

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БУККИЕВА
ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

ВОЗМОЖНОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И ДИФФУЗИОННОЙ МАГНИТНО-
РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЕНИЙ РАБОЧИХ СЕТЕЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ

3.1.25. Лучевая диагностика

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
кандидат медицинских наук, доцент
Ефимцев Александр Юрьевич
доктор медицинских наук
Поспелова Мария Львовна

Санкт-Петербург

2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЕНИЙ РАБОЧИХ СЕТЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1 Особенности этиологии, патогенеза и клинических проявлений постмастэктомического синдрома.....	16
1.2 Методы диагностики постмастэктомического синдрома	27
1.2.1 Нелучевые методы диагностики постмастэктомического синдрома.....	27
1.2.2 Лучевые методы диагностики постмастэктомического синдрома	32
1.2.3 Современные методы нейровизуализации, используемые при обследовании пациенток с постмастэктомическим синдромом	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1 Общая характеристика обследованных	44
2.2 Методы объективного неврологического и нейропсихологического обследования	47
2.3 Метод магнитно-резонансной томографии.....	51
2.4 Постпроцессинговая обработка полученных изображений	56
2.5 Методы статистического анализа.....	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	67
3.1 Результаты клиничко-неврологического обследования	67
3.1.1 Результаты неврологического обследования	67
3.1.2 Результаты нейропсихологического обследования и оценки качества жизни.....	72

3.2 Результаты сравнительного анализа данных комплексной (функциональной и диффузионно-тензорной) МРТ головного мозга у пациенток с основной (ПМЭС) и контрольной группой	76
3.3 Результаты сравнительного анализа данных комплексной (функциональной и диффузионно-тензорной) МРТ головного мозга между пациентками с ПМЭС с признаками депрессии и пациентками с ПМЭС без признаков депрессии.....	82
3.4 Результаты сравнительного анализа данных комплексной (функциональной и диффузионно-тензорной) МРТ головного мозга между пациентками с ПМЭС с наличием хронического болевого синдрома и пациентками с ПМЭС без хронического болевого синдрома	83
3.5 Результаты сравнительного анализа данных комплексной (функциональной и диффузионно-тензорной) МРТ головного мозга между пациентками с ПМЭС с наличием вестибуло-атактического синдрома и пациентками без наличия вестибуло-атактического синдрома	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114
ПРИЛОЖЕНИЕ	138

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВИ – взвешенные изображения

ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

ИП – импульсная (ые) последовательность (и)

КФА – коэффициент фракционной анизотропии

МР – магнитно-резонансный (ая, ое, ые)

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПМЭС – постмастэктомический синдром

РМЖ – рак молочной железы

РФ – Российская федерация

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

фМРТп – функциональная магнитно-резонансная томография в покое

ЦНС – центральная нервная система

BOLD – Blood oxygenation level dependent

EORTC QLQ C-30 – опросник оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака

SF-36 – краткий общий опросник оценки статуса здоровья

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин в Российской Федерации (РФ) и во всем мире, занимая первое место по показателям заболеваемости и смертности. В частности, по данным GLOBOCAN, в 2020 году было выявлено 2,26 млн новых случаев РМЖ в мире, что составило 11,7% всех онкологических заболеваний, а число умерших в том же году составило 684,996 человек (Sung H., 2021). В РФ РМЖ является актуальной медико-социальной проблемой, занимая первое место в структуре общей онкологической заболеваемости женщин, составляя 21,2% (Каприн А.Д., 2020). Следует отметить, что значительная часть пациенток относится к женщинам трудоспособного возраста.

Длительное и агрессивное лечение приводит к развитию осложнений, которые затрудняют процесс реабилитации пациенток, ухудшают качество жизни, а в ряде случаев – приводят к инвалидизации. Поэтому важной проблемой является своевременная диагностика и лечение не только самого РМЖ, но и осложнений, возникающих в ходе его лечения (Хетагурова А. К., 2018; Солопова А.Г., 2019).

Хирургический метод является одним из основных и наиболее часто применяемых в лечении РМЖ и может быть представлен в различном объеме в зависимости от стадии процесса (Невожай В.И., 2016; Стрункин Д.Н., 2022; Моо Т.А., 2018). В настоящее время применяются секторальная резекция или радикальные операции (мастэктомия), заключающиеся в удалении не только молочной железы, но и окружающей жировой клетчатки, лимфатических узлов, а также, при большой распространенности процесса - большой и/или малой грудной мышц (Исмагилов А.Х., 2015; Воротников И.К., 2018; Максимов Д.А., 2021). Не менее важными методами лечения РМЖ являются лучевая терапия и

химиотерапия, вызывающие ряд осложнений со стороны различных систем организма, в том числе, со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (Холодова Н.Б., 2014; Henderson F.M., 2019; Schroyen G., 2022).

При комплексном лечении РМЖ возникает симптомокомплекс осложнений, описанный в литературе под названием постмастэктомического синдрома (ПМЭС) (Шихкеримов Р.К., 2010; Ермощенко М.В., 2012; Агранович Н.В., 2020; Филоненко Е.В., 2021).

ПМЭС включает в себя ряд симптомов органического и функционального характера, возникающих у пациенток после лечения РМЖ (Блинова К.А., 2016; Тишакова В.Э., 2017; Филоненко Е.В., 2021). Частота встречаемости синдрома у пациенток по последним данным составляет от 28% до 90% (Dunne M., 2016; Gong, Y., 2020; Chappell A.G., 2021).

К основным проявлениям ПМЭС относят нарушения лимфооттока от верхней конечности на стороне оперативного лечения, послеоперационные фиброзно-рубцовые изменения подмышечной области, развитие нейропатии плечевого сплетения, скаленус-синдром, приводящий к вертебрально-базиллярной недостаточности, а также различные тревожно-депрессивные расстройства, возникающие у пациенток после лечения РМЖ (Стаханов М.Л., 2006; Шихкеримов Р.К., 2011; Обманов И.В., 2015; Meijuan Y., 2013; Mess E., 2021)

Традиционно основная роль в патогенезе ПМЭС отводилась нарушениям лимфатического оттока от верхней конечности на стороне оперативного вмешательства (Грушина Т.И., 2015; Taghian N.R., 2014; Shah C., 2016). В настоящее время расширяется представление о патогенезе ПМЭС и особое внимание уделяется поражению ЦНС в виде развития хронического болевого синдрома, цереброваскулярных, эмоциональных, когнитивных нарушений, возникающих в послеоперационном периоде, а также на фоне химиотерапевтического лечения и лучевой терапии (Агранович Н.В., 2020; Tait R.C., 2019; Arya N., 2021; Smith A.M., 2021; Kesler S.R., 2021; Schroyen G., 2022). Таким образом, вопрос о своевременной диагностике и лечении поражения ЦНС при ПМЭС является актуальным.

Степень разработанности темы

В современном представлении о патогенезе ПМЭС особое внимание уделяется поражению ЦНС, которое существенно снижает качество жизни пациенток (Хетагурова А.К., 2018; Филоненко Е.В., 2021). Изменения со стороны ЦНС, возникающие после комплексного лечения РМЖ, в современной литературе описаны недостаточно и нуждаются в дальнейшем исследовании.

На современном этапе развития медицинской науки расширяются возможности диагностики неврологических заболеваний в связи с внедрением в клиническую практику новых методик магнитно-резонансной нейровизуализации, в частности, функциональной и диффузионно-тензорной МРТ, которые позволяют оценить функциональную активность рабочих сетей и микроструктурные изменения проводящих путей белого вещества головного мозга (Китаев С.В., 2012; Левашкина И.М., 2016; Пирадов М.А., 2016; Ананьева Н.И., 2019; Филатов А.С., 2021; Шварцман Г.И., 2022; Moody J.F., 2021; Yeh C.H., 2021; Zou L., 2022).

Тем не менее, роль различных методик МРТ в диагностике изменений головного мозга у пациенток с ПМЭС остается малоизученной. К настоящему времени в доступной отечественной и зарубежной литературе имеются лишь единичные публикации, которые носят противоречивый характер.

На текущий момент не оптимизирована методика выполнения комплексной МРТ головного мозга у пациенток с ПМЭС и не определена локализация и выраженность изменений рабочих сетей покоя головного мозга и проводящих путей белого вещества головного мозга у пациенток с ПМЭС. Не определена значимость функциональной и диффузионно-тензорной МРТ для диагностики поражений ЦНС у пациенток с ПМЭС.

Не произведена оценка наличия и степени корреляции между изменениями, выявленными по данным функциональной и диффузионно-тензорной МРТ и данными клинико-неврологического обследования.

Цель исследования

Разработать комплексную диагностику поражений ЦНС при постмастэктомическом синдроме путем применения функциональной и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии и клинико-нейровизуализационных сопоставлений.

Задачи исследования

1. Выявить основные клинические синдромы поражения ЦНС при ПМЭС и определить их влияние на качество жизни.

2. Разработать методику комплексной МРТ головного мозга с применением различных импульсных последовательностей для получения новых данных об изменениях рабочих сетей головного мозга и трактов белого вещества головного мозга у пациенток с ПМЭС.

3. Провести клинико-нейровизуализационное сопоставление основных клинических синдромов поражения ЦНС при ПМЭС и структурно-функциональных изменений головного мозга по данным функциональной и диффузионной МРТ.

4. Разработать магнитно-резонансную (МР) семиотику изменений рабочих сетей головного мозга и трактов белого вещества головного мозга у пациенток с ПМЭС и определить структурные и функциональные маркеры поражения головного мозга у пациенток с поражением ЦНС.

Научная новизна исследования

Выделены наиболее распространенные синдромы поражения ЦНС у пациенток с ПМЭС, показан их негативный вклад в качество жизни.

На основании проведения функциональной МРТ (фМРТ) и диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) головного мозга и применения программного

обеспечения CONN toolbox и DSI studio проведен объективный анализ изменения функциональной коннективности в сетях покоя головного мозга и изменений трактов белого вещества головного мозга при поражении ЦНС у пациенток с ПМЭС.

Впервые представлены морфологические и функциональные маркеры поражения головного мозга у пациенток с ПМЭС.

Показаны специфические изменения коннектома и структуры трактов белого вещества головного мозга, характерные для различных неврологических синдромов: хронического болевого, вестибуло-атактического и признаков депрессии у пациенток с ПМЭС.

Разработан протокол МРТ, позволяющий повысить эффективность диагностики изменений головного мозга у пациенток с ПМЭС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены основные клинические синдромы поражения ЦНС при ПМЭС и выявлено снижение качества жизни у этой категории пациенток.

Разработана методика комплексной МРТ головного мозга для оценки изменений рабочих сетей головного мозга и проводящих путей белого вещества головного мозга у пациенток с ПМЭС, включающая стандартные последовательности МРТ головного мозга в сочетании с фМРТ в состоянии покоя и ДТ-МРТ, позволяющая получить новые данные об изменениях рабочих сетей и трактов белого вещества головного мозга у пациенток с ПМЭС.

Обобщены данные о МР-семиотике структурных и функциональных изменений головного мозга у пациенток с ПМЭС, заключающиеся в изменении функциональных связей рабочих сетей покоя головного мозга и микроструктурных изменениях трактов белого вещества головного мозга.

Разработан диагностический алгоритм МРТ пациенток с неврологическими проявлениями ПМЭС.

Определены нейровизуализационные маркеры поражения головного мозга у пациенток с ПМЭС, специфические изменения функциональной коннективности в сетях покоя и изменения трактов белого вещества головного мозга, характерные для различных неврологических синдромов (хроническом болевом, вестибуло-атактическом и признаках депрессии), развивающихся при ПМЭС.

Получен патент «Способ оценки состояния центральной нервной системы у пациенток с постмастэктомическим синдромом» RU 2 754 059 C1 (2021).

Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике и при нейровизуализации врачами-рентгенологами, неврологами, онкологами с целью диагностики наличия изменений головного мозга у пациенток с ПМЭС.

Применение диагностического комплекса, состоящего из нейропсихологического тестирования, неврологического и нейровизуализационного обследования, включая структурные и функциональные методики, позволяет получить объективные признаки, подтверждающие наличие церебральных осложнений у пациенток с ПМЭС, что важно для своевременной реализации лечебных мероприятий.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Объектом исследования являлись пациентки в позднем послеоперационном периоде (>12 месяцев) после радикального лечения РМЖ с установленным клинически ПМЭС.

Предмет исследования – данные клинического, нейропсихологического и лабораторного обследования пациенток с ПМЭС, постпроцессинговая обработка МР-данных на программном обеспечении CONN toolbox и DSI studio.

Исследование является проспективным когортным по типу «случай-контроль», выполнено согласно принципам доказательной медицины и клинико-диагностических методов исследования и обработки научных данных. В работе

использовались методы сбора, обработки и анализа данных, отвечающие требованиям к научно-исследовательской работе.

Методы и дизайн исследования

Исследование проводилось в 2 этапа по следующей схеме:

1 этап:

- подписание информированного согласия;
- оценка неврологического статуса пациенток, сбор анамнеза, неврологический осмотр;

- нейропсихологическое исследование с оценкой психоэмоционального статуса и качества жизни с использованием опросников Zung, Спилбергера-Ханина (STAI), SF-36, EORTC QLQ-C30;

- выполнение комплексной МРТ на томографах с индукцией магнитного поля 3 Тл, с применением специальной МР-катушки для головы «Head Coil» с использованием традиционных последовательностей (T1-, T2-взвешенных изображений (ВИ), томограмм, взвешенных по протонной плотности и импульсной последовательности инверсия/восстановление (TIRM), для предварительной оценки структур головного мозга; выполнение фМРТ в состоянии покоя и ДТ-МРТ.

2 этап: постпроцессинговая обработка результатов исследования с использованием пакетов программ CONN toolbox и DSI studio со статистической обработкой полученных результатов; проведение клинико-нейровизуализационного сопоставления.

Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 05112019 от 11.11.2019 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Основными клиническими признаками поражения ЦНС при ПМЭС являются хронический болевой синдром ($n=71$, 84,5%), вестибуло-атактический синдром ($n=43$, 51%), признаки депрессии ($n=27$, 32%), которые оказывают негативное влияние на качество жизни и приводят к значимому его снижению ($p<0,05$).

2. Комплексная МРТ головного мозга, наряду с традиционным клиничко-неврологическим и нейропсихологическим обследованием пациенток, позволяет верифицировать церебральные осложнения у пациенток с ПМЭС и объективизировать изменения рабочих сетей покоя и трактов белого вещества головного мозга в виде усиления функциональных связей сенсомоторных областей коры с височными долями ($p<0,001$); снижения количественной анизотропии в кортико-спинальных трактах, своде мозга, мозолистом теле, мозжечковых трактах с двух сторон, в левом кортико-понтинном и левом верхнем кортико-стриарном тракте; а также в значимом снижении количественной анизотропии в правых мозжечковых трактах и мозолистом теле у пациенток при наличии хронического болевого и/или вестибуло-атактического синдрома ($FDR\leq 0,05$).

3. Функциональными маркерами поражения головного мозга у пациенток с ПМЭС и признаками депрессии является изменение коннективности структур, регулирующих когнитивный и эмоциональный компоненты депрессивных переживаний (сеть пассивного режима работы мозга, дорсальная сеть внимания, язычные извилины, парагиппокампальная извилина); у пациенток с хроническим болевым синдромом - изменение коннективности структур, участвующих в анализе болевых сигналов (сеть выявления значимости, дорсальная сеть внимания, средняя височная извилина, парагиппокампальная извилина); у пациенток с вестибуло-атактическим синдромом - изменение коннективности областей мозга, связанных с интеграцией визуальных и вестибулярных сигналов (сенсомоторные области коры, теменные доли).

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности результатов проведенного исследования оценивается достаточной и репрезентативной выборкой (n=124), корректностью дизайна исследования, четкостью формулировки цели и задач, применением современных методик медицинской нейровизуализации с постпроцессинговой обработкой полученных данных и проведением межгруппового статистического анализа, убедительностью сведений, подтвержденных адекватными статистическими методами обработки, а также сопоставлением с данными медицинских источников литературы последних лет по теме диссертации.

Материалы диссертационного исследования были доложены и обсуждены на: Невском радиологическом форуме (СПб., 2020, 2021, 2022); научно-практической конференции молодых ученых «Поленовские чтения» (СПб., 2020, 2021, 2022); IV Инновационном Петербургском медицинском форуме (СПб., 2021); XIV международной научно-практической конференции памяти академика Ю.И. Бородина (Новосибирск, 2021); 6 конгрессе Европейской академии неврологов EAN (онлайн, 2020); Алмазовском молодежном медицинском форуме (СПб., 2021), научно-практических конференциях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (СПб., 2020, 2021, 2022).

Апробация работы проведена на заседании кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 12.05.2022 г., протокол №5.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 23 печатные работы, из них 7 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Патент «Способ оценки состояния центральной нервной системы у пациенток с постмастэктомическим синдромом» RU 2 754 059 C1. Опубликовано: 25.08.2021 Бюл. № 24.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в работу отделения МРТ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и применяются в образовательном процессе на кафедрах: лучевой диагностики и медицинской визуализации, неврологии и психиатрии с клиникой института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи, дизайн научного исследования, выполнен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме.

Диссертантом лично проведено клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование 84 пациенток, выполнена комплексная МРТ, включающая функциональную МРТ покоя и диффузионную МРТ с последующим анализом полученных данных, выполнена комплексная МРТ 40 женщинам-добровольцам из контрольной группы, создана электронная база данных, проведен анализ полученных данных и обобщение, сформулированы выводы и практические рекомендации, написан текст диссертации и автореферата.

Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ полученных данных и написание диссертации – 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, главы с результатами исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 69 отечественных и 138 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 13 таблицами, 14 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЕНИЙ РАБОЧИХ СЕТЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Особенности этиологии, патогенеза и клинических проявлений постмастэктомического синдрома

Постмастэктомический синдром (ПМЭС) – симптомокомплекс нарушений органического и функционального характера, который возникает у пациенток после перенесенного лечения рака молочной железы (РМЖ). По данным литературы, частота встречаемости ПМЭС как осложнения лечения РМЖ варьирует от 24% до 90% (Шихкеримов Р.К., 2010; Тишакова В.Э., 2017; Vilholm O.J., 2008). Современная концепция ПМЭС определяет его как совокупность нарушений со стороны различных систем организма, включая сердечно-сосудистую, опорно-двигательную и нервную системы. Патогенез изменений при ПМЭС обусловлен как местными фиброзно-рубцовыми и атрофическими изменениями тканей на стороне оперативного лечения, так и нарушениями со стороны периферической и центральной нервной системы, в настоящее время до конца не исследованными (Стаханов М.Л., 2006; Ермощенко М.В., 2012).

