

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616-073.75:616.831

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-4-57-66>**ОЦЕНКА РАССТРОЙСТВ ГЕМО- И ЛИКВОРОДИНАМИКИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НОРМОТЕНЗИВНОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ ПО ДАННЫМ МРТ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ***1,2*О. Б. Богомякова[✉], *2*Г. С. Валова[✉], *1*Ю. А. Станкевич[✉], *2*А. А. Черевко[✉], *1,2*А. А. Тулупов[✉]¹Международный томографический центр, Новосибирск, Россия²Институт гидродинамики имени М. А. Лаврентьева, Новосибирск, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (НТГ) — состояние, характеризующееся увеличением желудочков головного мозга и изолированным нарушением ликвородинамики, этиология и патогенез которого до сих пор до конца не определены.

ЦЕЛЬ: Оценить изменения гемо- и ликвородинамики при идиопатической нормотензивной гидроцефалии по данным фазо-контрастной МРТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Сформировано три группы обследуемых: пациенты с НТГ (12 человек), пожилые пациенты с атрофической вентрикуломегалией (15 человек), здоровые добровольцы (15 человек). Оценены данные рутинного МРТ, объемы серого, белого вещества и ЦСЖ, рассчитаны объемно-скоростные характеристики потоков цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и крови на нескольких уровнях.

Статистика: Для количественных показателей ликвородинамики рассчитаны медиана (Me), 25% и 75% процентиля, а также интерквартильный размах. Проведена межгрупповая оценка достоверности различий с применением U-критерия Манна–Уитни и непараметрического многомерного дисперсионного анализа MANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Определены отдельные нейровизуализационные маркеры НТГ, а также увеличение объемно-скоростных характеристик потока ЦСЖ на уровне водопровода мозга ($p < 0,01$, с преобладанием ретроградной составляющей) в сравнении с группой контроля и пациентами с атрофической вентрикуломегалией. Выявлено разнонаправленное изменение объема интракраниального венозного оттока в группах обследуемых: у пациентов с НТГ — снижение оттока по прямому синусу в 1,4 раза ($p < 0,01$), у пациентов с атрофической вентрикуломегалией — снижение оттока по верхнему сагиттальному синусу в 1,3 раза ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ: Полученные данные показывают существенное нарушение ликвородинамики у пациентов с НТГ в отличие от пациентов с возрастной атрофией и заместительным расширением ликворных пространств на уровне водопровода мозга, а также свидетельствуют о значимости венозного звена в поддержании интракраниальных объемных взаимодействий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Сочетанное использование рутинного протокола и фазо-контрастной МРТ позволило выявить ряд нейровизуализационных, гемо- и ликвородинамических изменений у пациентов с НТГ в сравнении со здоровыми добровольцами, а также, что особенно важно, с пациентами сопоставимого возраста с наличием заместительной атрофической вентрикуломегалии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фазо-контрастная МРТ, цереброспинальная жидкость, нормотензивная гидроцефалия, атрофическая вентрикуломегалия, водопровод мозга

* Для корреспонденции: Богомякова Ольга Борисовна, e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru

Для цитирования: Богомякова О.Б., Валова Г.С., Станкевич Ю.А., Черевко А.А., Тулупов А.А. Оценка расстройств гемо- и ликвородинамики при идиопатической нормотензивной гидроцефалии по данным МРТ: проспективное исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2024. Т. 15, № 4. С. 57–66, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-4-57-66>.

ASSESSMENT OF HEMO- AND CEREBROSPINAL FLUID DYNAMICS DISORDERS IN IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS ACCORDING TO MRI DATA: A PROSPECTIVE STUDY

^{1,2}Olga B. Bogomyakova[✉], ²Galina S. Valova[✉], ¹Yuliya A. Stankevich[✉], ²Aleksandr A. Cherevko[✉],
^{1,2}Andrey A. Tulupov[✉]

¹The Institute International Tomography, Novosibirsk, Russia

²Lavrentyev Institute of Hydrodynamics, Novosibirsk, Russia

INTRODUCTION: Idiopathic normal pressure hydrocephalus (NPH) is a condition characterized by enlargement of the cerebral ventricles and an isolated disturbance of cerebrospinal fluid dynamics, the etiology and pathogenesis of which are still not fully determined.

OBJECTIVE: To evaluate changes in hemo- and cerebrospinal fluid dynamics in idiopathic normal pressure hydrocephalus according to phase-contrast MRI data.

MATERIALS AND METHODS: Three groups of subjects were formed: patients with NPH (12 people), elderly volunteers with atrophic ventriculomegaly (15 people), a group of healthy volunteers (15 people). For each subject, the data from a routine MRI study, the volumes of gray, white matter and cerebrospinal fluid were assessed, and the volume-velocity characteristics of CSF and blood flows at several levels were calculated.

Statistics: For quantitative indicators of cerebrospinal fluid dynamics, the median (Me), 25% and 75% percentiles, and interquartile range were calculated. An intergroup assessment of the significance of differences was carried out using the Mann-Whitney U test and nonparametric multivariate analysis of variance MANOVA.

RESULTS: Individual neuroimaging markers of IGT were determined, as well as an increase in the volume-velocity characteristics of CSF flow at the level of the cerebral aqueduct ($p < 0.01$, with a predominance of the retrograde component) in comparison with the control group and patients with atrophic ventriculomegaly. Multidirectional changes in the volume of intracranial venous outflow were revealed in the study groups: in patients with IGT — a decrease in outflow along the straight sinus by 1.4 times ($p < 0.01$), in patients with atrophic ventriculomegaly — a decrease in outflow along the superior sagittal sinus by 1.3 times ($p < 0.05$).

DISCUSSION: The data obtained show a significant impairment of cerebrospinal fluid dynamics in patients with NPH, in contrast to elderly volunteers with age-related atrophy and replacement expansion of the cerebrospinal fluid spaces at the level of the brain aqueduct, and also indicates the importance of the venous link in maintaining intracranial volumetric interactions.

CONCLUSION: The combined use of a routine protocol and phase-contrast MRI techniques made it possible to identify a number of neuroimaging, hemo- and CSF dynamic changes in patients with NPH in comparison with healthy volunteers, and also, most importantly, with patients of comparable age with the presence of replacement ventriculomegaly against the background of atrophy.

KEYWORDS: phase-contrast MRI, cerebrospinal fluid, normal pressure hydrocephalus, atrophic ventriculomegaly, brain aqueduct

* **For correspondence:** Olga B. Bogomyakova, e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru

For citation: Bogomyakova O.B., Valova G.S., Stankevich Yu.A., Cherevko A.A., Tulupov A.A. Assessment of hemo- and cerebrospinal fluid dynamics disorders in idiopathic normal pressure hydrocephalus according to MRI data: a prospective study // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2024. Vol. 15, No. 4. P. 57–66, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-4-57-66>.

