

На правах рукописи



Чухонцева Екатерина Сергеевна

**Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии головного
мозга и транскраниальной электростимуляции с обратной связью у
пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Морозова Татьяна Геннадьевна

Официальные оппоненты:

Кротенкова Марина Викторовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», отделение лучевой диагностики, заведующая отделением

Железняк Игорь Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра рентгенологии с курсом ультразвуковой диагностики, начальник кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Защита диссертации состоится «15» июня 2022 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.06 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.6, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____2022г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Павлова Ольга Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы ранней и комплексной диагностики, профилактики и своевременной реабилитации пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения (ХНМК) не вызывает сомнений [О.С. Левин 2018, П.В. Гурьев 2017, А.С. Кадыков 2021]. Поражая значительный процент людей старшего работоспособного возраста, а также пожилых больных, хронические цереброваскулярные заболевания представляют серьезную социальную и экономическую нагрузку на государство. У данных пациентов нарушен комплаенс взаимоотношений «пациент-врач», зачастую отсутствует объективная критика собственного состояния, в большинстве случаев выявляется полиморбидная патология [Н.Н. Яхно 2001, Р.Н. Коновалов 2007, В. Patel 2011, Т.Н. Трофимова 2020]. Доказана высокая частота инвалидизации, госпитализаций, и смертности среди пациентов с ХНМК по сравнению с больными без этих нарушений [Е.В. Шмидт 1985, В.В. Захаров 2016, О.А. Шавловская 2018]. Когнитивные расстройства, в частности сосудистого генеза, являются огромным бременем лично для пациента, его семьи и общественного здравоохранения [Н.Н. Яхно 2001, П.В. Гурьев 2017, W. Lou 2019]. Доступные методы лечения имеют умеренную эффективность и не оказывают существенного влияния на течение заболевания [А.С. Кадыков 2021, S. J. Catchlove 2018], что определяет необходимость ранней доклинической диагностики.

Проблема ранней диагностики ХНМК заключается в отсутствии на сегодняшний день высокочувствительного объективного инструментального метода, который позволил бы максимально быстро установить нозологическую форму с определением ее тяжести течения [П.В. Гурьев 2017, И.Д. Стулин, С.А. Бойцов, Ю.И. Бузиашвили, А.Ю. Васильев, Д.А. Лежнев 2018, Л.А. Калашникова 2018]. Нейропсихологический метод остается главным в постановке диагноза [Н.Н. Яхно 2001, Т. В. Матвеева, Э.З. Якупов 2013, О.А. Шавловская 2018].

Применение современных магнитно-резонансных (МР-) методов дает возможность увидеть повреждения головного мозга *in vivo*, создавая множество клинических дилемм в диагностике ХНМК и ранних когнитивных нарушений у пациентов разных возрастных групп, особенно у молодого трудоспособного населения, когда еще не манифестировали факторы риска цереброваскулярных заболеваний [Л.А. Добрынина 2016, Е.В. Гнедовская 2018, Т. Н. Остроумова 2018, Г.Е. Труфанов 2019, Е.И. Кремнева 2020]. Разработанные нейрорадиологами в 2013 году критерии STRIVE (STandard for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) служат ориентиром при выставлении диагноза ХНМК [J.M. Wardlaw 2013], однако не помогают в объективном определении стадийности заболевания, по отдельности не являются чувствительными и специфичными для ХНМК, не помогают в диагностике ранних доклинических форм [В.Ю. Лобзин 2013, И.А. Кротенкова 2019].

Бесконтрастная ASL (arterial spin labeling)-перфузия при МРТ головного мозга – неинвазивная, экономически не затратная процедура, не удлиняющая существенно стандартное МР-исследование головного мозга все больше набирает обороты как на исследовательской арене, так и в клинической практике [Е.Т. Petersen 2006, A.R. Deibler 2008, T. Lin 2019, D. Carone 2019]. Ряд исследователей [А. М. Staffaroni 2019, S. Haller 2016, T. Lin 2019, O. Boukrina 2019 и др.] неоднократно публиковали работы по ASL-перфузии в изучении когнитивных функций у пациентов с когнитивными расстройствами на фоне нейродегенеративных заболеваний и ХНМК. Имеется ограниченное количество исследований совместного применения стимулирующих методов головного мозга и МРТ, в виде комбинации транскраниальной электромагнитной стимуляции (ТМС) и функциональной МРТ (фМРТ), основанной как на BOLD –эффекте, так и на ASL-перфузии [J. Rothwell 2018, J. Ganguly 2020]. Однако, четких диагностических критериев ХНМК в процессе совместного применения методик в доступной литературе нет. Методика транскраниальной электростимуляции с обратной связью (ТЭТОС) существенно уступает в цене ТМС, а также не требует сложных навыков в управлении [В.М. Звоников 2006, Н.П. Бехтерева 2008, A. Woods 2016, S. Bestmann 2017,

Ф. Yavari 2018], что создает предпосылки к ее возможному применению в качестве функциональной пробы в протоколах МРТ, в частности, с диагностической целью у пациентов с ХНМК.

Изучение комплексных методов инструментальной диагностики с использованием бесконтрастной ASL-перфузии при МРТ головного мозга и транскраниальной электростимуляции с обратной связью может выявить не только новые, четкие критерии диагностики ХНМК, в том числе на ранних стадиях, но и дать дополнительную информацию в понимании патогенетических процессов заболевания.

Степень разработанности темы

Основанием для диссертационного исследования явилось отсутствие до настоящего времени разработанной методики совместного применения ТЭТОС и ASL – перфузии головного мозга при магнитно-резонансной томографии у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Не изучены качественные и количественные показатели ASL - перфузии при МРТ головного мозга у пациентов с ХНМК; нет статистически достоверных сведений о диагностической чувствительности, специфичности метода у пациентов с ХНМК в зависимости от стадийности заболевания. В литературных источниках не определено место ТЭТОС в МРТ головного мозга у пациентов с ХНМК.

