

## ИЗМЕНЕНИЕ ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКА ПРИ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Кротенкова М.В., Кремнева Е.И., Ахметзянов Б.М., Добрынина Л.А.

**С**овременные представления об этиологии и патогенезе возраст-зависимой церебральной микроангиопатии (ЦМА) в настоящее время активно пересматриваются и дополняются, уделяя все больше внимание не только поражению артерий головного мозга, но и изменениям венозной системы головного мозга.

**Цель исследования.** Комплексная оценка изменений венозного кровотока по данным МРТ по мере прогрессирования ЦМА и их связь с МРТ-проявлениями заболевания.

**Материалы и методы.** Исследовано 96 больных с ЦМА (31 мужчина, средний возраст 60,91±6,57 лет) и 23 здоровых добровольца (8 мужчин, средний возраст – 59,13±6,56 лет). МРТ протокол включал в себя режимы T2, FLAIR, T1, SWI, ДВИ для оценки поражения головного мозга согласно стандартам STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging), а также фазово-контрастную МРТ (ФК-МРТ) с оценкой кровотока во внутренних яремных венах (ijVBF), в прямом (sssVBF) и верхнем сагиттальном синусах (stVBF) и анализа объема венозных вокселей по бассейнам венозного оттока по данным анализа режима SWI. Проводилась корреляция показателей веноциркуляции с поражением вещества мозга в зависимости от степени тяжести изменений (шкала Фазекас).

**Результаты.** Отмечалось снижение ijVBF, sssVBF, stVBF по мере увеличения объема ГИБВ; снижение sssVBF и stVBF при появлении юкстакортикальных микрокровоизлияний в различных областях полушарий большого мозга, по мере увеличения количества лакун и в группе с расширенными периваскулярными пространствами. Также установлена обратная взаимосвязь объема глубоких вен с показателем stVBF, а объема поверхностных вен – с sssVBF ( $p < 0.05$ ).

**Заключение.** В работе показана роль нарушений веноциркуляции в развитии и прогрессировании ЦМА, хотя достоверные механизмы пока остаются недостаточно изученными. Необходимо комплексное исследование артериального и венозного кровотока, ликвороциркуляции во взаимосвязи и их влияние на изменение структуры головного мозга при ЦМА.

**Ключевые слова:** фазово-контрастная МРТ, возраст-зависимая церебральная микроангиопатия, венозный кровоток, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости.

Контактный автор: Кремнева Е.И., e-mail: [kremneva@neurology.ru](mailto:kremneva@neurology.ru)

*Для цитирования:* Кротенкова М.В., Кремнева Е.И., Ахметзянов Б.М., Добрынина Л.А. Изменение венозного кровотока при возраст-зависимой церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии. REJR 2020; 10(2):61-70. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-61-70.

Статья получена: 29.10.19

Статья принята: 10.03.20

ФГБНУ «Научный центр неврологии».  
г. Москва, Россия.

## VENOUS BLOOD FLOW CHANGES IN AGE-RELATED CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE AS ASSESSED BY MRI

Krotenkova M.V., Kremneva E.I., Akhmetzyanov B.M., Dobrynina L.A.

**Purpose.** Etiology and pathogenesis of age-related small vessel disease (SVD) are currently being actively reviewed and supplemented, with more evidence that disease affects not only the arteries of the brain, but also brain venous system. The purpose of this study is a comprehensive assessment of changes in venous blood flow by phase-contrast MRI during SVD progression and their relationship with MR manifestations of diseases.

Research Center of  
Neurology.  
Moscow, Russia.

**Material and methods.** The study was carried out in 96 patients with SVD (aged  $60.91 \pm 6.57$  years) and 23 healthy volunteers ( $59.13 \pm 6.56$  years). The protocol of the MRI examination included routine MRI sequences (T2, FLAIR, T1, SWI, DWI) applied to assess the severity of brain damage according to STRIVE advisory standards and PC-MRI used to quantify venous blood flow in the internal jugular veins, the straight and upper sagittal sinuses. Venous volume was also calculated based on SWI analysis. We analyzed the associations between parameters of blood flow and the degree of brain matter damage using the Fazekas scale.

**Results.** We observed a reduction in снижение ijVBF, sssVBF, stVBF associated with WMH progression, as well as a gradual decline in sssVBF and stVBF associated with juxtacortical microbleeds, a growing number of lacunes and perivascular spaces enlargement ( $p < 0.05$ ). An inverse relationship is also established between stVBF and deep veins volume, sssVBF and superficial veins volume ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** We showed role of venous circulation disorders in the development and progression of SVD, although reliable mechanisms are still not well understood. A comprehensive study of arterial and venous blood flow, cerebrospinal fluid circulation in conjunction and their effect on brain structure changes in SVD is necessary..

Keywords: phase-contrast MRI, age-related small vessel disease, venous blood flow, susceptibility weighted imaging.

Corresponding author: Kremneva E.I., e-mail: kremneva@neurology.ru.

For citation: Krotenkova M.V., Kremneva E.I., Akhmetzyanov B.M., Dobrynina L.A. Venous blood flow changes in age-related cerebral small vessel disease as assessed by MRI. REJR 2020; 10(2):61-70. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-61-70.

Received: 29.10.19

Accepted: 10.03.20

Современные представления об этиологии и патогенезе возраст-зависимой церебральной микроангиопатии (ЦМА) (болезни мелких сосудов) были заложены работами С.М. Fisher 50-70 годов прошлого столетия [1 - 3]. Сформированная им «лакунарная гипотеза», объясняющая ишемическое повреждение мозга вследствие окклюзии небольших артерий и артериол, на протяжении последующих нескольких десятилетий явилась основой представлений о патогенезе заболевания. Однако дальнейшие исследования, в частности, проводимые на базе лаборатории патоморфологии НИИ неврологии в 90-х годах, показали, что данная гипотеза не является единственной и не объясняет такие изменения, как, например, высокая проницаемость эндотелия с отёком субэпендимального белого

вещества и формированием спонгиоза и криблор в сочетании с облитерацией перивентрикулярных вен [4]. Позже данные описания были сделаны и зарубежными исследователями, а облитерация перивентрикулярных вен обозначена как особый тип ЦМА – венозный коллагеноз [5, 6].