Введение. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (НТГ) — это состояние, характеризующееся изолированным нарушением ликвородинамики неясной этиологии [1, 2].

В настоящее время этиопатогенез данного заболевания до конца не определен. Заболеваемость на шестой декаде жизни составляет 3,3 на 100 000 человек. После 70 лет она возрастает в 15 раз (49,3 на 100 000 человек) [3, 4]. Кроме того, существуют данные о значительной гиподиагностике (до 80%) этого заболевания, а также о возможности его возникновения в более раннем возрасте [4–6]. В настоящее время это единственная форма деменции, поддающаяся коррекции путем вентрикулперитонеального шунтирования [3, 7].

Диагноз НТГ основывается на клинических и инструментальных данных. К клиническим критериям относится триада Хакима: расстройство поход-

ки, деменция и недержание мочи [2, 8, 9], однако полная триада встречается далеко не у всех пациентов. Нарушение походки зачастую является первым и самым важным симптомом НТГ. Клинически данный симптом характеризуется нарушением коркового анализа и синтеза информации от глубоких и вестибулярных рецепторов о положении тела и его частей в пространстве [10].

Помимо клинических признаков, необходимо полноценное МР-исследование головного мозга с целью исключения иных внутримозговых патологических процессов. Основные МР-особенности НТГ — увеличение боковых желудочков (с индексом Эванса более 0,3), с закругленными лобными и увеличенными височными рогами боковых желудочков, дугообразным мозолистым телом и увеличением III желудочка. При этом отмечается диспропорциональное расширение борозд в височных областях

и их сужение в теменных областях, а также уменьшение угла мозолистого тела на фронтальных изображениях (менее 90°). Может присутствовать перивентрикулярная гиперинтенсивность белого вещества [2, 8, 10–12].

Несмотря на то, что рутинное МР-исследование позволяет достаточно точно выявить морфологические изменения желудочковой системы, оно не способно оценить функциональные нарушения ликвородинамики, необходимые для подтверждения диагноза [13]. Методика фазо-контрастной МРТ (ФК МРТ) позволяет неинвазивно оценивать количественные параметры гемо- и ликвородинамики, которые могут применяться для первичной диагностики НТГ. Одним из признаков НТГ является симптом потери сигнала от цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на уровне водопровода мозга в виде гипоинтенсивного сигнала на T2-ВИ. Однако подтвердить наличие гипердинамического характера потока ЦСЖ и изменение скоростных характеристик возможно только по данным ФК-МРТ [2, 8, 9, 14]. Несмотря на то, что накапливается все больше данных об НТГ, этиология и патогенез данной патологии до сих пор до конца не раскрыты, а четкие критерии изменения параметров потока ЦСЖ не установлены. Также следует учитывать, что НТГ — заболевание, поражающее людей в возрасте, как правило, старше 60 лет, что предполагает возможное наличие атрофических изменений головного мозга у данных пациентов, однако в литературе практически отсутствуют исследования с привлечением добровольцев сопоставимого возраста для сравнения количественных параметров ликвородинамики.

Цель. Оценить расстройства гемо- и ликвородинамики у пациентов с идиопатической нормотензивной гидроцефалией по данным ФК МРТ в сравнении с пациентами сопоставимого возраста с наличием атрофической вентрикуломегалии.

Материалы и методы. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Института «Международный томографический центр» СО РАН, выписка из протокола № 12 от 30.09.2022. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование включены пациенты с наличием специфической неврологической симптоматики (компонентов или полной триады Хакима–Адамса) — идиопатическая нормотензивная гидроцефалия. В группу вошли 12 пациентов (7 мужчин, 5 женщин) в возрасте от 61 до 80 лет (средний возраст $71,08 \pm 8,02$ года). Критериями отбора были увеличение размеров желудочковой системы головного мозга, отсутствие признаков окклюзии на уровне внутренней ликворной системы, увеличение индекса Эванса более 0,3. Вторую группу составили пациенты с расширением наружных и внутренних ликворных пространств, с преобладанием процессов атрофии, без признаков дисциркуляторной энцефалопатии — атрофическая вентрикуломегалия. В нее

вошли 15 добровольцев (7 мужчин, 8 женщин) в возрасте от 66 до 81 года (средний возраст $74,67 \pm 5,18$ года). Критерии исключения из исследования: отягощенный неврологический анамнез (в том числе перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения или черепно-мозговая травма), острый окклюзионный гипертензионно-гидроцефальный синдром, онкологические заболевания, декомпенсация соматических заболеваний, психические заболевания.

Группу контроля составили 15 здоровых добровольцев (8 мужчин, 7 женщин) в возрасте от 20 до 68 лет (средний возраст $38,78 \pm 3,18$ года) без неврологических нарушений в анамнезе, без признаков объемно-очаговой патологии головного мозга, без видимых морфологических изменений ликворных пространств.

Работа выполнена на сверхвысокопольном МР-томографе «Ingenia» фирмы Philips с напряженностью магнитного поля 3,0 Т. Исследование начинали с рутинного протокола, включающего T1-ВИ, T2-ВИ, Flair, DWI, бесконтрастные МР-миелограмму и МР-ангиограмму, на основании которого проводили базовые измерения ликворных пространств, углов и индекса Эванса. На основании данных изовоксельных трехмерных 3D-T1-FFE производился расчет интракраниальных объемов серого, белого вещества и ЦСЖ с помощью программы Statistical Parametric Mapping (SPM Software — Statistical Parametric Mapping (ucl.ac.uk)).

С целью изучения динамических характеристик гемо- и ликвородинамики проведено исследование с использованием ФК МРТ на нескольких уровнях (рис. 1). Кодированный коэффициент скорости был подобран эмпирически и составил: на уровне водопровода мозга — 15 см/сек, на уровне большого затылочного отверстия — 10 см/сек, в области прямого и верхнего сагиттального венозных синусов — 60 см/сек, для оценки артериального звена (внутренние сонные и позвоночные артерии) — 100 см/сек. Ориентация срезов выполнялась наиболее перпендикулярно исследуемым структурам.

