

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ ИМ. В. М. БЕХТЕРЕВА

На правах рукописи

СТУЛОВ
ИЛЬЯ КОНСТАНТИНОВИЧ

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ МОРФОМЕТРИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА С
ОЦЕНКОЙ СУБПОЛЕЙ ГИППОКАМПАЛЬНОЙ ФОРМАЦИИ В
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ
РАССТРОЙСТВ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Научная специальность 3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Ананьева Наталия Исаевна
кандидат медицинских наук, доцент
Залуцкая Наталья Михайловна

Санкт-Петербург

2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1. Умеренные когнитивные расстройства. Определение. Классификация	16
1.1.1. Болезнь Альцгеймера	19
1.1.2. Сосудистые когнитивные расстройства	23
1.2. Лучевая анатомия гиппокампальной формации	25
1.3. Методы лучевой диагностики умеренных когнитивных расстройств	30
1.4. МР-морфометрия гиппокампальной формации в диагностике умеренных когнитивных расстройств различного генеза	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов.....	47
2.2. Клинико-неврологическое обследование	51
2.3. Нейропсихологические методы обследования пациентов	51
2.4. Лабораторные методы исследования.....	52
2.5. Методы нейровизуализации.....	53
2.5.1. Методика проведения магнитно-резонансной томографии головного мозга.....	53
2.5.2. Постпроцессорная обработка полученных изображений.....	55
2.6. Методы статистической обработки	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
3.1. Результаты клинико-неврологического и нейропсихологического обследования пациентов	59
3.2. Результаты традиционной магнитно-резонансной томографии головного мозга.....	63

3.3. Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга	67
3.3.1. Результаты магнитно-резонансной морфометрии очаговых изменений головного мозга	67
3.3.2. Результаты магнитно-резонансной морфометрии анатомических структур головного мозга.....	70
3.3.3. Результаты магнитно-резонансной морфометрии гиппокампальной формации пациентов с амнестическими умеренными когнитивными расстройствами	73
3.3.4. Результаты магнитно-резонансной морфометрии гиппокампальной формации пациентов с подкорковыми сосудистыми умеренными когнитивными расстройствами.....	77
3.3.5. Сравнение количественных показателей гиппокампальной формации пациентов с умеренными когнитивными расстройствами различного генеза	79
3.3.6. Оценка взаимосвязей объема субполей гиппокампальной формации с объемом гипоинтенсивных очагов в веществе головного мозга	82
3.3.7. Оценка взаимосвязи показателей визуальных рейтинговых шкал медиальной височной атрофии и атрофии энторинальной коры с объемными показателями гиппокампальной формации и энторинальной коры	83
3.3.8. Оценка взаимосвязей объема гипоинтенсивных очагов в веществе головного мозга с показателями нейропсихологического обследования	84
3.3.9. Оценка взаимосвязей объема субполей гиппокампальной формации с показателями нейропсихологического обследования	85
3.4. Бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ в дифференциальной диагностике умеренных когнитивных расстройств различного генеза	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	107
ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	113

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Когнитивные расстройства – являются глобальной медицинской и социально-экономической проблемой с высокой распространенностью в популяции и быстрым ростом заболеваемости, что обусловлено увеличением численности и продолжительности жизни населения. Во всем мире около 55 миллионов человек страдают деменцией, и, по прогнозам, к 2030 году это число увеличится до 78 миллионов (Gauthier S. et al., 2021). Однако до 75% людей с деменцией во всем мире не имеют установленного диагноза.

Этиологическими факторами когнитивных расстройств могут быть нейродегенеративные и цереброваскулярные заболевания, токсические и метаболические энцефалопатии, травмы, нейроинфекции и другие. Наиболее частой причиной когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста является болезнь Альцгеймера (БА) и цереброваскулярные заболевания, а также их сочетание. В зависимости от выраженности когнитивных нарушений принято выделять дементные и додементные когнитивные расстройства (субъективные, легкие и умеренные) (Коберская Н. Н. и соавт., 2022).

В настоящее время особенно актуальным является изучение нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний на додементной стадии, что связано с постоянным улучшением современной терапии и поиском новых препаратов (Емелин А. Ю., 2020; Гришина Д. А., Локшина А. Б., 2021; Захаров В. В. и соавт., 2022).

Умеренные когнитивные расстройства (УКР) – это синдром, характеризующийся снижением интеллектуальных функций, выходящих за рамки естественной возрастной нормы, но не достигающих стадии деменции (Petersen R. C. et al., 2018; Левин О. С., Чимагомедова А. Ш., 2022). Распространенность синдрома УКР у пожилых лиц увеличивается с возрастом: так в возрастной группе 60–64 года она составляет 6,7%, а в группе 80–84 лет - 25,2% (Petersen R.

C. et al., 2018). Риск развития деменции среди пациентов с УКР составляет до 10-15% в год (Behrman S. et al., 2017).

По данным Альцгеймеровской Ассоциации, на БА приходится примерно 60–80% случаев деменции (Alzheimer's Association, 2018). Амнестический тип умеренных когнитивных расстройств (аУКР) рассматривается как продромальная стадия БА и характеризуется преимущественно нарушением эпизодической памяти (De Simone M.S. et al., 2019; Локшина А. Б. и соавт., 2021; Коберская Н. Н. и соавт., 2022). Нейродегенерация при БА обусловлена внеклеточным отложением β -амилоида (А β) в виде сенильных бляшек и внутриклеточным накоплением нейрофибриллярных клубков (НФК) в различных отделах головного мозга, что вызывает повреждение и гибель нейронов и сопровождается атрофическими изменениями (Rao Y. L. et al., 2022).

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) занимают второе место по распространенности когнитивного снижения после БА и имеют несколько патогенетических вариантов. Подкорковый вариант СКР является наиболее распространенным и связан с церебральной болезнью мелких сосудов (ЦБМС) (Боголепова А. Н. и соавт., 2021). Учитывая стремления к диагностике когнитивных расстройств на додементной стадии, в зарубежной литературе появился термин «subcortical vascular mild cognitive impairment» (svMCI), что дословно переводится «подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства» (псУКР) и рассматривается как продромальная стадия подкорковой сосудистой деменции (Qiu Y. et al., 2021).

Одной из ключевых структур, наиболее подверженной нейродегенеративному процессу при БА, является гиппокампальная формация (ГФ) (Zhao K. et al., 2020; Park H. Y. et al., 2022). Особенностью ГФ является наличие нескольких анатомически и функционально различных субполей: собственно гиппокампа или аммонова рога (CA1-4), зубчатой извилины, субикулярного комплекса. Так же некоторые авторы относят к ГФ энторинальную кору из-за ее близкого расположения и наличия важных функциональных связей с гиппокампом (van Staaldin E. K., 2022).

Данные последних исследований показывают, что атрофические изменения ГФ при БА происходят неравномерно, с преимущественным поражением определенных субполей на самых ранних стадиях заболевания и затрагивают остальные субполя по мере прогрессирования (Zeng Q. et al., 2021). Однако в большинстве исследований ГФ рассматривается как единая структура, без деления ее на субполя. Соответственно, выявление атрофических изменений конкретных субполей ГФ может улучшить диагностику БА на ранних стадиях.

Важно отметить, что атрофические изменения ГФ описаны и при СКР на фоне ЦБМС, но в доступной литературе имеются единичные работы. Тем не менее, в некоторых исследованиях обнаружена избирательная уязвимость определенных субполей ГФ к ишемическому и гипоксическому повреждению на додементных стадиях СКР, в том числе, при псУКР (Li X. et al., 2016; Wong F. C. et al., 2021; Gulyaeva N. V., 2021).

Таким образом, является актуальным изучить особенности атрофических изменений субполей ГФ при УКР различного генеза, что позволит улучшить дифференциальную диагностику у этой категории пациентов, назначить своевременное лечение и модифицировать факторы риска.

Степень разработанности темы

В последнее время наблюдается стремительное развитие нейронаук, связанное с революционными достижениями медицины и технологий, в том числе, нейровизуализации. Одним из наиболее информативных и перспективных методов изучения структуры и функции головного мозга является магнитно-резонансная томография (МРТ) (Труфанов А. Г. и соавт., 2018; Левашкина И. М., Серебрякова С. В., 2016; Т. Н. Трофимова, А. Д. Халиков, М. Д. Семенова, 2017; Ананьева Н. И. и соавт., 2019: 6; Поздняков А.В. и соавт., 2020; Камышанская И.Г. и соавт., 2021;).

Современной методикой МРТ, позволяющей прижизненно количественно оценить структуры головного мозга, является воксель-базируемая морфометрия (VBM – voxel-based morphometry), основанная на высокой контрастности изображений между серым и белым веществом головного мозга и

цереброспинальной жидкостью. Количественные данные о толщине различных регионов коры и объеме структур головного мозга имеют актуальное значение, как в понимании вариантов возрастной нормы, так и для уточнения патологических изменений головного мозга, особенно на ранних стадиях заболевания (Незнанов Н. Г. и соавт., 2018; Ананьева Н. И. и соавт., 2022).

В мировой литературе широко обсуждается вопрос о заинтересованности структур лимбической системы, в том числе ГФ, при БА и ряде других нейродегенеративных и психических заболеваний (Ананьева Н. И. и соавт., 2019: 5, 7; Черенкова С. Э. и соавт., 2020; Яхно Н. Н. и соавт., 2020.; Zeng Q. et al., 2021; Sun Y. et al., 2023). Однако в ряде исследований получены данные о чувствительности ГФ и к ишемическим изменениям, что определялось у пациентов с подкорковой сосудистой деменцией (Du A. T. et al., 2002; Van de Pol L. et al., 2011; Kim G. H. et al., 2015) и с псУКР (Li X. et al., 2016; Wong F. C. C. et al., 2021).

Особенно актуальной задачей в настоящее время является изучение нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний на додементной стадии. Тем не менее, исследования посвященные оценке ГФ в диагностике УКР малочисленны и противоречивы. В большинстве работ ГФ рассматривается как единая структура, либо исследования проведены на выраженных стадиях заболевания (Гридин В. Н. и соавт., 2017; Яхно Н. Н. и соавт. 2019).

Благодаря значительным достижениям в области методов получения данных МРТ с высоким разрешением и специальных компьютеризированных методов анализа появились новые возможности для изучения конкретных субполей ГФ. Однако на текущий момент, специфическая уязвимость субполей ГФ для нейродегенеративного и сосудистого процессов остается малоизученной. Не определены взаимосвязи между атрофическими изменениями субполей ГФ и показателями нейропсихологического обследования.

Таким образом, на сегодняшний день в доступной литературе имеются единичные публикации, посвященные МР-морфометрии субполей ГФ при УКР, которые иногда носят противоречивый характер. Отсутствуют актуальные данные

о специфических изменениях субполей ГФ в дифференциальной диагностике УКР различного генеза.

Цель исследования

Разработать магнитно-резонансную семиотику структурных изменений головного мозга, в том числе субполей гиппокампальной формации, для усовершенствования дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств различного генеза.

Задачи исследования

1. Оптимизировать протокол структурной МРТ головного мозга при обследовании пациентов с УКР различного генеза.
2. Изучить регионарные изменения субполей гиппокампальной формации у пациентов с УКР в сравнении с физиологическим возрастным старением с помощью МР-морфометрии.
3. Уточнить МР-семиотику атрофических изменений субполей гиппокампальной формации при аУКР и псУКР.
4. Провести сопоставления между нейровизуализационными и нейропсихологическими данными у пациентов с УКР различного генеза
5. Разработать модель дифференциальной диагностики УКР различного генеза с использованием данных МР-морфометрии и метода бинарной логистической регрессии.

Научная новизна исследования

Впервые с помощью МР-морфометрии головного мозга с применением программного обеспечения FreeSurfer 6.0 был выполнен волюметрический анализ субполей ГФ у пациентов с УКР различного генеза и при физиологическом старении.

Разработан протокол МРТ, позволяющий улучшить диагностику патологических изменений головного мозга у пациентов с УКР.

Установлены регионарные различия атрофических изменений при УКР нейродегенеративного и сосудистого генеза. Определены локализации статистически значимых структурных изменений головного мозга при аУКР и

псУКР, в том числе субполей ГФ. Показано, что атрофические изменения при УКР различного генеза происходят неравномерно, с преимущественным снижением объемов определенных субполей ГФ.

Впервые проведена оценка взаимосвязи объемов субполей ГФ с показателями нейропсихологического обследования у пациентов с УКР различного генеза. Данные исследования показали влияние атрофических изменений определенных субполей ГФ на снижение показателей вербальной ассоциативной и зрительной памяти.

Предложена модель дифференциальной диагностики, основанная на методе бинарной логистической регрессии с использованием данных МР-морфометрии, позволяющая отличать пациентов с аУКР от пациентов с псУКР с высокой чувствительностью и специфичностью.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы способствуют решению ряда актуальных в настоящее время клинических задач. В частности, полученные фундаментальные знания о характере повреждения определенных мозговых структур у пациентов с УКР различного генеза и взаимосвязях данных изменений с нарушениями различных видов памяти, позволили повысить точность ранней дифференциальной диагностики нейродегенеративного и сосудистого процессов.

Определены новые нейровизуализационные биомаркеры при БА и СКР на ранней стадии, заключающиеся в определенных закономерностях атрофических изменений субполей ГФ, что дает возможность в будущем применять полученные результаты в диагностике и контроле лечения.

Уточнены взаимосвязи очагового поражения головного мозга у пациентов с синдромом УКР и при физиологическом старении с атрофическими изменениями субполей ГФ и нарушениями показателей когнитивных функций. Эти данные демонстрируют синергическое взаимодействие нейродегенеративного и сосудистого процессов в развитии когнитивных расстройств.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы в клинической практике врачами-рентгенологами, неврологами, психиатрами,

нейропсихологами, что позволит улучшить диагностику и оптимизировать терапию пациентов на ранних стадиях заболевания.

Методология и методы исследования

Методология исследования основывается на результатах клиничко-неврологической, нейропсихологической и нейровизуализационной диагностики умеренных когнитивных нарушений различного генеза, описанных в отечественной и зарубежной литературе.

Объектом исследования являлись пациенты с амнестическими умеренными когнитивными расстройствами и подкорковыми сосудистыми умеренными когнитивными расстройствами, а также условно здоровые лица соответствующие по возрасту, полу и образованию.

Предмет исследования – постпроцессинговая обработка МР-данных на программном обеспечении FreeSurfer 6.0 с последующим анализом количественных изменений коры, белого вещества, различных структур головного мозга, включая ГФ и ее субполя.

Исследование является кросс-секционным по типу «случай-контроль» выполнено согласно принципам доказательной медицины и клиничко-диагностических методов исследования и обработки научных данных. В работе использовались методы сбора, обработки и анализа данных, отвечающие требованиям к научно-исследовательской работе.

Исследование проводилось в четыре этапа по следующей схеме:

1. этап: анализ данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной теме исследования
2. этап:
 - получение письменного информированного согласия от всех участников
 - выполнение клиничко-неврологического, нейропсихологического и лабораторного обследований
 - проведение МРТ головного мозга с использованием стандартных последовательностей (T1-, T2-взвешенных изображений (ВИ), FLAIR, T2* и DWI)

дополненное прицельным исследованием медиобазальных отделов височных долей для визуальной оценки изменений головного мозга

– выполнение МРТ головного мозга с использованием импульсной последовательности T1 градиентного эхо с изотропным вокселем и толщиной 1 мм (3D-MPRAGE) для проведения морфометрии.

3. этап: проведение постпроцессинговой обработки с использованием специализированного программного обеспечения FreeSurfer 6.0. с дополнительной сегментацией субполей ГФ

4. этап:

– проведение статистической обработки полученных данных
– разработка модели дифференциальной диагностики УКР различного генеза

Положения, выносимые на защиту

1. Выполнение МРТ с последующей постпроцессинговой обработкой данных с использованием программного обеспечения FreeSurfer 6.0 позволяет провести объективную количественную оценку изменений различных регионов коры и структур головного мозга, в том числе субполей гиппокампальной формации, у пациентов с синдромом умеренных когнитивных расстройств различного генеза.

2. Пациенты с умеренными когнитивными расстройствами имеют характерные паттерны атрофических изменений гиппокампальной формации, соответствующих этиологии процесса, определение которых позволяет повысить точность дифференциальной диагностики и отличить выявленные изменения от физиологического старения.

3. Субполя гиппокампальной формации отвечают за формирование различных видов памяти, что доказывается результатами нейропсихологического тестирования и спецификой атрофических изменений.

4. Применение алгоритмов машинного обучения для анализа данных МР-морфометрии позволяет обнаруживать биомаркеры нейронального повреждения и использовать их для разработки моделей дифференциальной

диагностики умеренных когнитивных расстройств различного генеза.

Основные научные результаты

Результаты проведенного исследования показали, что существуют определенные закономерности атрофических изменений субполей ГФ при УКР нейродегенеративного и сосудистого генеза, представленное в статьях (Стулов И. К. и соавт., 2022: 55; Stulov I.K.. et al., 2023). В данных статьях концепция и план исследования, анализ результатов принадлежат Стулову И. К., соавторам – клиническое обследование и нейропсихологическое тестирование пациентов, а также обзор литературных источников. На основании полученных при МР-морфометрии данных и бинарной логистической регрессии разработана модель дифференциальной диагностики аУКР от псУКР, описанная в статье (Стулов И. К. и соавт., 2023: 51). Общая постановка задачи, выбор методов решения, обработка результатов, при построении модели дифференциальной диагностики, принадлежат Стулову И. К., консультирование при математическом анализе – Вуксу А. Я., остальным соавторам – подготовка рукописи и обзор литературных источников. Выявлены корреляционные связи выраженности когнитивных нарушений с очаговыми изменениями головного мозга, а также связи нарушения показателей различных видов памяти с атрофическими изменениями субполей ГФ, описанные в работах (Стулов И. К. и соавт., 2023: 53; Стулов И.К. и соавт., 2023: 54). В данных работах концепция и план исследования, обзор литературных источников и анализ результатов принадлежат Стулову И. К., соавторам – клиническое обследование и нейропсихологическое тестирование пациентов, анализ результатов, а также подготовка рукописи.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Цель, задачи и содержание диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.25. – «Лучевая диагностика».

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность и обоснованность результатов проведенного исследования оценивается достаточной и репрезентативной выборкой (n=90), комплексного клиничко-неврологического и нейропсихологического обследования, применением

современных методов медицинской нейровизуализации, постпроцессинговой обработкой полученных данных с применением современного программного обеспечения (FreeSurfer 6.0) и корректным применением современных математико-статистических методов обработки данных.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: научно-практических конференциях (Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению 2021, Поленовские чтения 2022, Актуальные вопросы фармакотерапии и психотерапии психических расстройств 2022), международных конгрессах (Невский радиологический форум 2019, 2022, 2023), всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности 2017), конференциях с международным участием (Болезни мозга: инновационные подходы к диагностике и лечению 2022, Давиденковские чтения 2017), всероссийских конгрессах с международным участием (Нейропсихиатрия в трансдисциплинарном пространстве: от фундаментальных исследований к клинической практике 2023, Давиденковские чтения 2023).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» (от 02.11.2023 г., протокол №6).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 2 публикации в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus. Получено свидетельство на базу данных для ЭВМ «Магнитно-резонансная морфометрия головного мозга с оценкой гиппокампальной формации при умеренных когнитивных расстройствах различного генеза» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621026 от 29.03.2023). Опубликованы методические рекомендации «Выявление нейровизуализационных биомаркеров на ранней стадии болезни Альцгеймера».

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в практику работы кабинета магнитно-резонансной томографии рентгеновского отделения, а также отделения нейровизуализационных исследований ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева».

Личный вклад автора

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научными руководителями на основе многолетних целенаправленных исследований.

Клинические критерии отбора пациентов разработаны совместно с врачом психиатром и нейропсихологом.

Автор самостоятельно сформулировал и обосновал актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Лично автором была создана электронная база данных пациентов.

Диссертант лично провел МРТ головного мозга 90 пациентам, с последующей постобработкой изображений с использованием программного обеспечения FreeSurfer 6.0. Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ полученных данных и написание диссертации – 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с характеристиками обследованных пациентов и методов исследования, главы с результатами исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 62 отечественных и 244 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 21 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Умеренные когнитивные расстройства. Определение. Классификация

В настоящее время в мире широко используется термин «mild cognitive impairment» для описания нарушений когнитивных функций, выходящих за рамки возрастной нормы, но не достигающих стадии деменции. В русскоязычной литературе наиболее часто используется термин «синдром умеренных когнитивных расстройств» (Захаров В. В., Яхно Н. Н., 2004; Локшина А. Б., 2020; Левин О. С., Чимагомедова А. Ш., 2022; Коберская Н. Н. и соавт., 2022).

Распространенность синдрома УКР сильно варьирует в разных странах мира и составляет по данным различных исследований: от 3% до 42% (Ward A. et al., 2012; Sachdev P. S. et al., 2015). Такой широкий диапазон, вероятно, обусловлен использованием разных критериев для диагностики УКР и обследуемой популяции. В метаанализе Американской академии неврологии распространенность УКР у лиц пожилого и старческого возраста составляла 6,7% в возрасте 60–64 лет и 25,2% в возрасте 80–84 лет (Petersen R.C. et al., 2018).

В большинстве исследований сообщается, что скорость прогрессирования от УКР до деменции составляет 20-40% случаев в год, а еще около 20% возвращаются к нормальному состоянию, что может быть обусловлено различной этиологией когнитивных нарушений (Koeppell T. D., Monsell S. E., 2012; Roberts R., Knopman D. S., 2013).

В нашей стране частота встречаемости синдрома УКР и особенности его прогрессирования изучены недостаточно. Тем не менее, наибольшее значение в развитии синдрома УКР придается цереброваскулярной патологии (Литвиненко И. В. и соавт., 2019; Локшина А. Б. и соавт., 2021).

УКР представляют собой гетерогенную группу состояний, возникающих при различных неврологических, соматических и психических заболеваниях.

Основными причинами УКР в старшем возрасте являются различные нейродегенеративные заболевания (в первую очередь БА), цереброваскулярные заболевания, дисметаболические нарушения и их сочетания (Боголепова А. Н. и соавт., 2021). Также причинами УКР могут быть нейроинфекции, аутоиммунные заболевания, черепно-мозговые травмы, ликвородинамические нарушения и др.

В 1999 году R.C. Petersen и соавторы впервые предложили критерии для УКР на основании клинических и нейропсихологических данных (Petersen R. C. et al., 1999). На тот момент авторы рассматривали УКР как промежуточный этап между нормальным старением и клинически вероятной БА. Однако так как обязательным условием считалось снижение памяти, а нарушения других когнитивных функций и социальная адаптация не оценивались, то данные критерии подвергались критике со стороны других исследователей.

В 2004 году критерии были модифицированы с выделением четырех основных клинических варианта УКР: амнестический монофункциональный, амнестический полифункциональный, неамнестический полифункциональный и неамнестический монофункциональный (Petersen R. C., 2004). Монофункциональный и полифункциональный амнестические типы УКР характеризуются нарушением памяти и преимущественно трансформируются в деменцию при БА. Полифункциональный неамнестический тип характеризуется нарушением нескольких когнитивных функций при относительной сохранности памяти, что обычно встречается при цереброваскулярном поражении, деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона и др. Монофункциональный неамнестический тип характеризуется нарушением одной когнитивной функции (кроме памяти), что чаще определяется при кортико-базальной дегенерации, задней корковой атрофии и др.

В нашей стране Левиным О.С. была предложена комплексная этиологическая классификация УКР с учетом нейропсихологического профиля согласно, которой выделяют четыре типа нарушений (Левин О. С., 2010; Левин О. С., 2012; Васенина Е. Е. и соавт., 2018):

1. Амнестический тип с характерным дефектом эпизодической памяти, связанным с нарушением запоминания (дефектом воспроизведения, опосредованного запоминания и узнавания). Данный тип УКР, преимущественно, трансформируется в БА.

2. Дизрегуляторный тип УКР характеризуется преимущественным нарушением регуляторных функций и связан с дисфункцией лобных долей. При этом типе УКР дисфункция лобных долей может быть обусловлена первичными патологическими изменениями лобной коры либо является вторичной по отношению к изменениям глубинных структур (подкорково-лобный синдром), что приводит к нарушениям функциональных связей подкорковых структур с префронтальной корой. У пациентов отмечаются трудности в выполнении задач, связанных с планированием, сложным поэтапным действием, мышлением. Данный тип УКР наиболее характерен для дисциркуляторной энцефалопатии.

3. Смешанный комбинированный тип УКР характеризуется сочетанием амнестического синдрома гиппокампаляного типа с нарушением регуляторных или других когнитивных функций. Данный тип может прогрессировать как в деменцию при БА, так и в деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию и др.

4. Монофункциональный тип УКР – вариант УКР, при котором определяется диспропорционально грубое снижение в одном из других когнитивных доменов (чаще зрительно-пространственных или речевых), при этом память часто остается интактной. Данный тип УКР наиболее часто приводит к развитию деменции с тельцами Леви в случае зрительно-пространственных нарушений, а также к первично-прогрессирующей афазии при серьезных речевых нарушениях.

Таким образом, синдром УКР характеризуется этиопатогенетической и клинической гетерогенностью, и в большинстве случаев представляют собой продромальную стадию БА и сосудистой деменции.

1.1.1. Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным началом в пожилом или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших мозговых функций, приводящих к деменции с формированием характерного комплекса нейropатологических, нейровизуализационных и биохимических признаков. БА является причиной до 60–80% всех случаев деменции (Alzheimer's Association, 2018).

Впервые БА была описана немецким психиатром Алоисом Альцгеймером, который в 1907 году опубликовал историю болезни Августы Д. и типичные патоморфологические признаки БА (Alzheimer A., 1907).

Выделяют наследственную (семейную) и спорадическую формы БА. Согласно международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) в зависимости от появления симптомов выделяют БА с ранним началом (до 65 лет) и поздним началом (после 65 лет).

Факторы риска развития БА можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые (Dubois V. et al., 2016). Наиболее сильным фактором риска развития БА является пожилой и старческий возраст. Отмечается, что в группе лиц старше 65 лет количество больных удваивается каждые пять лет (Kukull W. A. et al., 2002). К немодифицируемым факторам риска помимо возраста относят семейный анамнез БА (особенно при ранней форме); и носительство генетических полиморфизмов, наиболее изученным из которых является наличие аллеля АПОЕ 4, а также более 20 других (CLU, ABCA7, SORL1, TREM2 и др.) (Lambert J. C. et al., 2013; Giri M., Zhang M., Lü Y., 2016; Guan M. et al., 2023).

Для БА с ранним началом главным фактором риска является семейный анамнез. Наследственные формы имеют аутоcомно-доминантный характер передачи и составляют до 5-10% от общего количества пациентов с БА. Мутации, обнаруживаемые при этом в генах, кодируют белки пресенилин-1 (PS1, хромосома 14), пресенилин-2 (PS2, хромосома 1) и амилоидный белок-

предшественник (APP, хромосома 21) (Tang Y. P., Gershon E. S., 2003; Tanzi R. E., 2012).

По статистике 40–50% БА с ранним началом и до 80% БА с поздним началом связаны с носительством аллеля гена аполипопротеина E (АПОЕ4) (Fan L. et al., 2020). Наличие одного или двух копий аллелей АПОЕ4 увеличивают риск развития БА до 3 и 12 раз соответственно (Малашенкова И. К., 2018; Ryu J. C. et al., 2019).

Изучены многочисленные модифицируемые факторы риска: низкий уровень образования, гиподинамия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, алкоголь, травмы головы, эпилепсия, депрессия, загрязнение окружающей среды и др. (Deckers K. et al., 2015; Li X. et al., 2015; Morris M. C. et al., 2015; Edwards III G. A. et al., 2017, 2019; Vetreno R. P., Crews F. T., 2018).

Одна из наиболее популярных гипотез развития БА является «гипотеза амилоидного каскада» (Hardy J., Allsop D., 1991). Согласно этой гипотезе ключевым звеном для запуска каскада нейродегенеративного процесса является нарушение метаболизма белка-предшественника амилоида (APP – англ.). APP представляет собой трансмембранный белок 1 типа, связанный с развитием нейронов и аксональным транспортом. В норме α -секретаза расщепляет около 90% APP с формированием полипептидов, которые не являются патогенными. При генетически обусловленной БА происходит расщепление APP ферментом β -секретазой а затем γ -секретазой с образованием патологической изоформы А β -42 (Лобзин В. Ю., Колмакова К. А., Емелин А. Ю., 2018). Накопление А β -42 в головном мозге приводит к образованию амилоидных фибрилл, которые в свою очередь формируют сенильные бляшки, что вызывает нейротоксичность и индукцию тау-патологии, тем самым приводя к гибели нейронов и нейродегенерации (Kametani F., Hasegawa M., 2018). В настоящее время известно, что более токсичными, чем сенильные бляшки, являются растворимые олигомеры амилоидного белка, которые запускают целый каскад повреждающих механизмов, включающий нейровоспалительный процесс, окислительный стресс, эксайтотоксичность (Ferreira S. T., Klein W. L., 2011; Hölttä M. et al., 2013).

Другая распространенная гипотеза связана с гиперфосфорилированием тау-белка (Wischik C. M. et al., 1988). Тау-белок в основном выявляется в аксонах нейронов головного мозга, его функциями является сборка и стабилизация микротрубочек, обеспечение цитоплазматической транспортной функции. При гиперфосфорилировании тау-белок переходит в патологическое состояние с нарушением стабилизации микротрубочек и формированием нитевидных структур — нейрофибриллярных клубков, что приводит к обширным повреждениям клетки и ее гибели. Патология тау-белка также наблюдаются при других нейродегенеративных заболеваниях, таких как лобно-височная долевая дегенерация и паркинсонизм, связанный с хромосомой 17 (FTDP-17), прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация и др.

Тем не менее, несмотря на значительные успехи в изучении патофизиологии БА, не удалось разработать эффективный препарат, нацеленный на Аβ-42 и тау-белок. Поэтому в настоящее время активно рассматриваются и другие факторы патогенеза, такие как сосудистая дисфункция (Govindrani K. et al., 2020), окислительный стресс (Cheignon C. et al., 2018), нейровоспаление (Heneka M. T. et al., 2015) и даже кишечная микробиота (Cryan J. F. et al., 2020).

Критерии клинического диагноза БА были установлены Национальным институтом неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (NINCDS) и рабочей группой Ассоциации болезни Альцгеймера и связанных с ними заболеваний (ADRDA) в 1984 году (McKhann G. et al., 1984). Однако данные критерии позволяли выполнять диагностику БА только на стадии выраженных когнитивных нарушений, достигающих уровня деменции.

В 2011г. рабочей группой Национального института старения и Альцгеймеровской ассоциации (англ. – The National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association – NIA-AA) критерии БА были пересмотрены с выделением трех стадий заболевания (Jack Jr C.R. et al., 2011):

1. Доклиническая БА - при отсутствии клинических проявлений выявляются биомаркеры БА по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (накопление Аβ и/или нейродегенерация) и определяются аномальные

белки (Аβ, фосфорилированный и общий тау-протеин) в спинномозговой жидкости.

2. Додементная БА (стадия УКР с нейровизуализационными признаками БА – продромальная БА)

3. Деменция при БА: легкая, умеренная и тяжелая, определяемая по результатам обследований и тяжести социально-бытовой дезадаптации пациента

Для аУКР как продромальной стадии БА, предложены следующие критерии (Petersen R. C., 2004; Winblad B. et al., 2004; Jack Jr C. R. et al., 2011; Albert M. S. et al., 2011):

1. Жалобы на ухудшение памяти со стороны самого пациента, либо отмеченные близкими людьми или врачом;

2. Указание со стороны самого пациента или близких людей на снижение в течение последнего года его когнитивных функций по сравнению с предшествующим уровнем;

3. Выявляемые при клиническом (нейropsychологическом) исследовании нарушения когнитивных функций;

4. Отсутствие влияния когнитивного дефицита на повседневную деятельность (допускаются лишь легкие проблемы при выполнении сложных задач);

5. Отсутствие деменции.

Для оценки снижения памяти при данном типе УКР предложено несколько neuropsychологических тестов, в том числе, субтест «Логическая память» шкалы памяти Векслера (Wechsler D., 1987; Albert M. S. et al., 2013). Наиболее часто для диагностики аУКР используют пороговую оценку 1,5 стандартных отклонения ниже возрастной нормы (Petersen R. C. et al., 1999; Petersen R. C., Morris J. C., 2005).

В соответствии с международными диагностическими рекомендациями NIA-AA, DSM-5 (диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания), МКБ-10 для постановки прижизненного диагноза БА в настоящее время используются совокупные данные анамнеза, клинического,

нейропсихологического и нейровизуализационного (КТ, МРТ, ПЭТ) обследований.

В 2018 г. NIA-AA обновила и детализировала свою классификацию биомаркеров по системе «Амилоид / Тау-протеин / Нейродегенерация» (англ. – Amyloid/Tau/Neurodegeneration – A/T/N) (Jack Jr C. R. et al., 2018). В связи со стремительным развитием нейровизуализации большой интерес представляет МРТ с морфометрией, позволяющая выявлять атрофические изменения на ранних стадиях БА, отражающие процесс нейродегенерации (Ананьева Н. И. и соавт., 2018).

Таким образом, является актуальным определить биомаркер, который будет наиболее точно отражать прогрессирование от доклинической к клинической стадии БА, а также улучшит дифференциальную диагностику с когнитивными нарушениями другого генеза (Sperling R. A. et al., 2011).

1.1.2. Сосудистые когнитивные расстройства

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) представлены всем спектром сосудистых изменений головного мозга, приводящим к когнитивным нарушениям любой степени тяжести, начиная от субъективного когнитивного снижения до деменции (Т O'Brien J. et al., 2003).

СКР занимает второе место по частоте встречаемости после БА и составляет от 15% до 20% случаев деменции в Северной Америке и Европе (Rizzi L., Rosset I., Roriz-Cruz M., 2014) и примерно 30% в Азии (Chan K. Y. et al., 2013).

Основные факторы риска СКР включают возраст, семейный анамнез, низкий уровень образования, артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение, курение, нарушения сердечного ритма, гиперхолестеринемию, гипергомоцистеинемию и др. (Lin Q. et al., 2017; Van Der Flier W. M. et al., 2018; Гришина Д. А., Локшина А. Б., 2021). Реже СКР развиваются в результате поражения церебральных сосудов при ревматических заболеваниях, патологии свертывающей или противосвертывающей системы крови, церебральной

амилоидной ангиопатии, наследственных артериопатиях и др. Следует отметить, что большинство пожилых людей могут иметь те или иные цереброваскулярные заболевания при отсутствии когнитивных нарушений.

Выделяют 6 основных патогенетических вариантов СКР: СКР вследствие «стратегических» инфарктов головного мозга, СКР вследствие геморрагического инсульта, СКР вследствие мультиинфарктного поражения головного мозга, СКР вследствие гипоперфузии головного мозга, «подкорковый вариант» и комбинированные формы СКР (Боголепова А. Н. и соавт., 2021). «Подкорковый вариант» является наиболее распространенным патогенетическим вариантом СКР и связан с поражением конечных сосудов малого калибра, кровоснабжающих базальные ядра и глубокие отделы белого вещества головного мозга.