Неинвазивные in-vivo исследования венозной системы головного мозга при ЦМА до недавнего времени были довольно ограничены в силу особенностей ее строения, когда для наиболее распространенного метода – ультразвукового исследования – доступны преимущественно яремные вены. Так, была показана значимость венозной дисциркуляции в поражении мозга у обследованных с дисциркуляторной энцефалопатией [7] и гипертонической энцефалопатией [8, 9], а С.Р. Chung и соавторы выяви-

ли прямую связь величины венозного рефлюкса в яремных венах с выраженностью гиперинтенсивности белого вещества (лейкоареозом), не зависимую от сосудистых факторов риска, включая артериальную гипертензию [10]. Та же группа авторов предположила, что длительное повышение церебрального венозного давления может вызвать повышение давления в церебральных венах, следствием чего является снижение перфузионного давления и, соответственно, мозгового кровотока [11].

В то же время, для лучшего понимания роли венозной системы и ее изменений в развитии и прогрессировании ЦМА необходимо более детальное исследование отдельных ее компонентов – систем поверхностных и глубоких вен мозга – и их основных коллекторов. По поверхностным мозговым венам кровь от коры больших полушарий и субкортикального белого вещества оттекает в верхний сагитальный и поперечные синусы. Глубокие вены обеспечивают отток крови от подкорковых ядер, внутренней капсулы, желудочков мозга и частично от мозжечка в вену Галена и из нее – в прямой синус. Из венозных синусов кровь преимущественно оттекает по яремным и позвоночным венам, а частично – с участием диплоических вен черепа, эмиссарных вен, а также мелких вен, выходящих из черепа вместе с черепными нервами [12]. С расширением технических возможностей МРТ-исследований, в частности, применения метода фазово-контрастной МРТ (ФК-МРТ), стало возможным оценивать кровоток по крупным интракраниальным венозным коллекторам при ЦМА. Было установлено снижение кровотока, повышение давления и пульсации в венозных синусах при увеличении ГИБВ [13, 14], а также снижение внутричерепного комплаенса из-за затруднения путей оттока венозной крови или ликвора из полости черепа («резистивная пульсовая энцефалопатия») [15]. Другая группа исследователей, используя метод подсчета объема венозных вокселей в разных отделах мозга в режиме SWI (susceptibility weighted imaging – режим изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости), выявила зависимость количества вокселей глубоких вен мозга от объема ГИБВ, а последнего – с количеством лакун и микрокровоизлияний (МКР). Авторы сделали предположение о том, что МКР и ГИБВ имеют общие факторы риска или механизмы развития, приводящие к расширению церебральных вен, ишемии/гипоксии [16]. Однако до настоящего времени количество работ по данной тематике остается невелико, несмотря на актуальность исследования патогенетических механизмов ЦМА: уточнение значимости нарушения венозного оттока в повреждении мозга может стать основой принципиально новых подходов в ве-

дении и лечении больных с ЦМА. Поэтому в своей работе мы ставим целью комплексную оценку изменений венозного кровотока по данным ФК-МРТ и SWI по мере прогрессирования ЦМА и их связь с МР-проявлениями заболевания.

#### Материалы и методы.

В основную группу было включено 96 больных с ЦМА (31 мужчина и 65 женщин, средний возраст – 60,91±6,57 лет), обратившихся в ФГБНУ НЦН с когнитивными жалобами, с изменениями на МРТ, соответствующими признакам ЦМА по стандартам STRIVE: недавние малые субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), расширенные периваскулярные пространства (ПВП), микрокровоизлияния (МКР), атрофия вещества головного мозга [17]. Критерии исключения: наличие деменции, выраженность которой затрудняет проведение исследования; наличие иных причин инсульта и поражения мозга; наличие афазии; противопоказания для МРТ-исследования; наличие тяжелой соматической патологии; атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы и шеи со стенозом более 50%. Контрольную группу составили 23 здоровых добровольца (8 мужчин и 15 женщин, средний возраст – 59,13±6,56 лет), без клинических и МРТ-данных наличия сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга. Всем больным и лицам группы контроля проводилось общее, неврологическое и нейропсихологическое обследование, оценка независимости в повседневной жизни, МРТ головного мозга.

Исследование и его протокол были одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 2-3/16 от 27.01.2016). Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

МРТ головного мозга проводилась на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio (Siemens AG, Erlangen, Германия) с величиной магнитной индукции 3,0 Тесла с использованием 12-канальной головной катушки. План исследования включал проведение рутинной МРТ для оценки диагностических МРТ-признаков ЦМА (протокол и оценка каждого из признаков детально описаны нами ранее [18], фазово-контрастной МРТ (ФК-МРТ) для определения показателей венозного кровотока и режима SWI для оценки объема венозных вокселей. По уже имеющимся данным стандартной МРТ головного мозга пациенты были разделены на группы по степени общей выраженности изменений белого вещества полушарий большого мозга по модифицированной шкале Fazekas [19, 20]: F1 – единичные очаги, F2 – единичные и частично сливные очаги, F3 – сливные очаги.