Таким образом, представляется целесообразным определить диагностическую значимость совместного применения МРТ головного мозга и ТЭТОС у пациентов с ХНМК как для выявления нозологии и определения ее степени тяжести, так и получения статистически достоверной информации о диагностической ценности метода, его месте в алгоритме обследования пациентов с ХНМК.

Цель исследования

Изучить диагностические возможности магнитно-резонансной томографии головного мозга и транскраниальной электростимуляции с обратной связью у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

Задачи исследования

1. Оценить количественные и качественные параметры церебрального кровотока методом бесконтрастной ASL-перфузии при магнитно-резонансной томографии у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения в зависимости от стадии заболевания.
2. Оценить количественные и качественные параметры мозгового кровотока методом бесконтрастной ASL-перфузии при магнитно-резонансной томографии после стимуляции методом ТЭТОС у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения в зависимости от стадии заболевания.
3. Определить роль и место транскраниальной электростимуляции с обратной связью в комплексном диагностическом алгоритме у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения.
4. Разработать критерии диагностики хронического нарушения мозгового кровообращения при совместном использовании методов ТЭТОС и МРТ.

Научная новизна исследования

Впервые предложен метод комплексной усовершенствованной МР-диагностики хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК), включающий в себя МРТ головного мозга в традиционных режимах, ASL-перфузию и транскраниальную электростимуляцию с обратной связью методом ТЭТОС. Впервые методологически доказано на основании полученных перфузионных карт и патофизиологии ХНМК, что использование ASL-перфузии дополняет диагностику данной патологии. Установлено, что использование ТЭТОС в протоколах МРТ влияет на выявление ранней диагностики ХНМК, что позволяет улучшить прогноз данных пациентов. В ходе данного исследования впервые доказана целесообразность совместного использования МРТ головного мозга и ТЭТОС, что позволяет улучшить диагностический алгоритм, объективизировать жалобы пациентов согласно стадийности заболевания: высокая информативность совместного применения методик при I стадии заболевания (чувствительность 83% и специфичность 74%; AUROC = 0,831; ДИ: 0,810 – 0,956), высокая информативность ASL-перфузии при II стадии заболевания (чувствительность –

83%, специфичность – 76%; AUROC = 0,834; ДИ: 0,821 – 0,976); и III стадии ХНМК (чувствительность – 92%, специфичность – 86%; AUROC = 0,904; ДИ: 0,901 – 0,985).

Впервые разработаны четкие диагностические критерии ХНМК в зависимости от тяжести заболевания на основании используемых методик.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучено совместное применение МРТ головного мозга и ТЭТОС у пациентов с ХНМК на различных этапах заболевания. Разработка нового диагностического алгоритма позволяет выявить доклинические признаки ХНМК, что в свою очередь помогает лечащему доктору начать более раннюю профилактику и реабилитацию пациента, улучшая, тем самым, его качество жизни и уменьшая процент нетрудоспособного населения. Ранняя диагностика снижает затратную часть амбулаторного медикаментозного лечения пациента, так как профилактика и реабилитация на доклинической стадии включает экономически выгодные когнитивно-поведенческую терапию и тренировки когнитивных функций по принципу биологически-обратной связи, коррекцию образа жизни немедикаментозными методами. Также сокращается частота попадания данных пациентов в стационар, соответственно, уменьшаются расходы на медикаментозное пособие, дополнительные инструментальные и неинструментальные методы обследования, терапевтическую помощь, период реабилитации. Разработана оптимальная схема применения ТЭТОС, для удобства ее применения персоналом, в частности, лаборантом кабинета МРТ и, непосредственно, врачом-нейрорадиологом.

Совместное использование МРТ головного мозга и ТЭТОС позволяют выявить дополнительные возможности в объективизации жалоб пациента, дифференциальной диагностике стадийности ХНМК. В результате статистического анализа разработаны диагностические критерии, что позволит своевременно корректировать тактику дальнейшего ведения пациентов.

Методология и методы исследования

В исследовании участвовали пациенты с хроническим нарушением мозгового кровообращения, которым выполнялось МРТ головного мозга в режимах T1, T2, DWI, FLAIR, T2*, 3D ASL = 1800, 3D ASL = 2600, FLAIR preASL с применением ТЭТОС. В ходе диссертационного исследования проводился теоретический анализ, наблюдение, статистическая обработка полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Определение скорости церебрального кровотока методом ASL- перфузии в МР-диагностике ХНМК необходимо для полноценной оценки состояния головного мозга.
2. Усовершенствованный диагностический алгоритм хронического нарушения мозгового кровообращения включает совместное применение МРТ головного мозга с ASL-перфузией и транскраниальной электростимуляции с обратной связью.
3. Применение транскраниальной электростимуляции с обратной связью предоставляет решающую диагностическую информацию врачу лучевой диагностики о ранней стадии заболевания, предоставляет возможность выявления асимптомных нарушений при обращении за медицинской помощью.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По тематике, методам исследования, основным положениям, выносимым на защиту, диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Степень достоверности

Репрезентативность исследуемой выборки пациентов, статистические методы обработки результатов подтверждают достоверность выполненной работы. Сформулированные выводы соответствуют поставленным цели и задачам, логически вытекают из статистического анализа полученных данных. Научные положения, представленные в диссертации, не противоречат принципам доказательной медицины.

