

Научная статья

УДК 616-009.86

DOI: 10.17816/pmj41315-27

КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИНДИКАТОРЫ ВЕРОЯТНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АМИЛОИДНОЙ АНГИОПАТИИ КАК ПРИЧИНЫ НЕТРАВМАТИЧЕСКИХ ЛОБАРНЫХ ГЕМАТОМ

О.А. Новосадова^{1}, В.Н. Григорьева¹, П.А. Астанин², М.А. Лесников¹, А.С. Самодуров¹*

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород,

²Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация

CLINICAL AND NON-HEMORRHAGIC NEUROIMAGING INDICATORS OF PROBABLE CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY AS A CAUSE OF NON-TRAUMATIC LOBAR HEMATOMAS

O.A. Novosadova^{1}, V.N. Grigoryeva¹, P.A. Astanin², M.A. Lesnikov¹, A.S. Samodurov¹*

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Цель. Выявление клинических и негеморрагических нейровизуализационных индикаторов вероятной церебральной амилоидной ангиопатии у пациентов с острыми нетравматическими лобарными гематомами. Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) – микроангиопатия, поражающая лептотеннигиальные и кортикальные сосуды головного мозга вследствие отложения в них патологического

© Новосадова О.А., Григорьева В.Н., Астанин П.А., Лесников М.А., Самодуров А.С., 2024

тел. +7 920 020 76 63

e-mail: novosadova_o_a@mail.ru

[Новосадова О.А. (*контактное лицо) – ассистент кафедры нервных болезней, ORCID: 0000-0002-0749-3827; Григорьева В.Н. – заведующий кафедрой нервных болезней, доктор медицинских наук, ORCID: 0000-0002-6256-3429; Астанин П.А. – аспирант, ассистент кафедры медицинской кибернетики и информатики им. С.А. Гаспаряна, аналитик данных лаборатории семантического анализа медицинской информации Института цифровой трансформации медицины, ORCID: 0000-0002-1854-8686; Лесников М.А. – студент V курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-1495-3174; Самодуров А.С. – студент V курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5227-2989].

© Novosadova O.A., Grigoryeva V.N., Astanin P.A., Lesnikov M.A., Samodurov A.S., 2024

tel. +7 920 020 76 63

e-mail: novosadova_o_a@mail.ru

[Novosadova O.A. (*contact person) – Assistant of the Department of Nervous Diseases, ORCID: 0000-0002-0749-3827; Grigoryeva V.N. – DSc (Medicine), Head of the Department of Nervous Diseases, ORCID: 0000-0002-6256-3429; Astanin P.A. – Postgraduate Student, Assistant of the Department of Medical Cybernetics and Informatics named after. S.A. Gasparyan, Data Analyst of Laboratory of Semantic Analysis of Medical Information of the Institute of Digital Medicine Transformation Institute, ORCID: 0000-0002-1854-8686; Lesnikov M.A. – 5th-year student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0002-1495-3174; Samodurov A.S. – 5th-year student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0001-5227-2989].

β -амилоида. Наиболее частое клиническое проявление ЦАА – лобарные гематомы (ЛГ), т.е. спонтанные внутримозговые кровоизлияния, локализующиеся между корой головного мозга и базальными ганглиями. ЛГ также встречаются и при гипертензивной церебральной микроангиопатии (гЦМА) у больных артериальной гипертензией. Поскольку тактика ведения пациентов с ЦАА и гЦМА различается важно правильно определить генез ЛГ.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ клинико-нейровизуализационных характеристик острых нетравматических ЛГ у 32 человек с вероятной ЦАА и гЦМА. Наряду с неврологическим осмотром и нейровизуализацией всем пациентам проводилось исследование с применением шкалы МоСА и теста сложной фигуры Бенсона для выявления зрительно-пространственных нарушений. Диагностика вероятной ЦАА осуществлялась в соответствии с обновленными Бостонскими критериями 2010 г., диагностика гЦМА основывалась на клинико-анамнестических данных и результатах нейровизуализации.

Результаты. Вероятная ЦАА была диагностирована у 16 больных, и во всех случаях сочеталась с гЦМА (1-я подгруппа). Изолированная гЦМА как причина ЛГ также отмечалась у 16 больных (2-я подгруппа). Больные 1-й подгруппы статистически значимо чаще имели клинически выраженные зрительные нарушения, хуже выполняли субтест МоСА и тест сложной фигуры Бенсона, общая оценка когнитивных функций по МоСА была ниже, чем во 2-й подгруппе. По данным нейровизуализации в 1-й подгруппе пациентов чаще обнаруживалось расширение периваскулярных пространств в полуовальном центре и нулевое или отрицательное значение фронтоокципитального градиента. Применение метода логистической регрессии позволило интегрировать потенциальные индикаторы ЦАА и создать прогностическую модель для выявления этой патологии у пациентов с ЛГ.

Выводы. Клинически выраженные нарушения первичных и высших зрительных функций, отрицательный фронтоокципитальный градиент и расширение периваскулярных пространств в полуовальных центрах могут служить индикаторами наличия вероятной ЦАА у больных с острой ЛГ. Таким пациентам при поступлении в сосудистый центр в протокол нейровизуализационного обследования целесообразно включать железочувствительные импульсные последовательности для верификации диагноза ЦАА.