К клиническим вариантам ПМЭС, которые могут встречаться как изолированно, так и в различных сочетаниях, относят отечный, нейропатический, церебральный, патобиомеханический и смешанный варианты (Тишакова В.Э., 2017). Одним из наиболее распространенных является отечный вариант, проявляющийся в виде лимфатического отека (лимфедемы) верхней конечности на стороне оперативного лечения. Частота встречаемости постмастэктомического отека верхней конечности, по данным разных авторов, составляет от 18 до 46,1% (Макарова В.С., 2016; Степанова А.М., 2018; Merchant S.J., 2015; Ganju R.G., 2019). Отмечена корреляция между частотой встречаемости лимфедемы и сроком после операции – спустя 2 года после оперативного лечения частота составляет

13,5%, спустя 5 лет – 30,2%, спустя 10 лет - 41.1% (Pereira R.A., 2017). Основной причиной постмастэктомического отека является проведение лимфаденэктомии или лимфодиссекции, причем, как правило, риск развития отека увеличивается пропорционально количеству удаленных лимфатических узлов – так, по некоторым данным, фактором риска развития отека является удаление более 15 лимфатических узлов (Viera R.A., 2016). Кроме того, к факторам, обуславливающим патогенез и усугубляющим развитие постмастэктомического отека относят послеоперационный фиброз, приводящий к облитерации мелких лимфатических сосудов, лучевая терапия, повышающая риск развития постлучевых отеков, проводимая в ранние сроки после операции полихимиотерапия, а также гнойно-воспалительные и инфекционные осложнения в раннем послеоперационном периоде (в первую очередь, рожистое воспаление) (Хетагурова А.К., 2018; Viera R.A., 2016; Ganju R.G., 2019; McLaughlin S.A., 2020).

Нейропатический вариант ПМЭС встречается не менее часто и характеризуется нарушениями со стороны периферической нервной системы (Шикхеримов Р.К., 2008; Schreiber K.L., 2017). Поражение периферической нервной системы проявляется в виде развития различных вариантов болевого синдрома, скаленус-синдрома, фантомных болей на стороне оперативного лечения, возникновения двигательных и чувствительных нарушений со стороны верхней конечности (Обманов И.В., 2015; Pereira S. 2017).

Церебральный вариант характеризуется поражением центральной нервной системы, которое обусловлено, в первую очередь, окклюзией позвоночной артерии спазмированными лестничными мышцами на стороне поражения с развитием цереброваскулярных нарушений в вертебрально-базилярном бассейне, а также нарушениями когнитивно-эмоциональной сферы (Савин Л.А., 2010; Шикхеримов Р.К., 2011; Fontes F., 2016). Наконец, патобиомеханический вариант проявляется в виде блокад в шейном и грудном отделах позвоночника (Стаханов М.Л., 2006).

В настоящее время принято считать, что наиболее часто ПМЭС проявляется в смешанном варианте, при котором наблюдается сочетание симптомов со

стороны различных систем организма (Хетагурова А.К., 2018; Филоненко Е.В., 2021). Все больше внимания уделяется психоневрологическим нарушениям, возникающим после лечения РМЖ. Неврологические проявления ПМЭС включают себя нарушения со стороны как периферической, так и центральной нервной системы и приводят к резкому ухудшению качества жизни пациенток в послеоперационном периоде (Обманов И.В., 2015; Meijuan Y., 2013).

Одним из наиболее существенных проявлений ПМЭС, которое приводит к дезадаптации и снижению качества жизни пациенток, является стойкий болевой синдром. В связи с его частотой и значимостью, этому аспекту ПМЭС посвящено большое число как отечественных, так и зарубежных публикаций (Шикхеримов Р.К., 2011; Обманов И.В., 2015; Vilholm O.J., 2008; Beyaz S.G., 2016; Fakhari S., 2017; Tait R.C., 2018). По данным различных авторов, частота развития болевого синдрома после оперативного лечения РМЖ составляет от 20 до 50% (Обманов И.В., 2015; Meijuan Y., 2013; Beyaz S.G., 2016).

В работе O.J. Vilholm, (2008), посвященной эпидемиологическим характеристикам постмастэктомического болевого синдрома, была определена частота встречаемости болевого синдрома после перенесенной мастэктомии, которая составила 24%. Были выявлены основные факторы риска развития болевого синдрома: повторная операция в той же зоне, локализация опухоли в верхне-латеральном квадранте и молодой возраст пациенток. В исследовании было отмечено значение повреждения межреберно-плечевых нервов, являющееся одной из наиболее частых причин появления болевого синдрома в послеоперационном периоде после радикальной мастэктомии (Vilholm O.J., 2008).

Была изучена характеристика основных демографических, медицинских, психосоциальных и психофизических различий между двумя группами пациенток в позднем послеоперационном периоде (>6 месяцев) после перенесенной тотальной мастэктомии: 100 пациенток с постоянной (персистирующей) болью и 100 пациенток без персистирующего болевого синдрома. Результаты исследования оценивались по данным различных опросников (в частности, специальный опросник боли при раке молочной железы - Breast Cancer Pain Questionnaire

(BCPQ); опросники Brief Pain Inventory (BPI) и Short-Form McGill Pain Questionnaire (MPQ)), а также, по данным анамнеза. В опросники были включены подробное описание тяжести, частоты и локализации боли, а также вопросы о наличии боли в других областях тела и использовании анальгетиков. Помимо этого, производилась оценка наличия и уровня тревоги, депрессии и нарушений сна, а также ряд физикальных тестов (измерение частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления, тензоальгометрия, механическая (кожная) игольчатая стимуляция, оценка температурной чувствительности). По результатам исследования в группе пациенток с персистирующим болевым синдромом отмечались более высокие уровни тревожности, депрессии, чаще наблюдались расстройства сна, чем в группе пациенток без персистирующего болевого синдрома. При проведении тензоальгометрии у пациенток с персистирующим болевым синдромом билатерально отмечался более низкий порог болевых ощущений при давлении. Интересно, что хирургические факторы, такие как объем операции, лимфодиссекция и реконструкция молочной железы, а также химио- и/или лучевая терапия в анамнезе в данном исследовании не имели четкой корреляции с наличием и интенсивностью постмастэктомического болевого синдрома (Schreiber K.L., 2013).

В исследовании S. Beyaz et al., (2016) участвовала 131 пациентка в возрасте от 18 до 85 лет, перенесшие мастэктомию в период 2012-2014 годов (не менее чем через 3 месяца после операции). Из всех пациенток болевой синдром наблюдался у 84 (64,1%). В результате исследования были определены характеристики болевого синдрома, среди которых преобладала локализация в подмышечной области с распространением на верхнюю конечность (60 человек), реже встречались так называемые фантомные боли в месте оперативного вмешательства. Кроме того, было выявлено два ключевых фактора риска развития болевого синдрома после тотальной мастэктомии: локализация опухоли в верхне-латеральном квадранте и наличие в анамнезе лучевой терапии (Beyaz S., 2016).

Okamoto et al., (2018) исследовали острую послеоперационную боль как один из главных факторов риска развития персистирующего болевого синдрома в

позднем послеоперационном периоде после операций на молочной железе. В исследовании участвовали 123 пациентки, у которых производилась оценка наличия и интенсивности болевого синдрома в течение первых 7 дней после операции, а также спустя 6 месяцев. Методы, используемые в работе, включали опрос, сбор анамнеза, оценку интенсивности боли по данным 100-мм визуальной аналоговой шкалы (VAS) и по данным японской модификации опросника болевого синдрома Мак-Гилла. Участников попросили оценить интенсивность боли каждый день в течение первых 7 дней после операции во время движения рук, глубоких вдохов и кашля, чтобы определить интенсивность боли, вызванной движением. Была разработана кластерная модель для оценки «траектории» боли, при которой все пациентки в первый день после операции делились на 3 кластера – кластер сильной (30%), средней (53,7%) и легкой (16,3%) боли. По результатам исследования наблюдалась высокая распространенность персистирующей послеоперационной боли у пациенток, которые исходно были классифицированы в кластер сильной боли, что подтверждает высокую прогностическую значимость острой послеоперационной боли в развитии болевого синдрома в более позднем послеоперационном периоде. Дополнительным фактором риска развития болевого синдрома в позднем послеоперационном периоде по результатам исследования стала сопутствующая лучевая терапия (Okamoto A., 2018).

В работе Y. Meijuan (2013) исследовали эпидемиологию и характеристики болевого синдрома у 225 женщин после перенесенной тотальной мастэктомии на основании данных опросников МакГилла и SF-36. По данным исследования, у 27.6% женщин наблюдался болевой синдром, 62.9% из пациенток с болевым синдромом описали характер боли как «ноющий», 48.4% как «тупой», 27.4% как «тянущий», реже пациентки описывали боль как жгучую и колющую. Кроме того, у 144 женщин были выявлены различные чувствительные нарушения верхней конечности, такие, как онемение (98,7%), чувство «иголок под кожей», парестезии (24,2%), гипестезия (17,1%). У женщин с постмастэктомическим болевым синдромом наблюдалось значительное ухудшение качества жизни по результатам шкалы

SF-36 по сравнению с группой пациенток, не страдающей болевым синдромом (Meijuan Y., 2013).

Таким образом, постмастэктомический болевой синдром характеризуются, как правило, ноющей и тупой болью, возникающей в подмышечной области, верхней конечности, реже – в области плеча, грудной стенки, в области послеоперационного рубца. Редким вариантом являются так называемые фантомные боли. К факторам риска развития болевого синдрома в позднем послеоперационном периоде после перенесенной тотальной мастэктомии разные авторы относят молодой возраст, расположение опухоли в верхне-латеральном квадранте, химио и/или лучевую терапию в послеоперационном периоде, а также наличие острой боли в первый день после оперативного вмешательства. В большинстве публикаций говорится о том, что стойкий персистирующий болевой синдром увеличивает степень выраженности тревожно-депрессивных расстройств и нарушений сна, а также приводит к значимому снижению качества жизни пациенток.

Помимо непосредственно болевого синдрома, многие пациентки отмечают чувство скованности и напряженности в подмышечной области, усиление боли при движении плеча, а также различные чувствительные и двигательные нарушения со стороны периферической нервной системы (Шикхеримов Р.К., 2011; Обманов И.В., 2015; Mejdahl M.K., 2013).

В исследовании Р.К. Шикхеримова и соавт. (2008) принимали участие 247 женщин после радикального лечения РМЖ в возрасте 32–74 лет. Большинство пациенток получали пред- и (или) послеоперационную лучевую терапию. У большинства (96%) женщин в послеоперационном периоде после различных вариантов радикального хирургического лечения по поводу РМЖ отмечались те или иные симптомы поражения плечевого сосудисто-нервного пучка, а также скаленус-синдром. У пациенток были выявлены двигательные расстройства верхней конечности, такие как повышенная утомляемость верхней конечности, снижение мышечной силы, гипотония и/или гипотрофия мышц (наиболее характерным было поражение группы мышц гипотенара). По результатам

выполнения электронейромиографии у 62% пациенток было выявлено замедление скорости распространения возбуждения по локтевому нерву на стороне оперативного лечения. У большей части пациенток были выявлены чувствительные нарушения, такие как парестезии, снижение болевой и температурной чувствительности в виде нарушений чувствительности в зоне медиального кожного нерва плеча (у 89% пациенток). У 85% пациенток наблюдались вегетативно-сосудистые нарушения в верхней конечности в виде синдрома Рейно (Шикхеримов Р.К., 2008).

В масштабном 6-летнем исследовании, Mejdahl et al., с 2006 по 2012 год, приняли участие 2411 пациенток в позднем послеоперационном периоде после операций по поводу РМЖ. Была проведена оценка наличия и интенсивности болевого синдрома, а также чувствительных нарушений в зоне операции по данным опросника. Из всех пациенток, 37% женщин страдали от болевого синдрома в одной или нескольких областях, при этом болевой синдром чаще наблюдался у пациенток с сопутствующей химиотерапией или лучевой терапией, а также после проведения лимфодиссекции. Около 50% женщин отмечали наличие сенсорных нарушений, среди них 46% - нарушения чувствительности в области груди, 33% - по боковой поверхности тела, 61% - в аксиллярной области и 47% в области верхней конечности на стороне оперативного лечения. 78% женщин с наличием болевого синдрома также отмечали наличие чувствительных нарушений, при этом 33% женщин отмечали лишь наличие сенсорных нарушений, без признаков болевого синдрома. Таким образом, распространенность нарушений чувствительности в позднем послеоперационном периоде после радикальной мастэктомии очень высока и по данным Mejdahl даже превышает частоту постмастэктомического болевого синдрома (Mejdahl М.К., 2013).

И.В. Обманов и соавт., (2015) проводили изучение чувствительных нарушений верхней конечности на стороне оперативного лечения по сравнению с противоположной стороной у 110 пациенток с ПМЭС в возрасте от 36 до 85 лет после радикальных операций по поводу РМЖ (радикальная мастэктомия по Маддену, радикальная резекция). Всем пациенткам была проведена подмышечная

лимфоаденэктомия, по результатам которой пациенток разделили на две группы: первой группе (64 человека, 58,2%) была проведена нервсберегающая операция с сохранением межреберно-плечевых нервов, во вторую группу вошли пациентки (46 человек, 41,8%), которым сохранить данные нервы не представлялось возможным в силу распространенности опухолевого процесса. Всем больным проводили сравнительное исследование поверхностной чувствительности медиальной поверхности руки на стороне оперативного вмешательства и с контралатеральной стороны, а также оценивали качество жизни по данным опросника SF-36. По результатам работы в группе пациенток после нервсберегающей операции была выявлена меньшая частота развития гипестезии и более высокий уровень качества жизни по сравнению со второй группой пациенток. Однако, по сравнению с пациентками, которым не удалось сохранить межреберно-плечевые нервы, были более выражены явления гиперестезии, что авторы работы связывают с возможным повреждением и/или компрессией данных нервов во время подмышечной лимфоаденэктомии. Авторы предполагают, что сохранение межреберно-плечевых нервов во время радикальной операции по поводу РМЖ способствует снижению частоты нарушений чувствительности верхней конечности и улучшает качество жизни пациенток в послеоперационном периоде (Обманов И.В., 2015).

Еще одним вариантом неврологических проявлений ПМЭС является так называемый скаленус-синдром (синдром передней лестничной мышцы, синдром верхней апертуры грудной клетки). По современным данным, скаленус-синдром после перенесенной радикальной мастэктомии встречается в 2 вариантах (Демко А.Н., 2014):

1. Синдром Наффцигера – проявляющийся в виде ангионейропатии плечевого сплетения и подключичной артерии и возникающий вследствие их компрессии спазмированной передней лестничной мышцей. Данный вариант характеризуется возникновением болевого синдрома в области шеи, надплечья, по медиальной поверхности предплечья и кисти.

2. Синдром Персонейдж-Тернера – проявляющийся в виде компрессионной нейропатии длинного грудного нерва и дорзального нерва лопатки спазмированной средней лестничной мышцей, характеризуется болевым синдромом в области шеи, надплечья, плеча и лопатки; усиление симптоматики наблюдается при наклоне головы в противоположную по отношению к операции сторону.

В исследовании М.Л. Стаханова и соавт. (2006), проводившемся спустя 1 год и более после радикального лечения РМЖ, скаленус-синдром был впервые выявлен у 99,4% больных. В данной работе отмечалось снижение скорости распространения импульса по локтевому нерву пораженной верхней конечности на 40% по сравнению с противоположной стороной (Стаханов М.Л., 2006). В работе Кусевич М.Н. (2007) симптомы скаленус-синдрома были выявлены у 65% пациенток в послеоперационном периоде после радикальной мастэктомии. Наиболее распространенным вариантом скаленус-синдрома является спазм передней лестничной мышцы, приводящий к постепенной компрессии сосудисто-нервного пучка верхней конечности. В указанном исследовании было также установлено статистически значимое снижение скорости кровотока на стороне скаленус-синдрома в плечевой артерии – на 31% и в локтевой артерии на 12% по сравнению с аналогичными показателями в здоровой конечности. Авторы отмечали уменьшение средней скорости проведения импульса по локтевому нерву на стороне оперативного лечения (Кусевич М.Н., 2017).

По данным современных исследований показано, что длительный спазм передней лестничной мышцы может приводить к компрессии позвоночной артерии на стороне оперативного лечения, что проявляется различными цереброваскулярными нарушениями в вертебрально-базилярном бассейне, проявляющимися в виде симптомов со стороны ЦНС.

Цереброваскулярные нарушения в вертебрально-базилярном бассейне на стороне оперативного лечения являются одним из наиболее клинически значимых неврологических проявлений ПМЭС (Савин Л.А., 2010).

По данным Л.А. Савина и соавт. (2010) было установлено, что в позднем послеоперационном периоде после радикальной мастэктомии у пациенток может развиваться хроническое нарушение кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне головного мозга на стороне оперативного лечения. Обследовано 85 пациенток после перенесенной радикальной мастэктомии, у большинства из которых в динамике было диагностировано наличие тех или иных цереброваскулярных расстройств в вертебрально-базиллярном бассейне. Пациенткам проводился ряд исследований, включавших ультразвуковую доплерографию с исследованием кровотока по магистральным артериям головы и шеи, ультразвуковое дуплексное сканирование для исследования изменений сосудистой стенки, а также электроэнцефалографию для изучения биоэлектрической активности головного мозга, исследование акустических стволовых вызванных потенциалов и рентгеновскую спиральную КТ-ангиографию для оценки анатомических изменений магистральных артерий шеи. В результате комплексного обследования было установлено, что основной причиной развития цереброваскулярных нарушений у пациенток является компрессия V1 сегмента позвоночной артерии спазмированной передней лестничной мышцей при скаленус-синдроме, что приводит к развитию вертебрально-базиллярной недостаточности на стороне поражения. Отмечалось как функциональное снижение линейной скорости кровотока в позвоночной артерии на стороне операции, так и наличие непосредственной компрессии артерий спазмированной передней лестничной мышцей по данным КТ-ангиографии (Савин Л.А., 2010).