Апробация результатов

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на расширенном заседании кафедр неврологии и нейрохирургии, факультетской терапии, госпитальной терапии, факультетской хирургии, госпитальной хирургии, терапии педиатрического стоматологического факультетов, пропедевтики внутренних болезней, общей врачебной практики и поликлинической терапии с курсом дополнительного профессионального образования, лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом дополнительного профессионального образования, «Проблемная научно-исследовательская лаборатория диагностических исследований и малоинвазивных технологий» Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России 9 марта 2022 года (протокол № 2).

Основные положения работы были представлены в виде докладов и тезисов на Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «РАДИОЛОГИЯ – 2021» (г. Красногорск, 2021 г.), Межрегиональной научно - практической конференции с международным участием "Лучевая диагностика: конкурс молодых радиологов"(г. Смоленск, 2019 г.), III межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Лучевая диагностика: конкурс молодых ученых» (г. Смоленск, 2020 г.), VII, VIII, IX Всероссийских научно-практических конференциях студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (г. Смоленск, 2019, 2020, 2021 гг.), научно-практической конференции: «Современная инструментальная диагностика в многопрофильном стационаре» с международным участием. (г. Смоленск, 2020 г.), всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Современные диагностические технологии в клинической медицине-2020», посвященной 135-летию со дня основания Клинического института Великой Княгини Елены Павловны, (г. Санкт-Петербург, 2020 г.), II, III научно – практических конференциях с международным участием online «Лучевая диагностика: Смоленск – зима 2021, 2022» (г. Смоленск, 2021, 2022 г.).

Внедрение в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику отделения лучевой диагностики ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. Основные положения диссертации используются в научно-образовательной деятельности и учебном процессе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом факультета последипломного образования врачей.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 4 работы, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 2; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 1, в иных изданиях – 1. Издано 1 учебно-методическое пособие.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 148 страницах печатного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 34 рисунками и 16 таблицами. Список литературы содержит 179 источников, из них 55 отечественных и 124 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика пациентов и методы исследования

С 2019 по 2021 год на базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1» в городе Смоленск обследовано 109 пациентов (основная группа) с диагнозом «Хроническое нарушение мозгового кровообращения», этиопатогенез которого развился на фоне артериальной гипертензии и/ или церебрального атеросклероза (по Международной классификации болезней X пересмотра соответствует кодам

I60-I69 и рубрике I67 – «Другие цереброваскулярные заболевания» или I67.8 – «Другие уточненные цереброваскулярные заболевания»).

Гендерный индекс испытуемых был в соотношении 2:1 (65,1% (n=71) женщин и 34,9% (n=38) мужчин), медиана возраста – 63,7 [54,5;73,2] года. Контрольная группа включала 38 пациентов с внемозговой патологией нервной системы вне острой стадии. Все пациенты контрольной группы не имели клинических проявлений ХНМК, были сопоставимы по половым, возрастным, образовательным характеристикам с основной группой, (Таблица 1). Все испытуемые (n=147, 100%) обеих групп были правшами с доминированием левого полушария головного мозга.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения и лиц контрольной группы по возрастным, половым параметрам и уровню образования

Показатели		Основная группа (n=109)		Контрольная группа (n=38)	
		Число, абс.	Доля, %	Число, абс.	Доля, %
Возраст	Средний (45-59)	35	32,1	12	31,6
	Пожилой (60-74)	46	42,2	18	47,3
	Старческий (75-90 лет)	28	25,7	8	21,1
Уровень образования	Среднее Профессиональное	75	68,8	28	73,7
	Высшее	34	31,2	10	26,3
Пол	Мужской	38	34,9	12	31,6
	Женский	71	65,1	26	68,4

В ходе стационарного и амбулаторного лечения пациентам основной группы были проведены сбор жалоб, анамнеза, общий физикальный и неврологический осмотры, лабораторно-инструментальная диагностика, а также нейропсихологическое тестирование, консультация узких специалистов (кардиолог, психиатр, окулист). Среди скрининговых методов нами применялась оценка нейрокогнитивного статуса при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивной функции – MoCa-тест (Monreal Cognitive Assessment).

После предварительного когнитивного обследования и анализа данных историй болезни пациенты основной группы и были ранжированы по клиническим проявлениям на 3 подгруппы:

I подгруппа – пациенты с I стадией ХНМК и начальными субъективными симптомами (n=38), МоСа-тест – более 25 баллов;

II подгруппа – пациенты со II стадией ХНМК, лёгкими и умеренными когнитивными нарушениями (n=41), МоСа-тест – от 20 до 25 баллов;

III подгруппа – пациенты с III стадией ХНМК и выраженной когнитивной дисфункцией (деменцией), (n=30), МоСа-тест – менее 20 баллов.

Критерии исключения у пациентов всех исследуемых групп: леворукость; острые заболевания и обострение хронических нозологий, в том числе острые и подострые проявления церебральной микроангиопатии (лакунарный инфаркт и микрокровоизлияния); заболевания с признаками дыхательной и гемической гипоксии; иные этиологические факторы хронической недостаточности мозгового кровообращения, кроме артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза или их сочетания; гемодинамически значимые бляшки и извитости сосудов по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий; эпилепсия; наличие металлических конструкций в теле; повреждения кожных покровов волосистой части головы; употребление ноотропных и психотропных препаратов. Данные критерии исключения определялись по данным опроса и ретроспективного анализа историй болезни пациентов.

