

УДК 616.831-007.23-06-037

DOI: 10.22141/2224-0713.8.86.2016.90906

МИЩЕНКО Т.С., НИКИШКОВА І.М., МИЩЕНКО В.М., КУТІКОВ Д.О.

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків, Україна

ЦЕРЕБРАЛЬНА АТРОФІЯ ПРИ ХВОРОБІ МАЛИХ СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Резюме. Статтю присвячено дослідженню ймовірності розвитку церебральної атрофії (ЦА) за МРТ-маркерами хвороби малих судин (ХМС) мозку. Під час ретроспективного когортного дослідження даних 308 пацієнтів віком від 50 до 85 років із ХМС мозку ознаки ЦА було виявлено у 60 % хворих, з переважанням серед чоловіків ($p = 0,00001$), при цьому ЦА не була пов'язаною з віком пацієнтів, але була опосередковано асоційованою з ХМС мозку. За якістю маркерів ХМС мозку ЦА найтісніше була пов'язаною з лейкоареозом ($p < 0,0001$), а за кількістю — з комбінацією будь-яких 3 або 4 маркерів ($p < 0,0001$). Визначення ефективності різних підходів у прогнозі ризику розвитку ЦА за маркерами хвороби шляхом порівняльного аналізу 4 різних дизайнів показало, що використання розробленої нами логіт-моделі з чутливістю у 90,09 % та специфічністю у 97,17 % є найбільш адекватним способом встановлення ймовірності церебральних атрофічних змін при ХМС мозку.

Ключові слова: хвороба малих судин мозку; церебральна атрофія; маркери

Вступ

Хвороба малих судин (ХМС) мозку є захворюванням, що притаманне капілярам і малим перфоруєчим артеріолам [1]. Навіть за відсутності судинної патології, що фізично обмежує церебральний кровотік, капілярна дисфункція є джерелом інсультподібної симптоматики та нейродегенерації [2, 3]. У подальшому морфоструктурні зміни мозку у пацієнтів з ХМС мозку призводять до погіршення фізичного стану хворих, зниження когнітивних функцій та якості життя. На думку деяких авторів, найбільш ефективним підходом у встановленні ймовірності церебральної атрофії (ЦА) при ХМС мозку є визначення зв'язку між нею та маркерами ХМС мозку [4–8]. Однак на цей час через розбіжності у дизайні та методах оцінки [4] погляди дослідників на зв'язок ХМС мозку з морфоструктурними змінами дуже різняться. Деякі автори розглядають ХМС мозку як чинник ризику церебраль-

ної атрофії, але при цьому не пов'язують атрофічні зміни з тяжкістю ХМС мозку [5], а деякі дослідники, навпаки, вважають, що тяжкість ХМС мозку є тісно пов'язаною з ЦА, і саме патерн ЦА відрізняє тяжкість цієї хвороби від старіння та може бути предиктором кількісної оцінки тяжкості загального бала за ХМС мозку [6, 7]. Також існує думка, що ЦА є не лише асоційованою з ХМС мозку, а може розглядатися поряд з асимптомними ураженнями мозку як ознака цієї хвороби [8]. Однією з причин розбіжностей у поглядах на зв'язок між ЦА і ХМС мозку та її тяжкістю може бути надання переваги лише або типу маркерів ХМС мозку, або їх кількості [4–8]. Чітке визначення ризику ЦА при ХМС мозку за маркерами останньої потребує комплексного підходу з урахуванням одночасно якісних і кількісних ознак хвороби, за допомогою якого було б можливим визначення предикативної цінності як окремих маркерів, так і різних їх комбінацій.

Матеріали та методи

Для визначення найбільш адекватного методу оцінки ймовірності ЦА при ХМС мозку за маркерами цієї хвороби було проведено ретроспективне когортне дослідження, у яке було включено 308 пацієнтів (у тому числі 148 жінок) із ХМС мозку віком від 50 до 85 років (середній вік — $64,54 \pm 0,45$ року), без інсульту в анамнезі, які проходили стаціонарне лікування у відділенні судинної патології головного мозку ДУ «ІНПН НАМН України» (2011–2014 рр.). Діагноз ХМС мозку встановлювався при виявленні під час проведення магнітно-резонансної томографії (у режимі дифузно-зваженої візуалізації та FLAIR-режимах (матриця = 256×256)) одного або більше МРТ-маркерів хвороби: розширення периваскулярних просторів (рПВП) [9]; гіпер-/гіпоінтенсивність білої речовини (ГБР) мозку [10], що є МРТ-проявом лейкоареозу (ЛА); «німі» інфаркти мозку (НІМ); церебральні мікрокрововиливи (цМКВ) [1, 3, 7]. Тяжкість ХМС мозку було визначено у діапазоні від 0 до 4 балів за допомогою шкали загального бала за ХМС мозку [4, 5, 11], згідно з якою в 1 бал окремо оцінювалася наявність на МРТ: будь-якої кількості цМКВ [7]; НІМ [7]; рПВП у 2–4 бали за Semi quantitative scale [9]; ГБР мозку у 2–3 бали за Fazekas scale [10]. Оцінку значущості характеристик ХМС мозку (тяжкість, окремі маркери хвороби та їх комбінації) було проведено одночасно за кількома дизайнами, які використовували інші автори [5–8].

