

Новосадова Оксана Александровна

**ВЕРОЯТНАЯ ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ АМИЛОИДНАЯ АНГИОПАТИЯ У
БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНСУЛЬТОМ: КЛИНИЧЕСКИЕ И
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ**

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Григорьева Вера Наумовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Якупова Аида Альбертовна – доктор медицинских наук, доцент;

доцент кафедры неврологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ястребцева Ирина Петровна – доктор медицинских наук, доцент;

профессор кафедры медицинской реабилитации Института нейронаук и нейротехнологий ФДПО ИНОПР Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «17» декабря 2024 года в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 Б) и на сайте организации (<https://kazan-gmu.ru>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
канд. мед. наук, доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) – это патология сосудов головного мозга, характеризующаяся отложением бета-амилоида в стенках артерий среднего и мелкого калибра (до 2 мм в диаметре), артериолах и капиллярах коры головного мозга, лептоменингеальных и некоторых других сосудах, реже венулах (Кулеш А.А. и соавт., 2019, Мхитарян Э.А. и соавт., 2024, Greenberg S.M., Veluw S.j V., 2024). Диагностика ЦАА базируется на использовании Бостонских критериев, представляющие собой комбинацию клинических, патологоанатомических и нейровизуализационных данных (Fandler-Höfler S., Gattringer T. И соавт., 2023). Применение Бостонских критериев позволяет установить диагноз «достоверной», «вероятной» и «возможной» ЦАА, однако для достоверного прижизненного диагноза требуется патоморфологическое исследование биоптата головного мозга, малодоступное в клинической практике. В этой связи большое внимание в настоящее время уделяется диагностике именно вероятной ЦАА (Yamada M. и соавт. 2023, Raposo N и соавт., 2024).

ЦАА признана одной из значимых причин инсульта головного мозга, который, в свою очередь, занимает лидирующее место в структуре смертности и инвалидизации населения (Goeldlin M.B. и соавт., 2022, Гасанбекова А.Р. и соавт., 2023, Хасанова Д.Р. и соавт., 2024). Более того, ЦАА-ассоциированные внутримозговые кровоизлияния (ВМК) характеризуются склонностью к рецидивам, частота которых составляет около 30% в год (Sharma R. И соавт., 2018, Jäkel L. И соавт., 2022). Рост распространенности ЦАА и ее высокая медико-социальная значимость определяет возрастающий интерес к ней исследователей всего мира (Das A.S., Guroi M.E., 2023, Charidimou A. Smith E. E. 2024, Sveikata L. и соавт., 2024). Тем не менее, частота встречаемости ЦАА у пациентов с инсультами изучена мало. Это связано с трудностями диагностики данной патологии, а также недостаточной осведомленностью неврологов о ЦАА как причине острых нарушений мозгового кровообращения, что требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Степень разработанности темы исследования

При ЦАА в основном поражаются кортикальные и лептоменингеальные сосуды, изменение стенок которых предрасполагает к развитию множественных корково-субкортикальных микрокровоизлияний, лобарных (локализующихся в кортикальной или субкортикальной областях головного мозга) гематом (ЛГ) и поверхностных гематом в мозжечке (Нао Q. и соавт., 2020, Schwarz G. и соавт., 2023, Markus H.S, de Leeuw F.E., 2023). Поскольку

нетравматические ЛГ, помимо ЦАА, могут иметь и другие причины, то установление природы ЛГ у конкретного пациента имеет важное практическое значение, поскольку определяет тактику ведения и прогноз заболевания (Das A.S, Gokcal E., 2023).

Особое значение имеет дифференциальный диагноз ЦАА и артериальной гипертензии (АГ), как потенциальных причин ЛГ (Das A.S, Gokcal E., 2023). В то же время, вопросы такой дифференциации имеют важное значение, так как тактика ведения пациентов и вторичная профилактика инсульта различаются при ЛГ у пациентов с ЦАА и при ЛГ у пациентов с гипертензивной церебральной микроангиопатией (гЦМА). В этой связи может иметь значение оценка диагностической значимости негеморрагических индикаторов ЦАА у пациентов с ЛГ.

В последние годы появляется все больше публикаций о повышении риска развития лакунарных инфарктов (ЛИ) при ЦАА (Sharma R. и соавт., 2018, Gokcal E. и соавт., 2021, Zhang, Q. и соавт., 2021). Их развитие у пациентов с данной патологией объясняют окклюзией артериол и капилляров, связанной с отложением в их стенках β -амилоида (Jandke S. и соавт., 2018, Van den Brink H. и соавт., 2018). В то же время, нередко очень трудно определить, являются ЛИ морфологическим проявлением лакунарных инсультов, ассоциированных с АГ (которая в большинстве случаев сопутствует ЦАА) или же они обусловлены собственно ЦАА. Полагают, что о связи лакунарных инсультов с ЦАА свидетельствует их локализация в коре и юстакортикальных зонах головного мозга, что не свойственно лакунарным инсультам при АГ (Gokcal E. и соавт., 2021).

Однако выявление ЛИ в коре и юстакортикальных зонах требует применения сверхвысокопольных аппаратов МРТ со значением индукции магнитного поля 3 или 7 Тесла, что не всегда доступно в рутинной клинической практике. В этой связи актуальным представляется изучение клинических и нейровизуализационных признаков, позволяющих заподозрить ЦАА у пациентов с острыми лакунарными инсультами, у которых по данным нейровизуализации выявляются ЛИ, но нет внутримозговых кровоизлияний, что необходимо для совершенствования подходов к лечению пациентов.