Исследование проводилось в 3 этапа. I этап включал МРТ головного мозга (Toshiba 1,5 Vantage Titan) с использованием традиционных режимов (T1, T2, FLAIR, DWI, T2*) и ASL-перфузии. Описание вещества головного мозга проводилось по критериям STRIVE (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging): наличие гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ), расширенных периваскулярных пространств (ПВП), лакун, атрофии вещества головного мозга. Скорость церебрального кровотока (CBF – cerebral blood flow) оценивалась по картам кровотока, полученным при обработке последовательности FLAIR preASL, 3D ASL=1800, 3D ASL=2600. Постпроцессинговая обработка

изображений проводилась в программе M-Power 4.0 при помощи математической функции Calculation. Для получения изображения рассчитанной перфузии использовалась программная формула $ASLscale15(ab,0,3,4,34)$. Количественная оценка CBF в мл/100г/мин проводилась по серошкальным картам кровотока (Рисунок 1, а) при помощи ROI (Region of Interest) – анализа по аксиальным срезам на уровне 3 желудочка, боковых желудочков. Зоны интереса: функционально активные зоны лобной, теменной, височной, затылочной долей, семиовальные центры, правое и левое полушария. Для качественного анализа предусмотрено цветное картирование, (Рисунок 1, б). В программе Fusion сопоставлялись изображения, полученные при калькулировании и FLAIR preASL с целью наложения карт кровотока на анатомические структуры, (Рисунок 1, в).

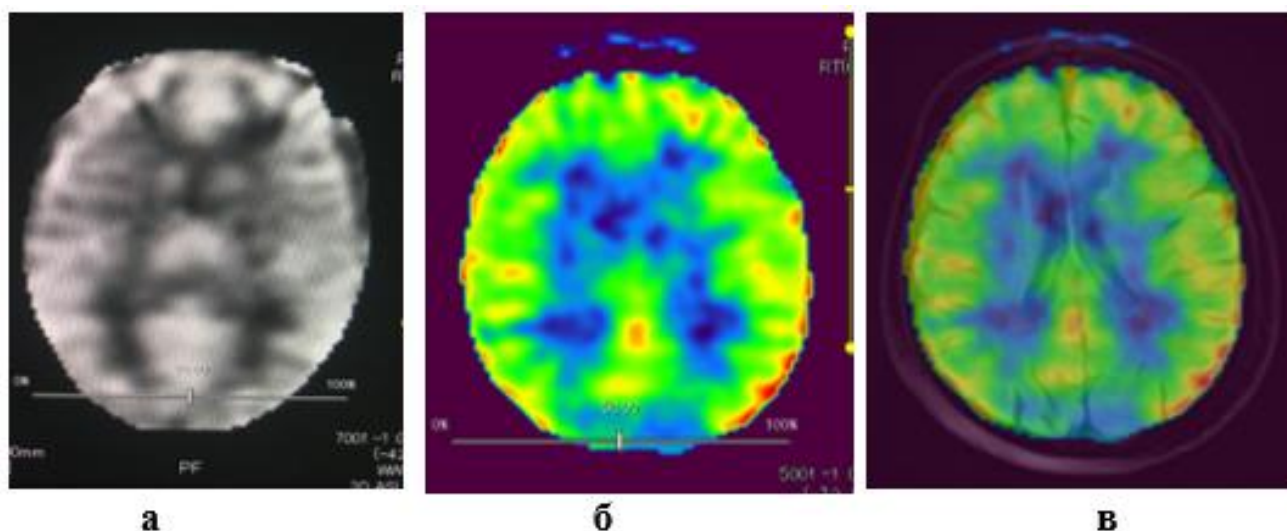


Рисунок 1 – Карты церебрального кровотока, полученные методом ASL-перфузии: а – серошкальная карта кровотока для количественного анализа, б – цветная карта кровотока для качественного анализа, в – координация цветных карт кровотока на FLAIR preASL и анатомических структур головного мозга

II этап включал проведение транскраниальной электростимуляции (ТЭС) с обратной связью методом ТЭТОС. Процедура ТЭТОС включала в себя: регистрацию биоэлектрической активности головного мозга (БЭА ГМ) в течение 5-7 минут для определения процента межполушарной асимметрии и исключения эпилептической активности. По результатам БЭА ГМ проводился выбор схемы ТЭС на основании показателей межполушарной асимметрии, (Таблица 2).

Таблица 2 – Выбор схемы транскраниальной электростимуляции на основании биоэлектрической активности головного мозга

	Межполушарная асимметрия (по альфа-ритму)		
	Менее 30%	30-65%	Более 65%
Схема стимуляции	Центрально-сагиттальная	Латеральная	Битемпоральная

Для электростимуляции использовался биполярно-экспоненциальный импульс. Значения силы тока выбирались на основании субъективной чувствительности пациента (на 10-20% меньше силы тока, преодолевающей болевой порог). Длительность стимуляции – 7 минут.

Завершающий III этап. Убедившись в удовлетворительном самочувствии пациента и отсутствии жалоб после процедуры ТЭТОС, МРТ головного мозга проводилось в динамике только в режиме ASL - перфузии, в течение 8 мин 35 сек. Изменение CBF после ТЭС в исследуемых группах описывалось по трем направлениям: увеличение CBF (положительный прирост), замедление CBF (отрицательный прирост), отсутствие изменений. Уделялось внимание числовым значениям прироста в исследуемых группах, как имеющим возможную диагностическую ценность. Нейровизуализация цветных карт кровотока проводилась для наглядного представления изменения CBF.

Статистические методы обработки результатов.

Для статистической обработки данных использовалась программа STATISTICA 10.0. Анализ выборочных статистических распределений всех изучаемых параметров значимо отличается от нормального распределения (χ^2 (хи квадрат)).