Регистрация МР-сигналов происходила непрерывно и сопровождалась записью ЭКГ, интервал R–R разбивался на 15 частей. Обработка полученных изображений на рабочей станции проводилась с выделением геометрии полученных структур по границе зон с гипер- или гипоинтенсивным сигналом от жидкости. Внутри области интереса определялись площадь, линейная, объемная и пиковая скорости потока. Количественные значения потока ЦСЖ были разделены на антеградную (кранио-каудальный поток, отрицательные значения) и ретроградную (каудо-краниальный поток, положительные значения) составляющие. Для каждого обследуемого были рассчитаны следующие показатели: объемный поток крови и ЦСЖ — определялся путем интегрирования

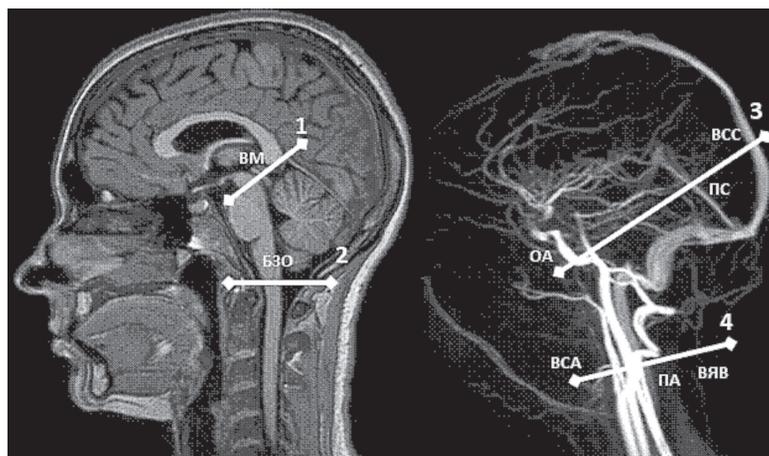


Рис. 1. Уровень ориентации срезов фазо-контрастной МРТ (T1-ВИ, 3D_PCA): 1 — водопровод мозга (BM); 2 — большое затылочное отверстие (БЗО); 3 — основная артерия (ОА), прямой синус (ПС), верхний сагиттальный синус (ВСС); 4 — позвоночные артерии (ПА), внутренние сонные артерии (ВСА), внутренние яремные вены (ВЯВ)

Fig. 1. Slices orientation level of phase-contrast MRI (T1-WI, 3D_PCA): 1 — brain aqueduct (BM); 2 — foramen magnum (БЗО); 3 — basilar artery (ОА), straight sinus (ПС), superior sagittal sinus (ВСС); 4 — vertebral arteries (ПА), internal carotid arteries (ВСА), internal jugular veins (ВЯВ)

объемной скорости потока по времени, выражался в мл (расчет за минуту). Средний ударный объем потока ЦСЖ (SV, stroke volume), характеризующий колебательный компонент движения ЦСЖ, рассчитывался как среднее от объемов, протекающих через сечение структуры в каудальном и краниальном направлении: $SV = (V_{\text{кауд}} + V_{\text{кран}}) / 2$. Общий артериальный приток (arterial total Cerebral Blood Flow, $tCBFa$) определялся как сумма объемных потоков позвоночных и внутренних сонных артерий. Интракраниальный венозный отток: для прямого синуса (ПС) и верхнего сагиттального синуса (ВСС). Дополнительно рассчитывали индекс интракраниального комплайенса (ИИК) как отношение оттекающей через большое затылочное отверстие ЦСЖ за систолу ($SV_{\text{liq(sys)}}$) к систолическому объему притекающей к мозгу артериальной крови ($SV_{tCBFa(sys)}$), который отражает интракраниальное динамическое объемное взаимодействие.

Статистический анализ. Соответствие измененных параметров нормальному распределению проверялось с помощью теста Шапиро–Уилка. Данные морфометрии показали нормальное распределение, соответственно для каждой выборки были рассчитаны среднее значение (Mean) и доверительный интервал (SD), для оценки достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента. Для количественных показателей ликвородинамики распределение отличалось от нормального, были рассчитаны медиана (Me), 25% и 75% процентиль, а также интерквартильный размах. Различия между группами проанализированы непараметрическими статистическими методами как по совокупности измеренных параметров с помощью многомерного дисперсионного анализа — MANOVA, с использованием подхода Бруннера–Манзеля, так и по каждому из параметров в отдельности с применением U-

критерия Манна–Уитни. Статистически значимым считался уровень отличий $p < 0,05$.

Результаты. При анализе клинических данных в группах пациентов с НТГ и атрофией общемозговая симптоматика отмечалась в разной степени выраженности у всех пациентов преимущественно в виде астенического синдрома и периодических головокружений, головные боли присутствовали у 62% в диапазоне 3–6 баллов по визуально-аналоговой шкале; когнитивные нарушения — у 95% пациентов. Когнитивный тест, проведенный в группе с НТГ, показал снижение памяти и замедление скорости психических процессов, психомоторных реакций. Среднее значение теста MMSE (Mini-Mental State Examination) составило 23–27 баллов, в группе пациентов с атрофической венрикуломегалией и в группе контроля — 26–29 и 29–30 баллов соответственно. Таким образом, когнитивные изменения расценивались от легких и умеренных до легкой степени деменции. В группе пациентов с НТГ также было выявлено нарушение ходьбы — у 75%; нарушение функции тазовых органов — у 42%; полный синдром Хакима–Адамса — у 33%. Со стороны нарушения ходьбы отмечались элементы апраксии с «магнитной» походкой короткими шажками, плохим контролем равновесия и затруднением поворотов, снижение высоты шага, затруднение в начале акта ходьбы. Из нарушений функции тазовых органов отмечалось учащенное мочеиспускание, ночное недержание мочи, императивные позывы.

Во всех группах на основании рутинного протокола проведены измерения ликворных пространств, а также интракраниальных объемов серого, белого вещества и ЦСЖ, данные представлены в табл. 1 и 2.

При проведении статистического анализа у пациентов с НТГ и атрофической венрикуломегалией в отличие от группы контроля было выявлено уве-

личение размеров боковых и III желудочков ($p < 0,001$), увеличение индекса Эванса более 0,3. У пациентов с НТГ в отличие от пациентов с атрофической вентрикуломегалией выявлено расширение височных рогов боковых желудочков, уменьшение угла передних рогов ($p < 0,01$) и мозолистого угла ($p < 0,05$). В большинстве случаев выявлено диспро-

порциональное расширение боковых щелей с одновременным сужением субарахноидального пространства в теменной области (DESH), перивентрикулярная гиперинтенсивность и признаки гипердинамической пульсации ЦСЖ (flow void симптом) на уровне водопровода мозга. У пациентов с атрофической вентрикуломегалией преобладало диффузное расширение

Таблица 1
Метрические параметры ликворосодержащих структур головного мозга у пациентов с нормотензивной гидроцефалией (НТГ), атрофической вентрикуломегалией и у здоровых добровольцев

Table 1
Metric parameters of the brain cerebrospinal fluid structures in patients with normal pressure hydrocephalus, atrophic ventriculomegaly and in healthy volunteers