В исследовании Р.К. Шикхеримова и соавт. (2011), у большинства из 489 обследованных пациенток подтвердилось наличие цереброваскулярных нарушений в вертебрально-базиллярном бассейне на стороне оперативного лечения. В частности, наличие симптомов гемодинамически значимой экстравазальной компрессии позвоночной артерии на стороне оперативного лечения при выполнении позиционной пробы на выявление гипертонуса передней лестничной мышцы было диагностировано у 75,83% пациенток. При проведении пациенткам дуплексного сканирования сосудов шеи на стороне оперативного лечения

отмечалось снижение линейной скорости кровотока в сегментах V1 и V2 позвоночной артерии, а также увеличение толщины комплекса интима-медиа на >1 мм в области V1 сегмента позвоночной артерии. У 66% пациенток была выявлена экстравазальная компрессия подключичной и позвоночной артерий на стороне операции (Шикхеримов Р.К., 2011).

В настоящее время в большом количестве исследований оценивается психоэмоциональное состояние и частота тревожно-депрессивных расстройств при ПМЭС, а также качество жизни пациенток (Шикхеримов Р.К., 2008; Fakhari S., 2017). Различные психоэмоциональные нарушения вплоть до тяжелой депрессии и тревожных расстройств, по разным данным, наблюдаются у не менее 25% женщин после перенесенного лечения РМЖ (Тошева М.И. 2014; Ткаченко Г.А., 2018; Husić S., 2010; Beyaz S.G., 2016; Mess E., 2021). А.С. Койчакаева (2004) отмечает, что у большинства пациенток после перенесенной радикальной операции по поводу РМЖ наблюдаются различные тревожно-депрессивные расстройства и существенное снижение качества жизни.

В оценке тревожности и депрессии в исследовании А.С. Койчакаевой использовались специальные опросники, такие как Шкала Тревоги Спилбергера-Ханина и Опросник Депрессии Бек, а качество жизни пациенток оценивалось по опроснику MOS SF-36. По данным исследования наибольшая частота депрессии и высокого уровня личностной и реактивной тревожности отмечалась у пациенток в позднем послеоперационном периоде, при усилении неврологических проявлений ПМЭС, а уровень тревожности прямо пропорционально коррелировал со степенью постмастэктомического отека и болевого синдрома.

В исследовании R.R. Edwards et al., (2013) выявлено различие в модуляции центральной боли между женщинами, испытывающими хроническую боль после операции по поводу РМЖ и женщинами, у которых хронический болевой синдром отсутствовал. Полученные данные свидетельствовали о том, что у женщин с хронической болью после оперативного лечения по поводу РМЖ наблюдается усиление временного суммирования механической боли, дефицит эндогенного болевого торможения и более интенсивные болевые ощущения по

сравнению с пациентками без персистирующего болевого синдрома. Некоторые из этих групповых различий были обусловлены более высокими уровнями катастрофизации боли (нейропсихологический феномен, заключающийся в “зацикливании” на определенном симптоме, преувеличении тяжести болезни и чувства безнадежности, связанного с заболеванием) в группе женщин с постоянной болью. В связи с этим, у женщин с хроническим болевым синдромом наблюдалось снижение качества жизни в сравнении с группой женщин без персистирующего болевого синдрома.

Таким образом, к основным неврологическим проявлениям ПМЭС относят: нарушения со стороны периферической нервной системы (плечевого сплетения), нарушения кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне на стороне поражения, персистирующий болевой синдром, а также тревожные и депрессивные расстройства у пациенток в послеоперационном периоде. Совокупность нарушений со стороны периферической и центральной нервной системы приводит к резкому ухудшению качества жизни пациенток. Многообразие клинических проявлений ПМЭС приводит к трудностям его своевременной диагностики и определения тактики лечебно-реабилитационных мероприятий.

1.2 Методы диагностики постмастэктомического синдрома

1.2.1 Нелучевые методы диагностики постмастэктомического синдрома

Традиционно в диагностике ПМЭС применяются субъективные методики обследования – сбор анамнеза, оценка жалоб, а также ряд неинструментальных объективных методик – визуальная оценка наличия лимфедемы верхних конечностей, сравнительная оценка местной температуры верхних конечностей, измерение окружности верхней конечности в пяти точках (периметрия), измерение пульса на двух руках, неврологический осмотр с оценкой чувствительности и мышечной силы верхней конечности. Используются простые

инструментальные методики определения мышечной силы (сравнительная кистевая динамометрия), болевого порога (тензоальгометрия) (Шикхеримов Р.К., 2011; Обманов, И.В., 2015).

Помимо традиционного осмотра в настоящее время для оценки неврологических проявлений ПМЭС, связанных с поражением периферической нервной системы, используется инструментальная нелучевая методика – электронейромиография (Тошева М.И., 2017). Это комплекс нейрофизиологических методов исследования, используемых в диагностике заболеваний и нарушений работы периферической нервной системы и включающий стимуляционную электронейромиографию и игольчатую электромиографию (Траян Д.А., 2007). Применение электронейромиографии у пациенток после перенесенной радикальной мастэктомии помогает диагностировать компрессию нервов плечевого сплетения, что проявляется замедлением проведения нервного импульса по волокнам (Ярыгин М.Л., 2013; Тошева М.И., 2017). В исследовании Шикхеримова Р.К. и соавт., (2011) у 62% пациенток по данным электронейро-миографии было выявлено замедление скорости распространения возбуждения по локтевому нерву на стороне операции, в исследовании Ярыгина М.Л. и соавт. (2013) аналогичное снижение отмечалось у 60% пациенток. К недостаткам методики относится то, что она выявляет лишь нарушения со стороны периферической нервной системы в виде проявлений нейропатии у пациенток с ПМЭС, не оценивая изменения головного мозга.

Для оценки психоневрологических симптомов, встречающихся в патогенезе ПМЭС, используются различные шкалы и опросники. Для оценки болевого синдрома наиболее часто применяются визуально-аналоговая шкала (ВАШ), цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ), опросник МакГилла, шкала градации хронической боли, шкала SF-36 (Бывальцев В.А., 2011; Мохов Е.М., 2019; Hawker G.A., 2011; Hjermstad M.J., 2011). Визуально-аналоговая шкала используется для оценки интенсивности боли и наиболее часто представлена в виде горизонтальной линии длиной 10 см (100 мм) с наличием двух крайних значений, которые обозначают соответственно «отсутствие боли» и «сильнейшую боль, какую

можно только представить». Пациенту предлагается нарисовать перпендикулярную линию, которая пересекает ВАШ в точке, соответствующей его интенсивности боли. Степень боли измеряется расстоянием в см от левого края шкалы. Чем больше расстояние, тем выше интенсивность боли у данного пациента (Haefeli M., 2006; Karcioğlu O., 2018). Довольно широко в настоящее время используется цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ), также предназначенная для определения интенсивности боли. Данная шкала состоит из 11 пунктов: от 0 — боль отсутствует, до 10 — боль, которую невозможно терпеть. Преимущество цифровой рейтинговой шкалы в сравнении с визуальной аналоговой шкалой заключается в удобстве использования (не требуется ручка и бумага), данную шкалу возможно применять при сборе анамнеза у ослабленных пациентов и даже при опросе пациента по телефону (Бывальцев В.А., 2011; Мохов Е.М., 2019).

Опросник боли МакГилла применяется для количественной оценки сенсорного, эмоционального и оценочного компонентов хронического болевого синдрома (Бывальцев В.А., 2011; Кастыро И.В., 2012; Main C.J., 2016). Опросник состоит из 78 дескрипторов боли, которые распределены по 20 подклассам, отражающим 3 главных аспекта болевого синдрома (сенсорный, эмоциональный и оценочный), а также 1 смешанный фактор (Кастыро И.В., 2012). По результатам выбора пациентом тех или иных характеристик боли на основе суммирования дескрипторов из всех 20 подклассов рассчитывается значение так называемого рангового индекса боли. Возможен также подсчет отдельных количественных значений для сенсорного, эмоционального и оценочного фактора путем сложения значений дескрипторов, соответствующих данному фактору. Таким образом, результаты опросника Мак Гилла могут служить для оценки не только степени интенсивности болевого синдрома, но и психоэмоционального состояния пациента с хроническим болевым синдромом (Мохов Е.М., 2019; Ngamkham S., 2011).

Для оценки синдрома депрессии в клинической практике наиболее широко используются шкала Цунга для самооценки депрессии и опросник депрессии Бека (Ткаченко Г.А., 2006; Новицкий М.А., 2021; Slovacek L., 2010; Park K., 2020; Mess

Е., 2021). Опросник депрессии Бека состоит из 21 категории симптомов, разделенных на 4–5 утверждений, каждое из которых соответствует специфическим проявлениям депрессии. Все утверждения распределены по мере значимости вклада каждого симптома в общую степень тяжести депрессии. В зависимости от степени выраженности симптома каждому пункту присвоены значения от 0 до 3 баллов. Суммарный балл по шкале Бека составляет от 0 до 62. По результатам теста производится количественный анализ, где значение от 0 до 9 соответствует отсутствию признаков депрессии; от 10 до 15 – наличие признаков депрессии легкой степени (субдепрессии); от 16 до 19 – наличие признаков умеренной депрессии; от 20 до 29 – наличие признаков депрессии средней тяжести, от 30 до 62 – наличие признаков тяжелой депрессии (Койчакаева А.С., 2004; Пономарева Л.Ю., 2014; Park K., 2020).

Шкала Цунга для самооценки депрессии — активно применяющийся в современной клинической практике опросник, который используется в качестве инструмента скрининга, охватывающего аффективные, психологические и соматические симптомы, связанные с депрессией (Ткаченко Г.А., 2006; Новицкий М.А., 2021; Husić S., 2010; Slovacek L., 2010). Шкала Цунга содержит 20 вопросов (10 позитивно сформулированных и 10 негативно сформулированных), на каждый из которых пациент дает один из четырех ответов в зависимости от частоты возникновения у него этого признака: никогда, иногда, часто, постоянно. Общая оценка рассчитывается суммированием баллов по отдельным элементам, при этом значение от 25 до 49 баллов соответствует норме, от 50 до 59 баллов – легкой степени депрессивных переживаний, от 60 до 69 – умеренной степени депрессивных переживаний и от 70 и выше – тяжелой степени депрессивных переживаний (Ткаченко Г.А., 2006; Dunstan D.A., 2017; Mess E., 2021). В исследовании Ткаченко Г.А. и соавт. (2006) по результатам опросника депрессии Цунга у пациенток после оперативного лечения РМЖ была выявлена высокая частота депрессии (81,7%) различной степени выраженности: легкая депрессия наблюдалась у 53% пациенток, субдепрессивное состояние – у 39,8%, выраженная депрессия – у 7,2 % пациенток.

Одной из основных шкал, используемых для оценки уровня тревожного синдрома, является шкала Спилбергера-Ханина (State-Trate Anxiety Inventory, STAI) (Новицкий М.А., 2021; Eskelinen M., 2011; Lim C.C., 2011). Данная шкала позволяет количественно оценить уровень личностной и ситуативной тревожности у пациента. Подшкала ситуативной тревожности отражает уровень тревожности в данный конкретный момент, подшкала личностной тревожности определяет базовый уровень тревоги у человека, определяющийся типом высшей нервной деятельности, темпераментом, характером и не меняющийся под влиянием стрессовых факторов. В каждой из подшкал имеется по 20 утверждений, включающих 4 различных варианта оценки. Итоговый показатель по каждой из подшкал находится в диапазоне от 20 до 80 баллов.

В связи с развитием персонализированного подхода к пациенткам с РМЖ, все большее значение для оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий приобретает определение уровня качества жизни пациенток (Ненарокомов А.Ю., 2012; Huang H.Y., 2017; Avis, N.E., 2020). Для оценки качества жизни пациенток с РМЖ, в том числе, с ПМЭС, активно применяется шкала SF-36 (Попова Т.Н., 2011; Агранович, Н.В., 2020; Lee S.H., 2012; Treanor C., 2015). Опросник SF-36 состоит из ряда шкал, к которым относятся: шкала физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли, общего состояния здоровья, жизнеспособности, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования, психологического здоровья. Максимальным значением для всех шкал является 100 баллов при полном отсутствии ограничений или нарушений здоровья; более высокие значения по каждой шкале отражают более высокий уровень общего качества жизни (Попова Т.Н., 2011). Например, в исследовании Н.В. Агранович и соавт. (2020) до проведения реабилитационных мероприятий отмечалось значимое снижение качества жизни у пациенток с ПМЭС по всем по данным основным показателям опросника SF-36 в сравнении с общепопуляционными значениями. После восстановительного лечения отмечалось улучшение показателей физического, ролевого и психического функционирования.

1.2.2 Лучевые методы диагностики постмастэктомического синдрома

К лучевым методам диагностики ПМЭС, применяемым в современной клинической практике, относятся методы объективной оценки наличия и степени выраженности лимфедемы верхних конечностей – лимфография и лимфосцинтиграфия, а также метод диагностики изменений сосудов - ультразвуковая доплерография (Шихкеримов Р.К., 2011; Шагивалеева Т.П., 2013; Ермощенко М.В., 2014; Степанова А.М., 2018; Давыдов Г.А., 2018; Сигов М.А., 2019; Грушина Т.И., 2020; Yoo J.N., 2015; Kim P., 2017).

Ранее применявшимся рентгенологическим методом для оценки органических и функциональных изменений лимфатических сосудов при лимфедеме верхней конечности, являлась прямая и непрямая лимфангиоаденография (Любарский М.С., 2003; Ермощенко М.В., 2014; Ганцев Ш.Х., 2019). Прямая лимфангиоаденография заключалась в выполнении серии рентгеновских снимков предплечья и плеча после введения в предварительно окрашенный лимфатический сосуд рентгенконтрастного вещества и позволяла визуализировать коллекторные лимфатические сосуды, оценить их состояние и уровень блока лимфотока и определить тактику оперативного лечения (Ганцев Ш.Х., 2019). К недостаткам метода относится трудность выделения лимфатического сосуда, возможность возникновения жировой эмболии или аллергических реакций после введения рентгенконтрастного вещества, лучевая нагрузка на пациента, поэтому в настоящее время данная методика активно не применяется (Ермощенко М.В., 2014; Guermazi A, 2003).

В настоящее время наиболее широко применяемой методикой для исследования лимфатической системы верхней конечности является радионуклидная лимфосцинтиграфия (Давыдов Г.А., 2018; Сигов М.А., 2019; Yoo J.N., 2015; Kim P., 2017; Seo K.S., 2019). Методика исследования заключается в подкожном введении во II межпальцевой промежуток радиофармпрепарата с изотопом технеция Tc-99m, после чего происходит запись радиосцинтиграмм непосредственно после введения радиофармпрепарата, через 10-15 мин, через 30-

40 мин и через 1-1,5 ч (Давыдов Г.А., 2018). Радиоизотопная лимфосцинтиграфия позволяет оценить проходимость коллекторных лимфатических сосудов, вычислить такие количественные характеристики, как скорость лимфооттока и среднее время транспорта, что играет важную роль для оценки эффективности операции и уточнения наличия показаний к хирургической коррекции лимфооттока (Сигов М.А., 2019; Kim P., 2017). Данная методика активно применяется у пациенток с ПМЭС, однако, она не позволяет оценить состояние периферической и центральной нервной системы, что является неотъемлемой частью патогенеза ПМЭС.

Ультразвуковая доплерография – методика ультразвуковой диагностики магистральных кровеносных сосудов шеи (сонных и позвоночных артерий), основанный на использовании эффекта Доплера, при этом сдвиг частоты пропорционален скорости движения исследуемых структур (Шляхтунов Е.А., 2010; Максимова М.Ю., 2018). Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий представляет собой сочетание ультразвуковой доплерографии с традиционным ультразвуковым исследованием, объединяя ультразвуковую визуализацию стенки сосуда в режиме реального времени с анализом кровотока в любой точке просвета сосуда (Митьков В.В., 2019; Kalaria V.G., 2005; Kaproth-Joslin K.A., 2014). Таким образом оцениваются не только анатомические изменения сосуда и его стенки, но и скоростные показатели, характеризующие его функционирование (Khan S., 2007). Также используется триплексное сканирование, которое заключается в сочетании при исследовании серошкального изображения, цветного доплеровского картирования и доплерографии в рамках одного исследования (Митьков В.В., 2019).

Применение метода дуплексного сканирования у пациенток с ПМЭС направлено на выявление цереброваскулярных нарушений, обусловленных компрессией позвоночной артерии на стороне оперативного лечения (Шикхеримов Р.К., 2011). По результатам ряда исследований, у обследованных пациенток отмечается снижение линейной скорости кровотока брахиоцефальных артерий, а также структурные изменения сосудистой стенки с наличием

утолщения комплекса интима-медиа (Шляхтунов Е.А., 2009; Савин Л.А., 2010; Шикхеримов Р.К., 2011; Максимова М.Ю., 2018; Jeon Y., 2017). Использование дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий позволяет оценить в динамике состояние брахиоцефальных артерий на фоне проведения комплексной лечебно-реабилитационной терапии (Савин Л.А., 2010; Тишакова В.Э., 2017). К недостаткам методики относится невозможность выявления изменений со стороны головного мозга, возникающих у пациенток вследствие цереброваскулярных изменений, а также операторозависимость (Митьков В.В., 2019; Праскурничий Е.А., 2020; Kalaria V.G., 2005; Kaproth-Joslin K.A., 2014; Jeon Y., 2017).