Ключевые слова. Церебральная амилоидная ангиопатия, лобарная гематома, внутримозговое кровоизлияние, гипертензивная микроангиопатия, периваскулярные пространства, фронтоокципитальный градиент.

Objective. To identify clinical and non-hemorrhagic neuroimaging indicators of probable CAA in patients with acute non-traumatic lobar hematomas. Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a microangiopathy affecting the leptomeningial and cortical vessels of the brain due to the deposition of pathological β -amyloid in them. The most common clinical manifestation of CAA is lobar hematomas (LH) – spontaneous intracerebral hemorrhages localized between the cerebral cortex and basal ganglia. LH can also occur in hypertensive cerebral microangiopathy (hCMA) in patients with arterial hypertension. Since the tactics of managing patients with CAA and hCMA differ, it is important to determine the genesis of LH correctly.

Materials and methods. A comparative analysis of clinical and neuroimaging characteristics of acute non-traumatic hypertension in 32 patients with probable CAA and hCMA was carried out. Along with neurological examination and neuroimaging, all patients underwent a study using the Montreal Cognitive Assessment Scale and the Benson Complex Figure Test to reveal visuospatial impairments. The diagnosis of probable CAA was carried out in accordance with the updated Boston criteria of 2010, the diagnosis of hCMA was based on clinical data, anamnesis and results of neuroimaging of the brain.

Results. Probable CAA was diagnosed in 16 patients, and in all these cases it was combined with hCMA (1st subgroup). Isolated hCMA as a cause of LH was also observed in 16 patients (2nd subgroup). Patients of subgroup 1 were statistically significantly more likely to have clinically pronounced visual impairments, performed the MoCA subtest and the Benson Complex Figure Test worse, and the overall assessment of their cognitive functions according to Mo SA was lower than in patients of subgroup 2. According to neuroimaging data, in the 1st subgroup of patients, an expansion of perivascular spaces in the semi-oval center and a zero or negative value of the front-occipital gradient were more often detected. The application of the logistic regression method made it possible to integrate potential CAA indicators and create a prognostic model for revealing this pathology in patients with hypertension.

Conclusions. Clinically pronounced disorders of primary and higher visual functions, a negative front-occipital gradient and expansion of perivascular spaces in the semi-oval centers can serve as indicators of probable CAA in patients with acute lobar hematoma. On admission of such patients to the vascular center, it is advisable to include iron-sensitive pulse sequences in the neuroimaging screening protocol to verify the diagnosis of CAA.

Keywords. Cerebral amyloid angiopathy, lobar hematoma, intracerebral hemorrhage, hypertensive microangiopathy, perivascular spaces, front-occipital gradient.

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагический инсульт составляет 10–15 % от всех видов нарушения мозгового кровообращения, и в его структуре основное место занимают внутримозговые кровоизлияния. Медико-социальное значение внутримозговых кровоизлияний (нетравматических внутримозговых гематом) определяется тем, что летальность от них достигает 50 % и выше, а инвалидность выживших больных составляет свыше 3,0 на 1000 населения [1].

Самой частой причиной внутримозговых кровоизлияний (до 35 %) служит артериальная гипертензия и сопряженная с ней гипертензивная церебральная микроангиопатия (гЦМА). Эту патологию важно дифференцировать с церебральной амилоидной ангиопатией (ЦАА) как более редкой, но возможной (до 20 %) причиной внутримозговых гематом у лиц старшего возраста [2].

Важность диагностики ЦАА как причины внутримозговых гематом определяется особенностями тактики ведения больных и прогноза заболевания. В частности, при ЦАА риск повторного внутримозгового кровоизлияния гораздо выше, а гипотензивная терапия не столь эффективна для его предупреждения, чем при гЦМА [3]. Кроме того, у больных с ЦАА есть ограничения в применении антитромботической терапии и статинов для профилактики ишемического инсульта, риск которого также имеется как при ЦАА, так и при гЦМА [4; 5].

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) представляет собой патологию сосудов головного мозга, характеризующуюся

отложением бета-амилоида в стенках артерий среднего и мелкого калибра (до 2 мм в диаметре), артериолах и капиллярах коры головного мозга, лептоменингеальных и некоторых других сосудах, реже – венулах [6]. ЦАА служит одной из распространенных причин инсультов головного мозга [7]. Поскольку при ЦАА в основном поражаются кортикальные и лептоменингеальные сосуды, то наиболее частыми проявлениями ЦАА являются множественные поверхностные микрокровоизлияния и лобарные (т.е. локализующиеся в кортикальной или субкортикальной областях головного мозга) внутримозговые гематомы [8].

Диагноз ЦАА устанавливается на основании Модифицированных Бостонских критериев 2010 г., включающих возраст пациентов старше 55 лет, результаты клинического осмотра, лабораторных данных и данных нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга) [9]. К нейровизуализационным индикаторам ЦАА в соответствии с ныне действующими Модифицированными Бостонскими критериями относят лишь геморрагические маркеры, а именно – одиночные или множественные ЛГ, множественные корково-субкортикальные микрокровоизлияния, фокальный или диссеминированный кортикальный поверхностный сидероз (КПС).

