



МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДЕЛАМ
ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ, ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ
И ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никифорова»

ОЦЕНКА РИСКА КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ПРИ ДИСКУЛЬКАТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ С ПОМОЩЬЮ ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ



МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Санкт-Петербург
2019

МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДЕЛАМ
ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ, ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ
И ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никифорова»

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач МЧС России
Заслуженный врач РФ
д.м.н. профессор



С.С. Алексанин

**ОЦЕНКА РИСКА КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ПРИ
ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ЛИКВИДАТОРОВ
ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ
С ПОМОЩЬЮ ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ**

Методические рекомендации

Санкт-Петербург
2019

Оценка риска когнитивного снижения при дисциркуляторной энцефалопатии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии / Под ред. профессора С.С. Алексанина // Методические рекомендации. – СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, 2019. – 34 с.

Авторы: д.м.н. Серебрякова С.В., д.м.н. профессор Алексанин С.С., Левашкина И.М.

В методических рекомендациях представлены диагностические критерии и методика оценки риска когнитивных нарушений, полученные при использовании методики диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с дисциркуляторной энцефалопатией. Целью применения методики является микроструктурное исследование проводящих путей головного мозга пациентов, имеющих в анамнезе сосудистое поражение головного мозга. Раскрыты особенности изменений церебральных структур при сосудистых нарушениях с помощью визуализации диффузионного тензора. Представлены пороговые значения фракционной анизотропии в трактах лобных, височных долей и переднего бедра внутренней капсулы, выход за границу которых может являться предиктором развития сосудистой деменции.

Методические рекомендации предназначены для медицинских учреждений, оказывающих специализированную медицинскую помощь ликвидаторам последствий аварии на Чернобыльской АЭС для практического применения в лечебно-диагностической работе, а также при реализации программ дополнительного профессионального образования для повышения квалификации врачей рентгенологов, неврологов, терапевтов, медицинских психологов и других специалистов, принимающих участие в лечении ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Рецензенты:

Тихомирова О.В. – главный невролог МЧС России, заведующий отделом клинической неврологии и медицины сна ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук;

Фокин В.А. – заведующий отделом лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОБОСНОВАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ С ПОМОЩЬЮ ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ МАГНИТНО- РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ.....	5
2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОБОСНОВАНИЮ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ РИСКА КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ С ПОМОЩЬЮ ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ.....	11
2.1. Формирование групп исследования.....	11
2.2. Исследование неврологического дефицита	11
2.3. Методика диффузионно-тензорной МРТ	13
2.4. Результаты клинико-визуализационных сопоставлений и диагностические критерии пороговых значений фракционной анизотропии для оценки риска когнитивного снижения при дисциркуляторной энцефалопатии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде	16
3. МЕТОДИКА ОЦЕНКИ РИСКА КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ МАГНИТНО- РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ.....	25
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	30
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	31
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	32

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВИ – взвешенные изображения
ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография
ДТИ – диффузионно-тензорные изображения
ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия
ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
ИП – импульсная последовательность
КН – когнитивные нарушения
КФА – коэффициент фракционной анизотропии
ЛПА – ликвидаторы последствий аварии
МР – магнитно-резонансный (магнитный резонанс)
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
AUC – Area Under Curve (площадь под ROC-кривой)
DTI – Diffusion Tensor Imaging (диффузионная тензорная визуализация)
ROI – Region of Interest (зона интереса)
ROC – Receiver Operating Characteristic (рабочая характеристика приемника)
SWI – Susceptibility Weighted Imaging (изображения, взвешенные по неоднородности магнитного поля)
T1ВИ – T1-взвешенные изображения
T2ВИ – T2-взвешенные изображения
TIRM – Tuned Inversion Recovery Method (метод настраиваемой инверсии-восстановления, импульсная последовательность)
ПБВК – переднее бедро внутренней капсулы
ВПП – верхний продольный пучок
НПП – нижний продольный пучок
ПОЛВ – передние отделы лучистого венца

ВВЕДЕНИЕ

В отдаленном периоде у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС отмечаются расстройства когнитивной сферы, что является следствием органического поражения структур головного мозга дисциркуляторной природы. Методика диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ-МРТ) позволяет производить количественную оценку целостности белого вещества головного мозга. Сопоставление результатов ДТ-МРТ с данными нейропсихологического тестирования у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЛПА) и у лиц группы сравнения с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), не участвовавших в ликвидации последствий радиационной катастрофы позволило выявить достоверное снижение коэффициента фракционной анизотропии (КФА) в белом веществе лобных, височных долей и переднем бедре внутренней капсулы. У ликвидаторов аварии на ЧАЭС установлены наиболее низкие значения анизотропии в данных отделах мозга, чем в группе сравнения, что говорит о большем микроструктурном повреждении белого вещества мозга у данного контингента больных (Левашкина И.М., Серебрякова С.В., Кожевникова В.В., Алексанин С.С., 2017).

Статистический анализ КФА у пациентов с когнитивными нарушениями дисциркуляторной природы позволил выделить диапазон его пороговых значений, важный для каждой зоны, ответственной за когнитивную функцию (переднее бедро внутренней капсулы, белое вещество лобных и височных долей). Попадание в диапазон данных значений КФА, и, тем более, выход за его нижнюю границу по всем тем зонам является неблагоприятным прогностическим признаком угрозы развития сосудистой деменции.

Выявление изменений в структурах мозга, отвечающих за когнитивную функцию, является актуальным для определения степени их вовлечения в дегенеративный процесс и для прогнозирования когнитивных нарушений у пациентов с ДЭ, особенно у ЛПА, у которых этот процесс развивается раньше.

1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОБОСНОВАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ С ПОМОЩЬЮ ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Причиной поражения белого вещества головного мозга, в сочетании с комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств, в отдаленном периоде у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) является дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), которая у данного контингента больных

начинается в более раннем возрасте и прогрессирует быстрее (Оганесян Н.М., Карапетян А.Г., 2014).

Социальная значимость ДЭ определяется выраженностью и степенью развития когнитивных нарушений (КН), которые она вызывает. Диагностика КН должна опираться на возможность выделения в ходе нее различных критериев, позволяющих на основе полученной информации прогнозировать фатальный исход заболевания. В настоящее время в этом направлении отмечается прогресс, обусловленный внедрением в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ), обеспечивающей качественную визуализацию неврологических структур (Трофимова Т.Н. с соавт., 2010; Потапов А.А., Коновалов А.Н., 2015).

Главным преимуществом МРТ является высокий контраст между разными типами тканей, получаемый при применении различных импульсных последовательностей (ИП). При исследовании головного мозга с помощью МРТ можно получить подробную картину его мельчайших структур.

На МР-изображениях головного мозга определяется четкая граница между серым и белым веществом, визуализируются базальные ядра, черепные нервы, отмечается хорошая контрастность между тканью мозга и ликворными пространствами. Важнейшими морфологическими признаками ДЭ, выявляемыми у ЛПА с помощью стандартных ИП при МРТ являются:

- наличие заместительной внутренней и наружной гидроцефалии, свидетельствующей о кортикальной атрофии, и атрофии глубинных структур мозга;

- полиморфное очаговое поражение белого вещества мозга дистрофического и дисциркуляторного характера (очаги глиоза и лакунарные кисты);

- диффузное двустороннее поражение перивентрикулярного вещества – лейкоареоз (Алексанин С.С. с соавт., 2007; Холодова Н.Б., 2011).

Лейкоареоз регистрируется на МР-томограммах в виде зон повышения сигнала от белого вещества мозга вокруг боковых желудочков. Его причиной является патологическое изменение мелких пенетрирующих сосудов, приводящее к диффузному поражению белого вещества. Повторные эпизоды повышения артериального давления сопровождаются вазогенным отеком мозга, транссудацией плазменных белков, что ведет к периваскулярному энцефалолизису. При данном типе патологии происходит диффузная деструкция волокон белого вещества с демиелинизацией аксонов. Установлена выраженная корреляционная связь между наличием лейкоареоза, старением и степенью артериальной гипертензии у ЛПА с ДЭ (Алексанин С.С. с соавт., 2007).

Обязательным компонентом морфологической картины ДЭ является церебральная атрофия. По данным МРТ, уже на начальной стадии ДЭ обнаруживаются умеренное неравномерное расширение ликворных конвекситальных пространств и боковых щелей мозга. Заместительная гидроцефалия протекает с нормальным внутричерепным давлением, и косвенным признаком атрофических процессов в коре является расширение борозд полушарий большого мозга. По мере прогрессивного развития ДЭ отмечается увеличение размеров боковых и третьего желудочков мозга, расширяются

базальные цистерны, нарастают атрофические изменения коры. По мнению исследователей (Прокопенко С.В., Петрова М.М., Корягина Т.Д., 2015), гидроцефалия играет заметную роль в патогенезе нервных и психических расстройств при ДЭ. Считается, что прогрессирование внутренней гидроцефалии – более надежный критерий наличия и динамики ДЭ, чем наличие дистрофических субкортикальных очагов.

Как правило, расширение желудочковой системы при ДЭ более выражено, чем расширение корковых борозд, и может отражать снижение резистентности перивентрикулярных тканей к ликвородинамическим воздействиям. Атрофия глубинных структур косвенно выражается в расширении желудочковой системы с формированием внутренней заместительной гидроцефалии. При атрофических процессах данного типа в наибольшей степени страдает функция лобных долей и их связей с подкорковыми и стволовыми отделами. Это предопределяет доминирующую роль когнитивных расстройств лобного типа и сложных нарушений двигательного контроля в клинической картине ДЭ.

Множественные очаги глиоза визуализируются на МРТ в виде мелких округлых участков повышенного сигнала и являются одним из самых частых проявлений синдрома хронической ишемии головного мозга. Характерным МР-признаком очагового поражения белого вещества мозга при ДЭ являются субкортикальная и паравентрикулярная локализация изменений. В тяжелых стадиях ДЭ типично вовлечение в процесс базальных структур, слияние очагов в диффузные зоны. Меньше всего очаговым изменениям подвержены височные и затылочные доли. Структура очагов неоднородная, возможна постишемическая кистовидная перестройка при отсутствии перифокального отека.