Сбор данных ФК-МРТ проводился в условиях синхронизации по датчику перифериче-

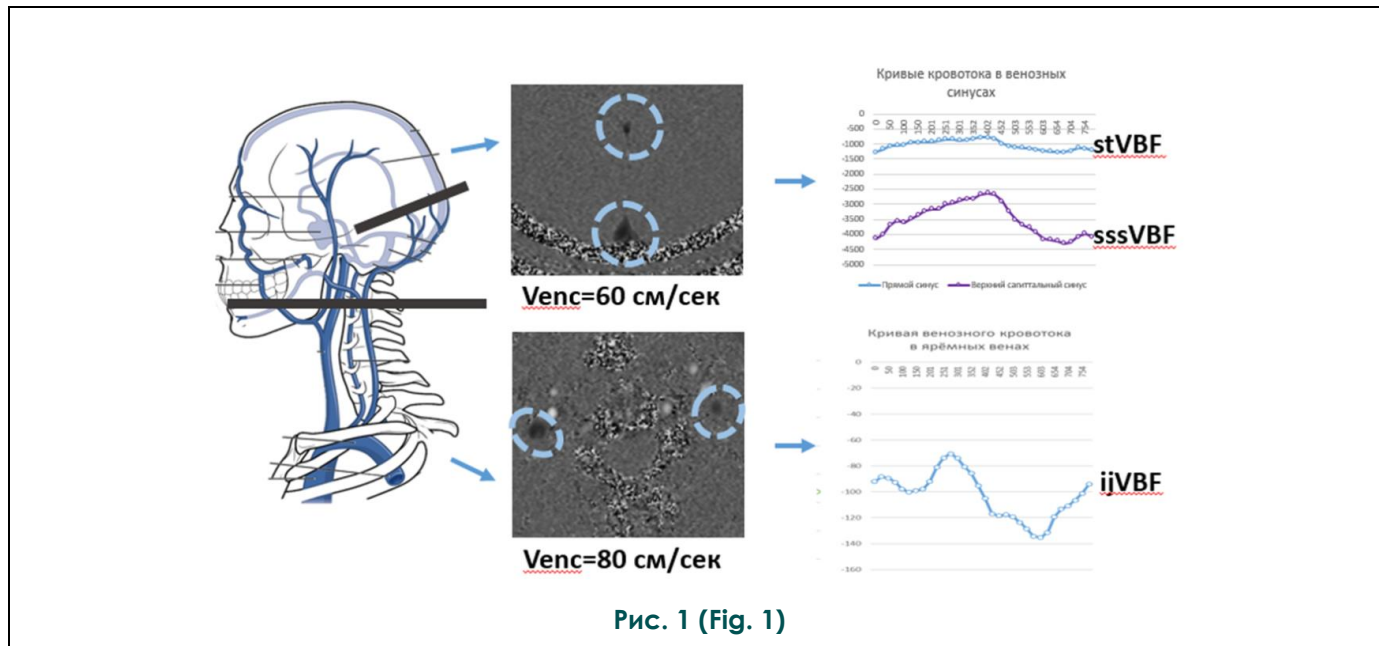


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Схема.

Разметка уровней исследования для ФК-МРТ с получением фазовых изображений на уровне прямого и верхнего сагиттального синусов (верхнее среднее изображение) и внутренних яремных вен (нижнее среднее изображение), с последующим построением графиков расчётных значений объёмной скорости венозного кровотока за один кардицикл.

Fig. 1. Scheme.

PC-MRI procedure scheme with phase images on the level of straight and superior sagittal sinuses (upper middle picture) and internal jugular veins (bottom middle picture) with venous blood flow curves during one cardiac cycle.

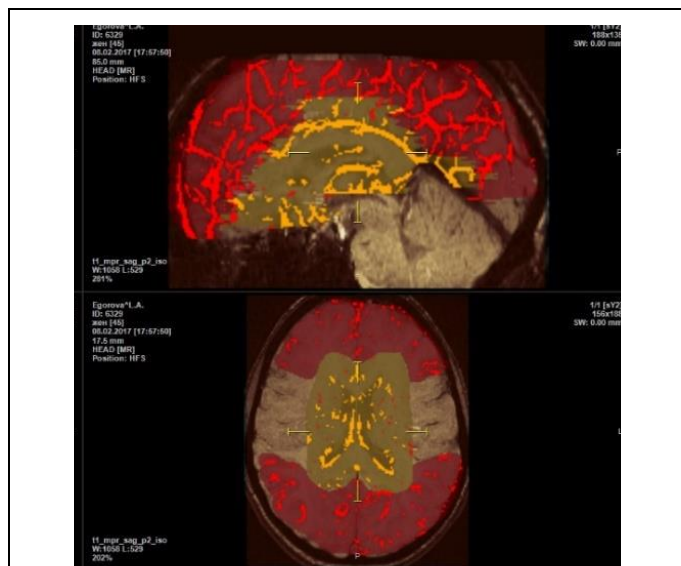


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. МРТ.

Пример вокселей зон глубокого (желтый цвет) и поверхностного (красный цвет) венозного оттока в программе Multivox.

Fig. 2. MRI.

Multivox software images with deep (yellow) and superficial (red) venous blood supply brain regions.

ского пульса. Сердечный цикл охватывался за 32 кадра. Параметры сканирования составили: TR=28,7 мс, TE=8 мс, толщина среза 5,0 мм, поле обзора 101x135 мм, матрица 256x192 пикселей, Venc (velocity encoding value, значение скорости кодирования) – от 60 до 80 см/с. Плоскость среза была ориентирована строго перпендикулярно направлению кровотока во внутренних яремных венах (ВЯВ) на уровне С2-С3 позвонков, в прямом и верхнем сагиттальном синусах (рис. 1). Изображения обрабатывались в программе Bio Flow Image, Flow Analysis Software, Version 04.12.16 (Франция; <http://tidam.fr/>). Были рассчитаны: суммарный объёмный кровоток по внутренним яремным венам (internal jugular venous blood flow, ijVBF) (мл/мин); венозный кровоток по верхнему сагиттальному синусу (superior sagittal sinus venous blood flow, sssVBF) (мл/мин), прямому синусу (straight sinus venous blood flow, stVBF) (мл/мин).

МРТ-изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости, обрабатывались для расчёта объёма венозных вокселей в зонах поверхностного и глубокого венозного оттока. Для этого SWI-изображения приводились к единому стереотаксическому пространству MNI (Monreal neurological institute) в программе SPM 8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), после чего в



программе Multivox Dicom Viewer, version 5.0 (<https://multivox.ru/>) [21] на нормализованные SWI-изображения каждого пациента накладывали маски зон поверхностного и глубокого венозного оттока, предварительно созданные на базе ITK-SNAP, Version 3.6.0 (<http://itksnap.org>), и рассчитывали общий объем венозных вокселей в каждой из масок (рис. 2).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 23.0. В случае зависимой переменной количественного типа для оценки влияния независимой качественной переменной использовали одномерный дисперсионный анализ ANOVA с последующим попарным сравнением (между уровнями группирующей переменной) с поправкой по методу наименьшей значимой разности (НЗР).