Цель исследования

Выявить клинические и нейровизуализационные особенности геморрагического инсульта и ишемических лакунарных инсультов у пациентов с вероятной ЦАА.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости вероятной ЦАА у пациентов с острым нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием, выживших в острейшем периоде заболевания.
2. Выявить клинические и негеморрагические нейровизуализационные индикаторы наличия вероятной ЦАА у пациентов с острыми нетравматическими ЛГ.
3. Выявить отличительные клинические и негеморрагические нейровизуализационные признаки вероятной ЦАА у пациентов с ЛИ.
4. Провести анализ информативности показателя фронто-окципитального градиента в диагностике ЦАА у пациентов с острыми лакунарными инсультами, у которых по данным нейровизуализации выявляются ЛИ, но нет внутримозговых кровоизлияний.

Научная новизна

Впервые установлено, что частота встречаемости вероятной ЦАА превышает 15% у пациентов с нетравматическими ЛГ и поверхностными мозжечковыми гематомами в возрасте 55 и более лет, выживших к 7 дню от начала заболевания.

Доказано, что самыми частыми клиническими проявлениями нетравматических ЛГ при ЦАА, отмечающимися в трех четверти случаев, служат первичные зрительные расстройства (фото и метаморфопсии) и зрительно-пространственные нарушения (пространственная апраксия и зрительно-пространственная агнозия). У пациентов с ЛГ при ЦАА когнитивные нарушения по шкале МоСА в среднем выражены больше, чем у пациентов с ЛГ при изолированной гЦМА.

Установлено, что ЛГ, ассоциированные с ЦАА, по сравнению с чисто гипертензивными ЛГ, статистически значимо чаще имеют височно-затылочную локализацию и во всех случаях сочетаются с расширением периваскулярных пространств в полуовальных центрах больших полушарий головного мозга, а также с отрицательным фронто-окципитальным градиентом гиперинтенсивности белого вещества головного мозга.

Показано, что у пациентов с острыми ЛИ, в случаях выявления у них ЦАА, последняя всегда сочетается с АГ, но при этом когнитивные нарушения и гиперинтенсивность белого вещества головного мозга по данным нейровизуализации при наличии ЦАА выражены сильнее, чем при изолированной гЦМА.

Теоретическая и практическая значимость работы

Тот установленный факт, что ЦАА выявляется более чем у 15% пациентов в возрасте 55 и более лет, имеющих ЛГ и поверхностные гематомы мозжечка, обосновывает необходимость включения ЦАА в круг возможных причин геморрагического инсульта и, в случае высокого индекса подозрения на данную патологию, — ее верификация путем МРТ головного мозга с дополнительным применением импульсных последовательностей для визуализации железосодержащих парамагнитных продуктов распада гемоглобина крови (T2*-градиентное эхо либо SWI/SWAN).

Полученные данные, согласно которым клинически выраженные нарушения зрительных функций, отрицательный фронтально-затылочный градиент и расширение периваскулярных пространств в полуовальных центрах служат индикаторами наличия вероятной ЦАА у пациентов с острой ЛГ, позволяют оптимизировать стратегию лечения пациентов и вторичной профилактики внутримозговых кровоизлияний.

Методология и методы исследования

В работе использовался клинический, инструментальный и статистический методы.

Объект исследования — пациенты с геморрагическим и лакунарным ишемическим инсультами.

Предмет исследования — клинические проявления, нейровизуализационные данные.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Вероятная ЦАА обнаруживается более чем у 15% пациентов в возрасте 55 и более лет с лобарными нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями и поверхностными гематомами мозжечка, выживших к 7 дню от начала заболевания.

2. Пациенты с ЛГ при вероятной ЦАА отличаются от пациентов с ЛГ при изолированной гЦМА большей частотой зрительных и зрительно-пространственных нарушений, а также более выраженным общим снижением когнитивных функций в клинической картине заболевания.

3. ЛГ, ассоциированные с ЦАА, по сравнению с гипертензивными ЛГ, статистически значимо чаще имеют височно-затылочную локализацию и во всех случаях сочетаются с расширением периваскулярных пространств в полуовальных центрах головного мозга и с отрицательным фронтально-затылочным градиентом гиперинтенсивности белого вещества по данным нейровизуализации.

4. Пациенты с острым лакунарным инсультом, у которых имеется сочетание вероятной ЦАА и гЦМА, отличаются от пациентов с изолированной гЦМА большей выраженностью когнитивных нарушений и большей степенью гиперинтенсивности белого вещества головного мозга по данным нейровизуализации.

5. Фронтально-окципитальный градиент, определяемый по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике ЦАА.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечивают достаточный объем клинического материала, репрезентативность наблюдений, применение современных клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования, использование пакета профессиональных программ и методик статистического анализа.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на IV всероссийской (с международным участием) научной конференции молодых ученых «Будущее неврологии», (Казань, 2020), на 6th Congress of the European Academy of Neurology, (Париж, 2020), на IX межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы», (Саратов, 2020), на 8th Congress of the European Academy of Neurology, (Вена, 2022), на VII всероссийской (с международным участием) научной конференции молодых ученых «Будущее нейронаук», (Казань, 2023), на 9th Congress of the European Academy of Neurology, (Будапешт, 2023), на I Российском неврологическом конгрессе, (Москва, 2023), на межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Неврологические чтения в Перми», посвященной 90-летию со дня рождения А.А. Шутова, (Пермь, 2023).