Выявление у больного ЛГ по данным КТ или МРТ повышает вероятность ЦАА, однако в случае отсутствия сведений о корковых микрокровоизлияниях этого недостаточно для диагностики ЦАА [10]. В то же время распознавание мелких кортикальных кровоизлияний и КПС требует применения дополни-

тельных импульсных последовательностей МРТ, которые в большинстве сосудистых центров не используются при первичном обследовании пациентов с инсультами. Все вышесказанное определяет важность поиска таких признаков, выявление которых указывало бы на необходимость дополнительного включения в нейровизуализационное обследование больных с ЛГ импульсных последовательностей, чувствительных к микрокровоизлияниям и продуктам их трансформации (SWI, SWAN или T2*GRE) [11].

Поскольку для ЦАА характерны ЛГ, чаще локализующиеся в задних отделах головного мозга, то соответствующими «индикаторными» клиническими признаками высокой вероятности ЦАА могут служить остро возникающие зрительные и зрительно-пространственные нарушения. В качестве негеморрагических нейровизуализационных биомаркеров высокой вероятности ЦАА уместно обсуждать расширение периваскулярных пространств (ПВП) в полуовальном центре, а также преобладание гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) в задних отделах головного мозга, свидетельством которого является отрицательный фронтально-окципитальный градиент (ФОГ). В то же время информативность перечисленных признаков для дифференциации ЦАА и гЦМА как причин ЛГ не изучена [12].

Цель исследования – установление клинических и негеморрагических нейровизуализационных индикаторов вероятной церебральной амилоидной ангиопатии у пациентов с острыми нетравматическими лобарными гематомами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдались 32 пациента с ЛГ, находившиеся на обследовании и лечении в Нижегородском региональном сосудистом цен-

тре с диагнозом острого геморрагического инсульта. Диагноз «вероятная ЦАА» устанавливался в соответствии с Модифицированными Бостонскими критериями 2010 г. при наличии следующих признаков: возраст старше 55 лет; наличие множественных геморрагических церебральных повреждений; ограниченная локализация геморрагий в кортикальных и субкортикальных (лобарных) регионах мозга; отсутствие иных причин кровоизлияний (артериовенозная мальформация, черепно-мозговая травма, опухоль мозга, васкулиты, гипокоагуляция и др.) [9].

Диагноз гЦМА устанавливался при наличии в анамнезе верифицированной артериальной гипертензии, клинических и нейровизуализационных признаков церебральной микроангиопатии и установления причинно-следственной взаимосвязи между ними, при отсутствии соответствия проявлений заболевания Бостонским критериям ЦАА [9].

Всем больным проводился неврологический осмотр, нейропсихологическое и нейровизуализационное обследования. Неврологический осмотр дополнялся количественной оценкой нарушений по шкале NIHSS. По данным сбора жалоб, анализа анамнестических сведений и неврологического у каждого пациента учитывалось наличие двигательных нарушений (парезы), соматических чувствительных нарушений (гипестезия), координаторных расстройств и дисфункции черепных нервов. Особое внимание при осмотре и нейропсихологическом обследовании уделялось выявлению потенциальных клинических индикаторов вероятной ЦАА, таких как зрительные нарушения разного уровня (гемианопсия, центральные метаморфопсии, зрительные агнозии, зрительно-пространственные расстройства) [13].

Для количественной оценки зрительно-пространственного праксиса и гнозиса применялось задание на копирование куба как компонент теста МоСА (0 баллов – нет на-

рушений копирования куба, 1 балл – есть нарушения копирования куба), а также тест сложной фигуры Бенсона [14]. Тест сложной фигуры Бенсона представляет собой упрощенную версию теста комплексной фигуры Рея – Остеррица для оценки зрительно-конструктивной и зрительной памяти. Пациенту предлагалось скопировать фигуру и затем через 10–15 мин воспроизвести ее по памяти [15]. Каждый элемент фигуры в этом тесте оценивается в 2 балла, если элемент нарисован точно и правильно расположен на фигуре (1 балл за точность, 1 балл за расположение). 1 балл, если элемент нарисован плохо, но расположен правильно или нарисован правильно, но не на своем месте, и 0 баллов, если элемент не нарисован и не расположен правильно. Бонусный балл дается, когда фигура хорошо нарисована (т.е. каждый элемент должен быть точно нарисован, все элементы должны быть правильно размещены, все элементы должны быть нарисованы в правильных пропорциях, все связи между элементами должны быть чистыми и не должно быть посторонних линий). Подсчитывается суммарная оценка, максимальное значение которой может составлять 17 баллов [15].

Для количественной интегральной оценки степени когнитивной дисфункции использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [16].

Нейровизуализационное исследование проводилось на томографе General Electric Signa Infinity HiSpeed Plus с магнитной индукцией 1,5 Тл. Протокол исследования включал импульсные последовательности T2, T1, FLAIR в трех плоскостях, импульсную последовательность T2*GRE для верификации зон отложения дериватов гемоглобина (в том числе в участках микрокровоизлияний).

С целью определения характера и локализации очага поражения головного мозга

всем пациентам проводилась КТ и МРТ головного мозга.

По данным нейровизуализации оценивали наличие ЛГ, микрокровоизлияний, КПС, ПВП, а также рассчитывали ФОГ, который позволяет оценить различную выраженность T2-гиперинтенсивностей белого вещества между лобной и затылочной долями.