1.2.3 Современные методы нейровизуализации, используемые при обследовании пациенток с постмастэктомическим синдромом

В настоящее время в неврологии все большее внимание уделяется современным методам нейровизуализации, которые позволяют не только изучить анатомические особенности ЦНС, но и оценить функциональную активность и реконструировать структуру проводящих путей белого вещества головного мозга, что играет важную роль в диагностике многих патологических процессов в головном мозге (Кремнева Е.И., 2011; Поспелова М.Л., 2021; Heuvel M., 2019; Berwian I.M., 2020; Bönniger, M.M., 2021). К наиболее часто используемым подобным методикам относят функциональную и диффузионно-тензорную МРТ (Левашкина И.М., 2016; Пирадов М.А., 2016; Уразова К.А., 2021; Stroman, P.W., 2020).

Функциональная МРТ (фМРТ) – современная методика нейровизуализации, основанная на режиме BOLD («blood oxygenation level dependent»), который позволяет выявить активацию различных областей головного мозга на основании гемодинамических изменений, возникающих в них в ответ на предъявление того или иного стимула или в покое (Смирнов А.С., 2018; Поспелова М.Л., 2021; Leuthardt, E.C., 2018; Lu X.H., 2018). Одним из наиболее часто применяемых в

научных исследованиях и на практике вариантов фМРТ является выполнение её в состоянии покоя (фМРТ покоя, фМРТп, resting state-fMRI), то есть в отсутствии внешних стимулов. При данном варианте оценивается активность так называемых рабочих сетей головного мозга в состоянии покоя (Пирадов М.А., 2016; Smitha К.А., 2017; Leuthardt Е.С., 2018). Другим вариантом является использование при выполнении фМРТ так называемых парадигм – визуальных, тактильных, слуховых и т.д. Данный вариант фМРТ позволяет оценить активацию тех или иных зон при выполнении заданий или воздействии стимула (Добрынина Л.А., 2011; Buck S., 2020; Bönniger M.M., 2021).

Возможности применения фМРТ при ПМЭС обусловлены тем, что различные неврологические симптомы потенциально могут изменять функциональную активность рабочих сетей головного мозга (Пирадов М.А., 2016; Bullmore E., 2012). В настоящее время в литературе практически отсутствуют публикации, в которых обсуждается применение методики непосредственно у пациенток с неврологическими проявлениями ПМЭС, однако существует много работ, в которых изучается функциональная активность головного мозга при хроническом болевом синдроме, вертебрально-базилярной недостаточности, тревожно-депрессивных расстройствах, что, как обсуждалось выше, входит в симптомокомплекс ПМЭС (Корзенев А.В., 2010; Фокин В.А., 2020; Davis K.D., 2013; Kaiser R.H., 2015; Woodworth D., 2015; Tang S., 2018; Moser N., 2019; Santana A.N., 2019).

Современные исследования показали, что хронический болевой синдром вызывает ряд изменений в функциональной активности рабочих сетей покоя головного мозга, к которым относятся, в частности, сеть пассивного режима работы мозга (default mode network, DMN), сеть выявления значимости (salience network, SN), а также соматосенсорные сети (Davis K.D., 2013; Baliki M.N., 2014; Napadow V., 2014; Youssef A.M., 2014; Kucyi A., 2015). Так, в исследовании Baliki M.N. et al., (2014) во всех группах пациентов с хроническим болевым синдромом наблюдалось снижение коннективности (связности) медиальной префронтальной коры (МПФК) с задними составляющими сети пассивного режима работы мозга

(СПРР), и увеличение коннективности с островковой корой, причем данные изменения были пропорциональны интенсивности боли. В работе А.М. Youssef et al., (2014) у пациентов, страдающих от хронической нейропатической боли, отмечалось повышение функциональной активности в дорзолатеральной префронтальной коре при выполнении фМРТ в состоянии покоя по сравнению с контрольной группой.

В зарубежной литературе встречается ряд работ, посвященных изучению изменений функциональной активности рабочих сетей головного мозга и структурных изменений проводящих путей белого вещества головного мозга у пациенток на фоне различных вариантов лечения РМЖ (McDonald B.C., 2012; Deprez S., 2014; Menning S., 2017).

В настоящее время достаточно хорошо изучены эффекты химиотерапевтического лечения на структуру и функционирование головного мозга. Микроструктурные изменения в головном мозге во время химиотерапии влияют как на анатомию проводящих путей белого вещества головного мозга, так и на функциональную коннективность рабочих сетей покоя (Stouten-Kemperman M.M., 2015; Miao H., 2016). У пациенток на фоне адьювантной химиотерапии зачастую наблюдается когнитивный дефицит, особенно в отношении процессов памяти и внимания (Cheng H. 2013; López Z.R., 2013; Tao L., 2016). Хотя за рубежом был проведен ряд нейровизуализационных исследований, посвященных изучению функциональной активности головного мозга у пациенток на фоне лечения РМЖ, лишь немногие из них принимали во внимание наличие изначальных изменений в активности рабочих сетей головного мозга у пациенток до химиотерапии, в частности, после радикального оперативного лечения РМЖ.

В работе Z.R. López et al., (2013) были проанализированы различия в активации некоторых зон головного мозга (в коре островка, орбитофронтальной коре и левой средней височной извилине) по данным фМРТ с использованием речевой парадигмы, направленной на выявление нарушений кратковременной памяти у пациенток с РМЖ до проведения химиотерапии, но после оперативного лечения, и после химиотерапии (в среднем, через месяц). Было изучено влияние

на данные фМРТ таких факторов, как наличие депрессии и/или тревоги, количество дней после оперативного лечения. Проанализировав данные фМРТ до проведения химиотерапии, авторы отмечали сниженную активацию в поясной извилине (передней поясной коре) у пациенток по сравнению с контрольной группой. После химиотерапии у пациентов наблюдалась меньшая активация в островковых долях, левой нижней орбитофронтальной коре и левой средней височной извилине и также меньшая активация по сравнению с контрольной группой. В схожем исследовании S.M. Hosseini Hadi et al., (2014) по данным фМРТ у пациенток после химиотерапии были обнаружены нарушения функциональной активности в правой фронтопариетальной и левой премоторной сетях по сравнению с пациентками, не получавшими химиотерапевтическое лечение.

В работе В.С. McDonald et al., (2012) у пациенток после оперативного лечения, но до химиотерапии отмечалась гиперактивация в лобных и теменных долях во время проведения фМРТ с тестированием на рабочую память, по сравнению с контрольной группой. У пациенток после применения химиотерапии отмечалась несколько более высокая активация в нижних отделах лобных долей по сравнению с пациентками, не получавшими химиотерапевтическое лечение. Через один месяц после завершения химиотерапии или в одной временной точке, как у пациенток после химиотерапии, так и у пациенток, ее не получавших, отмечалось снижение активации в нижних отделах лобных долей по сравнению с контрольной группой.

В. Deprez et al., (2014) сообщили об отсутствии групповых различий в активации у пациентов до, после химиотерапии и контрольной группы, однако внутригрупповой анализ показал снижение активации в коре левой поясной извилины и теменных долях от 4 до 6 месяцев после химиотерапевтического лечения, тогда как в группах без лечения подобных изменений со временем не наблюдалось.

С. Scherling et al., (2011) проанализировали данные фМРТ с использованием пространственно-визуальной парадигмы у 23 пациенток с ранними стадиями

РМЖ после оперативного лечения, но до химиотерапии. Выявлен повышенный уровень активации во время выполнения задания на рабочую память по сравнению с контрольной группой в таких областях, как нижняя лобная извилина, островковые доли, таламус и средний мозг. Данное исследование показывает, что пациентки с раком молочной железы демонстрируют иные паттерны нейрональной активности при выполнении заданий, вовлекающих рабочую память, по сравнению с контрольной группой. Это позволяет предположить, что при раке молочной железы существуют изначальные нарушения в активности рабочих сетей головного мозга, ответственных за процессы памяти и внимания, не связанные с системной химиотерапией.

Работа S. Menning et al., (2017) также была посвящена сравнительной оценке функциональной активности головного мозга у пациенток после операции, до и после химиотерапии. Участницами исследования были пациентки с раком молочной железы, получающие химиотерапевтическое лечение (в сочетании с гормональным лечением или без него, $n = 28$) и группа пациенток, не получавшей системной терапии ($n=24$), а также здоровые женщины-добровольцы ($n=31$). Исследования фМРТ у пациенток первой группы проводились перед адъювантной химиотерапией и спустя 6 месяцев после нее. По результатам исследования при выполнении парадигм фМРТ с заданиями на память и внимание значимых отличий между группами и с течением времени выявлено не было, однако, у пациенток, получавших системную терапию, был выявлен повышенный уровень активации в теменных долях по сравнению с пациентками после операции, которым системная терапия не проводилась. Авторы отмечают корреляцию между этой гиперактивацией и худшим уровнем физического состояния, более высоким уровнем утомляемости и большим количеством когнитивных жалоб у пациенток на фоне химиотерапии.

В исследовании S.R. Kesler et al., (2017) оценивались возможности фМРТ в состоянии покоя перед проведением химиотерапевтического и иного лечения для прогнозирования долгосрочных когнитивных нарушений у пациентов, получавших лечение по поводу РМЖ. Было создано несколько возможных моделей,

предсказывающих возникновение у пациенток когнитивного дефицита на основании исходных данных анамнеза и клинической картины, а также данных нейровизуализации. В исследовании проводили сбор анамнеза, когнитивные тесты и фМРТ покоя 31 пациентке с диагностированным раком молочной железы перед лечением, после химиотерапии и 1 год спустя. Частота когнитивных нарушений у пациенток спустя 1 год после лечения составила 55% и была предсказана классификационными алгоритмами, причем нейровизуализационная модель была значительно более точна по сравнению с моделями, использующими переменные, связанные с анамнестическими и клиническими данными пациенток.

Таким образом, авторы считают, что фМРТ в состоянии покоя является многообещающим инструментом не только в диагностике, но и в прогнозировании когнитивных нарушений, ассоциированных с РМЖ, что в будущем может помочь в выявлении пациенток высокого риска и формировании правильной тактики лечения.

В настоящее время в литературе существует небольшое число исследований, посвященных изучению изменений рабочих сетей головного мозга у пациенток с теми или иными неврологическими симптомами в позднем послеоперационном периоде после радикального оперативного лечения по поводу РМЖ. В частности, M.J. Gawrysiak et al., (2012) выявили изменения функциональной активности в префронтальной и поясной коре по данным фМРТ у пациентки с диагностированной депрессией в позднем послеоперационном периоде после радикальной мастэктомии.

Функциональные исследования головного мозга могут также активно использоваться для определения эффективности проводимых лечебно-реабилитационных и реконструктивных мероприятий после оперативного лечения РМЖ. Caterson S.A. et al., (2012) проводили сравнение функциональной активности зон головного мозга, отвечающих за «восприятие себя» («sense of self») у двух групп пациенток: первая - после отсроченной реконструктивной операции на молочной железе по поводу ранее проведенной радикальной мастэктомии; вторая группа - после немедленной односторонней реконструкции молочной железы во время

радикальной мастэктомии. По результатам исследования, в группе с отсроченной реконструктивной операцией активация в зоне интереса была значительно ниже при пальпации в месте мастэктомии по сравнению с естественной молочной железой. Спустя 10 месяцев после реконструкции активация в зоне интереса при пальпации реконструированной молочной железы существенно не отличалась от наблюдаемой при естественной пальпации молочной железы. В группе немедленной реконструкции пальпация реконструированной молочной железы вызывала активацию, аналогичную пальпации естественной груди. На основании результатов исследования авторы предположили, что одновременная с радикальной операцией реконструкция молочной железы улучшает самовосприятие и повышает качество жизни пациенток после радикальной мастэктомии.

Другим методом, используемым для оценки структурно-функциональных изменений проводящих путей головного мозга, является диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) (Китаев С.В., 2012; Уразова К.А., 2021; O'Donnell L.J., 2011; Larvie M., 2016; Chung M.K., 2017). Эта методика основана на явлении Броуновского движения молекул воды и позволяет оценить диффузию молекул воды вдоль проводящих путей белого вещества головного мозга. ДТ-МРТ является инструментом, с помощью которого можно изучить как локальную целостность белого вещества головного мозга (основанную на показателях фракционной анизотропии, FA), а также свойства отдельных трактов белого вещества (используя специальную реконструкцию, называемую трактографией) (O'Donnell L.J., 2011; Larvie M., 2016). Методика ДТ-МРТ активно используется для изучения структурных изменений белого вещества и геометрии проводящих путей, что играет важную роль в исследовании коннективной системы головного мозга при различных заболеваниях и патологических состояниях (Левашкина И.М., 2016; Уразова К.А., 2021; van Leijsen E.M., 2018; Min Z.G., 2021)

Наибольшее число исследований при РМЖ с использованием ДТ-МРТ посвящено влиянию различных методов лечения, в первую очередь, адъювантной химиотерапии, а также лучевой терапии на структуру белого вещества головного мозга. В исследовании Stouten-Kemperman M.M. et al., (2015) сравнивалось

влияние различных схем лечения на структуру белого и серого вещества головного мозга у пациенток спустя >10 лет после адьювантной химиотерапии: выделялись группы с высокими дозами химиотерапии (HI-CT), с обычной дозой (CON-CT) и группа пациенток, которым проводилась только лучевая терапия (RT). Проводилась комплексная мультимодальная МРТ с использованием последовательностей 3D-T1, ДТ-МРТ и 1H-MR спектроскопии (1H-MRS) для измерения различных аспектов белого и серого вещества головного мозга. 3D-T1 MPRAGE исследование показало очаговое снижение объема вещества головного мозга как для HI-CT, так и для CON-CT по сравнению только с RT ($p < 0.004$). Полученная из ДТ-МРТ средняя диффузивность и полученный из 1H-MRS уровень N-ацетиласпартата показали наличие повреждения белого вещества головного мозга, специфичного для HI-CT, но не для CON-CT ($p < 0.05$). Остаточные эффекты были выявлены в группе, получавшей только RT, по сравнению с HC на МРТ и нейрокогнитивных измерениях. Спустя 10 лет после адьювантной химиотерапии был обнаружен более низкий объем серого вещества в головном мозге у лиц, перенесших высокодозную и обычную химиотерапию, в то время как повреждение белого вещества головного мозга было ограничено высокодозной химиотерапией. Это может указывать на то, что изменения белого вещества головного мозга после химиотерапевтического лечения РМЖ могут показывать более выраженное (частичное) восстановление, по сравнению с изменениями, происходящими в сером веществе головного мозга.

В исследовании S.R. Kesler et al., (2015) ДТ-МРТ и анализ с использованием теории графов были выполнены для оценки структуры и коннективности белого вещества головного мозга 34 пациенткам с РМЖ в сравнении с 36 здоровыми женщинами в контрольной группе. Также проводилось исследование того, как коннектомы в каждой группе реагировали на моделируемую с помощью специальной программы нейродегенерацию. По сравнению с контрольной группой у пациенток с РМЖ наблюдался значительно более низкий уровень фракционной анизотропии (ФА), а также более низкий уровень толерантности рабочих сетей головного мозга к моделируемой нейродегенерации, что коррели-

ровало с наличием когнитивных нарушений в этой группе пациенток. Полученные в результате исследования данные являются дополнительным доказательством наличия диффузной патологии белого вещества при РМЖ и демонстрируют повышенную уязвимость рабочих сетей головного мозга в отношении развития нейродегенеративных процессов в будущем.

Таким образом, ПМЭС является частым осложнением лечения РМЖ и значимой медико-социальной проблемой. Среди неврологических проявлений ПМЭС выделяют хронический болевой синдром, нарушения периферической нервной системы со стороны верхней конечности (нарушения чувствительности, снижение мышечной силы), вертебрально-базилярную недостаточность, обусловленную компрессией позвоночной артерии на стороне оперативного лечения, скаленус-синдром, тревожно-депрессивные расстройства. У пациенток с ПМЭС отмечается значительное снижение качества жизни и социальная дезадаптация.

В современной клинической практике применяются различные неинструментальные и инструментальные методы диагностики проявлений ПМЭС, включающие неврологический осмотр, шкалы и опросники для оценки болевого синдрома, уровня депрессии и тревожности, качества жизни, электроэнцефалографию, ультразвуковое исследование. Используются методики для оценки лимфатической системы, такие как лимфография и лимфосцинтиграфия. Однако, несмотря на существующие исследования, в настоящее время проблема диагностики неврологических нарушений при ПМЭС и роли современных методов нейровизуализации в оценке и прогнозировании этих изменений остается малоизученной. Современные методы обследования в первую очередь направлены на диагностику лимфедемы и нарушений со стороны периферической нервной системы и не учитывают изменения со стороны центральной нервной системы, встречающиеся у большого количества пациенток с ПМЭС. Применение фМРТп и ДТ-МРТ у пациенток с РМЖ в целом и с ПМЭС в частности имеет большие перспективы в качестве современного инструмента, позволяющего

прогнозировать и выявлять изменения рабочих сетей и трактов белого вещества головного мозга у данных пациенток.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных

В исследование были включены 84 пациентки возрастом от 30 до 50 лет в позднем послеоперационном периоде (>12 месяцев) после лечения РМЖ с наличием установленного клинически ПМЭС.

Диагноз устанавливали на основании факта операции, жалоб на отек верхней конечности и/или болевой синдром в послеоперационной области и верхней конечности на стороне оперативного лечения и/или нарушения чувствительности, мышечной силы верхней конечности на стороне оперативного лечения и/или головокружения и/или снижения настроения.

В группу контроля включены 40 здоровых женщин – добровольцев соответствующего возраста.

Общая характеристика обследованных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение обследованных по группам

Группа	Число пациенток	Возраст сред. (лет)	Время после операции сред. (лет)
Пациентки с ПМЭС	84	45,5±4,1	3,3±2,0
Контрольная группа	40	38,5±3,8	-

Из таблицы 1 следует, что средний возраст пациенток с ПМЭС, участвовавших в исследовании, составил 45,5±4,1 лет. Средняя продолжительность лет после операции составила 3,3±2,0 года.

Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, получали хирургическое и консервативное лечение по поводу РМЖ. Среди оперативного лечения в исследовании участвовали пациентки после односторонней (n=58, 69%) и двусторонней (n=6, 7%) радикальной мастэктомии по Маддену, а также пациентки после менее объемных оперативных вмешательств – подкожной

мастэктомии с реконструкцией (n=5, 6%), секторальной резекции (n=15, 18%). Большинство пациенток ранее проходили химиотерапевтическое лечение (n=76, 90%), лучевую терапию (n=62, 74%) и/или гормональную терапию (n=48, 57%) (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациенток с ПМЭС в зависимости от проводимого лечения РМЖ

Вид лечения	Группа пациенток с ПМЭС (I группа)	
	Абс.	%
Радикальная мастэктомия по Маддену односторонняя	58	69
Радикальная мастэктомия по Маддену двусторонняя	6	7
Подкожная мастэктомия с реконструкцией	5	6
Секторальная резекция	15	18
Лучевая терапия	62	74
Химиотерапия	76	90
Гормональная терапия	48	57

Из таблицы 2 следует, что наибольшее число пациенток с ПМЭС, участвовавших в исследовании, находились в позднем послеоперационном периоде после радикальной мастэктомии по Маддену. Подавляющее большинство пациенток проходили пред и/или послеоперационное химиотерапевтическое лечение, больше половины – лучевую и/или гормональную терапию.

Для решения поставленных задач в соответствии с основными клинико-неврологическими синдромами поражения ЦНС при ПМЭС все пациентки были разделены на дополнительные подгруппы (таблица 3).

Подгруппа 1: по наличию или отсутствию признаков депрессии по данным шкалы Цунга:

- пациентки с признаками депрессии (n=27, 32%),
- пациентки без признаков депрессии (n=57, 68%);

Подгруппа 2: по наличию или отсутствию болевого синдрома в послеоперационной области (область молочной железы, над- и подключичная область, подмышечная область) и/или верхней конечности:

- пациентки с наличием болевого синдрома (n=71, 84,5%),
- пациентки без наличия болевого синдрома (n=13, 15,5%);

Подгруппа 3: по наличию или отсутствию вестибуло-атактического синдрома (головокружение, шаткость походки, неустойчивость в позе Ромберга):

- пациентки с наличием вестибуло-атактического синдрома (n=43, 51%),
- пациентки без признаков вестибуло-атактического синдрома (n=41, 49%).

Таблица 3 – Разделение пациенток с ПМЭС (n=84) на подгруппы в зависимости от клинико-неврологических проявлений ПМЭС

Подгруппа	Наличие синдрома (n, %)	Отсутствие синдрома (n, %)
Подгруппа 1. Признаки депрессии	27 (32%)	57 (68%)
Подгруппа 2. Болевой синдром	71 (84,5%)	13 (15,5%)
Подгруппа 3. Вестибуло-атактический синдром	43 (51%)	41 (49%)

При включении пациенток с ПМЭС и испытуемых в группы контроля были выполнены все требования международных и российских органов в сфере организации научных исследований и соблюдения этических норм, включая информированность и согласие обследуемого на проведение обследования в полном объеме и обеспечение конфиденциальности (Декларация Всемирной Медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., г. Хельсинки; «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266).

Исследование проведено с разрешения локального этического комитета (протокол № 05112019 от 11.11.2019 г.).

2.2 Методы объективного неврологического и нейропсихологического обследования

Объективное обследование включало в себя измерение окружности верхней конечности с целью выявления отека, осмотр мышечной системы для выявления гипотрофии мышц, измерение амплитуды отведения в плечевом суставе на стороне оперативного лечения, оценку тонуса мышц пораженной конечности, мануальное измерение мышечной силы верхней конечности, оценку поверхностной чувствительности верхней конечности, координаторные пробы, а также функциональные тесты для выявления скаленус-синдрома.

Измерение окружности верхних конечностей проводилось сантиметровой лентой на 7 уровнях с двух сторон. Наличие отека диагностировалось при увеличении окружности верхней конечности на стороне операции на 20% по сравнению с контрлатеральной рукой в соответствии с критериями Международного общества лимфологов (0 – нет отека, 1 – наличие отека).

Гипотрофия мышц на стороне операции оценивалась путем сравнения с аналогичными мышцами контрлатеральной конечности. При визуальном уменьшении объема мышечной группы диагностировалась гипотрофия (0 – нет гипотрофии, 1 – наличие гипотрофии мышц).

Мышечная сила верхних конечностей оценивалась мануально с помощью Шкалы количественной оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale – MRC) с двух сторон.

Оценка тонуса мышц проводилась мануально путем пальпации и оценки пассивных движений мышечных групп верхнего плечевого пояса на стороне операции и сравнения с контрлатеральной конечностью (0 – нет гипотонии, 1 – гипотония мышц).

Оценка амплитуды движений в плечевом суставе проводилась с помощью гониометра. Пациенток просили максимально отвести руку и измеряли угол между грудной клеткой и внутренней поверхностью плеча на стороне операции и на контралатеральной верхней конечности. Исследование проводилось трижды, окончательным результатом считался наибольший угол отведения. Ограничение амплитуды движений в плечевом суставе диагностировалось при уменьшении угла отведения на стороне операции больше, чем на 10 градусов по сравнению с контралатеральной рукой (0 – отсутствие ограничения, 1 – снижение амплитуды движений).

Поверхностная чувствительность оценивалась в зоне подмышечных впадин и иннервации плечевого сплетения с двух сторон. Пациенток просили закрыть глаза и наносили одинаковые стимулы на контралатеральном предплечье и грудной клетке, затем в послеоперационной области и в нижней части плечевого сплетения на той же стороне. При снижении чувствительности на стороне оперативного лечения диагностировалась гипестезия (0 – нет гипестезии, 1 – гипестезия).

Координаторные пробы были представлены пальце-носовой пробой и тестом Ромберга. При наличии жалоб на головокружение и наличии атаксии при выполнении координаторных проб диагностировался вестибуло-атактический синдром.

С целью выявления скаленус-синдрома (компрессии плечевого сосудисто-нервного пучка) при физикальном обследовании пациенткам проводились провоцирующие тесты: пробы Адсона, Ланге, гиперабдукции. При пробе Адсона пациент, находящийся в положении сидя, поворачивает голову, приподнимая при этом подбородок в сторону предполагаемого поражения, и делает глубокий вдох. Снижение или исчезновение пульса на лучевой артерии при выполнении пробы Адсона указывает на компрессию сосудистого компонента нервно-сосудистого пучка (т.е. подключичной артерии) спазмированной или гипертрофированной лестничной мышцей. Корешковые боли или парестезии в верхней конечности указывают на вовлечение невралгического компонента пучка (т.е. плечевого

сплетения). Положительная проба Ланге отмечается при наличии снижения артериального давления на 20-30 мм рт.ст. при отведении верхней конечности на 90° с одновременной её супинацией и поворотом головы в противоположную сторону. Проба гиперабдукции считалась положительной при ослаблении или исчезновении пульса на лучевой артерии при отведенной руке пациента до 180°.

Оценку степени тяжести и характеристик болевого синдрома производили с использованием Визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и опросника Мак-Гилла. ВАШ используется для оценки интенсивности боли и представлена в виде непрерывной шкалы – горизонтальной линии длиной 10 см (100 мм) с расположенными на ней двумя крайними значениями, соответствующими «отсутствию боли» и «сильнейшей боли, какую можно только представить». Пациенту предлагается нарисовать линию, которая будет перпендикулярно пересекать ВАШ в точке, соответствующей интенсивности его болевого синдрома. Далее измеряется расстояние в мм между крайними точками шкалы. Более высокий балл по шкале ВАШ указывает на более выраженную интенсивность боли. На основании распределения баллов наиболее часто используют следующую классификацию: 0–4 мм – отсутствие боли; 5–44 мм – слабая боль; 45–74 мм – боль умеренной выраженности, 75–100 мм – сильная боль (Hawker G.A., 2011).

Опросник боли МакГилла используется для оценки не только степени интенсивности, но и эмоционального компонента болевого синдрома. Он состоит из цифровой шкалы интенсивности боли, а также набора слов-дескрипторов, которые описывают качественные характеристики боли. Пациенты выбирают из слов-дескрипторов те, которые наиболее точно характеризуют их болевые ощущения. Все дескрипторы разделены на 4 группы: группа С (1-10) – описывает сенсорные ощущения, группа Э (11-15) - эмоциональные ощущения, И (16) - интенсивность боли, Р (17-20) - отражает разнообразие болевого синдрома. Ранговая значимость для показателей, описывающих болевой синдром, основывается на положении показателя в ряду слов; сумма ранговых показателей отражает так называемый ранговый индекс боли.

У пациенток с ПМЭС также проводили оценку нейропсихологического статуса. Оценка эмоционально-аффективного статуса проводилась по шкале тревоги STAI (State-Trait Anxiety Inventory - STAI), или шкале Спилбергера-Ханина, оценивающей как уровень реактивной тревожности (то есть тревожности в данный момент), так и уровень личностной тревожности (то есть устойчивой характеристики обследуемого). Шкала разработана Ч.Д. Спилбергером и адаптирована Ю.Л. Ханиным. Итоговая сумма показателей личностной и ситуативной тревожности находится в диапазоне от 20 до 80 баллов, при этом, более высокое значение отражает более высокий уровень тревожности. Для интерпретации показателей применяются ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов – низкая тревожность; 31 - 44 балла – умеренная тревожность; 45 и более – высокая тревожность.

Оценку наличия и уровня признаков депрессии проводили по шкале Цунга. Тест разработан психиатром Уильямом Цунгом и является скрининговым методом оценки наличия и степени тяжести признаков депрессии. В тестировании по шкале Цунга учитываются 20 факторов, определяющих 4 уровня депрессивных переживаний. Тест включает 10 позитивно сформулированных и 10 негативно сформулированных вопросов, каждый из которых оценивается по шкале от 1 до 4 на основании выбора испытуемым следующих ответов: никогда, иногда, часто, постоянно. При оценке результатов тестирования выделяют 4 степени тяжести признаков депрессии: значение баллов 25-49 соответствует нормальному состоянию; 50-59 – легкой степени депрессивных переживаний; 60-69 – умеренной степени депрессивных переживаний; 70 и выше - тяжелой степени депрессивных переживаний.

С целью оценки качества жизни использовали опросники SF-36, EORTC QLQ C-30. SF-36 - краткий общий опросник оценки статуса здоровья (The Medical Outcomes Study Short Form 36 Items Health Survey — SF-36), предназначенный для определения степени удовлетворенности пациента своим физическим, психическим и социальным функционированием в условиях болезни. Опросник SF-36 включает 8 шкал: шкала физического функционирования, ролевого физического

функционирования, боли, общего состояния здоровья, жизнеспособности, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования, психологического здоровья. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Чем ниже значение по шкале, тем ниже качество жизни пациенток.

Для оценки качества жизни пациенток также использовали специальный опросник для онкологических больных - EORTC QLQ C-30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire — Core 30; Опросник оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака). Опросник состоит из 30 вопросов, относящихся к ряду шкал, таких как 1 глобальная шкала качества жизни, 5 функциональных шкал (физическое, ролевое, эмоциональное, социальное, когнитивное функционирование), 3 симптомные шкалы (боль, тошнота/рвота, утомляемость) и 6 отдельных пунктов (потеря аппетита, запор, диарея, одышка, бессонница). Каждый пункт оценивается по шкале от 0 до 100. Большее значение по шкале соответствует более высокому значению качества жизни пациенток.

2.3 Метод магнитно-резонансной томографии

Традиционные импульсные последовательности

Всем женщинам однократно была проведена МРТ головного мозга на МР-томографе с силой индукции магнитного поля 3 Тл. Использовали головную приемно-передающую матричную катушку. Положение пациента лежало на спине. Первичное центрирование пациента проводили совмещением лазерной световой метки с центральной меткой верхней части головной катушки.

Применяли алгоритм МРТ-исследования, в который входили следующие импульсные последовательности (ИП):

- Локалайзер в трех плоскостях 10 с
- T2-ВИ (аксиальная плоскость) 2 мин 02 с

• TIRM (FLAIR) (аксиальная плоскость)	3 мин 04 с
• T2-ВИ (корональная плоскость)	1 мин 27 с
• MPRAGE (сагиттальная плоскость)	5 мин 03 с
• GRE field mapping (аксиальная плоскость)	54 с
• BOLD – rest (аксиальная плоскость)	6 мин 08 с
• DWI (MDDW) (аксиальная плоскость)	3 мин 42 с
• Итого:	22 мин 30 с

Выполняли структурную МРТ с получением T1 и T2 взвешенных изображений и FLAIR (Fluid attenuated inversion-recovery – инверсия-восстановление с подавлением сигнала от «свободной» жидкости) для исключения органической патологии головного мозга: опухолей головного мозга (в том числе, метастазов РМЖ), внутримозговых кровоизлияний, демиелинизирующих заболеваний, травм и других структурных изменений. С целью совмещения изображений фМРТ с анатомическими структурами головного мозга использовалась ИП T1-взвешенного градиентного эхо MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquired Gradient Echoes - градиентное эхо с подготовкой магнетизации и быстрым сбором). Особенностью этой последовательности является ее высокая разрешающая способность и изотропный воксель объемом 0,8 мм³. Параметры импульсной последовательности MPRAGE: время повторения (TR) – 2300 мс, время эхо (TE) – 3 мс, угол поворота спинов (FA) – 9°, FOV – 240×256 мм, матрица – 256×240, толщина среза – 1,2 мм, количество срезов – 160, количество повторений – 1, время сканирования – 9 минут.

Методика функциональной МРТ в состоянии покоя

Функциональная МРТ (фМРТ) – методика нейровизуализации, которая основана на регистрации изменений BOLD-сигнала (Blood Oxygen Level Dependent) от объемных точек (вокселей) при исследовании головного мозга. Измерение BOLD-сигнала при фМРТ может осуществляться в двух вариантах - в ответ на стимул (например, зрительный или слуховой) или в состоянии покоя. Физический принцип фМРТ заключается в усилении регионарного кровотока в

участке головного мозга, активном в момент исследования. При этом в функционально активную зону головного мозга увеличивается приток богатой оксигемоглобином артериальной крови, а уровень дезоксигемоглобина закономерно снижается. Так как дезоксигемоглобин является парамагнетиком, то от функционально не активных участков происходит регистрация более интенсивного BOLD-сигнала, чем от функционально активных зон, в которых отмечается более низкое содержание дезоксигемоглобина. Таким образом при фМРТ происходит локальное изменение магнитных свойств крови в функционально активной зоне, изменяющее интенсивность BOLD-сигнала, количественная оценка которого позволяет определить степень нейрональной активации в исследуемых областях головного мозга (Glover G.H., 2011).

В исследовании использовали методику функциональной МРТ в состоянии покоя (фМРТп). Данный вариант фМРТ заключается в регистрации спонтанных низкочастотных (<0.1 Гц) колебаний BOLD-сигнала от различных областей головного мозга, функционально активных в состоянии покоя, то есть при отсутствии внешних стимулов. Методика фМРТп оценивает так называемую функциональную коннективность областей головного мозга, входящих в нейронные сети покоя (рабочие сети покоя головного мозга). Наиболее активной в состоянии покоя и наиболее широко изученной на текущий момент сетью покоя является сеть пассивного режима работы мозга (СПРР, Default mode network, DMN), которая участвует в регуляции многих когнитивных процессов (память, внимание, эмоции) и деактивируется при выполнении целенаправленных задач (Seitzman, B.A., 2019).

Параметры импульсной последовательности BOLD: время повторения (TR) – 3000 мс, время эхо (TE) – 45 мс, угол поворота спинов (FA) – 90° , FOV – 230 мм, матрица – 96×96 , толщина среза – 4 мм, размер вокселя - $1.7 \times 1.7 \times 1.7$ мм³, количество срезов – 34, количество повторений – 1, время сканирования – 6.03 минут.

При выполнении фМРТп всем обследуемым давалась устная инструкция: при проведении исследования необходимо лежать с открытыми глазами, но не

засыпать. С целью снижения амплитуды произвольных движений, а также для снижения уровня шума голову фиксировали специальными наушниками. Несмотря на то, что при проведении фМРТп достижение состояния полного покоя невозможно, так как оказывается стимульное воздействие на зрительную и слуховую рабочие сети головного мозга, вследствие того, что условия, в которые помещались пациентки для прохождения фМРТп, были идентичными для всех пациенток, эффект визуальных и слуховых фоновых стимулов при постпроцессинге и статистической обработке данных фМРТп был полностью нивелирован.

Методика диффузионно-тензорной МРТ

Диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) – специальная методика нейровизуализации, позволяющая оценить структурную организацию проводящих путей (так называемых трактов) белого вещества головного мозга. Физический принцип методики ДТ-МРТ основан на диффузии молекул воды биологических тканях, в частности – в веществе головного мозга. Диффузия молекул воды разделяется на изотропную и анизотропную. Изотропная диффузия является состоянием, при котором молекулы воды диффундируют одинаково во всех направлениях и происходит в том случае, если на их пути нет естественных преград, например, в спинномозговой жидкости. При условии наличия естественных преград, например, миелиновой оболочки трактов белого вещества головного мозга, которая состоит из липида – сфингомиелина, молекулы воды диффундируют в одном направлении – вдоль миелиновой оболочки.

Для описания свойств процесса диффузии используют математику тензоров. Термин «тензор» указывает на использование матрицы 3×3 с собственными значениями и собственными векторами в качестве ее составляющих: диффузионные свойства молекул воды описываются девятью значениями (D_{xx} , D_{xy} , D_{xz} ...) переменной D_{ij} с индексами i и j , которые заменяют одну из букв x , y , z . Набор из девяти чисел D_{ij} называется тензором второго порядка и может быть записан в виде таблицы:

$$D_{xx} \ D_{xy} \ D_{xz}$$

$$D = \begin{matrix} D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \end{matrix}$$

$D_{zx} D_{zy} D_{zz}$

Тензор диффузии симметричен, поэтому для характеристики диффузионных свойств молекул воды в ткани достаточно шести коэффициентов тензора – трех диагональных и трех недиагональных, определяющих форму эллипсоида диффузии, его размеры, ориентацию и положение в пространстве (вокселе) (Рисунок 1).