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в практическую деятельность врачей неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения РСЦ ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», учебный процесс кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, 4 из которых входят в список журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в анализе данных литературы, определении цели и задач, разработке дизайна исследования, отборе пациентов, сборе анамнеза, проведении неврологического осмотра, тестирования пациентов с применением выбранных шкал. Автор самостоятельно выполнила статистическую обработку полученных результатов, осуществила их анализ, изложила и обобщила в диссертации, сформулировала выводы.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 6 глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 141 источник, в их числе 18 отечественных и 123 зарубежных авторов, списка иллюстративного материала и приложений. Содержание диссертации дополняют 16 рисунков, 7 таблиц.

2. СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа представляла собой описательно-аналитическое исследование с формированием систематической многоуровневой выборки пациентов, включавшее два этапа. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. На первом этапе в период с января 2021 года по декабрь 2023 года, на протяжении 11 месяцев каждого года, в режиме реального времени проводился анализ историй болезней всех поступавших в региональный сосудистый центр (РСЦ) пациентов с нейровизуализационно верифицированным геморрагическим и лакунарным ишемическим инсультом, для выявления тех пациентов, у которых имелась вероятность ЦАА и было целесообразно последующее расширенное клиническое обследование. Всего на этом этапе проанализировано 436 историй болезни пациентов с внутримозговым кровоизлиянием и 292 истории болезни пациентов с ишемическим лакунарным инсультом.

Критериями включения пациентов на втором этапе работы являлись: возраст 55 лет и старше, наличие подтвержденной по данным

нейровизуализации острой нетравматической лобарной гематомы, поверхностной гематомы мозжечка или острого лакунарного ишемического инсульта, острый период заболевания, подписание информированного согласия. При определении критериев включения учитывались Бостонские критерии и данные, в соответствии с которыми ассоциированные ВМК наиболее часто локализуются в кортикальных или субкортикальных регионах больших полушарий головного мозга, в коре и черве мозжечка, поскольку при ЦАА в основном поражаются кортикальные и лептоменингеальные сосуды (Tsai H. и соавт., 2020, Incontri D. и соавт., 2023).

Критериями невключения пациентов на втором этапе работы являлись: черепно-мозговая травма, объемное образование головного мозга, наличие васкулита или коагулопатии, коморбидная соматическая и/или психическая патология в стадии декомпенсации, наличие выраженных речевых и когнитивных нарушений, затрудняющих понимание инструкций.

На втором этапе работы, на 7-9 день заболевания, в соответствии с критериями включения, пациентам с ВМК, выжившим к 7 дню после развития геморрагического инсульта, а также пациентам с лакунарным ишемическим инсультом, проводилось расширенное клиническое, нейропсихологическое и нейровизуализационное обследование. Осуществлялась МРТ головного мозга с дополнительным применением импульсных последовательностей, обеспечивающих визуализацию железосодержащих парамагнитных продуктов распада гемоглобина крови (T2*-градиентное эхо или SWAN).

В итоге расширенное клиническое обследование было проведено 167 пациентам, а именно — 101 пациенту с острой нетравматической внутримозговой лобарной гематомой или поверхностной гематомой мозжечка, и 66 пациентам с острым лакунарным ишемическим инсультом. Методы обследования на втором этапе работы включали соматический и неврологический осмотр, нейропсихологическое и нейровизуализационное обследование.

Нейропсихологическое обследование проводилось на 7-9 сутки с дополнительным применением таких количественных тестов, как тест сложной фигуры Бенсона, «Батарея лобной дисфункции» (англ. Frontal Assessment Battery, сокр. FAB), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (англ. Montreal Cognitive Assessment, сокр. MoCA).

Нейровизуализационное обследование было представлено компьютерной томографией (КТ) головного мозга и/или магнитно-резонансной томографией (МРТ) головного мозга. Диагноз «вероятная ЦАА» на втором этапе работы устанавливался в соответствии с Модифицированными Бостонскими

критериями версия 1.5 (v 1.5), установленными международной Ассоциацией по изучению ЦАА. (Charidimou A. и соавт., 2019).

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ SPSS 23. В рамках описательной статистики количественных и ранговых показателей рассчитывались медиана и межквартильный размах – Ме [Q₁; Q₃]. Качественные (бинарные) признаки описывались путём вычисления долей (%) отдельных категорий пациентов в исследуемой выборке и в группах.

Попарное сравнение групп по количественным и ранговым параметрам осуществлялось с применением U-критерия Манна-Уитни. Значимость различий для бинарных признаков определяли с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера (при наличии значений в ячейках таблиц сопряженности менее 5). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для интегральной оценки прогностической способности предикторов ЦАА у пациентов с ЛГ создан бинарный классификатор, в основе которого лежит использование логистической регрессионной модели. Оценка прогностической способности ФОГ производилась без построения математических моделей путём анализа таблиц сопряжённости.

Для оценки качества прогнозирования рассчитывались показатели точности, чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате решения первой задачи исследования и определения частоты встречаемости вероятной ЦАА у пациентов с внутримозговыми гематомами, было установлено, что вероятная ЦАА согласно Бостонским критериям v1.5. имела у 16 из 89 пациентов с ЛГ в возрасте 55 и более лет ($18,0 \pm 4,1\%$) случаев. Из числа пациентов с поверхностными гематомами мозжечка ЦАА была диагностирована в 2 из 12 ($16,7 \pm 10,8\%$) случаев. Из всех 197 пациентов 55 и более лет, выживших к 7 дню ВМК, вероятная ЦАА отмечалась у 18 человек ($9,1 \pm 2,0\%$). При учете пациентов с ВМК любого возраста, выживших к 7 дню после начала заболевания, частота вероятной ЦАА составила 18 из 296 ($6,1 \pm 1,4\%$).