Существенное внимание в последнее время уделяется ранним стадиям СКР, что послужило введению термина «subcortical vascular mild cognitive impairment» (svMCI) в зарубежной литературе, который дословно переводится как «подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства» (псУКР) и рассматривается, чаще всего, как продромальная стадия подкорковой сосудистой деменции (Frisoni G. V. et al., 2002; De Mendonça A. et al., 2005; Lyu H. et al., 2019; Frantellizzi V. et al., 2020.).

В отечественной литературе наиболее широко используемыми терминами для обозначения данного состояния являются «дисциркуляторная энцефалопатия», «хроническая ишемия мозга», «субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия» (Левин О. С., 2012; Калашникова Л. А., Гулевская Т. С., Добрынина Л. А., 2018).

По данным нейровизуализации при псУКР определяются признаки ЦБМС в виде очаговых изменений белого вещества головного мозга, лакунарных инфарктов, микрокровоизлияний и расширенных периваскулярных пространств (Skrobot O. A. et al., 2018). Нейропсихологический профиль при псУКР представлен дизрегуляторным типом когнитивных расстройств и характеризуется нарушением управляющих (регуляторных, исполнительных) психических функций (Левин О. С., 2006; Левин О. С., 2012; Ghosh S., Libon D., Lippa C., 2014).

Клиническая картина псУКР обычно представлена постепенным началом и медленным прогрессированием, но может сочетаться с эпизодами острой неврологической симптоматики, такими как дизартрия, парезы, нарушения ходьбы (Т O'Brien J. et al., 2003; Максимова М. Ю., Пирадов М. А., 2017). Поражение базальных ядер и перивентрикулярного белого вещества приводит к функциональной изоляции лобных долей головного мозга с формированием вторичной лобной дисфункции с наличием когнитивных и эмоциональных расстройств лобного характера (Захаров В. В., Вахнина Н. В., 2014).

Таким образом, аУКР и псУКР могут являться продромальными стадиями наиболее распространенных типов деменции – деменции при БА и подкорковой сосудистой деменции. Большое значение для уточнения этиологии УКР имеет появление современных методик нейровизуализации, которое дает возможность проводить сопоставления полученных результатов с клиническими данными и, вероятно, позволит расширить возможности терапевтического вмешательства и замедлить патологический процесс на ранней стадии заболевания, а в отдельных случаях его предотвратить (Livingston G. et al., 2020).

1.2. Лучевая анатомия гиппокампальной формации

Медиальные отделы височной доли представлены ГФ, парагиппокампальной областью и миндалевидным комплексом (van Staalduijn E. K., Zeineh M. M., 2022). ГФ является ключевой структурой лимбической системы мозга, принимающей участие во многих когнитивных процессах, включая консолидацию памяти и воспроизведение воспоминаний, пространственную навигацию, творчество, эмоции и социальное поведение.

Известно, что атрофические изменения ГФ происходят на ранних стадиях БА, при этом часть исследователей описывают изменения определенных субполей даже на доклинических стадиях (Wu J. et al., 2022). Однако атрофические изменения ГФ встречаются и при других нейродегенеративных заболеваниях, а также при СКР (Wong F. C. C. et al., 2021).

Термин "гиппокамп" впервые был использован итальянским анатомом и хирургом Джулио Чезаре Аранцием в 1587 году в первой главе его работы «De Humano Foetu Liber» (Bir S. C. et al., 2015). Термин образован от греческого слова, обозначающего морской конек - «hippos» (лошадь) и «campus» (морское чудовище). В дальнейшем для описания данной структуры был предложен ряд других терминов, включая «шелкопряд», «рог Аммона» и «рог барана». Тем не менее, именно первое название этой структуры наиболее широко используется в литературе до настоящего времени. Функциональное значение открытой мозговой структуры Аранций связал с обонянием. Впервые о связи гиппокампа с когнитивными расстройствами упоминается в исследованиях В.М Бехтерева, который в 1900 году описал двух пациентов с нарушениями памяти, имевших повреждения гиппокампов (Bekhterev.V.M., 1900).

ГФ состоит из совокупности цитоархитектонически различных субполей: собственно гиппокампа или аммонова рога (cornu ammonis), зубчатой извилины и субикулярного комплекса (Рисунок 1).

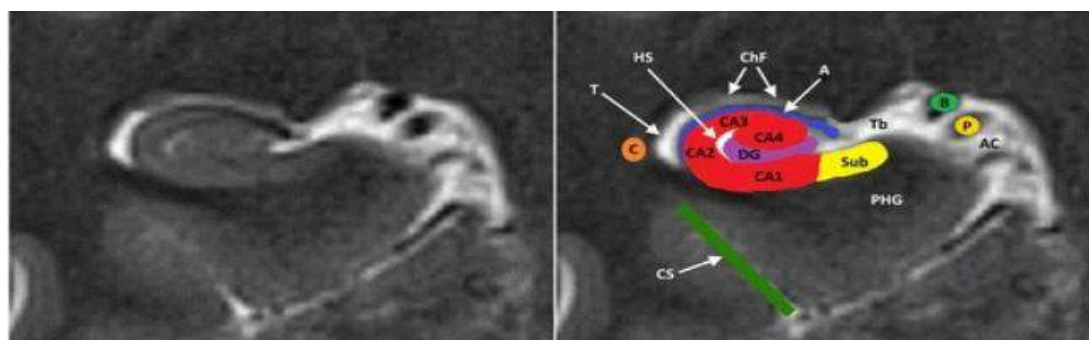


Рисунок 1 – МР-изображение ГФ (Т2 ВИ). CA1-CA4 – сектора собственно гиппокампа, DG – зубчатая извилина, Hs - небольшая киста гиппокампальной борозды, A – альвеус, Ac – окружающая цистерна, B– базальная вена Розенталя, C – хвост хвостатого ядра, ChF – хориоидальная щель, CS – коллатеральная борозда, DG – зубчатая извилина, P – задняя мозговая артерия, PHG – парогиппокампальная извилина, Sub – субиклюм, T – височный рог бокового желудочка, Tb – поперечная щель Биша (Цит. по «Unforgettable», – a pictorial essay on anatomy and pathology of the hippocampus / S. Dekeyzer et al. // Insights into imaging. – 2017. – Vol. 8. – P. 200.)

Также некоторые авторы относят к ГФ энторинальную кору из-за ее близкого расположения и наличием важных функциональных связей (Schultz С., Engelhardt М., 2014).

ГФ представляет собой С-образную структуру серого и белого вещества, расположенную в передне-заднем направлении вдоль височного рога бокового желудочка мозга протяженностью 4,5-5см. ГФ делится на 3 части: переднюю часть или головку, среднюю часть или тело и заднюю часть или хвост. Существуют ориентировочные границы частей ГФ по корональным изображениям. Границей головки и тела является область, где четко визуализируется вершина крючка гиппокампа. Границей хвоста и тела гиппокампа является место, где наиболее полно визуализируются столбы свода (Ананьева Н. И. и соавт., 2015; Malykhin N. V. et al., 2017) либо холмики четверохолмия (Berron D. et al., 2017). Головка представляет собой наиболее объемную часть гиппокампа и непосредственно переходит в миндалевидное тело. Внутрижелудочковая поверхность головки образует от 2 до 4 пальцеобразных выпячиваний (дигитаций). Хвост характеризуется изменчивостью формы и расположения субполей на фоне вариабельности его изгибов, всвязи с чем возникают сложности в его сегментации.

Собственно гиппокамп обычно разделяют на 4 сектора, обозначаемых как СА1–СА4. Самым большим сектором является СА1. Медиально он граничит с субикулярным комплексом и дорсо-латерально с СА2 (Palomero-Gallagher N. et al., 2020.).

СА2 представляет собой относительно небольшую область, расположенную между СА3 и СА1, которая обеспечивает связь между энторинальной корой и СА1 (Andrade-Talavera Y., Rodríguez-Moreno A., 2023). В программном обеспечении FreeSurfer 6.0 субполя СА2 и СА3 объединены из-за отсутствия четких границ между ними.

СА3 образует верхний контур гиппокампа, а СА4 расположен в центральных отделах и окружен зубчатой извилиной.

Гистологически и филогенетически собственно гиппокамп и зубчатую извилину относят архикортексу. В собственно гиппокампе обычно выделяют три или четыре слоя, в отличие от шести слоев в неокортексе. Самый наружный слой гиппокампа представлен тонким слоем белого вещества (альвеусом) и образован аксонами, выходящими из гиппокампа. Следующий поверхностный слой называется *stratum oriens* и содержит базальные дендриты, аксоны пирамидальных клеток и интернейроны. Средний слой — *stratum pyramidale*, содержит пирамидальные клетки, которые являются основными клеточными элементами гиппокампа. Глубокий слой объединяет *stratum radiatum*, *lacunosum* и *moleculare* (SRLM) и представлен апикальными дендритами, аксонами и интернейронами. В СА3 выделяют особый слой – *stratum lucidum*, в котором проксимальные дендриты контактируют с аксонами гранулярных нейронов зубчатой извилины (мшистыми волокнами).

Поле СА1 ограничивает субикулум медиально и продолжается вдоль нижней части гиппокампа латерально, изгибаясь вверх вдоль височного рога бокового желудочка. Граница СА1/СА2 дифференцируется в области перехода к более плотному и узкому слою пирамидальных клеток СА2. Граница СА2/СА3 примерно соответствует расширению пирамидального слоя СА3.

Зубчатая извилина представляет собой С-образную структуру состоящую из трех слоев клеток: наружный молекулярный, средний гранулярный слой и внутренний слой полиморфных клеток, который сливается с сектором СА4. Основными нейронами зубчатой извилины являются гранулярные клетки. Зубчатая извилина обладает уникальной возможностью пролиферации нейронов на протяжении всей жизни. Этот нейрогенез важен для таких функции гиппокампа, как обучение, долговременная память, пространственная память и настроение (Rao Y. L. et al., 2022). Гиппокампальная борозда отделяет зубчатую извилину от аммонова рога и субикулюма.

К субикулярному комплексу относят субикулум, пресубикулум, парасубикулум и просубикулум. Субикулум и СА1 не имеют четкой границы, образуя переходную зону, обозначаемую некоторыми авторами как

просубикулум. Субикулум является самым большим регионом субикулярного комплекса и наиболее рострально расположенным среди других субполей ГФ. В субикулуме выделяют три слоя: молекулярный, пирамидный и мультиформный слои. Основными нейронами субикулюма являются большие пирамидные клетки. Субикулум дает начало основным подкорковым проекциям на септальный комплекс, прилежащее ядро, передний таламус и сосцевидные ядра, а также проекции на энторинальную кору. Парасубикулум является самой медиальной частью субикулярного комплекса и находится между пресубикулумом и энторинальной корой. Парасубикулум имеет относительно малые размеры и характеризуется нечеткой дифференцировкой слоев на МРТ изображениях, в отличие от пресубикулюма и энторинальной коры.

Аксоны пирамидных нейронов аммонова рога и субикулюма продолжают в белое вещество, которое выстилает вентрикулярную поверхность гиппокампа (альвеус), и сливаются у его медиального края, образуя фимбрии (бахромку гиппокампа). Далее фимбрии продолжают в свод и достигают валика мозолистого тела.

Молекулярный слой образован волокнами, передающими сенсорную информацию от энторинальной коры, что имеет особое значение для высших исполнительных функций, таких как внимание и планирование (Amaral D. G. et al., 2007).

Энторинальная кора (28 поле Бродмана) относится к периаллокортексу и имеет типичное для неокортекса шестислойное строение. Она простирается рострально примерно до середины миндалевидного тела и каудально до уровня передней границы латерального коленчатого тела. Анатомически энторинальная кора подразделяется на латеральную и медиальную области, имеющие схожее гистологическое строение, но значительно различающиеся по функциям. Энторинальная кора является основным интерфейсом между гиппокампом и несколькими областями мозга.

Большой вклад в понимании анатомии субполей ГФ внесли de Flores R. и соавторы, сопоставившие аналогичные срезы посмертного гистологического

исследования с МР-изображениями высокого разрешения ($0,2 \times 0,2 \times 0,2$ мм 3), выполненными перпендикулярно длинной оси ГФ (de Flores R. et al., 2020).

На МР-изображениях серое вещество ГФ характеризуется МР-сигналом аналогичным коре и базальным ядрам, за исключением молекулярного лакунозного слоя, содержащего белое вещество перфорантного пути. На T2 ВИ полоска белого вещества молекулярного лакунозного слоя визуализируется в виде гипоинтенсивной линии, отделяющей зубчатую извилину от собственно гиппокампа и субикулума, и называется «темная полоса» (Berron D. et al., 2017). Субикулом также содержит миелинизированные нервные волокна, и поэтому характеризуется относительно низким МР-сигналом на T2 ВИ.

Артериальное снабжение ГФ осуществляется коллатеральными ветвями (передней, средней и задними артериями гиппокампа) задней мозговой артерии и передней хориоидальной артерии. Венозный отток происходит во внутригиппокампальные вены, впадающие в поверхностные вены гиппокампа, которые впадают в базилярную вену.

1.3. Методы лучевой диагностики умеренных когнитивных расстройств

Нейровизуализационные методы исследования играют важную роль в планировании диагностического обследования пациентов с когнитивными расстройствами различной степени выраженности (Johnson K.A. et al., 2012; Ананьева Н. И. и соавт., 2018). В последние десятилетия, благодаря значительным успехам в развитии нейровизуализации, стало возможным проводить дифференциальную диагностику на ранней стадии различных заболеваний, сопровождающихся снижением когнитивных функций.

Одним из доступных и эффективных методов диагностики БА и СКР на ранних стадиях является магнитно-резонансная томография (Незнанов Н. Г. и соавт., 2016, 2018; Стулов И.К. и соавт., 2022: 55). Особую роль заслуживает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), в том числе с применением маркеров Аβ (Артемов М. В., Станжевский А. А., 2020; Spano M. et al., 2023), а

также однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) (Емелин А. Ю. и соавт. 2020; Świetlik D., Białowas J., 2019). Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) уступает МРТ головного мозга в оценке вещества головного мозга (Frisoni G. B., 2001) и применяется ограничено, при наличии противопоказаний для проведения МРТ. Тем не менее, РКТ позволяет быстро исключить другие возможные причины когнитивных нарушений, таких как опухоль, кровоизлияние и гидроцефалия, а также выявить косвенные признаки атрофических изменений ГФ в целом.

Магнитно-резонансная томография:

Одной из первых работ, посвященной дифференциальной диагностике когнитивных нарушений с помощью методов нейровизуализации, была опубликована Erkinjuntti T. и соавторами в 1987 году (Erkinjuntti T. et al., 1987). В данной работе описывались диффузные изменения белого вещества и/или последствия инфарктов головного мозга у пациентов с сосудистой деменцией, а также отмечается высокая чувствительность МРТ по сравнению с КТ.

МРТ широко применяется в оценке атрофических изменений и очагового поражения головного мозга. С появлением новых технологий постобработки данных МРТ появилась возможность количественно определять как атрофические изменения различных структур головного мозга, так и очаговые изменения.

БА характеризуется прогрессирующей атрофией, в результате повреждения и гибели нейронов головного мозга. Атрофические изменения головного мозга при БА более выражены чем при СКР. По данным гистопатологических исследований и МР-морфометрии самые ранние атрофические изменения обнаруживаются в медиальных отделах височных долей, особенно в энторинальной коре и ГФ (Braak H., Braak E., 1991; Scahill R. I. et al., 2002.; Killiany R. J. et al., 2002; Незнанов Н. Г. и соавт., 2018). При дальнейшем прогрессировании вовлекается височный неокортекс, и только затем процесс распространяется на теменные и лобные доли (McDonald C. R. et al., 2009; Maxwell S. P., Cash M. K., Darvesh S., 2022).

Стоит отметить, что в клинической практике диагноз БА обычно устанавливается пациенту при уже имеющихся атрофических изменениях. Даже у пациентов, находящихся на ранней стадии БА (MMSE ~ 24) объемы энторинальной коры уже уменьшены на ~ 20-30%, а объемы гиппокампа на ~ 15-25% (Schuff N. et al., 2009; Dickerson V. C. et al., 2001). Ежегодное уменьшение объемов гиппокампа на ранней стадии БА составляет примерно 3-5% (Schuff N. et al., 2009; Barnes J. et al., 2009), в то время как у пожилых людей без деменции атрофия гиппокампа составляет около 1-2% в год (Erickson K. I. et al., 2011). С учетом описанных особенностей атрофические изменения медиальных отделов височных долей используются в качестве биомаркера для БА на стадии УКР (Albert M.S. et al., 2011; Ананьева Н. И. и соавт., 2017, 2018).

При нейровизуализационном исследовании пациентов с подозрением на нейродегенеративные заболевания, для ориентировочной оценки атрофических изменений медиальных отделов височных долей, широко применяется шкала медиальной височной атрофии (англ. –medial temporal lobe atrophy – МТА), которая в первую очередь ориентирована на атрофию гиппокампа (Scheltens P. et al., 1992). Данная шкала основана на визуальной оценке ширины хориоидальной щели, ширины височных рогов боковых желудочков и высоты гиппокампов по корональным изображениям на уровне передней части моста (Таблица 1, Рисунок 2). При этом оценка баллов связана с возрастом: < 75 лет – результат ≥ 2 баллов считается патологическим, 75 лет и старше – результат ≤ 3 баллов считается патологическим.

Таблица 1 – Шкала медиальной височной атрофии

Балл	Ширина хориоидальной щели	Ширина височного рога бокового желудочка	Высота гиппокампа
0	норма	норма	норма
1	↑	норма	норма
2	↑↑	↑	↓

3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

Тем не менее, несколько патоморфологических и нейровизуализационных исследований показали, что одними из первых структур, где обнаруживаются патологические изменения при БА, являются энторинальная и трансэнторинальная кора, с последующим вовлечением определенных субполей ГФ (Braak H., Braak E., 1991; Khan U.A. et al., 2014; Jessen F. et al., 2006). Так по данным одного исследования (Kulason S. et al. 2020), основанного на методе МР-морфометрии, самые ранние атрофические изменения были обнаружены в трансэнторинальной коре за 9–14 лет, а в энторинальной коре за 8–11 лет, до установления синдрома УКР.

В связи с этим Enkirch S. J. и соавторы предложили новую визуальную шкалу для оценки атрофии энторинальной коры (англ. – entorhinal cortex atrophy – ERICA) (Enkirch S. J. et al., 2018). В данной шкале оценивается расширение коллатеральной борозды, атрофия энторинальной коры и парагиппокампальной извилины по корональным изображениям на уровне сосцевидных тел (Рисунок 2).

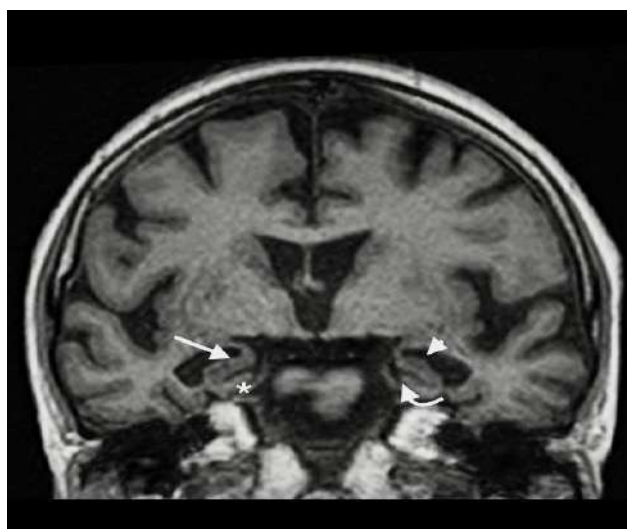


Рисунок 2 – Корональное изображение медиобазальных отделов височных долей (T1 ВИ). Оценка по визуальным шкалам MTA и ERICA.: MTA=3 (стрелка), MTA=4 (головка стрелки), ERICA=2 (звездочка) и ERICA=3 (изогнутая стрелка)

Оценка 2 по шкале ERICA характеризуется появлением щели между энторинальной корой и наметом мозжечка – «признак тенториальной щели», показанный на Рисунке 2. По данным авторов, оценка по шкале ERICA 2 балла или выше с наличием «признака тенториальной щели» позволяет провести различие между пациентами с субъективными снижениями когнитивных функций и БА на стадии клинических проявлений с точностью 91%.

В работе Träschütz A. и соавторов применение шкалы ERICA имело положительную прогностическую ценность (PPV) 97% для наличия синдромаУКР и 83% для наличия конверсии УКР в деменцию при БА, что являлось сопоставимым с волюметрическим исследованием (TräschützA. et al., 2020). По данным Roberge X. и соавторов положительный балл шкале ERICA ($\geq 2-3$) был связан с конверсией аУКР в деменцию при БА с чувствительностью 56% и специфичностью 78% по сравнению с 69% и 60%, соответственно, для положительного балла по шкале МТА (≥ 2 для ≤ 75 лет или ≥ 3 для > 75 лет) (Roberge X. et al., 2021).

Очаговые изменения головного мозга характерны для «подкоркового варианта» СКР на фоне ЦБМС. Существуют специальные стандарты описания нейровизуализационных признаков ЦБМС – STRIVE (Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging), принятые в 2013г. международной группой экспертов (Wardlaw J. M. et al., 2013). К стандартизованным нейровизуализационным признакам поражения малых сосудов относятся «недавние» малые субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), расширенные периваскулярные пространства, церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) и атрофия головного мозга.

Под термином «недавний» малый подкорковый инфаркт понимаются нейровизуализационные признаки небольшого инфаркта на территории одной перфорирующей артериолы с наличием соответствующих клинических проявлений, возникших в предыдущие нескольких недель. Обычно такой подкорковый инфаркт, с учетом сроков возникновения, называют острым или подострым, а размеры его составляют до 20мм в аксиальной плоскости. По

данным Doubal F. N. и соавторов, до 30% пациентов с клиническими симптомами подкорковых инфарктов, могут не иметь нейровизуализационных признаков при выполнении МРТ (Doubal F. N., Dennis M. S., Wardlaw J. M., 2011). Некоторые подкорковые инфаркты выявляются случайно при нейровизуализации и называются асимптомными или «немыми» инфарктами головного мозга. Большая часть подкорковых инфарктов с течением времени трансформируется в лакуны (лакуны типа Ia по классификации Poirier and Desrousne) (Poirier J., Derouesne C., 1984). Однако некоторые подкорковые инфаркты переходят в гиперинтенсивные очаги на FLAIR ИП при МРТ без формирования полостей, что описывается как неполный инфаркт (лакуны типа Ib по классификации Poirier and Desrousne) (Poirier J., Derouesne C., 1984; Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С., 1997).

Согласно критериям STRIVE лакуна представляет собой округлую или яйцевидную полость подкорковой локализации, заполненную жидкостью, аналогичной МР-сигналу спинномозговой жидкости, диаметром от 3 до 15 мм (Рисунок 3).

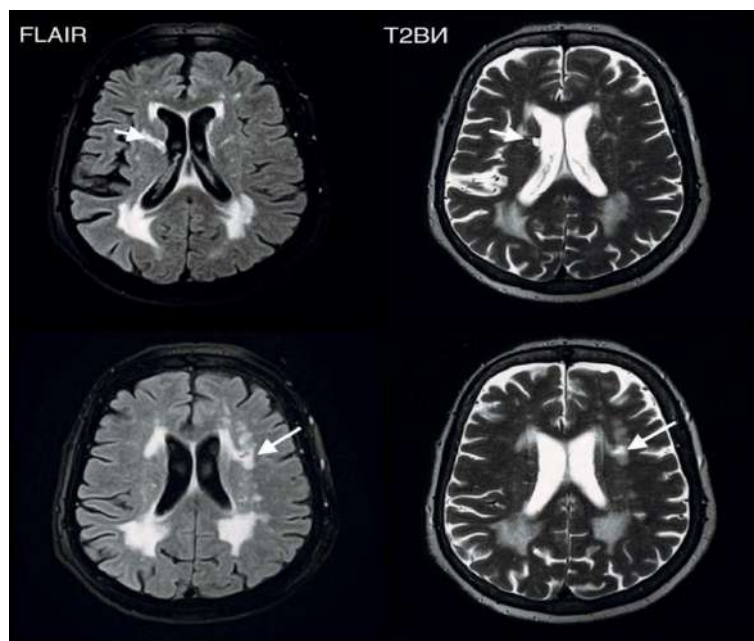


Рисунок 3 – МРТ головного мозга, аксиальная плоскость (FLAIR ИП и T2ВИ). Лакуны в области базальных ядер и глубоком белом веществе головного мозга (стрелки)

Лакуна в подавляющем большинстве случаев соответствует последствию малого инфаркта головного мозга на территории одной перфорирующей артериолы, но в редких случаях может быть результатом небольшого кровоизлияния.

В отличие от лакун периваскулярные пространства (ПВП) Вирхова-Робина расположены вдоль сосудов, имеют линейную форму (либо округлую форму при поперечном сечении) и диаметр до 3мм, также обычно отсутствует гиперинтенсивный ободок на T2ВИ и FLAIR ИП по периферии (Wakura H., Kobayashi S., Yamaguchi S., 1998). Тем не менее, периваскулярные пространства могут увеличиваться до 10-20мм в диаметре, особенно в базальных ядрах. Данные изменения описываются как *status cribrosum* или *Ét at criblé* (Poirier J., Derouesne C., 1985). Хотя клиническая значимость наличия расширенных ПВП в головном мозге остается спорной, некоторыми авторами описан их вклад в развитие ЦБМС и снижение когнитивных функций (Mills S. et al., 2007; Doubal F. N. et al., 2010; Niazi M. et al., 2018), другие говорят об отсутствии существенной корреляции с когнитивными функциями (Hilal S. et al., 2018). Gertje E. C. и соавторы сообщают о наличии связи расширенных ПВП с выраженностью ЦБМС, однако при этом отсутствует корреляция со снижением когнитивных функций (Gertje E. C. et al., 2021).

ГИБВ предположительно сосудистого генеза характеризуется наличием гиперинтенсивных изменений в режимах T2 ВИ и FLAIR ИП, изо- и гипоинтенсивных изменений на T1 ВИ. Шкала для оценки изменений белого вещества головного мозга предложена Fazekas F. и соавторами в 1987 году и на данный момент является наиболее распространенной (Fazekas F. et al., 1987). С помощью данной шкалы отдельно изучается глубокое белое вещество и перивентрикулярное белое вещество, каждая область оценивается от 0 до 3 баллов. Различные степени по шкале Fazekas представлены на Рисунке 4.

Описаны различия этиологии и гистопатологии поражений глубокого и перивентрикулярного белого вещества (Fazekas F., Schmidt R., Scheltens P., 1998). Изменения в перивентрикулярном белом веществе связано с демиелинизацией,

гранулярным эпендимитом и субэпендимальным глиозом, тогда как изменения в глубоком белом веществе имеют ишемическую природу и способствуют развитию СКР (Fazekas F. et al., 1993).

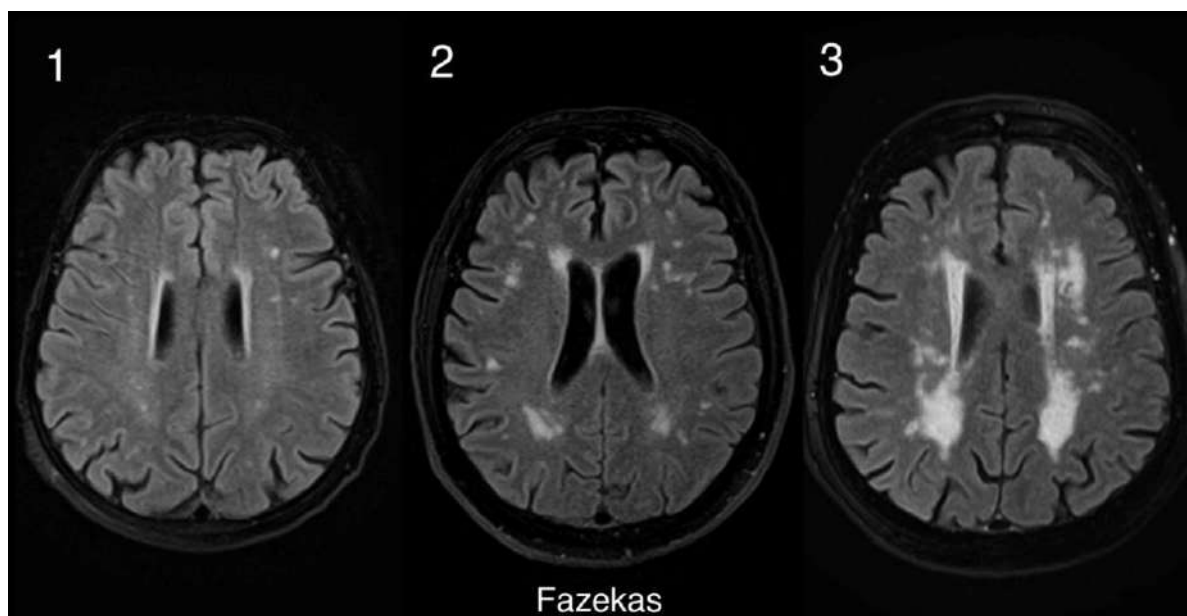


Рисунок 4 – Аксиальные изображения головного мозга (FLAIR ИП). Стадии по визуальной шкале Fazekas 1, 2 и 3

В качестве порогового значения для объема поражения белого вещества, способного вызвать нарушения когнитивных функций, были предложены следующие объемы: 25% от общего белого вещества (Van Straaten E. C. W. et al., 2003; Price C. C. et al., 2005), 10 см² белого вещества (Boone K. B. et al., 1992), 0,5% белого вещества от внутричерепного объема (De Carli C. et al., 1995). Тем не менее, в настоящее время нет четких рекомендаций, какой объем применять в качестве порогового значения для пациентов с СКР. Стоит отметить, что в заявлении Международного общества сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (англ. – Vascular Behavioral and Cognitive Disorders – VASCOG) (Sachdev P. et al., 2014) рекомендуется обращать внимание на наличие обширных и сливающихся поражений, что соответствует 2 и 3 степени по Fazekas. Также в заявлении VASCOG отмечается что присутствие лакунарных инфарктов (одного и более) является обязательным для сосудистой деменции, но не для стадии УКР.

Прогресс в диагностике ЦМК связан с широким распространением на МР-сканерах импульсных последовательностей, чувствительных к продуктам крови, таких как T2* градиентное эхо (GRE) и взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI) (Greenberg S. M. et al., 2009; Blitstein M. K., Tung G. A., 2007). ЦМК гистологически представляют собой макрофаги, содержащие гемосидерин и обладающие парамагнитными свойствами (Fazekas F. et al., 1999; De Reuck J. et al., 2011). Определяется связь между наличием ЦМК и развитием деменции. Так, по данным Uetani H. И соавторов, при проведении МРТ с напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла ЦМК чаще выявлялись у пациентов с сосудистой деменцией — до 86%, реже при БА – 48% , а у пациентов с УКР составляло до 41% (Uetani H. et al., 2013).

Этиология ЦМК достаточно обширна, но выделяют две наиболее часто встречающиеся формы, связанных с патологией мелких сосудов - гипертоническая микроангиопатия (ГМА) и церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) (Charidimou A. et al., 2016). ГМА развивается на фоне длительной артериальной гипертензии и обусловлена поражением мелких перфорирующих артерий глубоких отделов головного мозга. ГМА выявляется у 60% пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте старше 55 лет и у 80 % – старше 85 лет, в возрасте старше 55 лет и у 80 % – старше 85 лет. Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) - это заболевание, вызванное аномальным отложением А β в стенке кортикальных и лептоменингеальных сосудов, что может приводить как к ЦМК, так и к макроскопическому внутримозговому кровоизлиянию (Charidimou A. et al., 2016; Magid-Bernstein J. et al., 2022).

Для ЦАА и БА наиболее типично доленое распределение ЦМК, напротив для ГМА характерно центральное расположение – в глубоком белом веществе, базальных ядрах, таламусах, стволе мозга, мозжечке (Vernooij M. W. et al., 2008).

Таким образом, данные структурной МРТ позволяют оценить атрофические изменения головного мозга с помощью визуальных шкал, а также обнаружить признаки ЦБМС.

Диффузно-тензорная магнитно резонансная томография:

В последнее время широкое распространение для оценки патологии белого вещества получил метод диффузно-тензорной визуализации (ДТВ), который позволил выявлять микроструктурные нарушения, невидимые на структурных МРТ (Egle M. et al., 2022). ДТВ является современным методом прижизненной оценки направленности диффузии воды в мозге человека, позволяющим оценивать проводящие пути белого вещества (Пронин И. Н. и соавт., 2008). Фракционная анизотропия (ФА) является наиболее важным показателем тензора диффузии и характеризует пространственную ориентацию волокон белого вещества.

С внедрением ДТВ появился новый взгляд на БА, которая ранее преимущественно рассматривалась как патология серого вещества (Aung W. Y., Mar S., Benzinger T. L. S., 2013). В исследовании Huang J. и соавторов были выявлены изменения белого вещества у пациентов с ранней БА в височных, теменных и лобных долях, что коррелировало с когнитивным дефицитом (Huang J., Auchus A. P., 2007). Magalhães T. N. C. и соавторы обнаружили повреждения трактов медиальных отделов височных долей у пациентов с аУКР, сопровождающиеся атрофическими изменениями гиппокампов (Magalhães T. N. C. et al., 2023).

При псУКР определяется снижение ФА белого вещества всего головного мозга, с более выраженным снижением в мозолистом теле, внутренних капсулах, лучистом венце, задних таламических лучистостях, нижних продольных пучках, нижних лобно-затылочных пучках, правом верхнем продольном пучке (Zhou Y. et al., 2011; Tu M. C. et al., 2017; Wang Z. et al., 2020; Qiu Y. et al., 2021).

Таким образом, использование ДТВ является полезной дополнительной методикой, позволяющей оценить нарушение микроструктуры белого вещества, связанное с демиелинизацией, глиозом и повреждением проводящих путей при нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях.

Функциональная магнитно-резонансная томография:

Пациенты с аУКР демонстрируют нарушение работы сети в режиме по умолчанию по сравнению со здоровыми лицами, связанной с поиском автобиографических и эпизодических воспоминаний (Acharya A. et al., 2019). Для данной категории пациентов характерно снижение функциональной связи между гиппокампом и задней поясной извилиной (Dunn C. J. et al., 2014).

При псУКР в первую очередь определяются изменения в сети исполнительного контроля, а также отмечается снижение связанности в дорсальной сети внимания, сети в режиме по умолчанию и сенсомоторной сети (Acharya A. et al., 2019; Chong J. S. X. et al., 2019; Фокин В. Ф. и соавт., 2020). Это можно объяснить снижением нейрональной активности вдоль передне-задней оси, опосредованной структурным повреждением длинных ассоциативных путей и корково–подкорковых связей на фоне очагового поражения головного мозга (Deu A.K. et al., 2016).

Тем не менее, в настоящее время роль фМРТ в дифференциальной диагностике УКР различного генеза остается неясной.

Радионуклидные методики:

Функциональная нейровизуализация, включая позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), используется для оценки изменений метаболизма и перфузии при различных типах когнитивных расстройств (Oldan J. D. et al., 2021; Zheng Y., Zhou Z., 2021).

ПЭТ – это диагностическая методика ядерной медицины, которая позволяет отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами. Одним из наиболее широко используемых радиофармпрепаратов (РФП) для оценки церебрального метаболизма является 18 F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ), за счет наибольшего периода полураспада и наименьшей энергией излучения.