**Результаты.**

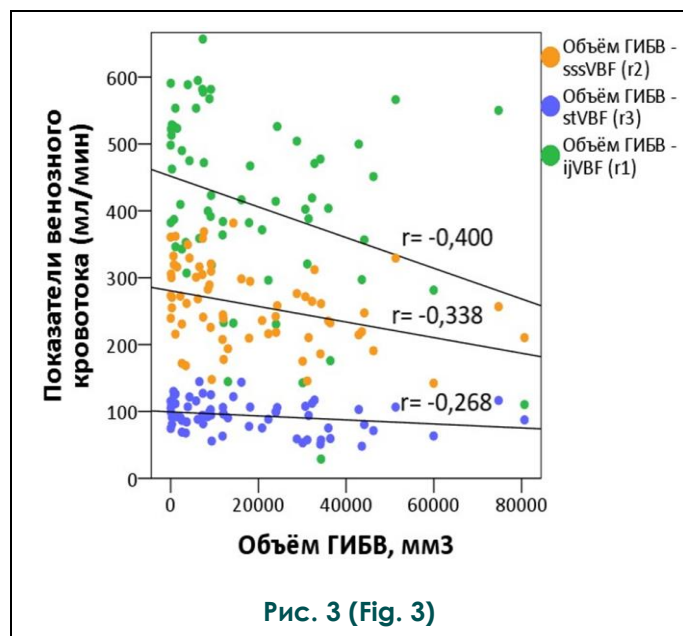
*Церебральный венозный кровоток и МРТ-признаки ЦМА.*

В таблице №1 приведены средние значения показателей ijVBF, stVBF и sssVBF, а также значимость их различий (p) между группами с ГИБВ по стадиям Fazekas. Все исследованные показатели имели достоверные различия между группами с разной выраженностью ГИБВ.

При дополнительных апостериорных попарных сравнениях в группе ГИБВ стадии F3 по сравнению с группой контроля статистически значимо ниже были показатели ijVBF (p=0,006), stVBF (p=0,009), sssVBF (p=0,008). Согласно проведенному корреляционному анализу Пирсона, объем ГИБВ имел статистически значимые взаимосвязи со всеми венозными показателями: ijVBF (r= -0,400, p=0,006), sssVBF

**Таблица №1. Средние значения показателей (mean±SD) венозного кровотока и ликворотока, значимость различий (p) между группами ГИБВ по стадиям Fazekas.**

Показатели	Контроль	ГИБВ			p
		F	F2	F3	
ijVBF (мл/мин)	468,6±99,0	422,5±121,9	424,2±135,3	360,5±154,1	<b>0,041</b>
stVBF (мл/мин)	98,52±18,9	92,8±19,3	95,4±24,2	81,2±24,3	<b>0,027</b>
sssVBF (мл/мин)	279,5±55,6	253,4±58,6	261,8±57,5	231,1±70,9	<b>0,05</b>



**Рис. 3. Диаграмма.**

Корреляции показателей венозного кровотока с объемом ГИБВ в полушариях мозга, p<0,05.

**Fig. 3. Diagram.**

Correlation between venous blood flow and WMH volume in both hemispheres, p<0,05.

(r= -0,338, p=0,001), stVBF (r= -0,268, p=0,029) (рис. 3).

При оценке корреляций между остальными признаками ЦМА для микрокровоизлияний были показаны статистически значимые различия по венозному кровотоку между группой контроля и пациентами с юкстакортикальной локализацией МКР в разных отделах мозга. Проведенное апостериорное сравнение средних методом НЗР показало статистически значимую связь снижения показателей sssVBF и stVBF в группе единичных (числом <5) МКР в юкстакортикальном БВ теменных долей по сравнению с больными без МКР, снижения в sssVBF группе единичных (числом <5) МКР в глубоком БВ задних отделов лобных долей по сравнению с больными без МКР.

Аналогично были получены достоверные различия между показателями венозного кровотока для группы контроля и пациентов с ЦМА с разной выраженностью лакун в белом веществе и подкорковых структурах; отмечалось снижение stVBF и sssVBF по мере увеличения количества лакун. Выявлены статистически значимые различия между группами больных без лакун и с разным числом лакун почти для всех зон исследования.

При сравнении средних двух независимых выборок получено статистически значимое

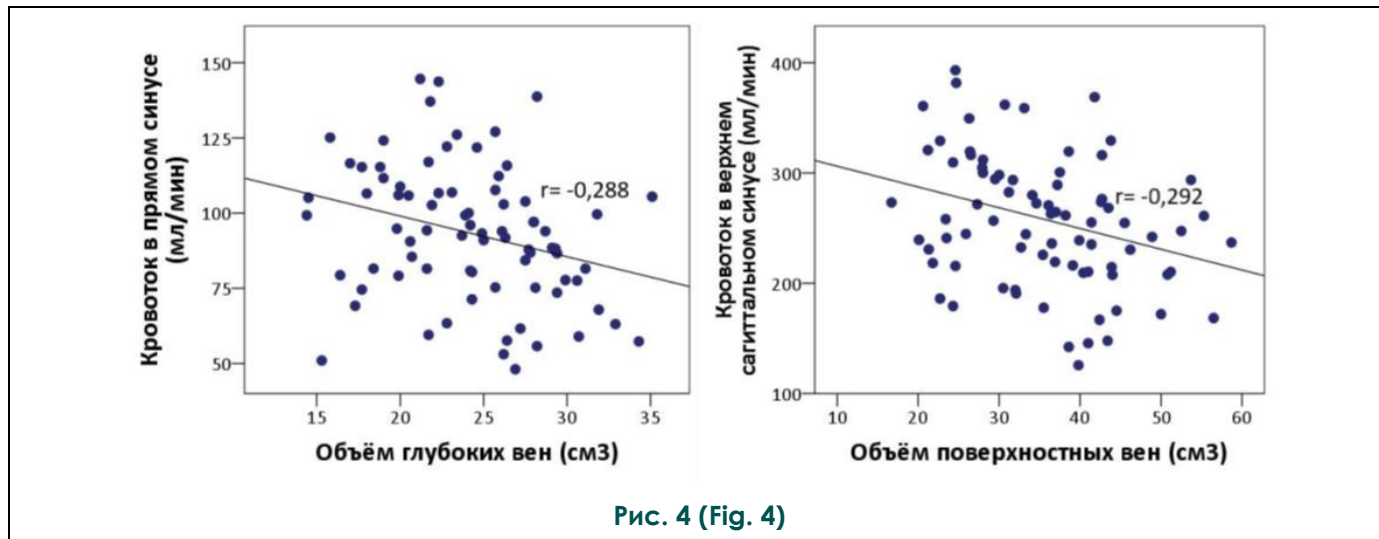


Рис. 4 (Fig. 4)

**Рис. 4. Диаграммы.**

Корреляции объема глубоких вен с stVBF, объема поверхностных вен с sssVBF.