Локализация внутримозговой гематомы (лобарная vs глубинная) определялась в соответствии с подходом G.J. Falcone и соавт. (2013). Лобарной (субкортикальной) гематомой считалось внутримозговое кровоизлияние, локализовавшееся в коре и ближайшей к ней подкорковой области, в то время как глубоким – кровоизлияние, затрагивавшее исключительно таламус, базальные ганглии, внутреннюю капсулу и глубокое перивентрикулярное белое вещество [10]. Наряду с этим локализация ЛГ условно была разделена на два варианта: 1-й – лобная, теменная и лобно-теменная локализация гематом; 2-й – височная, затылочная и височно-затылочная.

Церебральные поверхностные микрокровоизлияния и их число оценивались по аксиальным T2*-взвешенным изображениям. Число микрокровоизлияний считалось как небольшое (0–4), среднее (5–9) и большое (≥ 10). Таким же образом проводилась оценка глубоких (локализованных в глубоком белом веществе) микрокровоизлияний.

Кортикальный поверхностный сидероз (КПС) оценивался по результатам МРТ в режиме T2* (градиентное эхо) следующим образом: 0 баллов – нет КПС, 1 балл – фокальный, ограниченный поражением 1–2 борозд головного мозга, 2 балла – мультифокальный, с вовлечением 3 и более борозд головного мозга [17]. Выявление множественных микрокровоизлияний и КПС было необходимо для диагностики ЦАА в соответствии с критериями последней.

Наряду с этим анализировались те негеморрагические нейровизуализационные показатели, которые, хотя и не включены в современные Бостонские критерии диагностики ЦАА, но могут быть важны для дифференциации ее от гЦМА, а именно – ПВП и ФОГ.

Для определения ФОГ использовали изображения в режиме FLAIR в аксиальной плоскости. Вычисления осуществляли по методике Zhu с соавт. (2012) [18]. С этой целью суммировали оценки (каждая из которых по шкале Zhu могла составлять от 0 до 2 баллов) гиперинтенсивности перивентрикулярного, юкстакортикального и глубокого белого вещества сначала в лобной области, затем – в затылочной области, после чего находили разницу суммарных показателей в указанных областях. Суммарная оценка ФОГ может находиться в диапазоне от –6 до +6 баллов.

Периваскулярные пространства (ПВП) оценивались по методике F.N. Doubal и соавт. (2010) с уточнениями A. Charidimou и соавт. (2019) на аксиальных T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ), отдельно в базальных ганглиях и отдельно – в полуовальном центре каждого полушария. Наличие визуализируемых ПВП расценивалось как признак их расширения. Оценка осуществлялась по 4-балльной визуальной рейтинговой шкале следующим образом: 0 баллов – нет визуализируемых ПВП, 1 балл – ≤ 10 ПВП, 2 балла – 11–20, 3 балла – 21–40 и 4 балла – ≥ 40 визуализируемых ПВП [17]. Просматривались все релевантные срезы и оценивалось наличие ПВП на каждой стороне головного мозга, после чего выставлялась оценка, соответствующая стороне и срезу с наибольшим числом выявленных ПВП [19].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ SPSS 23. Оценка на нормальность распределения для количественных при-

знаков не проводилась по причине малого объема выборки и сформированных групп. В связи с этим в рамках описательной статистики для всех количественных и ранговых показателей рассчитывались медиана и межквартильный размах – $Me [Q_1; Q_3]$. Качественные (бинарные) признаки описывались путём вычисления долей (%) отдельных категорий больных в исследуемой выборке и в группах. Попарное сравнение групп по количественным и ранговым параметрам осуществлялось с применением критерия Манна – Уитни. Оценка различий по бинарным признакам производилась с применением анализа таблиц сопряженности. Значимость различий определяли с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера (при наличии значений в ячейках таблиц сопряженности менее 5). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,050$.

Для интегральной оценки прогностической способности выделенных предикторов ЦАА у больных с ЛГ создан бинарный классификатор, в основе которого лежит использование логистической регрессионной модели. Для обучения применялись специализированные библиотеки языка программирования Python (Pandas², Numpy [20], Scikit-Learn³), а также программный пакет AutoStatPack (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020663190).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные анамнеза и результатов кардиологического обследования указали на наличие гипертонической болезни III стадии у всех 32 обследованных. Признаки вероятной

² pandas-dev/pandas: Pandas, Zenodo, available at: <https://zenodo.org/records/10426137>

³ scikit-learn/scikit-learn: Scikit-learn 1.3.2, Zenodo, available at: <https://zenodo.org/records/10039710>

ЦАА, согласно модифицированным Бостонским критериям, имели 16 человек. У всех этих больных ЦАА сочеталась с гЦМА. Пациенты с ЛГ на фоне сочетания ЦАА и гЦМА составили 1-ю подгруппу больных (8 мужчин и 8 женщин, средний возраст 68,5 [67,0; 82,2] г.). Во 2-ю подгруппу вошли 16 человек с ЛГ на фоне изолированной гЦМА (9 мужчин и 7 женщин; медианный возраст 67,5 [63,0; 73,5] г.). Группы не имели статистически значимых различий по возрасту и полу, частоте встречаемости двигательных, координаторных и соматических чувствительных нарушений.