Информативность методики ПЭТ с 18F-ФДГ при различных типах УКР показана в ряде работ (Лупанов И. А., 2014; Caminiti S. P. et al., 2018). У

пациентов с аУКР участки гипометаболизма обычно выявляются в теменной и височной коре, предклинье и задней поясной извилине (Mosconi L. et al., 2008; Herholz K. et al., 2011). Несколько авторов сообщают об отрицательной прогностической ценности ПЭТ с 18F-ФДГ у пациентов с аУКР, что может быть чрезвычайно полезным для исключения прогрессирования до деменции (Caminiti S.P. et al., 2018; Tripathi M. et al., 2019).

У пациентов с СКР изменения метаболизма при ПЭТ с 18F-ФДГ различаются в зависимости от характера и выраженности цереброваскулярного процесса. Наиболее часто у пациентов с псУКР обнаруживаются локальные, асимметричные участки снижения метаболизма в белом веществе и коре, преимущественно лобных долей, а также в подкорковых структурах (Одинак М. М. и соавт., 2012; Лупанов И. А., 2014).

Нейропатологическими признаками БА является отложение А β и НФК в головном мозге (Jack C.R. et al., 2013). В соответствии с этим, для проведения ПЭТ разработаны специфические препараты для прижизненной визуализации в головном мозге тау белка (Flortaucipir 18) и А β (Florbetaben, Florbetapir, Flutemetamol и др.).

Одним из первых и наиболее изученных биомаркеров А β является C-11 Pittsburgh Compound B (PIB), обладающий высокой чувствительностью для обнаружения фибриллярной формы А β .

Однако данные ПЭТ с биомаркерами А β для диагностики БА и аУКР, неоднозначны. Так, позитивные результаты ПЭТ с биомаркерами А β колеблются от 10% у лиц в возрасте 50 лет до 44% у лиц в возрасте 90 лет (Jansen W. J. et al., 2015), а при проведении патологоанатомических исследований А β определяется примерно у 30% когнитивно здоровых людей (Bennett D. A. et al., 2006). Необходимо отметить, что примерно у 30% пациентов с подкорковыми СКР также обнаруживаются патологические отложения А β при ПЭТ (Lee M. J. et al., 2014). Тем не менее, отрицательные результаты ПЭТ с биомаркерами А β являются хорошим тестом для исключения БА у субъектов с когнитивными расстройствами.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) является альтернативой методу ПЭТ, позволяющей получить представление о регионарной мозговой перфузии, при этом являющейся более дешевым и доступным методом диагностики в клинической практике (Литвиненко И. В. и соавт., 2019).

В России для оценки регионарного мозгового кровотока используют радиофармацевтический препарат (РФП) на основе технеция-99м — эксаметазим (Кондаков А. К. и соавт., 2016; Курбанова М. М. и соавт., 2020). В большинстве исследований выявлена зависимость метаболизма глюкозы, по данным ФДГ-ПЭТ, с показателями перфузионной ОФЭКТ в определенных отделах головного мозга в соответствии с метаболической потребностью.

Выделяют специфические паттерны гипометаболизма глюкозы и гипоперфузии в задней поясной коре и предклинье на ранних стадиях БА с последующим распространением на задние отделы височно-теменной коры (Valotassiou V. et al., 2015).

Считается, что чувствительность и специфичность перфузионной ОФЭКТ для выявления пациентов с БА от здоровых лиц ниже по сравнению с ПЭТ с ФДГ (80% и 85% против 90% и 89% соответственно), однако оба метода имеют более высокую специфичность, чем клинические критерии (специфичность 70%) (Bloudek L. M. et al., 2011; Valotassiou V. et al., 2018).

В исследовании Yeо J. M и соавторов определена чувствительность и специфичность метода ОФЭКТ на уровне 79,7% и 79,9 % при дифференциальной диагностике БА и лобно-височной дегенерации, на уровне 74,5% и 72,4 % — при дифференциальной диагностике БА и сосудистой деменции и 70,2% и 76,2 % — при дифференциальной диагностике БА и деменции с тельцами Леви (Yeо J.M. et al., 2013).

Таким образом, радионуклидные методы являются эффективными методами диагностики когнитивных расстройств, однако их применение ограничено высокой стоимостью используемых РФП.

1.4. МР-морфометрия гиппокампальной формации в диагностике умеренных когнитивных расстройств различного генеза

В настоящее время большой интерес представляет изучение атрофических изменений субполей ГФ, что возможно улучшит дифференциальную диагностику различных заболеваний на стадии УКР (Xiong W. et al., 2023.).

Впервые о функциональном значении ГФ упоминается в исследованиях В.М Бехтерева, который описал в 1900 году двух пациентов с нарушениями памяти с повреждением гиппокампа (Bekhterev V., 1900).

Анализ объемов ГФс помощью МР-морфометрии успешно применяется при многих психоневрологических заболеваниях. Тем не менее, сегментация субполей ГФ долгое время выполнялось в ручном режиме, что занимало много времени и приводило к погрешностям измерений, так как сильно зависело от исследователя. Van Leemput K. и соавторы разработали вычислительный метод для сегментации субполей ГФ в полностью автоматизированном режиме, основанный на подходе байесовского моделирования, реализуемого в общедоступном программном обеспечении FreeSurfer (Van Leemput K. et al., 2009).

С помощью версии программного обеспечения FreeSurfer 6.0 можно получить объемные показатели 12 субполей ГФ: секторов аммонова рога (CA1, CA3, CA4), зубчатой извилины (гранулярные клетки и молекулярный слой) (англ. – granule cell and molecular layer of the dentate gyrus – GC-ML-DG), субикулума, пресубикулума, парасубикулума, молекулярного слоя гиппокампа, области перехода гиппокампа в миндалевидное тело (ОПГМ) (англ. – hippocampus-amygdala transition area – HATA), гиппокампальной борозды, фимбрии и хвоста гиппокампа. Стоит отметить, что версия FreeSurfer 6.0 по сравнению с предыдущей версией FreeSurfer 5.3 является более надежным, универсальным и анатомически точным инструментом для сегментации субполей ГФ (Whelan C. D. et al., 2016).

По данным патоморфологических исследований нейродегенеративный процесс при БА имеет определенные стадии, связанные с внутриклеточным

накоплением НФК, и впервые описанные Braak H. и Braak E. (Braak H., Braak E., 1991). Самые ранние изменения, происходящие в результате накопления НФК, возникают в трансэнториальной коре и энторинальной коре, что соответствует доклиническим стадиям БА (Braak H., Braak E., 1991; Schönheit B., Zarski R., Ohm T.G., 2004). Затем процесс переходит на СА1 и субикулум ГФ, а по мере прогрессирования заболевания, распространяется на остальные субполя ГФ (Рисунок 5). Неокортекс обычно поражается уже на поздних стадиях БА (V, VI стадии по Braak H. и Braak E.).

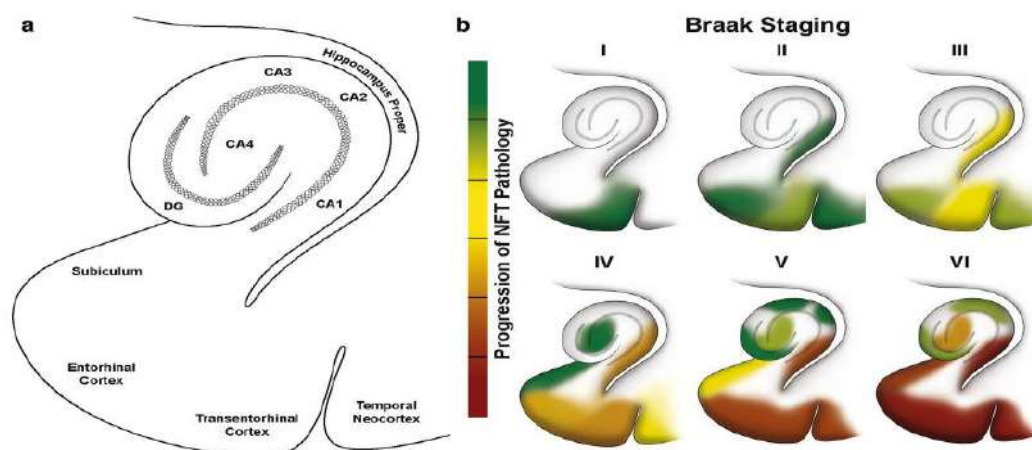


Рисунок 5 – анатомия субполей гиппокампальной формации (a), распространение нейрофибриллярных клубков, стадии по Брааку (b)
(Цит. по *The basis of cellular and regional vulnerability in Alzheimer's disease* / Mrdjen D. et al. // *Acta Neuropathologica*. – 2019. – №138. – P. 734)

Атрофические изменения ГФ считаются наиболее подтвержденным и широко используемым биомаркером БА по данным МРТ (Незнанов Н. Г., 2016; Csukly G. et al., 2016; Андреев Е. В., 2017;). Однако, данные последних исследований показывают, что специфические изменения конкретных субполей ГФ могут быть более чувствительным биомаркером, чем общий объем ГФ и применяться на стадии аУКР. Так, в работе Wu J. и соавторов атрофические изменения определенных субполей ГФ описаны даже на доклинических стадиях БА (Wu J. et al., 2022). По данным большинства нейровизуализационных исследований, наиболее уязвимыми субполями ГФ для нейродегенеративного

процесса при аУКР являются субикулюм, СА1 и энторинальная кора (Apostolova L. G. et al., 2010; Tran T. T. et al., 2022). Тем не менее, другие исследования показали снижение объемов СА3 и зубчатой извилины у пациентов с аУКР (Yassa M. A. et al., 2010), либо СА2/СА3 (Hanseeuw B. J. et al., 2011). Таким образом, в настоящее время МР-семиотика атрофических изменений субполей ГФ при аУКР, остается малоизученной, а результаты, зачастую противоречивыми.

Стоит отметить, что атрофические изменения ГФ встречаются и при других нейродегенеративных заболеваниях, а также при СКР (Van de Pol L. et al., 2011). Так, при псУКР в нескольких исследованиях было выявлено снижение объемных показателей субикулюмов, СА1, СА4, молекулярного слоя и зубчатой извилины (Wong F. C. S. et al., 2021; He M. et al., 2022). В недавнем продольном исследовании было показано, что годовая скорость атрофии субикулюма была значительно выше у людей с высокой скоростью прогрессирования гиперинтенсивности белого вещества по данным МРТ (Pin G. et al., 2021). Нарушение кальциевого гомеостаза, окислительный стресс, нейровоспаление и другие патофизиологические механизмы, участвующие в ишемическом/гипоксическом повреждении, способствуют повреждению и гибели нейронов ГФ.

Атрофические изменения ГФ определяются и при гиппокампальном склерозе у лиц старшего возраста, что обусловлено преимущественным повреждением нейронов и глиозом в СА1 и субикулюме (Jicha G. A., Nelson P. T., 2019). При данной патологии изменения ГФ более выражены по сравнению с БА и непропорциональны степени когнитивных расстройств. На МРТ в режиме Т2ВИ обычно наблюдается повышение МР-сигнала от гиппокампа в сочетании с уменьшением его объема.

Отдельно необходимо отметить потенциальные возможности применения МР-морфометрии ГФ в контроле и оценке эффективности терапии пациентов с УКР. В последнее время изучается нейропластичность ГФ с целью замедления когнитивного снижения и потенциальной отсрочки начала деменции (Scarmeas N., 2017; Yassine H. N., Schneider L. S., 2017). Так в исследовании Ten Brinke L. F. и

соавторов было обнаружено увеличение объемов гиппокампа у пациентов с УКР, выполнявших аэробные упражнения в течении 6 месяцев (Ten Brinke L. F. et al., 2015). Erickson K. I. и соавторы провели исследование влияния аэробных нагрузок на гиппокамп, в котором участвовали пожилые люди без нарушений когнитивных функций. В данном исследовании было выявлено преимущественное увеличение объема зубчатой извилины, субикулума и СА1 (Erickson K. I. et al., 2011). Аналогичные данные получены Broadhouse K. M. и соавторами, которые продемонстрировали увеличение объемов СА1 и субикулума, а также улучшение когнитивных функции у пациентов с УКР, которые выполняли интенсивные упражнения с отягощениями на протяжении 6 месяцев (Broadhouse K. M. et al., 2020).

В последние годы наблюдается прогрессирующее увеличение количества публикаций, посвященных искусственному интеллекту и, в частности, машинному обучению, в диагностике когнитивных нарушений (Shang Q. et al., 2022; Стулов и соавт., 2023: 51; Zubrikhina M. O. et al., 2023). В ряде исследований, использование алгоритмов машинного обучения с включением субполей ГФ в диагностическую модель, показало высокую точность для прогнозирования развития деменции альцгеймеровского типа у пациентов с синдромом УКР (Izzo J. et al., 2020; Kwak K. et al., 2022).

Таким образом, применение своевременной диагностики заболеваний, приводящих к когнитивным нарушениям на ранней стадии, позволит модифицировать факторы риска и назначить терапию, что имеет большое значение в прогнозе пациентов с УКР. Предполагается, что, избегая воздействия факторов риска, можно предотвратить или замедлить развитие деменции до 40% случаев (Livingston G. et al., 2020).

Следовательно, выполнение сравнительного исследования по изучению и сопоставлению характера атрофического процесса субполей ГФ при УКР различного генеза является актуальной научной задачей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

Работа выполнена в рентгенологическом отделении и отделении гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения РФ. Всего было обследовано 146 человек. В ходе исследования выявлены пациенты, не удовлетворяющие критериям основной выборки (15 – с деменцией, 16 — с депрессией, 19 – имеющие смешанный характер когнитивных нарушений, 5 – с последствием крупных инфарктов либо инфарктов в стратегической зоне, 1 – с признаками амилоидной ангиопатии, 1 – с внезлобовым образованием), которые были исключены при дальнейшем исследовании.

В настоящее исследование включены результаты обследования 90 человек. Основную группу составили пациенты с синдромом УКР, в том числе 30 пациентов с аУКР (средний возраст $71,67 \pm 6,93$ лет), 30 пациентов с псУКР (средний возраст $75,67 \pm 5,29$). Контрольную группу составили 30 условно здоровых добровольцев (средний возраст $71,50 \pm 5,43$).

Общая характеристика пациентов представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов по диагнозу, возрасту и полу

Обследуемые группы	Количество человек в группе	Мужчины		Женщины		Возраст, сред. (лет)
		Абс. число	%	Абс. число	%	
аУКР	30	9	30	21	70	$71,67 \pm 6,93$
псУКР	30	9	30	21	70	$75,67 \pm 5,29$
контроль	30	14	46,7	16	53,3	$71,50 \pm 5,43$

Из Таблицы 2 следует, что пациенты с аУКР оказались в целом моложе ($71,67 \pm 6,93$ лет), чем пациенты с псУКР ($75,67 \pm 5,29$), что возможно обусловлено особенностями манифестации нейродегенеративных заболеваний. Средний возраст пациентов в группе аУКР и группе контроля статистически не различался.

Во всех обследуемых группах гендерное распределение было смещено в сторону лиц женского пола, тем не менее, статистически значимых различий между группами по этому признаку отмечено не было.

Уровень образования оценивался в баллах следующим образом: 1 балл – не учился; 2 балла – начальное образование; 3 балла – среднее образование; 4 балла – среднее специальное образование; незаконченное высшее образование – 5 балла; высшее образование – 6 балла; ученая степень – 7. Во всех трех группах образование было не ниже среднего, статистически значимых различий между группами не определялось. Данные по уровню образования представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика обследованных пациентов по уровню образования Me [LQ;UQ]

	аУКР	псУКР	контроль	р-значение
Уровень образования (баллы) Me[LQ;UQ]	5[4;6]	6[4;6]	6[4;6]	0,23

Из Таблицы 3 следует, что статистически значимых различий по уровню образования между группами выявлено не было.

Все пациенты прошли клинико-неврологическое, нейропсихологическое, лабораторное и нейровизуализационные исследования.

Критерии включения в основную группу:

1. установленный синдром УКР по данным клинико-нейропсихологического обследования (F06.7)
2. возраст 60-85 лет

3. подписанное добровольное информированное согласие участника исследования

Критерии не включения:

1. деменция с оценкой по шкале MMSE < 24
2. депрессивные симптомы с оценкой по шкале депрессии Бека > 20
3. когнитивные нарушения, связанные с другими причинами, такими как новообразование головного мозга, гидроцефалия, последствия инфарктов в бассейне крупной артерии, а также в стратегических зонах, психические заболевания, эпилепсия, паркинсонизм, эндокринные заболевания (нарушения функции щитовидной железы, сахарный диабет в стадии декомпенсации, гиперпролактинемия), злоупотребление алкоголем или наркотиками, перенесенные черепно-мозговые травмы
4. нарушения зрения, тяжелая афазия и двигательные нарушения не позволяющие выполнить клиническую оценку и нейропсихологическое тестирование

Критерии исключения:

1. отказ пациентов от проведения исследования
2. наличие ферромагнитных материалов в организме

Для диагностики синдрома УКР использовались критерии Petersen R., Touchon J. (Petersen R., Touchon J., 2005) которые включают:

1. жалобы на когнитивные нарушения со стороны самого пациента, либо отмеченные членами его семьи
2. указание пациентом или близко знающих его людей (информатором) о снижении когнитивных функций по сравнению с предыдущим уровнем в течение последнего года
3. нарушения когнитивных функций, выявляемые при клиническом (нейропсихологическом) исследовании
4. отсутствие влияния когнитивного дефицита на повседневную деятельность (допускаются лишь легкие проблемы при выполнении сложных задач)

5. отсутствие деменции

Затем все пациенты с синдромом УКР были разделены на две группы (аУКР и псУКР) с применением дополнительных критериев. Такое разделение основано на теории, что большинство пациентов с аУКР переходят в БА, а пациенты с псУКР — в подкорковую сосудистую деменцию.

Пациенты с аУКР соответствовали критериям Национального института старения и Ассоциации болезни Альцгеймера (The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association) 2011 года (Albert M. S. et al., 2011), при отсутствии клинически значимых изменений при МРТ головного мозга (допускались единичные сосудистые очаги). Клинико-нейропсихологический профиль пациентов с аУКР характеризовался прогрессирующим ухудшением памяти при относительной сохранности остальных когнитивных функций.

Пациенты относились к группе псУКР при соответствии клинико-нейропсихологического профиля УКР по дизрегуляторному типу и признаков ЦБМС по критериям STRIVE. Дизрегуляторный тип УКР характеризуется признаками дисфункции лобных долей и является наиболее типичным вариантом для пациентов с ЦБМС (Левин О. С., Чимагомедова А. Ш., 2022). Среди жалоб данной группы пациентов отмечались трудности в выполнении задач, связанных с планированием и мышлением.

В контрольную группу включены условно здоровые лица, не имеющие в анамнезе неврологических или психических расстройств, без когнитивных жалоб и отсутствия акутальной патологии на МР-изображениях головного мозга (допускались единичные сосудистые очаги).

Клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследования проводились совместно врачом-неврологом, врачом-психиатром и нейропсихологом.

Получено письменное информированное согласие от всех участников .

При включении пациентов с синдромом УКР и обследуемых из группы контроля выполнялись требования международных и отечественных органов в сфере организации научных исследований и соблюдения этических норм:

информированность и согласие обследуемого на проведение обследования в полном объеме и обеспечение конфиденциальности (Декларация Всемирной Медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., Хельсинки; «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266).

Исследование проведено с разрешения локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол №3 от 18.03.2021 г.).

2.2. Клинико-неврологическое обследование

Все пациенты обследованы совместно с врачом-психиатром и врачом неврологом с выполнением общего и неврологического осмотра, изучением жалоб, анамнеза жизни и заболевания (учитывались уровень образования и профессиональные навыки, наследственный анамнез, наличие цереброваскулярных заболеваний, артериальной гипертензии, перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения, сопутствующих заболеваний, интоксикаций, черепно-мозговые травмы и др.). Особое внимание уделялось длительности и характеру течения заболевания. Данные анамнеза дополнялись сведениями от родственников и близких людей.

2.3. Нейropsychологические методы обследования пациентов

Всем пациентам выполнено расширенное нейropsychологическое тестирование для уточнения состояния когнитивных функций. Тестирование выполнялось нейropsychологом в отдельном помещении при достаточном освещении и исключении внешних звуковых раздражителей. Применялись следующие методики:

1. Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) (англ. – Mini – Mental State examination – MMSE) (Folstein M. F., Folstein S. E., Mc Hugh P. R., 1975.) – применялась для выявления и оценки тяжести когнитивных расстройств. Максимальное количество баллов в данной шкале – 18. Для условного определения тяжести когнитивных нарушений были установлены следующие показатели: 28–30 баллов – норма, 24–27 баллов – умеренные когнитивные расстройства, 20–23 – легкая деменция, 11–19 – умеренная деменция, менее 10 баллов – тяжелая деменция. Пациенты с баллом 23 и менее по шкале MMSE не включались в исследование.

2. «Батарея лобной дисфункции» (англ. – Frontal Assessment Battery – FAB) (Dubois V. et al., 2000) – использовалась для оценки регуляторных функций. Максимальное количество баллов – 18.

3. Тест рисования часов (ТРЧ) (Sunderland T. et al., 1989)– применялся для оценки зрительно–пространственных функций

4. Шкала памяти Векслера (WMS) (Wechsler D. A., 1945) – применялась для исследования памяти

5. Шкала Бека (BDI) (Beck A. T. et al., 1961) –использовалась для исключения депрессивных расстройств, способных повлиять на когнитивные функции. Пациенты с суммарным баллом 20 и более не включались в исследование.

2.4. Лабораторные методы исследования

Лабораторная диагностика выполнялась на базе клинико-диагностической лаборатории и включала биохимический анализ крови с исследованием глюкозы и холестерина. Гиперхолестеринемия определялась при уровне общего холестерина $>5,2$ ммоль/л в соответствии с превышением верхнего референсного значения (Долгов В. В., Меньшиков В. В., 2012). Для исключения эндокринных заболеваний, способных привести к снижению когнитивных функций,

определялись гормоны: тироксин, трийодтиронин, тиреотропный гормон, пролактин.

2.5. Методы нейровизуализации

МРТ головного мозга всем пациентам выполнена на МР сканере Atlas Exelart Vantage XGV (Toshiba, Япония) с индукцией магнитного поля 1.5 Тесла с применением стандартной 8-канальной катушки для головы, с последующей визуальной оценкой полученных МР-изображений и их постпроцессинговой обработкой.

2.5.1. Методика проведения магнитно-резонансной томографии головного мозга

Для проведения МРТ головного мозга использовались стандартные последовательности (T1-, T2-взвешенные изображения (ВИ), FLAIR, T2* и DWI) с помощью которых проводилась предварительная оценка головного мозга.

Дополнительно выполнялось прицельное исследование медиобазальных отделов височных долей с использованием T2 ВИ-oblique Cor и FLAIR ИП-oblique Cor с толщиной среза 2.2 мм перпендикулярно к длинной оси гиппокампа. Считается, что T2 ВИ с высоким разрешением позволяет точнее оценить внутреннюю структуру ГФ по сравнению с T1 ВИ. На T2 ВИ высокого разрешения отчетливо визуализируется лучистый лакунозный и молекулярный слой (англ. – stratum radiatum, lacunosum and moleculare – SRLM), отделяющий зубчатую извилину от собственно гиппокампа и субикулюма.

Для последующего проведения МР-морфометрии применяли импульсную последовательность T1 градиентного эхо 3D-MPRAGE с изотропным вокселем 1мм.

Общее время сканирования одного пациента занимало около 32 минут.

Технические параметры импульсных последовательностей представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Технические параметры импульсных последовательностей

ИП	TR, ms	TE, ms	FoV, mm	Количество срезов	Толщина среза, mm	Flip	Время
Sag T2	4300	105	250	20	5.6	90	1:48
Ax T1- MPRAGE	12	5	256	150	1	20	9:32
Ax T2	7704,1	105.0	240	36	3.0	90	3:13
Ax FLAIR	10000	105.0	250	33	4.0	90	4:10
Ax DWI	5900	100.0	250	20	6.0	90	0:36
Ax T2* HEMO	857,9	25.0	240	23	5.0	25	2:25
Oblique Cor T2 BI	14640	120	240	60	2.2	90	6:15
Oblique Cor FLAIR ИП	8000	105	220	33	2.2	90	3:52

Примечание: ИП–импульсная последовательность; Sag – сагиттальная плоскость; Ax – аксиальная плоскость; Oblique Cor – косая корональная плоскость; HEMO – T2*-weighted gradient echo – последовательность градиентного эхо-сигнала; T1-MPRAGE - Magnetization Prepared - RApid Gradient Echo - 3D ИП с предварительным намагничиванием инверсионных импульсов; FLAIR – fluid attenuated inversion recover - последовательность инверсия-восстановление с длинным временем инверсии; DWI - diffusion weighted imagine - диффузионно-взвешенные изображения; TR – time of repetition – время повторения; TE – time echo – время эхо; FoV – field of view – поле обзора; Flip – угол поворота оси протона водорода при радиочастотном импульсе.

Лакуны подсчитывали в подкорковых структурах и белом веществе, затем их количество суммировалось и выражалось в баллах. При наличии менее 5

лакун, пациент получал оценку 1 балл, при наличии более 5 лакун – 2 балла, при их отсутствии – 0 баллов.

Для обнаружения ЦМК использовалась T2* ИП. При наличии менее 5 ЦМК, пациент получал оценку 1 балл, при наличии более 5 ЦМК – 2 балла, при их отсутствии – 0 баллов.

Расширенные периваскулярные пространства (ПВП) определялись как линейные и округлые структуры диаметром более 3мм. Измерения проводились на двух срезах (на уровне базальных ядер и на уровне семиовальных центров) выполненных в аксиальной плоскости с использованием T2ВИ, затем полученные баллы суммировались. При наличии менее 10 расширенных ПВП, пациент получал оценку 1 балл, при наличии более 10 расширенных ПВП – 2 балла, при их отсутствии – 0 баллов.

Объем гиперинтенсивного белого вещества (ГИБВ) оценивался с использованием визуальной шкалы Fazekas отдельно для глубокого и перивентрикулярного белого вещества, затем полученные баллы суммировались. Границей для разделения очагов в глубоком и перивентрикулярном белом веществе использовали размер 13 мм от стенок боковых желудочков (De Carli C. et al., 2005).

Для оценки очаговых изменений в перивентрикулярном белом веществе применялись следующие критерии: 0 – отсутствуют; 1 – «шапочки» или тонкие линии; 2 – умеренное «галло»; 3 – неравномерные перивентрикулярные зоны распространяющиеся на глубокое белое вещество. Оценка очагов в глубоком белом веществе выполнена соответственно: 0 – отсутствуют; 1 – точечные очаги; 2 – начинающееся слияние очагов; 3 – крупные сливные зоны.

2.5.2. Постпроцессорная обработка полученных изображений

Постпроцессинговую обработку выполняли с использованием программного обеспечения FreeSurfer 6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), которое позволяет выполнять в полностью автоматическом режиме не только

анализ количественных показателей коры, белого вещества и различных структур головного мозга, но и получать объемы 12 субполей ГФ: секторов аммонова рога (CA1, CA3, CA4), зубчатой извилины (гранулярные клетки и молекулярный слой) (англ. – granule cell and molecular layer of the dentate gyrus – GC-ML-DG), субикулума, пресубикулума, парасубикулума, молекулярного слоя гиппокампа, области перехода гиппокампа в миндалевидное тело (ОПГМ) (англ. – hippocampus-amygdala transition area – HATA), гиппокампальной борозды, фимбрии и хвоста гиппокампа.

Для анализа результатов морфометрии в данном программном обеспечении используются встроенные цифровые атласы структур головного мозга (атлас Desikan-Killiany, атлас Destrieux).

Постпроцессинговая обработка проводилась на персональном компьютере (4-х ядерный процессор Intel Core i 5, рабочая частота 2,3 ГГц, объем оперативной памяти 16 Гб) в рабочем окружении Linux Ubuntu 16.04.1 LTS. Полученные файлы 3D-MPRAGE в формате DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) конвертировались в формат NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) с помощью программного пакета MRI Convert. Визуализация результатов МР-морфометрии осуществлялась встроенным в FreeSurfer 6.0 пакетом Freeview.

В программном обеспечении FreeSurfer 6.0 была выполнена количественная оценка различных регионов коры, подкорковых структур, ГФ и ее субполей, объема гипоинтенсивных очагов, а также определен внутричерепной объем (ВЧО). Фракция гипоинтенсивных очагов определялась как объем гипоинтенсивных очагов (мм³)/ВЧОx100.

Цифровые результаты экспортировались в табличный процессор Microsoft Excel, который применялся для построения базы данных пациентов.

2.6. Методы статистической обработки

Статистический анализ проводился с использованием данных, которые конвертировались из базы в Microsoft Excel в статистический пакет IBM SPSS Statistics 20.

Предварительный анализ включал в себя изучение распределений демографических и клинических данных в группах аУКР, псУКР и контроля. Уровень значимости во всех случаях считался достаточным для отвержения нулевой гипотезы при $p \leq 0,05$.

В качестве мер центральной тенденции использовались средняя арифметическая и стандартное отклонение – $M(\sigma)$, а также медиана (Me).

Нормальность распределений устанавливалась с помощью критерия Шапиро-Уилка, различия частот градаций номинальных признаков в трёх группах – с помощью Z -критерия с учётом поправки Бонферрони, различия центральных тенденций ранговых признаков анализировались с применением критерия Краскела-Уоллиса с последующим использованием критерия Манна-Уитни и поправки Бонферрони.

Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) использован для сравнения средних в трёх группах с последующим применением множественного сравнения по критерию Тьюки при однородности дисперсий и по критерию Тамхейна в противном случае. Однородность дисперсий оценивалась по критерию Ливена.

В случае двух сравниваемых групп применялся критерий Стьюдента при нормальности распределения признаков или критерий Манна-Уитни при отсутствии нормальности.

Различия средних количественных данных в трёх исследуемых группах исследовались с помощью ковариационного (ANCOVA) с учетом возраста, пола, образования и внутрочерепного объема. Предварительный отбор предполагаемых ковариат для ковариационного анализа в группах проводился с помощью

коэффициента корреляции Спирмена и коэффициента связи гамма Гудмена и Краскела.

При анализе связи использовался коэффициент корреляции Спирмена, так как распределения признаков не являлись нормальными. Для корреляционного анализа объемы субполей ГФ были скорректированы к внутричерепному объему с помощью анализа регрессионных остатков.

Задача построения решающего правила классификации для дифференциальной диагностики классов аУКР и псУКР решалась с помощью бинарной логистической регрессии. Для оценки качества полученных уравнений и выбора точки отсечения применялся ROC-анализ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты клинико-неврологического и нейропсихологического обследования пациентов

Общие данные клинического обследования для оценки факторов риска в группах УКР и группе контроля представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика обследованных пациентов по виду и частоте встречаемости факторов риска.

Факторы риска	Обследуемые группы						р-значение
	аУКР		псУКР		контроль		
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Гиперхолестеринемия	12	40	17	56,7	7	23,3	0,03 b
Артериальная гипертензия	26	86,7	26	86,7	15	50	<0,001 a,b
Сахарный диабет II типа	1	3,3	7	23,3	4	13,3	0,07

Значимые различия а – между аУКР и контролем, b - между псУКР и контролем

При анализе клинических данных артериальная гипертензия была выявлена у подавляющего большинства пациентов с аУКР и псУКР в равной степени. Гиперхолестеринемия чаще определялась у пациентов с псУКР. Пациенты с сахарным диабетом преобладали в группе псУКР.

Данные по исследованию показателей нейропсихологического профиля пациентов представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Сравнение групп по средним показателям нейропсихологического исследования пациентов по MMSE, тесту рисования часов и батарее лобной дисфункции (баллы, $M \pm \sigma$)

Методика	аУКР	псУКР	Контроль	р-значение
MMSE	25,73±1,05	26,77±0,92	28,87±0,65	<0,01a <0,001b,c
Тест рисования часов	7,83±1,54	8,30±1,66	9,07±0,81	<0,05b
Батарея лобной дисфункции	14,23±1,80	14,80±2,13	17,07±1,12	<0,001b,c

Значимые различия: а – между псУКР и аУКР, b – аУКР и контролем, с – между псУКР и контролем

Как следует из данных в представленной таблице, обследуемые в группе с УКР закономерно различались по показателям тестов MMSE с контрольной группой. По тесту рисования часов и батарее лобной дисфункции было выявлено статистически значимое снижение показателей у пациентов с УКР обеих групп по сравнению с группой контроля, однако значимых различий между группами аУКР и псУКР не определялось.

Результаты нейропсихологического обследования пациентов по шкале памяти Векслера представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Сравнение групп по средним показателям нейропсихологического обследования пациентов по шкале памяти Векслера (баллы, $M \pm \sigma$)

Шкала памяти Векслера (субтесты)	аУКР	псУКР	Контроль	р-значение
I. Личные и общественные данные	5,47±0,68	5,93±0,12	6,00±0,11	<0,01a,b

II. Ориентировка	4,33±0,71	4,50±0,70	5,00±0,12	<0,01b <0,05c
III. Психический контроль	3,57±1,72	4,47±1,37	5,20±1,17	<0,01b
IV. Логическая память	3,52±1,78	6,50±2,37	10,10±2,32	<0,001a,b,c
V. Цифры	10,13±1,46	9,50±1,57	11,03±1,18	<0,01c
Va. Объём кратковременной памяти (прямой порядок воспроизведения цифр)	5,63±0,80	5,67±0,96	6,17±0,71	–
Vb. Объём оперативной памяти (обратный порядок воспроизведения цифр)	4,50±0,77	4,13±0,81	4,87±0,73	<0,01c
VI. Зрительная ретенция	5,87±2,14	7,37±2,52	7,80±2,85	<0,05b
VII. Парные ассоциации (ассоциативная память)	9,23±2,42	11,37±3,30	15,43±2,53	<0,001b,c <0,05a
VIIa. Парные ассоциации простые	7,32±1,32	7,83±1,13	8,43±0,76	<0,05b

VIII. Парные ассоциации сложные	1,92±1,55	3,57±2,51	7,00±2,13	<0,001b <0,01c <0,05a
Эквивалентный интеллекту показатель памяти	95,60±9,99	110,23±12,08	124,93±10,85	<0,001a,b,c

Значимые различия: а - между аУКР и псУКР, b - аУКР и контролем, с - между псУКР и контролем

При сравнении показателей шкалы памяти Векслера различия между группами аУКР и контролем обнаружались практически по всем субтестам, за исключением субтестов «Цифры», «Объём оперативной памяти (обратный порядок воспроизведения цифр)» и «Объём кратковременной памяти (прямой порядок воспроизведения цифр)», что свидетельствует о более низких показателях логической, зрительной и ассоциативной памяти в группе аУКР, по сравнению с контрольной группой.

При сравнении показателей шкалы памяти Векслера различия между группами псУКР и контролем обнаружались по нескольким субтестам, а именно: «Ориентировка», «Логическая память», «Цифры», «Объём оперативной памяти (обратный порядок воспроизведения цифр)», «Парные ассоциации» (ассоциативная память), «Парные ассоциации сложные» и «Эквивалентный интеллекту показатель памяти», что свидетельствует о более низких показателях логической, оперативной и ассоциативной памяти в группе псУКР по сравнению с контрольной группой.