Параметр		Группа контроля	НТГ	Возрастная атрофия
Ширина передних рогов боковых желудочков, мм	R	3,74±0,62	16,45±4,42	9,95±1,13
	L	4,25±0,67	16,14±4,49	11,42±1,03
Угол передних рогов, °	R	52,13±1,72	43,63±6,37	51,76±2,12
	L	53,33±1,78	44,45±5,57	50,28±2,13
Ширина тел боковых желудочков, мм	R	8,42±0,73	18,82±3,04	14,97±1,16
	L	8,48±0,91	18,73±3,23	15,78±0,91
Ширина задних рогов боковых желудочков, мм	R	8,92±1,01	17,32±3,34	14,2±1,08
	L	9,61±0,95	19,01±3,29	15,73±1,03
Ширина височных рогов боковых желудочков, мм	R	3,48±0,31	7,01±2,01	4,68±0,89
	L	2,97±0,29	6,55±2,21	4,63±0,91
Ширина III желудочка, мм		4,97±0,46	12,27±3,04	9,45±0,78
Переднезадний размер IV желудочка, мм		10,36±0,48	12,68±2,69	10,12±0,63
Индекс Эванса		0,25±0,01	0,38±0,08	0,31±0,02
Мозолистый угол, °		124,75±3,01	89,71±9,83	124,72±3,96
Flow void симптом	0 — нет	0 — 86,7%	0 — 0	0 — 53,3%
	1 — минимальное снижение сигнала	1 — 13,3%	1 — 16,7%	1 — 26,7%
	2 — умеренное		2 — 25,0%	2 — 13,3%
	3 — выраженное		3 — 58,3%	3 — 6,7%
DESH	0 — нет	0 — 80,0%	0 — 16,7%	0 — 6,6%
	1 — есть	1 — 0%	1 — 66,6%	1 — 6,7%
	2 — диффузное расширение субарахноидальных пространств	2 — 20,0%	2 — 16,7%	2 — 86,7%
Перивентрикулярная гиперинтенсивность	0 — нет	0 — 93,3%	0 — 16,7%	0 — 46,7%
	1 — есть	1 — 6,7%	1 — 83,3%	1 — 53,3%

Примечание: полужирным курсивом выделены значения, достоверно отличающиеся от группы контроля ($p < 0,05$).

Note: values that are significantly different from the control group ($p < 0.05$) are highlighted in bold italics.

Таблица 2
Объемные показатели серого, белого вещества и цереброспинальной жидкости у пациентов с нормотензивной гидроцефалией (НТГ), атрофической вентрикуломегалией и у здоровых добровольцев по данным SPM

Table 2
Volumetric parameters of gray, white matter and cerebrospinal fluid in patients with normal pressure hydrocephalus, atrophic ventriculomegaly and in healthy volunteers according to SPM

Показатель	Группа контроля	НТГ	Возрастная атрофия
Серое вещество	723,59±41,79	561,12±21,63	564,79±27,19
Белое вещество	466,11±19,43	382,46±17,99	418,47±18,79
Цереброспинальная жидкость	247,51±21,95	509,01±44,45	459,92±28,54
All brain	1208,89±53,64	943,58±37,65	983,26±42,73

Примечание: полужирным курсивом выделены значения, достоверно отличающиеся от группы контроля ($p < 0,05$).

Note: values that are significantly different from the control group ($p < 0.05$) are highlighted in bold italics.

конвекситальных субарахноидальных пространств без сужения борозд в теменной области; примерно в половине случаев присутствовали участки перивентрикулярной гиперинтенсивности белого вещества (рис. 2).

мозга выявлено достоверное увеличение скорости ($p < 0,05$) и объема ($p < 0,01$) ЦСЖ в 5–6 раз, при этом наблюдается инверсия результирующего потока с преобладанием ретроградной составляющей.

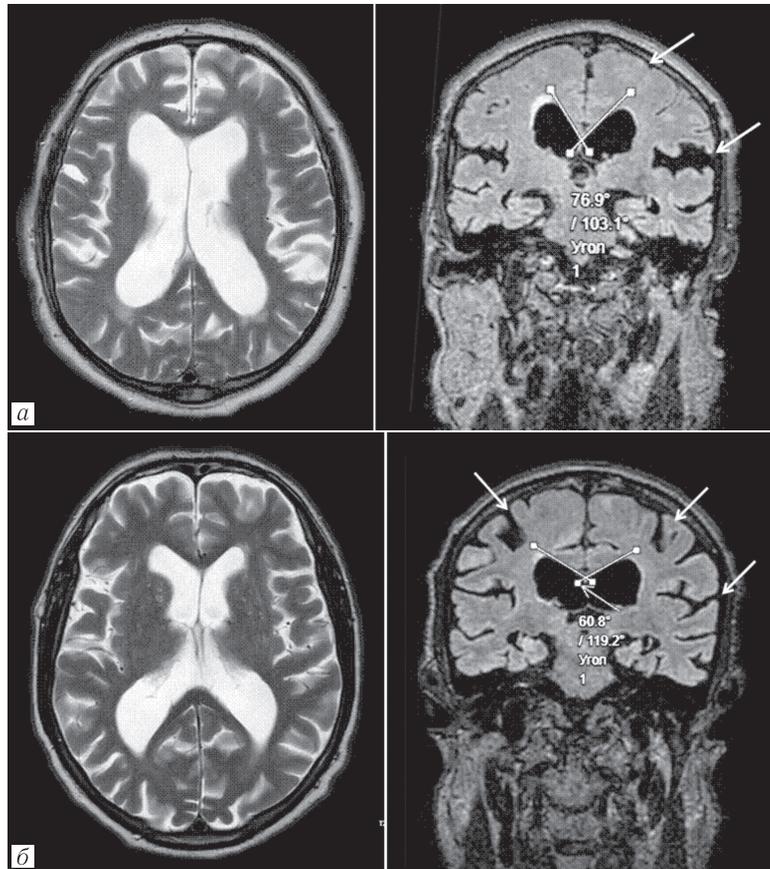


Рис. 2. МР-изображения пациента с нормотензивной гидроцефалией (а): показан острый мозолистый угол и признаки диспропорционального расширения субарахноидального пространства (сужение борозд в теменной области и расширение боковых щелей); МР-изображения пациента с атрофической вентрикуломегалией (б): показан тупой мозолистый угол и диффузное расширение субарахноидальных пространств

Fig. 2. MR images of a patient with normal pressure hydrocephalus (a): showing an acute callosal angle and signs of disproportionate expansion of the subarachnoid space (narrowing of the grooves in the parietal region and widening of the lateral fissures); MR images of a patient with atrophic ventriculomegaly (b): showing an obtuse angle callosum and diffuse widening of the subarachnoid spaces

Анализ различий по измеренным объемам белого, серого вещества и ЦСЖ с использованием непараметрического MANOVA теста, а также post-hoc тестирования на основе U-критерия Манна–Уитни с поправкой Холма показал наличие статистически значимых отличий между группами по совокупности измеренных параметров. Выявлено увеличение объема интракраниальной ЦСЖ у пациентов с НТГ и атрофической вентрикуломегалией ($p < 0,001$) и уменьшение объемов серого и белого вещества в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Значимых различий по объемам белого и серого вещества между пациентами с НТГ и атрофической вентрикуломегалией найдено не было.