Одним из наиболее тяжелых проявлений ДЭ считается наличие последствий лакунарных инфарктов, обусловленных локальной окклюзией мелких артерий. На МРТ отмечаются мелкие (до 6-10 мм) кисты с ободком периферического глиоза и ликворным содержимым. Они встречаются преимущественно в области базальных ядер, что обусловлено особенностями кровоснабжения головного мозга (Левин О.С., 2012). При лакунарном типе дисциркуляторных изменений наличие множественных постишемических кист в значимых для когнитивных функций зонах (бледный шар, зрительные бугры) является неблагоприятным прогностическим признаком для развития КН.

Многочисленные изменения белого и серого вещества головного мозга отмечаются у всех пациентов с ДЭ и не всегда соответствуют клинической картине и степени когнитивной дисфункции. Все это свидетельствует о недостаточной прогностической значимости сосудистых изменений, выявляемых при стандартном протоколе МРТ.

Описанные учеными (Poggesi A., Gouw A., van der Flier W. et al., 2014) методы оценки белого вещества головного мозга, путем подсчета количества лакунарных, нелакунарных инфарктов и морфометрических параметров ликворной системы показали, что базовое присутствие любой морфологической, оцениваемой при МРТ, аномалии, независимо от ее вида, увеличивает вероятность инвалидизации или смерти пациента.

Однако, исследователи указывают на сложность прогноза прогрессирования ДЭ при малом или умеренном количестве макроизменений, видимых на МРТ. Данная схема может не обнаружить потенциально высокий риск развития осложнений ДЭ в виде когнитивных нарушений, в часто встречающихся на практике случаях у индивидуумов с небольшим количеством очагов и морфометрическими показателями ликворных пространств, незначительно отличающихся от нормы. В таком случае, требуется дополнительная методика выявления морфологических предикторов КН.

Поскольку оценить поражение мозга при ДЭ, а также количественно измерить степень его микроструктурных изменений, в сопоставлении с клиническими данными, по результатам рутинного МРТ не представляется возможным, в обследовании большого количества пациентов с ДЭ (в том числе и ЛПА) рекомендуется дополнительное применение новой передовой методики высокопольной МРТ – диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии.

Диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) позволяет реконструировать трехмерные изображения трактов белого вещества головного мозга и производить количественную оценку их состояния с помощью определения коэффициентов, характеризующих диффузионный процесс (Потапов А.А с соавт., 2014).

Методика применяется в массе исследований и позволяет выявить как глобальные изменения диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга при различных нейропсихиатрических заболеваниях, так и локальные, в определенных трактах, при таких состояниях, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения, рассеянный склероз (Фокин В.А., Одинак М.М., Шамрей В.К., 2009). ДТ-МРТ незаменима для определения скрытой демиелинизации, последствия которой невидимы на обычной МРТ, но уже могут иметь клиническое значение.

Определить микроструктурное поражение аксонов можно по изменению анизотропного движения молекул воды вдоль их оболочек. В белом веществе мозга молекулы воды двигаются вдоль нервных волокон, окруженных несколькими слоями миелина, при этом их поперечное движение ограничено оболочками (Le Bihan D., Breton E., Lallemand D. et al., 1986). Визуализация направленного движения протонов отображается на картах диффузионного тензора в виде эллипсоидов, маркированных цветом.

Тензор диффузии определяется величиной и направлением диффузии молекул воды в трехмерном пространстве, позволяя получить данные о величине анизотропии (степени направленности) и направления диффузии в каждом вокселе. Наиболее важной количественной характеристикой диффузии является коэффициент фракционной анизотропии (КФА). Его изменения выражаются конкретным числовым значением, являясь достоверным маркером повреждения миелиновой оболочки аксона, и очень удобны для статистического учета.

На данный момент существует множество принципиально разных методик работы с количественными значениями анизотропии – как мануальных, так и автоматизированных (или полуавтоматизированных). Выбор методики диктуется

целью исследования. Так, мануальный способ подсчета численных значений анизотропии, который и сегодня успешно применяется исследователями, малочувствителен к исходным данным. Для этой методики можно использовать в одном и том же исследовании данные с различных аппаратов МРТ с различной напряженностью магнитного поля – ведь работа идет с «базовыми», неискаженными и необработанными дополнительно специальным программным обеспечением данными.

Мануальная методика относительно дешева (можно ограничиться только программой DTI, она не требует длительной ИП T1 для создания структурной матрицы изображения) и достаточно проста, но зависит от квалификации оператора, а также требует от исследователей больших временных затрат, поскольку ее первым этапом является выделение оператором областей интереса вручную, опираясь исключительно на знания и доступные атласы белого вещества.

Для измерения КФА используются возможности встроенной постпроцессорной программы рабочей станции аппарата МРТ, позволяющей рассчитать числовые значения анизотропии и диффузии на вручную выбранном участке мозговой ткани с построением карты фракционной анизотропии. В соответствии с МРТ-атласом трактов белого вещества (Mori S., Van Zijl P.C., 2010) на этой карте вручную выделяются значимые области мозга, в которых выстраиваются все волокна белого вещества, проходящие через эту зону интереса (Track single ROI fibers). Это позволяет получить конкретное значение КФА в любой выбранной области (Мазуренко Е.В., Пономарев В.В., Сакович Р.А., 2014; Панюшкина Л. А., 2015).

ДТ-МРТ успешно применяется для прогнозирования способности восстановления двигательной функции пациентов с различными формами детского церебрального паралича (Ермолина Ю.В., 2016).

Ряд авторов, изучающих раннюю нейродегенерацию аксонов белого вещества мозга в остром периоде инсульта (Попова Т.А., 2012; Дробаха В.Е., Кулеш А.А., Шестаков В.В., 2015; Максимова М.Ю., Попова Т.А., Коновалов Р.Н., 2016) и после перенесенных диффузных аксональных повреждений (Захарова Н. Е., Пронин И. Н., Потапов А. А., 2012), отмечают высокую информативность ДТ-МРТ в возможности количественной оценки КФА.

Работ, применяющих ДТ-МРТ при хроническом сосудистом поражении мозга, на данный момент не много. Исследователями дегенерации проводящих путей мозга было отмечено, что процесс старения подкоркового белого вещества лобных долей и клюва мозолистого тела коррелирует с изменениями анизотропии в этих областях (Engelhardt E., Moreira D.M., Laks J., 2009). В работе зарубежных авторов (Wang S., Yuan J., Guo X. Teng et al., 2017) выявлено, что у пациентов с массивным перивентрикулярным лейкоареозом, у которых клинически выявлялось когнитивное снижение, отмечалось уменьшение значений фракционной анизотропии в перивентрикулярном белом веществе лобных долей, в семиовальных центрах и в мозолистом теле.

В исследованиях их коллег в группе пациентов с ДЭ были выделены тракты лобных и височных долей, а также передней таламической лучистости, с

отмечающимся в них сниженным КФА (Liu J., Liang P., Yin L. et al., 2017). При изучении групп с лакунарным поражением базальных структур, китайские ученые (Wu Y.F., Wu W.B., Liu Q.P. et al., 2016) отметили снижение КФА в височных долях (в крючковидном и нижнем продольном пучках), а также по ходу кортикоспинальных трактов. Они отметили важность метода ДТ-МРТ, акцентировав внимание на том, что патологические изменения, видимые на МРТ, не всегда ведут к когнитивному дефициту, а о риске его снижения можно судить по величине КФА.

Авторы (Borroni V. et al., 2012; Ходжаева Д.Т., Хайдарова Д.К., 2015) вычисляли снижение КФА у пациентов с ДЭ в переднем бедре внутренней капсулы, белом веществе лобных долей, мозолистом теле и базальных ядрах, что свидетельствовало о диффузной демиелинизации волокон этих структур дисциркуляторной природы.

Учеными, изучающими течение ДЭ у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, также указывалось, что клинически значимыми для когнитивных функций являются лобные и височные доли (Мироненко Т.В. с соавт., 2010).

Следует акцентировать внимание, что на традиционных МР-томограммах передние отделы лобных долей, внутренняя капсула и, особенно, белое вещество височных долей редко подвергаются выраженным очаговым или диффузным изменениям. Зоны лейкоареоза и очаги глиоза локализуются в основном в перивентрикулярной зоне, поражают центральные отделы лучистого венца, базальные ядра, и судить о процессе скрытой демиелинизации в других областях мозга можно лишь по изменениям КФА.

Во всех вышеперечисленных работах, исследователи не использовали показатели КФА для количественной характеристики степени когнитивных нарушений и определения его пороговых значений при угрозе наступления когнитивного дефицита. Клинические работы, исследующие когнитивные расстройства у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с применением диффузионно-тензорной МРТ, малочисленны (Левашкина И.М., Серебрякова С.В., Кожевникова В.В., Алексанин С.С., 2017)

Уникальность и простота метода ДТ-МРТ позволяют рекомендовать его как дополнительный к клинико-психопатологическому протоколу исследования головного мозга ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде. С помощью ДТ-МРТ появляется возможность более точно определить локализацию морфологического субстрата когнитивных функций в виде зон снижения КФА при их нарушении. Это позволит более точно прогнозировать течение ДЭ мозга у ЛПА и планировать реабилитационные мероприятия на додементной стадии сосудистой патологии.

На этом фоне актуальным будет применение методики ДТ-МРТ, способной дать прогностические критерии в оценке микроструктурного поражения белого вещества головного мозга при дисциркуляторной энцефалопатии, в виде количественных маркеров клинических проявлений.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОБОСНОВАНИЮ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ РИСКА КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ С ПОМОЩЬЮ ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

2.1. Формирование групп исследования

Во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург) за период 2015-2018 гг. было обследовано 79 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (основная группа, ОГ).

У всех пациентов основной группы были зафиксированы проявления ДЭ I и II стадии. Средний возраст основной группы (ЛПА) составил $65,38 \pm 0,92$ года.