В группе аУКР, по сравнению с группой псУКР были выявлены более низкие показатели по субтестам «Личные и общественные данные», «Логическая память», «Зрительная ретенция», «Парные ассоциации», «Парные ассоциации сложные» и «Эквивалентный интеллекту показатель памяти».

3.2. Результаты традиционной магнитно-резонансной томографии головного мозга

Для оценки ЦБМС по данным нейровизуализации использовался стандартизированный отчет STRIVE. В обследуемых группах не было выявлено недавних малых субкортикальных инфарктов. К МРТ-признакам были ЦБМС отнесены: ГИБВ, лакуны, расширенные периваскулярные пространства (ПВП), церебральные микрокровоизлияния (ЦМК). Данные по лакунам, расширенным ПВП и ЦМК представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Частоты встречаемости лакун, расширенных периваскулярных пространств, церебральных микрокровоизлияний в обследуемых группах

МРТ признаки	аУКР	псУКР	Контроль	р-значение
Лакуны :				0,002 a,b
<5	2 (6,7%)	4 (13,2%)	0	
>5	0	4 (13,2%)	0	
Микрокровоизлияния:				0,51
<5	0	1(3,3%)	0	
>5	1(3,3%)	1(3,3%)	0	
Расширенные ПВП				0,37
<10	9(30%)	10(33%)	7(23,3%)	
>10	2(6,7 %)	4(13,3%)	2(6,7%)	

Значимые различия: а - между аУКР и псУКР, b - аУКР и контролем

Лакуны определялись у 8 пациентов в группе псУКР, их количество варьировало от 2 до 9. Единичные лакуны были выявлены у 2 пациентов в группе аУКР. Локализовались лакуны преимущественно в области базальных ядер. В группе контроля лакун обнаружено не было.

ЦМК выявлены только у 2 пациентов в группе псУКР и у 1 пациента в группе аУКР. В группе контроля ЦМК отсутствовали.

Степень выраженности ГИБВ оценена в баллах по визуальной шкале Fazekas отдельно для перивентрикулярного и глубокого белого вещества, затем баллы суммировались. Данные по шкале Fazekas для групп аУКР, псУКР и контроля представлены на Рисунках 6, 7, 8.

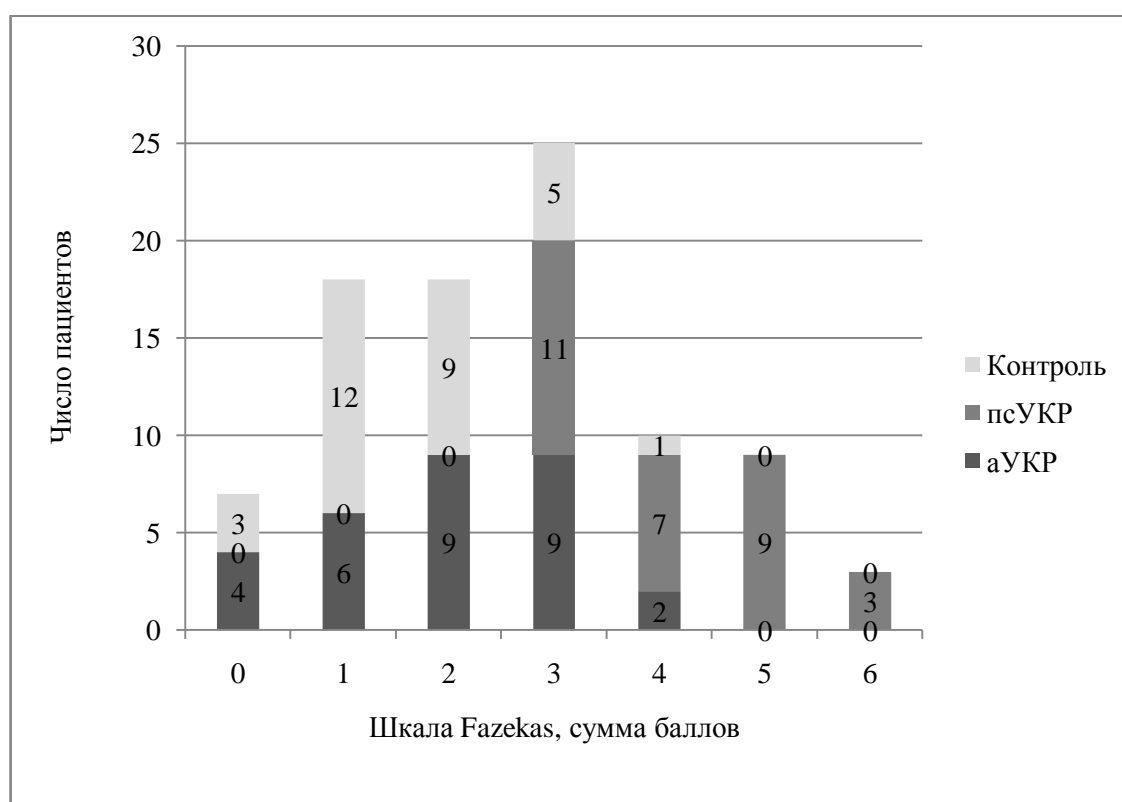


Рисунок 6 – Сумма баллов по шкале Fazekas в трех группах

Выраженность ГИБВ была закономерно выше в группе псУКР. Медианное значение суммы баллов по шкале Fazekas в группе псУКР составило 4 балла, в группе аУКР – 2 балла, в группе контроля – 2 балла. Статистически значимых различий между группами аУКР и группой контроля по шкале Fazekas выявлено не было.

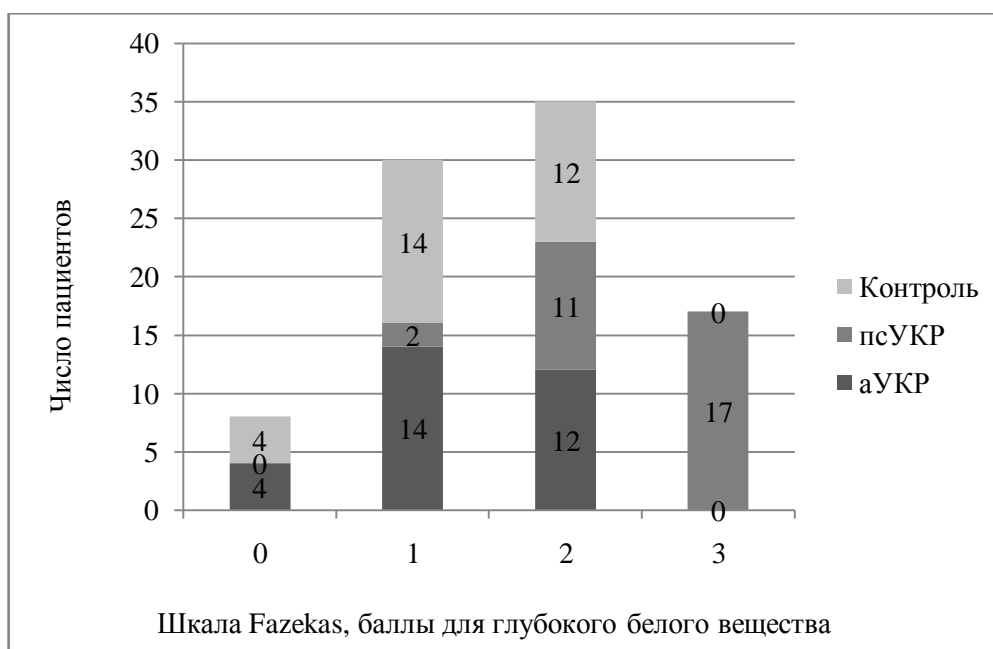


Рисунок 7 – Оценка поражения глубокого белого вещества по шкале Fazekas в трех группах

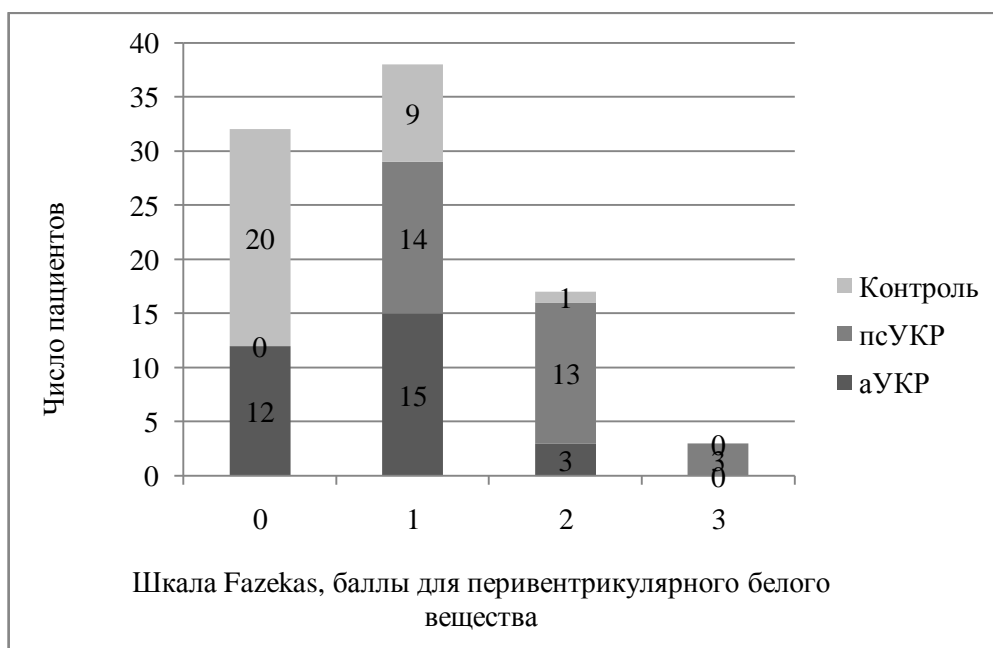


Рисунок 8 – Оценка поражения перивентрикулярного белого вещества по шкале Fazekas в трех группах

Как следует из Рисунков 6, 7, и 8, в группе псУКР изменения преобладали в глубоком белом веществе ($Me=3$) и были менее выражены в перивентрикулярном белом веществе ($Me=2$).

Для визуальной оценки атрофии гиппокампов и энторинальной коры использовалась шкалы MTA и ERICA. Данные по визуальным шкалам представлены на Рисунке 9 и в Таблице 9.

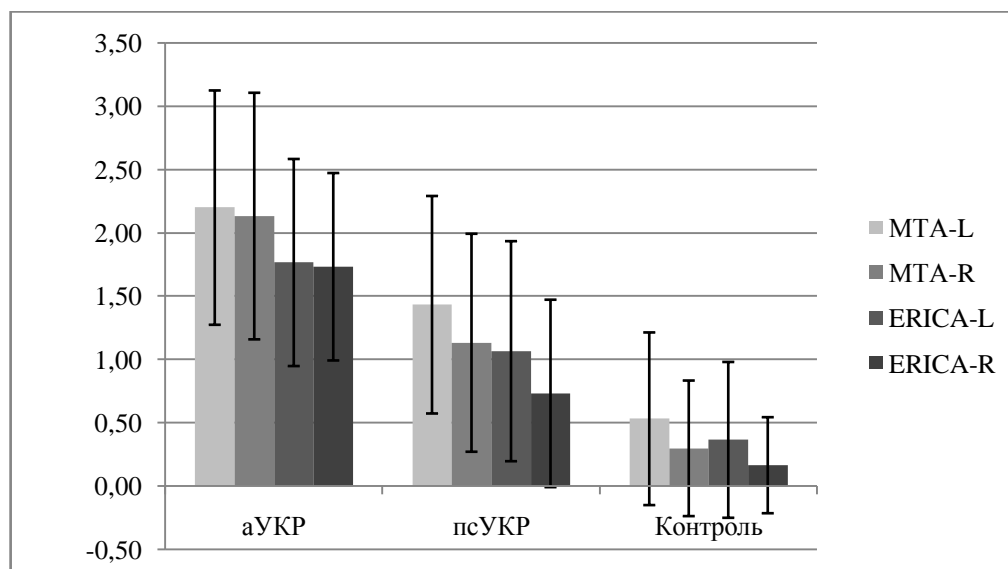


Рисунок 9 – График оценки атрофии гиппокампа и энторинальной коры по визуальным шкалам MTA и ERICA в трех группах

Таблица 9 – Оценка атрофии гиппокампа и энторинальной коры по визуальным шкалам MTA и ERICA в трех группах (баллы, $M \pm \sigma$)

Визуальные шкалы, правое (R) и левое (L) полушарие	аУКР	псУКР	Контроль	p-значение
MTA – L	2,20±0,92	1,43±0,86	0,53±0,68	<0,001b,c 0,002a
MTA – R	2,13±0,97	1,13±0,86	0,30±0,53	<0,001a,b,c
ERICA – L	1,77±0,82	1,07±0,87	0,37±0,61	<0,001b 0,002 a,c
ERICA – R	1,73±0,74	0,73±0,74	0,17±0,38	<0,001 a,b 0,003 c

Значимые различия: a - между аУКР и псУКР, b - аУКР и контролем, c - между псУКР и контролем

Как следует из графика на Рисунке 9 и из Таблицы 9, наиболее высокие баллы по шкалам MTA и ERICA наблюдались у пациентов с аУКР.

3.3. Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга

Для оценки количественных показателей различных отделов головного мозга, в том числе субполей ГФ, а также для изучения объема очаговых изменений в веществе головного мозга выполнен МР-морфометрический анализ.

3.3.1. Результаты магнитно-резонансной морфометрии очаговых изменений головного мозга

Для уточнения выраженности сосудистого поражения вещества головного мозга с помощью МР-морфометрии выполнено измерение объема гипоинтенсивных очагов с определением фракции очагов от ВЧО, полученные данные представлены на Рисунках 10 и 11.

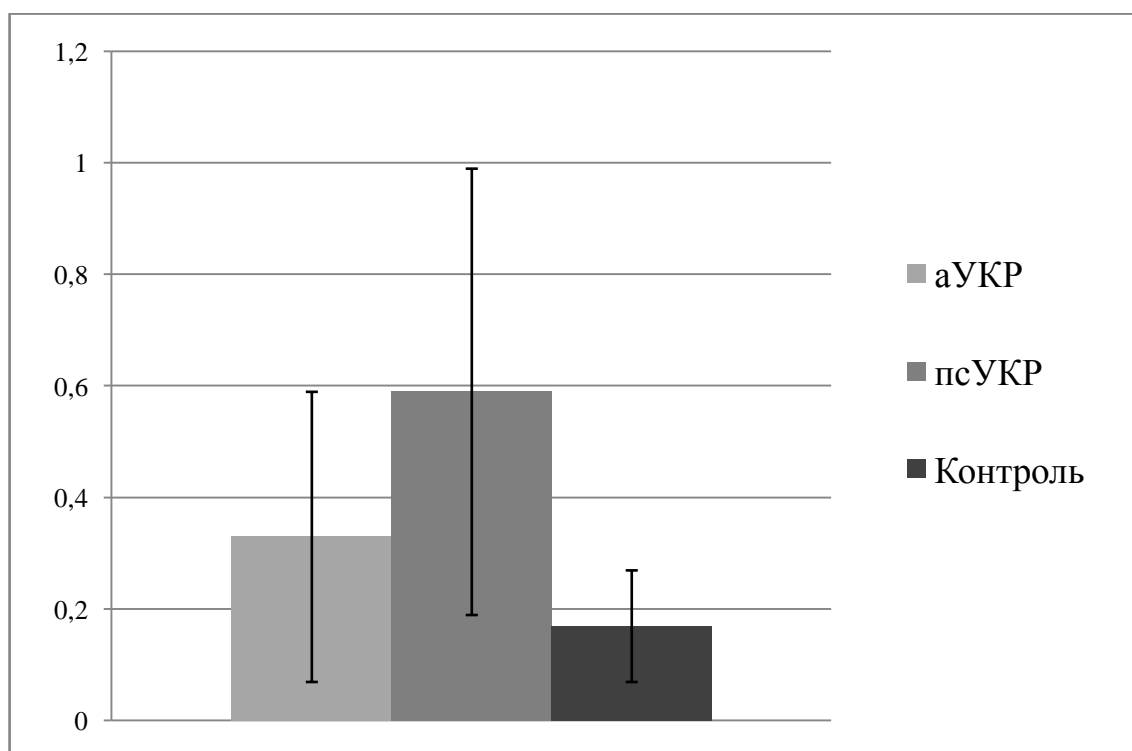


Рисунок 10 – Средняя фракция гипоинтенсивных очагов в веществе головного мозга в трех группах

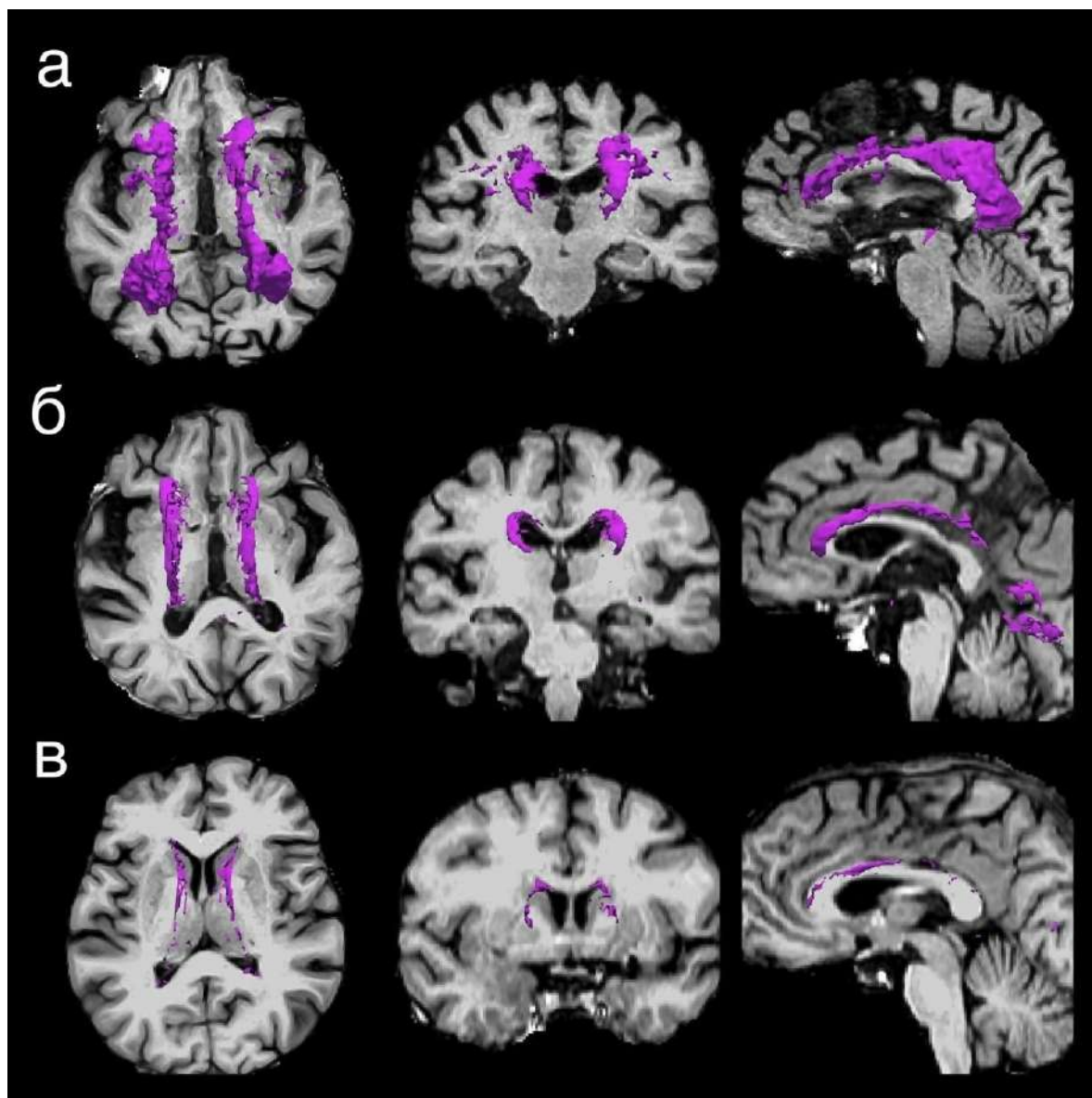


Рисунок 11 – Различия в объеме T1-гипоинтенсивных очагов в трех группах. Очаговые изменения у пациента М. с псУКР, 80 лет, № амб. карты 31559 (а), пациента К. с аУКР, 71 года, № амб. карты 31755 (б) и условно-здорового добровольца Д., 79 лет, № амб. карты 31685 (в)

Средняя фракция объема гипоинтенсивных очагов в группе псУКР составила $0,59 \pm 0,40$ от внутричерепного объема, что значительно больше, чем в группе аУКР ($0,33 \pm 0,26$, $p < 0,05$) и группе контроля ($0,17 \pm 0,10$, $p < 0,001$).

При сопоставлении показателей выраженности ГИБВ по шкале Fazekas для перивентрикулярного белого вещества, глубокого белого вещества и суммы баллов с фракцией гипоинтенсивных очагов выявлены значимые положительные корреляции во всех группах, представленные в Таблице 10.

Таблица 10 – Корреляционные взаимосвязи между баллами по шкале Fazekas и фракцией гипointенсивных очагов в головном мозге.

Локализация		Объем гипointенсивных очагов		
		коэффициент корреляции Спирмена (r), p<0,05		
		аУКР	псУКР	Контроль
Шкала Fazekas, баллы	ГБВ	0,61	0,60	0,37
	ПБВ	0,62	0,67	0,74
	ГБВ+ПБВ	0,68	0,79	0,64

Примечание: ГБВ – глубокое белое вещество, ПБВ – перивентрикулярное белое вещество

Таблица 10 наглядно показывает, что имеется умеренная положительная взаимосвязь между объемом гипointенсивных очагов и баллами по шкале Fazekas для ГИБВ в глубоком белом веществе в группе контроля ($r=0,37$), в остальных случаях сила корреляционной связи существенно выше.

Корреляционная взаимосвязь суммы баллов по шкале Fazekas с объемом гипointенсивных очагов в головном мозге графически отражена на Рисунке 12.

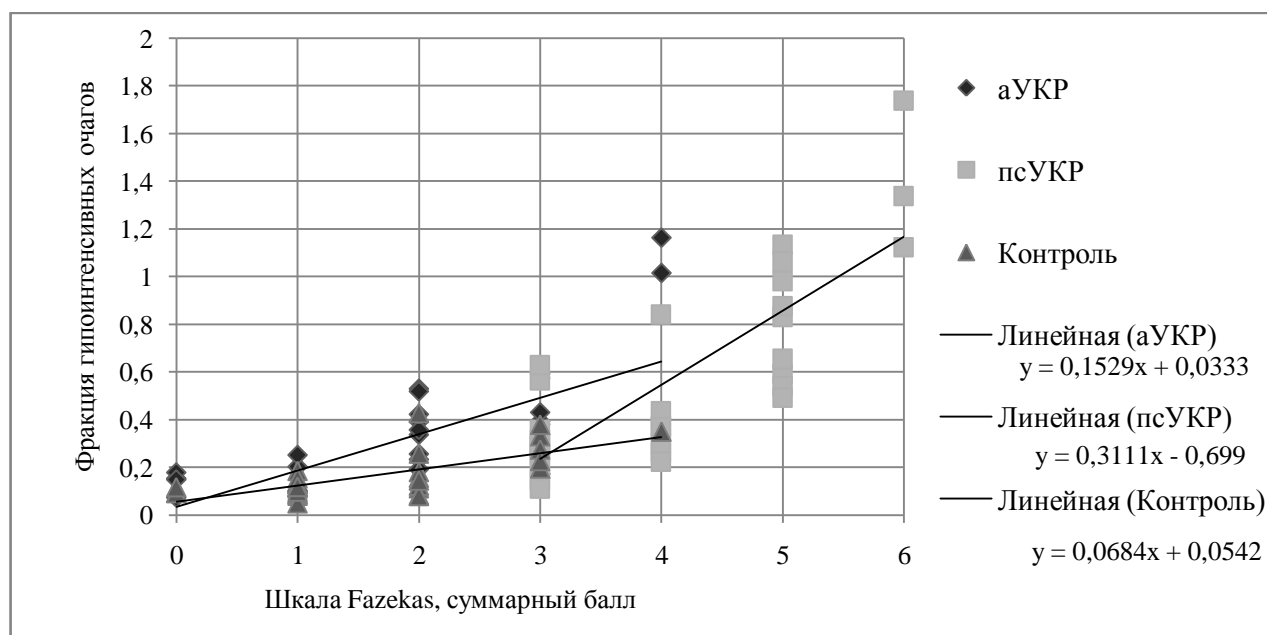


Рисунок 12 –График зависимости суммы баллов по шкале Fazekas и объема поражения белого вещества

3.3.2. Результаты магнитно-резонансной морфометрии анатомических структур головного мозга

У пациентов с синдромом УКР по сравнению с группой контроля, определялось расширение желудочковой системы и увеличение объема цереброспинальной жидкости как проявление атрофических изменений головного мозга (Таблица 11).

Таблица 11 – Волюметрические изменения структур головного мозга у пациентов трех групп ($M \pm \sigma$)

Структура	аУКР, мм ³	псУКР, мм ³	контроль, мм ³	р-значение
	1	2	3	
Правый боковой желудочек	17798,49	16165,73	10783,14	0,002 (1,3)
	±8343,62	±8606,29	±5493,67	0,022 (2,3)
Левый боковой желудочек	18902,72	17279,57	12552,20	0,021 (1,3)
	±9346,59	±9857,51	±7264,43	
III желудочек	2027,09	1897,05	1499,03	0,003 (1,3)
	± 638,87	±638,64	± 521,89	0,036 (2,3)
ЦСЖ	1406,94	1387,88	1124,78	0,013 (1,3)
	±401,78	±412,40	±294,1	0,023 (2,3)
Правое миндалевидное тело	1143,61	1373,45	1413,1	0,0004 (1,3)
	±292,36	±290,65	±279,6	0,006 (1,2)
Левое миндалевидное тело	1014,66	1178,86	1309,66	0,0004 (1,3)
	±261,92	±261,65	±262,19	
Правая гиппокампальная формация	2669,51	3014,83	3244,36	0,0004 (1,3)
	±392,10	±391,72	±392,54	0,003 (1,2)

Левая гиппокампальная формація	2605,74	2945,66	3233,30	0,0004 (1,3)
	$\pm 360,55$	$\pm 360,18$	$\pm 360,93$	0,001 (1,2)
				0,008 (2,3)

Как следует из Таблицы 11, при анализе объемных показателей подкорковых структур у пациентов с синдромом УКР, в сравнении с группой контроля определялось снижение общего объема левой ГФ.

В группе аУКР в сравнении с группой контроля выявлено статистически значимое снижение объема обоих миндалевидных тел. Также следует отметить, что в группе аУКР обнаружено снижение объема правого миндалевидного тела по сравнению с группой псУКР.

При МР-морфометрическом анализе коры головного мозга в группе аУКР статистически значимые различия, по сравнению с группой контроля, выявлены по толщине коры отдельных извилин обеих височных долей и коры обеих веретенообразных извилин (Таблица 12).

Таблица 12 – Количественные изменения показателей толщины коры у пациентов трех групп ($M \pm \sigma$)

Область коры	аУКР, мм	псУКР, мм	контроль, мм	р-значение
	1	2	3	
Правая парагиппокампальная извилина	2,02 \pm 0,30	2,29 \pm 0,30	2,39 \pm 0,30	0,0004 (1,3) 0,002 (1,2)
Левая парагиппокампальная извилина	2,12 \pm 0,33	2,3 \pm 0,35	2,46 \pm 0,35	0,001 (1,3)
Правая	2,22 \pm 0,18	2,4 \pm 0,18	2,47 \pm 0,18	0,0004 (1,3)

веретенообразная извилина				0,001 (1,2)
Левая веретенообразная извилина	2,35±0,19	2,45±0,19	2,58±0,19	0,0004 (1,3) 0,034 (2,3)
Правая средняя височная извилина	2,39±0,19	2,58±0,19	2,62±0,19	0,0004 (1,3) 0,0004 (1,2)
Левая средняя височная извилина	2,42±0,22	2,59±0,22	2,7±0,22	0,0004 (1,3) 0,007 (1,2)
Левая верхняя височная извилина	2,33±0,19	2,37±0,19	2,50±0,19	0,004 (1,3) 0,027 (2,3)
Правая нижняя височная извилина	2,5±0,25	2,61±0,17	2,72±0,21	0,0004 (1,3)
Левая нижняя височная извилина	2,64±0,20	2,70±0,20	2,82±0,21	0,004 (1,3)
Левая энторинальная кора	2,50±0,35	2,78±0,38	3,02±0,25	0,0004 (1,3) 0,004 (1,2)
Правая энторинальная кора	2,56±0,43	3,0±0,38	2,95±0,39	0,001 (1,3) 0,0004 (1,2)
Каудальная часть правой средней лобной извилины	2,4±0,17	2,36±0,17	2,46±0,13	0,036 (2,3)

В группе псУКР по сравнению с группой контроля отмечалось умеренное снижение толщины левой верхней височной извилины и левой веретенообразной извилины, но менее выраженное, по сравнению с группой аУКР. Также в группе псУКР выявлено снижение толщины коры каудальной части правой средней лобной извилины, что не определялось в группе аУКР.

3.3.3. Результаты магнитно-резонансной морфометрии гиппокампальной формации пациентов с амнестическими умеренными когнитивными расстройствами

Для изучения объемных показателей субполей ГФ у пациентов всех групп использовался ковариационный анализ (ANCOVA) с учетом возраста, пола, уровня образования и внутричерепного объема.

При анализе полученных объемных субполей ГФ отмечались ошибки в сегментации фимбрии. Низкая надежность сегментации фимбрии ранее отмечалась в ряде исследований, и, вероятно, связана с ее небольшими размерами и эффектом частичного объема (Worker A. et al., 2018; Brown E. M. et al. 2022). Таким образом, было принято решение исключить данную структуру из дальнейшего анализа.

Атрофические изменения субполей ГФ у пациентов в группе аУКР по сравнению с группой контроля наглядно представлено на Рисунке 13 и в Таблицах 13,14.

Таблица 13 – Волюметрические изменения субполей правой гиппокампальной формации в группе аУКР по сравнению с группой контроля ($M \pm \sigma$)

Структура	аУКР, мм ³	Контроль, мм ³	% снижения V	P-значение
Хвост гиппокампа	438,54± 70,88	513,59±70,93	14,6	0,0004
Субикулюм	312,77±54,94	403,77±54,99	22,5	0,0004
CA1	513,67±79,31	609,00±79,42	15,6	0,0004
Гиппокампальная борозда	184,29±36,15	209,65±36,15	12,1	0,024
Пресубикулюм	235,80±41,63	301,26±41,68	21,7	0,0004

Парасубикулюм	52,80±12,82	62,82±12,82	15,9	0,026
Молекулярный слой	427,26±68,85	528,81±68,96	19,2	0,0004
Зубчатая извилина	233,44±40,31	278,07±40,37	16	0,0004
CA3	169,40±33,19	199,03±33,25	14,9	0,003
CA4	197,22±41,94*	241,54±26,09*	18,3	0,001*
НАТА	46,56±11,17	55,24±11,23	15,7	0,01
Гиппокампальная формация в целом	2669,51±392,10	3244,36±392,54	17,7	0,0004

*Значимые различия выявлены только у женщин

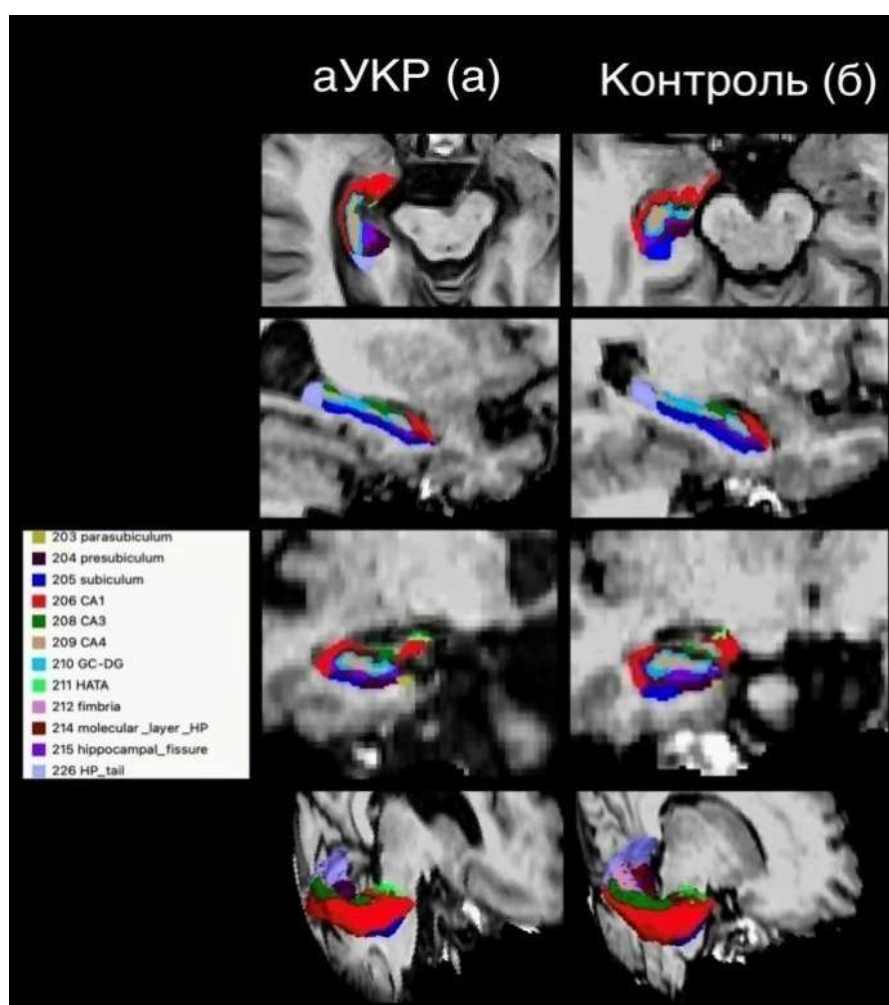


Рисунок 13 – Сегментация субполей правой гиппокампальной формации: а – пациент К., 71 года, с аУКР (№ амб. карты 31529), б – условно-здоровый доброволец Д., 79 лет (№ амб. карты 31555).

Из данных Таблицы 13 следует, что при анализе волюметрических изменений в группе аУКР определялось снижение объемных показателей всех субполей правой ГФ, за исключением СА4 у мужчин. Стоит отметить, что снижение объема правого субикулума было выражено в большей степени (на 22,5%) , чем общий объем правой ГФ (на 17,7%).

