykjavik study // *Brain*. — 2011. — Vol. 134. — P. 3398-3407. — doi10.1093/brain/awr253.
88. Bateman G. A Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal pressure hydrocephalus // *Neuroradiology*. — 2002. — Vol. 44. — P. 740-748. — doi10.1007/s00234-002-0812-0.
89. Webb A. J. S., Simoni M., Mazzucco S., Kuker W., Schulz U., Rothwell P. M. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis. // *Stroke*.

- 2008. — Vol. 43. — P. 2631-2636. — doi10.1161/STROKEAHA.112.655837.
90. Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM, vanOsch MJP, vanBuchem MA, vanVliet P, et al. Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies. *AgeingResRev.* 2012 Apr; 11(2):271–7. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.12.009> PMID:22226802.
 91. Vicenzini E., Ricciardi M. C., Alteri M., Puccinelli F., Bonaffini N., Di Piero V., et al. (2007). Cerebrovascular reactivity in degenerative and vascular dementia: a transcranial Doppler study. *Eur. Neurol.* 58, 84–89 10.1159/000103642
 92. Bateman G. A., Levi C. R., Schofield P., Wang Y., Lovett E. C. (2008). The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology*50, 491–497 10.1007/s00234-008-0374-x
 93. Mykola P, Svyrydova N, Trufanov Y. Susceptibility-weighted imaging and transcranial Doppler ultrasound in patients with cerebral small vessel disease [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Neurol Sci.* 2020;10.1007/s10072-020-04414-5. doi:10.1007/s10072-020-04414-5
 94. Мищенко Т.С. (2013). Дисциркуляторная энцефалопатия: устаревший термин или клиническая реальность?. *Международный неврологический журнал*, (2 (56)), 134-138.
 95. Левин, О. С. (2012). Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность?. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*, (3), 40-46.
 96. Malojcic B, Giannakopoulos P, Sorond FA, Azevedo E, Diomedi M, Oblak JP, et al. Ultrasound and dynamic functional imaging in vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2017 Feb 9; 15(1):27.
 97. Kim SH, Seo SW, Go SM, et al. Pyramidal and extrapyramidal scale (PEPS): a new scale for the assessment of motor impairment in vascular cognitive

- impairment associated with small vessel disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(3):181-187. doi:10.1016/j.clineuro.2010.11.001.
98. Lerche, S., Hobert, M., Brockmann, K., Wurster, I., Gaenslen, A., Hasmann, S., Eschweiler, G. W., Maetzler, W., & Berg, D. (2014). Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Crossectional findings in 992 individuals. *PloS one*, 9(3), e92878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092878>
 99. Arba, Francesco & Testa, Giuseppe & Limbucci, Nicola & Nappini, Sergio & Renieri, Leonardo & Pracucci, Giovanni & Nencini, Patrizia & Inzitari, Domenico. (2019). Small vessel disease and clinical outcomes after endovascular treatment in acute ischemic stroke. *Neurological Sciences.* 40. 10.1007/s10072-019-03824-4.
 100. Abdelrasoul, Ahmed & Elsebaie, Nermeen & Gamaleldin, Omneya & Khalifa, Mohamed & Razek, Ahmed. (2019). Imaging of Brain Infarctions: Beyond the Usual Territories. *Journal of Computer Assisted Tomography.* 43. 443-451. 10.1097/RCT.0000000000000865.
 101. Luo, Song & Yang, Lijuan & Luo, Yanfei. (2018). Susceptibility-weighted imaging predicts infarct size and early-stage clinical prognosis in acute ischemic stroke. *Neurological Sciences.* 39. 10.1007/s10072-018-3324-3
 102. Rouault T. A., Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2013. — Vol. 14. №8. — P. 551-64. doi: 10.1038/nrn3453.
 103. Ward, Roberta J et al. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders // *The Lancet Neurology.* — 2014. — Vol. 13, №10. — P. 1045-1060.— doi:10.1016/S1474-4422(14)70117-6.
 104. Huang, X., Auinger, P., Eberly, S., Oakes, D., Schwarzschild, M., Ascherio, A., Mailman, R., Chen, H., & Parkinson Study Group DATATOP Investigators (2011). Serum cholesterol and the progression of Parkinson's disease: results from DATATOP. *PloS one*, 6(8), e22854. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022854>.