Для выявления различий между исследуемыми количественными показателями в 2-х несвязанных сравниваемых выборках использовался критерий Манн-Уитни (U). Для выявления различий между исследуемыми количественными показателями CBF в мл/100г/мин в 2-х связанных выборках (до и после проведения ТЭТОС) использовался критерий Вилкоксона (T). Для проверки однородности 3-х и более связанных групп применяли критерий Краскелла-Уоллиса (H). Для сравнения частоты встречаемости в исследуемых группах количественных

дихотомических признаков использовали критерий χ^2 . Для количественной оценки статистической связи между изучаемыми признаками (возраст, данные нейрокогнитивного тестирования, показатели критериев STRIVE и CBF) использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для определения чувствительности и специфичности разработанных диагностических критериев ХНМК по данным совместного применения ASL - перфузии и ТЭС в исследуемых группах мы использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Очаги ГИБВ были выявлены у 78,9% (n = 86) пациентов основной группы и 57,89% (n = 22) в контрольной группе. Частота встречаемости пациентов с ГИБВ в I подгруппе значимо не отличалась от контрольной группы ($\chi^2_{\text{ГИБВ}} = 0,05$; (df = 1); p = 0,817, тогда как у пациентов II и III подгрупп данный признак встречался значимо чаще, чем в выше описанных выборках ($\chi^2_{\text{ГИБВ}} = 8,42$; (df = 1); p = 0,037 и $\chi^2_{\text{ГИБВ}} = 16,52$; (df = 1); p = 0,001 соответственно). Проводилось сравнение всех исследуемых групп по степени выраженности ГИБВ от 1 до 3 по Fazekas методом Краскелла-Уоллиса (p < 0,05). С высокой степенью достоверности (N = 36,954, p = 0,001) сумма рангов во II и III подгруппах значимо выше, чем в контрольной группе и у пациентов I стадии ХНМК, что показывает более высокую распространенность ГИБВ 2 и 3 степени по Fazekas в данных группах.

Расширенные ПВП были выявлены у 78,9% (n = 86) пациентов основной группы и 42,11% (n=16) в контрольной группе. Сравнение степени выраженности периваскулярных пространств (N = 36,275, p = 0,001) Н-тестом Краскелла-Уоллиса показало, что сумма рангов типов (от I до III) ПВП гораздо выше у пациентов основной группы, нежели в контрольной группе. По данным статистического анализа II – III тип расширения ПВП характерен для пациентов II и III подгрупп. III тип ПВП отсутствовал в контрольной группе испытуемых. Стоит отметить, что I тип расширенных ПВП встречается одинаково часто в I подгруппе пациентов с ХНМК и контрольной подгруппе ($\chi^2_{\text{ПВП}} = 1,11$; (df = 1); p = 0,291).

Наличие лакун среди пациентов основной группы составило 50,46% (n = 55), среди испытуемых контрольной группы 0% (n = 0). Частота встречаемости пациентов с лакунами в подгруппе I значимо выше, чем в контрольной группе ($\chi^2_{\text{лакуны}} = 5,21$, (df = 1), p = 0,023) и значимо ниже, чем во II подгруппе ($\chi^2_{\text{лакуны}} = 4,02$, (df = 1), p = 0,045), при том, что частота встречаемости лакун в подгруппе II выше, чем в подгруппе III ($\chi^2_{\text{лакуны}} = 12,82$, (df = 1), p = 0,001).

Атрофические изменения вещества головного мозга в нашем исследовании встречались в 22,94% (n = 25) случаев у пациентов основной группы и 0% (n = 0) пациентов контрольной группы. С высокой степенью достоверности (H = 60,23, p = 0,001) сумма рангов степени выраженности атрофии во II и III подгруппах значимо выше, чем у пациентов I подгруппы. В контрольной группе атрофия вещества головного мозга не встречалась.

Корреляционный анализ основной группы показал статистически положительную корреляционную связь между возрастом пациентов и показателями STRIVE: заметную по силе для ГИБВ (r = 0,69, p < 0,05) и ПВП (r = 0,51, p < 0,05), а также умеренную по силе для атрофии (r = 0,34, p < 0,05).

При анализе корреляционной зависимости между баллами, полученными всеми пациентами основной группы в ходе тестирования по Монреальской шкале оценки когнитивных функций и критериями STRIVE выявлено: отрицательная зависимость, умеренная по силе для ГИБВ (r = -0,47, p < 0,05) и заметная по силе для ПВП (r = -0,52, p < 0,05) и атрофии (r = -0,53, p < 0,05).

Как показал статистический анализ, критерии STRIVE могут встречаться не только у пациентов с ХНМК, но и достаточно часто в контрольной группе. Таким образом, существующие МР-критерии лишь дополняют и частично обосновывают диагноз врача-невролога, основанный на анамнестических данных, неврологическом осмотре и нейрокогнитивном тестировании. Данный факт показывает актуальность дальнейшей разработки темы и поиска чувствительных диагностических МР-критериев.

Анализ показателей скорости церебрального кровотока по данным ASL – перфузии для пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения до транскраниальной электростимуляции

Сравнение CBF внутри исследуемых групп выявило статистически более высокую CBF в лобных долях и затылочных долях, в сравнении с теменными и височными долями; наименьшая CBF характерна для семиовальных центров во всех исследуемых группах (N = 45,528 для I подгруппы, N = 166,874 для II подгруппы, N = 30,872 для III подгруппы и N = 30,873 для контрольной группы, при уровне значимости $p = 0,001$).

Относительно квантильных параметров CBF контрольной группы в каждой подгруппе по исследуемым зонам были определены пациенты с ХНМК, у которых CBF входила в референсные значения и выходила за их пределы – больше 75 мл/100г/мин и меньше 50 мл/100г/мин. Наиболее информативными зонами стали правое полушарие и семиовальные центры, т.к. частота встречаемости CBF отличной от референсных значений выше в этих зонах, чем в других. Следует отметить наименьшую трудоемкость, которая необходима при ROI-анализе данных зон. На основании статистического анализа выявлено, что для пациентов с ХНМК II стадии наиболее часто характерно CBF ниже 50 мл/100г/мин диффузно, как в коре головного мозга, так и семиовальных центрах (карта зелено-синего цвета), (оптимальное измерение CBF отдельно по недоминантному полушарию головного мозга и семиовальным центрам); для пациентов с III стадией ХНМК – CBF ниже 50 мл/100г/мин в семиовальных центрах и выше 50 мл/100г/мин с гиперперфузией в коре головного мозга (карта смешанного цвета: красного, зеленого, синего), (оптимальное измерение CBF отдельно по полушариям головного мозга и семиовальным центрам). Качественные показатели цветных карт церебрального кровотока при ASL-перфузии головного мозга могут использоваться в клинической практике для дифференциальной диагностики II и III стадии ХНМК, но чаще как иллюстративное дополнение к количественным критериям.