Таблица 14 – Волюметрические изменения левой гиппокампальной формации в группе аУКР по сравнению с группой контроля (M±σ)

Структура	аУКР, мм ³	Контроль, мм ³	% снижения V	p- значение
Хвост гиппокампа	414,27±65,89	491,11±66,06	15,6	0,0004
Субикулум	319,57±54,44	413,64±54,50	22,7	0,0004
СА1	494,81±74,44	596,53±74,49	17,1	0,0004
Гиппокампальная борозда	168,21±38,94	205,30±39	18,1	0,001
Пресубикулум	257,87±44,75	323,91±44,80	20,4	0,0004
Молекулярный слой	418,31±63,97	528,11±64,03	20,8	0,0004
Зубчатая извилина	217,23±35,38	273,54±35,38	20,5	0,0004
СА3	151,99±28,48	191,25±28,65	20,5	0,0004
СА4	189,45±31,11	237,66±31,17	20,2	0,0004
НАТА	46,00±9,8	56,21±9,8	18,1	0,0004
Гиппокампальная формация в целом	2605,74±360,55	3233,30±360,93	19,4	0,0004

Как следует из Таблицы 14, статистически значимые атрофические изменения левой ГФ обнаружены практически по всем субполям за исключением

парасубикулума, но в наибольшей степени определялось снижение объема левого субикулума (на 22,7%) по сравнению с общим объемом левой ГФ (19,4%).

При анализе толщины и объема энторинальной коры у пациентов с аУКР и группой контроля выявлены значимые различия с обеих сторон, представленные в Таблицах 15 и 16, на Рисунке 14.

Таблица 15 – Волюметрические изменения энторинальной коры в группе аУКР по сравнению с группой контроля ($M \pm \sigma$)

Структура	аУКР, мм ³	Контроль, мм ³	% снижения V	p-значение
Левая энторинальная кора	1305,23±394,17	1825,24±394,23	28,5	0,0004
Правая энторинальная кора	1360,14±349,32	1711,03±349,76	20,5	0,001

Таблица 16 – Изменения показателей толщины энторинальной коры в группе аУКР по сравнению с группой контроля ($M \pm \sigma$)

Структура	аУКР, мм	Контроль, мм	p-значение
Левая энторинальная кора	2,50±1,86	3,02±2,14	0,0004
Правая энторинальная кора	2,56±2,35	2,95±2,08	0,001

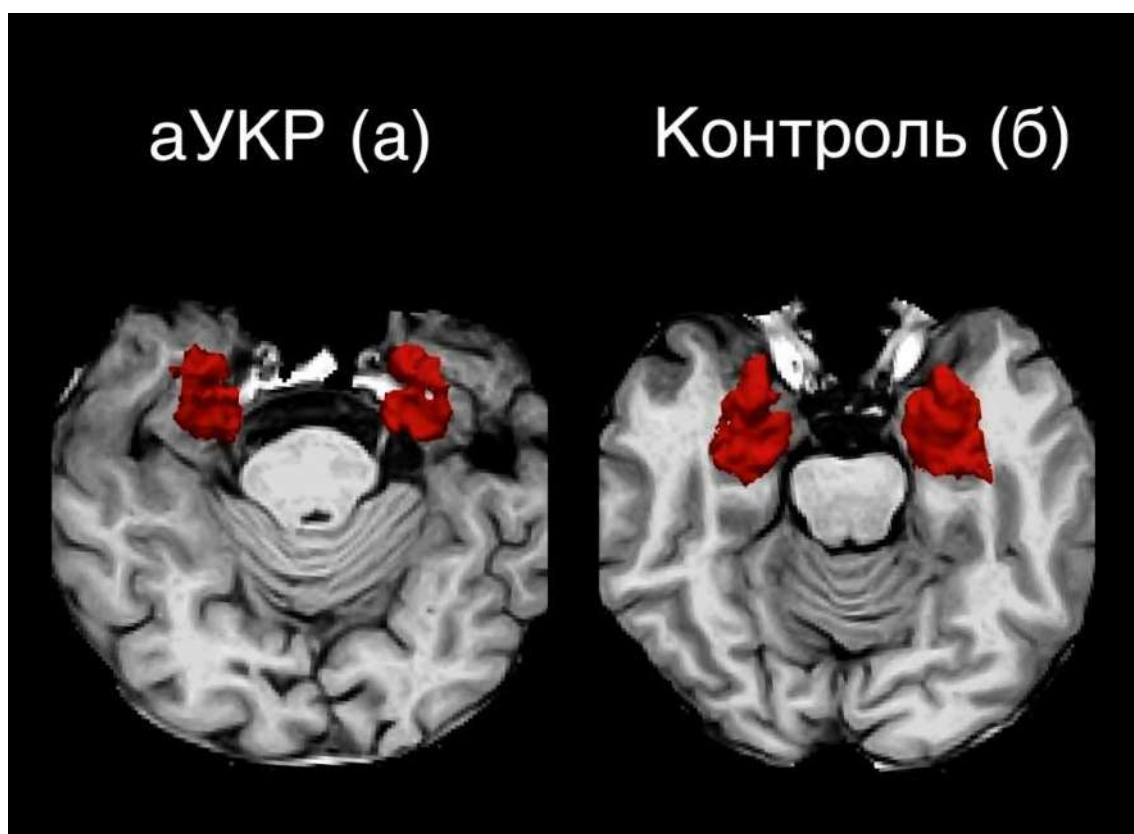


Рисунок 14 – Объемы правой и левой энторинальной коры: а – пациент К., 73 лет, с аУКР (№амб. карты 31521), б – условно-здоровый доброволец Д., 79 лет (№амб. карты 31555)

Из данных таблиц 15 и 16 следует, что более значимые различия количественных показателей в группе аУКР определялись по левой энторинальной коре ($p < 0,0004$). Снижение объема левой энторинальной коры и объема правой энторинальной коры по сравнению с группой контроля составило на 28,5% и 20,5% соответственно.

3.3.4. Результаты магнитно-резонансной морфометрии гиппокампальной формации пациентов с подкорковыми сосудистыми умеренными когнитивными расстройствами

Статистически значимые атрофические изменения ГФ у пациентов в группе псУКР представлено в Таблице 17 и Рисунке 15.

Таблица 17 – Волюметрические изменения левой гиппокампальной формации в группе псУКР по сравнению с группой контроля (M±σ)

Структура	псУКР, мм ³	Контроль, мм ³	% снижения V	P-значение
Субикулум	374,96±54,39	413,64±54,50	9,4	0,022
Пресубикулум	293,26±44,69	323,91±44,80	9,5	0,028
Молекулярный слой	480,01±63,92	528,11±64,03	9,1	0,014
Зубчатая извилина	245,93±35,33	273,54±35,38	10,1	0,01
CA4	217,97±31,11	237,66±31,17	8,3	0,048
НАТА	48,45±9,8	56,21±9,8	13,8	0,009
Гиппокампальная формация в целом	2945,66±360,18	3233,30±360,93	8,9	0,008

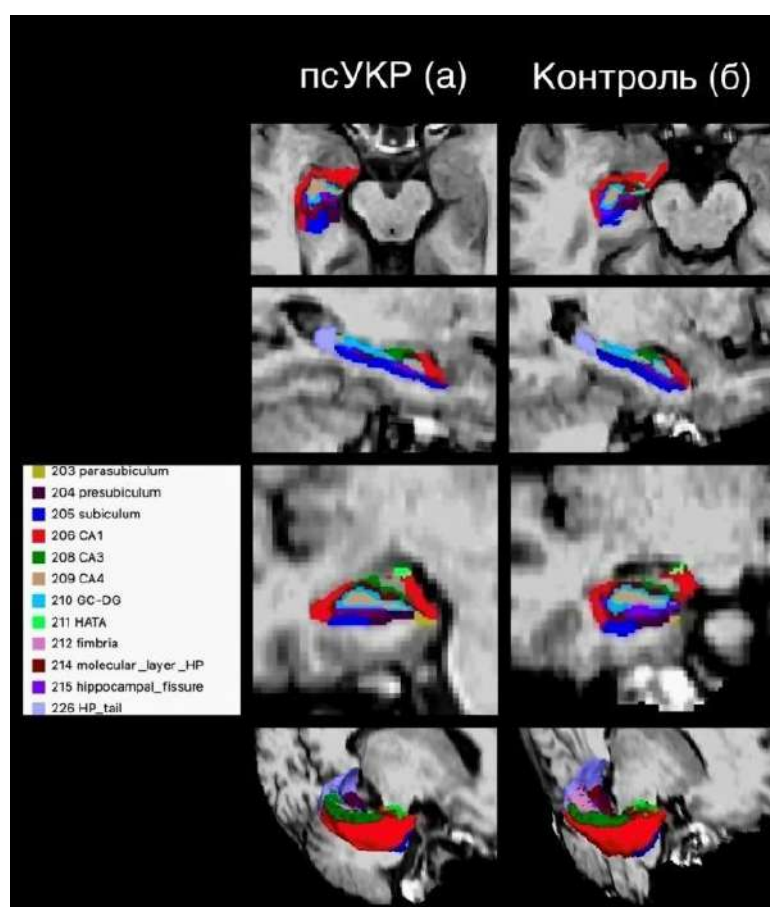


Рисунок 15 – Сегментация субполей левой гиппокампальной формации: а – пациент В., 73 года, с псУКР (№амб. карты 31463), б – условно-здоровый доброволец Д., 79 лет (№амб. карты 31555).

Из данных представленной таблицы следует, что при анализе волюметрических изменений в группе псУКР определяется снижение объемных показателей нескольких субполей левой ГФ, а именно: субикулума, пресубикулума, молекулярного слоя, зубчатой извилины, СА4 и НАТА. Однако при анализе объемных показателей правой ГФ, статистически значимые различия обнаружены только по пресубикулумам (Таблица 18). Статистически значимых различий по количественным показателям энторинальной коры в группах псУКР и контроля выявлено не было.

Таблица 18 – Волюметрические изменения правого пресубикулума в группе псУКР по сравнению с группой контроля ($M \pm \sigma$)

Структура	псУКР, мм ³	Контроль, мм ³	% снижения V	р-значение
Пресубикулум	272,78±41,63	301,26±41,68	9,5	0,029

3.3.5. Сравнение количественных показателей гиппокампальной формации пациентов с умеренными когнитивными расстройствами различного генеза

При сравнении объемов субполей ГФ в группах аУКР и псУКР отмечалось статистически значимое снижение объемов нескольких субполей в группе аУКР представленное в Таблицах 19 и 20.

Таблица 19 – Волюметрические изменения левой гиппокампальной формации в группе аУКР по сравнению с группой псУКР ($M \pm \sigma$)

Структура	аУКР, мм ³	псУКР, мм ³	% снижения V	р-значение
Хвост гиппокампа	414,27±65,89	463,30±67,59	10,6	0,019

Субикуллюм	319,57±54,44	374,96±54,39	14,8	0,0004
СА1	494,81±74,44	554,61±74,33	10,8	0,007
Гиппокампальная борозда	168,21±38,94	193,45±39,98	13,5	0,05
Пресубикуллюм	257,87±44,75	293,26±44,69	12,1	0,009
Молекулярный слой	418,31±63,97	480,01±63,92	12,9	0,001
Зубчатая извилина	217,23±35,38	245,93±35,33	11,7	0,007
СА3	151,99±28,48	173,88±28,48	12,6	0,012
СА4	189,45±31,11	217,97±31,11	13,1	0,002
Гиппокампальная формация в целом	2605,74±360,55	2945,66±360,18	11,5	0,001

Как следует из Таблицы 19, в группе аУКР отмечалось наиболее выраженное снижение объема левого субикуллюма (на 14,8%).

Таблица 20– Волюметрические изменения правой гиппокампальной формации в группе аУКР по сравнению с группой псУКР (M±σ)

Структура	аУКР, мм3	псУКР, мм3	% снижения V	p-значение
Субикуллюм	312,77±54,94	374,84±54,88	16,6	0,0004
СА1	513,67±79,31	572,47±79,26	10,3	0,015
Пресубикуллюм	235,80±41,63	272,78±41,63	13,6	0,003
Парасубикуллюм	52,80±12,82	63,14±12,82	16,4	0,007
Молекулярный слой	427,26±68,85	486,85±68,79	12,2	0,004
Гиппокампальная формация в целом	2669,51±392,10	3014,83±391,72	11,5	0,003

Из Таблицы 20 следует, что в группе аУКР наиболее выраженным оказалось снижение объема правого субиклюма (на 16,6%) и правого пресубиклюма (на 16,4%).

При анализе количественных показателей энторинальной коры пациентов с аУКР и псУКР определялось статистически значимое снижение объема и толщины правой и левой энторинальной коры в группе аУКР, представленное в Таблицах 21 и 22.

Таблица 21 – Изменения толщины энторинальной коры в группе аУКР по сравнению с группой псУКР ($M \pm \sigma$)

Структура	аУКР, мм	псУКР, мм	р-значение
Левая энторинальная кора	2,50±1,86	2,78±2,08	0,004
Правая энторинальная кора	2,56±2,35	3,0±2,03	0,0004

Таблица 22 – Волюметрические изменения энторинальной коры в группе аУКР по сравнению с группой псУКР ($M \pm \sigma$)

Структура	аУКР, мм ³	псУКР, мм ³	% снижения V	р-значение
Левая энторинальная кора	1305,23±394,17	1659,60±393,45	21,4	0,002
Правая энторинальная кора	1360,14±349,32	1713,49±348,95	20,6	0,001

Как следует из Таблицы 22, в группе аУКР, по сравнению с группой псУКР, определялось значительное снижение объема левой энторинальной коры (на 21,4%) и правой энторинальной коры (на 20,6%).

3.3.6. Оценка взаимосвязей объема субполей гиппокампальной формации с объемом гипоинтенсивных очагов в веществе головного мозга

Для определения связи выраженности сосудистого поражения белого вещества с атрофическими изменениями субполей ГФ выполнен корреляционный анализ. В группе аУКР были выявлены статистически значимые отрицательные корреляционные связи объемных показателей нескольких субполей ГФ с фракцией гипоинтенсивных очагов, представленные в Таблице 23.

Таблица 23– Корреляционные взаимосвязи между снижением объемов субполей гиппокампальной формации и фракцией гипоинтенсивных очагов в головном мозге в группе аУКР.

Структура	Объем гипоинтенсивных очагов(фракция от ВЧО) коэффициент корреляции Спирмена (r), p<0,05	
	Слева	Справа
Субикуллюм	-0,54	-0,40
Пресубикуллюм	-0,40	-0,44
Молекулярная пластинка	-0,53	–
СА1	-0,40	–
СА3	-0,43	–
СА4	-0,45	–
Зубчатая извилина	-0,49	–
Энторинальная кора	-0,41	-0,41

При анализе полученных данных можно выделить отрицательные корреляционные связи выраженности сосудистого поражения головного мозга с атрофическими изменениями нескольких субполей правой и левой ГФ при этом снижение объемов субикулума, пресубикулума и энторинальной коры определялось с обеих сторон.

В группе псУКР и группе контроля статистически значимых корреляций выявлено не было.

3.3.7. Оценка взаимосвязи показателей визуальных рейтинговых шкал медиальной височной атрофии и атрофии энторинальной коры с объемными показателями гиппокампальной формации и энторинальной коры

При корреляционном анализе показатели визуальной шкалы медиальной височной атрофии (МТА) отрицательно коррелировали с объемом ГФ у пациентов с синдромом УКР, однако не было выявлено статистически значимых корреляций в группе контроля (Таблица 24).

Таблица 24 – Корреляционные взаимосвязи между показателями визуальной шкалы МТА и объемом гиппокампальной формации.

Визуальная шкала (баллы)	Объем гиппокампальной формации (мм ³) коэффициент корреляции Спирмена (r), p<0,05	
	аУКР	псУКР
МТА справа	- 0,52	- 0,37
МТА слева	- 0,52	- 0,54

Показатели визуальной шкалы атрофии энторинальной коры (ERICA) отрицательно коррелировали с объемом энторинальной коры в трех группах пациентов (Таблица 25).

Таблица 25 – Корреляционные взаимосвязи между показателями визуальной шкалы ERICA и объемом гиппокампальной формации

Визуальная шкала (баллы)	Объем энторинальной коры (мм ³) коэффициент корреляции Спирмена (r), p<0,05		
	аУКР	псУКР	контроль
ERICA справа	- 0,53	- 0,45	- 0,40
ERICA слева	- 0,64	- 0,65	- 0,39

3.3.8. Оценка взаимосвязей объема гипointенсивных очагов в веществе головного мозга с показателями нейропсихологического обследования

Для уточнения взаимосвязи нарушений когнитивного функционирования и объема поражения белого вещества проведен корреляционный анализ изучаемых параметров во всех обследуемых группах.

Обнаружена отрицательная взаимосвязь между показателями батареи лобной дисфункции и фракции гипointенсивных очагов у обследуемых в группе контроля ($r=-0,38$, $p<0,05$), графически представленная на Рисунке 16.

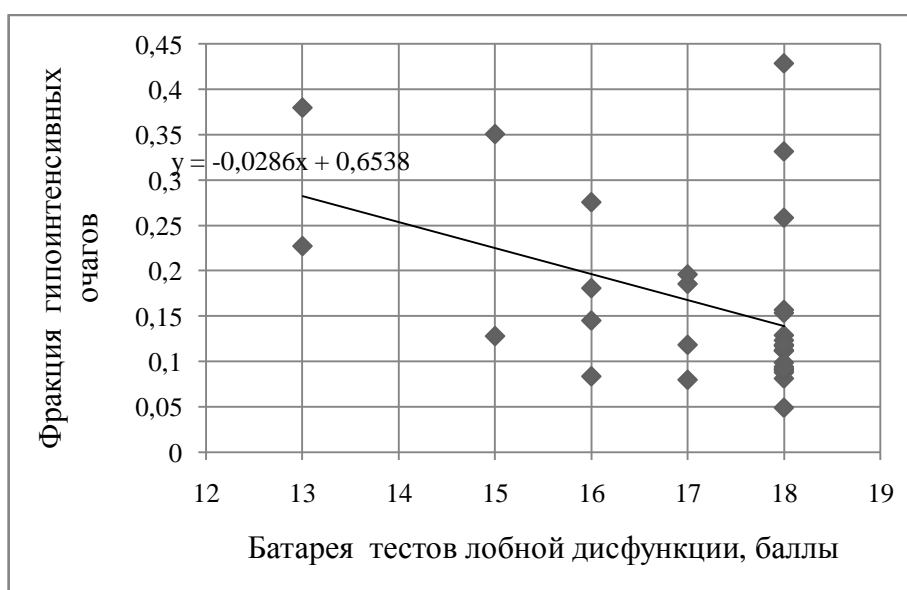


Рисунок 16 – График взаимосвязи показателей батареи тестов лобной дисфункции и фракции гипointенсивных очагов в группе контроля

Статистически значимой взаимосвязи между объемом поражения белого вещества и показателями нейропсихологического обследования у пациентов с синдромом УКР выявлено не было.

3.3.9. Оценка взаимосвязей объема субполей гиппокампальной формации с показателями нейропсихологического обследования

Учитывая недостаточную изученность регионарных изменений ГФ в отношении нарушения когнитивных функций, представляло интерес изучение взаимосвязи показателей нейропсихологических тестов с объемами субполей ГФ. Для анализа выбраны те показатели когнитивных функций у пациентов с УКР, которые были снижены по сравнению с контрольной группой.

При корреляционном анализе в группе с псУКР обнаружены статистически значимые положительные корреляционные взаимосвязи между показателями субтеста «Парные ассоциации простые» шкалы памяти Векслера с объемами левого субикюлома ($r= 0,47$; $p<0,05$), левой молекулярной пластинки ($r= 0,41$; $p<0,05$) и СА4 слева ($r=0,40$; $p<0,05$) графически представленные на Рисунке 17.

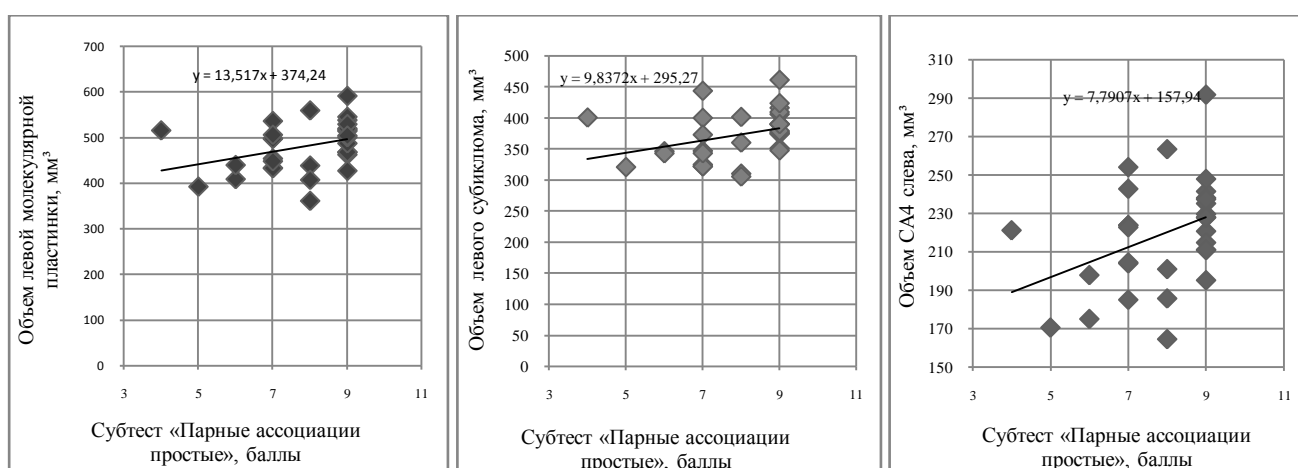


Рисунок 17 – Графики взаимосвязи показателей субтеста «Парные ассоциации простые» с объемами субполейлевой гиппокампальной формации в группе псУКР

В группе аУКР выявлены статистически значимые положительные корреляционные взаимосвязи между показателями субтеста «Парные ассоциации сложные» шкалы памяти Векслера с объемом левой зубчатой извилины ($r=0,39$; $p<0,05$), графически представленные на Рисунке 18.

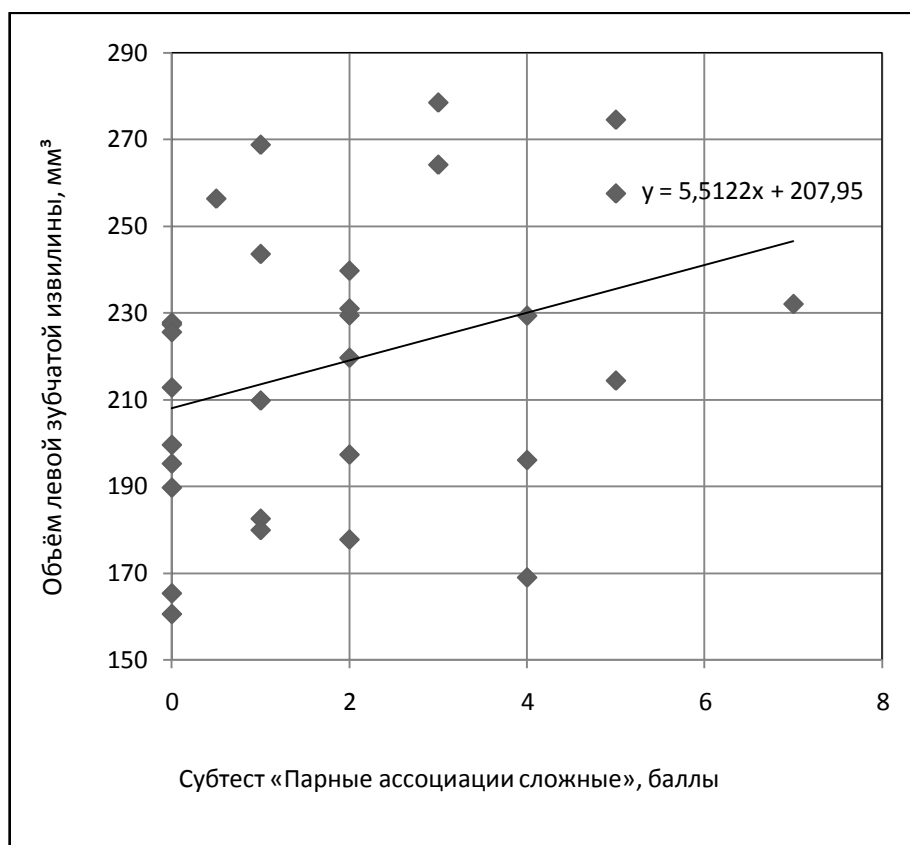


Рисунок 18 – График взаимосвязи показателей субтеста «Парные ассоциации сложные» с объемом левой зубчатой извилины в группе аУКР

По данным корреляционного анализа в группе аУКР были обнаружены значимые положительные взаимосвязи между показателями субтеста «Зрительная ретенция» шкалы памяти Векслера с объемами нескольких субполей ГФ, графически представленные на Рисунке 19.

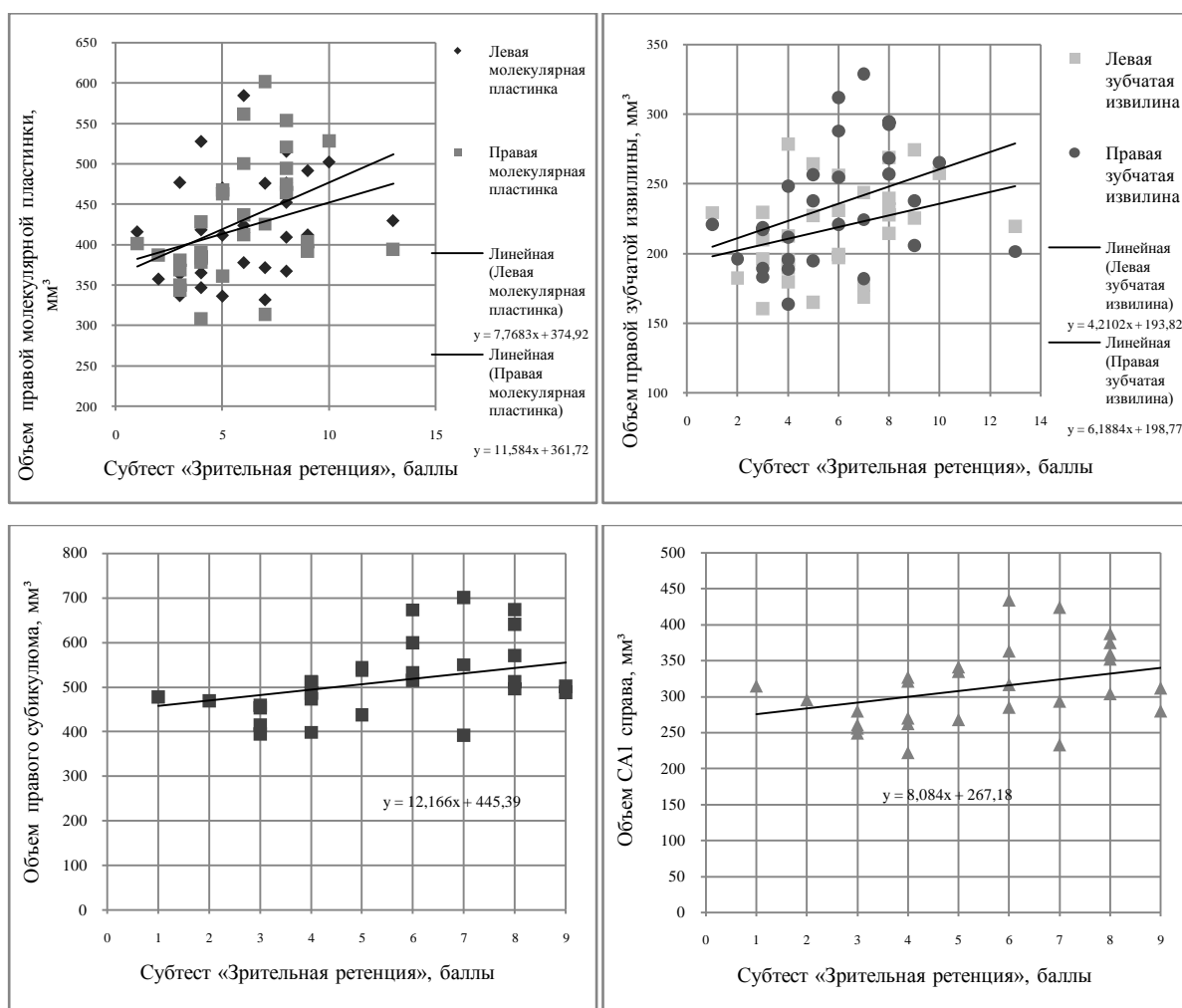


Рисунок 19 – Графики взаимосвязи показателей субтеста «Зрительная ретенция» с объемами субполей гиппокампальной формации в группе аУКР

Как следует из графиков на Рисунке 19, наиболее сильные положительные взаимосвязи определялись с правым субикулюмом ($r=0,46; p<0,05$), СА1 справа ($r=0,52; p<0,05$), правой молекулярной пластинкой ($r=0,56; p<0,05$), правой зубчатой извилиной ($r=0,49; p<0,05$).

3.4. Бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ в дифференциальной диагностике умеренных когнитивных расстройств различного генеза

В рамках решения задачи исследования по уточнению возможностей дифференциальной диагностики УКР различного генеза с помощью данных МР-

морфометрии была построена бинарная логистическая регрессия и проведен ROC-анализ.

Для оценки вариантов полученных бинарных логистических уравнений использовалась точность – процент суммы правильных решений по обоим классам из общего числа наблюдений. Наибольший показатель точности решений (73,3%) был достигнут при использовании в качестве переменной правого субикулюма, а также при комбинации двух переменных – объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры (Таблицы 26 и 27).

Таблица 26 – Классификационная таблица для комбинации объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры, в которой наблюдаемые показатели принадлежности к группе (1 = аУКР, 2 =псУКР) противопоставляются предсказанным на основе рассчитанной модели

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Группа		Процентный показатель правильных решений
		аУКР	псУКР	
Группа	аУКР	21	9	70%
	псУКР	7	23	76,7%
Точность				73,3%

Таблица 27 – Классификационная таблица для объема правого субикулюма, в которой наблюдаемые показатели принадлежности к группе (1 = аУКР, 2 =псУКР) противопоставляются предсказанным на основе рассчитанной модели

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Группа		Процентный показатель правильных решений
		аУКР	псУКР	
Группа	аУКР	23	7	76,7%

	псУКР	9	21	70%
Точность				73,3%

Далее проводился ROC-анализ как для варианта правого субикулума, так и для варианта комбинации объема левого субикулума и толщины правой энторинальной коры с вычислением площади под ROC-кривой (критерий AUC) (Рисунок 20).

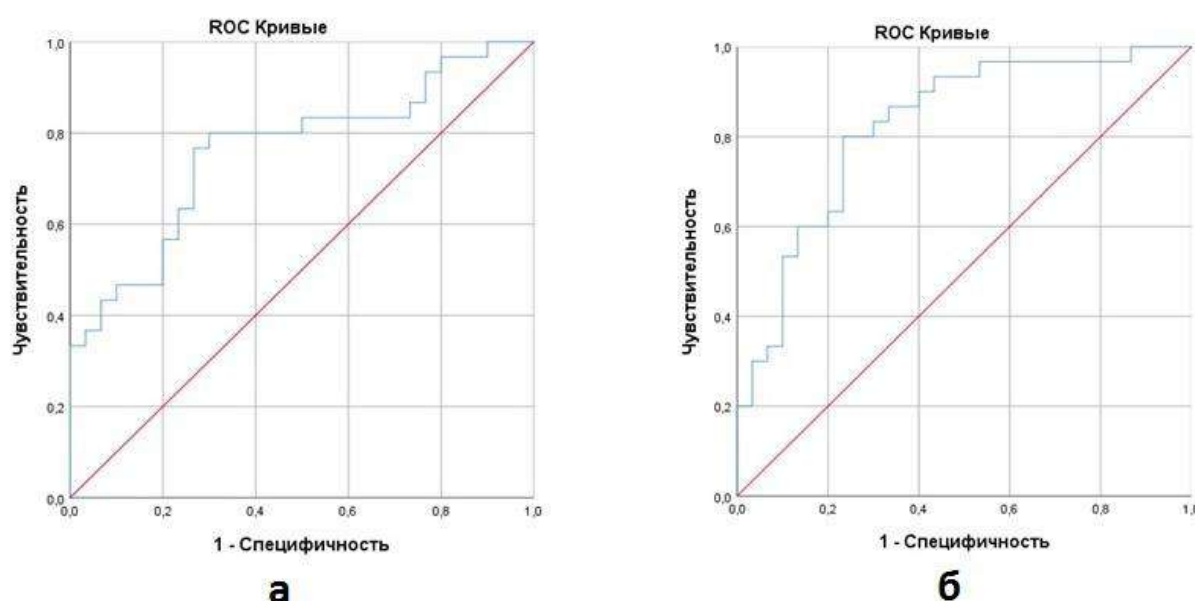


Рисунок 20 – ROC-кривые в дифференциальной диагностике аУКР от псУКР: а – для объема правого субикулума ($AUC=0,761$); б - для комбинации объема левого субикулума и толщины правой энторинальной коры ($AUC=0,824$)

При проведении ROC-анализа наибольшая площадь под кривой ($AUC=0,824$) в дифференциальной диагностике аУКР от псУКР определялась для комбинации объема левого субикулума и толщины правой энторинальной коры.

Для уточнения преимущества выбранных признаков по сравнению с общим объемом ГФ выполнены аналогичные этапы для объемов правой и левой ГФ и их комбинаций, представленные в Таблице 28.

Таблица 28 – Классификационная таблица для объемов правой и левой гиппокампальных формаций, в которой известные показатели принадлежности к группе (аУКР и псУКР) сопоставляются с предсказанными на основе рассчитанной модели

Переменные	Точность распознавания аУКР и псУКР	AUC
Объем правой гиппокампальной формации	60%	0,684
Объем левой гиппокампальной формации	65%	0,718
Комбинация объемов правой и левой гиппокампальных формаций	68,3%	0,722

Таким образом, выбранная в качестве признаков комбинация объема левого субиклюма и толщины правой энторинальной коры, имеет наибольший процентный показатель правильных решений и площадь под кривой по сравнению с общими объемами ГФ.

Так как пациенты в группе аУКР имеют значимо меньшее количество сосудистых очагов, чем в группе псУКР ($p < 0,05$), на следующем этапе к выбранной комбинации двух переменных (объем левого субикулюма и толщина правой энторинальной коры) добавлена еще одна переменная – фракция гипоинтенсивных очагов (Таблица 29).

Таблица 29 – Классификационная таблица для объема левого субикулюма, толщины правой энторинальной коры и фракции гипоинтенсивных очагов, в которой известные показатели принадлежности к группе (аУКР и псУКР) сопоставляются с предсказанными на основе рассчитанной модели

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Группа		Процент правильных решений
		аУКР	псУКР	
Группа	псУКР	6	24	80%

	аУКР	27	3	90%
Точность				85%

Как следует из Таблицы 29, показатель точности при данной комбинации трех переменных увеличился до 85%. Построена ROC-кривая (Рисунок 21).

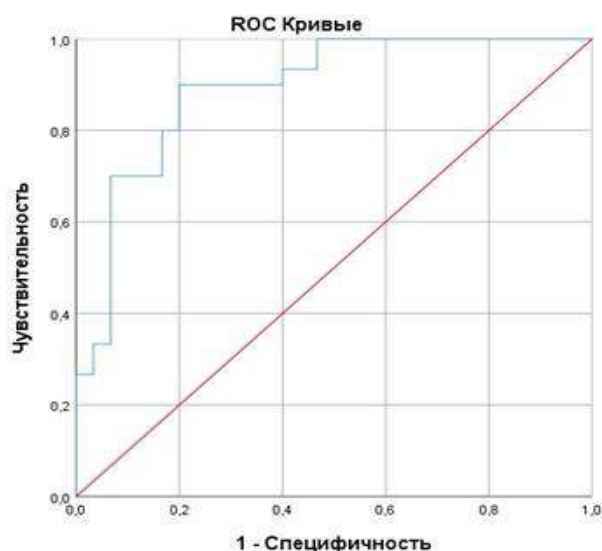


Рисунок 21 – ROC-кривая для комбинации объема левого субикулюма, толщины правой энторинальной коры и фракции гипointенсивных очагов в дифференциальной диагностике аУКР от псУКР

При проведении ROC-анализа с вариантом комбинации трех переменных отмечается увеличение AUC до $0,892 \pm 0,042$.