105. Savica, R., Grossardt, B. R., Carlin, J. M., Icen, M., Bower, J. H., Ahlskog, J. E., Maraganore, D. M., Steensma, D. P., & Rocca, W. A. (2009). Anemia or low hemoglobin levels preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*, 73(17), 1381–1387. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bd80c1>
106. Wong, K. T., Grove, J. S., Grandinetti, A., Curb, J. D., Yee, M., Blanchette, P., Ross, G. W., & Rodriguez, B. I. (2010). Association of fibrinogen with Parkinson disease in elderly Japanese-American men: a prospective study. *Neuroepidemiology*, 34(1), 50–54. <https://doi.org/10.1159/000260070>
107. Israeli-Korn, S. D., Massarwa, M., Schechtman, E., Strugatsky, R., Avni, S., Farrer, L. A., Friedland, R. P., & Inzelberg, R. (2010). Mild cognitive impairment is associated with mild parkinsonian signs in a door-to-door study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 22(3), 1005–1013. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101230>.
108. Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT, et al. Parkinsonian signs in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2005;65(12):1901-1906. doi:10.1212/01.wnl.0000188878.81385.73
109. Antonini A. et al. The relationship between cerebral vascular disease and parkinsonism: The VADO study // *Parkinsonism Relat. Disord.* — 2012. — Vol. 18. — P. 775–780. — doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.03.017.
110. Effectiveness of diffusion tensor imaging in differentiating early-stage subcortical ischemic vascular disease, Alzheimer's disease and normal ageing.” *PloS one* vol. 12,4 e0175143. 7 Apr. 2017, doi:10.1371/journal.pone.0175143
111. Петренко М.С., Грабовецький С.А. Використання моделі множинної регресії для вивчення зв'язку МРТ маркерів із клінічними проявами церебральної хвороби мілких судин. *Східно-Європейський неврологічний журнал*. 2018; 5(23):34-42.
112. Benjamin P., Zeestraten E., Lambert C., Ster I.C., Williams O.A., Lawrence A.J., Patel B., MacKinnon A.D., Barrick T.R., Markus H.S.J. Progression of MRI markers in cerebral small vessel disease: Sample size considerations for

- clinical trials // *Cereb. Blood Flow Metab.* — 2016. — Vol. 36, № 1. — P. 228-40.
113. van Norden A.G., de Laat K.F., van Dijk E.J., van Uden I.W., van Oudheusden L.J., Gons R.A., Norris D.G., Zwiers M.P., de Leeuw F.E. Diffusion tensor imaging and cognition in cerebral small vessel disease: the RUN DMC study // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2012. — Vol. 1822, № 3. — P. 401-7. — doi: 10.1016/j.bbadis.2011.04.008.
114. Meijer F.J., van Rumund A., Fasen B.A., Titulaer I., Aerts M., Esselink R., Bloem B.R., Verbeek M.M., Goraj B. Susceptibility-Weighted Imaging Improves the Diagnostic Accuracy of 3T Brain MRI in the Work-Up of Parkinsonism // *American Journal of Neuroradiology.* — 2015. — Vol. 36. - №13. — P. 454-460.
115. Mittal S., Wu Z., Neelavalli J., Haacke E.M. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2 // *AJNR American journal of neuroradiology.* — 2009. — Vol. 30. №2. — P. 232-252. — doi: 10.3174/ajnr.A1461.
116. Wang Y., Butros S.C., Shuai X., et al. Different iron-deposition patterns of multiple system atrophy with predominant parkinsonism and idiopathic Parkinson diseases demonstrated by phase-corrected susceptibility-weighted imaging // *AJNR AmJ Neuroradiol.* — 2012. — Vol. 33. №2. — P. 266-273.
117. Yan S., Sun J., Chen Y., Selim M., Lou M. Brain iron deposition in white matter hyperintensities: a 3-T MRI study // *Age.* — 2013. — Vol. 35. №3. — P. 1927-1936.
118. Zhu W.Z., Zhong W.D., Wang W., Zhan C.J., Wang C.Y., Qi J.P. et al. Quantitative MR phase-corrected imaging to investigate increased brain iron deposition of patients with Alzheimer disease // *Radiology.* — 2009. — Vol. 253. №2. — P. 497-504.].
119. Gupta D., Saini J., Kesavadas C., et al. Utility of susceptibility weighted MRI in differentiating Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes // *Neuroradiology.* — 2010. — Vol. 52. — P. 1087-94.