На втором этапе, так как по данным БЭА ГМ у всех пациентов межполушарная асимметрия по амплитудно-мощностным характеристикам не превышала 30%, наиболее оптимальным импульсом электростимуляции являлся биполярно-экспоненциальный по центрально-сагиттальной схеме. Прилагаемая сила тока варьировала от 0,1 мА до 0,7 мА, медиана 0,4 [0,23; 0,6]. Преобладающим диапазоном силы воздействия, были значения от 0,1 до 0,49 мА – у 91,8% (n = 135) испытуемых всех групп, у 8,2% (n = 12) – от 0,5 – 0,99 мА.

Анализ показателей скорости церебрального кровотока по данным ASL – перфузии для пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения после транскраниальной электростимуляции

После ТЭС все пациенты в 100% (n = 147) случаев чувствовали себя удовлетворительно и не отмечали субъективных изменений своего самочувствия. После повторной ASL-перфузии оценка CBF проводилась по тем же зонам, что и до ТЭС. Сравнение показателей CBF по зонам интереса до и после ТЭС методом Вилкоксона выявило статистически значимые различия во всех подгруппах и зонах. Изменение CBF в исследуемых группах происходило в трех направлениях: увеличение CBF (положительный прирост), замедление CBF (отрицательный прирост), отсутствие изменений. Таким образом, в целях поиска достоверных CBF-критериев диагностики ХНМК I стадии, нами прицельно проводилось попарное сравнение изменения прироста CBF между I подгруппой и контрольной группой методом Хи-квадрат. Положительный прирост CBF в правом полушарии значимо чаще встречается в I подгруппе (97,4%, n=37) по сравнению с контрольной группой (60,53%, n = 23), ($\chi^2 = 11,41$). У 2,6% (n = 1) пациентов I подгруппы наблюдался отрицательный прирост. В контрольной группе отрицательный прирост наблюдался у 28,95% (n = 11) пациентов составлял, без изменения – 10,5% (n = 4) случаев. В семиовальных центрах различий в приросте CBF между I подгруппой и контрольной группой не выявлено ($\chi^2 = 0,63$, p = 0,63). Исходя из вышеприведенного статистического анализа следует, что в I подгруппе по заданным зонам интереса гораздо чаще встречался положительный прирост,

нежели в контрольной группе. Этот факт взят за основу разработки диагностического критерия I стадии ХНМК. Измерение СВФ полностью по правому полушарию головного мозга показывает положительный прирост у пациентов I подгруппы в 97,4% случаев, что значительно выше, чем при измерении данного показателя отдельно по разным зонам. Медиана положительного прироста в I подгруппе по правому полушарию составляет 4,95 [3,9;7,5] мл/100г/мин с минимальным значением 1,2 мл/100г/мин и максимальным 11,1 мл/100г/мин, в контрольной группе – 0,55 [0,3;0,75] мл/100г/мин с минимальным значением 0,2 мл/100г/мин и максимальным 1,6 мл/100г/мин, (Рисунок 2). Лишь у одного пациента (2,6%) I подгруппы наблюдалось замедление СВФ на 0,2 мл/100г/мин.

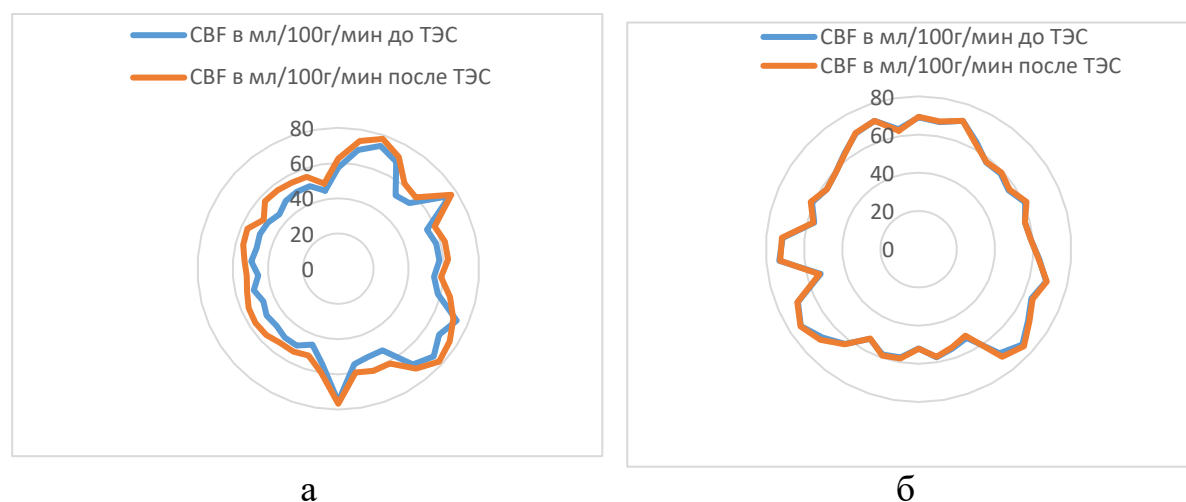


Рисунок 2 – Показатели СВФ в мл/100г/мин в правом полушарии до и после ТЭС: а – у пациентов I подгруппы, б – у пациентов контрольной группы