Статистичну обробку даних проведено за допомогою t-критерію Стьюдента. Для оцінки зв'язку чинників судинного ризику з ХМС мозку було застосовано регресійний аналіз, результати якого наведено у вигляді очікування шансів у 95% з довірчим інтервалом (OR, 95% CI); також було розраховано значення відносного ризику з точністю 95 % випадків та з довірчим інтервалом (RR, 95% CI).

Прогностичну модель для опису ймовірності ЦА при ХМС мозку (1) було розроблено за допомогою логістичної регресії за рівнянням (2):

$$P_i = \frac{1}{1 + e^{-Z_i}}, \quad (1)$$

$$Z_i = \beta_0 + \sum_{j=1}^m \beta_j x_j, \quad (2)$$

де P_i — ймовірність події для i -го пацієнта, Z_i — результат стандартного рівняння регресії, β_0 — вільний член (інтерцепт), x_j — j -й предиктор, β_j — j -й коефіцієнт предиктора, m — кількість предикторів. Встановлення найкращого співвідношення показників чутливості (Se) та специфічності (Sp) логіт-моделі було проведено за допомогою ROC-аналізу (Receiver Operator Characteristic) з подальшим обчисленням інтегрального показника прогностичної ефективності моделі (AUC) (Area Under Curve):

$$AUC = \int_0^1 (f(1 - Sp)) dx = \int_0^1 (Se) dx.$$

Якість прогностичної цінності моделі оцінювалася за міжнародною експертною шкалою М.Н. Zweig, G. Campbell [12]. Середньозважену ймовірність морфоструктурних змін мозку було розраховано за формулою:

$$\bar{p} = \sum_{i=1}^n w_i p_i,$$

де w_i — частка пацієнтів з i -комбінацією, а p_i — ймовірність події у пацієнтів з i -комбінацією.

Результати

Під час МРТ-дослідження 308 пацієнтів з ХМС мозку ознаки церебральної атрофії було виявлено у 185 хворих (60 %). Пацієнти з ЦА були того ж само-

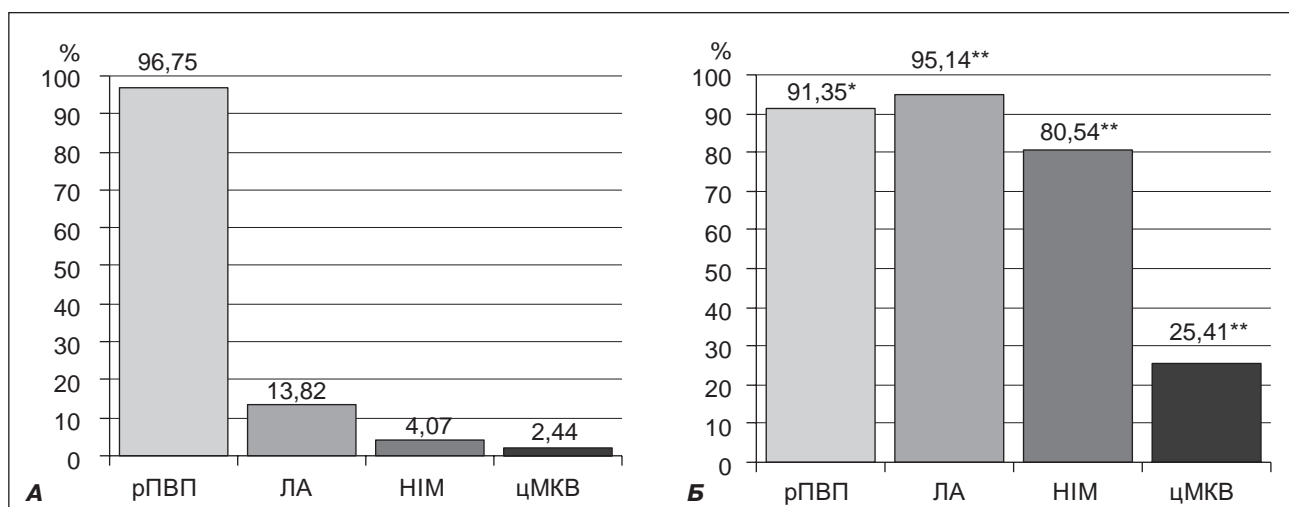


Рисунок 1. Поширеність маркерів ХМС мозку у пацієнтів без атрофічних змін мозку (А) та у хворих із ЦА (Б)

Примітки: рПВП — розширення периваскулярних просторів; ЛА — лейкоареоз; НІМ — «німі» інфаркти мозку; цМКВ — церебральні мікрокрововиливи; * — $p = 0,02$; ** — $p < 0,0001$ — відмінність від групи пацієнтів без ЦА.