Группу сравнения (ГС) составили 57 пациентов с проявлениями ДЭ, не принимавших участия в ликвидации. ГС формировали с соблюдением следующих условий:

– сопоставимость по возрасту с группой ЛПА (возраст пациентов ГС был $64,92 \pm 1,07$ года);

– сопоставимость уровня когнитивных нарушений для пациентов, прошедших нейропсихологическое тестирование.

Средние значения результатов тестирования по шкалам MMSE и FAB отличались в рамках статистической погрешности в обеих группах и составили $27,16 \pm 0,25$ в ОГ и $27,23 \pm 0,54$ в ГС (MMSE), и $16,62 \pm 0,14$ в ОГ и $16,48 \pm 0,24$ в ГС (FAB);

– наличие у пациентов ГС дисциркуляторной энцефалопатии I и II стадии в том же процентном соотношении, что и в ОГ. В основной группе пациенты с I стадией ДЭ составили 34,6%, со II стадией – 66,7%. В группе сравнения они составили 36,1% и 63,9%.

2.2. Методики исследования неврологического дефицита

Состояние нервной системы пациентов обеих групп оценивалось с применением следующих методов исследования:

– сбор анамнеза;

– клиническое неврологическое исследование;

– клиническое нейропсихологическое исследование.

Для определения стадии ДЭ использовали классификацию Г.А. Максудова (1975 г.), согласно которой, у каждого пациента в основной группе и контрольной группе была выявлена ДЭ I или II стадии (Максудов Г.А., 1975).

На первичном этапе формирования обеих групп из дальнейших стадий исследования исключались пациенты, имеющие в анамнезе следующие патологии:

– объемные образования головного мозга;

- последствия нейрохирургического оперативного вмешательства на головном мозге;
- последствия ОНМК;
- последствия тяжелой черепно-мозговой травмы;
- токсические поражения;
- психические, соматические и эндокринные заболевания в стадии декомпенсации.

Указанные критерии отбора применялись для исключения поражения белого вещества головного мозга, связанного не с дисциркуляторной энцефалопатией, а с другими факторами воздействия. Кроме того, исключив пациентов, имеющих в анамнезе оперативное вмешательство, ОНМК и последствия черепно-мозговой травмы в виде зон постоперационных, постишемических или посттравматических кистозно-глиозно-атрофических изменений головного мозга, исключалась возможность латерализации показателей ФА по какому-либо из трактов.

Особое внимание уделялось самостоятельным (идиопатическим) нейродегенеративным процессам, так же, как и ДЭ, ведущим к атрофическим изменениям, поражению белого вещества головного мозга и снижению когнитивных функций.

В данном исследовании участвовали только пациенты, у которых, по клиническим данным, результатам нейропсихологического тестирования и при МР-исследовании не был установлен диагноз нейродегенеративного процесса (болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и т.п.) другой природы, кроме дисциркуляторной энцефалопатии.

Когнитивные функции оценивали по результатам нейропсихологического тестирования, включавшего краткое исследование психического статуса по шкале MMSE (англ. Mini-Mental State Examination – MMSE) (Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., 1975) и батареи лобной дисфункции (англ. Frontal Assessment Battery – FAB) (Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. et al., 2000).

Преимуществом методики тестирования является возможность получения оптимальной, для сравнительного анализа, количественной оценки неврологического дефицита. Данные шкалы широко используются в повседневной клинической практике, и в настоящее время рекомендованы большинством современных экспертов в области когнитивных нарушений (Захаров В.В., Вознесенская Т.Г., 2013).

Интерпретация результатов тестирования проводилась с участием нейропсихолога. В итоге, по результатам тестов каждый пациент набирал определенное количество баллов, что являлось количественным показателем функционального состояния высших мозговых функций, и было удобным для статистического учета.

По результатам нейропсихологического тестирования происходило разделение пациентов основной группы (ЛПА) и группы сравнения на две подгруппы – с когнитивными нарушениями и без них.

В первую подгруппу (в пределах своей группы) вошли пациенты без нарушений когнитивных функций, у которых при нейропсихологическом тестировании результаты теста MMSE составили от 28 до 30 баллов, результаты

теста FAB – от 17 до 18 баллов. Так были сформированы Подгруппа I ЛПА (25 человек) и Подгруппа I ГС (23 человек).

Во вторую подгруппу – Подгруппа II ЛПА (54 человек), Подгруппа II ГС (34 человека) – были включены пациенты с умеренными когнитивными нарушениями и наличием деменции легкой степени.

Результаты теста MMSE у пациентов в подгруппах II составило от 20 до 27 баллов, FAB – от 12 до 16 баллов.

Группы ЛПА и ГС для анализа по фактору когнитивных нарушений созданы максимально однородными по показателям тестирования.

Статистически значимых отклонений между средними результатами MMSE и FAB в подгруппах не было.

2.3. Методика диффузионно-тензорной МРТ

ДТ-МРТ – магнитно-резонансная методика, позволяющая получать информацию о расположении структур белого вещества головного мозга и связях между этими структурами.

В среде без барьеров, свободно диффундирующие во всех направлениях протоны создают изотропную диффузию, представляющую из себя шар. В нервном волокне протоны ограничены цитоскелетом аксона и перемещаются преимущественно в одном направлении.

Общее направление хаотичного теплового движения протонов «вытягивается» вдоль главного вектора в многомерный эллипс (рис. 1).

Такая диффузия называется анизотропной.

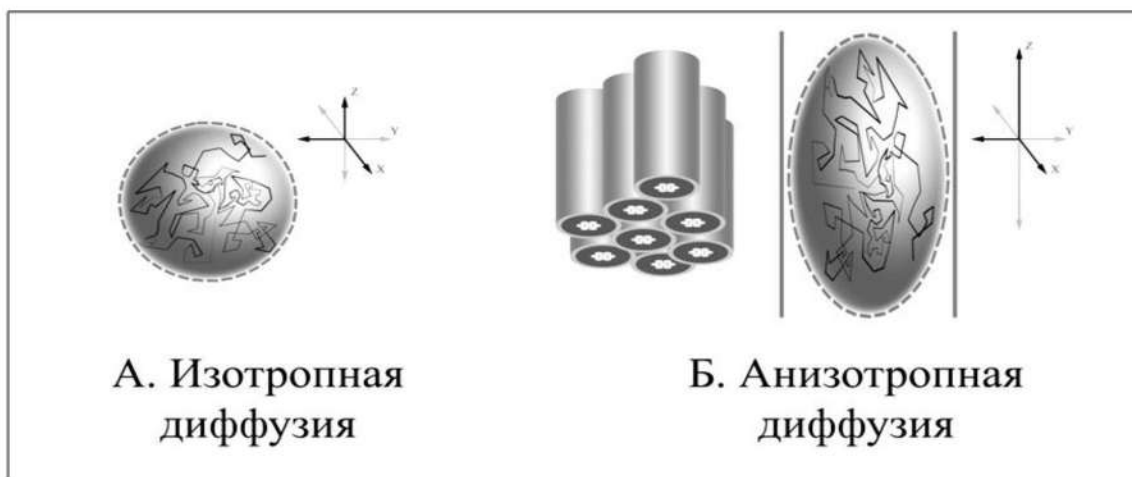


Рис. 1. Диффузия молекул воды

С помощью ДТ-МРТ возможна еще количественная оценка состояния вещества головного мозга. Основными количественными показателями, характеризующими диффузионный процесс, и определяемыми при ДТ-МРТ, являются коэффициент фракционной анизотропии (КФА) и средний коэффициент диффузии (СКД).

При возникновении патологического процесса, который приводит к гибели клеток, разрушению барьеров, препятствующих свободной диффузии, коэффициент диффузии увеличивается, а КФА уменьшается. Протоны диффундируют сквозь микроструктурные повреждения в оболочках аксона, и диффузионный тензор теряет свою несферичность (анизотропность).

Величина КФА определяется разбросом величин собственных значений тензора. Этот коэффициент является отношением всех векторов диффузионного тензора к главному вектору (который имеет самую большую величину и определяет направление движения). Чем больше значение главного вектора, тем анизотропнее (несферичнее) диффузия и выше КФА. Чем менее структурирована среда, приближаясь к жидкой, тем больше тензор диффузии будет похож на шар (а КФА стремится к нулю).

Значения КФА измеряются в диапазоне от 0 до 1 (1000), где 0 – это изотропная диффузия, а 1 (1000) – максимальная анизотропная диффузия. Его значения очень удобны для количественного учета степени повреждения белого вещества мозга (Китаев С.В., Попова Т.А., 2012). Выбор типа шкалы – от 0 до 1 или до 1000 – принимается в зависимости от программного обеспечения, в котором происходит обсчет показателей диффузионного тензора. Например, в программе «TrackVis» принята шкала значений ФА от 0 до 1, в программе «Neuro 3 D» (что использовалось в нашей работе) – от 0 до 1000.

При построении двухмерных цветных карт ФА, направление диффузионного движения молекул воды кодируется цветом в зависимости от ориентации самого длинного вектора диффузионного тензора. Красный цвет присваивается диффузионному движению слева направо (по оси X) и выделяет комиссуральные волокна, зеленый цвет – движению спереди назад (по оси Y) – ассоциативные волокна, синие – сверху вниз (по оси Z) – проекционные волокна, как показано на рисунке 2 (см. приложение).

Всем участникам исследования была проведена высокопольная МРТ с применением методики ДТ-МРТ и измерением коэффициента фракционной анизотропии в различных структурах головного мозга с его количественной оценкой.

При выполнении диффузионно-тензорной МРТ использовалась импульсная последовательность DTI с измерением диффузии в 12 направлениях и параметрами:

- TR = 3600 мс,
- TE = 95 мс,
- FOV = 230x230 мм,
- толщина среза – 4 мм,
- количество срезов – 25,
- различные значения фактора взвешенности для каждого из 12 направлений измеряемой диффузии,
- длительность исследования – 3 минуты 59 секунд.

Полученные изображения обрабатывались с использованием встроенной постпроцессорной программы Neuro 3D, которая включала в себя построение

карт фракционной анизотропии (в черно-белом и цветном режимах), и карт измеряемого коэффициента диффузии.