**Fig. 4. Diagrams.**

Correlation between deep veins volume and stVBF, superficial veins volume and sssVBF.

снижение ijVBF ( $p=0,049$ ), sssVBF ( $p=0,018$ ) в группе с расширенными периваскулярными пространствами.

Установлены статистически значимые связи снижения sssVBF со слабым расширением субарахноидальных пространств (САП) в теменных ( $p=0,040$ ) и височных ( $p=0,049$ ) долях по сравнению с группой без признаков атрофии вещества мозга, а также снижения stVBF со слабым расширением САП в задних отделах лобных ( $p=0,033$ ), теменных ( $p=0,015$ ) и височных ( $p=0,015$ ) долей. Корреляционный анализ по методу Пирсона показал наличие достоверных взаимосвязей объема боковых желудочков мозга (в мл) с stVBF ( $r=-0,303$ ,  $p=0,002$ ), sssVBF ( $r=-0,267$ ,  $p=0,008$ ). Кроме того, выявлены взаимосвязи объема головного мозга (нормализованного к интракраниальному объему) с stVBF ( $r=0,520$ ,  $p=0,001$ ), sssVBF ( $r=0,380$ ,  $p=0,001$ ).

*Связь церебрального венозного кровотока и микрокровоизлияний с объемом церебральных вен.*

С помощью корреляционного анализа по методу Пирсона уточнялась взаимосвязь stVBF и sssVBF с объемом глубоких и поверхностных вен – SWI-венозных вокселей – по маске глубокого и поверхностного венозного кровоснабжения. Установлена обратная взаимосвязь объема глубоких вен с показателем stVBF ( $r=-0,288$ ;  $p=0,010$ ), а объема поверхностных вен – с sssVBF ( $r=-0,292$ ;  $p=0,009$ ) (рис. 4).

Кроме того, корреляционный анализ Пирсона показал наличие слабой достоверной ( $p<0,05$ ) взаимосвязи: 1) объема поверхностных вен и количества МКР в подкорковых структу-

рах ( $r=0,245$ ,  $p=0,016$ ), в юкстакортикальном ( $r=0,225$ ,  $p=0,027$ ) и глубоком БВ ( $r=0,202$ ,  $p=0,047$ ) задних отделов лобных долей, в юкстаркорткальном БВ теменных ( $r=0,202$ ,  $p=0,047$ ), височных ( $r=0,208$ ,  $p=0,041$ ) долей; 2) объема глубоких вен и количества МКР в подкорковых структурах ( $r=0,255$ ,  $p=0,012$ ), в глубоком БВ задних отделов лобных долей ( $r=0,237$ ,  $p=0,019$ ), в глубоком ( $r=0,241$ ,  $p=0,018$ ) и перивентрикулярном ( $r=0,215$ ,  $p=0,035$ ) БВ теменных долей.

**Обсуждение.**

В работе при помощи различных МРТ-методик комплексно был оценен венозный кровоток по отдельным системам венозного оттока, отдельным крупным синусам и венам у пациентов с возраст-зависимой ЦМА с последующим его сопоставлением с МРТ-признаками ЦМА, описанным согласно международным стандартам STRIVE [17]. Также были получены представления о характере изменений кровотока по крупным венозным коллекторам и по мелким венам на основании сопоставления данных ФК-МРТ и обсчета венозных вокселей в режиме SWI по мере прогрессирования заболевания.

Полученные нами данные о снижении показателей венозного кровотока по мере увеличения объема ГИБВ согласуются с работами группы исследователей под руководством G.A. Bateman, в которых, при деменции с умеренным лейкоареозом по сравнению с больными с деменцией без лейкоареоза, отмечалось снижение кровотока в верхнем сагиттальном синусе по данным ФК-МРТ вследствие повышения в нём давления [13]. Однако авторы не уточняют

характер цереброваскулярной патологии, приведшей к деменции, в связи с чем, проведение сопоставлений с результатами данного исследования не корректно. Параллельно с проведением и анализом нашей работы была проведена схожая по дизайну работа группы Shi et al., результаты которой опубликованы в 2018 г. и показывают прямую зависимость между увеличением индекса пульсации в верхнем сагиттальном, прямом и поперечном синусах и объемом ГИБВ и расширенных ПВП в подкорковых структурах [14]. При этом связи между МРТ-признаками ЦМА ни с показателями артериального, ни венозного объемного кровотока, в отличие от нашей работы, получено не было. Такие различия могут быть связаны с тем, что наша выборка пациентов была почти в два раза больше (96 против 56 человек соответственно), и оценка кровотока проводилась в верхнем сагиттальном, прямом синусах и внутренних яремных венах, тогда как в работе Shi и соавт. – в поперечных синусах и внутренних яремных венах. Нужно учитывать, что внутренние яремные вены могут использоваться для оценки общего показателя венозного оттока из головного мозга с тем допущением, что они собирают не всю оттекающую венозную кровь – часть распределяется в позвоночные вены, диплоические вены черепа, эмиссарные вены и не доступна измерению методами МРТ. С этим мы связываем относительно малое число корреляций между показателем  $ijVBF$  и другими оцениваемыми параметрами в нашей работе и их отсутствие – в работе Shi и соавторов.