го віку, що і хворі без ознак атрофічних змін мозку: $64,32 \pm 0,60$ та $64,88 \pm 0,68$ року відповідно, але, навпаки, відрізнялися за переважанням чоловіків: серед хворих з ЦА було 114 чоловіків ($61,62 \pm 3,59$ %), а серед пацієнтів без ЦА — 46 ($37,40 \pm 4,38$ %) ($p = 0,00001$).

При визначенні зв'язку ЦА окремо з кожним маркером ХМС мозку було використано дизайн 1, за яким не бралися до уваги кількість та типи комбінації цих маркерів. Пацієнти з ЦА вірогідно відрізнялися від хворих без ознак атрофії за поширеністю усіх маркерів ХМС мозку (рис. 1).

Практично в усіх пацієнтів з ЦА (95 %) було виявлено ЛА, який у цих хворих спостерігався у 7 разів частіше, ніж у хворих без ЦА ($p < 0,0001$). Кількість цМКВ у пацієнтів з ЦА у 10 разів перевищувала цей показник пацієнтів без атрофічних змін ($p < 0,0001$), а поширеність НІМ — у 20 разів ($p < 0,0001$). Розбіжність між хворими з ЦА та без неї за кількістю випадків рПВП становила 5 % ($p = 0,02$).

У пацієнтів дослідженої когорти оцінка зв'язку ЦА з кожним з 4 маркерів ХМС мозку (дизайн 1) без урахування кількості та комбінації маркерів виявила високі показники очікування шансів атрофічних змін мозку, але на тлі дуже великих довірчих інтервалів, при наявності: ЛА (сукупний облік від 1 до 3 балів за Fazekas scale) (OR 121,93; 95% CI 52,48–283,33) ($p < 0,00001$), НІМ (OR 97,68; 95% CI 37,17–256,67) ($p < 0,00001$), цМКВ (OR 13,62; 95% CI 4,13–44,89) ($p < 0,00001$) (табл. 1). У підсумку тільки 3 з 4 маркерів збільшували відносний ризик ЦА: ЛА — у 11,65 раза (95% CI 6,21–21,85), НІМ — у 4,14 (95% CI 3,11–5,52) та цМКВ — у 1,76 (95% CI 1,54–2,01) (табл. 1).

Для з'ясування можливостей впливу на розвиток ЦА прогресування рПВП та ЛА було застосовано дизайн 2 — деталізовану версію дизайну 1. За умовами нового дизайну 2 облік рПВП та ЛА проводився відповідно до вимог оцінювання тяжкості ХМС мозку [5, 11], тобто окремо аналізували зв'язок ЦА з випадками рПВП (2–4) (2–4 бали за Semi quantitative scale) та ЛА (2–3) (2–3 бали за Fazekas scale), кожний з яких оці-

нювався у 1 бал за шкалою тяжкості ХМС мозку, а окремо з випадками рПВП (1) та ЛА (1), які не збільшували тяжкість хвороби. У результаті подібної зміни дизайну обліку виявилось, що наявність зв'язку ЦА з рПВП залежала від прогресування останнього: випадки рПВП у 1 бал за Semi quantitative scale не були пов'язаними з ЦА, але рПВП у 2–4 бали за Semi quantitative scale у 2,12 раза (95% CI 1,82–2,49) збільшували відносний ризик атрофічних змін. У той же час ЦА була асоційованою з ЛА незалежно від бала за Fazekas scale, хоча сила цього зв'язку була у рази меншою, ніж при сукупній оцінці ЛА (табл. 1), а відносний ризик атрофічних змін мозку становив лише 1,66 (95% CI 1,43–1,94) при наявності ЛА (1) та 2,43 (95% CI 2,02–2,91) у випадках ЛА (2–3). Таким чином, усі маркери ХМС мозку мають тісний зв'язок з ЦА, винятком є лише легкі форми рПВП. У підсумку, за даними аналізу, дизайн (1 або 2) якого передбачав оцінку значущості для ЦА лише якості окремого маркера ХМС мозку, було показано, що ЦА є опосередковано асоційованою з ХМС мозку, оскільки саме маркери останньої виявилися чинниками ризику атрофічних змін мозку.