Для определения диагностической информативности разработанных критериев по данным ASL - перфузии и совместного применения ASL-перфузии и ТЭС в исследуемых группах у пациентов с ХНМК использовался ROC-анализ. На основании данных ROC-анализа у пациентов с ХНМК II стадии ASL-перфузия имеет чувствительность 83% и специфичность 76% (площадь под кривой AUC = 0,834; $m=0,001$; 95% доверительный интервал (ДИ): нижняя граница 0,821, верхняя – 0,976. У пациентов с ХНМК III стадии ASL-перфузия имеет чувствительность 92% и специфичность 86% (площадь под кривой AUC = 0,904; $m = 0,001$; 95% ДИ: 0,901 – 0,985). У пациентов с ХНМК I стадии совместное применение

ASL-перфузии и ТЭС достоверно информативно: чувствительность 83% и специфичность 74% (площадь под кривой AUC = 0,831; 95% ДИ: 0,810 – 0,956).

Статистически оправданная высокая информативность представленных диагностических критериев позволяют нам разработать алгоритм диагностики ХНМК с указанием стадийности заболевания, (Рисунок 3)

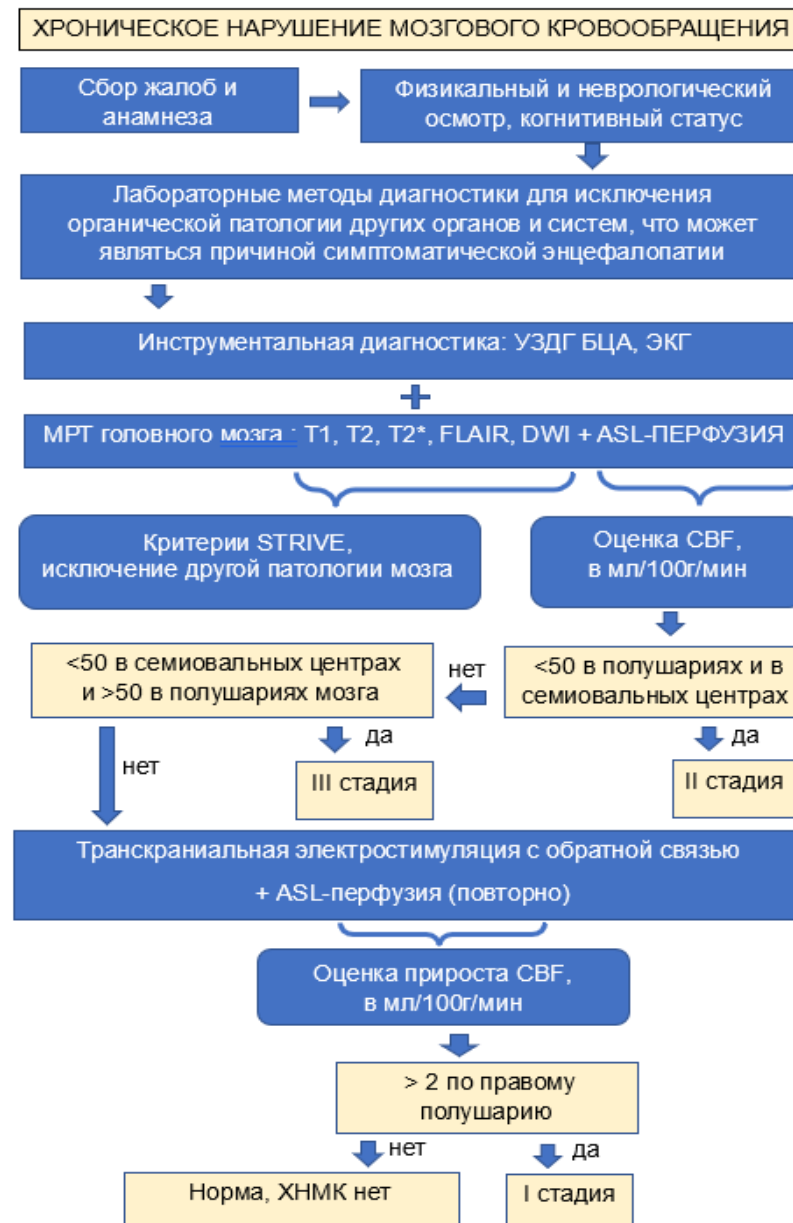


Рисунок 3 – Диагностический алгоритм хронического нарушения мозгового кровообращения с использованием ASL-перфузии и транскраниальной электростимуляции с обратной связью

ВЫВОДЫ

1. Скорость церебральной перфузии по данным ASL -перфузии при МРТ головного мозга у пациентов с ХНМК I стадии значительно не отличается от нормальной скорости церебрального кровотока в 45-100% случаев в зависимости от зоны интереса.
2. Скорость церебральной перфузии по данным ASL - перфузии при МРТ головного мозга у пациентов с ХНМК II стадии ниже 50 мл/100г/мин в коре лобных, теменных, височных долей и семиовальных центрах (качественный признак – карта сине-зеленого типа), что является диагностическим критерием ХНМК II стадии (AUC = 0,834; 95% ДИ: 0,821 - 0,976).
3. Скорость церебральной перфузии по данным ASL - перфузии при МРТ головного мозга у пациентов с ХНМК III стадии, с выраженными когнитивными нарушениями (деменцией) одномоментно выше 50 мл/100г/мин в коре лобных, затылочных и теменных долей и ниже 50 мл/100г/мин в семиовальных центрах (качественный признак – карта смешанного типа), – диагностический критерий ХНМК III стадии (AUC = 0,904; 95% ДИ: 0,901 - 0,985).
4. Скорость церебральной перфузии по данным ASL - перфузии после ТЭС методом ТЭТОС у пациентов с ХНМК всех стадий значительно отличалась от скорости церебрального кровотока до ТЭС.
5. У пациентов с ХНМК I стадии без когнитивных нарушений наблюдается значительный положительный прирост скорости церебрального кровотока ($U = 85,0$, при $p = 0,001$) более чем на 2 мл/100г/мин по данным ASL-перфузии при МРТ головного мозга после процедуры транскраниальной электростимуляции с обратной связью, в отличии от условно здоровых пациентов (AUC = 0,831; 95% ДИ: 0,810 - 0,956).
6. Место транскраниальной электростимуляции с обратной связью в диагностическом алгоритме ХНМК определяется отсутствием признаков II и III стадии изолированно по данным ASL-перфузии, для диагностики ранней стадии ХНМК