Пациенты с ЦАА статистически значимо чаще имели височную, затылочную височно-

затылочную локализацию ЛГ, чем больные с гЦМА (табл. 1). Этот факт представляется вполне закономерным, поскольку ранее уже было установлено, что для ЦАА более характерны внутримозговые кровоизлияния в затылочной и теменной долях [21]. Некоторые авторы связывают это с тем, что затылочные сосуды по каким-то причинам имеют более толстую стенку и поэтому могут вместить значительно большее количество амилоида, по сравнению с сосудами в других областях головного мозга [3; 8].

Наряду с этим у больных 1-й подгруппы, по сравнению с пациентами 2-й подгруппы, статистически значимо чаще выявлялись зрительные нарушения в виде гемианопсии,

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных

Показатель	Общая группа больных, $n = 32$	Подгруппа больных ЦАА (1), $n = 16$	Подгруппа больных гЦМА (2), $n = 16$	P
Возраст, лет, $Me [Q_1; Q_3]$	68,0 [63,2; 74,0]	68,5 [67,0; 82,2]	67,5 [63,0; 73,5]	0,450
Женщины, абс. (%)	15 (46,9)	8 (50,0)	7 (43,8)	1,000
Мужчины, абс. (%)	17 (53,1)	8 (50,0)	9 (56,2)	1,000
Локализация				
Лобная, теменная, лобно-теменная, абс. (%)	20 (62,5)	8 (50,0)	12 (75,0)	0,144
Височная, затылочная, височно-затылочная, абс. (%)	18 (56,3)	13 (81,3)	5 (31,3)	0,011
Клинически манифестные зрительные нарушения, абс. (%)	16 (50,0)	12 (75,0)	4 (25,0)	0,012
Нейропсихологические тесты				
Тест копирования куба; число больных с нарушениями (%)	19 (59,4)	14 (87,5)	5 (31,2)	0,003
Тест Бенсона, баллы: $Me [Q_1; Q_3]$	16 [14,0; 17,0]	14 [14,0; 15,8]	17 [16,0; 17,0]	< 0,001
Тест Бенсона через 10 мин, баллы: $Me [Q_1; Q_3]$	8,5 [7,25; 12,5]	8,0 [6,0; 8,0]	12,5 [10,0; 14,0]	< 0,001
МоСА, баллы: $Me [Q_1; Q_3]$	18,0 [12,0; 20,0]	12,0 [10,0; 18,0]	20,0 [18,0; 24,3]	< 0,001
Негеморрагические нейровизуализационные маркеры				
Расширенные периваскулярные пространства (ПВП) в полуовальном центре, абс. (%)	18 (56,3)	16 (100,0)	2 (12,5)	< 0,001
Фронтотемпоропаритетальный градиент (ФТГ) выше 0, абс. (%)	9 (28,1)	0 (0,0)	9 (56,3)	0,001

метаморфозий, зрительной агнозии, пространственной апраксии, а также имелись статистически значимые различия результатов выполнения заданий на копирование куба, копирования и рисование по памяти фигуры Бенсона и МоСА (см. табл. 1). Такая высокая частота нарушений первичных зрительных функций и зрительно-пространственных нарушений объясняется преимущественным поражением задних отделов головного мозга при ЦАА [22]. Наши данные подтверждают результаты исследования Yu. Su и соавт. (2021), обнаруживших, что клинически выявляемая зрительно-пространственная дисфункция может служить независимым маркером наличия ЦАА у недементных больных [22].

В 1-й подгруппе пациентов также чаще, чем во 2-й подгруппе, выявлялись множественные визуализируемые (т.е. расширенные) ПВП в полуовальном центре (см. табл. 1). В связи с этим следует отметить, что ряд авторов указывает на неспецифичность расширения ПВП, которое может отмечаться при старении и артериальной гипертензии, а не только при ЦАА [23]. Однако наши данные свидетельствуют о возможности использования этого показателя как нейровизуализационного индикатора ЦАА, что согласуется с мнением A. Charidimou и соавт. (2019), которые даже предлагают включить его в новую версию Бостонских критериев диагностики ЦАА.

Значения ФОГ в 1-й подгруппе варьировались от 0 до -4, а во 2-й – от 1 до 5 баллов.

Эти результаты противоречат данным C. Phuach и соавт. (2022), не обнаруживших превалирования гиперинтенсивности белого вещества в задних отделах головного мозга при ЦАА, но согласуются с мнением A. Charidimou и соавт. (2016), считающих отрицательные значения ФОГ типичными для ЦАА, при которой поражение белого вещества преобладает в затылочных областях голов-

ного мозга и в перивентрикулярном белом веществе около задних рогов боковых желудочков [24; 25]. Напротив, при гипертензивной микроангиопатии гиперинтенсивность белого вещества по данным нейровизуализации равномерно выражена во всей перивентрикулярной области [25].