При проведении анализа количественных характеристик потоков крови и ЦСЖ в группе пациентов с НТГ в сравнении с группой контроля и атрофической вентрикуломегалией на уровне водопровода

в группе пациентов с атрофической вентрикуломегалией в сравнении с группой контроля на уровне водопровода отмечается слабо выраженное увеличение антеградного объемного потока ЦСЖ ($p < 0,05$) с его преобладанием над ретроградным (рис. 3). Ударный объем ЦСЖ на уровне водопровода мозга также был достоверно выше в группе с НТГ в сравнении с пациентами с атрофической вентрикуломегалией и контроля и составил: 13,87 (9,06; 18,27) мл, 3,12 (2,05; 3,52) мл и 2,34 (1,81; 3,48) мл соответственно ($p < 0,05$). На уровне большого затылочного отверстия достоверных различий найдено не было.

Суммарный артериальный приток в группе контроля составил 819,70 (735,25; 944,76) мл. В группах пациентов с НТГ и атрофической вентрикуломегалией выявлена тенденция к снижению суммарного артериального притока до 658,66 (656,70; 884,01) мл и 640,06 (589,29; 736,21) мл соответ-

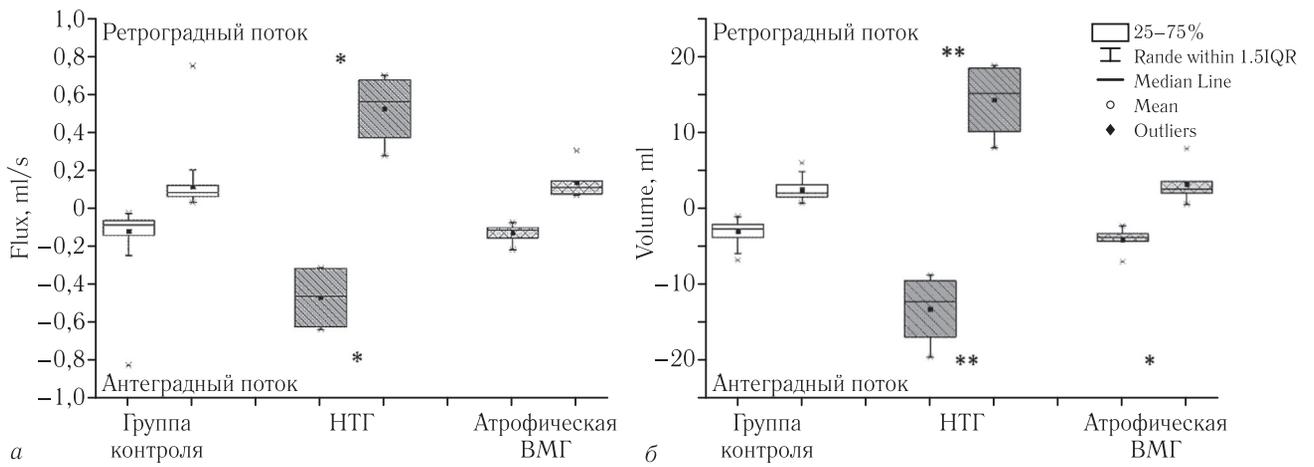


Рис. 3. Показатели объемной скорости (а) и объемов (б) потока ЦСЖ на уровне водопровода мозга в группах контроля, пациентов с нормотензивной гидроцефалией (НТГ) и атрофической вентрикуломегалией (атрофическая ВМГ)
Fig. 3. Indicators of volumetric velocity (a) and volumes (б) of cerebrospinal fluid flow at the brain aqueduct level in control groups, patients with normal pressure hydrocephalus (NPH) and atrophic ventriculomegaly (atrophic VMG)

ственно ($p > 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно), более вероятно связанная с возрастными изменениями реологических свойств крови.

При оценке венозного оттока в сравнении с группой контроля у пациентов с НТГ выявлено достоверное снижение объема оттекающей крови по ПС ($p < 0,05$). У пациентов с атрофической вентрикуломегалией выявлено достоверное снижение объемной скорости ($p < 0,01$) и объема ($p < 0,05$) венозного оттока по ВСС (рис. 4), без значимых изменений объемно-скоростных показателей в области ПС. Суммарный венозный отток на интракраниальном уровне в группе

(72,40; 81,85) мл в сравнении с атрофической вентрикуломегалией, где объем составил 95,45 (76,58; 109,38) мл, $p < 0,05$. На уровне ВСС без значимых различий — 202,000 (200,933; 365,552) мл и 228,947 (182,528; 278,792) мл, $p > 0,05$.

Достоверных различий по индексу интракраниального компайнса выявлено не было, отмечалась тенденция к его снижению у пациентов с НТГ. Значения ИИК в группе контроля составили 0,098 (0,076; 0,125), в группе с НТГ — 0,081 (0,061; 0,119), в группе с атрофической вентрикуломегалией — 0,101 (0,079; 0,122).

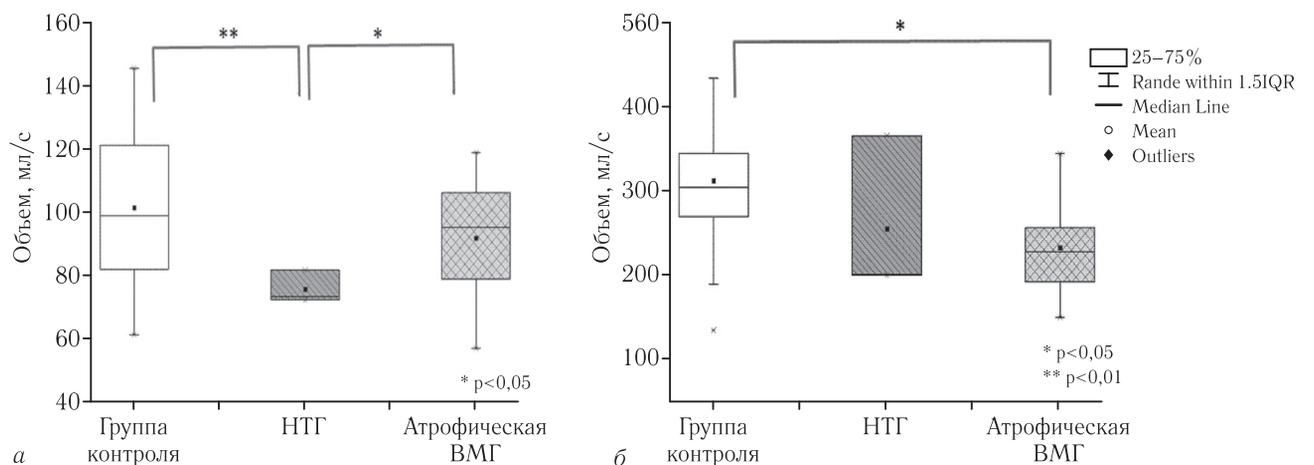


Рис. 4. Показатели объема оттекающей венозной крови по прямому (а) и верхнему сагиттальному (б) синусам в группах контроля, пациентов с нормотензивной гидроцефалией (НТГ) и атрофической вентрикуломегалией (атрофическая ВМГ)
Fig. 4. Indicators of the outflowing venous blood volume along the straight (a) and superior sagittal (б) sinuses in the control groups and patients with normal pressure hydrocephalus (NPH) and atrophic ventriculomegaly (atrophic VMG)