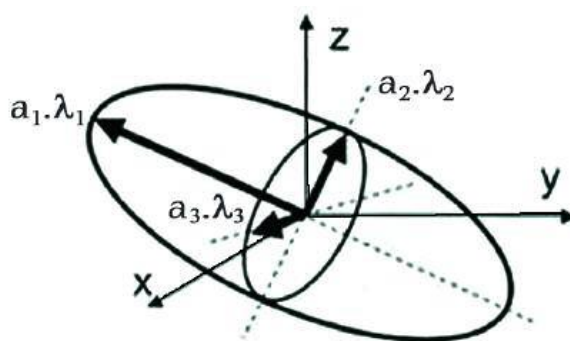


Рисунок 1 – Ориентация, размер и форма эллипсоида диффузии в вокселе (Пронин И.Н., 2008)

Для вычисления основных показателей диффузии - среднего коэффициента диффузии, фракционной анизотропии, координат собственного тензора диффузии для каждого вокселя получают данные измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) минимум для 6 направлений. Коэффициенты тензора диффузии D_{ij} связаны со значениями линейных диффузионных коэффициентов D_i и направлением градиента q_i по формуле: $D_i = q_i^T \times \underline{D} \times q_i$, где q_i^T – транспонированный вектор q_i , \underline{D} – вектор диффузии. Значение коэффициентов тензора диффузии находятся для каждого вокселя путем решения системы уравнений.

Наиболее важные количественные параметры ДТ-МРТ - коэффициент фракционной анизотропии (КФА) и измеряемый коэффициент диффузии (ИКД). КФА отражает направленность молекулярного смещения в результате диффузии и варьируется от 0 (изотропная диффузия, т.е. молекулы воды диффундируют во всех направлениях одинаково) до 1 (анизотропная диффузия, т.е. диффузия происходит лишь в одном из направлений). При этом, значение КФА ликвора равно 0.

Значения ИКД автоматически вычисляются программным обеспечением и отображаются в виде параметрической карты, отражающей степень диффузии молекул воды через различные ткани. Затем, с помощью специальной рабочей станции, измерения ИКД записываются для заданного региона при оценке областей интереса (ROI) на карте ИКД. Значения ИКД ткани выражается в единицах $\text{мм}^2/\text{с}$. Трехмерная волоконная вероятностная трактография – дополнительная методика нейровизуализации, основанная на ДТ-МРТ и позволяющая реконструировать тракты белого вещества головного мозга. Определение траектории хода того или иного тракта белого вещества на основании данных ДТ-МРТ происходит путем анализа ориентации эллипсоидов диффузии в соседних вокселях, начиная из заданной «исходной» точки.

В исследовании трактов белого вещества головного мозга использовали импульсную последовательность DTI (diffusion tensor imaging – методика одноимпульсной эхо-планарной томографии без подавления сигнала от свободной жидкости) с измерением диффузии в 12 направлениях. Этого количества измерений было достаточно для получения карт ИКД и КФА. В результате исследования получали 12 серий срезов с одинаковой локализацией комбинированных изображений для оценки различных показателей тканей головного мозга. Время сбора данных для одного значения b при ДТ-МРТ составляло 35 секунд при количестве срезов – 24, длительность одного исследования составляла 5 минут 24 секунды. В дальнейшем изображения обсчитывали и просматривали визуально (для контроля качества полученных данных) с помощью встроенного программного обеспечения (Neuro 3D), где также выполнялось построение карт фракционной анизотропии, диффузионного тензора в цветном и черно-белом вариантах, карт ИКД.

2.4 Постпроцессинговая обработка полученных изображений

Постпроцессинг данных фМРТ и ДТ-МРТ проводили с использованием специализированного программного обеспечения. На первом этапе данные

комплексной МРТ конвертировались из стандартного формата медицинских изображений и документов DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) в формат NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative), применяющийся в большинстве специализированных программных пакетов для постпроцессинга данных фМРТ и ДТ-МРТ. Преимуществом указанного формата является возможность создания одиночных файлов, вмещающих все срезы в рамках ИП, что облегчает дальнейшее хранение и обработку данных.

Постпроцессинг данных функциональной МРТ

Для постпроцессинговой обработки и проведения статистического анализа данных фМРТп использовали пакет программ CONNv.20b (CONN TOOLBOX), разработанный Альфонсо Ньето-Кастаноном в 2011 году и работающий в программной среде MATLAB (Whitfield-Gabrieli S., 2012). Пакет программ CONN включает большое количество различных инструментов, которые позволяют провести различные виды анализа так называемой функциональной коннективности - показателя сходства характеристик паттерна нейрональной активности у анатомически удаленных друг от друга структур головного мозга.

Методы анализа функциональной коннективности можно разделить на 2 группы:

- модель-зависимые (анализ на основе распознавания зон интереса - Seed-Based анализ или анализ ROI-to-ROI);
- модель-независимые (анализ независимых компонент (Independent component analysis, ICA), кластерный анализ).

Отличие между двумя группами заключается в том, что модель-зависимые методы анализа требуют предположения (гипотезы) для оценки функциональной коннективности в конкретной зоне, тогда как модель-независимые методы, такие, как метод анализа независимых компонент, позволяют оценить функциональную коннективность всего головного мозга. При постпроцессинговом анализе данных фМРТ покоя с использованием метода анализа независимых компонент возможно выделить из суммарного BOLD-сигнала отдельные компоненты – карты коннективности с сигналом от участков коры головного мозга, в которых

происходит синхронная активация. Для создания «анатомической маски» и совмещения с данными фМРТп использовали стандартную импульсную последовательность T2-ВИ. Далее импортировали файлы, содержащие тайм-серии BOLD каждого пациента с указанием времени повторения (TR). Данные фМРТп содержали не только искомый сигнал – разницу уровней оксигенации крови в тех или иных анатомических зонах, но и побочный сигнал - артефакты и шумы вследствие движения головы, сердцебиения и дыхания. С целью получения «чистых» данных фМРТп производили предварительную обработку данных с использованием программного обеспечения CONN, которая состояла из нескольких этапов.

На первом этапе происходила обработка функциональных и анатомических данных, включавшая перераспределение изображений в пространстве, временно-срезовую коррекцию, прямую сегментацию и нормализацию данных и сглаживание.

Первоначально данные фМРТп перестраивались с использованием плагина SPM12, при которой все сканы регистрируются и пересчитываются в эталонное изображение (Andersson J.L., 2001). Затем производили временно-срезовую коррекцию, при которой функциональные данные сдвигаются во времени и повторно дискретизируются, чтобы соответствовать по времени середине каждого времени сбора данных. Далее осуществлялась прямая сегментация и нормализация данных, при которой функциональные и анатомические данные помещались в стандартное пространство MNI (Montreal Neurological Institute) и сегментировались на классы серого вещества, белого вещества и ликвора с использованием унифицированной процедуры сегментации и нормализации SPM12 (Ashburner J., 2005). Наконец, функциональные данные сглаживались с использованием пространственной конволюции с целью увеличения соотношения сигнал/шум и уменьшения влияния вариантов функциональной анатомии и анатомических особенностей извилин головного мозга у разных субъектов.

На втором этапе производилась идентификация и удаление помех в BOLD-сигнале, вызванных движением, физиологическими и другими источниками

шума. Для устранения артефактов в полученном BOLD сигнале применялась идентификация «выбросов» и полосовая фильтрация. Первый метод заключался в идентификации потенциальных «выбросов» сканирования по изображениям с по кадровым смещением более 0,9 мм или с изменением глобального BOLD-сигнала более 3 стандартных отклонений. В ходе временной полосовой фильтрации происходило удаление временных частот вне диапазона 0,008-0,09 Гц с целью минимизации двигательных, физиологических и иных артефактов.

На третьем этапе производился статистический анализ данных фМРТп, включавший в себя статистический анализ первого и второго уровней. Статистический анализ первого уровня – это индивидуальный анализ, в ходе которого выбирались интересующие зоны для исследования функциональных связей участков головного мозга отдельно для каждого объекта. На данном этапе возможно проведение анализа независимых компонент (Independent component analysis, ICA) (Рисунок 2).

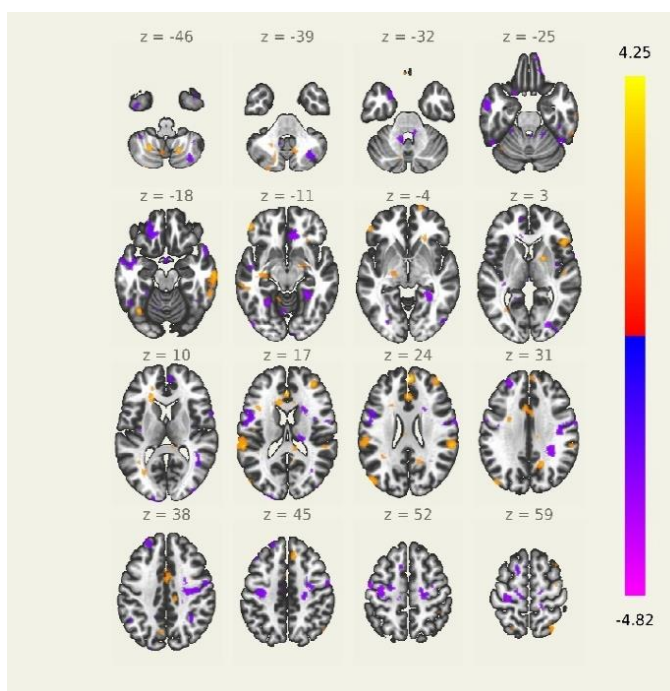


Рисунок 2 – Пример рабочего окна CONN с отображением графических данных на основе анализа независимых компонент (ICA). Пространственные карты рабочих сетей покоя показаны в виде отдельных фигур, под каждой фигурой указаны координаты

Статистический анализ второго уровня – это групповой анализ, основывающийся на результирующих показателях коннективности всей выборки. На данном этапе возможен анализ с использованием методов оценки низкоуровневой корреляции - Seed-to-Voxel (целевая точка к вокселю), ROI-to-ROI (по зонам интереса) (Рисунок 3).

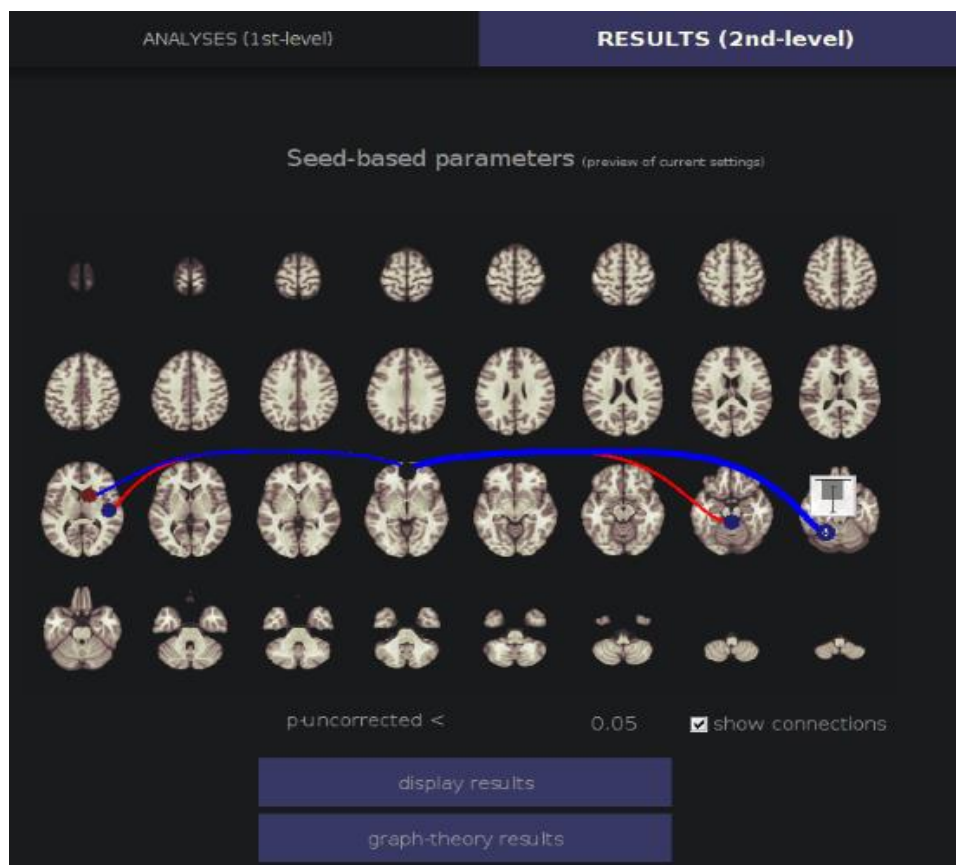


Рисунок 3 – Пример рабочего окна CONN с отображением графических и количественных данных анализа на основе выбора зоны интереса (ROI-to-ROI)

Для реконструкции рабочих сетей покоя использовались встроенные в программу атласы головного мозга: «Harvard-Oxford» и «HCP».

Постпроцессинг данных диффузионно-тензорной МРТ

Для постпроцессинговой обработки данных ДТ-МРТ использовали программное обеспечение DSI Studio, которое позволяет выполнить картирование диффузионно тензорных изображений (DTI), обобщенную визуализацию q-выборки (GQI), диффеоморфическую реконструкцию q-пространства (QSDR), диффузионную МРТ-коннектометрию и обобщенное детерминированное отслеживание трактов.

Постпроцессинг с использованием программы DSI Studio начинали с импорта файлов, содержащих данные сканирования пациенток. DSI Studio поддерживает различные форматы медицинских изображений, такие как DICOM и NIFTI, но приоритетным является формат DICOM, содержащий в заголовках информацию b-таблицы.

На следующем этапе производили проверку качества данных в пакетном режиме, что включало проверку сходства размеров изображений, разрешения, количества сканов DWI и корреляции соседнего DWI. Также проводили перепроверку некорректных данных в «ручном режиме» с анализом таблицы b-факторов на предмет поиска вихревых токов и артефактов от движения, наиболее часто встречающихся в ДТ-МРТ.

После предварительной проверки данных выполняли реконструкцию проводящих путей по методике диффеоморфной реконструкции в q-пространстве, позволяющей реконструировать диффузионный паттерн непосредственно в MNI-пространстве, что делает возможным групповое сравнение и регрессионный анализ. Обобщенная q-выборочная визуализация (GQI) является методом реконструкции без использования моделей, позволяющей определить плотность диффундирующей воды при различных ориентациях.

В завершении получали матрицу коннективности, которая использует встроенный электронный атлас для сегментации белого вещества головного мозга на отдельные «пучки» или тракты. Существует возможность генерации матрицы коннективности как для отдельного испытуемого, так и для группы испытуемых с целью проведения сравнительного межгруппового статистического анализа. В DSI Studio доступны два типа коннектометрического анализа: групповая коннектометрия и индивидуальная коннектометрия. В нашем исследовании мы использовали групповую коннектометрию, направленную на поиск трактов, связанных с исследуемой переменной при групповом анализе.

Таким образом, в ходе пре- и постпроцессинговой обработки данных фМРТ и ДТ-МРТ происходит «очистка» изображения от артефактов и шумов, увеличение соотношения сигнал/шум, анатомическое сопоставление с данными

структурной МРТ. Данный процесс включает несколько этапов и является достаточно трудоемким, однако, использование программного обеспечения CONN и DSI studio позволяет проводить пре- и постпроцессинг в полуавтоматическом режиме, что занимает при обработке данных 90 - 100 пациентов от 24 до 48 часов.

2.5 Методы статистического анализа

Для анализа данных объективного неврологического и нейропсихологического исследования применяли программу Statistica. Проводили описательный и сравнительный статистический анализ данных. Для описательного анализа данных проводили проверку их согласия с нормальным распределением и оценкой средних значений и медиан с 95% доверительными интервалами. Для статистических сравнений использовали параметрические (критерий Левина для проверки равенства дисперсий, t-критерий Стьюдента при равенстве дисперсий) и непараметрические критерии (Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова). Для разности сравниваемых значений статистические выводы основывались не только на Р-значениях, но и на 95% доверительных интервалах. Для анализа корреляции между клинической картиной и выявленными изменениями были использованы критерии Пирсона и Спирмена.

Основными инструментами статистического анализа данных нейровизуализации были пакеты специализированного программного обеспечения CONN TOOLBOX и DSI Studio. При проведении группового анализа для статистической обработки данных функциональной МРТ в программном пакете CONN применялась общая линейная модель (General Linear Model, GLM). Она позволяет получить единую параметрическую карту, в которой для каждого вокселя существует свое значение Т или F, характеризующее интересующий эффект в каждой области головного мозга. При этом, в оценке и представлении данных учитывались не отдельные воксели, а области головного мозга, имеющие аналогичные эффекты – так называемые кластеры.

В программном пакете CONN реализуются три статистических метода, которые предлагают контроль порога групповой вероятности ошибки первого рода на уровне отдельных кластеров:

- 1) параметрическая статистика, основанная на теории случайного поля;
- 2) непараметрическая статистика, основанная на анализе перестановок / рандомизации;
- 3) непараметрическая статистика, основанная на пороговом расширении кластеров.

Для группового анализа в исследовании использовался второй метод - непараметрическая статистика для кластерного анализа, основанная на анализе перестановок / рандомизации или так называемая пространственная парная кластеризация (Spatial Pairwise Clustering, SPC) (Zalesky A. 2012). Данный метод начинается с получения «ROI-to-ROI» матрицы на основе общей линейной модели, формирующей двухмерную статистическую параметрическую карту. Области интереса сортируются вручную или автоматически с помощью иерархической кластеризации на основе анатомической близости ROI к ROI. Далее для параметрической карты устанавливается пороговое значение T или p с учетом априорного порога «высоты». Таким образом происходит определение результирующих надпороговых областей - серии неперекрывающихся кластеров. При этом, каждый кластер характеризуется своей «массой» (суммой статистических T и F значений всех связей в пределах кластера), сравниваемой с распределением ожидаемых значений массы кластера при нулевой гипотезе, что оценивается численно с использованием нескольких (1000 или более) итераций рандомизации/ перестановки исходных данных. Для каждой из этих итераций вычисляется новая статистическая параметрическая карта T - или F -значений и устанавливается пороговое значение так же, как и в исходных данных. Происходит объединение свойств результирующих надпороговых кластеров для численной оценки плотности вероятности при нулевой гипотезе для нашего выбора кластерной метрики. Далее результаты суммируются для каждого отдельного кластера или группы связей с помощью нескорректированных p -

значений на уровне кластера, представляющих вероятность того, что случайно выбранный кластер соединений имеет эту или большую массу в соответствии с нулевой гипотезой.