Визначення внеску тяжкості ХМС мозку у розвиток ЦА за дизайном 3 з урахуванням виключно кількості маркерів хвороби продемонструвало, що пацієнти з різним балом за шкалою тяжкості ХМС мозку, тобто з різною кількістю маркерів [4, 5, 11], відрізнялися за поширеністю ЦА: при 0 балів цей показник становив 1,87 %; при 1 балі — 76 % ($p < 0,0001$); при 2 балах — 98,5 %; у хворих з 3–4 балами за ХМС мозку ЦА спостерігалася у 100 % випадків ($p < 0,001$). Очікування шансів для ЦА при тяжкості хвороби у 1 бал становило 2,57 (95% CI 1,41–4,69); при 2 балах — 66,08 (95% CI 9,02–483,93), а тяжкість у 3–4 бали була асоційована з ЦА. Відносний ризик наявності ЦА: при 1 балі цей ризик збільшувався в 1,38 (95% CI 1,16–1,64); при 2 балах — в 1,99 (95% CI 1,74–2,26); при 3 балах — в 1,87 (95% CI 1,67–2,10); при 4 балах — в 1,75 (95% CI 1,58–1,93). Таким чином, за результатами аналізу зв'язку ЦА з тяжкістю ХМС мозку за дизайном 3 чинником ризику ЦА є наявність

Таблиця 1. Зв'язок окремих маркерів ХМС мозку з ЦА незалежно від тяжкості хвороби

Маркери	OR (95% CI)	p	RR (95% CI)
рПВП (1–4)	0,36 (0,12–1,09)	0,001	0,73 (0,58–0,93)
рПВП (1)	0,06 (0,03–0,12)	< 0,00001	0,44 (0,37–0,53)
рПВП (2–4)	22,36 (8,73–57,25)	< 0,00001	2,12 (1,82–2,49)
ЛА (1–3)	121,93 (52,48–283,33)	< 0,00001	11,65 (6,21–21,85)
ЛА (1)	5,65 (2,84–11,24)	< 0,00001	1,66 (1,43–1,94)
ЛА (2–3)	28,60 (11,97–68,36)	< 0,00001	2,43 (2,02–2,91)
НІМ	97,68 (37,17–256,67)	< 0,00001	4,14 (3,11–5,52)
цМКВ	13,62 (4,13–44,89)	< 0,00001	1,76 (1,54–2,01)

Примітки: рПВП (1–4) — розширення периваскулярних просторів у 1–4 бали, (1) — у 1 бал та (2–4) — у 2–4 бали за Semi quantitative scale; ЛА — лейкоареоз (1–3) — у 1–3 бали, (1) — у 1 бал та (2–3) — у 2–3 бали за Fazekas scale; НІМ — «німі» інфаркти мозку; цМКВ — церебральні мікрокрововиливи; OR — очікування шансів; CI — довірчий інтервал; p — рівень вірогідності; RR — відносний ризик.

одночасно двох та більше маркерів хвороби незалежно від їх якості та комбінації.

Кожний з трьох застосованих дизайнів оцінки ризику розвитку ЦА при ХМС мозку за маркерами цієї хвороби, маючи на меті висвітлення лише одного питання (зв'язок ЦА з певним типом маркера), завжди відокремлював комбінаційні, а також кількісні або якісні характеристики маркерів хвороби, викривлюючи таким чином дійсність. Найбільш адекватним методом визначення реального впливу на розвиток ЦА одночасно кількості, якості та комбінації 4 маркерів ХМС мозку може бути використання логіт-моделі. Результатом логістичної регресії даних когорти з 308 пацієнтів з ХМС мозку стала логіт-модель (А) для ЦА з наступним рівнянням:

$$Z_i = -4,90 + 0,33x_1 + 5,18x_2 + 4,60x_3 + 2,85x_4, \quad (A)$$

де $\beta_0 = -4,90$ — вільний член (інтерцепт), x_n — бінарний показник наявності маркера ХМС ($x_n = 0$ або $x_n = 1$); x_1 — рПВП; x_2 — ЛА; x_3 — НІМ; x_4 — цМКВ. При точці відсічення 0,5 показник прогностичної цінності логіт-моделі (В) становив 99,33 %, чутливості — 90,09 %, специфічності — 97,17 % (рис. 2), а рівень значущості за тестом Хосмера — Лемешева 15,93 підтвердив високу відповідність розробленої моделі реальним даним.

Згідно з розробленою логіт-моделлю (А) при окремому розвитку ЛА має дуже низьку прогностичну силу відносно атрофічних змін мозку (57 %), НІМ є випадковим класифікатором, а наявність у пацієнта виключно рПВП або цМКВ не може бути предиктором ЦА при ХМС мозку (рис. 3). У той же час поєднання ЛА з будь-яким іншим маркером,

як і комбінація НІМ з цМКВ, підвищують імовірність наявності ЦА від 93 до 99 % (рис. 3).