Снижение же венозного кровотока, в свою очередь, показало связь с увеличением объема мелких вен, свидетельствующем о венозном застое. Статистически значимая обратная связь установлена между снижением кровотока в верхнем сагиттальном синусе с объемом мелких вен поверхностной зоны венозного оттока и между снижением кровотока в прямом синусе с объемом вен глубокой зоны венозного оттока. Ранее, на основании полученных закономерностей, нами уже указывалось на роль нарушения веноциркуляции в развитии ГИБВ [22]. Роль механизмов непосредственного влияния нарушений веноциркуляции на диффузное поражение мозга окончательно не уточнена из-за единичности работ, имеющих достаточный уровень доказательности его влияния на поражение мозга и развитие клинических проявлений ЦМА. В нашем исследовании предпринята попытка дифференцированного подхода к оценке роли глубокого и поверхностного кровоснабжения в поражении мозга. Данный подход обоснован анатомическими особенностями венозного оттока из этих зон. Мелкие вены белого вещества полушарий головного мозга участвуют в непосредственном дренировании белого ве-

щества через субэпендимальные вены во внутреннюю мозговую вену или базальную вену Розенталя. Зоны глубокого венозного кровоснабжения охватывают белое вещество до U-образных волокон и осуществляют отток в прямой синус. U-образные волокна вместе с корой входят в поверхностную зону венозного кровоснабжения и осуществляют венозный отток, главным образом, в верхний сагиттальный синус [13, 23]. Данные особенности являются одним из оснований предложенного деления белого вещества на юкстакортикальное, глубокое и перивентрикулярное белое вещество [24] и используемого в настоящем исследовании при проведении сопоставлений. Традиционное распространение ГИБВ (лейкоареоза) соответствует зоне глубокого венозного оттока, тогда как в поверхностной зоне венозного оттока изменения значительно менее выражены. В то же время кортикальные вены являются важным функциональным элементом интракраниального комплаенса (податливости) мозга [25, 26], способности мозга сохранять баланс его гидросред – кровотока и ликворотока без повреждения мозговой ткани. Установленная при морфологических исследованиях связь тяжести перивентрикулярной ГИБВ с утолщением стенок перивентрикулярных венул позволила исследователям предположить значимую роль венозного коллапоза в поддержании механизмов нарушения веноциркуляции [5]. В литературе обсуждается связь церебрального венозного коллапоза с венозной ишемией, увеличением сосудистого сопротивления, нарушением циркуляции интерстициальной жидкости и повреждением ГЭБ с развитием вазогенного отека, что в свою очередь является одним из объяснений формирования ГИБВ [5, 27]. Окончательно не установлено, вызывается ли повреждение венул гидравлическим ударом или является самостоятельным патологическим процессом [15, 16, 28].

Кроме того, в литературе обсуждается и влияние церебральной венозной гипертензии и недостаточности венозного оттока на уменьшение артериального кровотока [13]. Последнее может быть объяснено функционированием всех гидросред мозга в соответствии с доктриной Монро-Келли, согласно которой систолическое расширение артерий приводит к быстрому изгнанию ликвора в дуральный мешок, что снижает давление в субарахноидальных пространствах и способствует венозному оттоку через кортикальные вены и дуральные синусы [29, 30]. Описанный механизм поддержания гомеостаза Монро-Келли, более известный как виндкессел-эффект [31], призван обеспечивать плавный, неппульсирующий и непрерывный поток крови через капиллярное русло мозга. Так как цереброспинальная жидкость несжимаема,



любое снижение комплаенса кортикальных вен из-за задержки в них крови должно, теоретически, влиять на виндкessel-механизм, который сглаживает кровоток в церебральном сосудистом русле [26]. Доказательства в пользу этой теории получены в работе А.Ф. Frydrychowski и соавторов (2012), наблюдавших, что во время компрессии внутренних яремных вен пульсация пиальных артерий, проходящих через субарахноидальное пространство, увеличивалась на 107% [32]. Мы не исключаем, что данный механизм связан с формированием в юстакортикальном белом веществе очаговой ГИБВ и ранних микрокровоизлияний. Об этом свидетельствуют полученные нами статистически значимые связи снижения венозного кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусе с формированием ранних (<5) микрокровоизлияний, одновременно с ранее упоминаемым увеличением объема мелких вен в поверхностной зоне венозного кровоснабжения и нарастания ГИБВ по мере снижения венозного кровотока в верхнем сагиттальной синусе. Аналогичный механизм может объяснять установленное значимое снижение показателей  $ijVBF$  и  $sssVBF$  в группе с расширенными ПВП: изменения вен могут приводить к затруднению венозного оттока и отражению пульсовой волны от венозных структур обратно в направлении капиллярного русла, что, в свою очередь, приводит к усилению пульсации капилляров с перераспределением гидродинамического удара и дальнейшим повреждением периваскулярных структур [15, 28].

Отдельное внимание следует уделить полученным корреляциям между числом МКР определенной локализации и их связи с показателями венозного кровотока. Связь микрокровоизлияний юстакортикального и глубокого расположения с объемом поверхностных вен, а микрокровоизлияний глубокого и перивентрикулярного расположения – с объемом глубоких вен, позволила предположить вероятную роль венозного застоя в соответствующих зонах в развитии микрокровоизлияний определенной локализации, подобно тому, как это происходит при церебральных тромбозах вен и венозных синусов. Данный предполагаемый механизм ранее в литературе не обсуждался, но может объяснить одновременность локализации МКР в подкорковых структурах и в субкортикальном белом веществе как отражение поражения и артерий (МКР в базальных ганглиях), и вен (юстакортикальные-кортикальные МКР). Однако, учитывая гетерогенность сочетаний МРТ-признаков у больных с возраст-зависимой ЦМА и разную выраженность АГ, наиболее вероятно,

что имеется вариабельность в доминировании причин развития микрокровоизлияний. А выявленная связь снижения кровотока в верхнем сагиттальном и прямом синусах с формированием множественных лакун, по всей вероятности, отражает тяжесть поражения головного мозга больных на стадии множественных лакун с нарушением функционирования как артериального, так и венозного и ликворного интракраниальных компартментов [33]. Такой сложный и многокомпонентный патогенез возраст-зависимой ЦМА предполагает дальнейшие исследования как *in-vivo*, где методики МРТ будут играть одну из ведущих ролей, так и патоморфологические, на моделях животных, а также с использованием математического моделирования.