В соответствии с МРТ-атласом трактов белого вещества (Mori S., Wakana S., Nagae-Poetscher L.M., Van Zijl P.C.M., 2010) выделялись значимые области мозга (ROI англ. Region of interest), позволяя получить конкретное значение КФА в любой конкретно выбранной области.

Измерение КФА проводилось в основных пучках проводящих путей головного мозга, стволовых структурах и базальных ядрах. Были обследованы следующие области (12 ROI):

- верхний продольный пучок (семиовальные центры, лобные доли, заднелатеральные отделы);
- передние отделы лучистого венца (лобные доли, передние отделы);
- внутренняя капсула (переднее бедро, колено, заднее бедро);
- мозолистое тело (клюв и валик);
- нижний лобно-затылочный пучок (глубинные отделы мозга);
- нижний продольный пучок (височные доли);
- таламус;
- ножки мозга;
- Варолиев мост.

Выделение областей интереса производилось вручную. Цветные карты фракционной анизотропии позволяли точно определить границы исследуемого региона и избежать захвата волокон соседних трактов.

Средние показатели ФА были получены для пациентов обеих групп в одних и тех же анатомических структурах и взяты билатерально.

Для большей точности проводили несколько измерений на смежных срезах и из них рассчитывали среднее значение.

В трактах вытянутой формы использовали методику Freehand ROI (свободное контурирование регионов интереса, или же его разновидность – контурирование цветовых максимумов по руслу тракта), которая, по мнению большинства ученых, более устойчива и отличается высокой воспроизводимостью в протяженных волокнах (внутренняя капсула, нижний лобно-затылочный пучок).

Методику с использованием опции Circular (аппроксимации круглыми отметками) использовали для округлых или приближенных по форме к кругу ROI – таких, как таламус или нижний продольный пучок в аксиальной проекции (Накулинен U. et al., 2012; Левашкина И.М., Серебрякова С.В., Кожевникова В.В., Алексанин С.С., 2017).

Непрерывная замкнутая произвольная линия с автоматическим определением КФА по всей длине тракта (нижние лобно-затылочные пучки) показана на рисунке 3 (см. приложение).

Полученные данные изменений отображались на рабочей станции (Syngo Imaging XS, Siemens), значения коэффициента фракционной анизотропии определялись в диапазоне от 0 до 1000.

После измерений производилось сравнение показателей средних значений КФА в вышеуказанных зонах интереса у каждого пациента из группы ЛПА и у всех лиц группы сравнения.

2.4. Результаты клинико-визуализационных сопоставлений и диагностические критерии пороговых значений фракционной анизотропии для оценки риска когнитивного снижения при дисциркуляторной энцефалопатии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде

Была применена методика ДТ-МРТ с вычислением коэффициента фракционной анизотропии в основных трактах головного мозга пациентов ОГ и ГС.

В ГС, куда входили испытуемые с ДЭ, не принимавшие участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, при сравнении подгруппы I без когнитивных нарушений и подгруппы II с когнитивными нарушениями, отмечалось снижение анизотропии с высокой достоверностью ($p < 0,05$) в трех зонах:

- в области передних отделов лучистого венца;
- в нижнем продольном пучке;
- в переднем бедре внутренней капсулы.

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные тракты головного мозга группы сравнения (ГС), отмеченные снижением КФА у пациентов с когнитивными нарушениями

Зоны мозга	Значения КФА, группа сравнения, N = 57, среднее значение		
	Подгруппа I без КН, n = 23	Подгруппа II с КН, n = 34	P <
Передние отделы лучистого венца (лобные доли), правое полушарие	372,27 ± 8,57	313,03 ± 6,46	0,001
Передние отделы лучистого венца (лобные доли), левое полушарие	378,78 ± 12,68	306,17 ± 9,22	0,001
Нижний продольный пучок (височные доли), правое полушарие	516,13 ± 5,92	441,51 ± 8,43	0,001
Нижний продольный пучок (височные доли), левое полушарие	527,73 ± 8,86	445,49 ± 9,76	0,001
Переднее бедро внутренней капсулы , правое полушарие	663,10 ± 13,52	586,97 ± 9,65	0,001
Переднее бедро внутренней капсулы , левое полушарие	667,58 ± 13,37	578,12 ± 9,36	0,001

В основной группе (ЛПА) достоверные различия ($p < 0,05$) в снижении КФА отмечались в тех же областях, что и в ГС.

Изменения визуализировались в тех же проводящих путях лобных и височных долей, а также в переднем бедре внутренней капсулы (таблица 2).

Таблица 2

Основные тракты головного мозга группы ЛПА (ОГ), отмеченные снижением КФА у пациентов с когнитивными нарушениями

Зоны мозга	Значения КФА, основная группа (ЛПА), N = 79, среднее значение		
	Подгруппа I без КН, n = 25	Подгруппа II с КН, n = 54	P <
Передние отделы лучистого венца (лобные доли), правое полушарие	332,24 ± 8,25	303,65 ± 5,69	0,005
Передние отделы лучистого венца (лобные доли), левое полушарие	337,30 ± 8,16	297,55 ± 5,71	0,001
Нижний продольный пучок (височные доли), правое полушарие	466,38 ± 7,98	380,27 ± 5,71	0,001
Нижний продольный пучок (височные доли), левое полушарие	469,21 ± 9,36	383,39 ± 6,90	0,001
Переднее бедро внутренней капсулы, правое полушарие	604,16 ± 10,35	537,46 ± 10,52	0,001
Переднее бедро внутренней капсулы, левое полушарие	598,18 ± 12,71	521,78 ± 10,76	0,001

Таким образом, исследование показало, что дисциркуляторные изменения, приводящие к когнитивной дисфункции, затрагивают ассоциативные тракты, обеспечивающие внутрислобные связи.

Повреждение передних отделов лучистого венца, нижнего продольного пучка и переднего бедра внутренней капсулы является значимыми для клинической картины проявления когнитивной дисфункции у пациентов с ДЭ.

Значения анизотропии в обеих подгруппах (с КН и без КН) в группе ЛПА были ниже. Более сильное повреждение проводящих путей у ликвидаторов связано с более ранним началом ДЭ, вызванным факторами ликвидации последствий аварии.

Корреляционный анализ также выявил достоверную ($p = 0,01$) двустороннюю корреляцию как между значениями MMSE и значениями КФА в каждом из основных трактов, ответственных за когнитивные функции (по ходу нижнего продольного пучка, в передних отделах лучистого венца, в переднем бедре внутренней капсулы), так и между наличием-отсутствием КН и уровнем значений КФА в этих трактах со значимостью на уровне $p = 0,01$.

В первом случае корреляция была прямая положительная, во втором – прямая отрицательная, т.е. чем меньше значение КФА, тем больше вероятность,

что пациент, в трактах которого получены данные значения, имеет когнитивные нарушения (поскольку 1 – обозначала наличие КН, 0 – отсутствие).

Данные по коэффициенту корреляции между MMSE и значением КФА, а также между наличием КН и величиной КФА, занесены в таблицу 3.

Таблица 3

Коэффициенты двусторонней корреляции (метод Спирмена) между значениями шкалы MMSE, наличием КН и значением КФА

Зоны мозга	Коэффициент корреляции между значением КФА и	
	MMSE	наличием (1) / отсутствием (0) КН
Передние отделы лучистого венца (лобные доли), ПП	0,445	-0,603
Передние отделы лучистого венца (лобные доли), ЛП	0,474	-0,614
Нижний продольный пучок (височные доли), ПП	0,554	-0,642
Нижний продольный пучок (височные доли), ЛП	0,564	-0,685
Переднее бедро внутренней капсулы, ПП	0,599	-0,691
Переднее бедро внутренней капсулы, ЛП	0,554	-0,638

Примечание: ПП (правое полушарие), ЛП (левое полушарие)

Из таблицы следует, что для всех указанных в ней ROI двусторонняя прямая корреляция была средней. Между уровнем КФА в тракте и MMSE (средняя положительная), между уровнем КФА в тракте и наличием или же отсутствием когнитивной дисфункции (средняя отрицательная).

В исследовании хронической дисциркуляторной патологии и связанного с ее прогрессированием истощения когнитивного потенциала пациентов предлагается использовать ДТ-МРТ как метод, способный прогнозировать КН, в виде определения так называемого «диапазона риска».

Данный способ позволит обнаруживать патологические изменения белого вещества головного мозга еще до развития клиники КН и принимать соответствующие терапевтические меры с целью остановить прогрессирование нарушений на додементной стадии процесса. Также с помощью ДТ-МРТ возможно зафиксировать повреждения трактов, приведшие к необратимой потере когнитивного потенциала.

Клинически значимыми для когнитивных функций являются следующие зоны: лобные (передние отделы лучистого венца) и височные доли (нижний продольный пучок), а также переднее бедро внутренней капсулы, через которое проходит лобно-таламический путь, связывающий кору лобных долей с таламусами и лимбической системой.

Анализ показателей фракционной анизотропии в вышеуказанных трех зонах в группе ЛПА и ГС позволяет отметить тенденцию в снижении средней величины КФА в каждой из групп, коррелирующей с наличием или отсутствием у пациентов когнитивных нарушений.

У пациентов группы сравнения с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии, с разнообразными морфологическими изменениями вещества головного мозга, видимые при рутинной МРТ, самые высокие показатели КФА зафиксированы в подгруппе без КН. Более низкие – в подгруппе с КН. У ЛПА отмечены еще более низкие показатели КФА по всем трем пучкам, чем в группе сравнения.

В исследовании эти значения находились по средним показателям ниже значений пациентов подгруппы ГС без КН, что говорит о более выраженной степени дисциркуляторных изменений у пациентов ЛПА и более высоком риске когнитивной дисфункции в будущем. В подгруппе ЛПА с КН – отмечались самые низкие показатели анизотропии из обеих групп. То есть, значения КФА прогрессивно снижаются, достигая низших значений в подгруппе ликвидаторов с когнитивными нарушениями. В данной подгруппе пациентов отмечаются наиболее выраженные микроструктурные поражения трактов, ответственных за когнитивную функцию.