Таким образом, метод пространственной парной кластеризации позволяет использовать анализ с рандомизацией/перестановками и комбинацией нескорректированного порогового значения $p < 0,01$ для определения представляющих интерес кластеров и скорректированного на ожидаемую долю ложных отклонений (FDR) порога $p < 0,05$ для выбора значимых результирующих кластеров (кластеры с большей «массой», чем ожидалось бы при нулевой гипотезе) (Рисунок 4).

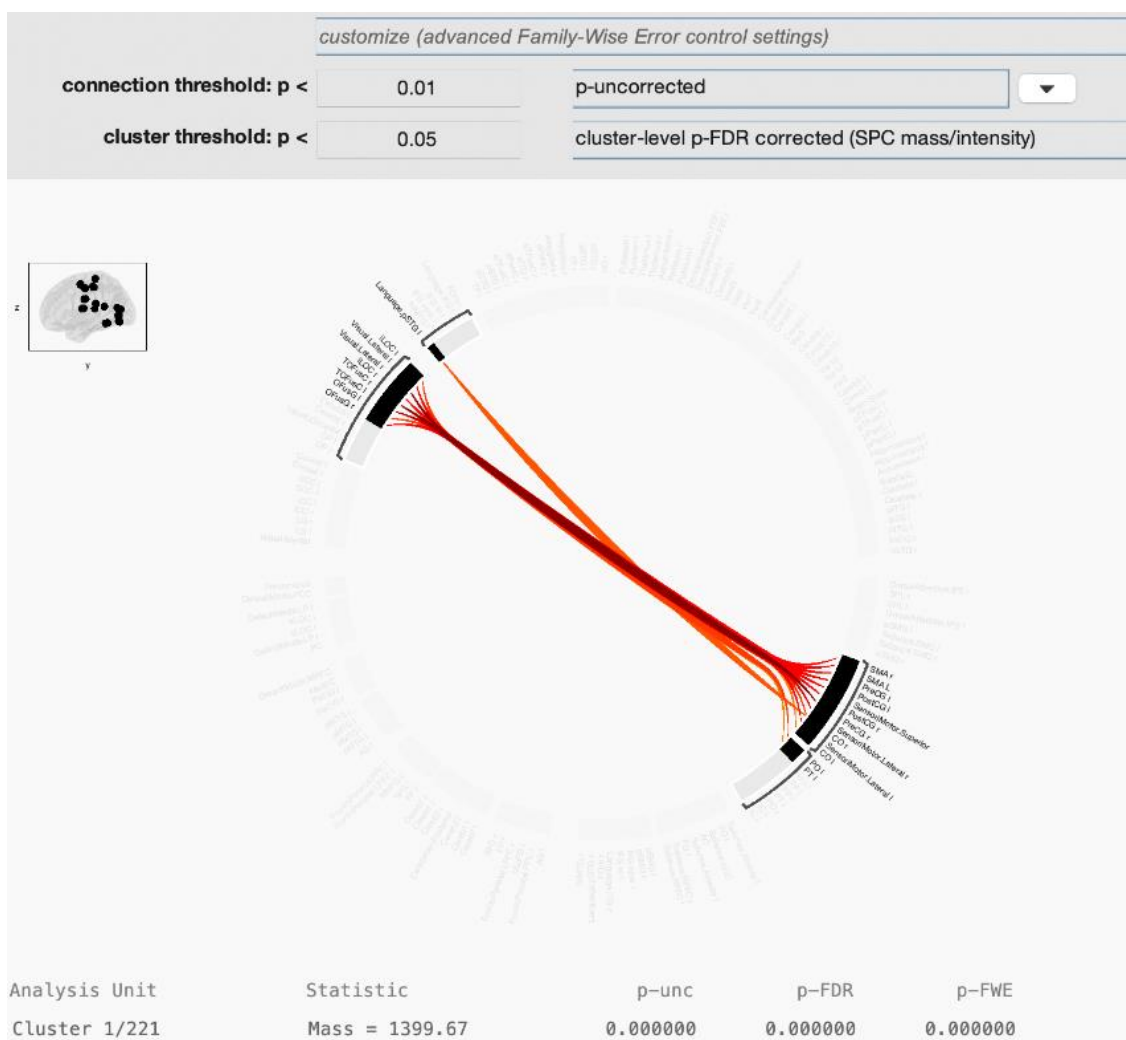


Рисунок 4 – Пример рабочего окна с использованием непараметрического статического метода обработки данных для анализа ROI-to-ROI с применением пространственной парной кластеризации

Преимуществом данного статистического метода является возможность получения статистически значимых результатов при любом определяемом пользователем пороговом значении, например – $p < 0,01$, тогда как, например, метод параметрической статистики, основанный на теории случайного поля, предполагает применение порогового значения $p < 0,001$. Благодаря этому непараметрический метод анализа с перестановкой / рандомизацией является методом выбора для работы с небольшими выборками и исследованиями, в которых ожидаемые эффекты могут быть слишком слабыми для преодоления порогового значения $p < 0,001$.

Статистический анализ данных ДТ-МРТ - коннектометрический анализ проводился автоматически с использованием программного обеспечения DSI Studio (Yeh F.C., 2016). Для получения корреляции использовалась непараметрическая корреляция Спирмена. Был присвоен порог Т-балла 2,5 и отслежен с использованием детерминированного алгоритма отслеживания волокон для получения корреляционной трактографии. Значения количественной анизотропии были нормализованы. Для выбора трактов использовался порог $FDR=0,05$. Чтобы оценить частоту ложных открытий к метке группы было применено в общей сложности 4000 рандомизированных перестановок, с целью получения нулевого распределения длины тракта. Перестановка была применена к меткам объектов для проверки результатов на соответствие измененному условию. По результатам в программе выводились графики (гистограммы) при перестановочном условии и без перестановочного условия для оценки положительной (тракты, имеющие более высокие значения количественной анизотропии у пациентов в сравнении с контрольной группой) и отрицательной (тракты, имеющие более низкие значения количественной анизотропии у пациентов в сравнении с контрольной группой) межгрупповой корреляции (Рисунок 5).

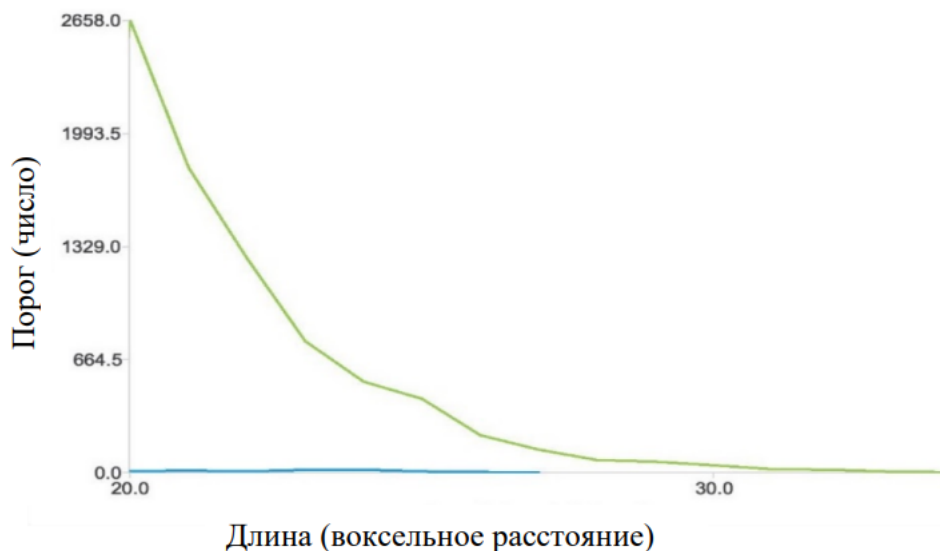


Рисунок 5 – Гистограммы при перестановочном условии и без перестановочного условия, отражающие отрицательную межгрупповую корреляцию (тракты, имеющие более низкие значения количественной анизотропии у группы пациентов в сравнении с контрольной группой)

Гистограмма при перестановочном условии представляет результат при нулевой гипотезе. Этот нулевой результат затем используется для проверки гистограммы при неизмененных условиях для вычисления FDR. Меньшая разница между гистограммами предполагает, что результаты исследования аналогичны нулевым результатам и имеют меньшую достоверность, в то время как более значимая разница предполагает большую достоверность результатов исследования.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты клинико-неврологического обследования

3.1.1 Результаты неврологического обследования

У всех пациенток были выявлены различные клинические проявления ПМЭС: лимфедема верхней конечности на стороне операции (n=54, 64%), болевой синдром в послеоперационной области (n=55, 65%) и в верхней конечности (n=60, 71%), снижение чувствительности верхней конечности на стороне оперативного лечения (n=52, 62%), парестезии (n=36, 43%), снижение мышечной силы верхней конечности на стороне оперативного лечения (n=38, 45%), головокружение (n=43, 51%), головные боли (n=39, 46%), нарушения сна (n=30, 36%), снижение памяти и внимания (n=45, 54%), болевой синдром в плечевом суставе (n=47, 56%) и ограничение движения в плечевом суставе (n=41, 49%), шаткость походки (n=23, 27%) (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение наблюдений в зависимости от симптоматики

Симптом	Группа пациенток с ПМЭС	
	Абс.	%
Лимфедема верхней конечности	54	64
Боль в послеоперационной области	55	65
Боль в верхней конечности	60	71
Снижение чувствительности верхней конечности	52	62
Снижение мышечной силы верхней конечности	38	45
Головокружение	43	51
Головная боль	39	46
Нарушения сна	30	36
Снижение памяти, внимания	45	54
Болевой синдром в плечевом суставе	47	56
Нарушение подвижности плечевого сустава	41	49
Шаткость походки	23	27

Из таблицы 4 следует, что наиболее распространенными симптомами у пациенток с ПМЭС были: болевой синдром в верхней конечности (71% пациенток) и в послеоперационной области (65%), лимфедема (64%), снижение чувствительности верхней конечности (62%). У более половины обследованных пациенток отмечался болевой синдром в плечевом суставе (56%), снижение памяти и внимания (54%), головокружения (51%) (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Распределение симптомов среди пациенток с ПМЭС (в процентах от общего числа пациенток)

Жалобы на боль в послеоперационной области (область молочной железы, над- и подключичная область, подмышечная область) предъявили 55 пациенток (65%), на боль в плече - 47 пациенток (56%), в руке - 60 пациенток (71%). У 32 пациенток (38%) боль иррадиировала в межреберную область, у 9 (11%) - проявлялась иррадиацией в область грудного отдела позвоночника.

Провоцирующим фактором постмастэктомического болевого синдрома были физические нагрузки: частые повторения движений руки вверх, долгое статическое положение руки выше горизонтальной линии.

Результаты анкетирования по шкале Мак-Гилла показали наличие в послеоперационной области и руке колющих, сверлящих болей – у 37 пациенток (44%); жгучих болей – у 26 пациенток (31%); тупых, ноющих – у 24 пациенток (29%); пульсирующих, схватывающих – у 14 пациенток (17%). Боли, вызывающие чувство утомления, отметили 44 пациентки (52%), чувство тревоги и бессилия –

32 пациентки (38%). По результатам визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боль слабой интенсивности была выявлена у 28 пациенток (33%), боль умеренной интенсивности - у 27 пациенток (32%), сильную боль испытывали 5 пациенток (6%) (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика болевого синдрома у пациенток с ПМЭС по данным опросника Мак-Гилла и ВАШ

Характеристика болевого синдрома	Группа пациенток с ПМЭС	
	Абс.	%
Боль слабой интенсивности (ВАШ 1-3 см)	28	33
Боль умеренной интенсивности (ВАШ 4-6 см)	27	32
Боль сильной интенсивности (ВАШ 7-10 см)	5	6
Колющая, сверлящая боль	37	44
Жгучая боль	26	31
Тупая, ноющая боль	24	29
Пульсирующая, схватывающая боль	14	17
Чувство утомления, связанное с болью	44	52
Чувство тревоги и бессилия, связанное с болью	32	38

Более половины пациенток (n=45, 54%) отмечали, что болевой синдром уменьшался при смене положения руки, 30 пациенток (36%) отмечали уменьшение боли после приема НПВС, у 6 пациенток (7%) боль в руке проходила самостоятельно, без каких-либо воздействий. Болевой синдром носил преимущественно пароксизмальный характер у 38 пациенток (45%), постоянный характер – у 14 пациенток (17%). Наличие парестезии отмечали 36 пациенток (43%), дизестезии – 11 пациенток (13%), гиперестезии – 18 пациенток (21%), аллодинии – 7 пациенток (8%).

Например, пациентка Н., 47 лет, № и/б 10574/А21, обратилась с жалобами на хронические (>6 мес.) жгучие, давящие и тянущие боли в области правой верхней конечности и в послеоперационной области, чувство “мурашек”, онемение правой верхней конечности. Данные жалобы появились после лечения РМЖ в июле 2020 года, проводившегося в объеме оперативного лечения

(радикальная мастэктомия по Маддену справа), лучевой терапии, курса химиотерапии. Для коррекции симптомов после операции проводился комплекс лечебной физкультуры (ЛФК) – 2 курса в 2020 году. С 2021 года пациентка отмечает усиление жалоб на боль в послеоперационной области и верхней конечности. При неврологическом осмотре выявлено снижение поверхностной чувствительности на медиальной поверхности предплечья, умеренная гипотрофия мышц гипотенара справа. При периметрии обеих верхних конечностей определялось минимальное увеличение окружности плеча и предплечья правой верхней конечности по сравнению с левой. Результаты анкетирования по шкале Мак-Гилла показали наличие болей жгучего, давящего и тянущего характера в области правой верхней конечности и послеоперационной области, вызывающих чувство усталости; 4-5 балла по ВАШ (умеренная интенсивность). Диагноз: ПМЭС (хронический болевой синдром).

При измерении окружности руки отек на стороне операции диагностирован у 54 (64%) пациенток. У 41 (49%) пациентки отмечалось снижение объема движений в плечевом суставе на стороне операции: пациентки затруднялись поднять руку выше горизонтальной линии (n=22, 26%), завести руку за спину (n=19, 23%). Снижение поверхностной чувствительности на медиальной поверхности плеча было выявлено у 52 (62%) пациенток.

При оценке мышечной системы были выявлены гипотрофия гипотенара (n=21, 25%), верхней порции трапецевидной мышцы (n=32, 38%), надостной мышцы (n=19, 23%), дельтовидной мышцы (n=14, 17%), мышечная гипотония (n=16, 19%), снижение мышечной силы проксимальных отделах верхней конечности на стороне оперативного лечения (n=38, 45%) и снижение силы кисти на стороне оперативного лечения (n=38, 45%).

Пальце-носовую пробу с мимопопаданием на стороне операции выполнили 27 (32%) пациенток, с атаксией – 10 (12%), с интенцией – 7 (8%). Неустойчивость в позе Ромберга была у 43 (51%) пациенток. На основании жалоб на головокружение, а также клинических признаков атаксии определяли наличие вестибуло-атактического синдрома.

При диагностике скаленус-синдрома проба Адсона была положительной у 34 пациенток (40%), при его выполнении было отмечено урежение пульса на лучевой артерии у 24 (28%) и полное исчезновение пульса у 10 пациенток (12%). Проба Ланге диагностировалась положительной у 22 пациенток (26%). Тест на гиперабдукцию, или тест Райта, был положительным у 31 пациентки (37%). У 38 пациенток (45%) отмечалось снижение силы кисти на стороне оперативного лечения при выполнении кистевой динамометрии.

Например, пациентка Л., 50 лет, № и/б 84131/A21, обратилась с жалобами на отек левой верхней конечности, хронические (>6 мес.) жгучие и тянущие боли в области левой верхней конечности и в послеоперационной области, периодические головокружения, головные боли, нарушения сна, тревожность. Данные жалобы появились после радикального лечения РМЖ в марте 2021 года, проводившегося в объеме оперативного лечения (радикальная мастэктомия по Маддену слева), лучевой терапии, курса химиотерапии. На момент исследования пациентка получала тамоксифен. Для коррекции симптомов после операции проводился курс противоотечной терапии (лимфодренажный массаж и бандажирование левой верхней конечности), а также комплекс лечебной физкультуры (ЛФК) – 3 курса в 2021 году, было рекомендовано ношение компрессионного трикотажа 2 класса компрессии. Пациентка отмечает значительное усиление жалоб с декабря 2021 года в виде прогрессирования отека левой верхней конечности и болевого синдрома, а также появление жалоб на головокружение. При неврологическом осмотре выявлено снижение поверхностной чувствительности на медиальной поверхности левого плеча и предплечья, гипотрофия мышц гипотенара слева. При проведении пальце-носовой пробы отмечено мимопопадание слева; также выявлена неустойчивость в позе Ромберга. Отмечались положительные пробы Адсона и Ланге. При периметрии обеих верхних конечностей определялось увеличение окружностей плеча, предплечья и кисти левой верхней конечности по сравнению с правой. При сравнительной кистевой динамометрии отмечалось снижение силы левой кисти по сравнению с правой. Результаты анкетирования по шкале Мак-Гилла показали

наличие болей жгучего и тянущего характера в области левой верхней конечности и послеоперационной области, вызывающих чувство тревоги; 6 баллов по ВАШ (умеренная интенсивность). Диагноз: ПМЭС (лимфедема, хронический болевой синдром, вестибуло-атактический синдром).

3.1.2 Результаты нейропсихологического обследования и оценки качества жизни

При выполнении тестирования по шкале Цунга у 27 пациенток (32%) были выявлены признаки депрессии, из них признаки депрессии легкой степени были выявлены у 23 пациенток (27%), признаки депрессии средней степени – у 3 пациенток (4%), признаки депрессии тяжелой степени – у 1 пациентки (1%). При тестировании по шкале STAI у 47 пациенток (56%) был повышен показатель ситуативной тревожности, у 51 пациенток (61%) – повышен показатель личностной тревожности.