120. Acosta-Cabronero J., Betts M. J., Cardenas-Blanco A., Yang S., and Nestor P. J. *In vivo* MRI mapping of brain iron deposition across the adult lifespan // *J. Neurosci.* — 2016. — Vol. 36, № 2. — P. 364-374. — doi: 10.1523/JNEUROSCI.1907-15.2016.
121. Buchman A., Leurgans E. S., Nag S., Bennett D., Schneider J. Cerebrovascular Disease Pathology and Parkinsonian Signs in Old Age // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42, № 11. — P. 3183-9. — doi: 10.1161/STROKEAHA.111.623462.].
122. Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, Bogousslavsky J. Hyper-kinetic movement disorders during and after acute stroke: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Sci* 1997;146:109-116
123. Siniscalchi A, Gallelli L, Labate A, Malferrari G, Palleria C, Sarro GD. Post-stroke movement disorders: clinical manifestations and pharmacological management. *Curr Neuro-pharmacol* 2012;10:254-262
124. Wolters EC, Van Laar T, Berendse HW. *Parkinsonism and related disorders.* 3rd ed. Amsterdam: VU University Press, 2010
125. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. *Principles and practice of movement disorders.* Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2011.
126. Nougaret S, Meffre J, Duclos Y, Breysse E, Pelloux Y. First evidence of a hyperdirect prefrontal pathway in the primate: precise organization for new insights on subthalamic nucleus functions. *Front Comput Neurosci* 2013;7:135.
127. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 2002;43:111-117
128. Handley A, Medcalf P, Hellier K, Dutta D. Movement disorders after stroke. *Age Ageing* 2009;38:260-266
129. Mehanna R, Jankovic J. Movement disorders in cerebro-vascular disease. *Lancet Neurol* 2013;12:597-608
130. Scott BL, Jankovic J. Delayed-onset progressive movement disorders after static brain lesions. *Neurology* 1996;46:68-74.

131. Lin B, Levy S, Raval AP, Perez-Pinzon MA, Defazio RA. Forebrain ischemia triggers GABAergic system degeneration in substantia nigra at chronic stages in rats. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2010;2010:506952.
132. Nagasawa H, Araki T, Kogure K. Alteration of dopamine D1 receptor in the strionigral system of the postischemic rat brain. *Neurosci Lett* 1992;134:271-274
133. Holtbernd F, Eidelberg D. Functional brain networks in movement disorders: recent advances. *Curr Opin Neurol* 2012;25:392-401.
134. Ohye C, Le Gayader C, Feger J. Responses of subthalamic and pallidal neurons to striatal stimulation: an extracellular study on awake monkeys. *Brain Res* 1976;111:241-252
135. Vannucci RC. Mechanisms of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Semin Perinatol* 1993;17:330-337
136. Peters S, Eising EG, Przuntek H, Müller T. Vascular parkinsonism: a case report and review of the literature. *J Clin Neurosci* 2001;8:268-271
137. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol* 1999;56:98-102
138. Gupta D, Kuruvilla A. Vascular parkinsonism: what makes it different? *Postgrad Med J* 2011;87:829-836
139. Zijlmans JC, Thijssen HO, Vogels OJ, Kremer HP, Poels PJ, Schoonderwaldt HC, et al. MRI in patients with suspected vascular parkinsonism. *Neurology* 1995;45:2183-2188
140. Petrenko, M. & Grabovetskii, S.. (2018). Investigation of SWI - basal nucleus intensity and fractional anisotropy of cerebral pathways in patients with chronic cerebral ischemia. *East European Journal of Neurology*. 43-51. 10.33444/2411-5797.2018.4(22).43-51.
141. Petrenko, M. & Grabovetskii, S.. (2018). Analysis of the connection of the concentration of iron in basal nuclei with cognitive impairments in patients with hypertension and atherosclerotic encephalopathy in the study of changes in the