Логично предположить, что фатальные изменения волокон, ведущие к когнитивному дефициту, происходят в пределах определенного диапазона значений коэффициента фракционной анизотропии, как основного маркера поражения вещества мозга. Данный диапазон весьма узок, и его значениями стоит пользоваться с учетом погрешности.

Однако, при приближении значений КФА в указанных трактах к верхней границе диапазона, надлежит помнить о существовании риска скорого истощения когнитивных функций пациента.

Работ по использованию пороговых значений показателей фракционной анизотропии, как предикторов развития когнитивной дисфункции, на данный момент в современной литературе нет.

Поэтому предлагается в качестве прототипа метода диагностики снижения когнитивного потенциала использовать полученные в процессе данной работы результаты.

Методы вычисления пороговых значений (ROC-анализ), а также прогностической ценности (расчет площади под ROC-кривой – Area Under Curve, AUC), результаты которых приведены ниже, проводят верификацию каждого статистически значимого тракта.

Анализ КФА во всех подгруппах пациентов с ДЭ позволил выделить пороговые значения анизотропии для всех ROI в абсолютных численных выражениях, а также позволил сделать вывод о методике скрининговой

диагностики и методике подтверждения диагноза с помощью вычисления КФА в соответствующих трактах.

Были также вычислены чувствительность и специфичность для каждого значения КФА в каждом тракте билатерально и представлены оптимальные значения данного показателя для всех трех зон интереса.

Первая зона. Для передних отделов лучистого венца анализ характеристической кривой (ROC-кривой) значений КФА показал, что она была достоверной в обоих полушариях ($p = 0,030$ в правом и $p = 0,029$ в левом полушарии). Качественная оценка метода (площадь AUC) была высокой – $0,846$ для правого и $0,870$ для левого полушария при асимптотической значимости менее $0,0001$ в обоих полушариях.

ROC-кривая значений КФА для передних отделов лучистого венца (билатерально) показана на рисунке 2.

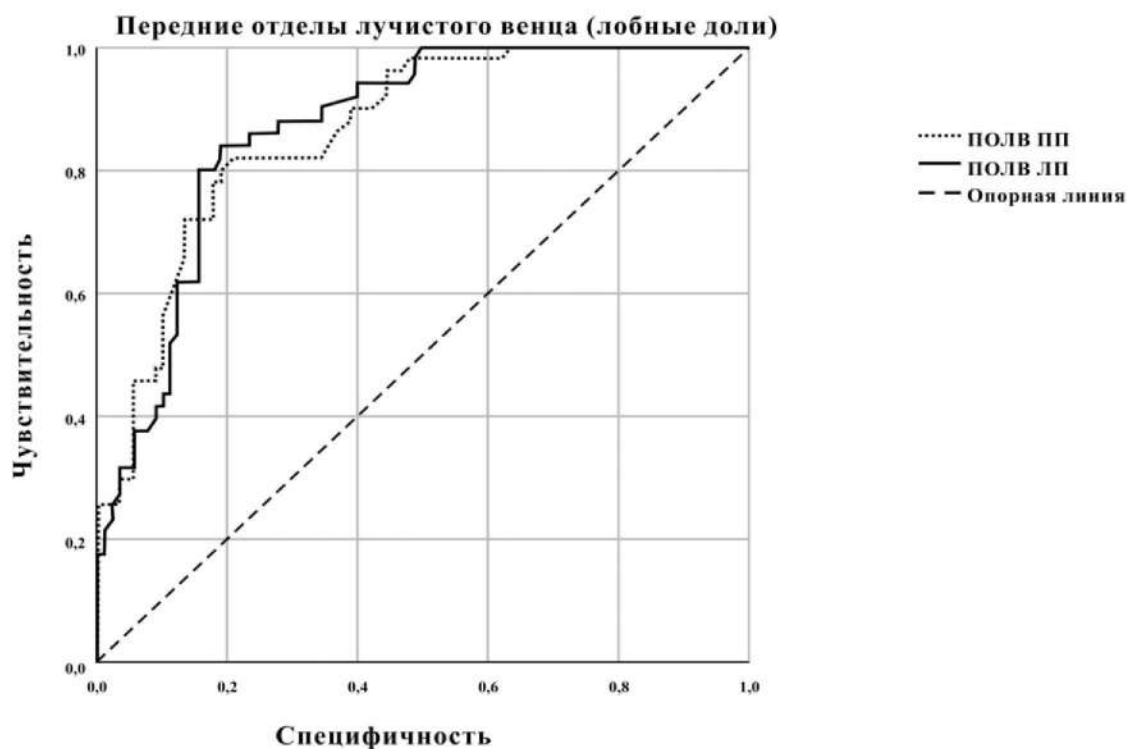


Рис. 2. ROC-кривая для передних отделов лучистого венца, правое и левое полушарие

Передние отделы лучистого венца представлены передними лобно-затылочными пучками. Невысокие значения анизотропии данной зоны, отмеченные в нашем исследовании, связаны с наличием здесь областей перекреста волокон и разнонаправленностью диффузионного тензора.

Оптимальные пороговые значения КФА для данного региона, согласно ROC-анализу, представлены в таблице 4.

Таблица 4

Передние отделы лучистого венца. Пороговые значения КФА для правого и левого полушарий

Переменные	КФА	Чувствительность	Специфичность
Правое полушарие	282,50	1,000	0,367
	309,50	0,900	0,611
	324,50	0,820	0,789
	329,50	0,780	0,822
	346,50	0,660	0,867
	358,75	0,540	0,965
	369,50	0,480	1,000
Левое полушарие	289,40	1,000	0,487
	295,95	0,980	0,511
	310,10	0,940	0,600
	325,75	0,860	0,767
	334,20	0,800	0,844
	352,00	0,640	0,920
	367,50	0,510	1,000

Как видно из представленной таблицы, в передних отделах лучистого венца неблагоприятным признаком для развития когнитивных нарушений (при чувствительности, стремящейся к единице) являются значения КФА ниже 282 в правом и ниже 289 в левом полушарии.

Благоприятный прогноз в отношении когнитивной дисфункции (при специфичности, стремящейся к единице) дают значения КФА выше 369 в правом и выше 367 в левом полушарии.

Вторая зона. Анализ ROC-кривой КФА для нижнего продольного пучка показал, что она была достоверной в обоих полушариях ($p = 0,027$ в правом и $p = 0,023$ в левом полушарии). Площадь AUC была высокой для правого – 0,887 и отличной – 0,910 для левого полушария.

ROC-кривая значений КФА для нижнего продольного пучка показана на рисунке 3.

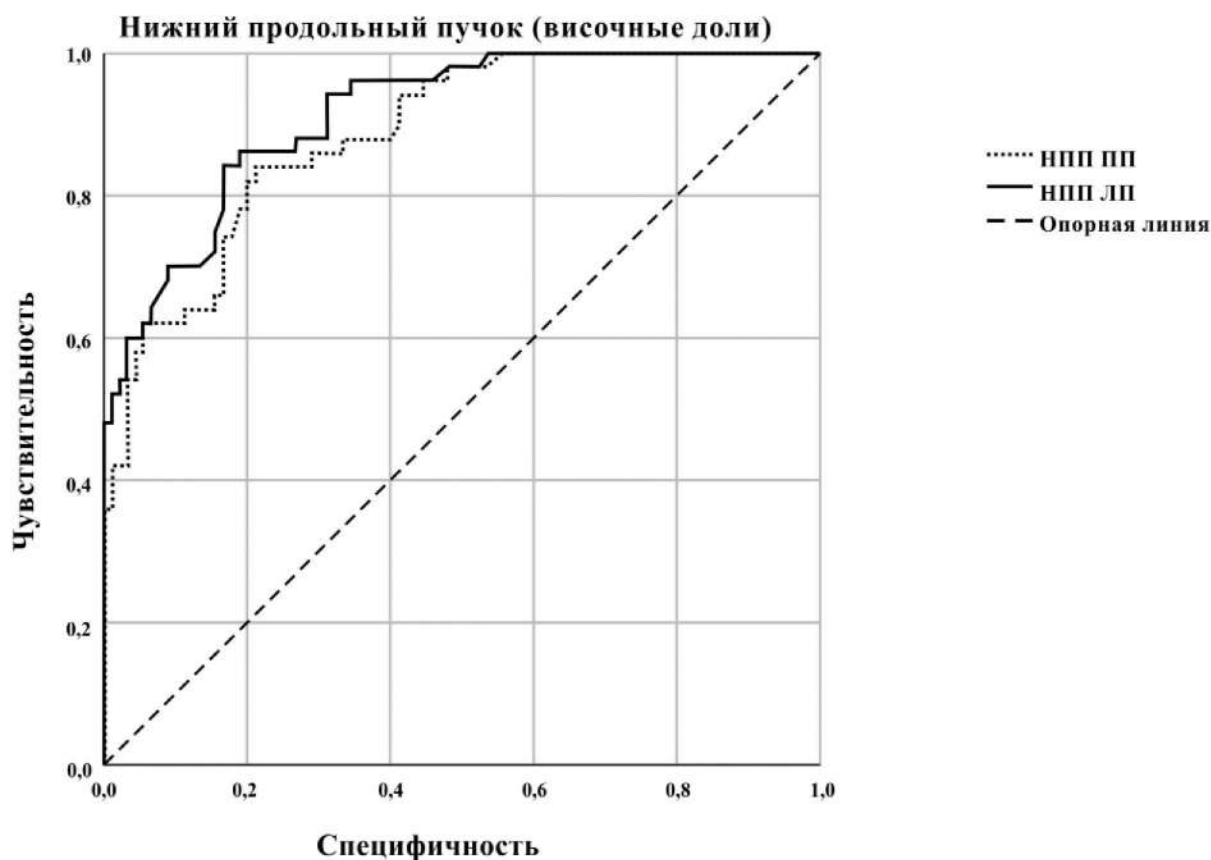


Рис. 3. ROC-кривая для нижнего продольного пучка, правое и левое полушарие

ROC-анализ показал высокий потенциал нижнего продольного пучка как для скрининговой диагностики, так и для подтверждения заболевания.