На следующем этапе работы был осуществлен анализ прогностической ценности тех клинических и негеморрагических нейровизуализационных показателей, которые продемонстрировали статистически значимые межгрупповые различия и, следовательно, могли служить потенциальными индикаторами ЦАА у больных с ЛГ. Для этого вся группа пациентов была разделена на обучающую и тестовую выборки в соотношении 60/40 (19 и 13 человек соответственно). Доли лиц с ЦАА (код равен 1) в обучающей выборке составила 53 % против 46 % в тестовой. Структурные различия в указанных выборках по наличию ЦАА не были значимыми ($p = 0,570$). Построение прогностической модели осуществлялось с использованием данных из обучающей выборки. Оценка качества модели производилась на тестовой выборке. Полученное уравнение логистической регрессионной модели выглядит следующим образом

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

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

Решение о наличии ЦАА у пациента принималось при $P \geq 0,5$, а об отсутствии ЦАА – при $P < 0,5$. Точность модели составила 100 [84,3; 100] % для тестовой выборки, что свидетельствует об отличном качестве классификации. Однако следует понимать, что качество работы модели может снижаться в реальной клинической практике (в пределах

Т а б л и ц а 2

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

Код	Расшифровка и формат внесения данных	Тип признака
X ₁	Височно-затылочная локализация: да – 1, нет – 0	Бинарный
X ₂	Зрительные нарушения: да – 1, нет – 0	Бинарный
X ₃	Тест копирования куба: да – 1, нет – 0	Бинарный
X ₄	Тест Бенсона, баллы	Количественный
X ₅	МоСА, баллы	Количественный
X ₆	Фронттоокципитальный градиент.	Количественный
X ₇	Периваскулярные пространства, расширение – 1, нет расширения – 0	Бинарный

Т а б л и ц а 3

Метрики качества прогнозирования

№ п/п	Метрика, %	Значение метрики [95%-ный доверительный интервал]
1	Точность	100 [84,3; 100]
2	Чувствительность	100 [84,3; 100]
3	Специфичность	100 [84,3; 100]
4	ПЦПР	100 [84,3; 100]
5	ПЦОР	100 [84,3; 100]

доверительного интервала) при появлении неклассических случаев, которые могли не присутствовать в обучающей и тестовой выборках при разработке модели. Учитывая малый объем обучающей и тестовой выборки, требуется дополнительная оценка прогностической способности модели и коррекция значений метрик качества бинарной классификации при анализе расширенного массива данных.

Из данных табл. 3 следует, что полученная модель, включающая выбранные нами клинические и нейровизуализационные показатели, обеспечивает высокое качество персонифицированной диагностики вероятной ЦАА у пациента.

Выводы

Данные пациентов с лобарными гематомами при вероятной ЦАА отличались от таковых у больных с гипертензивной мик-

роангиопатией более частой встречаемостью нарушений первичных зрительных функций и зрительно-пространственных нарушений в клинической картине заболевания, а также более выраженным общим снижением когнитивных функций.

Лобарные гематомы, ассоциированные с ЦАА, по сравнению с гипертензивными лобарными гематомами, статистически значимо чаще имели височно-затылочную локализацию и чаще сочетались с расширением периваскулярных пространств в полуовальных центрах больших полушарий головного мозга и с отрицательным фронттоокципитальным градиентом гипертенсивности белого вещества.

Клинически выраженные нарушения первичных и высших зрительных функций, отрицательный фронттоокципитальный градиент и расширение периваскулярных пространств в полуовальных центрах могут служить индикаторами наличия вероятной ЦАА

у пациентов с острой лобарной гематомой. Интегральная логистическая регрессионная модель, включившая указанные показатели в качестве предикторов, обеспечила отличное качество прогнозирования ЦАА со 100 [84,3; 100] % точностью. Больным с высоким индексом подозрения на ЦАА по данным применения предложенной модели в протокол нейровизуализационного обследования при поступлении в сосудистый центр целесообразно включать дополнительно железочувствительные импульсные последовательно-сти для верификации соответствующего диагноза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Щукин И.А., Фидлер М.С., Кольцов И.А. Влияние объема кровоизлияния, перифокального отека и прорыва крови в желудочковую систему на функциональное восстановление по шкале Бартел у больных с геморрагическим инсультом полушарной локализации. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии 2019; (11): 3–10. DOI: 10.33920/med-01-1910-01 / Gusev E.I., Martynov M.Yu., Shchubukin I.A., Fidler M.S., Kol'cov I.A. The influence of the volume of hemorrhage, perifocal edema and blood breakthrough into the ventricular system on functional recovery according to the Barthel scale in patients with hemorrhagic stroke of hemispheric localization. *Bulletin of neurology, psychiatry and neurosurgery* 2019; (11): 3–10. DOI: 10.33920/med-01-1910-01 (in Russian).
2. Кулеш А.А. Современные подходы к диагностике при внутримозговом кровоизлиянии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2020; 12 (2): 4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-4-11 / Kulesh A.A. Modern approaches to diagnosis of intracere-
- bral hemorrhage. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2020; 12 (2): 4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-4-11 (in Russian).
3. Sharma R., Dearaugo S., Infeld B., O'Sullivan R., Gerraty R.P. Cerebral amyloid angiopathy: Review of clinico-radiological features and mimics. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2018; 62 (4): 451–463. DOI: 10.1111/1754-9485.12726
4. Weber S.A., Patel R.K., Lutsep H.L. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis and potential therapies. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2018; 18 (6): 503–513. DOI: 10.1080/14737175.2018.1480938
5. Cannistraro R.J., Meschia J.F. The Clinical Dilemma of Anticoagulation Use in Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy and Atrial Fibrillation. *Current cardiology reports* 2018; 20 (11): 106. DOI: 10.1007/s11886-018-1052-1
6. Кулеш А.А., Горст Н.Х., Кузина Е.В., Дробаха В.Е., Шестаков В.В., Каракулова Ю.В. Амилоидный ангиит и прогрессирующий корковый поверхностный сидероз как агрессивные фенотипы церебральной амилоидной ангиопатии: принципы рационального ведения пациентов. Российский неврологический журнал 2019; 24 (6): 29–38. DOI: 10.30629/2658-7947-2019-24-6-29-38 / Kulesh A.A., Gorst N.H., Kuzina E.V., Drobaba V.E., Shestakov V.V., Karakulova Yu.V. Amyloid angiitis and progressive cortical superficial siderosis as aggressive phenotypes of cerebral amyloid angiopathy: principles of rational management. *Russian Neurological Journal* 2019; 24 (6): 29–38. DOI: 10.30629/2658-7947-2019-24-6-29-38 (in Russian).
7. Chan E., Bonifacio G.B., Harrison C., Banerjee G., Best J.G., Sacks B., Harding N., Mas M.D.R.H., Jäger H.R., Cipolotti L., Werring D.J. Domain-specific neuropsychological investigation of CAA with and without intracerebral haemorrhage. *Journal of Neurology* 2023; 270 (12): 6124–6132. DOI: 10.1007/s00415-023-11977-8