С целью улучшения дифференциальной диагностики аУКР от псУКР предлагается к применению метод с использованием уравнения бинарной логистической регрессии (1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3)}} \quad (1)$$

где:

b_0 – константа

b_1, b_2, b_3 – значение коэффициентов переменных, полученные при построении бинарной логистической регрессии (таблица)

x_1, x_2, x_3 – значение переменных для конкретного наблюдения

p – вероятность принадлежности этого наблюдения к целевому классу

Таблица 30 – Значения коэффициентов для выбранных переменных

Коэффициент	Переменные	Значения коэффициентов
b_0	Константа	14,678
b_1	Объем левого субикулнома, мм ³	-0,0171
b_2	Толщина правой энторинальной коры, мм	-2,4824
b_3	Фракция гипоинтенсивных очагов (объем очагов/ВЧОx100)	-4,3096

С учетом значений коэффициентов для выбранных переменных из таблицы 30 формула принимает вид (2):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(14,678 - 0,017x_1 - 2,482x_2 - 4,310x_3)}} \quad (2)$$

Определение варианта УКР осуществляется путем вычисления вероятности по данной формуле с подставлением значений признаков, включённых в модель, полученных при обследовании конкретного пациента. Вычисление может быть осуществлено с помощью калькулятора. Значение $p \geq 0,5$ позволяет отнести пациента к группе аУКР, а значение $p < 0,5$ – к псУКР.

Чувствительность модели составляет 90%, специфичность – 80%, точность 85%.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты выполненной диссертационной работы в целом подтверждают ранее опубликованные материалы, а также дополняют новыми сведениями о наличии специфических атрофических изменений при УКР различного генеза.

В рамках данного исследования у всех пациентов была проведена оценка факторов риска патологий, связанных с когнитивными расстройствами, а именно: артериальной гипертензии, сахарного диабета и гиперхолестеринемии. В исследовании Whitmer R. A. и соавторов обнаружено, что наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета и гиперхолестеринемии связано с повышением риска деменции на 20–40% (Whitmer R.A. et al., 2005).

В группах аУКР и псУКР одинаково часто встречалось наличие у пациентов артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия является наиболее распространенным и доказанным фактором риска СКР, связанных с ЦБМС (; Гнедовская Е. В. и соавт., 2020; Гулевская Т. С., Ануфриев П. Л., Танащян М. М., 2022). Одним из характерных маркеров ЦБМС по данным МРТ является ГИБВ, отражающая хроническую ишемию и имеющая большое значение в нарушении когнитивных функций. В лонгитюдном исследовании Verhaaren V. F. J. и соавторов у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией определялось более выраженное ежегодное прогрессирование ГИБВ, по сравнению с пациентами получавшими антигипертензивную терапию (Verhaaren V. F. J. et al., 2013).

Вместе с тем, в многочисленных исследованиях показано, что артериальная гипертензия отягощает патогенез и ускоряет прогрессирование БА (Iadecola C., Gottesman R. F., 2018; Ungvari Z. et al., 2021). К таким особенностям патогенеза на фоне хронической гипертензии относят нарушение гематоэнцефалического барьера, активацию микроглии, развитие нейровоспаления, а также дисфункцию лимфатической системы, что способствует образованию амилоидных бляшек и увеличению нейротоксичности (Bowman G. L. et al., 2018; Rasmussen M. K., Mestre H., Nedergaard M., 2018).

Гиперхолестеринемия и сахарный диабет, как одни из главных факторов риска цереброваскулярных заболеваний, преобладали у пациентов в группе псУКР. Сведения о значении гиперхолестеринемии в развитии очаговых изменений головного мозга (ГИБВ) противоречивы (Kim J. S., 2021). Так в исследовании Zhuang F. J. и соавторов была выявлена связь выраженности ГИБВ с возрастом, курением, сахарным диабетом и артериальной гипертензией, однако связи с гиперхолестеринемией обнаружено не было (Zhuang F. J. et al., 2018). Аналогичные результаты получены в исследовании Jimenez-Conde J. и соавторов, где также сообщается о возможной защитной функции гиперлипидемии в отношении ЦБМС (Jimenez-Conde J. et al., 2010). Противоречивые результаты получены и о связи лакунарных инфарктов с наличием гиперхолестеринемии (Kim J. S., 2021). Тем не менее, гиперхолестеринемия является одним из главных факторов риска развития атеросклероза лежащего в основе сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний (Драпкина О. М. и соавт., 2022.).

Таким образом, данные проведенного исследования показывают, что модификация факторов риска является важнейшей задачей у пациентов с УКР как сосудистого, так и нейродегенеративного генеза.

Степень выраженности ГИБВ по визуальной шкале Fazekas и фракция гипоинтенсивных очагов, полученная с помощью программного обеспечения FreeSurfer, ожидаемо была выше в группе псУКР, чем в группе аУКР и группе контроля, при этом изменения преобладали в глубоком белом веществе. В патогенезе поражения глубокого белого вещества, преимущественно, лежит атеросклероз мелких сосудов, связанный с сосудистыми факторами риска, лидирующее место из которых занимает артериальная гипертензия (Rostrup E. et al., 2012; Johansen M. S. et al., 2021). При атеросклерозе наблюдается некроз миоцитов средней оболочки мелких артерий, фибриноидный некроз и липогиалиноз, что приводит к утолщению стенки сосудов и сужению их просветов, гипоперфузии и развитию ишемического повреждения мозга (Гайфутдинов Р. Т., 2020; Гулевская Т. С., Ануфриев П. Л., Танащян М. М., 2022).

Изменения перивентрикулярного белого вещества в большей степени обусловлены гемодинамическими нарушениями на фоне особенностей его кровоснабжения и анатомической топографии трактов белого вещества. Данные нарушения могут быть ассоциированы с атеросклерозом крупных артерий и венозным коллагенозом (Johansen M. C. et al., 2021; Hannawi Y. et al., 2022). Линейные перивентрикулярные ореолы и «шапочки», расположенные на расстоянии менее 3мм от желудочков, преимущественно имеют неишемическую природу и в основном связаны с повреждением эпендимального слоя с субэпендимальным глиозом и демиелинизацией.

Несмотря на то, что одним из наиболее важных нейровизуализационных маркеров ЦБМС является ГИБВ на FLAIR ИП, значение гипоинтенсивности белого вещества на T1ВИ остается малоизученным. Однако считается что гипоинтенсивность белого вещества, определяемая на T1-ВИ, отражает более тяжелое поражение по сравнению с гиперинтенсивностью на FLAIR ИП, что преимущественно обусловлено более выраженным демиелинизирующим повреждением и гибелью аксонов (Riphagen J. M. et al., 2018).

В данном исследовании фракция гипоинтенсивных очагов, полученная с помощью программного обеспечения FreeSurfer в режиме T1-ВИ, статистически значимо коррелировала с баллами по шкале Fazekas во всех группах (Стулов И.К. и соавт., 2023: 53). Ранее аналогичные взаимосвязи гипоинтенсивных очагов со шкалой Fazekas были выявлены в ряде исследований (Cedres N. et al., 2020; Hotz I. et al., 2022). Стоит отметить, что в данном исследовании более слабые корреляционные связи ($r=0,37$) были выявлены между фракцией гипоинтенсивного глубокого белого вещества и баллами по шкале Fazekas в группе контроля. Эти данные могут косвенно объяснять меньшую чувствительность FreeSurfer в обнаружении мелких очагов на T1ВИ, особенно в глубоком белом веществе, что также подтверждается данными предыдущих исследований (Hotz I. et al., 2022; Riphagen J. M. et al., 2018; Wei K. et al., 2019).

Несмотря на простоту использования визуальной шкалы Fazekas в оценке поражения белого вещества при ЦБМС, она не подходит для продольных

исследований, а результаты являются зависимыми от исследователя (Prins N. D. et al., 2004). В связи с этим, в последнее время особый интерес представляет количественное определение очаговых изменений в белом веществе с помощью программных обеспечений в автоматическом режиме.

Большая часть программных пакетов основана на изображениях в режиме FLAIR ИП, так как данная ИП является оптимальной для выявления очаговых изменений. Однако по данным патоморфологических и нейровизуализационных сопоставлений было показано, что измерения очагов в режиме FLAIR ИП могут переоценивать изменения в перивентрикулярном белом веществе за счет высокой концентрации интерстициальной жидкости, связанной с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, при этом недооценивать изменения в глубоком белом веществе (Riphagen J. M. et al., 2018; Hotz I. et al., 2022).

В ряде исследований были обнаружены значимые положительные корреляции между объемами гипоинтенсивного белого вещества в режиме T1 ВИ с использованием программного пакета FreeSurfer и объемами гиперинтенсивного белого вещества в режиме FLAIR ИП, полученными с помощью различных программных пакетов (Riphagen J. M. et al., 2018; Olsson E. et al., 2013; Leritz E. C. et al., 2014; Wei K. et al., 2019). Тем не менее, полученные объемы гипоинтенсивного белого вещества при использовании T1ВИ, были меньшими, чем при использовании FLAIR ИП (Riphagen J. M. et al., 2018; Wei K. et al., 2019). В недавнем исследовании Dadar M. и соавторов также подчеркивается необходимость проверки объемов гипоинтенсивного белого вещества, полученных с помощью FreeSurfer, в связи с возможными ошибками выделения границ белого и серого вещества, особенно на уровне хвостатого ядра (Dadar M. et al., 2021).

Однако несомненным преимуществом МР-морфометрии с использованием FreeSurfer на основании T1 3D-MPRAGE ИП является возможность получения количественных показателей коры головного мозга и подкорковых мозговых

структур и большее соотношение сигнал/шум, по сравнению с FLAIR ИП (Thyreau B. et al., 2022).

Таким образом, использование программного обеспечения FreeSurfer позволяет изучать как очаговые изменения при ЦБМС, так и проводить количественный анализ различных анатомических структур головного мозга.

Особый интерес представляет определение зависимости между нарушением нейропсихологических показателей и выраженностью очаговых изменений головного мозга вследствие ЦБМС. При проведении корреляционного анализа обнаружены статистически значимые отрицательные связи показателей батареи лобной дисфункции с фракцией гипоинтенсивного белого вещества в контрольной группе, что может говорить о зависимости показателей исполнительной функции и степени поражения белого вещества у условно здоровых пожилых людей. Тем не менее, в группах аУКР и псУКР взаимосвязей между фракцией гипоинтенсивного белого вещества и показателями нарушения когнитивных функций обнаружено не было.

Однако неполное соответствие общего объема поражения белого вещества тяжести когнитивных нарушений было описано ранее и в других исследованиях. Так в исследованиях Jiang J. и соавторов, Smith E. E. и соавторов установлено, что снижение показателей когнитивных функций может коррелировать с поражением белого вещества определенных локализаций головного мозга, но не с общим объемом поражения белого вещества (Smith E. E. et al., 2011; Jiang J. et al., 2018). Rizvi B. и соавторы выявили связь между выраженностью ГИБВ в затылочных областях головного мозга со снижением показателей вербальной и отсроченной памяти и уменьшением объемов зубчатой извилины и СА1 (Rizvi B. et al., 2023). Также в ряде исследований подчеркивается большее значение поражения перивентрикулярного белого вещества в нарушении когнитивных функций, чем поражения глубокого белого вещества (Jiang J. et al., 2018; Armstrong N. J., et al., 2020).

Таким образом, у пациентов с ЦБМС на стадии УКР большее значение в нарушении когнитивных функций имеет не столько общий объем поражения

белого вещества, сколько локализация поражения в головном мозге. Также можно предположить, что существуют определенные факторы устойчивости мозга к цереброваскулярным заболеваниям и нейродегенеративным процессам, такие как когнитивный резерв и мозговой резерв, позволяющие поддерживать уровень когнитивных функций (Mok V. C. T. et al. 2017; Коберская Н. Н., Табеева Г. Р., 2019).

В группе аУКР были выявлены статистически значимые отрицательные корреляции показателей объема нескольких субполей ГФ с фракцией гипоинтенсивных очагов белого вещества. В группах псУКР и контроля таких корреляций не обнаружено. Стоит отметить, что результаты исследований о зависимости очаговых изменений белого вещества с атрофическими изменениями ГФ немногочисленны и противоречивы. Так, в некоторых исследованиях определялась связь между объемом очаговых изменений и атрофией гиппокампа (Crane D.E. et al., 2015; Fiford C. M. et al., 2017). Тем не менее, в других исследованиях сообщается об отсутствии такой зависимости (Gattringer T. et al., 2012; Nosheny R. L. et al., 2015). В исследовании Van Etten E. J. и соавторов снижение объема гиппокампа у носителей АРОЕ $\epsilon 4$ было связано с ГИБВ в височных долях, но не других локализаций головного мозга (Van Etten E. J. et al., 2021).

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что взаимодействие между нейродегенеративным и сосудистым процессами могут выходить за рамки аддитивного эффекта и могут приобретать характер синергизма, способствуя более выраженным атрофическим изменениям ГФ и ухудшением памяти.

В настоящее время визуальная шкала медиальной височной атрофии (МТА), является широко используемой у пациентов с когнитивными нарушениями, так как позволяет косвенно оценить атрофические изменения медиобазальных отделов височных долей, в первую очередь гиппокампов (Незнанов Н.Г., 2016). Недавно предложенная шкала атрофии энторинальной коры (ERICA), еще не получила такую распространенность, как шкала МТА. Тем не менее, согласно

последнему исследованию Roberge X. и соавторов., шкала ERICA превосходит шкалу МТА в прогнозировании конверсии аУКР в БА (Roberge X. et al., 2021).

В данном исследовании показатели шкалы МТА отрицательно коррелировали с общим объемом ГФ, а показатели ERICA – с объемом энторинальной коры у пациентов с синдромом УКР. В недавнем исследовании Loreto F. и соавторов также обнаружены значимые отрицательные взаимосвязи между показателями шкалы МТА и соответствующими объемами гиппокампов (Loreto F. et al., 2023).

Таким образом, использование визуальных шкал в рутинной практике позволяет предположить атрофические изменения медиобазальных отделов височных долей у данной категории пациентов. Полученные различия показателей визуальных шкал в группах аУКР и псУКР, могут говорить о возможном применении данных шкал в дифференциальной диагностике этих состояний.

При морфометрическом анализе толщины коры основные отличия в группе аУКР при сравнении с группами псУКР и контроля определялись потолщине коры средних височных извилин, парагиппокампальных и веретенообразных извилин обоих полушарий головного мозга. Аналогичные результаты были получены рядом авторов (Sun P. et al., 2019; Артемов М. В., Станжевский А. А., 2020). В работе Csukly G. et al., было показано, что снижение толщины коры парагиппокампальных и веретенообразных извилин, позволяет отличать аУКР от неамнестической формы УКР (Csukly G. et al., 2016).

Также в группе аУКР отмечалось достаточно симметричное снижение объема миндалевидных тел, что считается специфичным для БА на ранней стадии (Дамулина А. И., Коновалов Р. Н., Кадыков А. С., 2015; Артемов М. В., Станжевский А. А., 2020). Основными функциями миндалевидного тела являются формирование эмоциональных реакций (в первую очередь страха), участие в процессах памяти, принятия решений, что обусловлено наличием связей с префронтальной корой, височной корой и гиппокампом (Sawada M. et al., 2022).

При анализе волюметрических показателей ГФ между группой аУКР и контрольной группой определялись статистически значимые различия как по общему объему правой и левой ГФ, так и практически по всем субполям. Несмотря на значимые различия волюметрических показателей между группами, в большей степени отмечалось двустороннее снижение объемов субикулюмов, пресубикулюмов и молекулярного слоя ГФ (Стулов И.К. и соавт., 2022: 52; Stulov I. K. et al., 2023). Эти результаты, в целом, согласуются с данными ряда ранее проведенных исследований (Carlesimo G.A. et al., 2015; Khan W. et al., 2015; Zhao W. et al., 2019; Hari E. et al., 2022; Huang Y. et al., 2022).

Kwak K. и соавторы при разработке метода дифференциальной диагностики прогрессирующей формы УКР (до БА) от стабильной формы УКР с использованием сверточной нейронной сети установили, что субикулум, пресубикулум, СА1 и молекулярный слой оказали наибольшее влияние на производительность модели, чем другие субполя ГФ (Kwak K. et al., 2022). Кроме того, Zeng Q. и соавторы обнаружили, что характерным паттерном атрофических изменений ГФ при прогрессирующей форме УКР также являлось снижение объема субикулюмов и молекулярного слоя (Zeng Q. et al., 2021).

Объемы левого парасубикулюма между группами аУКР и контроля значимо не различались, что ранее было описано Zhao W. и соавторами (Zhao W. et al., 2019). Также аналогичные данные получены в исследовании He P. и соавторов, в котором отсутствовали значимые различия по объемам парасубикулюмов между группами аУКР, деменции альгеймеровского типа и контроля, что может указывать на относительную устойчивость данного субполя к нейродегенеративному процессу (He P. et al., 2022).

В большинстве исследований, в качестве биомаркеров ранней БА, рассматриваются субполя СА1, пресубикулюм и субикулюм (Carlesimo G. A. et al., 2015; Khan W. et al., 2015; Zhao W. et al., 2019; Hari E. et al., 2022.). Тем не менее в некоторых работах отмечалась избирательная уязвимость СА2-3, СА4 и зубчатой извилины (Broadhouse K. M. et al., 2019; Baek M. S. et al., 2022). Такие противоречивые данные могут быть обусловлены как различными критериями

отбора пациентов с когнитивными расстройствами, так и методами сегментации ГФ.

В данной работе несмотря на статистически значимые различия по СА1 между группами аУКР и контроля, снижение объема данного субполя было выражено в меньшей степени, чем субикулюма и пресубикулюма. Аналогичные данные были получены в работе Khan W. и соавторов, где продемонстрирована большая точность снижения объема пресубикулюма в прогнозировании прогрессирования УКР в БА, чем общего объема ГФ (Khan W. et al., 2015). Carlesimo G. A. и соавторы показали, что наибольшую площадь под кривой (AUC), для различия между группами аУКР и контролем, а также аУКР и деменцией альцгеймеровского типа имели субикулюм и пресубикулюм, в то время как наименьшая AUC была у СА1 (Carlesimo G. A. et al., 2015).

Атрофические изменения энторинальной коры, согласно патоморфологическим данным, происходят на более ранней стадии БА, чем атрофия собственно гиппокампа и обнаруживаются уже на стадии субъективного когнитивного снижения. Это позволило некоторым авторам рассматривать снижение количественных показателей энторинальной коры как потенциальный биомаркер БА (Khan U. A. et al., 2014; Zhou M. et al., 2016; Enkirch S.J. et al., 2018).

В проведенном исследовании в группе аУКР выявлено значительное снижение объема и толщины энторинальной коры по сравнению с группой контроля (Стулов И.К. и соавт., 2023: 51). Так, объем левой энторинальной коры был снижен на 28,5%, а объем правой энторинальной коры на 20,5%. Эти результаты согласуются с данными исследования Jessen F. и соавторов, где было выявлено снижение объема энторинальной коры у пациентов с субъективными когнитивными расстройствами на 18%, у пациентов с УКР на 26% , а у пациентов с деменцией при БА на 44% (Jessen F. et al., 2006).

Наиболее ранние изменения энторинальной коры возникают во II слое, что подтверждается исследованиями на людях и приматах (Gómez-Isla T. et al., 1996; Long J.M. et al., 2020). В недавнем патоморфологическом исследовании пожилых лиц в возрасте 80 лет с уникальной эпизодической памятью (англ. – SuperAgers –

«суперстарика») было обнаружено, что содержание НФК во II слое энторинальной коры было меньше, а нейроны оказались крупнее, чему лиц той же возрастной категории со средними когнитивными способностями и у пациентов с аУКР (Nassif C. et al., 2022).

Основной вход в гиппокамп осуществляется из II слоя энторинальной коры, аксоны которого соединяются с дендритами клеток гранулярного слоя зубчатой извилины формируя перфорантный путь (Augustinack J. C. et al., 2010). Нейроны гранулярного слоя зубчатой извилины соединяются с СА3 мшистыми волокнами, а нейроны СА3 через коллатерали Шаффера контактируют с дендритами пирамидальных клеток СА1. Далее СА1 соединяется с субикулюмом и замыкает путь, в результате чего субикулюмом рассматривается как область выхода. Однако имеются и короткие пути, так нейроны III слоя энторинальной коры проецируются на СА1 и субикулюмом (височно-аммонический путь). Повреждение перфорантного пути возникает на ранних стадиях БА, распространяясь от энторинальной коры к зубчатой извилине (Gómez-Isla T. et al., 1996; Carlesimo G. A. et al., 2015).

Таким образом, отмечается неравномерное снижение количественных показателей субполей ГФ и энторинальной коры на стадии аУКР, что может обуславливать повреждение перфорантного пути и снижение процессов памяти.

Известно, что атрофические изменения ГФ характерны не только для БА и аУКР, но наблюдаются при подкорковой сосудистой деменции и псУКР (Kril J. J. et al., 2002; Nishio K. et al., 2010). Чувствительность ГФ к ишемическому и гипоксическому поражению описана ранее в ряде работ, тем не менее исследования регионарной атрофии ГФ при псУКР ограничены (Wong F. C. S. et al., 2021; He M. et al., 2022; Johnson A. C., 2023).

При анализе волюметрических показателей ГФ в группе псУКР по сравнению с группой контроля отмечалось умеренное снижение как общего объема левой ГФ, так и объема нескольких ее субполей (в пределах 8,3-13,8%), а именно: субикулюма, пресубикулюма, зубчатой извилины, СА4, области перехода гиппокампа в миндалевидное тело. Также в группе псУКР обнаружено снижение

объема правого пресубиклюма по сравнению с группой контроля, при этом не определялось статистически значимых различий по общему объему правой ГФ. По количественным показателям энторинальной коры статистически значимых различий между группами псУКР и контроля выявлено не было.

По данным последних исследований субикулюм является одним из наиболее уязвимых к ишемическому процессу субполей ГФ. Эти данные отражены в нескольких работах с использованием МР-морфометрии, а также подтверждены исследованиями на грызунах (Nishio K. et al., 2010; Pin G. et al., 2021). Возможно, такая чувствительность связана с наличием большого количества рецепторов к глюкокортикоидам в субикулюмах, что может усиливать ишемическое повреждение нейронов (Pin G. et al., 2021).

В некоторых исследованиях сообщается о регионарных атрофических изменениях ГФ при псУКР. Так, в исследовании Li X. и соавторов выявлено снижение объемов субикулула, пресубикулула, СА4 и зубчатой извилины (Li X. et al., 2016). Wong F. C. C. и соавторы обнаружили снижение объемов субикулюма, СА1, СА4, молекулярного слоя и зубчатой извилины, что объясняется ухудшением эпизодической памяти и исполнительной функции у лиц с псУКР (Wong F. C. C. et al., 2021).

Таким образом, полученные результаты данной работы в целом соответствовали данным предыдущих исследований. Тем не менее, роль атрофических изменений области перехода гиппокампа в миндалевидное тело при СКР пока остается неясной.

Наиболее выраженные различия между группами аУКР и псУКР по данным МР-морфометрии и ROC-анализа определялись по количественным показателям субикулюма и энторинальной коры. Полученные данные могут указывать на то, что данные структуры являются более уязвимыми для нейродегенеративного процесса, чем для ишемии, а также характеризуются наиболее ранним отложением НФК при БА (Стулов И. К. и соавт. 2022: 55; Schönheit B., Zarski R., Ohm T. G., 2004; Scher A. I. et al., 2011; Kim G. H. et al., 2015). Таким образом, атрофические изменения субполей ГФ определяются уже на стадии аУКР и

псУКР, а паттерны распределения атрофии субполей ГФ могут применяться для дифференциальной диагностики УКР различного генеза.

На сегодняшний день современными тенденциями в медицине является развитие и внедрение новых диагностических решений на основе искусственного интеллекта, а в частности, машинного обучения. Активно создаются большие базы медицинских данных и разрабатываются системы поддержки принятия врачебных решений для диагностики и лечения различных заболеваний. Отмечается внедрение машинного обучения и для обработки данных нейровизуализационных исследований (Труфанов Г. Е., Ефимцев А. Ю., 2023). Алгоритмы машинного обучения способны анализировать большие базы данных, обнаруживать закономерности и классифицировать объекты, что позволяет повысить точность дифференциальной диагностики. Одним из алгоритмов машинного обучения является бинарная логистическая регрессия, которую мы применили в ходе исследования для разработки модели дифференциальной диагностики УКР различного генеза. Бинарная логистическая регрессия применяется в случае, когда зависимая переменная может принимать только два значения, что позволяет оценить вероятность принадлежности пациента к одному из двух классов.

Для разработки модели дифференциальной диагностики аУКР от псУКР использовались переменные, полученные с помощью МР-морфометрии. На первом этапе выбраны переменные, показавшие наибольший показатель точности решений (73,3%) а именно: правый субикуллюм, а также комбинация двух переменных – объема левого субикуллюма и толщины правой энторинальной коры (Стулов И.К. и соавт., 2023: 50). Однако наибольшая площадь под кривой (AUC=0,824) получена для комбинации объема левого субикуллюма и толщины правой энторинальной коры. Стоит отметить, что атрофические изменения субикуллюма и энторинальной коры оказались наиболее патогномичными для аУКР, вероятно, обусловленные нейродегенерацией и гибелью нейронов. Вместе с тем, пациенты в группе аУКР имеют значительно меньшее количество сосудистых очагов, чем в группе псУКР ($p < 0,05$), что позволило использовать фракцию

гипоинтенсивных очагов в качестве третьей переменной, улучшив показатель точности решений до 85% (AUC=0,892) (Стулов И.К. и соавт., 2023: 51).

Таким образом, на основании полученных данных о МР-семиотике атрофии субполей ГФ и очагового поражения белого вещества головного мозга удалось разработать модель дифференциальной диагностики аУКР от псУКР.

Существование особенностей цитоархитектоники субполей ГФ и наличие определенных связей между ними предполагают, что разные субполя могут обрабатывать различные виды памяти (Mueller S.G. et al., 2011). Тем не менее, взаимосвязи регионарных изменений ГФ с нарушениями когнитивных функций остаются малоизученным и в последнее время представляют научный интерес.

В недавних исследованиях сообщается, что нарушение зрительной памяти является ключевым маркером целостности ГФ и может иметь диагностическую ценность на разных стадиях БА (Oltra-Cucarella J. et al., 2019; Huang Y. et al., 2022).

В данной работе выявлены статистически значимые положительные взаимосвязи показателей «Зрительная ретенция» шкалы памяти Векслера с объемами некоторых субполей ГФ в группе аУКР, а именно с правым субикулюмом, СА1 справа, молекулярной пластинкой и зубчатой извилиной с обеих сторон. При этом наиболее сильные положительные взаимосвязи выявлены с субполями правой ГФ. Эти данные позволяют предположить о наличии связи атрофических изменений описанных субполей ГФ с нарушением зрительной памяти у пациентов с аУКР.

В исследовании Huang Y. и соавторов были выявлены положительные взаимосвязи показателей зрительной памяти с объемами субикулюма, СА1, молекулярной пластинкой и зубчатой извилины, что в целом, подтверждает результаты настоящей работы (Huang Y. et al., 2022). Аналогичные взаимосвязи показателей зрительной памяти также были обнаружены Zammit A. R. и соавторами для субикулюма и СА1 (Zammit A. R. et al., 2017).

В настоящем исследовании снижение показателей зрительной памяти преимущественно было связано с атрофическими изменениями субполей правой

ГФ. Ранее о данной особенности сообщалось в работах ряда авторов (Burgess N., Maguire E. A., O'Keefe J., 2002; Ono S. E. et al., 2019; Ezzati A. et al., 2016).

Медиальные отделы височных долей также играют существенную роль в ассоциативной памяти (Shing Y. L. et al., 2011; Bender A. R., Daugherty A. M., Raz N., 2013; Daugherty A. M., Flinn R., Ofen N., 2017). Тем не менее, специфический вклад конкретных субполей ГФ в формировании ассоциативной памяти также до сих пор не изучен.

В группе аУКР получены статистически значимые положительные взаимосвязи показателей субтеста «Парные ассоциации сложные» шкалы памяти Векслера с объемами левой зубчатой извилины, а в группе псУКР получены положительные взаимосвязи показателей субтеста «Парные ассоциации простые» шкалы памяти Векслера с объемами левого субикулюма, левой молекулярной пластинки и СА4 слева. Эти данные позволяют предположить о наличии связи атрофических изменений данных субполей левой ГФ с нарушением вербальной ассоциативной памяти у пациентов с синдромом УКР (Стулов И. К., 2022: 54).

Ранее специфическая роль СА3, СА4 и зубчатой извилины в формировании ассоциативной памяти как у здоровых лиц, так и у пациентов с когнитивным снижением, была обнаружена рядом исследователей (Mueller S. G. et al., 2011; Shing Y. L. et al., 2011; Bender A. R., Daugherty A. M., Raz N., 2013; Daugherty A. M., Flinn R., Ofen N., 2017). Также в исследовании с использованием фМРТ было показано, что СА3 и зубчатая извилина, предположительно, осуществляют кодирование новых ассоциаций (лицо-имя), тогда как субикулюм участвует в извлечении усвоенных ассоциаций (Zeineh M. M. et al., 2003).

Таким образом, определена МР-семиотика атрофических изменений субполей ГФ у пациентов с синдромом УКР нейродегенеративного и сосудистого генеза и получены данные о роли атрофических изменений субполей ГФ в нарушении различных видов памяти. Разработана модель дифференциальной диагностики УКР различного генеза с использованием данных МР-морфометрии и метода бинарной логистической регрессии с высокими показателями чувствительности (90%) и специфичности (80%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера и подкорковые СКР являются наиболее распространенными причинами снижения когнитивных функций, что вызывает интерес их выявления на додементной стадии.

По данным патоморфологических исследований описаны стадии развития БА, связанные с закономерностями распространения НФК в головном мозге (Braak H., Braak E., 1991). Отложения НФК впервые выявляются в трансэнториальной коре, энториальной коре, гиппокампе, затем распространяются на прилежащие отделы височного неокортекса, ассоциативную кору и только на поздних стадиях определяются в остальном неокортексе. НФК имеют нейротоксичное действие, обуславливающее нарушение функции и гибель нейронов, что сопровождается атрофическими изменениями. ГФ наиболее подвержена нейродегенеративному процессу, а ее атрофические изменения рассматриваются большинством исследователей как биомаркер при БА. Тем не менее, по данным ряда исследований, показана уязвимость ГФ и к хроническому ишемическому процессу, что затрудняет дифференциальную лучевую диагностику (Li X. et al. , 2016; Gulyaeva N. V., 2021; Wong F. C. C. et al., 2021). Также стоит отметить, что ГФ состоит из различных субполей, имеющих особенности цитоархитектонического строения и функционирования, поражение которых на фоне нейродегенеративных и сосудистых заболеваний является малоизученным.

В настоящее время в связи с бурным развитием методик нейровизуализации и разработкой специальных программных обеспечений для обработки изображений появилась возможность изучения конкретных субполей ГФ *in vivo*.

Проведенное исследование позволило описать распределение атрофических изменений отдельных субполей ГФ, характерное для аУКР и псУКР.

Общими признаками для пациентов с синдромом УКР являются снижение общего объема левой ГФ и объема только одного субполя (пресубикулюма)

правой ГФ. Эти данные, предположительно, могут говорить о большей уязвимости левой ГФ для сосудистого и нейродегенеративного процессов.

В целом, объемные показатели ГФ в группе псУКР были промежуточными между объемными показателями ГФ в группах аУКР и контроля. При этом удалось выявить патогномичные атрофические изменения определенных субполей ГФ для псУКР – субикулума, пресибуклюма, молекулярной пластинки, зубчатой извилины, СА4 и области перехода гиппокампа в миндалевидное тело левой ГФ и пресубикулума правой ГФ.

При аУКР, несмотря на атрофические изменения большинства субполей обоих ГФ, было выявлено преимущественное вовлечение в патологический процесс обоих субикулумов. Также определялось выраженное снижение количественных показателей энторинальной коры с обеих сторон, характерное для пациентов с аУКР, по данным ряда нейровизуализационных и патоморфологических исследований.

Выявленные различия количественных показателей субикулумов и энторинальной коры при аУКР и псУКР, позволили предположить, что данные структуры являются более уязвимыми для нейродегенеративного процесса, чем для хронического ишемического процесса, что вероятно обусловлено накоплением НФК на ранней стадии БА.

Результаты проведенного исследования показали, что атрофические изменения субполей ГФ определяются уже на стадии УКР, а паттерны распределения атрофии субполей ГФ могут применяться для дифференциальной лучевой диагностики УКР нейродегенеративного и сосудистого генеза.

В группе аУКР, по сравнению с группами псУКР и контроля отмечалось снижение объема миндалевидных тел, что считается специфичным для БА на ранней стадии. Миндалевидное тело также как и ГФ относится к лимбической системе и участвует в формировании эмоций и процессах памяти.

Полученные корреляции визуальных шкал МТА и ERICA с объемами медиобазальных отделов височных долей, а также значимые различия показателей данных шкал между группами пациентов с УКР могут говорить о

целесообразности их применения в повседневной клинической практике для дифференциальной лучевой диагностики УКР.

В ходе работы получены количественные показатели объема сосудистых очагов головного мозга (гипоинтенсивных на T1 ВИ) и их фракции относительно внутричерепного объема, характерные для пациентов с УКР различного генеза и лиц в контрольной группе. При корреляционном анализе связей между фракцией очагов головного мозга и показателями нейропсихологического тестирования у пациентов с УКР выявлено не было, что возможно, обусловлено мозговым и когнитивным резервом. Однако определялись положительные корреляционные связи между фракцией очагов в головном мозге и показателями батареи лобной дисфункции у лиц в группе контроля.

Получены уникальные данные о связи выраженности очаговых изменений головного мозга с атрофическими изменениями определенных субполей ГФ у пациентов с аУКР. Это может говорить о том, что наличие сосудистого поражения головного мозга на фоне нейродегенеративного процесса усиливает прогрессирование атрофических изменений с вероятным ухудшением когнитивных функций.

Удалось определять роль атрофических изменений субполей гиппокампальной формации с нарушениями разных видов памяти. Так, нарушения зрительной памяти у пациентов с аУКР было связано с атрофическими изменениями определенных субполей правой ГФ (субикулюмом, СА1, молекулярной пластинкой, зубчатой извилиной). Нарушение вербальной ассоциативной памяти у пациентов с псУКР связано с атрофическими изменениями некоторых субполей левой ГФ (субикулюма, молекулярной пластинки, СА4), а у пациентов с аУКР – с левой зубчатой извилиной. Таким образом, продемонстрирован уникальный вклад каждого отдельного субполя ГФ в формировании памяти у пациентов с разными типами когнитивных нарушений.