#### **Заключение.**

В нашем исследовании была показана связь между венозным кровотоком по верхнему сагиттальному и прямому синусам, а также по внутренним яремным венам со всеми МРТ-признаками ЦМА: снижение  $ijVBF$ ,  $sssVBF$ ,  $stVBF$  по мере увеличения объема ГИБВ; снижение  $sssVBF$  и  $stVBF$  при появлении первых юстакортикальных микрокровоизлияний в различных областях полушарий большого мозга; снижение  $stVBF$  и  $sssVBF$  по мере увеличения количества лакун; снижение  $ijVBF$  и  $sssVBF$  в группе с расширенными периваскулярными пространствами; отмечена корреляция венозного кровотока с атрофией отдельных долей полушарий. Также установлена обратная взаимосвязь объема глубоких вен с показателем  $stVBF$ , а объема поверхностных вен – с  $sssVBF$ . Несомненно, все вышесказанное указывает на роль нарушений веноциркуляции в развитии и прогрессировании ЦМА, хотя достоверные механизмы пока остаются недостаточно изученными. Дальнейший успех и развитие получают исследования ЦМА, в которых комплексно будут изучаться все интракраниальные компартменты: циркуляция артериальной, венозной крови, ликвора, их взаимодействие в норме и при патологии, влияние на структуру головного мозга. Такие работы, в конечном счете, помогут врачам приблизиться к индивидуальному подходу в диагностике и лечении конкретных пациентов с таргетной терапией в зависимости от преобладающего механизма развития ЦМА..

#### **Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.



## Список Литературы:

1. Fisher C.M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965; 15: 774–84.
2. Fisher C.M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol*. 1969; 12: 1–15.
3. Fisher C.M. Capsular infarcts: the underlying vascular lesions. *Arch Neurol*. 1979; 36: 65.
4. Гулевская, Т.С. Патология белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертонии с нарушениями мозгового кровообращения. Докт. дис. М., 1994.
5. Moody D.M., Brown W.R., Challa V.R., Anderson R.L. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis. *Radiology*. 1995; 194: 469–76.
6. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 689–701.
7. Лавров А.Ю., Яхно Н.Н., Бузиашвили Ю.И., Шумилини М.В. Характеристика артериальной и венозной церебральной гемодинамики на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение "Инсульт"*. 2005; 15: 4–12.
8. Машин В.В., Белова Л.А., Кадыков А.С. Венозная дисциркуляция головного мозга при гипертонической энцефалопатии. *Неврологический вестник*. 2005; XXXVII, 3–4: 17–21.
9. Белова Л.А. Роль артериовенозных взаимоотношений в формировании клинико-патогенетических вариантов гипертонической энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (6): 8–12.
10. Chung C.P., Wang P.N., Wu Y.H. et al. More severe white matter changes in the elderly with jugular venous reflux. *Ann Neurol*. 2011; 69: 553–9.
11. Wu I.H., Sheng W.Y., Hu H.H., Chung C.P. Jugular venous reflux could influence cerebral blood flow: a transcranial Doppler study. *Acta Neurol Taiwan*. 2011; 20 (1): 15–21.
12. Федулов А.С., Нургузаев Е.С. Неврология и нейрохирургия. Часть 1. Пропедевтика и семиотика поражений нервной системы. *Новое знание*. 2015. 304 с.
13. Bateman G.A., Levi C.R., Schofield P. et al. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology*. 2008; 50: 491–7.
14. Shi Y., Thrippleton M.J., Marshall I, Wardlaw J.M. Intracranial pulsatility in patients with cerebral small vessel disease: a systematic review. *Clinical Science (London)*. 2018; 32 (1): 157–71.
15. Henry-Feugeas M.C., Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins. *Curr. Aging Sci*. 2012; 5: 157–67.
16. Yan S. et al. Increased visibility of deep medullary veins in leukoaraiosis: a 3-T MRI study. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6: 144.
17. Wardlaw J.M. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 822–38.
18. Ахметзянов Б.М. Роль нарушений кровотока и ликворотока в поражении головного мозга при церебральной микроангиопатии. Канд.дис. М, 2019.
19. Fazekas F., Chawluk J. B., Alavi A. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987; 149 (2): 351–6.
20. Pantoni L., Basile A.M., Pracucci G., Asplund K., Bogousslavsky J., Chabriat H. et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability: the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology*. 2005; 24: 51–62.
21. Архипов И.В., Ятченко А.М., Гаврилов А.В. и др. Оценка состояния венул по МРТ SWI изображениям с применением масок белого и серого вещества. Сборник: *Proceedings of the 24th International Conference on Computer Graphics and Vision GraphiCon*. 2014: 96–99.
22. Добрынина Л.А., Ахметзянов Б.М., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Калашикова Л.А., Кротенкова М.В. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13 (2): 19–31.
23. Van den Bergh R., Van der Eecken H. Anatomy and embryology of cerebral circulation. *Prog Brain Res*. 1968; 30: 1–25.
24. Kim K.W. et al. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry*. 2008; 64: 273–80.
25. Bateman G.A. The reversibility of reduced cortical vein compliance in normal-pressure hydrocephalus following shunt insertion. *Neuroradiology*. 2003; 45: 65–70.
26. Vignes J.R., Dagain A., Guerin J., Liguoro D. A hypothesis of cerebral venous system regulation based on a study of the junction between the cortical bridging veins and the superior sagittal sinus. Laboratory investigation. *J Neurosurg*. 2007; 107: 1205–10.
27. Black S., Gao F., Bilbao J. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2009; 40:48–52.
28. Van Sloten T.T. et al. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 53: 121–30.
29. Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol Suppl*. 1993; 386: 1–23.
30. Ambarki K., Baledent O., Kongolo G. et al. A new lumped-parameter model of cerebrospinal hydrodynamics during the cardiac cycle in healthy volunteers. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2007; 54: 483–91.
31. Egnor M. et al. A model of intracranial pulsations. *Pediatr Neurosurg*. 2001; 35: 284–98.
32. Frydrychowski A.F. et al. Influence of acute jugular vein compression on the cerebral blood flow velocity, pial artery pulsation and width of subarachnoid space in humans. *PLoS One*. 2012; 7:e48245.
33. Kremneva E.I., Akhmetzyanov B.M., Gadzhieva Z.Sh., Sergeeva A.N., Zabitova M.R., Morozova S.N., Shamtieva K.V., Krotenkova M.V., Dobrynya L.A. Assessment of different pathogenetic mechanisms and disease progression in sporadic cerebral small vessel disease patients based on MRI STRIVE criteria. *Neuroradiology*. 2018; 60 (no. suppl 2): S430–S430.