Структура всех причин ВМК у пациентов всех возрастов, выживших к 7 дню после начала заболевания, представлена на рисунке 1.

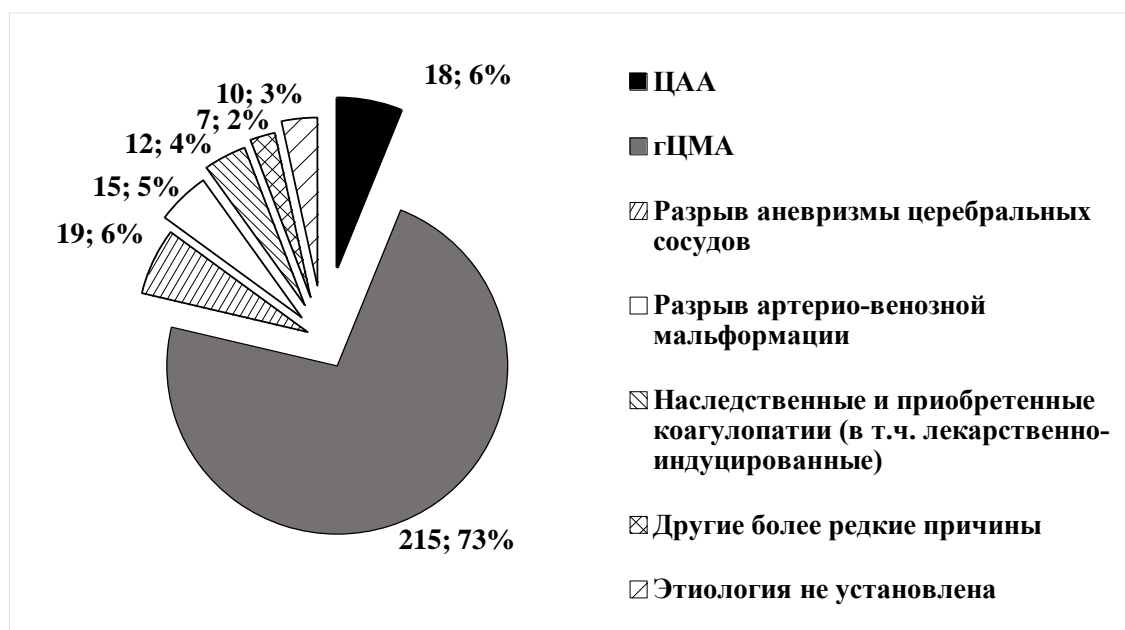


Рисунок 1 – Структура причин нетравматических внутримозговых кровоизлияний у пациентов, наблюдавшихся в региональном сосудистом центре в 2021-2023 гг. (абсолютная частота; относительная частота в %)

Для уточнения клинических особенностей ВМК у пациентов с ЦАА был проведен сравнительный анализ двух групп, первую из которых составили пациенты с ВМК на фоне вероятной ЦАА, а вторую — пациенты с ВМК иной природы. ВМК у пациентов с вероятной ЦАА почти в 28% случаев являлось повторным сосудистым событием за последние 10 лет, в то время как у пациентов без ЦАА — лишь в 8% случаев. Пациенты с ВМК при вероятной ЦАА отличались от выживших к 7 дню после начала заболевания пациентов с ВМК иной этиологии меньшей тяжестью инсульта (оценка по NIHSS составляла 4,0 [3,0; 6,0] и 5,0 [4,0; 10,0], соответственно), $p=0,039$.

Для выяснения клинических и нейровизуализационных негеморрагических индикаторов наличия вероятной ЦАА у пациентов с острыми нетравматическими ЛГ было проведено сравнение пациентов с ЛГ, возникшими на фоне ЦАА в сочетании с гЦМА, и развившимися на фоне изолированной гЦМА.

Признаки вероятной ЦАА согласно модифицированным Бостонским критериям v1.5, имели 16 из 89 пациентов с ЛГ в возрасте 55 и более лет с ЛГ. У всех этих пациентов ЦАА сочеталась с гЦМА (в свою очередь, диагноз гЦМА устанавливался при наличии в анамнезе диагноза артериальной гипертензии, клинических и нейровизуализационных признаков церебральной микроангиопатии и причинно-следственной взаимосвязи между ними при отсутствии соответствия проявлений заболевания Бостонским критериям). Пациенты с ЛГ на фоне сочетания ЦАА и гЦМА составили 1 подгруппу (8

мужчин и 8 женщин, медианный возраст составил 68,5 [67,0; 82,2] лет. Во вторую подгруппу вошли 16 пациентов с ЛГ на фоне изолированной гЦМА (9 мужчин и 7 женщин; медианный возраст 67,5 [63,0; 73,5] лет.

Пациенты с ЦАА статистически значимо чаще имели височную, затылочную, височно-затылочную локализацию ЛГ, чем пациенты с гЦМА (таблица 1). Этот факт представляется вполне закономерным, поскольку ранее уже было установлено, что для ЦАА более характерны внутримозговые кровоизлияния в затылочной и теменной долях. Некоторые авторы связывают это с тем, что затылочные сосуды имеют более толстую стенку и поэтому могут вместить значительно большее количество амилоида по сравнению с сосудами в других областях головного мозга.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика пациентов с ЛГ