Нижний продольный пучок соединяет зрительную кору через задневисочную область с передневисочным регионом. В височной доле этот пучок соединяет полюс височной доли, парагиппокампаальные извилины, гиппокамп и миндалевидное тело.

Оптимальные пороговые значения КФА для нижнего продольного пучка, согласно ROC-анализу, представлены в таблице 5.

Таблица 5

Нижний продольный пучок. Пороговые значения КФА для правого и левого полушарий

Переменные	КФА	Чувствительность	Специфичность
Правое полушарие	400,50	1,000	0,444
	441,50	0,880	0,667
	457,00	0,840	0,789
	467,65	0,740	0,833
	473,45	0,620	0,880
	490,15	0,580	0,956
	498,25	0,510	1,000

Левое полушарие	400,50	1,000	0,467
	440,25	0,650	0,720
	460,50	0,860	0,800
	466,50	0,840	0,833
	480,50	0,700	0,900
	492,55	0,620	0,944
	497,50	0,565	1,000

Согласно проведенному анализу, в нижнем продольном пучке неблагоприятным признаком для развития когнитивных нарушений (при чувствительности, стремящейся к единице) являются значения КФА ниже 400 в правом и левом полушариях.

Благоприятный прогноз в отношении когнитивной дисфункции (при специфичности, стремящейся к единице) дают значения КФА выше 498 в правом и выше 497 в левом полушарии.

Третья зона. Для переднего бедра внутренней капсулы анализ ROC-кривой КФА показал, что она была достоверной в обоих полушариях ($p = 0,025$ в правом и $p = 0,031$ в левом полушарии).

Площадь AUC была отличной для правого – 0,916 и высокой для левого полушария – 0,884.

ROC-кривая значений КФА для переднего бедра внутренней капсулы показана на рисунке 4.

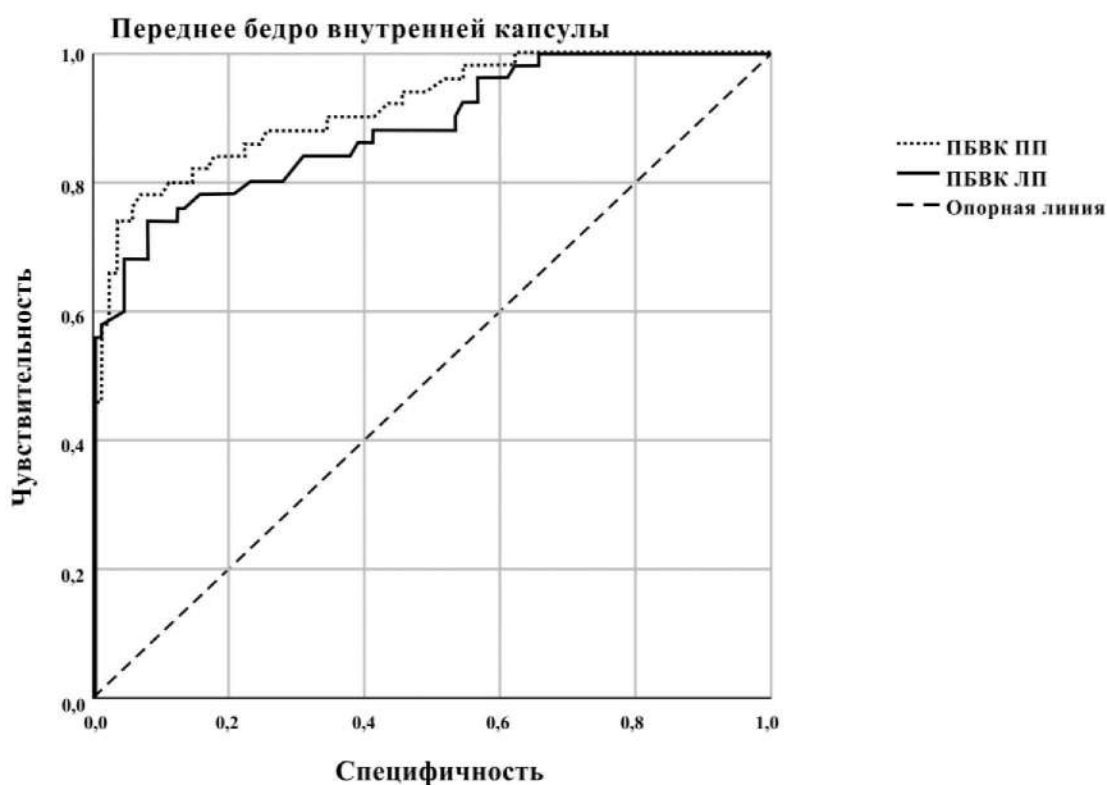


Рис. 4. ROC-кривая для переднего бедра внутренней капсулы, правое и левое полушария

Передняя таламическая лучистость или лобно-таламический путь проходит в переднем бедре внутренней капсулы, обеспечивая двусторонние связи между передними ядрами (таламуса) и поясной извилиной, а также между медиальными ядрами (таламуса) и лобной долей.

Пороговые значения КФА для переднего бедра внутренней капсулы, согласно ROC-анализу, представлены в таблице 6.

Таким образом, ROC-анализ и для переднего бедра внутренней капсулы показал высокий потенциал для подтверждения риска когнитивной дисфункции.

Таблица 6

Переднее бедро внутренней капсулы. Пороговые значения КФА для правого и левого полушарий

Переменные	КФА	Чувствительность	Специфичность
Правое полушарие	549,00	1,000	0,515
	562,50	0,900	0,600
	588,50	0,840	0,822
	596,50	0,800	0,889
	615,00	0,740	0,967
	624,00	0,660	0,978
	631,00	0,575	1,000
Левое полушарие	545,00	1,000	0,520
	560,00	0,920	0,610
	579,50	0,800	0,733
	599,65	0,740	0,922
	615,50	0,660	0,956
	625,50	0,580	0,989
	638,90	0,530	1,000

Согласно проведенному анализу, в переднем бедре внутренней капсулы неблагоприятным признаком для развития когнитивных нарушений (при чувствительности, стремящейся к единице) являются значения КФА ниже 549 в правом и ниже 545 в левом полушарии. Благоприятный прогноз в отношении когнитивной дисфункции (при специфичности, стремящейся к единице) дают значения КФА выше 631 в правом и выше 639 в левом полушарии.

Таким образом, три тракта в лобных, височных долях и в переднем бедре внутренней капсулы продемонстрировали высокое, либо же отличное качество, а также высокие чувствительность и специфичность, потому могут рассматриваться для диагностики.

3. МЕТОДИКА ОЦЕНКИ РИСКА КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ПРИ ДИСКРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИФфуЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

1. Проводится исследование головного мозга в режиме диффузионно-тензорной МРТ на МР-сканере «Magnetom Verio» с напряженностью магнитного поля 3 Тл. (Siemens, Германия), с использованием импульсной последовательности DTI.

Параметры ИП:

- измерение диффузии в 12 направлениях,
- TR = 3600 мс,
- TE = 95 мс,
- FOV = 230x230 мм,
- толщина среза – 4 мм,
- количество срезов – 25,
- различные значения фактора взвешенности для каждого из 12 направлений измеряемой диффузии,
- длительность исследования – 3 минуты 59 секунд.

2. Вычисляются диффузионные тензоры в каждом вокселе (программное обеспечение приложения Neuro 3D), и на основании собственных значений диффузионных тензоров строятся цветные карты фракционной анизотропии в аксиальной проекции.

Данная операция автоматизирована в соответствии с функциями рабочей станции Syngo Imaging XS, Siemens.

3. В соответствии с МРТ-атласом трактов белого вещества (Mori S., Wakana S., Nagae-Poetscher L.M., Van Zijl P.C.M., 2010) мануальным методом выделяются 3 области интереса (ROI) в обоих полушариях головного мозга:

- 1) передние отделы лучистого венца;
- 2) нижний продольный пучок;
- 3) переднее бедро внутренней капсулы.

Границы данных областей интереса (ROI) показаны на рисунке 7 (см. приложение).

4. Для всех трех зон интереса в диапазоне от 0 до 1000 вычисляются абсолютные значения КФА для каждого полушария (программное обеспечение приложения Neuro 3D рабочей станции Syngo Imaging XS, Siemens).

Измерение КФА производится внутри оконтуренных зон. Для большей точности рекомендуется проводить несколько измерений КФА на смежных срезах и из них высчитывать среднее значение.

В трактах вытянутой или неправильной формы (передние отделы лучистого венца, переднее бедро внутренней капсулы) рекомендуется использовать опцию Freehand ROI (свободное контурирование цветовых максимумов по руслу тракта).

Для нижнего продольного пучка в аксиальной проекции предлагается использовать опцию Circular (аппроксимации круглыми отметками), как показано на рисунке 8 (см. приложение).

Измерение лучше всего производить в центральных отделах ROI, избегая попадания в область измерения участком с низким сигналом в периферических отделах пучка волокон.

Полученные значения КФА отображаются в окне рабочей станции. После чего производится сравнение полученных результатов с диапазоном пороговых значений КФА. Большее значение анизотропии отражает лучшую структурную целостность тракта.

Снижение фракционной анизотропии по каждому из трактов лобных, височных долей и переднего бедра внутренней капсулы, наблюдаемое в пределах указанного диапазона указывает на их микроструктурные изменения, вызванные ДЭ, и на возможность истощения когнитивного потенциала.

Попадание в «диапазон риска», и, тем более, выход за его нижнюю границу по всем тем зонам может быть неблагоприятным прогностическим признаком и являться предиктором развития сосудистой деменции.

Диапазон значений КФА в пределах которого происходят изменения целостности трактов, ведущие к когнитивным нарушениям, представлен в таблице 7.