Випадки, коли облік рПВП та ЛА проводиться з оцінюванням їх прогресування, потребують розширеної логіт-моделі (В) для ЦА при ХМС мозку, рівняння якої, відповідно, має інший вигляд через збільшення кількості показників, значення інтерцепту та коефіцієнтів:

$$Z_i = -5,22 + (-0,26)x_1 + 3,06x_2 + 3,48x_3 + 4,83x_4 + 5,60x_5 + 2,60x_6, \quad (B)$$

де $\beta_0 = -5,22$ — вільний член (інтерцепт), x_n — бінарний показник наявності маркера ХМС ($x_n = 0$ або

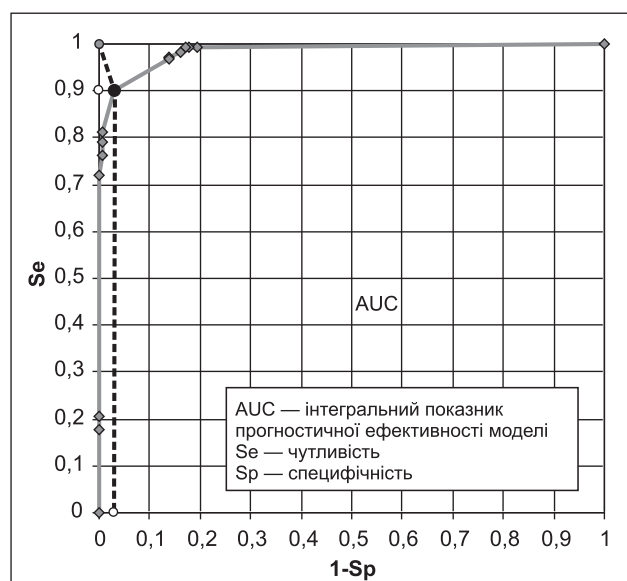


Рисунок 2. ROC-крива логіт-моделі (А)

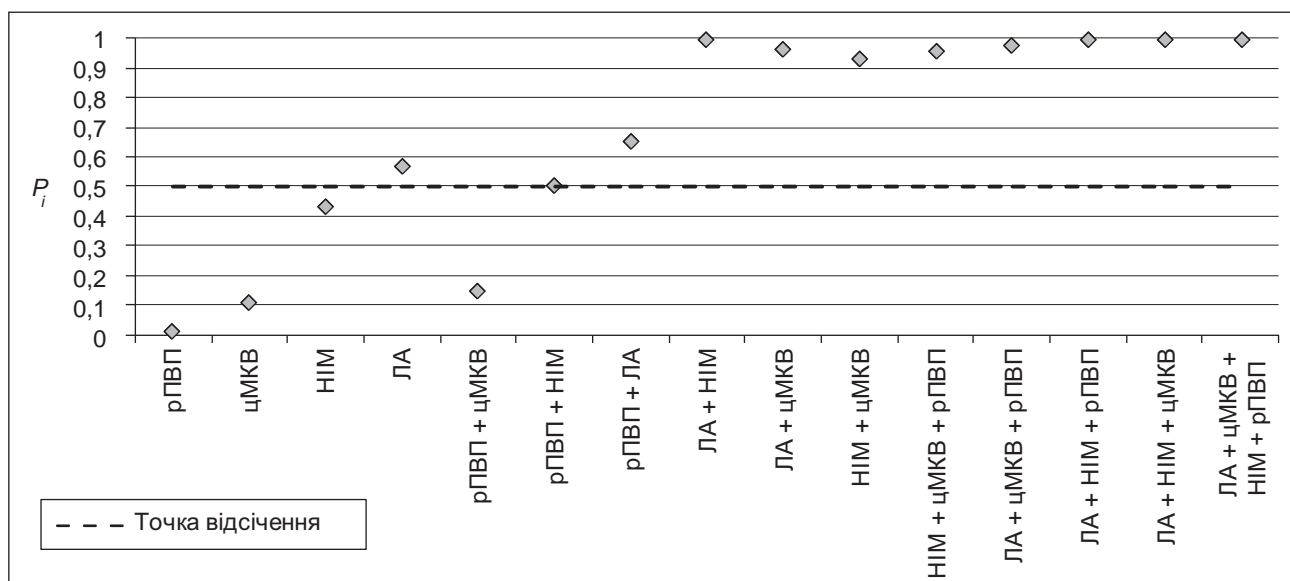


Рисунок 3. Імовірність ЦА при різній кількості, якості та комбінації маркерів ХМС мозку за логіт-моделлю (А)

Примітки: P_i — імовірність ЦА для i -го пацієнта; рПВП — розширення периваскулярних просторів; ЛА — лейкоареоз; НІМ — «німі» інфаркти мозку; цМКВ — церебральні мікрокрововиливи.

$x_n = 1$); x_1 — рПВП (1); x_2 — рПВП (2–4); x_3 — ЛА (1); x_4 — ЛА (2–3); x_5 — НІМ; x_6 — цМКВ. При точці відсічення 0,5 показник прогностичної цінності даної логіт-моделі становив 99,20 %, чутливості — 97,84 %, специфічності — 92,68 % (рис. 4), високу відповідність реальним даним та вірогідність даної розширеної версії моделі підтвердив рівень значущості за тестом Хосмера — Лемешева (32,56).