8. Teo K.C., Fong S.M., Leung W.C., Leung I.Y., Wong Y.K., Choi O.M., Yam K., Lo R.C.N., Cheung R.T.F., Ho S.L., Tsang A.C.O., Leung G.K.K., Chan K.H., Lau K.K. Location-specific hematoma volume cutoff and clinical outcomes in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2023; 54 (6): 1548–1557. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.041246
9. Charidimou A, Boulouis G, Frosch M.P., Baron J.C., Pasi M., Albuchoer J.F., Banerjee G., Carmen Barbato, Bonneville F., Brandner S., Calviere L., Caparros F., Casolla B., Cordonnier C., Delisle M.B., Deramecourt V., Dichgans M., Gokcal E., Herms J., Hernandez-Guillamon M., Jäger H.R., Jaunmuktane Z., Linn J., Martinez-Ramirez S., Martinez-Sáez E., Mawrin C., Montaner J., Moulin S., Olivot J.M., Piazza F., Puy L., Raposo N., Rodrigues M.A., Roeber S., Romero J.R., Samarasekera N., Schneider J.A., Schreiber S., Schreiber F., Schwall C., Smith C., Szalardy L., Varlet P., Viguier A., Wardlaw J.M., Warren A., Wolkenweber F.A., Zedde M., Van Buchem M.A., Gurol M.E., Viswanathan A., Salman R.A.S., Smith E.E., Werring D.J. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *The Lancet Neurology* 2022; 21 (8): 714–725. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00208-3
10. Falcone G.J., Biffi A., Brouwers H.B., Anderson C.D., Battey T.W., Ayres A.M., Vashkevich A., Schwab K., Rost N.S., Goldstein J.N., Viswanathan A., Greenberg S.M., Rosand J. Predictors of hematoma volume in deep and lobar supratentorial intracerebral hemorrhage. *JAMA neurology* 2013; 70 (8): 988–994. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.98
11. Rob D., Boehme A., Young C., Roth W., Gutierrez J., Flaberty M., Rosand J., Testai F., Woo D., Elkind M.S. Hematoma expansion is more frequent in deep than lobar intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2020; 95 (24): e3386–e3393. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010990
12. Das A.S., Gurol M.E. Not all lobar hemorrhages are created equal. *Stroke* 2020; 51 (12): 3485–3486. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032404
13. Onomura H., Shimizu T., Kobayashi R., Suzuki J., Nakai N., Okuda S., Ito Y. Palynopsis as an initial symptom of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Eneurologicalsci* 2021; 25: 100375. DOI: 10.1016/j.ensci.2021.100375
14. Culbane J.E., Chan K.C., Teylan M.A., Chen Y.C., Mock C., Gauthreaux K., Kukull W.A. Factor consistency of neuropsychological test battery versions in the NACC Uniform Data Set. *Alzheimer disease and associated disorders* 2020; 34 (2): 175. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000376
15. Jiskoot L.C., Russell L.L., Peakman G., Convery R.S., Greaves C.V., Bocchetta M., Poos J.M., Seelaar H., Giannini L.A.A., Van Swieten J.C., Van Minkelen R., Pijnenburg Y.A.L., Rowe J.B., Borroni B., Galimberti D., Masellis M., Tartaglia C., Finger E., Butler C.R., Graff C., Laforce R., Sanchez-Valle R., De Mendonça A., Moreno F., Synofzik M., Vandenberghe R., Ducharme S., le Ber I., Levin J., Otto M., Pasquier F., Santana I., Cash D.M., Thomas D., Robrer J.D. The Benson Complex Figure Test detects deficits in visuoconstruction and visual memory in symptomatic familial frontotemporal dementia: A GENFI study. *Journal of the Neurological Sciences* 2023; 446: 120590. DOI: 10.1016/j.jns.2023.120590
16. Toups K., Hathaway A., Gordon D., Chung H., Raji C., Boyd A., Hill B.D., Hausman-Cohen S., Attarba M., Chwa W.J., Jarrett M., Bredesen D.E. Precision medicine approach to Alzheimer's disease: Successful pilot project. *Journal of Alzheimer's Disease* 2022; 1: 1–11. DOI: 10.3233/JAD-215707
17. Charidimou A., Frosch M.P., Salman R.A.S., Baron J., Cordonnier C., Hernandez-Guillamon M., Linn J., Raposo N., Rodrigues M., Romero J.R., Schneider J.A., Schreiber S., Smith E.E., van Buchem M.A., Viswanathan A., Wolkenweber F.A., Werring D.J., Steven M. Greenberg for the International CAA Association. Advancing diagnostic criteria for sporadic cere-