Таблица 7

Тракты, поражение которых влечет за собой когнитивную дисфункцию, с диапазоном значений КФА, попадание, или выход за нижнюю границу которого, является предиктором риска когнитивного снижения

Наименование тракта	Значение КФА	
	Верхняя граница диапазона риска	Нижняя граница диапазона риска
Передние отделы лучистого венца (лобные доли)	ПП – 369 ЛП – 367	ПП – 282 ЛП – 289
Нижний продольный пучок (височные доли)	ПП – 498 ЛП – 497	ПП – 400 ЛП – 400
Переднее бедро внутренней капсулы (лобно-таламический путь)	ПП – 631 ЛП – 639	ПП – 549 ЛП – 545

Примечание: ПП (правое полушарие), ЛП (левое полушарие)

Высокая диагностическая точность показателей позволяет использовать их в качестве критериев для выделения больных с повышенным риском когнитивного снижения, несмотря на данные стандартной МРТ. Простейшие варианты заключений по данным ДТ-МРТ представлены в таблице 8.

Основные варианты заключений по результатам ДТ-МРТ

№ п/п	Значения КФА в трактах						Заключение по результатам ДТ-МРТ
	Передние отделы лучистого венца		Нижний продольный пучок		Переднее бедро внутренней капсулы		
	ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП	
1.	410	412	540	545	632	640	Нет риска когнитивного снижения
2.	370	366	480	483	598	610	Умеренный риск когнитивного снижения
3.	310	298	410	400	540	543	Высокий риск когнитивного снижения

Клинические примеры:

1. Пациент Ю., 68 лет, ДЭ II стадии, на МРТ выявляется мультиочаговое поражение головного мозга (количество очагов глиоза белого вещества головного мозга дистрофического и дисциркуляторного характера – 20), наружная заместительная гидроцефалия, ширина III желудочка 9 мм. По данным нейропсихологического тестирования когнитивного снижения не выявлено. Значения КФА правом и левом полушарии передних отделов лучистого венца (лобные доли) – 419, 412; в нижнем продольном пучке (височные доли) – 516, 512; в переднем бедре внутренней капсулы – 645, 700. По данным ДТ-МРТ риска когнитивного снижения не отмечается.

2. Пациент К., 60 лет, ДЭ II стадии, на МРТ выявляется мультиочаговое поражение головного мозга (количество очагов глиоза белого вещества головного мозга дистрофического и дисциркуляторного характера – 15), наружная заместительная гидроцефалия, ширина III желудочка 9 мм. По данным нейропсихологического тестирования когнитивного снижения не выявлено. Значения КФА правом и левом полушарии передних отделов лучистого венца (лобные доли) – 398, 400; в нижнем продольном пучке (височные доли) – 491, 495; в переднем бедре внутренней капсулы – 598, 610. По данным ДТ-МРТ отмечается умеренный риск когнитивного снижения.

3. Пациент Ш., 65 лет, ДЭ II стадии, на МРТ выявляется мультиочаговое поражение головного мозга (количество очагов глиоза белого вещества головного мозга дистрофического и дисциркуляторного характера – 20), наружная заместительная гидроцефалия, ширина III желудочка 8 мм. По данным нейропсихологического тестирования выявлено умеренное когнитивное снижение. Значения КФА правом и левом полушарии передних отделов лучистого венца (лобные доли) – 319, 318; в нижнем продольном пучке

(височные доли) – 490, 492; в переднем бедре внутренней капсулы – 550, 545. По данным ДТ-МРТ отмечается высокий риск когнитивного снижения.

4. Пациент Р., 77 лет, ДЭ II стадии, на МРТ выявляется мультиочаговое поражение головного мозга (количество очагов глиоза белого вещества головного мозга дистрофического и дисциркуляторного характера – 20), наружная заместительная гидроцефалия, ширина III желудочка 9 мм. По данным нейропсихологического тестирования выявлена деменция умеренной степени выраженности. Значения КФА правом и левом полушарии передних отделов лучистого венца (лобные доли) – 278, 256; в нижнем продольном пучке (височные доли) – 378, 365; в переднем бедре внутренней капсулы – 510, 524. По данным ДТ-МРТ отмечается высокий риск когнитивного снижения.

Клинические и нейровизуализационные данные пациентов приведены в таблице 9.

Таблица 9

Данные обследования пациентов

Данные нейропсихологического тестирования		Пациент Ю.	Пациент К.	Пациент Ш.	Пациент Р.
		MMSE 29 FAB 18	MMSE 29 FAB 18	MMSE 27 FAB 16	MMSE 25 FAB 13
Стадия ДЭ		2	2	2	2
Данные МРТ	Очаги глиоза, количество	20	15	20	20
	Наружная гидроцефалия (наличие/ отсутствие)	1	1	1	1
	Внутренняя гидроцефалия (наличие/ отсутствие)	0	0	0	0
	Ширина III желудочка, мм	9	9	8	9
	Лейкоареоз (наличие/ отсутствие)	0	0	1	0
КФА	Передний отдел лучистого венца	ПП 419 ЛП 412	ПП 398 ЛП 400	ПП 319 ЛП 318	ПП 278 ЛП 256
	Нижний продольный пучок	ПП 516 ЛП 512	ПП 491 ЛП 495	ПП 490 ЛП 492	ПП 378 ЛП 365
	Переднее бедро внутренней капсулы	ПП 645 ЛП 700	ПП 598 ЛП 610	ПП 550 ЛП 545	ПП 510 ЛП 524

Как видно из представленной таблицы, МР-картина изменений головного мозга, свойственных ДЭ II стадии, у всех четырех пациентов существенно не отличалась. Значения КФА у пациентов Ш. и Р. попадали в пределы диапазона риска когнитивного снижения (а у пациента Р. в большинстве пучков были ниже диапазона). Это совпадало с данными нейропсихологического тестирования: у пациента Ш. были выявлены умеренные когнитивные нарушения, у пациента Р. – деменция легкой степени выраженности. В то же время по данным тестирования у пациентов Ю. и К. не отмечалось когнитивной дисфункции – различались лишь показатели анизотропии. Значения КФА у пациента Ю. находились выше зоны риска, несмотря на мультиочаговое поражение. Значения КФА у пациента К. были ниже, чем у пациента Ю., и по двум трактам (нижний продольный пучок и переднее бедро внутренней капсулы) попадали в диапазон риска когнитивного снижения.

Исходя из полученных данных ДТ-МРТ пациент К. имеет умеренный риск когнитивного снижения и, наряду с пациентами Ш. и Р. (у которых уже имеется когнитивный дефицит), нуждается в коррекции терапевтических мероприятий.

Таким образом, из примеров видно, что изменения, количественно учитываемые с помощью значений КФА, достоверно не определяются ни клиническими (нейропсихологическое тестирование), ни диагностическими (рутинное МРТ) методами.

ДТ-МРТ может использоваться как дополнительная методика к основному протоколу обследования пациентов с ДЭ и обеспечивает возможность прогноза когнитивной дисфункции у больных с ДЭ, позволяя выявить микроструктурное поражение важных зон головного мозга еще на стадии жалоб пациента на когнитивные нарушения.

Рекомендуется использовать значения КФА в трактах переднего бедра внутренней капсулы, лобных и височных долей в качестве возможного способа диагностики снижения когнитивного потенциала пациентов ЛПА, а также пациентов с ДЭ и другими заболеваниями нейродегенеративной природы, ведущими к когнитивной дисфункции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ДТ-МРТ в определении диагностических критериев оценки риска когнитивного снижения при ДЭ у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде выявило связь между поражением белого вещества головного мозга в виде зон снижения фракционной анизотропии и результатами нейропсихологического тестирования, клинически отмечившими изменения когнитивной сферы.

Нарушение целостности проводящих путей коррелирует с когнитивными расстройствами. У пациентов ЛПА, имеющих когнитивную дисфункцию, отмечается снижение КФА в трактах лобных, височных долей и переднего бедра внутренней капсулы. Снижение КФА наблюдается по ассоциативным волокнам, связывающим различные доли одного полушария.

Числовые значения КФА, вычисленные в трактах, ответственных за когнитивную функцию (передние отделы лучистого венца, нижний продольный пучок, переднее бедро внутренней капсулы) могут служить предикторами возможного когнитивного снижения и использоваться для определения так называемого «диапазона риска».

Методика диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии является эффективной в определении изменений вещества головного мозга на микроструктурном уровне у пациентов с дисциркуляторными заболеваниями головного мозга, позволяет провести количественную оценку коэффициента фракционной анизотропии интересующих зон и областей и подтвердить вовлечение в патологический процесс белого вещества головного мозга.

Рекомендуется включать ДТ-МРТ в стандартный протокол программ МРТ головного мозга у пациентов с ранними проявлениями ДЭ, которые подвергались длительным стрессовым воздействиям и находились в условиях, способных усугубить течение сосудистой патологии в дальнейшем: военнослужащие МЧС, спасатели, пожарные, ликвидаторы техногенных аварий. Исследование может дополнить клинические данные о сосудистой патологии мозга, использоваться для профилактики когнитивной дисфункции и своевременного формирования профилактических и лечебных мероприятий.