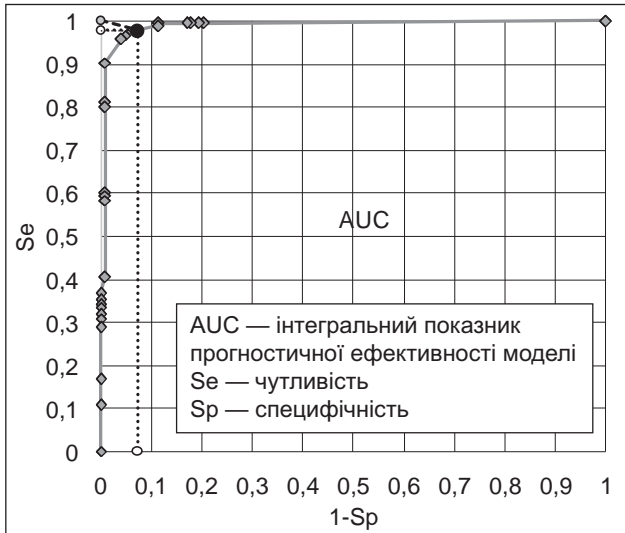


Рисунок 4. ROC-крива логіт-моделі (В)

Згідно з розширеною версією логіт-моделі (В), у пацієнтів з ХМС мозку при наявності одного маркера незначна ймовірність ЦА існує лише у випадку, якщо цим маркером є НІМ ($P_i = 0,59$) (рис. 4). Окремий розвиток трьох інших маркерів ХМС мозку не може бути предиктором ЦА при ХМС мозку (рис. 5). У той же час поєднання рПВП (2–4) з ЛА (1–3) або ЛА (1–3) з НІМ підвищують ймовірність наявності ЦА від 79 до 99 % (рис. 5). Тобто при ХМС мозку визначення ймовірності ЦА шляхом визначення зв'язку лише з окремими маркерами (дизайн 1, 2) або за їх кількістю (дизайн 3) не відбиває реальної картини, оскільки відмінну предикторну ефективність мають не окремі маркери ХМС мозку, а одночасна наявність як мінімум двох маркерів, одним з яких має бути рПВП (2–4) або поєднання НІМ та ЛА (1–3). Оцінка середньозваженої ймовірності морфоструктурних змін мозку у дослідженій когорті пацієнтів з ХМС мозку підтвердила асоційованість ЦА з 3- і 4-бальною тяжкістю хвороби.

Обговорення

Під час ретроспективного когортного дослідження 308 пацієнтів з ХМС мозку одночасне використання декількох запропонованих різними авторами дизайнів оцінки зв'язку ЦА з ХМС мозку за допомогою маркерів хвороби [5–8] виявило слабкі місця цих підходів. За даними аналізу зв'язку ЦА з якістю маркерів