Показатель	Общая группа пациентов, n=32	Подгруппа пациентов ЦАА (1), n=16	Подгруппа пациентов гЦМА(2), n=16	P
Возраст, лет – Ме [Q1; Q3]	68,0 [63,2; 74,0]	68,5 [67,0; 82,2]	67,5 [63,0; 73,5]	0,450
Женщины, n (%)	15 (46,9)	8 (50,0)	7 (43,8)	1,000
Мужчины, n (%)	17 (53,1)	8 (50,0)	9 (56,2)	
Лобная, теменная, лобно-теменная локализация, n (%)	20 (62,5)	8 (50,0)	12 (75,0)	0,144
Височная, затылочная, височно-затылочная локализация, n (%)	18 (56,3)	13 (81,3)	5 (31,3)	0,011
Клинически манифестные зрительные нарушения, n (%)	16 (50,0)	12 (75,0)	4 (25,0)	0,012
Нейропсихологические тесты				
Тест копирования куба (пациентов с нарушениями), n (%)	19 (59,4)	14 (87,5)	5 (31,2)	0,003
Тест Бенсона, баллы – Ме [Q1; Q3]	16 [14,0; 17,0]	14 [14,0; 15,8]	17 [16,0; 17,0]	<0,001

Продолжение Таблицы 1.

Показатель	Общая группа пациентов, n=32	Подгруппа пациентов ЦАА (1), n=16	Подгруппа пациентов гЦМА(2), n=16	P
Тест Бенсона через 10 мин, баллы – Ме [Q1; Q3]	8,5 [7,25; 12,5]	8,0 [6,0; 8,0]	12,5 [10,0; 14,0]	<0,001
МоСА, баллы – Ме [Q1; Q3]	18,0 [12,0; 20,0]	12,0 [10,0; 18,0]	20,0 [18,0; 24,3]	<0,001
Негеморрагические нейровизуализационные маркеры				
Расширенные периваскулярные пространства (ПВП) в полуовальном центре, n (%)	18 (56,3)	16 (100,0)	2 (12,5)	<0,001
Фронтально-окципитальный градиент (ФОГ) >0, n (%)	9 (28,1)	0 (0,0)	9 (56,3)	0,001

Наряду с этим, у пациентов 1 подгруппы по сравнению с пациентами 2 подгруппы статистически значимо чаще выявлялись зрительные нарушения в виде гемианопсии, метаморфопсий, зрительной агнозии, пространственной апраксии, а также имелись статистически значимые различия результатов выполнения заданий на копирование и рисование по памяти фигуры Бенсона и МоСА (см. таблицу 1). Такая высокая частота нарушений первичных зрительных функций и зрительно-пространственных нарушений объясняется преимущественным поражением задних отделов головного мозга при ЦАА (Su Y. и соавт., 2021).

В 1 подгруппе пациентов также чаще, чем во 2 подгруппе, выявлялось множественные визуализируемые (т.е. расширенные) ПВП в полуовальном центре (см. таблицу 1). В этой связи следует отметить, что ряд авторов указывает на неспецифичность расширения ПВП, которое может отмечаться при старении и АГ, а не только при ЦАА (Francis F. и соавт., 2019). Однако наши данные свидетельствуют о возможности использования этого показателя как нейровизуализационного индикатора ЦАА, что согласуется с мнением A.Charidimou и соавт. (2019).

Значения ФОГ в 1 подгруппе варьировали от 0 до -4, а во второй от 1 до 5 баллов. Эти результаты противоречат данным C.Phuach и соавт. (2022), не

обнаруживших превалирования ГБВ в задних отделах головного мозга при ЦАА, но согласуются с мнением А.Charidimou и соавт., (2016), считающих отрицательные значения ФОГ типичными для ЦАА, при которой поражение белого вещества преобладает в затылочных областях головного мозга и в перивентрикулярном белом веществе около задних рогов боковых желудочков (Phuach С. и соавт., 2022).

Далее в ходе работы был осуществлен анализ прогностической ценности тех клинических и негеморрагических нейровизуализационных показателей, которые продемонстрировали статистически значимые межгрупповые различия и, следовательно, могли служить потенциальными индикаторами ЦАА у пациентов с ЛГ. Для этого вся группа пациентов была разделена на обучающую и тестовую выборки. С использованием алгоритма логистической регрессии на обучающей выборке был построен бинарный классификатор, уравнение для которого выглядит следующим образом:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-0,23+0,51 \cdot X_1+0,64 \cdot X_2+0,15 \cdot X_3-0,5 \cdot X_4-0,43 \cdot X_5-X_6+0,79 \cdot X_7)}} \quad (1),$$

где P – вероятность наличия ЦАА у пациента, а X_{1-7} – значения предикторов модели (таблица 2).

Таблица 2 – Клинические и нейровизуализационные показатели, включенные в качестве предикторов в логистическую регрессионную модель прогнозирования ЦАА=1

Код	Расшифровка и формат внесения данных	Тип признака
X1	Височно-затылочная локализация: да – 1, нет – 0	Бинарный
X2	Зрительные нарушения: да – 1, нет – 0	Бинарный
X3	Тест копирования куба: да – 1, нет – 0	Бинарный
X4	Тест Бенсона, баллы	Количественный
X5	МоСА, баллы	Количественный
X6	Фронт-окципитальный градиент	Количественный
X7	Периваскулярные пространства, расширение – 1, нет расширения – 0	Бинарный

Решение о наличии ЦАА у пациента принималось при $p \geq 0,5$, а об отсутствии ЦАА — при $p < 0,5$. Точность модели составила 100 [84,3; 100]% для тестовой выборки, что свидетельствует об отличном качестве классификации.

Из данных таблицы 3 следует, что полученная модель, включающая выбранные нами клинические и нейровизуализационные показатели,

обеспечивает высокое качество персонифицированной диагностики вероятной ЦАА у пациента.