## References:

1. Fisher C.M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965; 15: 774–84.
2. Fisher C.M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol*. 1969; 12: 1–15.
3. Fisher C.M. Capsular infarcts: the underlying vascular lesions. *Arch Neurol*. 1979; 36: 65.
4. Gulevskaya, T.S. Patologiya belogo veshchestva polusharij golovnogo mozga pri arterial'noj gipertonii s narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya. *Doct.Dis. M.*, 1994 (in Russian).
5. Moody D.M., Brown W.R., Challa V.R., Anderson R.L. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis. *Radiology*. 1995; 194: 469–76.
6. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 689–701.
7. Lavrov A.YU., YAhno N.N., Buziashvili YU.I., SHumilina M.V. Characteristics of arterial and venous cerebral hemodynamics at different stages of dyscirculatory encephalopathy. *Korsakov journal of neurology and psychiatry. The Application "Stroke"*. 2005; 15: 4–12 (in Russian).
8. Mashin V.V., Belova L.A., Kadykov A.S. Venous blood circulation of a brain in hypertensive encephalopathy. *Neurological Bulletin*. 2005; XXXVII, 3–4: 17–21 (in Russian).
9. Belova L.A. The role of arteriovenous relationships in the formation of clinical and pathogenetic variants of hypertensive encephalopathy. *Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2012; 112 (6): 8–12 (in Russian).
10. Chung C.P., Wang P.N., Wu Y.H. et al. More severe white matter changes in the elderly with jugular venous reflux. *Ann Neurol*. 2011; 69: 553–9.
11. Wu I.H., Sheng W.Y., Hu H.H., Chung C.P. Jugular venous reflux could influence cerebral blood flow: a transcranial Doppler study. *Acta Neurol Taiwan*. 2011; 20(1): 15–21.
12. Fedulov A.S., Nurguzhaev E.S. *Neurology and neurosurgery. Part 1. Propaedeutics and semiotics of lesions of the nervous system. New knowledge*. 2015. 304 p. (in Russian).
13. Bateman G.A., Levi C.R., Schofield P. et al. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology*. 2008; 50: 491–7.
14. Shi Y., Thrippleton M.J., Marshall I, Wardlaw J.M. Intracranial pulsatility in patients with cerebral small vessel disease: a systematic review. *Clinical Science (London)*. 2018; 32(1): 157–71.
15. Henry-Feugeas M.C., Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins. *Curr. Aging Sci*. 2012; 5: 157–67.
16. Yan S. et al. Increased visibility of deep medullary veins in leukoaraiosis: a 3-T MRI study. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6: 144.
17. Wardlaw J.M. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 822–38.
18. Ahmetzyanov B.M. The role of blood flow and liquor flow disorders in brain damage in cerebral microangiopathy. *Cand. Dis. M*, 2019 (in Russian).
19. Fazekas F., Chawluk J. B., Alavi A. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987; 149 (2): 351–6.
20. Pantoni L., Basile A.M., Pracucci G., Asplund K., Bogousslavsky J., Chabriat H. et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability: the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology*. 2005; 24: 51–62.
21. Arhipov I.V., Yatchenko A.M., Gavrillov A.V. et al. Assessment of venule condition using MRI SWI images using white and gray matter masks. *Proceedings of the 24th International Conference on Computer Graphics and Vision GraphiCon*. 2014: 96–99 (in Russian).
22. Dobrynina L. A., Akhmetzyanov B. M., Gadzhieva Z. sh., Kremneva E. I., Kalashnikova L. A., Krotenkova M. V. the Role of arterial, venous blood flow and liquor flow disorders in the development of cognitive disorders in cerebral microangiopathy. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019; 13 (2): 19–31 (in Russian).
23. Van den Bergh R., Van der Eecken N. Anatomy and embryology of cerebral circulation. *Prog Brain Res*. 1968; 30: 1–25.
24. Kim K.W. et al. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry*. 2008; 64: 273–80.
25. Bateman G.A. The reversibility of reduced cortical vein compliance in normal-pressure hydrocephalus following shunt insertion. *Neuroradiology*. 2003; 45: 65–70.
26. Vignes J.R., Dagain A., Guerin J., Liguoro D. A hypothesis of cerebral venous system regulation based on a study of the junction between the cortical bridging veins and the superior sagittal sinus. *Laboratory investigation. J Neurosurg*. 2007; 107: 1205–10.
27. Black S., Gao F., Bilbao J. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2009; 40: 48–52.
28. Van Sloten T.T. et al. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 53: 121–30.
29. Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol Suppl*. 1993; 386: 1–23.
30. Ambariki K., Baledent O., Kongolo G. et al. A new lumped-parameter model of cerebrospinal hydrodynamics during the cardiac cycle in healthy volunteers. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2007; 54: 483–91.
31. Egnor M. et al. A model of intracranial pulsations. *Pediatr Neurosurg*. 2001; 35: 284–98.
32. Frydrychowski A.F. et al. Influence of acute jugular vein compression on the cerebral blood flow velocity, pial artery pulsation and width of subarachnoid space in humans. *PLoS One*. 2012; 7:e48245.
33. Kremneva E.I., Akhmetzyanov B.M., Gadzhieva Z.Sh., Sergeeva A.N., Zabitova M.R., Morozova S.N., Shamtieva K.V., Krotenkova M.V., Dobrynina L.A. Assessment of different pathogenetic mechanisms and disease progression in sporadic cerebral small vessel disease patients based on MRI STRIVE criteria. *Neuroradiology*. 2018; 60 (no. suppl 2): S430–S430.