контроля составил 386,21 (357,87; 466,01) мл; в группе пациентов с НТГ — 274,40 (274,36; 444,41) мл, $p < 0,05$; пациентов с атрофической вентрикуломегалией — 306,64 (27,858; 373,70) мл, $p < 0,05$. При межгрупповом сопоставлении выявлено снижение объемного потока по ПС у пациентов с НТГ до 73,43

Обсуждение. Среди пожилых пациентов социально значимой и пока не решенной проблемой современной медицины является нормотензивная гидроцефалия и ее дифференциальная диагностика с другими, в том числе нейродегенеративными и сосудистыми заболеваниями (болезнь Альцгеймера,

Паркинсона, сосудистая деменция и др.). Это патологическое состояние представляет собой хроническое, прогрессирующее заболевание, значительно снижающее качество жизни пациентов и требующее ежедневного труда по лечению и уходу. Однако своевременная диагностика и начало лечения (в большинстве случаев это оперативное вмешательство) может значительно улучшить качество жизни пациентов и их родных. В связи с многообразием клинических проявлений больные с НТГ обращаются за медицинской помощью не только к неврологам и нейрохирургам, но и к представителям других врачебных специальностей (терапевтам, психиатрам и урологам). И поэтому актуальным становится поиск объективизирующих диагностических критериев данной формы гидроцефалии, а также дифференциальной диагностики с заместительным расширением ликворных пространств на фоне атрофии.

В ходе исследования по нашим данным были выявлены легкие и умеренные когнитивные нарушения, а также статистически значимое уменьшение объемов серого и белого вещества в группах пожилых пациентов в отличие от группы контроля, подтверждающее наличие возрастных атрофических изменений. При этом пациенты с НТГ и атрофической вентрикуломегалией статистически не различались между собой по общим объемам белого, серого вещества и ЦСЖ, что говорит о перераспределении интракраниальных объемов в данных группах. У пациентов с НТГ выявлено увеличение объемно-скоростных показателей потока ЦСЖ на уровне водопровода мозга, по нашим данным объемный поток был в 5–6 раз больше по сравнению с группой контроля. Подобные изменения соотносятся с имеющимися данными литературы, где было отмечено увеличение линейной и объемной скорости потока ЦСЖ на уровне водопровода мозга [11, 15], показывают значительное нарушение ликвородинамики у таких пациентов и подтверждают гипердинамическую пульсацию ЦСЖ. Однако присутствует крайне мало исследований с включением контрольной группы сопоставимого возраста [8, 16, 17] и отсутствуют исследования с включением пациентов с вторичной вентрикуломегалией на фоне атрофии, которые представлены в нашей работе. Так, было показано достоверное увеличение объемно-скоростных характеристик в 4–5 раз в группе пациентов с НТГ в сравнении с пациентами сопоставимого возраста и заместительным расширением ликворных пространств на фоне атрофии. Такое значимое увеличение объемного потока при отсутствии клинических признаков повышения внутричерепного давления может быть связано с тем, что у пациентов с НТГ имеется расширение желудочков и деформация мозговой ткани, поэтому систолическая волна может создавать градиент, направленный внутрь, тем самым создавая гипердинамический поток ЦСЖ на уровне водопровода мозга, в отличие от относительно здоровых добро-

вольцев, у которых во время систолы происходит расширение головного мозга, направленное в сторону субарахноидальных пространств и желудочков [2]. То есть механизм формирования гидроцефалии в большей степени может быть связан с нарушением характера распространения пульсовой волны, изменением градиента давления на стенке желудочка и степени податливости мозговой паренхимы.

При этом следует отметить, что при сопоставлении результирующего оттока между подгруппами НТГ и атрофической вентрикуломегалией была выявлена его инверсия с преобладанием каудо-краниального потока в группе НТГ. Подобные изменения упоминаются в литературе: были выдвинуты гипотезы о наличии таких изменений в результате технической ошибки [18], в результате преобладающей экстравентрикулярной продукции ЦСЖ у пациентов с НТГ, что может играть важную роль в патофизиологии заболевания [16, 19], а также в результате перемещения ЦСЖ по пути наименьшего сопротивления из-за обструкции периваскулярных пространств и нарушения работы аквапориновых каналов [20]. В нашем исследовании преобладающий ретроградный поток в группе контроля и у пациентов с атрофическими изменениями встречался лишь в одиночных случаях, а формирование выраженной ретроградной волны у пациентов с НТГ может быть связано с нарушением податливости мозговой ткани и формированием инвертированного градиента давления.

Исследование артериального звена гемодинамики не показало значимых различий между группами, достоверное снижение общего артериального потока и тенденция к его снижению выявлены в группах пожилых пациентов с атрофической вентрикуломегалией и НТГ соответственно.

Дополнительным фактором развития и/или прогрессирования хронических форм гидроцефалии является уменьшение реабсорбции ЦСЖ в венозную систему, а также через капилляры субарахноидальных пространств, которое приводит к замедлению ее эвакуации из полости черепа и ухудшению оттока из желудочковой системы [11, 21].

Увеличенные желудочки сдавливают окружающую мозговую ткань, что приводит к усугублению клинических проявлений и прогрессирующему снижению трудоспособности. Ведь параметры ликвородинамики влияют на работу мозга опосредованно — преимущественно через нарушение перфузии. Кроме того, считают, что повреждение проводящих путей отчасти обусловлено их перерастяжением [22].

В группе пациентов с НТГ снижаются показатели венозного оттока на уровне ПС, что может быть связано с нарушением процессов реабсорбции ЦСЖ/интерстициальной жидкости на фоне изменения градиента давления по контуру стенок желудочков; при этом сохраняется венозный отток по ВСС. В отличие от пациентов с атрофической вентрикуломегалией, у которых, наоборот, выявлено достоверное

снижение объемно-скоростных показателей венозного оттока по ВСС, характеризующего отток преимущественно от серого вещества на фоне его атрофических изменений. Изменение гемодинамической составляющей при отсутствии значимого изменения параметров ликвородинамики у таких пациентов можно объяснить возрастной перестройкой в сосудистом русле, поскольку нормальное старение связано с падением мозгового кровотока и артериальной пульсации, о чем свидетельствует более гладкий пик систолического притока, чем у молодых взрослых, с соответствующим сокращением венозного кровотока [21, 23]. И поэтому с возрастом пульсовые перемещения ЦСЖ ослабевают пропорционально редукации церебрального кровотока [24], однако общий объем пульсирующего ликвора сохраняется. Сочетанное снижение пульсовых колебаний у пожилых пациентов косвенно подтверждает отсутствие значимых различий индекса интракраниального комплайенса между группами пациентов, показателя, характеризующего артериально-ликворное объемное взаимодействие.