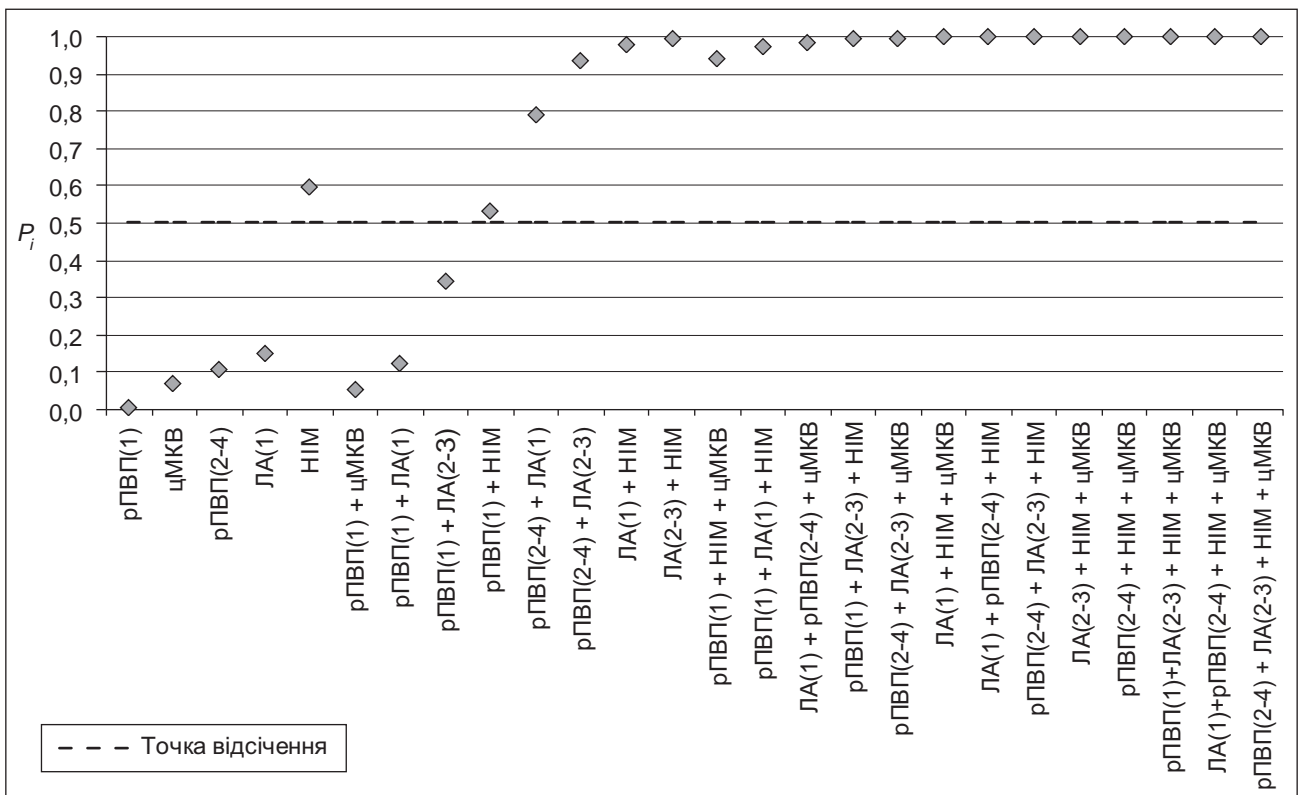


Рисунок 5. Імовірність ЦА при різній кількості/якості, рівні прогресування рПВП і ЛА та комбінації маркерів ХМС мозку за логіт-моделлю (В)

Примітки: P_i — імовірність ЦА для i -го пацієнта; рПВП — розширення периваскулярних просторів; ЛА — лейкоареоз; НІМ — «німі» інфаркти мозку; цМКВ — церебральні мікрокрововиливи.

ХМС мозку (дизайн 1, 2), будь-який з маркерів у разі збільшує відносний ризик атрофічних змін мозку. Але оцінка впливу тяжкості хвороби на ЦА (дизайн 3) продемонструвала, що лише наявність одночасно двох маркерів ХМС мозку будь-якої якості збільшує ризик ЦА. Вирішенням проблеми розбіжностей результатів при різних дизайнах аналізу ймовірності атрофічних змін при ХМС мозку, на нашу думку, може бути розроблена нами логіт-модель (А), яка, враховуючи більшість параметрів маркерів хвороби, дозволяє отримати чіткі відповіді стосовно зв'язку ЦА з ХМС мозку. У певних випадках, коли існує потреба у визначенні впливу прогресування рПВП та ЛА на ймовірність ЦА, може бути використано розширену версію логіт-моделі (В). Кількість пацієнтів із ХМС мозку (60 %), у яких було виявлено МРТ-ознаки ЦА, не дає можливості підтвердити думку деяких дослідників [5], що ЦА є чинником ризику цієї хвороби. Більше того, характер поширеності ЦА при ХМС мозку та її зв'язок з маркерами цієї хвороби свідчать про те, що ЦА є опосередковано асоційованою з ХМС мозку і через те не може бути незалежним маркером цієї хвороби, як вважають деякі автори [8]. На відміну від одних дослідників [6, 7] та відповідно до даних інших [5] нами було показано, що ЦА не є пов'язаною з балом тяжкості ХМС мозку, оскільки через практично 100% ймовірність ЦА як при 3-бальній, так і 4-бальній тяжкості ХМС мозку атрофічні зміни мозку не можуть розглядатися як маркери певної тяжкості хвороби. Встановлена нами відсутність при ХМС мозку вікових розбіжностей між пацієнтами з ЦА та без неї дозволила виключити старіння зі списку чинників ризику ЦА у пацієнтів з ХМС мозку, що підтверджує думку інших дослідників про відмінність ЦА при цієї хвороби від вікових змін [6, 7]. У той же час було з'ясовано, що стать пацієнтів при ХМС мозку є ймовірним фактором ризику ЦА ($p = 0,00001$).

Висновки

Ретроспективне когортне дослідження поширеності церебральної атрофії, її зв'язків з окремими маркерами та тяжкістю хвороби малих судин мозку за даними обстеження 308 пацієнтів похилого віку з цією хворобою продемонструвало:

1. Поширеність церебральної атрофії серед пацієнтів з хворобою малих судин мозку становила 60 %, при цьому виявлені атрофічні зміни мозку не були пов'язаними зі старінням.

2. Чоловіча стать при хворобі малих судин мозку є ймовірним чинником ризику ЦА ($p = 0,00001$).

3. Церебральна атрофія є опосередковано асоційованою з хворобою малих судин мозку, через що вона не може розглядатися як чинник, предиктор або маркер цієї хвороби.

4. Церебральна атрофія мозку при хворобі малих судин мозку найтісніше пов'язана: за якістю маркерів — з лейкоареозом, «німі» інфаркти мозку посідають друге місце; за кількістю маркерів — з комбінацією будь-яких 3 або 4 маркерів.