ПРИЛОЖЕНИЯ

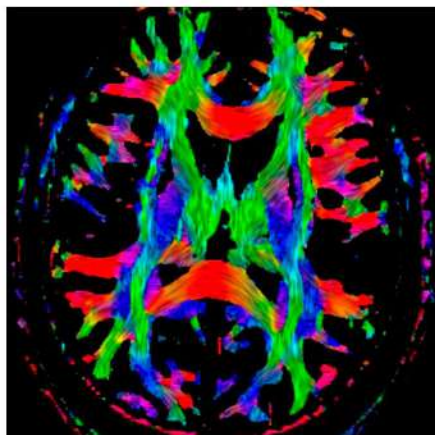


Рис. 2. Цветная карта фракционной анизотропии

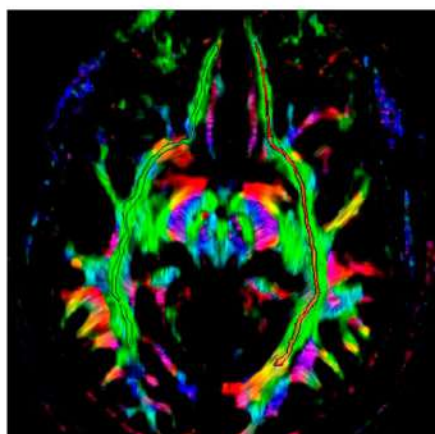


Рис. 3. Билатеральное измерение фракционной анизотропии

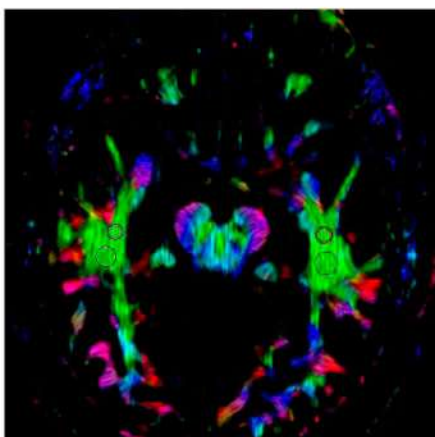
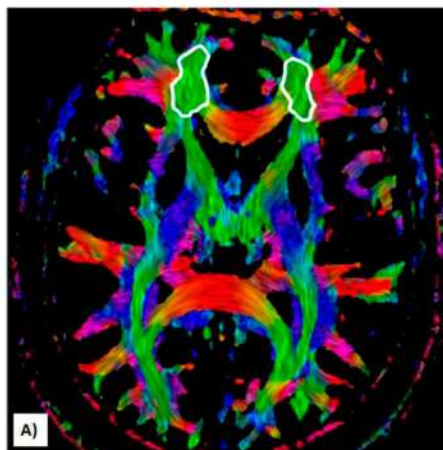
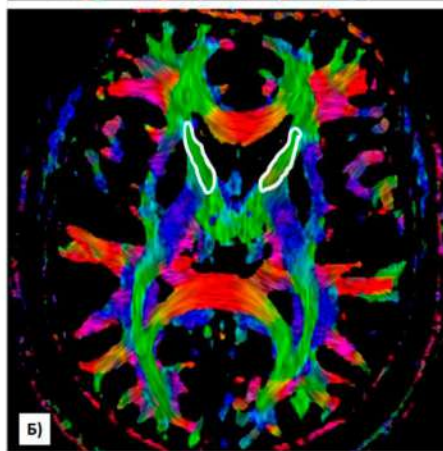


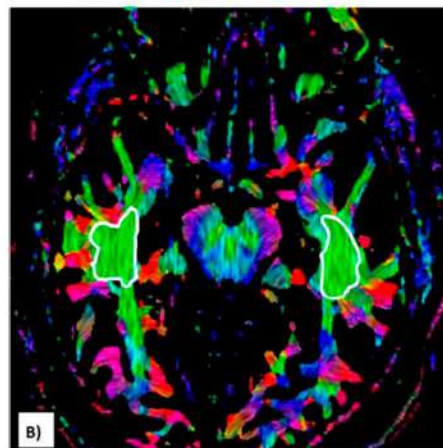
Рис. 8. Измерение КФА с помощью опции Circular по ходу нижних продольных пучков



А)



Б)



В)

Рис. 7. ROI, выделенные на цветной карте фракционной анизотропии в режиме «Texture», соответствуют передним отделам лучистого венца (а), переднему бедру внутренней капсулы (б) и нижнему продольному пучку (в)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексанин С.С., Маматова Н.Т., Тихомирова О.В. [и др.]. Особенности функционального состояния центральной нервной системы участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2007. – Т. 52. № 5. – С. 5-11.
2. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б. Компьютерная томография мозга. – М.: Медицина. 1986. – 256 с.
3. Дробаха В.Е., Кулеш А.А., Шестаков В.В. Фракционная анизотропия белого и серого вещества головного мозга в остром периоде ишемического инсульта как маркер неврологического, когнитивного и функционального статуса // Медицинская визуализация. – 2015. – №6. – С. 8-15.
4. Ермолина Ю.В. Особенности структурных и функциональных изменений головного мозга у детей со спастическими формами церебрального паралича: ... дисс. канд. мед. наук / Ю.В. Ермолина. – М., 2016. – 126 с.
5. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В.В. Захаров, Т.Г. Вознесенская. – М. : МЕДпресс-информ. 2013. – 320 с.
6. Захарова Н. Е., Пронин И. Н., Потапов А. А.. Количественная и качественная оценка состояния проводящих путей головного мозга с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в норме и при диффузных аксональных повреждениях // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. №3 (3). – С. 92-108
7. Китаев С.В., Попова Т.А. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Т.6. №1. – С. 48-53.
8. Левашкина И.М., Серебрякова С.В., Кожевникова В.В., Алексанин С.С. Возможности диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в комплексной оценке когнитивных расстройств у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде (клинико-лучевые сопоставления) // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2017. – № 4. – С. 13-19.
9. Левашкина И.М. Дисциркуляторные изменения головного мозга у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС по данным диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии: ... дисс. канд. мед. наук. – СПб., 2018. – 177 с.
10. Мазуренко Е.В., Пономарев В.В., Сакович Р.А. Диффузионно-тензорная МРТ в диагностике когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона // Медицинские новости. – 2014. – №10. – С. 69-75.
11. Максимова М.Ю., Попова Т.А., Коновалов Р.Н. Оценка прогноза восстановления двигательной функции у больных с ишемическим инсультом с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2016. – 116 (8). – С. 57-64.

12. Максудов Г.А. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Сосудистые заболевания нервной системы / под ред. Е.В. Шмидта. – М., 1975. – С. 12-17
13. Мироненко Т.В., Пеннер В.А., Пицул Н.Л., Лавренко О.В., Казарцева М.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия и ее сочетание с другими заболеваниями нервной системы у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (диагностические и терапевтические подходы) // Междунар. неврологич. журн. – 2010. – № 4. – С. 30-40.
14. Оганесян Н.М., Карапетян А.Г. Отдаленные медицинские последствия аварии на ЧАЭС: биологический возраст и качество жизни ликвидаторов // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. – 2014. – № 1 (11). – С. 90-97.
15. Панюшкина Л. А. Клинико-морфологические особенности зрительного пути при глаукоме и при болезни Альцгеймера: дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2015. – 128 с.
16. Попова Т.А. Супратенториальные инфаркты: клиническо-нейровизуализационная оценка восстановления двигательных функций: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 112 с.
17. Потапов А.А., Горайнов С.А., Жуков В.Ю. [и др.]. Длинные ассоциативные пути белого вещества головного мозга: современный взгляд с позиции нейронаук // Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2014. – Т. 78, № 5. – С. 66-77.
18. Потапов А.А., Коновалов А.Н. Современные технологии и фундаментальные исследования в нейрохирургии // Вестник РАН. – 2015. – Т. 85, №4. – С. 299-309.
19. Прокопенко С.В. Петрова М.М., Корягина Т.Д. Дисциркуляторная энцефалопатия в практике поликлинического врача // Поликлиника. – 2015. – № 3. – С. 48-52.
20. Трофимова Т.Н. Лучевая диагностика рассеянного склероза. / Т.Н. Трофимова, Н.А. Тотолян, А.В. Пахомов. – СПб.: Элби, 2010. – 128 с.
21. Фокин В.А., Одинак М.М., Шамрей В.К.. Возможности количественной диффузионной тензорной магнитно-резонансной трактографии в диагностике неопухолевых заболеваний головного мозга // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – №3. – С. 145-150.
22. Ходжаева Д.Т., Хайдарова Д.К. Поражения проводящих путей при различных типах умеренно-когнитивных расстройств на фоне хронической ишемии мозга. // Евразийский союз ученых. ООО "Международный Образовательный Центр". – 2015. – №10. – С. 122-124.
23. Холодова Н.Б. Неврологические, нейропсихологические и нейрофизиологические проявления преждевременного старения у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: дисс. ... доктора мед. наук. – Москва, 2011. – 132 с.
24. Borroni B, Grassi M, Premi E, Gazzina S, Alberici A, Cosseddu M et al Neuroanatomical correlates of behavioural phenotypes in behavioural variant of frontotemporal dementia // Behav Brain Res. – 2012. – 235(2). – С. 124–129.
25. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I. [et al.]. The FAB: A frontal assessment battery at bedside // Neurology. – 2000. – Vol. 55, N 11. – P. 1621–1626.

26. Engelhardt E., Moreira D.M., Laks J. The brain subcortical white matter and aging: A quantitative fractional anisotropy analysis // *Dement Neuropsychol.* – 2009. – Vol. 3(3). – P. 228-233. – doi: 10.1590/S1980-57642009DN30300009.
27. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinical // *J. Psych. Res.* – 1975. – Vol. 12. – P. 189–198.
28. Hakulinen U. [et al.]. Repeatability and variation of region-of-interest methods using quantitative diffusion tensor MR imaging of the brain // *BMC Medical Imaging.* – 2012. – Vol. 12. – doi:10.1186/1471-2342-12-30.
29. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders // *Radiology.* – 1986. – Vol. 16. – P. 401–07.
30. Liu J., Liang P., Yin L. [et al.]. White Matter Abnormalities in Two Different Subtypes of Amnesic Mild Cognitive Impairment // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(1). – doi: 10.1371/journal.pone.0170185.
31. Mori S, Van Zijl PC. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed.* – 2002; – V. 15, – P. 468-480. ; Mori S., Wakana S., Nagae-Poetscher L.M., Van Zijl P.C.M. // *MRI atlas of human white matter.* – Elsevier. – 2010. – 284 p.
32. Poggesi A., Gouw A., van der Flier W. [et al.]. Neurological abnormalities predict disability: the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) study // *J Neurol.* – 2014. – Vol. 261(6). – P. 1160-1169. – doi: 10.1007/s00415-014-7332-9. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 390–7.
33. Wang S., Yuan J., Guo X. Teng [et al.]. Correlation between prefrontal-striatal pathway impairment and cognitive impairment in patients with leukoaraiosis // *Medicine.* – 2017. – Vol. 96(17). – doi: 10.1097/MD.0000000000006703.
34. Wu Y.F., Wu W.B., Liu Q.P. [et al.]. Presence of lacunar infarctions is associated with the spatial navigation impairment in patients with mild cognitive impairment: a DTI study // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7(48). – P. 78310-78319. – doi: 10.18632/oncotarget.13409.