bral amyloid angiopathy: study protocol for a multicenter MRI-pathology validation of Boston criteria v2. 0. *International Journal of Stroke* 2019; 14 (9): 956–971. DOI: 10.1177/1747493019855888

18. *Zhu Y.C., Chabriat H., Godin O., Dufouil C., Rosand J., Greenberg S.M., Smith E.E., Tzourio C., Viswanathan A.* Distribution of white matter hyperintensity in cerebral hemorrhage and healthy aging. *Journal of neurology* 2012; 259: 530–536. DOI: 10.1007/s00415-011-6218-3

19. *Doubal F.N., MacLulich A.M., Ferguson K.J., Dennis M.S., Wardlaw, J.M.* Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2010; 41 (3): 450–454. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.564914

20. *Harris C.R., Millman K.J., van Der Walt S.J., Gommers R., Virtanen P., Cournapeau D., Wieser E., Taylor J., Berg S., Smith N.J., Kern R., Picus M., Hoyer S., van Kerkwijk M.H., Brett M., Haldane A., Del Rio J.F., Wiebe M., Peterson P., Gérard-Marchant P., Sheppard K., Reddy T., Weckesser W., Abbasi H., Gohlke C., Oliphant, T.E.* Array programming with NumPy. *Nature* 2020; 585 (7825): 357–362. DOI: 10.1038/s41586-020-2649-2

21. *Jung Y.H., Jang H., Park S.B., Choe Y.S., Park Y., Kang S.H., Lee J.M., Kim J.S., Kim J., Kim J.P., Kim H.J., Na D.L., Seo S.W.* Strictly Lobar Microbleeds Reflect Amyloid Angiopathy Regardless of Cerebral and Cerebellar Compartments. *Stroke* 2020; 51 (12): 3600–3607. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028487

22. *Su Y., Fu J., Zhang Y., Xu J., Dong Q., Cheng X.* Visuospatial dysfunction is associated with posterior distribution of white matter damage in non-demented cerebral amyloid. *European Journal of Neurology* 2021; 28 (9): 3113–3120. DOI: 10.1111/ene.14993

23. *Francis F., Ballerini L., Wardlaw J.M.* Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging

features: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke* 2019; 14 (4): 359–371. DOI: 10.1177/1747493019830321

24. *Phuah C.L., Chen Y., Strain J.F., Yeboor N., Laurido-Soto O.J., Ances B.M., Lee J.M., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.* Association of data-driven white matter hyperintensity spatial signatures with distinct cerebral small vessel disease etiologies. *Neurology* 2022; 99 (23): e2535–e2547. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201186

25. *Charidimou A., Boulouis G., Haley K., Auriel E., van Etten E.S., Fotiadis P., Reijmer Y., Ayres A., Vashkevich A., Dipucchio Z.Y., Schwab K.M., Martinez-Ramirez S., Rosand J., Viswanathan A., Greenberg S.M., Gurol M.E.* White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology* 2016; 86 (6): 505–511. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002362

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми участниками. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России»

Вклад авторов:

Новосадова О.А. – постановка проблемы, разработка концепции работы, подготовка и редактирование текста, набор пациентов, проведение полного неврологического осмотра и оценка с помощью шкал MoCA, NIHSS, проведение теста Бенсона, утверждение окончательного варианта работы.

Григорьева В.Н. – постановка проблемы, разработка концепции работы, подготовка и редактирование текста, участие в научном дизайне, утверждение окончательного варианта работы, консультирование.

Астанин П.А. – проведение статистического анализа, ресурсное обеспечение исследования.

Лесников М.А. – подготовка и редактирование текста, проведение неврологического осмотра и оценка с помощью шкал MoCA, NIHSS, проведение теста Бенсона.

Самодуров А.С. – подготовка и редактирование текста, проведение неврологического осмотра и оценка с помощью шкал MoCA, NIHSS, проведение теста Бенсона.

Поступила: 04.03.2024

Одобрена: 03.05.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинические и негеморрагические нейровизуализационные индикаторы вероятной церебральной амилоидной ангиопатии как причины нетравматических лобарных гематом / О.А. Новосадова, В.Н. Григорьева, П.А. Астанин, М.А. Лесников, А.С. Самодуров // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 15–27. DOI: 10.17816/pmj41315-27

Please cite this article in English as: Novosadova O.A., Grigoryeva V.N., Astanin P.A., Lesnikov M.A., Samodurov A.S. Clinical and non-hemorrhagic neuroimaging indicators of probable cerebral amyloid angiopathy as a cause of non-traumatic lobar hematomas. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 15-27. DOI: 10.17816/pmj41315-27