Таблица 3 – Метрики качества прогнозирования

№	Метрика	Значение метрики [ДИ _{95%}]
1	Точность	100 [84,3; 100]
2	Чувствительность	100 [84,3; 100]
3	Специфичность	100 [84,3; 100]
4	Прогностическая ценность положительного результата	100 [84,3; 100]
5	Прогностическая ценность отрицательного результата	100 [84,3; 100]
Примечание: ДИ – Доверительный интервал		

Для установления отличительных клинических и нейровизуализационных признаков вероятной ЦАА у пациентов с острыми лакунарными инсультами проанализированы результаты обследования 66 пациентов в возрасте 55 и более лет с острым супратенториальным лакунарным инсультом, которым в соответствии с критериями включения было проведено расширенное клиническое обследование и повторная МРТ головного мозга с применением импульсных последовательностей, обеспечивающих визуализацию железосодержащих парамагнитных продуктов распада гемоглобина крови. Действительно, в настоящее время появляется все больше публикаций о повышении риска ЛИ при ЦАА (Sharma R. и соавт., 2018, Gokcal E. и соавт., 2021, Zhang Q. и соавт., 2021). Развитие таких ЛИ у пациентов с данной патологией объясняют окклюзией артериол и капилляров, связанной с отложением в их стенках β -амилоида (Van den Brink H. и соавт., 2018). В то же время, возможность наличия ЦАА у пациентов с ЛИ и ее влияние на выраженность клинической симптоматики недооценивается. Данная проблема связана с тем, что хорошо известно, что самой частой причиной лакунарного инсульта служит гЦМА, поэтому у врачей нет настороженности в отношении того, что у этого же пациента также может иметься и ЦАА на догеморрагической стадии ее развития. Хотя собственно ЦАА не может служить причиной лакунарного инсульта (в связи с поражением при ЦАА корковых и лептоменингеальных артериол, а не перфорантных артерий, окклюзия которых приводит к ЛИ), но у пациентов с ЛИ может наблюдаться

ЦАА в качестве коморбидного заболевания, выявление которого имеет принципиальное значение для определения стратегии ведения пациентов.

Вероятная ЦАА согласно Бостонским критериям v1.5 была диагностирована нами у 10 из тех 66 пациентов с ЛИ, которые потенциально могли иметь эту патологию. ЦАА во всех указанных 10 случаях сочеталась с гЦМА (1 группа). Изолированная гЦМА как причина ЛИ отмечалась у 56 пациентов (2 группа).

Когнитивные нарушения в целом и регуляторная дисфункция в частности у пациентов 1 группы оказались более выраженными, чем у пациентов 2 группы (таблица 4). Полученные данные свидетельствуют о том, что ЦАА вносит самостоятельный вклад в процесс когнитивного снижения, усугубляя дефицит познавательных функций при гЦМА (Planton M. и соавт., 2017).

Таблица 4 – Клинические характеристики пациентов 1 и 2 групп с ЛИ

	1 группа (вероятная ЦАА в сочетании с гЦМА), N=10	2 группа (гЦМА), N=56	P
Возраст, лет, Me [Q ₁ ; Q ₃]	65,0 [59,0; 68,0]	68,5 [62,0; 74,0]	0,154
Женщины, n (%)	4 (40)	28 (50)	0,734
Двигательные нарушения, n (%)	6 (60)	29 (51,8)	0,739
Сенсорные нарушения, n (%)	4 (40)	29 (51,8)	0,733
Координаторные нарушения, n (%)	3 (30)	15 (26,8)	1,000
Показатель шкалы FAB, баллы, Me [Q ₁ ; Q ₃]	11,0 [10,0; 12,0]	15,0 [13,0; 16,0]	<0,001
Показатель шкалы MoCA, баллы, Me [Q ₁ ; Q ₃]	16,5 [16,0; 18,0]	24,0 [22,0; 26,0]	<0,001

Анализ данных МРТ головного мозга также не выявил статистически значимых различий в частоте встречаемости разной локализации острых ЛИ у пациентов 1 и 2 групп, $p=0,913$ (рисунок 2). Это может указывать на то, что происхождение этих инфарктов связано прежде всего с характерной для АГ окклюзией мелких глубоких пенетрирующих артерий, а не с ЦАА.



Рисунок 2 – Локализация острого лакунарного инфаркта по данным МРТ головного мозга у пациентов 1 и 2 групп

Доля пациентов с выраженным диффузным поражением глубинных отделов белого вещества головного мозга (по шкале Fazekas - 3) оказалась статистически значимо больше в 1 группе (у 9 из 10 или 90% пациентов), чем во 2 группе (6 из 56 или 10,7%), $p < 0,001$ (рисунок 3).

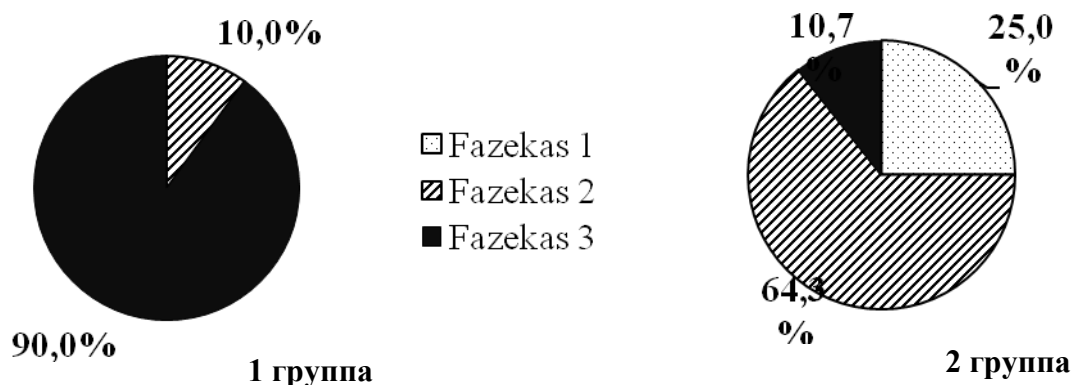


Рисунок 3 – Доли пациентов с разной степенью выраженности гиперинтенсивности белого вещества головного мозга по данным шкалы Fazekas в 1 и 2 группах пациентов