- magnetic susceptibility of the subcortical structures. *East European Journal of Neurology*. 15-21. 10.33444/2411-5797.2017.3(15).15-21.
142. Penke, Lars & Hernandez, Maria & Muñoz Maniega, Susana & Gow, Alan & Starr, John & Bastin, Mark & Deary, Ian & Wardlaw, Joanna. (2012). Brain iron deposits are associated with general cognitive ability and cognitive aging. *Neurobiology of aging*. 33. 510-517.e2. 10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.032.
143. Schmidt R, Fazekas F, Hayn M, Schmidt H, Kapeller P, Roob G, Offenbacher H, Schumacher M, Eber B, Weinrauch V, Kostner GM, Esterbauer H: Risk factors for microangiopathy-related cerebral damage in the Austrian Stroke Prevention Study. *J Neurol Sci* 1997; 152:15–21.
144. Cortes-Canteli, M., Mattei, L., Richards, A., Norris, E., & Strickland, S. (2015). Fibrin deposited in the Alzheimer's disease brain promotes neuronal degeneration. *Neurobiology of Aging*, 36(2), 608–617. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.030>
145. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994;44:1246-1252
146. Martí-Fàbregas J, Valencia C, Pujol J, et al. Fibrinogen and the amount of leukoaraiosis in patients with symptomatic small-vessel disease. *Eur Neurol* 2002;48:185-190
147. Bernbaum M, Menon BK, Fick G, et al. Reduced blood flow in normal white matter predicts development of leukoaraiosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35:1610-1615
148. Свиридова Н. К. Когнітивні та емоційно-особистісні порушення у хворих на гіпертензивну енцефалопатію. Стан мозкового кровообігу при артеріальній гіпертензії (науковий огляд та особисті спостереження) / Н. К. Свиридова // Міжнародний неврологічний журнал. - 2016. - № 1. - С. 123-130

149. van Oijen M., Cheung E.Y.L., Geluk C.E.M., et al. Haplotypes of the fibrinogen gene and cerebral small vessel disease: the Rotterdam scan study // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. — 2008. — Vol. 79. — P. 799-803.
150. Han, Sang & Song, Tae & Bushnell, Cheryl & Lee, Sung-Soo & Kim, Seo & Lee, Jun & Kim, Gyu & Kim, Ok Joon & Koh, Im-Seok & Lee, Jong & Suk, Seung-Han & Lee, Sung & Nam, Hyo Suk & Lee, Kyung-Yul & Park, Jae. (2015). Serum Uric Acid Is Associated with Cerebral White Matter Hyperintensities in Patients with Acute Lacunar Infarction. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 26. 10.1111/jon.12308.
151. Shao, Iris & Power, Melinda & Mosley, Thomas & Jack, Clifford & Gottesman, Rebecca & Chen, Lin & Norby, Faye & Soliman, Elsayed Z & Alonso, Alvaro. (2019). Association of Atrial Fibrillation with White Matter Disease: The ARIC Study. *Stroke*. 50. 10.1161/STROKEAHA.118.023386.
152. Songsomboon, C., Tanprawate, S., Soontornpun, A., Wantaneeyawong, C., & Louthrenoo, W. (2020). Serum Uric Acid, Serum Uric Acid to Serum Creatinine Ratio and Serum Bilirubin in Patients With Parkinson's Disease: A Case-Control Study. *Journal of clinical medicine research*, 12(3), 172–179. <https://doi.org/10.14740/jocmr4079>
153. Yoshikawa, K. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI / K. Yoshikawa [et al.] // *J. neurol neurosurg. psychiatry*. – 2004. – Vol. 75, No 3. – P. 481–484
154. Gattellaro, G. White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study / G. Gattellaro [et al.] // *AJNR*. – 2009. – Vol. 30, No 6. – P. 1222–1226.
155. Chan, L.L. Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease / L.L. Chan [et al.] // *J. neurol. neurosurg. psychiatry*. – 2007. – Vol. 78, No 12. – P. 1383–1386