С помощью бинарной логистической регрессии и ROC-анализа показано преимущество использования определенных субполей ГФ в дифференциальной диагностике аУКР и псУКР по сравнению с общим объемом ГФ.

На основании полученных при МР-морфометрии данных с использованием бинарной логистической регрессии разработана модель дифференциальной диагностики УКР различного генеза, что является важным, с учетом поиска новых диагностических решений на основе искусственного интеллекта и машинного обучения.

Таким образом, МР-морфометрия головного мозга с оценкой субполей ГФ является перспективным и эффективным методом для дифференциальной диагностики УКР различного генеза в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Применение оптимизированного протокола МРТ головного мозга, дополненный МР-морфометрией с применением программного обеспечения FreeSurfer 6.0 и оценкой субполей гиппокампальной формации, повышает точность дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств различного генеза.

2. Общими признаками, отличающими амнестические и подкорковые умеренные когнитивные расстройства от физиологического старения, являются снижение общего объема левой гиппокампальной формации (на 19,4% и 8,9% соответственно) и правого пресубикулюма (на 21,7% и 9,5% соответственно).

3. Амнестические умеренные когнитивные расстройства в сравнении с физиологическим старением характеризуются более выраженным снижением объемных показателей субикулюмов (на 22,5% справа и на 22,7% слева) и энторинальной коры (на 28,5% справа и на 20,5% слева), чем снижением общего объема гиппокампальных формаций (на 17,7% справа и 19,4% слева)

4. Патогномоничными признаками для подкорковых сосудистых умеренных когнитивных расстройств является снижение объема левой гиппокампальной формации за счет субикулюма, пресубикулюма, зубчатой извилины, молекулярного слоя, СА4 и области перехода гиппокампа в миндалевидное тело. Для подкорковых сосудистых умеренных когнитивных расстройств снижение объема энторинальной коры и общего объема правой гиппокампальной формации не характерно.

5. Специфичность атрофического процесса обуславливает нарушение различных видов памяти у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами: зрительной памяти – при преимущественном снижении объемов субполей правой гиппокампальной формации, вербальной ассоциативной памяти – при снижении объемов субполей левой гиппокампальной формации.

6. Разработанная диагностическая модель, основанная на методе бинарной логистической регрессии с использованием данных МР-морфометрии,

позволяет отличать пациентов с амнестическими умеренными когнитивными расстройствами от пациентов подкорковыми умеренными когнитивными расстройствами с высокой чувствительностью (90%) и специфичностью (80%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. МР-морфометрия с последующей оценкой локализации атрофического процесса субполей гиппокампальной формации позволяет оптимизировать дифференциальную диагностику умеренных когнитивных расстройств различного генеза.

2. Для проведения МР-морфометрии головного мозга пациентам с синдромом умеренных когнитивных расстройств рекомендовано использовать программное обеспечение FreeSurfer версия 6.0 и выше.

3. Мультидисциплинарный подход с проведением МРТ с МР-морфометрией, клинико-неврологического обследования и нейропсихологического тестирования позволяет повысить точность диагностики и прогнозировать развитие заболевания в дальнейшем.

4. Для разработки моделей дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств различного генеза с использованием данных МР-морфометрии целесообразно применять алгоритмы машинного обучения, что имеет актуальное значение, с учетом поиска новых диагностических решений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с использованием больших массивов данных (Big data) и внедрением технологий искусственного интеллекта.

Кроме того, целесообразным является изучение значения функциональной МРТ для уточнения изменений функциональных связей и особенностей коннектома головного мозга, а также диффузионно-тензорной МРТ для оценки микроструктурного повреждения вещества головного мозга у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами.

Для повышения точности дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств необходимо применить комплексный подход, включающий в модель данные структурной и функциональной нейровизуализации, нейропсихологического тестирования и лабораторного обследования (концентрация $A\beta$, тау-белка в цереброспинальной жидкости), а также увеличить статистическую мощность исследования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- аУКР – амнестические умеренные когнитивные расстройства
- БА — болезнь Альцгеймера
- ВИ – взвешенные изображения
- ВЧО – внутричерепной объем
- ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества
- ГФ – гиппокампальная формация
- ИП – импульсная (ые) последовательность (и)
- МР – магнитно-резонансный (ая, ое, ые)
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НФК – нейрофибриллярные клубки
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ПВП – периваскулярные ликворные пространства
- псУКР – подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства
- ПЭТ – позитронная эмиссионная томография
- УКР – умеренные когнитивные расстройства
- ЦБМС – церебральная болезнь мелких сосудов
- ЦМК – церебральные микрокровоизлияния
- A β – бета-амилоид
- DWI – diffusion weighted image;
- FAB – Frontal Assessment Battery (батарея тестов для оценки лобной дисфункции)
- FLAIR – Fluid Attenuated Inversion-Recovery – (импульсная последовательность)
- MMSE – Mini Mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса)
- STRIVE – Standards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьева, Н. И. Возможности специализированной структурной МРТ головного мозга с использованием визуальной оценки атрофических изменений различных структур головного мозга и воксельной морфометрии в ранней диагностике болезни Альцгеймера / Н. И. Ананьева, Н. М. Залуцкая, И. К. Стулов [и др.] // Школа В. М. Бехтерева: от истоков до современности: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения В. М. Бехтерева и 110-летию СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева. – СПб.: Альта Астра, 2017. – С. 229-232.
2. Ананьева, Н. И. Выявление нейровизуализационных биомаркеров на ранней стадии болезни Альцгеймера / Н. И. Ананьева, Е. В. Андреев, Л. Р. Ахмерова [и др.] // Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы: сборник методических рекомендаций; сост. Н. В. Семёнова. – СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2018. – С. 112-125.
3. Ананьева, Н. И. Гиппокамп: лучевая анатомия, варианты строения / Н. И. Ананьева, Р. В. Ежова, И. Е. Гальсман [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – № 1. – С. 39-44.
4. Ананьева, Н. И. Изменение объема структур головного мозга в аспекте физиологического старения / Н. И. Ананьева, Л. В. Лукина, Е. В. Андреев [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – № S (13). – С. 19-20.
5. Ананьева, Н. И. МР-морфометрия субполей и субрегионов гиппокампа в норме и при ряде психических заболеваний / Н. И. Ананьева, Е. В. Андреев, Т. А. Саломатина [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 2. – С. 50-58.
6. Ананьева, Н. И. МРТ в уточнении внутренней структуры гиппокампа в норме и при ряде психических заболеваний / Н. И. Ананьева, Е. В. Андреев, Л. Р. Ахмерова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5-2. – С. 210-211.

7. Ананьева, Н. И. Роль нейровизуализации гиппокампа в диагностике болезни Альцгеймера на ранней стадии / Н. И. Ананьева, Н. М. Залуцкая, Н. Г. Незнанов [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 1 (S). – С. 18-19.
8. Андреев, Е. В. Применение МР воксель-базированной морфометрии в оценке атрофических изменений головного мозга в диагностике ранней стадии деменции альцгеймеровского типа / Е. В. Андреев, Н. И. Ананьева, Ю. А. Бельцева [и др.] // Давиденковские чтения: конгресс с международным участием (28-29 сентября 2017 г., Санкт-Петербург): сборник тезисов. – СПб. : «Человек и его здоровье», 2017. – С. 14-15.
9. Артемов, М.В. Применение магнитной резонансной морфометрии и позитронной эмиссионной томографии в диагностике болезни Альцгеймера / М. В. Артемов, А. А. Станжевский // Визуализация в медицине. – 2020. – Т. 2, № 3. – С. 22-27.
10. Астахова, Е. А. Взаимоотношение биоэлектрической активности и структурных изменений в гиппокампе при височной фармакорезистентной эпилепсии / Е. А. Астахова, С. Э. Черенкова, Е. В. Марченко [и др.] // Трансляционная медицина. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 5-13.
11. Боголепова, А. Н. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» / А. Н. Боголепова, Е. Е. Васенина, Н. А. Гомзякова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.. – 2021. – Т. 121, № 10-3. – С. 6-137.
12. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. – М.: Медицина, 1977. – 288 с.
13. Гайфутдинов, Р. Т. Церебральная микроангиопатия (болезнь мелких сосудов) и возрастной гипогонадизм у мужчин / Р.Т. Гайфутдинов // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, №. 6. – С. 176-181.
14. Гридин, В. Н. Автоматический анализ количественных характеристик гиппокампа при магнитно-резонансной томографии головного мозга для диагностики возможной болезни Альцгеймера (обзор литературы и результаты

собственных исследований) / В. Н. Гридин, М. И. Труфанов, В. И. Солодовников [и др.] // Радиология-практика. – 2017. – № 6. – С. 41-59.

15. Гришина, Д. А. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных расстройств / Д. А. Гришина, А. Б. Локшина // Медицинский совет. – 2021. – № 2. – С. 39-48.

16. Гулевская, Т. С. Морфология и патогенез изменений белого вещества при хронической цереброваскулярной патологии / Т. С. Гулевская, П. Л. Ануфриев, М. М. Танамян // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 78-88.

17. Дамулина, А. И. Значение воксель-ориентированной морфометрии в изучении умеренных когнитивных расстройств / А. И. Дамулина, Р. Н. Коновалов, А. С. Кадыков // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 42-48.

18. Драпкина, О. М. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство / О. М. Драпкина, А. В. Концевая, А. М. Калинина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 5-232.

19. Емелин, А. Ю. Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях / А. Ю. Емелин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 70-73.

20. Емелин, А. Ю. Перфузия головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанной деменцией / А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин, К. М. Наумов [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № S3-2. – С. 70-73.

21. Захаров, В. В. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / В. В. Захаров, Н. В. Вахнина // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2014. – № 1. – С. 14-22.

22. Захаров, В. В. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера / В. В. Захаров, А. Б. Локшина, Н. В. Вахнина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 74-80.

23. Захаров, В. В. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 10. – С. 573-576.
24. Калашникова, Л. А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии / Л. А. Калашникова, Т. С. Гулевская, Л. А. Добрынина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 2. – С. 90-99.
25. Камышанская, И. Г. Дифференциальная диагностика поражений ЦНС инфекционной этиологии в нейрохирургической практике (Клинические наблюдения) / И. Г. Камышанская, В. М. Черемисин, М. Ю. Подгнорняк [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 46-51.
26. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. В 2 т. Т. 1 / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
27. Коберская, Н. Н. Додементные когнитивные расстройства / Н. Н. Коберская, Э. А. Мхитарян, А. Б. Локшина, Д. А. Гришина // Российский журнал гериатрической медицины. – 2022. – № 1. – С. 48-57.
28. Коберская, Н. Н. Современная концепция когнитивного резерва / Н. Н. Коберская, Г. Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 96-102.
29. Кондакова, А.К. Возможности ядерной медицины в диагностике деменций / А.К. Кондакова, И. А. Знаменский, Д. Ю. Мосин [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2016. – № 4. – С. 43-47.
30. Курбанова, М. М. Современные методы диагностики когнитивных нарушений / М. М. Курбанова, А. А. Галаева, Е. В. Стефановская [и др.] // Российский семейный врач. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 35-44.
31. Левашкина, И. М. Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии в оценке дегенеративных изменений головного мозга у

ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде / И. М. Левашкина, С. В. Серебрякова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2016. – № 4. – С. 98-103.

32. Левин, О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 255 с.

33. Левин, О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? / О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. – № 3. – С. 40-46.

34. Левин, О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении / О.С. Левин // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 8. – С. 72-79.

35. Левин, О. С. Концепция переходного когнитивного синдрома в структуре когнитивных нарушений у пожилых лиц: подходы к диагностике и лечению / О. С. Левин, А. Ш. Чимагомедова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2022. – № 1-2. – С. 25-33.

36. Левин, О. С. Умеренное когнитивное расстройство: диагностика и лечение / О.С. Левин // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 5. – С. 14-21.

37. Литвиненко, И. В. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями / И. В. Литвиненко, А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин, Л. А. Колмакова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – № 11 (Прил. 3). – С. 18-25.

38. Лобзин, В. Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида / В. Ю. Лобзин, К. А. Колмакова, А. Ю. Емелин // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2018. – № 2. – С. 22-28.

39. Локшина, А. Б. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема) / А. Б. Локшина, В. В. Захаров, Д. А. Гришина [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия,

психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 34-41.

40. Локшина, А. Б. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств / А. Б. Локшина // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 3. – С. 199-204.

41. Лупанов, И. А. Применение позитронной эмиссионной томографии в ранней диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений / И. А. Лупанов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – № 1 (45). – С. 40-45.

42. Максимова, М. Ю. Когнитивные нарушения и деменция сосудистого генеза / М. Ю. Максимова, М. А. Пирадов // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25, №. 14. – С. 1000-1004.

43. Малашенкова, И. К. Полиморфизм гена ApoE: влияние аллеля ApoE4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера / И. К. Малашенкова, С. А. Крынский, М. В. Мамошина, Н. А. Дидковский // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 303-312.

44. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр: МКБ-10. / ред. В.К. Овчаров, М. В. Максимова [Пер. с англ. М. Максимовой, С. Чемякиной, Л. Сафроновой]. – М. : Медицина, 1995. – Т.1.(1). – 698 с.

45. Незнанов, Н. Г. Нейровизуализация гиппокампа: роль в диагностике болезни Альцгеймера на ранней стадии / Н. Г. Незнанов, Н. И. Ананьева, Н. М. Залуцкая [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2018. – № 4. – С. 3-11.

46. Одинак, М. М. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений / М. М. Одинак, А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № S2. – С. 51-55.

47. Поздняков, А. В. Роль функциональной МРТ в картировании сенсорных обонятельных зон головного мозга у добровольцев при различной подаче одоранта / А. В. Поздняков, В. А. Новиков, В. В. Гребенюк [и др.] //

Визуализация в медицине. – 2020. – Т. 2, № 1. – С. 40-47.

48. Пронин, И. Н. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография / И. Н. Пронин, Л. М. Фадеева, Н. Е. Захарова [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 32-40.

49. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621026 Российская Федерация. Магнитно-резонансная морфометрия головного мозга с оценкой гиппокампальной формации при умеренных когнитивных расстройствах различного генеза / Н. И. Ананьева, Л. В. Лукина, И. К. Стулов, Н. Ю. Сафонова, Д.О. Вукс; заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2023620642; заявл. 10.03.2023; опубл. 29.03.2023.

50. Стулов, И. К. Метод дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств различного генеза с помощью МР-морфометрии / И. К. Стулов, Н. И. Ананьева, Л. В. Лукина [и др.] // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2023. – Т. 14, № 1 S. – С. 40-41.

51. Стулов, И. К. Метод дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств различного генеза: кросс-секционное исследование / И. К. Стулов, Н. И. Ананьева, Л. Р. Лукина [и др.] // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2023. – Т. 14, № 2. – С. 64-73.

52. Стулов, И. К. Морфометрия субполей гиппокампа у пациентов с амнестическим типом умеренных когнитивных расстройств и подкорковыми сосудистыми умеренными когнитивными расстройствами / И. К. Стулов, Н. И. Ананьева, Н. М. Залуцкая, Л. В. Лукина // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2022. – Т. 13, № 1S. – С. 34-35.

53. Стулов, И. К. Нейровизуализация церебральной болезни мелких сосудов при умеренных когнитивных расстройствах у лиц пожилого возраста / И. К. Стулов, Н. А. Гомзякова, Я. Д. Плюснина [и др.] // *Успехи геронтологии*. –

2023. – Т. 36, № 1. – С. 89-97.

54. Стулов, И. К. Роль атрофических изменений субполей гиппокампальной формации в снижении показателей разных видов памяти у пациентов с амнестическим типом умеренных когнитивных расстройств и подкорковыми сосудистыми умеренными когнитивными расстройствами / И. К. Стулов, Н. И. Ананьева, Н. М. Залуцкая [и др.] // Актуальные вопросы фармакотерапии и психотерапии психических расстройств: сборник тезисов конференции, Санкт-Петербург, 21 декабря 2022 г. – СПб. : НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2022. – С. 63-64.

55. Стулов, И. К. Роль МР-морфометрии субполей гиппокампа в диагностике умеренных когнитивных расстройств различного генеза / И. К. Стулов, Н. И. Ананьева, Л. В. Лукина, Н. М. Залуцкая // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 153-159.

56. Трофимова, Т. Н. Возможности магнитно-резонансной томографии в изучении формирования головного мозга плода / Т. Н. Трофимова, А. Д. Халиков, М. Д. Семенова // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 4. – С. 6-15.

57. Труфанов, А. Г. Современные возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике синдрома паркинсонизма / А. Г. Труфанов, И. В. Литвиненко, А. А. Юрин [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 52-65. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-1-52-65.

58. Труфанов, Г. Е. Технологии искусственного интеллекта в МР-нейровизуализации / Г. Е. Труфанов, А. Ю. Ефимцев // Российский журнал персонализированной медицины. – 2023. – Т. 3, № 1. – С. 6-17.

59. Фокин, В. Ф. Нейросети покоя при когнитивном снижении у больных дисциркуляторной энцефалопатией / В. Ф. Фокин, Н. М. Пономарева, Р. В. Коновалов [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 39-45.

60. Черенкова, С. Э. Фармакорезистентная височная эпилепсия:

взаимоотношение эпилептиформной активности и структурных изменений в гиппокампе / С. Э. Черенкова, Е. В. Марченко, А. М. Александров [и др.] // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7, № 6. – С. 46-54.

61. Яхно, Н. Н. Магнитно-резонансная морфометрия гиппокампов и нейropsychологические показатели у пациентов с болезнью Альцгеймера / Н. Н. Яхно, Н. Н. Коберская, В. А. Перепелов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 28-32.

62. Яхно, Н. Н. Объемные характеристики гиппокампов по данным МР-волуметрии у пациентов с болезнью Альцгеймера / Н. Н. Яхно, В. Н. Гридин, В. А. Перепелов [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 50-58.– URL: [https://doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-1-50-58](https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-1-50-58)

63. Acharya, A. White matter hyperintensities relate to basal ganglia functional connectivity and memory performance in aMCI and SVMCI / A. Acharya [et al.] // Frontiers in Neuroscience. – 2019. – Vol. 13. – Article number:1204. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01204>

64. Albert, M. S. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / M. S. Albert [et al.] // Alzheimer's & Dementia. – 2011. – Vol. 7, № 3. – P. 270-279.

65. Alzheimer, A. Uber eigenartige Erkrankung der Hirnrinde / A. Alzheimer // Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin. – 1907. – Bd. 64. – S. 146-148.

66. Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's Disease Facts and Figures:World Alzheimer Report // Alzheimer's & Dementia. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 367-429.

67. Amaral, D. G. The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies) / D. G. Amaral, H. E. Scharfman, P. Lavenex // Progress in Brain Research. – 2007. – Vol. 163. – P. 3-22.

68. Andrade-Talavera, Y. Kainate receptors in the CA2 region of the

hippocampus / Y. Andrade-Talavera, A. Rodríguez-Moreno // *Neural Regeneration Research*. – 2023. – Vol. 18, № 2. – P. 320-321.

69. Apostolova, L. G. Subregional hippocampal atrophy predicts Alzheimer's dementia in the cognitively normal / L. G. Apostolova [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2010. – Vol. 31, № 7. – P. 1077-1088.

70. Armstrong, N. J. Common genetic variation indicates separate causes for periventricular and deep white matter hyperintensities / N. J. Armstrong [et al.] // *Stroke*. – 2020. – Vol. 51, № 7. – P. 2111-2121.

71. Augustinack, J. C. Direct visualization of the perforant pathway in the human brain with ex vivo diffusion tensor imaging / J. C. Augustinack [et al.] // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2010. – Vol. 4. – P. 42-56.

72. Aung, W. Y. Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage / W. Y. Aung, S. Mar, T. L. S. Benzinger // *Imaging in Medicine*. – 2013. – Vol. 5, № 5. – P. 427-440.

73. Baek, M. S. Association of hippocampal subfield volumes with amyloid-beta deposition in Alzheimer's disease / M. S. Baek [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 6. – Article number: 1526. – URL: <https://doi:10.3390/jcm11061526>

74. Beck, A. T. An inventory for measuring depression / A. T. Beck [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1961. – Vol. 4, № 6. – P. 561-571.

75. Behrman, S. Diagnosing and managing mild cognitive impairment / S. Behrman, V. Valkanova, C. L. Allan // *The Practitioner*. – 2017. – Vol. 261, № 1804. – P. 17-20.

76. Bekhterev, V. M. Demonstration eines Gehirns mit Zerstörung der vorderen und inneren Theile der Hirnrinde beider Schläfenlappen / V. M. Bekhterev // *Neurologie Zentralblatt*. – 1900. – Vol. 19. – P. 990-991.

77. Bender, A. R. Vascular risk moderates associations between hippocampal subfield volumes and memory / A. R. Bender, A. M. Daugherty, N. Raz // *Journal of Cognitive Neuroscience*. – 2013. – Vol. 25, № 11. – P. 1851-1862.

78. Bennett, D. A. Neuropathology of older persons without cognitive

impairment from two community-based studies / D. A. Bennett [et al.]// *Neurology*. – 2006. – Vol. 66, № 12. – P. 1837-1844.

79. Berron, D. A protocol for manual segmentation of medial temporal lobe subregions in 7 Tesla MRI / D. Berron [et al.] // *NeuroImage: Clinical*. – 2017. – Vol. 15. – P. 466-482.

80. Bir, S. C. Julius Caesar Arantius (Giulio Cesare Aranzi, 1530–1589) and the hippocampus of the human brain: history behind the discovery / S. C. Bir [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 122, № 4. – P. 971-975.

81. Blitstein, M. K. MRI of cerebral microhemorrhages / M. K. Blitstein, G. A. Tung // *American Journal of Roentgenology*. – 2007. – Vol. 189, № 3. – P. 720-725.

82. Bloudek, L. M. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease / L. M. Bloudek [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2011. – Vol. 26, № 4. – P. 627-645.

83. Bokura, H. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study / H. Bokura, S. Kobayashi, S. Yamaguchi // *Journal of Neurology*. – 1998. – Vol. 245, № 2. – P. 116-122.

84. Boone, K. B. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects: a threshold effect / K. B. Boone [et al.] // *Archives of Neurology*. – 1992. – Vol. 49, № 5. – P. 549-554.

85. Bowman, G. L. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults / G. L. Bowman [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2018. – Vol. 14, № 12. – P. 1640-1650.

86. Braak, H. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes / H. Braak, E. Braak // *Acta Neuropathologica*. – 1991. – Vol. 82, № 4. – P. 239-259.

87. Broadhouse, K. M. Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI / K. M. Broadhouse [et al.] // *NeuroImage: Clinical*. – 2020. – Vol. 25. – Article number: 102182. – URL: [https://doi:10.1016/j.nicl.2020.102182](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102182)

88. Broadhouse, K. M. Memory performance correlates of hippocampal

subfield volume in mild cognitive impairment subtype / K. M. Broadhouse [et al.] // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. – 2019. – Vol. 13. – Article number: 259.– URL: <https://doi:10.3389/fnbeh.2019.00259>

89. Brown, E. M. Test-retest reliability of FreeSurfer automated hippocampal subfield segmentation within and across scanners / E. M. Brown [et al.] // *Neuroimage*. – 2020. – Vol. 210. – Article number: 116563. – URL: <https://doi:10.1016/j.neuroimage.2020.116563>

90. Burgess, N. The human hippocampus and spatial and episodic memory / N. Burgess, E. A. Maguire, J. O'Keefe // *Neuron*. – 2002. – Vol. 35, № 4. – P. 625-641.

91. Caminiti, S. P. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort / S. P. Caminiti [et al.] // *NeuroImage: Clinical*. – 2018. – Vol. 18. – P. 167-177.

92. Carlesimo, G. A. Atrophy of presubiculum and subiculum is the earliest hippocampal anatomical marker of Alzheimer's disease / G. A. Carlesimo [et al.] // *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. – 2015. – Vol. 1, № 1. – P. 24-32.

93. Cedres, N. Predicting Fazekas scores from automatic segmentations of white matter signal abnormalities / N.Cedres [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 894-901.

94. Chan, K. Y. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990–2010: a systematic review and analysis / K. Y. Chan [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381, № 9882. – P. 2016-2023.

95. Charidimou, A. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy / A. Charidimou [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 86, № 6. – P. 505-511.

96. Cheignon, C. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease / C. Cheignon [et al.] // *Redox biology*. – 2018. – Vol. 14. – P. 450-464.

97. Chong, J. S. Amyloid and cerebrovascular burden divergently influence brain functional network changes over time / J. S. X Chong [et al.] // *Neurology*. – 2019. – Vol. 93, № 16. – P. e1514-e1525.

98. Crane, D. E. Gray matter blood flow and volume are reduced in association with white matter hyperintensity lesion burden: a cross-sectional MRI study / D. E. Crane [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2015. – Vol. 7. – Article number: 131. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00131>
99. Cryan, J. F. The gut microbiome in neurological disorders / J. F. Cryan [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2020. – Vol. 19, № 2. – P. 179-194.
100. Csukly, G. The differentiation of amnesic type MCI from the non-amnesic types by structural MRI / G. Csukly [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2016. – Vol. 8. – Article number: 52. – URL: <https://doi: 10.3389/fnagi.2016.00052>
101. Dadar, M. Beware of white matter hyperintensities causing systematic errors in FreeSurfer gray matter segmentations! / M. Dadar [et al.] // *Human Brain Mapping*. – 2021. – Vol. 42, № 9. – P. 2734-2745
102. Daugherty, A. M. Hippocampal CA3-dentate gyrus volume uniquely linked to improvement in associative memory from childhood to adulthood / A. M. Daugherty, R. Flinn, N. Ofen // *Neuroimage*. – 2017. – Vol. 153. – P. 75-85.
103. De Carli, C. Anatomical mapping of white matter hyperintensities (WMH) exploring the relationships between periventricular WMH, deep WMH, and total WMH burden / C. de Carli [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36, № 1. – P. 50-55.
104. De Flores, R. Characterization of hippocampal subfields using ex vivo MRI and histology data: Lessons for in vivo segmentation / R. de Flores [et al.] // *Hippocampus*. – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 545-564.
105. De Mendonça, A. Clinical significance of subcortical vascular disease in patients with mild cognitive impairment / A. de Mendonça [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 125-130.
106. De Oliveira, F. F. Assessment of risk factors for earlier onset of sporadic Alzheimer's disease dementia / F. F. de Oliveira [et al.] // *Neurology India*. – 2014. – Vol. 62, № 6. – P. 625-630.
107. De Reuck, J. Comparison of 7.0-T T2*-magnetic resonance imaging of cerebral bleeds in post-mortem brain sections of Alzheimer patients with their neuropathological correlates / J. de Reuck [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2011. –

Vol. 31, № 5. – P. 511-517.

108. De Simone, M. S. Predicting progression to Alzheimer's disease in subjects with amnesic mild cognitive impairment using performance on recall and recognition tests / M. S. de Simone [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2019. – Vol. 266, № 1. – P. 102-111

109. Deckers, K. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies / K. Deckers [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 234-246.

110. Dekeyzer, S. «Unforgettable», – a pictorial essay on anatomy and pathology of the hippocampus / S. Dekeyzer [et al.] // *Insights into Imaging*. – 2017. – Vol. 8. – P. 199-212.

111. Dickerson, B. C. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease / B. C. Dickerson [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2001. – Vol. 22, № 5. – P. 747-754.

112. Doubal, F. N. Characteristics of patients with minor ischaemic strokes and negative MRI: a cross-sectional study / F. N. Doubal, M. S. Dennis, J. M. Wardlaw // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2011. – Vol. 82, № 5. – P. 540-542.

113. Doubal, F. N. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease / F. N. Doubal [et al.] // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, № 3. – P. 450-454.

114. Dubois B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside / B. Dubois [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55, № 11. – P. 1621-1626.

115. Dubois, B. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria / B. Dubois [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2016. – Vol.12, № 3. – P. 292-323.

116. Dunn, C. J. Deficits in episodic memory retrieval reveal impaired default mode network connectivity in amnesic mild cognitive impairment / C. J. Dunn [et al.] // *NeuroImage: Clinical*. – 2014. – Vol. 4. – P. 473-480.

117. Edwards, G. A., 3rd Amyloid-beta and tau pathology following repetitive mild traumatic brain injury / G. A. Edwards, 3rd, I. Moreno-Gonzalez, C. Soto // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2017. – Vol. 483, № 4. – P. 1137-1142.
118. Edwards, G. A. Modifiable risk factors for Alzheimer's disease / G. A. Edwards [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2019. – Vol. 11. – Article number: 146. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00146>
119. Egle, M. Prediction of dementia using diffusion tensor MRI measures: the OPTIMAL collaboration / M. Egle [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2022. – Vol. 93, № 1. – P. 14-23.
120. Enkirch, S. J. The ERICA score: an MR imaging-based visual scoring system for the assessment of entorhinal cortex atrophy in Alzheimer disease / S. J. Enkirch [et al.] // *Radiology*. – 2018. – Vol. 288, № 1. – P. 226-333.
121. Erickson, K. I. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory / K. I. Erickson [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2011. – Vol. 108, № 7. – P. 3017-3022.
122. Erkinjuntti, T. Do white matter changes on MRI and CT differentiate vascular dementia from Alzheimer's disease? / T. Erkinjuntti [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1987. – Vol. 50, №1. – P. 37-42.
123. Evans, T. E. Subregional volumes of the hippocampus in relation to cognitive function and risk of dementia / T. E. Evans [et al.] // *Neuroimage*. – 2018. – Vol. 178. – P. 129-135.
124. Ezzati, A. Differential association of left and right hippocampal volumes with verbal episodic and spatial memory in older adults / A. Ezzati [et al.] // *Neuropsychologia*. – 2016. – Vol. 93. – P. 380-385.
125. Fan, L. New insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease / L. Fan [et al.] // *Frontiers in neurology*. – 2020. – Vol. 10. – Article number: 1312. – URL: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01312>
126. Fazekas, F. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage:

evidence of microangiopathy-related microbleeds / F. Fazekas [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 1999. – Vol. 20, № 4. – P. 637-642.

127. Fazekas, F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 1987. – Vol. 8, № 3. – P. 421-426.

128. Fazekas, F. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities / F. Fazekas [et al.] // Neurology. – 1993. – Vol. 43, № 9. – P. 1683-1683.

129. Fazekas, F. Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain / F. Fazekas, R. Schmidt, P. Scheltens // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. – 1998. – Vol. 9 (Suppl. 1). – P. 2-5.

130. Ferreira, S. T. The A β oligomer hypothesis for synapse failure and memory loss in Alzheimer's disease / S. T. Ferreira, W. L. Klein // Neurobiology of Learning and Memory. – 2011. – Vol. 96, № 4. – P. 529-543.

131. Fiford, C. M. White matter hyperintensities are associated with disproportionate progressive hippocampal atrophy / C. M. Fiford [et al.] // Hippocampus. – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. 249-262.

132. Folstein, M. F. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. Mc Hugh // Journal of Psychiatric Research. – 1975. – Vol. 12, № 3. – P. 189-198.

133. Frisoni, G. B. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features / G. B. Frisoni [et al.] // Journal of Neurology. – 2002. – Vol. 249, № 10. – P. 1423-1432.

134. Frisoni, G. B. Structural imaging in the clinical diagnosis of Alzheimer's disease: problems and tools / G. B. Frisoni // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2001. – Vol. 70, № 6. – P. 711-718.

135. Gasparovic, C. 1H-MR spectroscopy metabolite levels correlate with executive function in vascular cognitive impairment / C. Gasparovic [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2013. – Vol. 84, № 7. – P. 715-721.

136. Gatteringer, T. Vascular risk factors, white matter hyperintensities and hippocampal volume in normal elderly individuals / T. Gatteringer [et al.] // Dementia and

Geriatric Cognitive Disorders. – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 29-34.

137. Gauthier, S. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia / S. Gauthier [et al.]. – London, England: Alzheimer's Disease International, 2021. – 314 p.

138. Gertje, E. C. Association of Enlarged Perivascular Spaces and Measures of Small Vessel and Alzheimer Disease / E. C. Gertje [et al.] // *Neurology*. – 2021. – Vol. 96, № 2. – P. e193-e202.

139. Ghosh, S. Mild cognitive impairment: a brief review and suggested clinical algorithm / S. Ghosh, D. Libon, C. Lippa // *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 293-302.

140. Giri, M. Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status / M. Giri, M. Zhang, Y. Lü // *Clinical Interventions in Aging*. – 2016. – Vol. 11. – P. 665-681.

141. Gómez-Isla, T. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease / T. Gómez-Isla [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 1996. – Vol. 16, № 14. – P. 4491-4500.

142. Govindpani, K. Vascular dysfunction in Alzheimer's disease: a biomarker of disease progression and a potential therapeutic target / K. Govindpani [et al.] // *Neural Regeneration Research*. – 2020. – Vol. 15, № 6. – Article number: 1030. – URL: <https://doi:10.4103/1673-5374.270306>

143. Greenberg, S. M. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation / S. M. Greenberg et al. // *Lancet Neurology*. – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 165-174.

144. Guan, M. Generation of a homozygous ABCA7-knockout human iPSC line using the CRISPR/Cas9 system / M. Guan [et al.] // *Stem Cell Research*. – 2023. – Vol. 66. – Article number: 103000. – URL: <https://doi:10.1016/j.scr.2018.101378>

145. Gulyaeva, N. V. Does the inability of CA1 area to respond to ischemia with early rapid adenosine release contribute to hippocampal vulnerability? An Editorial Highlight for “Spontaneous, transient adenosine release is not enhanced in the CA1 region of hippocampus during severe ischemia models / N. V. Gulyaeva // *Journal of*

Neurochemistry. – 2021. – Vol. 159, № 5. – P. 800-803.

146. Hachinski, V. Vascular dementia: a radical redefinition / V. Hachinski // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 1994. – Vol. 5, № 3-4. – P. 130-132.

147. Hannawi, Y. Association of Vascular Properties with the Brain White Matter Hyperintensity in Middle Aged Population / Y. Hannawi [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11, № 11. – P. 1-14.

148. Hanseeuw, B. J. Mild cognitive impairment: differential atrophy in the hippocampal subfields / B. J. Hanseeuw [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2011. – Vol. 32, № 9. – P. 1658-1661.

149. Hardy, J. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease / J. Hardy, D. Allsop // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 1991. – Vol. 12. – P. 383-388.

150. Hari, E. Volumetric changes within hippocampal subfields in Alzheimer's disease continuum / E. Hari [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2022. – Vol. 14. – P. 4175-4183.

151. He, M. Relationships Between Memory Impairments and Hippocampal Structure in Patients With Subcortical Ischemic Vascular Disease / M. He et al. // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2022. – Vol. 14. – Article number: 823535. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.823535>

152. He, P. Structural Alteration of Medial Temporal Lobe Subfield in the Amnesic Mild Cognitive Impairment Stage of Alzheimer's Disease / P. He [et al.] // *Neural plasticity*. – 2022. – Vol. 2022. – Article ID 8461235. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.750154>

153. Heneka, M. T. Neuroinflammation in Alzheimer's disease / M. T. Heneka [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 388-405.

154. Herholz, K. Evaluation of a calibrated 18F-FDG PET score as a biomarker for progression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment / K. Herholz [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2011. – Vol. 52, № 8. – P. 1218-1226.

155. Hilal, S. Enlarged perivascular spaces and cognition: a meta-analysis of 5 population-based studies / S. Hilal [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Vol. 91, № 9. – P.

e832-e842.

156. Hotz, I. Performance of three freely available methods for extracting white matter hyperintensities: FreeSurfer, UBO Detector, and BIANCA / I. Hotz [et al.] // *Human Brain Mapping*. – 2022. – Vol. 43, № 5. – P. 1481-1500.

157. Huang, J. Diffusion tensor imaging of normal appearing white matter and its correlation with cognitive functioning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / J. Huang, A. P. Auchs // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2007. – Vol. 1097, № 1. – P. 259-264.

158. Huang, Y. Differential associations of visual memory with hippocampal subfields in subjective cognitive decline and amnesic mild cognitive impairment / Y. Huang [et al.] // *BMC Geriatrics*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – Article number: 153. – URL: <https://doi:10.1186/s12877-022-02853-7>

159. Iadecola, C. Cerebrovascular alterations in Alzheimer disease: incidental or pathogenic? / C. Iadecola, R. F. Gottesman // *Circulation Research*. – 2018. – Vol. 123, № 4. – P. 406-408.

160. Izzo, J. The association between hippocampal subfield volumes in mild cognitive impairment and conversion to Alzheimer's disease / J. Izzo [et al.] // *Brain Research*. – 2020. – Vol. 1728. – Article number: 146591. – URL: <https://doi:10.1016/j.brainres.2019.146591>

161. Jack, C. R. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers / C. R. Jack [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2013. – Vol. 12, № 2. – P. 207-216.

162. Jack, C. R., Jr. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / C. R. Jack Jr. [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2011. – Vol. 7, № 3. – P. 257-262.

163. Jack, C. R., Jr. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease / C. R. Jack Jr. [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 535-562.

164. Jansen, W. J. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without

dementia: a meta-analysis / W. J. Jansen [et al.] // *Jama*. – 2015. – Vol. 313, № 19. – P. 1924-1938.

165. Jessen, F. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment / F. Jessen [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2006. – Vol. 27, № 12. – P. 1751-1756.

166. Jiang, J. The association of regional white matter lesions with cognition in a community-based cohort of older individuals / J. Jiang [et al.] // *NeuroImage: Clinical*. – 2018. – Vol. 19. – P. 14-21.

167. Jicha, G. A. Hippocampal sclerosis, argyrophilic grain disease, and primary age-related tauopathy / G. A. Jicha, P. T. Nelson // *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 208-233.

168. Jimenez-Conde J. Hyperlipidemia and reduced white matter hyperintensity volume in patients with ischemic stroke / J. Jimenez-Conde [et al.] // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, №3. – P. 437-442.

169. Johansen, M. C. Association of coronary artery atherosclerosis with brain white matter hyperintensity / M. C. Johansen [et al.] // *Stroke*. – 2021. – Vol. 52, № 8. – P. 2594-2600.

170. Johnson, A. C. Hippocampal Vascular Supply and Its Role in Vascular Cognitive Impairment / A. C. Johnson // *Stroke*. – 2023. – Vol. 54, № 3. – P. 673-685.

171. Johnson, K. A. Brain imaging in Alzheimer disease / K. A. Johnson [et al.] // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2012. – Vol. 2, № 4. – Article number: a006213. – URL: <https://doi: 10.1101/cshperspect.a006213>.

172. Kametani, F. Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease / F. Kametani, M. Hasegawa // *Frontiers in Neuroscience*. – 2018. – Vol. 12. – P. 25-36.

173. Kang, G. Progressive Volume Atrophy in Hippocampal Subfields and the Correlation with Cognition in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment / G. Kang [et al.] // *Research Square*. – 2021. – URL: <https://doi: 0.21203/rs.3.rs-304948/v1>.

174. Khan, U. A. Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease / U. A. Khan [et al.] // *Nature*

Neuroscience. – 2014. – Vol. 17, № 2. – P. 304-311.

175. Khan, W. Automated hippocampal subfield measures as predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in two independent cohorts / W. Khan [et al.] // *Brain Topography*. – 2015. – Vol. 28, № 5. – P. 746-759.

176. Killiany, R. J. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD / R. J. Killiany et al. // *Neurology*. – 2002. – Vol. 58, № 8. – P. 1188-1196.

177. Kim, G. H. Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia / G. H. Kim [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 485-491.

178. Kim, J. S. Role of blood lipid levels and lipid-lowering therapy in stroke patients with different levels of cerebral artery diseases: reconsidering recent stroke guidelines / J. S. Kim // *Journal of Stroke*. – 2021. – Vol. 23, № 2. – P. 149-161.

179. Koepsell, T. D. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis / T. D. Koepsell, S. E. Monsell // *Neurology*. – 2012. – Vol. 79, № 15. – P. 1591-1598.

180. Kril, J. J. Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss / J. J. Kril [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2002. – Vol. 72, № 6. – P. 747-751.

181. Kukull, W. A Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study / W. A. Kukull [et al.] // *Archives of Neurology*. – 2002. – Vol. 59, № 11. – P. 1737-1746.

182. Kwak, K. Differential Role for hippocampal subfields in Alzheimer's disease progression revealed with deep learning / K. Kwak [et al.] // *Cerebral Cortex*. – 2022. – Vol. 32, № 3. – P. 467-478

183. Lambert, J. C. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease / J. C. Lambert [et al.] // *Nature Genetics*. – 2013. – Vol. 45, № 12. – P. 1452-1458.

184. Lee, M. J. Synergistic effects of ischemia and β -amyloid burden on cognitive decline in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment / M. J.

Lee [et al.] // JAMA Psychiatry. – 2014. – Vol. 71, № 4. – P. 412-422.

185. Leritz, E. C. Associations between T1 white matter lesion volume and regional white matter microstructure in aging / E. C. Leritz [et al.] // Human Brain Mapping. – 2014. – Vol. 35, № 3. – P. 1085-1100.

186. Li, X. Hippocampal subfield volumetry in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment / X. Li [et al.] // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6, № 1. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00259>

187. Li, X. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment / X. Li, D. Song, S. X. Leng // Clinical Interventions in Aging. – 2015. – Vol. 10. – P. 549-560.

188. Lin, Q. Incidence and risk factors of leukoaraiosis from 4683 hospitalized patients: a cross-sectional study / Q. Lin [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96 (39). – Article number: e7682. – URL: <https://doi: 10.1097/MD.00000000000007682>.

189. Livingston, G. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission / G. Livingston [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 396. – P. 413-446.

190. Long, J. M. Reelin in the years: decline in the number of reelin immunoreactive neurons in layer II of the entorhinal cortex in aged monkeys with memory impairment / J. M. Long [et al.] // Neurobiology of Aging. – 2020. – Vol. 87. – P. 132-137.

191. Loreto, F. Visual atrophy rating scales and amyloid PET status in an Alzheimer's disease clinical cohort / F. Loreto [et al.] // Annals of Clinical and Translational Neurology. – 2023. – Vol. 10, № 4. – P. 619-631.

192. Lyu, H. Structural and functional disruptions in subcortical vascular mild cognitive impairment with and without depressive symptoms / H. Lyu [et al.] // Frontiers in Aging Neuroscience. – 2019. – Vol. 11. – Article number: 241. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00241>

193. Magalhães, T. N. C. Whole-brain DTI parameters associated with tau protein and hippocampal volume in Alzheimer's disease / T. N. C. Magalhães [et al.] // Brain and Behavior. – 2023. – Vol. 13, № 2 – Article number: e2863. – URL: <https://doi:>

10.1002/brb3.2863

194. Magid-Bernstein, J. Cerebral hemorrhage: pathophysiology, treatment, and future directions / J. Magid-Bernstein [et al.] // *Circulation Research*. – 2022. – Vol. 130, № 8. – P. 1204-1229.

195. Malykhin, N. Differential vulnerability of hippocampal subfields and anteroposterior hippocampal subregions in healthy cognitive aging / N. Malykhin [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2017. – Vol. 59. – P. 121-134.

196. Maxwell, S. P. Neuropathology and cholinesterase expression in the brains of octogenarians and older / S. P. Maxwell, M. K. Cash, S. Darvesh // *Chemico-Biological Interactions*. – 2022. – Vol. 364. – Article number: 110065. URL: [https://doi:10.1016/j.cbi.2022.110065](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110065)

197. McDonald, C. R. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease / C. R. McDonald [et al.] // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73, № 6. – P. 457-465.

198. McKhann, G. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease / G. McKhann [et al.] // *Neurology*. – 1984. – Vol. 34, № 7. – P. 939-944.

199. Mills, S. Biomarkers of cerebrovascular disease in dementia / S. Mills [et al.] // *The British Journal of Radiology*. – 2007. – Vol. 80 (special issue 2). – P. 128-145.

200. Mok, V. C. T. Early-onset and delayed-onset poststroke dementia-revisiting the mechanisms / V. C. T. Mok [et al.] // *Nature Reviews Neurology*. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 148-159.

201. Morris, M. C. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease / M. C. Morris [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2015. – Vol. 11, № 9. – P. 1007-1014.

202. Mosconi, L. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias / L. Mosconi [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2008. – Vol. 49, № 3. – P. 390-398.

203. Mrdjen, D. The basis of cellular and regional vulnerability in Alzheimer's

disease / D. Mrdjen [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2019. – Vol.138, № 5. – P. 729-749.

204. Mueller, S. G. Evidence for functional specialization of hippocampal subfields detected by MR subfield volumetry on high resolution images at 4 T / S. G. Mueller [et al.] // *Neuroimage*. – 2011. – Vol. 56, № 3. – P. 851-857

205. Nassif, C. Integrity of Neuronal Size in the Entorhinal Cortex Is a Biological Substrate of Exceptional Cognitive Aging / C. Nassif [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2022. – Vol. 42, № 45. – P. 8587-8594.

206. Niazi, M. Quantitative MRI of perivascular spaces at 3T for early diagnosis of mild cognitive impairment / M. Niazi [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2018. – Vol. 39, № 9. – P. 1622-1628.

207. Nishio, K. A mouse model characterizing features of vascular dementia with hippocampal atrophy / K. Nishio [et al.] // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, № 6. – P. 1278-1284.

208. Nosheny, R. L. Variables associated with hippocampal atrophy rate in normal aging and mild cognitive impairment / R. L. Nosheny [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 273-282.

209. O'Brien, J. T. Vascular cognitive impairment / J. T. O'Brien [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2003. – Vol. 2, № 2. – P. 89-98.

210. Oldan, J. D. Complete evaluation of dementia: PET and MRI Correlation and diagnosis for the neuroradiologist / J. D. Oldan [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2021. – Vol. 42, № 6. – P. 998-1007.

211. Olsson, E. White matter lesion assessment in patients with cognitive impairment and healthy controls: reliability comparisons between visual rating, a manual, and an automatic volumetrical MRI method – the gothenburg MCI study / E. Olsson [et al.] // *Journal of Aging Research*. – 2013. – Vol. 2013 –Article number: 19847. – URL: <https://doi.org/10.1155/2013/198471>

212. Oltra-Cucarella, J. Visual memory tests enhance the identification of amnesic MCI cases at greater risk of Alzheimer's disease / J. Oltra-Cucarella [et al.] // *International Psychogeriatrics*. – 2019. – Vol. 31, № 7. – P. 997-1006.

213. Ono, S. E. Mesial temporal lobe epilepsy: Revisiting the relation of hippocampal volumetry with memory deficits / S. E. Ono [et al.] // *Epilepsy & Behavior*. – 2019. – Vol. 100. – Article number:106516.– URL: <https://doi:10.1016/j.yebeh.2019.106516>
214. Palomero-Gallagher, N. Multimodal mapping and analysis of the cyto-and receptorarchitecture of the human hippocampus / N.Palomero-Gallagher [et al.] // *Brain Structure and Function*. – 2020. – Vol. 225, № 3. – P. 881-907.
215. Park, H. Y. Diagnostic performance of hippocampal volumetry in Alzheimer's disease or mild cognitive impairment: a meta-analysis / H. Y. Park [et al.] // *European Radiology*. – 2022. – Vol. 32, № 10. – P. 6979-6991.
216. Petersen, R. C. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target / R. C. Petersen, J. C. Morris // *Archives of Neurology*. – 2005. – Vol. 62, № 7. – P. 1160-1163.
217. Petersen, R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity / R. C. Petersen // *Journal of Internal Medicine*. – 2004. – Vol. 256, № 3. – P. 183-194.
218. Petersen, R. C. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome / R. C. Petersen [et al.] // *Archives of Neurology*. – 1999. – Vol. 56, № 3. – P. 303-308.
219. Petersen, R. C. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology / R. C. Petersen [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90, № 3. – P. 126-135.
220. Petersen, R. Consensus on mild cognitive impairment: EADC-ADCS / R. Petersen, J. Touchon // *Research and Practice in Alzheimer's disease*. – 2005. – Vol. 10. – P. 38-46.
221. Pin, G Distinct hippocampal subfields atrophy in older people with vascular brain injuries / G. Pin [et al.] // *Stroke*. – 2021. – Vol. 52, № 5. – P. 1741-1750.
222. Poirier, J. Cerebral lacunae. A proposed new classification / J. Poirier, C. Derouesne // *Clinical Neuropathology*. – 1984. – Vol. 3, № 6. – P. 266-268.
223. Poirier, J. The concept of cerebral lacunae from 1838 to the present / J.

Poirier, C. Derouesne // *Revue Neurologique*. – 1985. – Vol. 141, № 1. – P. 3-17.

224. Popuri, K. Using machine learning to quantify structural MRI neurodegeneration patterns of Alzheimer's disease into dementia score: Independent validation on 8,834 images from ADNI, AIBL, OASIS, and MIRIAD databases / K. Popuri [et al.] // *Human Brain Mapping*. – 2020. – Vol. 41, №14. – P. 4127-4147.

225. Price, C. C. Subcortical vascular dementia: integrating neuropsychological and neuroradiologic data / C. C. Price [et al.] // *Neurology*. – 2005. – Vol. 65, № 3. – P. 376-382.

226. Prins, N. D. Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: visual rating and volumetrics / N. D. Prins [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62, № 9. – P. 1533-1539.

227. Qiu, Y. Loss of integrity of corpus callosum white matter hyperintensity penumbra predicts cognitive decline in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment / Y. Qiu [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2021. – Vol. 13. – Article number: 605900.

228. Rao, Y. L. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review / Y. L. Rao [et al.] // *3 Biotech*. – 2022. – Vol. 12, № 2. – Article number: 55

229. Rasmussen, M. K. The glymphatic pathway in neurological disorders / M. K. Rasmussen, H. Mestre, M. Nedergaard // *Lancet Neurology*. – 2018. – Vol. 17, № 11. – P. 1016-1024

230. Riphagen, J. M. Shades of white: diffusion properties of T1-and FLAIR-defined white matter signal abnormalities differ in stages from cognitively normal to dementia / J. M. Riphagen [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2018. – Vol. 68. – P. 48-58.

231. Rizvi, B. Posterior white matter hyperintensities are associated with reduced medial temporal lobe subregional integrity and long-term memory in older adults / B. Rizvi [et al.] // *NeuroImage: Clinical*. – 2023. – Vol. 37. – Article number: 103308. – URL: <https://doi: 10.1016/j.nicl.2022.103308>

232. Rizzi, L. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types / L. Rizzi, I. Rosset, M. Roriz-Cruz // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol.

2014. – Article ID 908915. – URL: [https://doi: 10.1155/2014/908915](https://doi:10.1155/2014/908915)

233. Roberge, X. Specificity of Entorhinal Atrophy MRI Scale in Predicting Alzheimer's Disease Conversion / X. Roberge [et al.] // Canadian Journal of Neurological Sciences. – 2023. – Vol. 50, № 1. – P. 112-114.

234. Roberts, R. Classification and epidemiology of MCI / R. Roberts, D. S. Knopman // Clinics in Geriatric Medicine. – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 753-772.

235. Román, G. C. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop / G. C. Román [et al.] // Neurology. – 1993. – Vol. 43, № 2. – P. 250-260.

236. Rostrup, E. The spatial distribution of age-related white matter changes as a function of vascular risk factors – results from the LADIS study / E. Rostrup [et al.] // Neuroimage. – 2012. – Vol. 60, № 3. – P. 1597-1607.

237. Ryu, J. C. Consequences of metabolic disruption in Alzheimer's disease pathology / J. C. Ryu [et al.] // Neurotherapeutics. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 600-610.

238. Sachdev, P. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement / P. Sachdev [et al.] // Alzheimer Disease and Associated Disorders. – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 206-218.

239. Sawada, M. Mapping effective connectivity of human amygdala subdivisions with intracranial stimulation / M. Sawada [et al.] // Nature Communications. – 2022. – Vol. 13, № 1. – Article number: 4909. – URL: [https://doi: 10.1038/s41467-022-32644-y](https://doi:10.1038/s41467-022-32644-y).

240. Scahill, R. I. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI / R. I. Scahill [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2002. – Vol. 99, № 7. – P. 4703-4707.

241. Scarmeas, N. Multimodal dementia prevention – does trial design mask efficacy? / N. Scarmeas // Nature Reviews Neurology. – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. 322-323.

242. Scheltens, P. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological

correlates / P. Scheltens [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 1992. – Vol. 55, № 10. – P. 967-972.

243. Scher, A. I. Hippocampal morphometry in population-based incident Alzheimer's disease and vascular dementia: the HAAS / A. I. Scher [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2011. – Vol. 82, № 4. – P. 373-377.

244. Schönheit, B. Spatial and temporal relationships between plaques and tangles in Alzheimer-pathology / B. Schönheit, R. Zarski, T. G. Ohm // Neurobiology of Aging. – 2004. – Vol. 25, № 6. – P. 697-711.

245. Schuff, N. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers / N. Schuff [et al.] // Brain. – 2009. – Vol. 132, № 4. – P. 1067-1077.

246. Schultz, C. Anatomy of the hippocampal formation / C. Schultz, M. Engelhardt // The Hippocampus in Clinical Neuroscience. – 2014. – Vol. 34. – P. 6-17.

247. Shang, Q. Prediction of Early Alzheimer Disease by Hippocampal Volume Changes under Machine Learning Algorithm / Q. Shang [et al.] // Computational and Mathematical Methods in Medicine. – 2022. – Vol. 2022. – Article ID 3144035. – URL: <https://doi.org/10.1155/2022/3144035>

248. Shing, L. Hippocampal subfield volumes: age, vascular risk, and correlation with associative memory / Y. L. Shing [et al.] // Frontiers in Aging Meuroscience. – 2011. – Vol. 3. – URL: <https://doi: 10.3389/fnagi.2011.00002>

249. Skrobot, O. A. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study / O. A. Skrobot [et al.] // Alzheimer's & Dementia. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 280-292.

250. Smith, E. E. Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory / E. E. Smith [et al.] // Neurology. – 2011. – Vol. 76, № 17. – P. 1492-1499.

251. Spano, M. Brain PET Imaging: Approach to Cognitive Impairment and Dementia / M. Spano [et al.] // PET Clinics. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 103-113.

252. Sperling, R. A. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's

disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / R. A. Sperling [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2011. – Vol. 7, № 3. – P. 280-292.

253. Stulov, I. K. Possibilities of differential diagnostics of mild cognitive impairments of various origins using magnetic resonance morphometry subfields of the hippocampal formation / I. K. Stulov, N. I. Ananyeva, N. A. Gomzyakova [et al.] // *Materials of the Foreign International Scientific Conference « Science in the Era of Challenges and Global Changes»*. – Caracas (Venezuela): HNRI «National development», 2023. – P. 30-33.

254. Sun, P. Mapping the patterns of cortical thickness in single-and multiple-domain amnesic mild cognitive impairment patients: a pilot study / P. Sun [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2019. – Vol. 11, № 22. – P. 10000–10015.

255. Sun, Y. Hippocampal subfield alterations in schizophrenia and major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis of anatomic MRI studies / Y. Sun [et al.] // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 2023. – Vol. 48, № 1. – P. E34-E49.

256. Sunderland, T. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity / T. Sunderland [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1989. – Vol. 37, № 8. – P. 725-729.

257. Świetlik, D. Application of artificial neural networks to identify Alzheimer's disease using cerebral perfusion SPECT data / D. Świetlik, J. Białowas // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2019. – Vol. 16, № 7. – Article number: 1303. – URL: [https://doi: 10.3390/ijerph16071303](https://doi.org/10.3390/ijerph16071303).

258. Tang, Y. P. Genetic studies in Alzheimer's disease / Y. P. Tang, E. S. Gershon // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2003. – Vol. 5, № 1. – P. 17-26.

259. Tanzi, R. E. The genetics of Alzheimer disease / R. E. Tanzi // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. – 2012. – Vol. 2, № 10. – Article number: a006296. – URL: [https://doi: 10.1101/cshperspect.a006296](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006296).

260. Tardif, C. L. Regionally specific changes in the hippocampal circuitry accompany progression of cerebrospinal fluid biomarkers in preclinical Alzheimer's

disease / C. L. Tardif [et al.] // *Human Brain Mapping*. – 2018 – Vol. 39, № 2. – P. 971-984.

261. Ten Brinke, L. F. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial / L. F. ten Brinke [et al.] // *British Journal of Sports Medicine*. – 2015. – Vol. 49, №4. – P. 248-254.

262. Thyreau, B. Higher-resolution quantification of white matter hypointensities by large-scale transfer learning from 2D images on the JPSC-AD cohort / B. Thyreau [et al.] // *Human Brain Mapping*. – 2022. – Vol. 43, № 13. – P. 3998-4012.

263. Tran, T. T. Lateral entorhinal cortex dysfunction in amnesic mild cognitive impairment / T. T. Tran [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2022. – Vol. 112. – P. 151-160.

264. Träschütz, A. The entorhinal cortex atrophy score is diagnostic and prognostic in mild cognitive impairment / A. Träschütz [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2020. – Vol. 75, № 1. – P. 99-108.

265. Tripathi, M. Biomarker-based prediction of progression to dementia: F-18 FDG-PET in amnesic MCI / M. Tripathi [et al.] // *Neurology India*. – 2019. – Vol. 67, № 5. – P. 1310-1317.

266. Tu, M. C. Comparison of neuropsychiatric symptoms and diffusion tensor imaging correlates among patients with subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease / M. C. Tu [et al.] // *BMC Neurology*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – Article number: 144. – URL: [https://doi: 10.1186/s12883-017-0911-5](https://doi.org/10.1186/s12883-017-0911-5).

267. Uetani, H. Prevalence and topography of small hypointense foci suggesting microbleeds on 3T susceptibility-weighted imaging in various types of dementia / H. Uetani [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2013. – Vol. 34, № 5. – P. 984-989.

268. Ungvari, Z. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health / Z. Ungvari [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2021. – Vol. 17, № 10. – P. 639-654.

269. Valotassiou, V. Clinical evaluation of brain perfusion SPECT with

Brodmann areas mapping in early diagnosis of Alzheimer's disease / V. Valotassiou [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 773-785.

270. Valotassiou, V. SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease / V. Valotassiou [et al.] // *Annals of Nuclear Medicine*. – 2018. – Vol. 32, № 9. – P. 583-593.

271. Van de Pol, L. Hippocampal atrophy in subcortical vascular dementia / L. van de Pol [et al.] // *Neurodegenerative Diseases*. – 2011. – Vol. 8, № 6. – P. 465-469.

272. Van der Flier, W. M. Vascular cognitive impairment / W. M. van der Flier [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2018. – Vol. 4. – Article number: 18003.

273. Van Etten, E. J. Influence of regional white matter hyperintensity volume and apolipoprotein E ϵ 4 status on hippocampal volume in healthy older adults / E. J. van Etten [et al.] // *Hippocampus*. – 2021. – Vol. 31, № 5. – P. 469-480.

274. Van Leemput, K. Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI / K. van Leemput [et al.] // *Hippocampus*. – 2009. – Vol. 19, № 6. – P. 549-557.

275. Van Staaldouin, E. K. Medial Temporal Lobe Anatomy / E. K. van Staaldouin, M. M. Zeineh // *Neuroimaging Clinics*. – 2022. – Vol. 32, № 3. – P. 475-489.

276. Van Straaten, E. C. W. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study / E. C. W. van Straaten [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34, № 8. – P. 1907-1912

277. Verhaaren, B. F. J. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population / B. F. J. Verhaaren [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61, № 6. – P. 1354-1359.

278. Vernooij, M. W. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study / M. W. Vernooij [et al.] // *Neurology*. – 2008. – Vol. 70, № 14. – P. 1208-1214.

279. Vetreno, R. P. Adolescent binge ethanol-induced loss of basal forebrain cholinergic neurons and neuroimmune activation are prevented by exercise and indomethacin / R. P. Vetreno, F. T. Crews // *PloS One*. – 2018. – Vol. 13, № 10. – Article number: e0204500. – URL: [https://doi: 10.1371/journal.pone.0204500](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204500).

280. Wang, Z. Corpus callosum integrity loss predicts cognitive impairment in Leukoaraiosis / Z. Wang [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2020. – Vol. 7, № 12. – P. 2409-2420.

281. Wang, X. Altered whole-brain structural covariance of the hippocampal subfields in subcortical vascular mild cognitive impairment and amnesic mild cognitive impairment patients / X. Wang [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2018. – Vol. 9. – Article number: 342. – URL: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00342>

282. Ward, A. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates / A. Ward [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 14-21.

283. Wardlaw, J. M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J. M. Wardlaw [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2013. – Vol. 12, № 8. – P. 822-838.

284. Wechsler, D. A standardized memory scale for clinical use / D. Wechsler // *Journal of Psychology*. – 1945. – Vol. 19, № 1. – P. 87-95.

285. Wei, K. White matter hypointensities and hyperintensities have equivalent correlations with age and CSF β -amyloid in the nondemented elderly / K. Wei [et al.] // *Brain and behavior*. – 2019. – Vol. 9, № 12. – Article number: e01457. – URL: <https://doi:10.1002/brb3.1457>

286. Whelan, C. D. Heritability and reliability of automatically segmented human hippocampal formation subregions / C. D. Whelan [et al.] // *Neuroimage*. – 2016. – Vol. 128. – P. 125-137.

287. Whitmer R. A. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life / R. A. Whitmer [et al.] // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64, № 2. – P. 277-281.

288. Winblad, B. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment / B. Winblad [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2004. – Vol. 256, № 3. – P. 240-246.

289. Wischik, C. M. Structural characterization of the core of the paired helical filament of Alzheimer disease / C. M. Wischik [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1988. – Vol. 85, № 13. – P. 4884-4888.

290. Wong, F. C. C. Cerebral small vessel disease influences hippocampal subfield atrophy in mild cognitive impairment / F. C. C. Wong [et al.] // *Translational Stroke Research*. – 2021. – Vol. 12, № 2. – P. 284-292

291. Worker, A. Test-retest reliability and longitudinal analysis of automated hippocampal subregion volumes in healthy ageing and Alzheimer's disease populations / A. Worker [et al.] // *Human Brain Mapping*. – 2018. – Vol. 39, № 4. – P. 1743-1754.

292. Wu, J. Multimodal magnetic resonance imaging reveals distinct sensitivity of hippocampal subfields in asymptomatic stage of Alzheimer's disease / J. Wu [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2022. – Vol. 14. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.901140>.

293. Xiong, W. Genetic architecture of hippocampus subfields volumes in Alzheimer's disease / W. Xiong [et al.] // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2023. – URL: <https://doi.org/10.1111/cns.14110>.

294. Yassa M. A. High-resolution structural and functional MRI of hippocampal CA3 and dentate gyrus in patients with amnesic mild cognitive impairment / M. A. Yassa [et al.] // *Neuroimage*. – 2010. – Vol. 51, № 3. – P. 1242-1252

295. Yassine, H. N. Lessons from the multidomain alzheimer preventive trial / H. N. Yassine, L. S. Schneider // *Lancet Neurology*. – 2017. – Vol. 16, № 8. – P. 585-586.

296. Yeo, J. M. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia / J. M. Yeo [et al.] // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2013. – Vol. 263, № 7. – P. 539-552.

297. Zammit, A. R. Roles of hippocampal subfields in verbal and visual episodic memory / A. R. Zammit [et al.] // *Behavioural Brain Research*. – 2017. – Vol. 317. – P. 157-162.

298. Zeineh, M. M. Dynamics of the hippocampus during encoding and retrieval of face-name pairs / M. M. Zeineh [et al.] // *Science*. – 2003. – Vol. 299, № 5606. – P. 577-580.

299. Zeng, Q. Distinct atrophy pattern of hippocampal subfields in patients with progressive and stable mild cognitive impairment: a longitudinal MRI study / Q. Zeng

[et al.] // Journal of Alzheimer's Disease. – 2021. – Vol. 79, № 1. – P. 237-247.

300. Zhao, K. Independent and reproducible hippocampal radiomic biomarkers for multisite Alzheimer's disease: diagnosis, longitudinal progress and biological basis / K. Zhao [et al.] // Science Bulletin. – 2020. – Vol. 65, № 13. – P. 1103-1113.

301. Zhao, W. Trajectories of the hippocampal subfields atrophy in the Alzheimer's disease: a structural imaging study / W. Zhao [et al.] // Frontiers in Neuroinformatics. – 2019. – Vol. 13. – URL: <https://doi.org/10.3389/fninf.2019.00013>

302. Zheng Y. SPECT and PET in Vascular Dementia / Y. Zheng, Z. Zhou // PET and SPECT in Neurology / ed. by R. A. J. O. Dierckx, A. Otte, E. F. J. de Vries [et al.]. – Berlin; Heidelberg : Springer, 2021. – P. 563-575.

303. Zhou, M. Entorhinal cortex: a good biomarker of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease / M. Zhou [et al.] // Reviews in the Neurosciences. – 2016. – Vol. 27, № 2. – P. 185-195.

304. Zhou, Y. A primary study of diffusion tensor imaging-based histogram analysis in vascular cognitive impairment with no dementia / Y. Zhou [et al.] // Clinical neurology and neurosurgery. – 2011. – Vol. 113, № 2. – P. 92-97.

305. Zhuang, F. J. Prevalence of white matter hyperintensities increases with age / F. J. Zhuang [et al.] // Neural Regeneration Research. – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. 2141-2146.

306. Zubrikhina, M. O. Machine learning approaches to mild cognitive impairment detection based on structural MRI data and morphometric features / M. O. Zubrikhina [et al.] // Cognitive Systems Research. – 2023. – Vol. 78. – P. 87-95.

ПРИЛОЖЕНИЕ

СПИСОК ПАЦИЕНТОВ

№ п/п	ФИО	№ и/б	Пол	Возрас т	№ п/п	ФИО	№и/б	Пол	Возрас т
1	2	3	4		5	6	7	8	
1	Г-ва Л. В.	амб.	ж	75	46	И-ва Н. В.	амб.	ж	69
2	Ш-овВ. М.	амб.	м	66	47	С-ва Т. И.	амб.	ж	67
3	К-е М. Н.	амб.	ж	71	48	Ш-ва М. В.	амб.	ж	70
4	П-ва З. Ф.	амб.	ж	77	49	К-ая М. М.	амб.	ж	67
5	С-ий В. В.	амб.	м	71	50	К-на Т. И.	амб.	ж	69
6	Ф-ва А. А.	амб	ж	85	51	Д-ец Л. П.	амб.	ж	79
7	В-ев Д. П.	амб.	м	64	52	Р-ва Г. Н.	амб.	ж	67
8	В-ва А. Н.	амб.	ж	70	53	М-ва Н. П.	амб.	ж	72
9	Ов-в А. Б	амб.	м	78	54	С-ов Ю. В.	амб.	м	70
10	Л-ва Э. В.	амб.	ж	76	55	З-ин Ю. В.	амб.	ж	69
11	С-ва И. И.	амб.	ж	60	56	Ус-к Н. И.	амб.	м	67
12	И-на З. И.	амб.	ж	72	57	Ц-лин А. К.	амб.	м	70
13	С-ва Р. Д.	амб.	ж	73	58	Ш-ук З. Н.	амб.	ж	79
14	К-ва К. М.	амб.	ж	62	59	К-на Т. М.	амб.	ж	70
15	К-в А. П.	амб.	м	62	60	П-ва А. В.	амб.	ж	77
16	П-ая Л. Ф.	амб.	ж	77	61	К-ва С. С.	амб.	ж	75
17	С-ко И. Н.	амб.	ж	73	62	Б-гин В. Н.	амб.	м	68
18	З-ан М. Г.	амб.	ж	82	63	М-на Н. М.	амб.	ж	80
19	Л-ва С. Ф.	амб.	ж	68	64	Е-ва А. Л.	амб.	ж	87
20	Х-ва Э. Я.	амб.	ж	74	65	К-нюк Т. И.	амб.	ж	65
21	Р-ва М. А.	амб.	ж	66	66	С-ва З. И.	амб.	ж	70
22	Ч-к Е. Н.	амб.	ж	75	67	Б-ва Т. Д.	амб.	ж	67
23	К-ая М. Я.	амб.	ж	67	68	Пет-в Б. П.	амб.	м	80
24	Е-ва Т. Г.	амб.	ж	68	69	Т-вич Л. А.	амб.	м	71
25	Е-ва Н. И.	амб.	ж	82	70	П-кан Т. Д.	амб.	ж	72
26	В-ая Л. Г.	амб.	ж	65	71	М-ва В. Н.	амб.	ж	79
27	К-в С. М.	амб.	ж	78	72	Кут-ва Г. П.	амб.	ж	73
28	Ж-н П. М.	амб.	м	78	73	К-на Х. Р.	амб.	ж	81
29	О-р В. Л.	амб.	м	74	74	Ав-х Б. И.	амб.	м	81
30	Б-ва В. В.	амб.	ж	80	75	Кур-в В. И.	амб.	м	81
31	М-ва Л. С.	амб.	ж	64	76	Л-на Т. И.	амб.	ж	70
32	У-н Е. И.	амб	ж	66	77	П-ва Л. П.	амб.	ж	74
33	П-на Л.Е..	амб.	ж	70	78	С-ва Н. И.	амб.	ж	60
34	Ч-в П. Н.	амб.	м	74	79	А-ва Г. С.	амб.	ж	80
35	П-ва Л. М.	амб.	ж	63	80	П-ин В. Н.	амб.	м	75

36	С-ко Г. А.	амб.	ж	85	81	Ал-ев Ю. И.	амб.	м	81
37	Ж-ов Н. А.	амб.	м	74	82	Р-ва Л. А.	амб.	ж	75
38	М-на О. Г.	амб.	ж	81	83	Е-вич. А. Р.	амб.	м	76
39	П-ва Н. А.	амб.	ж	76	84	К-ова Л. В.	амб.	ж	74
40	М-ва В. Г.	амб.	ж	76	85	Ш-на Е. Н.	амб.	ж	69
41	А-нов В. Л.	амб.	м	69	86	К-ва Л. И.	амб.	ж	75
42	И-ва Л. В.	амб.	ж	66	87	Ш-на Н. Н.	амб.	ж	69
43	Ел-ев Д. О.	амб.	м	64	88	Бер-ий С. И.	амб.	м	80
44	К-ва Л. Н.	амб.	ж	65	89	М-ев Е. П.	амб.	м	75
45	Б-ва Н. В.	амб.	ж	74	90	Хр-ль А. С.	амб.	м	68