Анализ таблиц сопряженности степени изменения белого вещества головного мозга (по шкале Fazekas) и степени выраженности регуляторной дисфункции (по шкале FAB) в целом во всей группе обследованных пациентов (66 человек) указал на наличие статистически значимой связи между указанными показателями ($p = 0,01$).

Таким образом, пациенты с острым ЛИ, имеющие сочетание вероятной ЦАА и гЦМА, отличаются от пациентов с изолированной гЦМА более выраженными когнитивными нарушениями и ГБВ головного мозга по данным нейровизуализации. Данный факт предполагает независимое от АГ негативное влияние ЦАА на состояние глубинных отделов белого вещества головного мозга.

Актуальность решения четвертой задачи работы определялась тем, что прижизненная диагностика ЦАА сложна, поэтому большое значение придается исследованию информативности новых нейровизуализационных диагностических маркеров этой патологии. Одним из таких маркеров является ФОГ, определяемый арифметически по формуле путем сопоставления оценок ГБВ в передних и задних отделах головного мозга по данным МРТ.

В основной группе пациентов ФОГ $-2,0 [-3,5; -1,5]$. В контрольной группе диапазон ФОГ с медианой $1,0 [0,0; 2,0]$.

ФОГ в группе пациентов с ЦАА был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с гЦМА ($p < 0,001$). Полученные значения ФОГ свидетельствуют, что в основной группе пациентов доминировали изменения в затылочных долях, а в контрольной – в лобных долях.

Анализ таблиц сопряженности значений ФОГ и наличия ЦАА или гЦМА в группах обследования позволил рассчитать точность, чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) (таблица 5).

Таблица 5 – Метрики качества модели диагностики церебральных микроангиопатий

Метрика качества модели	Значение
Точность	87,1
Чувствительность	92,3
Специфичность	83,3
Прогностическая ценность положительного результата	80,0
Прогностическая ценность отрицательного результата	93,8

Из таблицы 5 следует, что ФОГ является надежным маркером ЦАА.

ROC-анализ (рисунок 4) также показал высокое качество дифференциальной диагностики ЦАА и гЦМА с помощью предиктора ФОГ. Площадь под ROC-кривой составила 0,859.

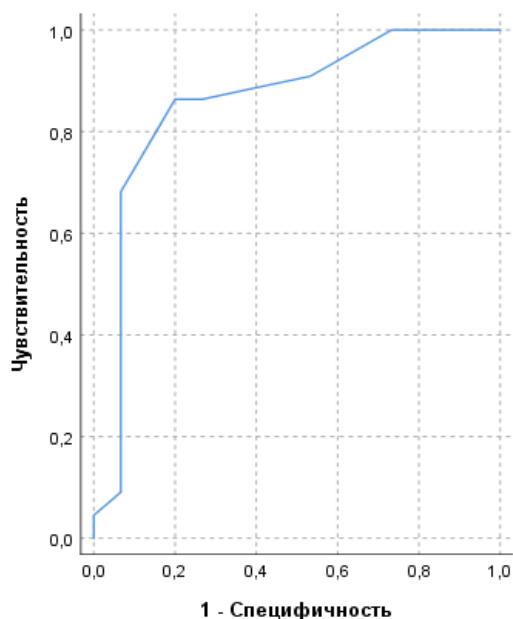


Рисунок 4 – ROC-кривая диагностики ЦАА в зависимости от показателя ФОГ

Примечание: ЦАА – церебральная амилоидная ангиопатия, ФОГ – фронто-окципитальный градиент

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости вероятной церебральной амилоидной ангиопатии у пациентов с острым нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием, выживших к 7 дню от начала заболевания, составила $6,1 \pm 1,4\%$, а из числа пациентов с лобарными гематомами 55 лет и старше — $18,0 \pm 4,1\%$.

2. Клиническими и негеморрагическими нейровизуализационными индикаторами вероятной церебральной амилоидной ангиопатии у пациентов с острыми нетравматическими лобарными гематомами служат зрительные и зрительно-пространственные нарушения (в 75% случаев) и расширенные периваскулярные пространства в полуовальных центрах в сочетании с отрицательным фронто-окципитальным градиентом (в 100% случаев, $p=0,001$).

3. Пациенты с острым лакунарным инсультом, имеющие сочетание вероятной церебральной амилоидной ангиопатии и гипертензивной церебральной микроангиопатии, отличаются от пациентов с изолированной гипертензивной церебральной микроангиопатией большей тяжестью когнитивных нарушений (MoCA $16,5 [16,0;18,0]$ vs $24,0 [22,0;26,0]$ баллов), а также большей выраженностью гиперинтенсивности белого вещества головного мозга. Доля пациентов с резко выраженной гиперинтенсивностью белого вещества (Fazekas 3) в группе пациентов с сочетанием вероятной ЦАА и гипертензивной церебральной микроангиопатией составила 90,0%, а в группе пациентов с одной лишь гипертензивной церебральной микроангиопатией — 10,7%, $p=0,001$.