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій затеомо дисертації

1. Петренко М.С., Грабовецький С.А. Аналіз зв'язку концентрації заліза в базальних ядрах із когнітивними порушеннями у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію при дослідженні змін магнітної сприйнятливості підкіркових структур головного мозку Східно-Європейський неврологічний журнал. 2018; 3(21): 19-25.

2. Петренко М.С. Зв'язок SWI-інтенсивності та легкої паркінсонічної симптоматики в пацієнтів із хворобою мілких судин. Міжнародний неврологічний журнал. 2018; № 6 (100):61-67.

3. Петренко М.С., Грабовецький С.А. Дослідження SWI – інтенсивності базальних ядер і фракційної анізотропії церебральних провідних шляхів у пацієнтів із хронічною ішемією мозку. Східно-Європейський неврологічний журнал. 2018; 4(22):43-51.

4. Петренко М.С. Зв'язок між станом системи гемостазу, білковим та жировим обміном і накопиченням заліза в підкіркових гангліях у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію. Східно-Європейський неврологічний журнал. 2018; 1(19):13-20.

5. Петренко М.С., Грабовецький С.А. Використання моделі множинної регресії для вивчення зв'язку МРТ маркерів із клінічними проявами церебральної хвороби мілких судин. Східно-Європейський неврологічний журнал. 2018; 5(23):34-42.

6. Петренко М.С. Дослідження магнітної сприйнятливості базальних ядер та легкої паркінсонічної симптоматики у хворих із хронічною ішемією мозку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;30:626.

7. Mykola P, Svyrydova N, Trufanov Y. Susceptibility-weighted imaging and transcranial Doppler ultrasound in patients with cerebral small vessel disease [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Neurol Sci.* 2020;10.1007/s10072-020-04414-5. doi:10.1007/s10072-020-04414-5

Додаток Б

Відомості про апробацію

Матеріали дисертації доповідались на науково-практичних конференціях із міжнародною участю:

40-ва ювілейна науково-практична конференція молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика з міжнародною участю, присвячено дню науки, Доповідь: «Залежність вираженості рухових та нейропсихічних порушень від ступеню гіпоінтенсивності підкіркових структур при MRI SWI дослідженні у хворих із хронічною ішемією мозку» 18 травня 2017 року.

Науково-практична конференція із міжнародною участю «Проблеми та перспективи сімейної медицини в Україні», Доповідь: «Гіпертензивна та атеросклеротична енцефалопатія: клінічні особливості та диференційна діагностика» 26-27 жовтня м. Київ

Перший регіональний український конгрес з міжнародною участю CONTROVERSIES IN NEUROLOGY, Доповідь: «Кореляції клінічних та нейровізуалізаційних особливостей при хворобі мілких судин за рахунок гіпертензії та атеросклерозу головного мозку» 23-24 листопада 2017 року.

Науково-практична конференція із міжнародною участю «Сімейна медицина – майбутнє охорони здоров'я». Доповідь «Зв'язок між станом системи гемостазу, білковим та жировим обміном і накопичення заліза в підкіркових гангліях у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію».