

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «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 малих 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 можуть 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 малих 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 множитьс 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 [Помилка! Джерело посилання не знайдено., Помилка! Джерело посилання не знайдено.].

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 ($\text{Std } \beta = -0.145$ (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 (CMA) ($\rho=-0.29$, $p=0.028$). Між балом за шкалою UPDRSIII та RI лівої CMA ($\rho=0.29$, $p=0.028$).

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 малих судин, легкі паркінсонічні ознаки, SWI MPT 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 the Degree of Philosophy Doctor in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (specialty «Nervous diseases»). – 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 $T2^*$ -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 of PEPS and RI of the right MCA ($\rho = 0.27$, $p = 0.036$), the score of PEPS and RI of the left MCA ($\rho = 0.36$, $p = 0.006$), the score of PEPS and PI of the right MCA ($\rho = 0.30$, $p = 0.02$). 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. Особистий внесок здобувача – збір та аналіз матеріалів, підготовка статті до друку.

2. Петренко М.С. Зв'язок SWI-інтенсивності та легкої паркінсонічної симптоматики в пацієнтів із хворобою дрібних 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. Особистий внесок здобувача – збір та аналіз матеріалів, підготовка статті до друку.

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 дрібних судин. Східно-Європейський неврологічний журнал. 2018; 5(23):34-42. Особистий внесок здобувача – збір та аналіз матеріалів, підготовка статті до друку.

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. Особистий внесок здобувача – збір та аналіз матеріалів, підготовка статті до друку.