5. При хворобі малих судин мозку найбільш адекватним методом оцінки ймовірності церебральної атрофії за маркерами хвороби є логіт-модель (А) з відповідним рівнянням:

$$Z_i = -4,90 + 0,33(pПВП + 5,18(ЛА) + 4,60(НІМ) + 2,85(цМКВ)).$$

6. При необхідності уточнення впливу рівня прогресування лейкоареозу та розширення перивентрикулярних просторів на ймовірність атрофічних змін у мозку може використовуватися розширена версія логіт-моделі (В):

$$Z_i = -5,22 + (-0,26)(pПВП (1)) + 3,06(pПВП (2)) + 3,48(ЛА (1)) + 4,83(ЛА (2-3)) + 5,60(НІМ) + 2,60(цМКВ).$$

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Wardlaw J. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / J. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet Neurol.* — 2013. — V. 12. — P. 483-497.
2. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline / L. Østergaard, T.S. Engedal, F. Moreton et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2016. — V. 36, № 2. — P. 302-325.
3. Capillary dysfunction: its detection and causative role in dementias and stroke / L. Østergaard, S.N. Jespersen, T.S. Engedal et al. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2015. — V. 15, № 6. — P. 37.
4. Rationale, design and methodology of the image analysis protocol for studies of patients with cerebral small vessel disease and mild stroke / M. del C. Valdés Hernández, P.A. Armitage, M.J. Thrippleton et al. // *Brain Behav.* — 2015. — V. 5, № 12. — e00415.
5. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden / J. Staals, S.D. Makin, F.N. Doubal et al. // *Neurology.* — 2014. — V. 83, № 14. — P. 1228-1234.
6. Characterising the grey matter correlates of leukoaraiosis in cerebral small vessel disease / C. Lambert, J. Sam Narean, P. Benjamin et al. // *Neuroimage Clin.* — 2015. — V. 9. — P. 194-205.
7. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J.M. Wardlaw, E.E. Smith, G.J. Biessels et al. // *Lancet Neurol.* — 2013. — V. 12. — P. 822-838.
8. Structural network connectivity and cognition in cerebral small vessel disease / A.M. Tuladhar, E. van Dijk, M.P. Zwiers et al. // *Hum. Brain Mapp.* — 2016. — V. 37, № 1. — P. 300-310.
9. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease / F.N. Doubal, A.M. MacLulich, K.J. Ferguson et al. // *Stroke.* — 2010. — V. 41. — P. 450-454.
10. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas, J.B. Chawluk, A. Alavi et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1987. — V. 149. — P. 351-356.
11. Progression of MRI markers in cerebral small vessel disease: sample size considerations for clinical trials / P. Benjamin, E. Zeestraten, C. Lambert et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2016. — V. 36, № 1. — P. 228-240.
12. Zweig M.H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M.H. Zweig, G. Campbell // *Clinical Chemistry.* — 1993. — V. 39, № 4. — P. 561-577.

Отримано 13.10.2016 ■

Мищенко Т.С., Никишкова И.Н., Мищенко В.Н., Кутиков Д.А.

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков, Украина

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ АТРОФИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ МАЛЫХ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Резюме. Статья посвящена исследованию вероятности развития церебральной атрофии (ЦА) по МРТ-маркерам болезни малых сосудов (БМС) мозга. В ходе ретроспективного когортного исследования данных 308 пациентов в возрасте от 50 до 85 лет с БМС мозга признаки ЦА были выявлены у 60 % больных, с преобладанием среди мужчин ($p = 0,00001$), при этом ЦА не была связана с возрастом пациентов, но была опосредованно ассоциирована с ХМС мозга. По качеству маркеров ХМС мозга ЦА наиболее тесно была связана с лейкоареозом ($p < 0,0001$), а по количеству — с ком-

бинацией любых 3 или 4 маркеров ($p < 0,0001$). Определение эффективности разных подходов в прогнозе риска развития ЦА по маркерам болезни путем сравнительного анализа 4 разных дизайнов показало, что использование разработанной нами логит-модели с чувствительностью 90,09 % и специфичностью 97,17 % является наиболее адекватным способом установления вероятности церебральных атрофических изменений при БМС мозга.

Ключевые слова: болезнь малых сосудов мозга; церебральная атрофия; маркеры

T.S. Mishchenko, I.M. Nikishkova, V.M. Mishchenko, D.O. Kutikov

State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

CEREBRAL ATROPHY IN CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE

Abstract. The article deals with investigation of probability of cerebral atrophy (CA) formation according to magnetic resonance markers of cerebral small vessel disease (SVD). During the retrospective cohort study of the data from 308 patients aged 50 to 85 years old with cerebral SVD, CA signs were defined in 60 % of patients, with predominance among males ($p = 0.00001$). Along with that, CA was not associated with the patients' age, but it was indirectly associated with cerebral SVD. As for quality of cerebral SVD markers, CA had the closest association

with leukoareosis ($p < 0.0001$), whereas as regards quantity — with combination of any 3 of 4 markers ($p < 0.0001$). The determination of the efficacy of various approaches for predicting the risk of CA by disease markers through a comparative analysis of 4 different designs showed that the use of logit model, we have developed, with a sensitivity of 90.09 % and a specificity of 97.17 % is the most appropriate way of establishing the likelihood of atrophic changes in cerebral SVD.

Keywords: cerebral small vessel disease; cerebral atrophy; markers