Ограничения исследования. В задачи данного исследования не входила детальная оценка интракраниальных объемов, поэтому для выявления достоверных различий между подгруппами требуется углубленный прицельный анализ объемов серого и белого вещества по отдельным компартментам. В рамках продолжения исследования требуется его расширение с включением пациентов с нейродегенеративными заболеваниями для поиска объективизирующих нейровизуализационных маркеров и объемно-скоростных показателей гемо- и ликвородинамики, способствующих дифференциальной диагностике.

Заключение. Таким образом, сочетанное использование рутинного протокола и методики фазо-контрастной МРТ позволило выявить ряд нейровизуализационных маркеров, ликвородинамических и гемодинамических изменений у пациентов с НТГ в сравнении со здоровыми добровольцами, а также, что особенно важно, с пациентами сопоставимого возраста с наличием заместительной атрофической вентрикуломегалии.

Сведения об авторах:

Богомякова Ольга Борисовна — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, научный сотрудник лаборатории «МРТ Технологии» федерального государственного бюджетного учреждения науки Института «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Новосибирск, Институтская ул., д. 3А; e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru; ORCID 0000-0002-8880-100X;

Валова Галина Сергеевна — кандидат физико-математических наук, научный сотрудник лаборатории биомеханики и многомасштабной механики сложных сред федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт гидродинамики имени М. А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук»; 630090, Новосибирск, пр. Лаврентьева, д. 15; e-mail: galinka0395@mail.ru; ORCID 0000-0002-0782-1819;

Станкевич Юлия Александровна — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, старший научный сотрудник лаборатории «МРТ Технологии» федерального государственного бюджетного учреждения науки Института «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Новосибирск, Институтская ул., д. 3А; e-mail: stankevich@tomo.nsc.ru; ORCID 0000-0002-7959-5160;

Черевко Александр Александрович — кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомеханики и многомасштабной механики сложных сред федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт гидродинамики имени М. А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук»; 630090, Новосибирск, пр. Лаврентьева, д. 15; e-mail: cherevko@inbox.ru; ORCID 0000-0003-2014-854X;

Тулупов Андрей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории «МРТ Технологии» федерального государственного бюджетного учреждения науки Института «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Новосибирск, Институтская ул., д. 3А; e-mail: taa@tomo.nsc.ru; ORCID 0000-0002-1277-4113.

Information about the authors:

Olga B. Bogomyakova — Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the laboratory «MRT Technologies», The Institute International Tomography Center of the Russian Academy of Sciences, 3A Institutskaya Str., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru; ORCID 0000-0002-8880-100X;

Galina S. Valova — Cand. of Sci. (Phys.-Math.), Researcher of biomechanics and multiscale mechanics of complex media, Lavrentyev Institute of Hydrodynamics, 15 Lavrentyev avenue, Novosibirsk, Russian Federation, 630090; e-mail: galinka0395@mail.ru; ORCID 0000-0002-0782-1819;

Yuliya A. Stankevich — Cand. of Sci. (Med.), Senior researcher of the laboratory «MRT Technologies», The Institute International Tomography Center of the Russian Academy of Sciences, 3A Institutskaya Str., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru; ORCID 0000-0002-7959-5160;

Aleksandr A. Cherevko — Cand. of Sci. (Phys.-Math.), Senior researcher of biomechanics and multiscale mechanics of complex media, Lavrentyev Institute of Hydrodynamics, 15 Lavrentyev avenue, Novosibirsk, Russian Federation, 630090; e-mail: cherevko@inbox.ru; ORCID 0000-0003-2014-854X;

Andrey A. Tulupov — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, chief researcher of the laboratory «MRT Technologies», The Institute International Tomography Center of the Russian Academy of Sciences, 3A Institutskaya Str., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; e-mail: taa@tomo.nsc.ru; ORCID 0000-0002-1277-4113.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *О. Б. Богомякова, А. А. Тулупов*; сбор и математический анализ данных — *О. Б. Богомякова, Г. С. Валова, Ю. А. Станкевич*; подготовка рукописи — *О. Б. Богомякова, Г. С. Валова, А. А. Черевко*.

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: *OBV, AAT* aided in the concept and plan of the study; *OBV, GSV, YAS* provided collection and mathematical analysis of data; *OBV, GSV, AAC* manuscript assessment.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Соответствие принципам этики: Исследование одобрено локальным этическим комитетом Института «Международный томографический центр» СО РАН, выписка из протокола № 12 от 30.09.2022. Информированное согласие получено от каждого пациента.

Adherence to ethical standards: The study was approved by the local Ethics Committee of the Institute «International Tomographic Center» SB RAS, extract from Protocol No. 12 from 30.09.2022. Informed consent is obtained from each of the patient.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках гос. задания: 1023110800234-5-3.2.25;3.1.4;3.2.12. Математическая обработка результатов выполнена в рамках государственного задания ИГиЛ СО РАН (проект FWGG-2021-0009).

Financing: The study was carried out within the framework of the state assignment: 1023110800234-5-3.2.25;3.1.4;3.2.12. Mathematical processing of the results was carried out within the framework of the state assignment of the Lavrentyev Institute of Hydrodynamics (project FWGG-2021-0009).