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В алгоритм МР-обследования пациентов с подозрением на ХНМК рекомендовано включать бесконтрастную ASL - перфузию и транскраниальную электростимуляцию с обратной связью.
2. Первоначально необходимо учитывать количественную характеристику CBF по данным ASL - перфузии при МРТ головного мозга, что максимально объективизирует постановку диагноза.
3. Рекомендовано проводить измерение CBF для диагностики ХНМК при ASL - перфузии по недоминантному полушарию головного мозга и в семиовальных центрах.
4. Критериями диагностики ХНМК по данным ASL - перфузии головного мозга и транскраниальной электростимуляции с обратной связью считать: CBF выше 50 мл/100г/мин диффузно как в недоминантном полушарии головного мозга так и в семиовальных центрах, карта красного, зеленого цвета – норма или I стадия ХНМК, после проведения ТЭС при положительном приросте CBF более чем на 2 мл/100г/мин – I стадия ХНМК, при отрицательном приросте, отсутствии изменений или положительном приросте менее 2 мл/100г/мин – норма; CBF ниже 50 мл/100г/мин диффузно как по недоминантному полушарию, так и в семиовальных центрах, карта зеленого, синего цвета – II стадия ХНМК; CBF ниже 50 мл/100г/мин в семиовальных центрах, и выше 50 мл/100г/мин по недоминантному полушарию с гиперперфузией в коре головного мозга карта смешанного цвета – III стадия ХНМК.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с определением прогностической значимости совместного применения МРТ головного мозга, а именно ASL-перфузии и транскраниальной электростимуляции с обратной связью у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Длительный МР-катамнез пациентов с ХНМК, не менее 5 лет, с определением оптимальных сроков повторных исследований позволит прогнозировать неблагоприятное течение заболевания, в том числе с развитием осложнений в виде инсультов и

сосудистой деменции. Кроме того, мы считаем целесообразным изучение лечебных свойств транскраниальной электростимуляции с обратной связью у пациентов с ХНМК ранней стадии и средней степени тяжести с определением оптимального времени и курса лечебного воздействия под контролем ASL-перфузии и клинико-нейропсихометрических показателей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Чухонцева Е. С.** Магнитно-резонансная диагностика хронической ишемии головного мозга ранней стадии с применением транскраниальной электростимуляции / **Е. С. Чухонцева**, Т. Г. Морозова, А. В. Борсуков // **Вестник Смоленской государственной медицинской академии.** – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 47-53. (ВАК)
2. **Чухонцева Е. С.** Нейровизуализационные паттерны хронической недостаточности мозгового кровообращения с оценкой церебральной перфузии в зависимости от уровня когнитивных расстройств / **Е. С. Чухонцева**, Т. Г. Морозова, А. В. Борсуков // **Медицинская визуализация.** – 2020. – Т.24, № 3. – С. 114-122. [Scopus]
3. **Чухонцева Е. С.** Опыт применения транскраниальной электростимуляции в оценке микроциркуляторного русла методом бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии у пациентов с хронической ишемией головного мозга / **Е. С. Чухонцева**, Т. Г. Морозова, А. В. Борсуков // **Вестник рентгенологии и радиологии.** – 2021. – № 102(6). – С. 369–377. (ВАК)
4. **Чухонцева Е. С.** Особенности совместного использования транскраниальной электростимуляции с обратной связью и ASL-перфузии у больных с хронической ишемией головного мозга / **Е. С. Чухонцева** // Смоленский медицинский альманах. Публикации молодых ученых и студентов. Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (49-й конференции молодых ученых и 73-й студенческой научной конференции Смоленского государственного медицинского университета) / Под ред. В. В. Бекезина, С. Ю. Абросимова. – Смоленск: Изд-во СГМУ. – 2021. – № 3. – С. 154 – 158.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БЭА ГМ – биоэлектрическая активность головного мозга
- ВИ – взвешенные изображения
- ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества
- ДИ – доверительный интервал
- НСЛИ – недавний субкортикальный лакунарный инфаркт
- МР – магнитно-резонансная (ое, ые)
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ПВП – периваскулярные пространства
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- ТЭС – транскраниальная электростимуляция
- ТЭТОС – транскраниальная электростимуляция с обратной связью
- ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения
- ЦАДАСИЛ – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией
- ASL – arterial spin labeling (артериальная спиновая маркировка)
- CBF – cerebral blood flow (скорость церебрального кровотока)
- DWI – diffusion weight imaging (диффузно-взвешенные изображения)
- FLAIR – fluid attenuation inversion recovery (режим инверсии-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости)
- STRIVE – STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging
(стандартизированный отчет о сосудистых изменениях при нейровизуализации)
- SWI- susceptibiliti weight imaging (чувствительные-взвешенные изображения)
- TR – Repetition time (время повторения)
- TE – Echo time (время эхо)