4. Фронтально-окципитальный градиент в диагностике церебральной амилоидной ангиопатии у пациентов с лакунарными инсультами обладает высокой чувствительностью (92%) и специфичностью (83%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам, имеющим лобарные гематомы и поверхностные гематомы мозжечка, рекомендовано расширенное диагностическое обследование на предмет выявления ЦАА, как возможной причины геморрагического инсульта.

В случае высокого индекса подозрения на ЦАА показана ее верификация путем МРТ головного мозга с дополнительным применением импульсных последовательностей для визуализации железосодержащих парамагнитных продуктов распада гемоглобина крови (T2*-градиентное эхо либо SWI/SWAN).

В неврологическое обследование пациентов с лакунарным инсультом, имеющих по данным рутинной МРТ головного мозга негеморрагические маркеры ЦАА (расширенные периваскулярные пространства в полуовальном центре и отрицательный фронтально-окципитальный градиент) важно включить в исследование МРТ головного мозга с применением импульсных последовательностей для визуализации железосодержащих парамагнитных продуктов распада гемоглобина крови (T2*-градиентное эхо либо SWI/SWAN) для верификации ЦАА.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Семенова, Т.Н. Клинико-нейровизуализационные сопоставления ишемических лакунарных инсультов у больных с вероятной церебральной амилоидной ангиопатией и гипертензивной церебральной микроангиопатией / Т.Н. Семенова, О.А. Новосадова, В.Н. Григорьева // Практическая медицина. – 2019. – Т.17, №7 – С.100-106.

2. Новосадова, О.А. Церебральная амилоидная ангиопатия и гипертензивная церебральная микроангиопатия. Дифференциальный диагноз / О.А. Новосадова, В.Н. Григорьева // Неврологический вестник. – 2019. – Т.51, №2. – С.72-79.

3. Новосадова, О.А. Диагностика церебральной амилоидной ангиопатии: на пути к Бостонским критериям 2.0 / О.А. Новосадова, А.А. Кулеш, В.Н. Григорьева // **Российский неврологический журнал**. – 2020. – Т. 25, № 5. – С. 4-13.

4. Novosadova, O. Clinical and neuroimaging differences in lacunar ischemic stroke patients with cerebral amyloid angiopathy and hypertensive cerebral microangiopathy / O. Novosadova, T. Semenova, V. Grigoryeva // Abstracts of the

6th Congress of the European Academy of Neurology, European Journal of Neurology. – 2020. – Vol.27, №1. – P.811.

5. Новосадова, О.А. Церебральная амилоидная ангиопатия, коморбидная с фибрилляцией предсердий / О.А. Новосадова, Т.Н. Семенова, В.Н. Григорьева // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2021. – Т.121, №3-2. – С.46-52.

6. Novosadova, O. The frontal-occipital gradient as a neuroimaging biomarker of probable cerebral amyloid angiopathy / O. Novosadova, V. Grigoryeva, T. Semenova // Abstracts of the 8th Congress of the European Academy of Neurology, European Journal of Neurology. – 2022. – Vol.29, №1. – P.843.

7. Новосадова, О.А. Определение фронто-окципитального градиента в диагностике церебральной амилоидной ангиопатии у больных с полушарным инсультом / О.А. Новосадова, В.Н. Григорьева, А.П. Баврина // **Медицинский альманах**. – 2023. – Т.1, №74. – С.48-53.

8. Новосадова, О.А. Фронто-окципитальный градиент T2-гиперинтенсивностей белого вещества головного мозга как негеморрагический биомаркер церебральной амилоидной ангиопатии / О.А. Новосадова, В. Н. Григорьева // Неврология и соматика: коморбидный больной: сборник тезисов Приволжского межрегионального неврологического форума с международным участием. – 2023. – С.18-19.

9. Novosadova, O. Cerebral amyloid angiopathy, comorbid atrial fibrillation: management of patients with ischemic stroke. Case report / O. Novosadova // Abstracts of the 9th Congress of the European Academy of Neurology, European Journal of Neurology. – 2023. – Vol.30, №1. – P.758.

10. Новосадова, О.А. Клинико-нейровизуализационные особенности лобарных гематом у больных с вероятной церебральной амилоидной ангиопатией / О.А. Новосадова, В. Н. Григорьева, А.С. Самодуров // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Александра Алексеевича Шутова «Неврологические чтения в Перми». Пермь. – 2023. – С.170-178.

11. Клинические и негеморрагические нейровизуализационные индикаторы вероятной церебральной амилоидной ангиопатии как причины нетравматических лобарных гематом / О.А. Новосадова, В.Н. Григорьева, П.А. Астанин, М.А. [и др]. // **Пермский медицинский журнал**. – 2024. – Т.41, №3. – С.15-27.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
ВМК	внутричерепное кровоизлияние
ГБВ	гиперинтенсивность белого вещества
гЦМА	гипертензивная церебральная микроангиопатия
ДЭТ	диагностическая эффективность теста
КТ	компьютерная томография
ЛГ	лобарная гематома
ЛИ	лакунарный инфаркт
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ПВП	периваскулярные пространства
ПЗОТ	предсказательная значимость отрицательного результата
ПЦОР	прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР	прогностическая ценность положительного результата
РСЦ	региональный сосудистый центр
ФОГ	фронтально-затылочный градиент
ЦАА	церебральная амилоидная ангиопатия
ШКГ	шкала комы Глазго
AUC	area under curve
FAB	frontal assessment battery
MoCA	montreal cognitive assessment
NIHSS	national institutes of health stroke scale
ROC	receiver operating characteristic
SWAN	star weighted angiography
SWI	susceptibility weighted imaging