Поступила/Received: 04.07.2024

Принята к печати/Accepted: 29.11.2024

Опубликована/Published: 29.12.2024

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Agarwal A., Bathla G., Kanekar S. Imaging of Communicating Hydrocephalus // *Semin. Ultrasound, CT MRI*. 2016. Vol. 37, No. 2. P. 100–108. doi: 10.1053/j.sult.2016.02.007.
- Bradley W.G. Magnetic Resonance Imaging of Normal Pressure Hydrocephalus // *Semin. Ultrasound, CT MRI*. 2016. Vol. 37, No. 2. P. 120–128. doi: 10.1053/j.sult.2016.01.005.
- Martín-Láez R., Caballero-Arzapalo H., López-Menéndez L.Á. et al. Epidemiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A systematic review of the literature // *World Neurosurg.* 2015. Vol. 84, No. 6. P. 2002–2009. doi: 10.1016/j.wneu.2015.07.005.
- Lemcke J., Stengel D., Stockhammer F. et al. Nationwide Incidence of Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) Assessed by Insurance Claim Data in Germany // *Open Neurol. J.* 2016. Vol. 10. P. 15–24. doi: 10.2174/1874205X01610010015.
- Nikaido Y., Urakami H., Akisue T. et al. Associations among falls, gait variability, and balance function in 318 idiopathic normal pressure hydrocephalus // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2019. Vol. 12, No. 1. P. 59–64. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105385.
- Giorgio C., Marcello L., Enricomaria M. et al. Magnetic Resonance Imaging Diagnosis in Normal Pressure Hydrocephalus // *World Neurosurg.* 2024. Vol. 181. P. 171–177. doi: 10.1016/j.wneu.2023.10.110.
- Grahne K., Jusue-Torres I., Szujecki C. et al. The Quest for Predicting Sustained Shunt Response in Normal-Pressure Hydrocephalus: An Analysis of the Callosal Angle's Utility // *World Neurosurg.* 2018. Vol. 115. e717–e722. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.150. Epub 2018 May 1.
- Yin L.K., Zheng J.J., Zhao L. et al. Reversed aqueductal cerebrospinal fluid net flow in idiopathic normal pressure hydrocephalus // *Acta Neurol. Scand.* 2017. Vol. 136, No. 5. P. 434–439. doi: 10.1111/ane.12750. Epub 2017 Mar 1.
- Czosnyka M., Pickard J.D., Keong N.C.H. et al. Imaging normal pressure hydrocephalus: theories, techniques, and challenges // *Neurosurg. Focus.* 2016. Vol. 41, E11. doi: 10.3171/2016.7.FOCUS16194.
- Williams M.A., Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2016. Vol. 22, No. 2. P. 579–599. doi: 10.1212/CON.0000000000000305.
- Qvarlander S., Ambarki K., Wahlin A. et al. Cerebrospinal fluid and blood flow patterns in idiopathic normal pressure hydrocephalus // *Acta Neurol. Scand.* 2016. Vol. 135, No. 5. P. 576–584. doi: 10.1111/ane.12636.
- Афандиев Р.М., Фадеева Л.М., Соложенцева К.Д., Пронин И.Н. Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке гидроцефалии // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021. Т. 102, № 2, с. 124–133. [Afandiev R.M., Fadeeva L.M., Solozhentseva K.D., Pronin I.N. Magnetic resonance imaging in the evaluation of hydrocephalus. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 2021, Vol. 102, No. 2, pp. 124–133 (In Russ.).] doi: 10.20862/0042-4676-2021-102-2-124-133.
- Battal B., Kocaoglu M., Bulakbasi N. et al. Cerebrospinal fluid flow imaging by using phase-contrast MR technique // *Br. J. Radiol.* 2011. Vol. 84, No. 1004. P. 758–765. doi: 10.1259/bjr/66206791.
- Токарев А.С., Тальпова Д.А., Терехин И.А., Гринь А.А. Качественная и количественная оценка ликвородинамики // *Журнал им. Н.В.Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2022. Т. 11, № 1. С. 86–95. [Tokarev A.S., Talypova D.A., Terekhin I.A., Grin A.A. Quantitative and Qualitative Analysis of CSF Flow Dynamics. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2022. Vol. 11, No. 1, pp. 86–95 (In Russ.).] doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-1-86-95.
- Long J., Lin H., Cao G. et al. Relationship between intracranial pressure and phase-contrast cine MRI-derived measures of cerebrospinal fluid parameters in communicating hydrocephalus // *Quant Imaging Med. Surg.* 2019. Vol. 9, No. 8. P. 1413–1420. doi: 10.21037/qims.2019.08.04.
- Ringstad G., Emblem K.E., Eide P.K. Phase-contrast magnetic resonance imaging reveals net retrograde aqueductal flow in idiopathic normal pressure hydrocephalus // *J. Neurosurg.* 2016. Vol. 124. P. 1850–1857. doi: 10.3171/2015.6.JNS15496.
- Shanks X.J., Bloch K.M., Laurell K. et al. Aqueductal CSF Stroke Volume Is Increased in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Decreases after Shunt Surgery // *Am. J. Neuroradiol.* 2019. Vol. 40. P. 453–459. doi: 10.3174/ajnr.A5972.
- Wagshul M.E., Chen J.J., Egnor M.R. et al. Amplitude and phase of cerebrospinal fluid pulsations: experimental studies and review of the literature // *J. Neurosurg.* 2006. Vol. 104, No. 5. P. 810–819. doi: 10.3171/jns.2006.104.5.810.
- Lindstrom E.K., Ringstad G., Mardal K.A. et al. Cerebrospinal fluid volumetric net flow rate and direction in idiopathic normal pressure hydrocephalus // *Neuroimage Clin.* 2018. Vol. 20. P. 731–741. doi: 10.1016/j.nicl.2018.09.006.
- Eide P.K., Hansson H.A. Astroglial and impaired aquaporin-4 and dystrophin systems in idiopathic normal pressure hydrocephalus // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2018. Vol. 44, No. 5. P. 474–490. doi: 10.1111/nan.12420.
- Sankari E.S., Gondry-Jouet C., Fichten A. et al. Cerebrospinal fluid and blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a differential diagnosis from idiopathic normal pressure hydrocephalus // *Fluids and Barriers of the CNS*. 2011. Vol. 8, No. 1. P. 12. doi: 10.1186/2045-8118-8-12.
- Пашкова А.А., Фокин В.А., Ефимцев А.Ю. и др. Возможности многовоксельной морфометрии в оценке серого вещества у больных с гидроцефалией // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012. Т. 39, № 3. С. 201–205. [Pashkova A.A., Fokin V.A., Efimtsev A.Yu. et al. Magnetic resonance multivoxel morphometry in gray matter assessment in patients with hydrocephalus. *Bulletin of the Russian military medical academy*, 2012, Vol. 39, No. 3, pp. 201–205 (In Russ.).]
- Pahlavian S.H., Wang X., Ma S. et al. Cerebroarterial pulsatility and resistivity indices are associated with cognitive impairment and white matter hyperintensity in elderly subjects: A phase-contrast MRI study // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2021. Vol. 41, No. 3. P. 670–683. doi: 10.1177/0271678X20927101.
- Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К.В. и др. Связь нарушений кровотока и ликворотока с повреждением стратегических для когнитивных структур зон мозга при церебральной микроангиопатии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022. Т. 16, № 2. С. 25–35. [Dobrynya L.A., Gadzhieva Z.Sh., Shamtieva K.V. et al. Relations of impaired blood flow and cerebrospinal fluid flow with damage of strategic for cognitive impairment brain regions in cerebral small vessel disease. *Annals of clinical and experimental neurology*, 2022, Vol. 16, No. 2, pp. 25–35 (In Russ.).] doi: 10.54101/ACEN.2022.2.3.