Например, пациентка А., 48 лет, № и/б 112787/A21, обратилась с жалобами на отек правой верхней конечности, хронические (>6 мес.) ноющие боли в области правой верхней конечности и правого плеча, в послеоперационной области, периодические головные боли, нарушения сна, снижение настроения, снижение памяти и внимания. Данные жалобы впервые появились после радикального лечения РМЖ в мае 2020 года, проводившегося в объеме оперативного лечения (радикальная мастэктомия по Маддену справа), лучевой терапии, курса полихимиотерапии. На момент исследования пациентка получала тамоксифен. Для коррекции симптомов после операции в 2020 году проводился курс противоотечной терапии (лимфодренажный массаж и бандажирование правой верхней конечности), а также комплекс лечебной физкультуры (ЛФК) – 3 курса в 2020 году. На постоянной основе пациентка носит компрессионный трикотаж 2 класса компрессии. На фоне лечения пациентка отмечала уменьшение отека правой верхней конечности при сохранении остальных жалоб, отмечает появление жалоб на снижение настроения, снижение памяти и внимания с декабря 2020 года. При неврологическом осмотре выявлено снижение

поверхностной чувствительности на медиальной поверхности плеча и предплечья справа, гипотрофия правой трапецевидной мышцы, правой надостной мышцы, мышц гипотенара справа. Отмечались положительные пробы Адсона и Ланге. При периметрии обеих верхних конечностей определялось умеренное увеличение окружностей плеча, предплечья и кисти правой верхней конечности по сравнению с левой. При сравнительной кистевой динамометрии отмечалось снижение силы правой кисти по сравнению с левой. Результаты анкетирования по шкале Мак-Гилла показали наличие болей ноющего и тянущего характера в области правой верхней конечности, плече и послеоперационной области, вызывающих чувство утомления; 6 баллов по ВАШ (умеренная интенсивность). Результат анкетирования по шкале Цунга – 56 баллов (признаки легкой депрессии). Результат анкетирования по шкале STAI – повышение личностной (51) и ситуативной (46) тревожности. Диагноз: ПМЭС (лимфедема, хронический болевой синдром, признаки депрессии и тревоги).

При оценке качества жизни по результатам опросника SF-36 среднее значение индекса общего физического благополучия у пациенток составило $49,5 \pm 9,6$, индекса общего психического благополучия – $53,2 \pm 9,4$. По данным опросника качества жизни EORTC QLQ-C30 среднее значение показателя общего качества жизни составило $52,5 \pm 8,8$ (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты опросников SF-36, EORTC QLQ-C30 (оценка качества жизни) у пациенток с ПМЭС

Показатели по шкалам SF-36, EORTC QLQ-C30	Значение у пациенток с ПМЭС	Значение у контрольной группы	Значимость различий (t-критерий Стьюдента, p)
1	2	3	4
SF-36, физическое функционирование	$72,2 \pm 10,6$	$80,2 \pm 7,3$	t-критерий – 0,62 p=0,535390
SF-36, ролевое функционирование	$60,7 \pm 9,6$	$83,5 \pm 7,6$	t-критерий – 1,86 p=0,065014
SF-36, интенсивность боли	$65,6 \pm 9,8$	$90,3 \pm 6,5$	t-критерий – 2,10 p=0,037770

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4
SF-36, общее состояние здоровья	60,9±10,2	80,3±8,8	t-критерий – 1,44 p=0,152426
SF-36, жизненная активность	56,6±10,9	82,3±6,8	t-критерий – 2,00 p=0,047692
SF-36, социальное функционирование	66,5±11,2	87,2±8,4	t-критерий – 1,48 p=0,141853
SF-36, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	61,2±10,3	88,4±6,7	t-критерий – 2,21 p=0,028727
SF-36, психическое здоровье	61,7±10,2	78,3±7,8	t-критерий – 1,29 p=0,198551
SF-36, общее физическое благополучие	49,5±9,6	79,8±8,6	t-критерий – 2,35 p=0,020346
SF-36, общее душевное благополучие	53,2±9,4	78,5±8,2	t-критерий – 2,03 p=0,044733
EORTC QLQ-C30, общее качество жизни	52,5±8,8	78,5±7,4	t-критерий – 2,26 p=0,025527

Из таблицы 6 следует, что ПМЭС статистически значимо снижал показатели интенсивности боли, жизненной активности, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием по данным шкалы SF-36 у пациенток в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Снижение жизненной активности у пациенток с ПМЭС является отражением ограничения физической активности вследствие отека, болевого синдрома и других патофизиологических изменений, возникающих после комплексного лечения РМЖ и приводящих к трудовой и социальной дезадаптации пациенток. Снижение ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, отражает влияние психических факторов (признаков депрессии, тревоги) на социальную дезадаптацию пациенток и снижение общего качества жизни.

Результаты опросника SF-36 выявили статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателей как общего душевного, так и, в большей степени, общего физического благополучия у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной

группой, что отражает значимое снижение качества жизни у пациенток, обусловленное симптомокомплексом ПМЭС.

Результаты опросника качества жизни EORTC QLQ-C30 показали статистически значимое ($p < 0,05$) снижение среднего значения показателя общего качества жизни у пациенток ($52,5 \pm 8,8$) в сравнении с контрольной группой ($78,5 \pm 7,4$), что указывает на высокую степень влияния заболевания и низкий уровень качества жизни пациенток с ПМЭС.

Например, пациентка П., 49 лет, № и/б 110630/A21, обратилась с жалобами на отек правой верхней конечности, хронические (>6 мес.) тянущие и ноющие боли в области правого плечевого сустава, надплечья и в послеоперационной области, чувство усталости и снижения настроения. Пациентка отметила, что указанные жалобы появились после радикального лечения РМЖ в январе 2018 года, проводившегося в объеме оперативного лечения (радикальная мастэктомия по Маддену справа), лучевой терапии, курса химиотерапии. На момент исследования пациентка получала тамоксифен. Для коррекции симптомов проводился курс противоотечной терапии (лимфодренажный массаж и бандажирование правой верхней конечности), а также комплекс лечебной физкультуры (ЛФК) – 2 курса в 2019 году. На постоянной основе пациентка носит компрессионный трикотаж 2 класса компрессии. На фоне лечения пациентка отмечала уменьшение отека правой верхней конечности при сохранении остальных жалоб. При неврологическом осмотре выявлено снижение поверхностной чувствительности на медиальной поверхности плеча, гипотрофия верхней порции правой трапециевидной мышцы и правой надостной мышцы. Выявлены положительные пробы Адсона и Ланге. При периметрии обеих верхних конечностей определялось увеличение окружностей плеча, предплечья и кисти правой верхней конечности по сравнению с левой. При сравнительной кистевой динамометрии выявлено снижение силы правой кисти по сравнению с левой. Результаты анкетирования по шкале Мак-Гилла показали наличие болей тянущего, ноющего характера в области правого плеча, надплечья и послеоперационной области, вызывающих чувство утомления; 4 балла по ВАШ

(умеренная интенсивность). Результат анкетирования по шкале Цунга – 52 балла (легкая депрессия). Результат анкетирования по шкале STAI – повышение личностной (47) и ситуативной (49) тревожности. Результат опросника качества жизни SF-36 - индекс общего физического благополучия - 39,9, индекс общего психического благополучия – 43,0; результат опросника качества жизни EORTC QLQ-C30 - среднее значение показателя общего качества жизни - 45,5. Диагноз: ПМЭС (лимфедема, хронический болевой синдром, признаки депрессии и тревоги, снижение качества жизни).

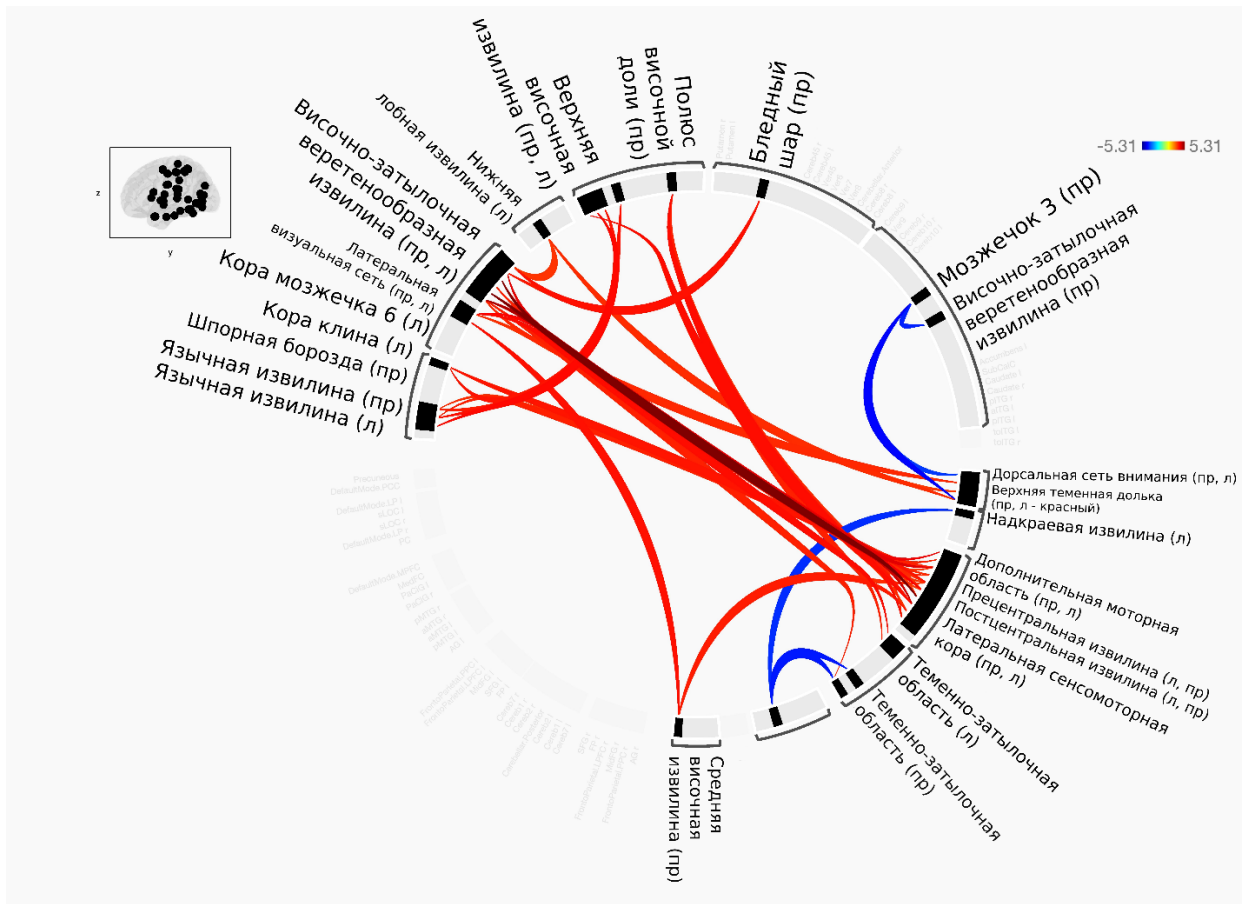
3.2 Результаты сравнительного анализа данных комплексной (функциональной и диффузионно-тензорной) МРТ головного мозга у пациенток с основной (ПМЭС) и контрольной группой

Результаты функциональной МРТ покоя

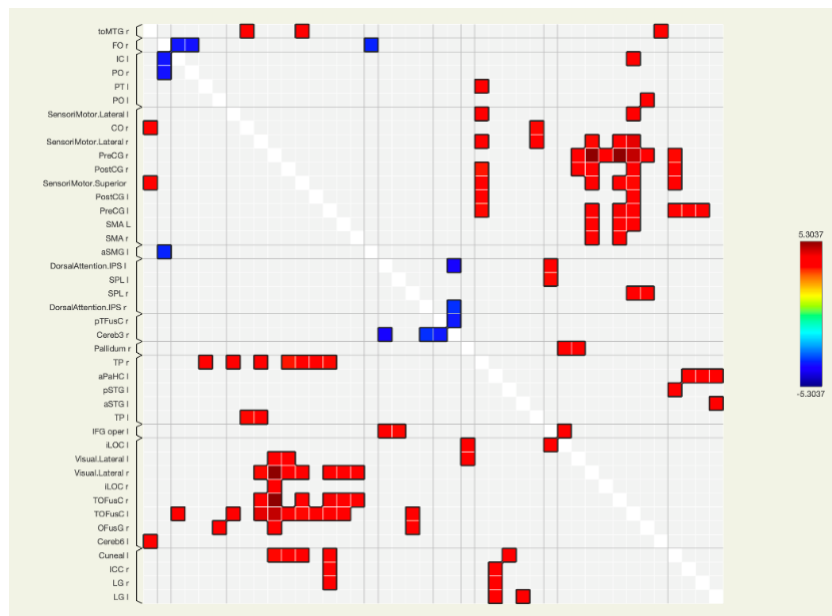
По результатам сравнительного анализа данных фМРТп между пациентками с ПМЭС и контрольной группой было выявлено:

- прецентрными извилинами и веретенообразными извилинами, латеральной зрительной корой с двух сторон;
- постцентрными извилинами и веретенообразными извилинами с двух сторон;
- дополнительной моторной корой и латеральной зрительной корой, а также веретенообразными извилинами с двух сторон.

Ослабление функциональной коннективности (менее выраженное, чем усиление) отмечалось между правой веретенообразной извилиной и правой гемисферой мозжечка, мозжечком и дорсальной сетью внимания, между передней надкраевой извилиной и фронтоорбитальной корой, между фронтоорбитальной корой и покрышкой теменной доли (Таблица 7, Рисунок 7 а, б).



а



б

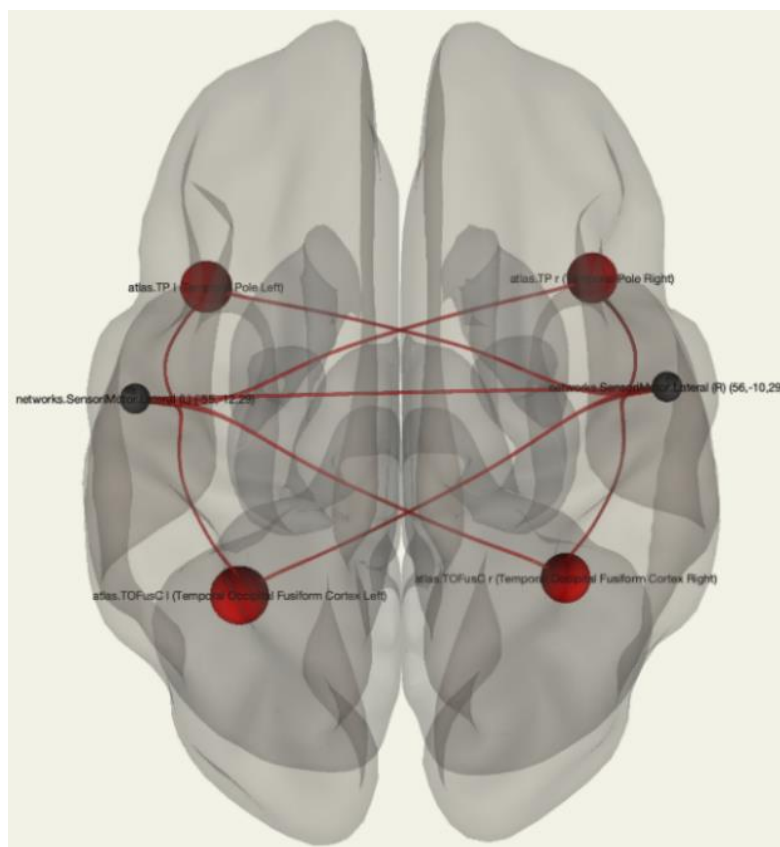
Рисунок 7 – Иллюстрация изменений функциональной коннективности, отражающая наиболее выраженное повышение коннективности между сенсомоторными областями коры и веретенообразными извилинами с двух сторон у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой (а – коннектограмма, б – матрица коннективности; градация цвета отражает силу функциональной коннективности; оттенками синего картировано снижение коннективности, оттенками красного - повышение) ($p < 0,001$)

Таблица 7 – Области изменения коннективности у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой

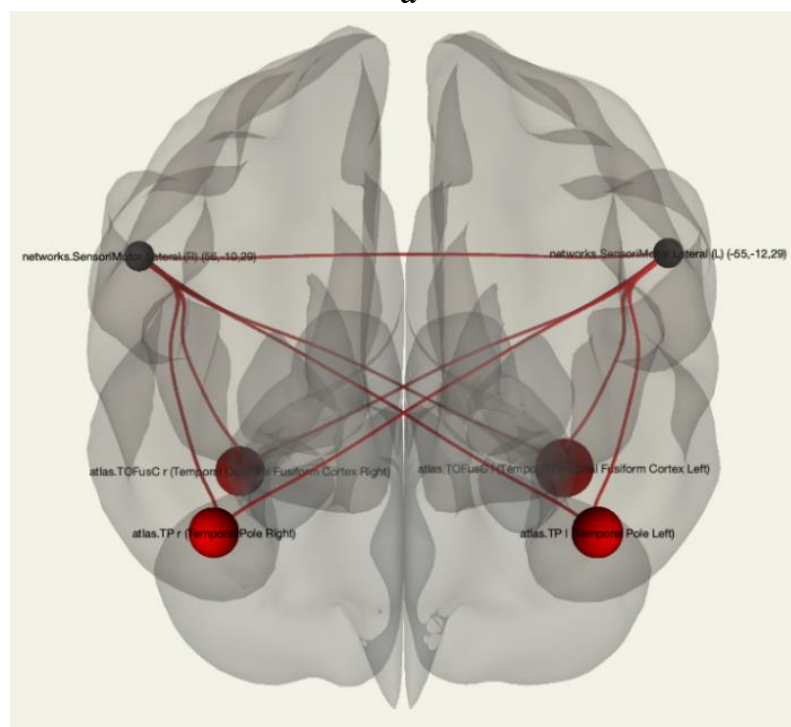
Коннективность	T	P-значение
Прецентральная извилина (правая) – височно-затылочная веретенообразная извилина (правая)	5,31	0,000001
Прецентральная извилина (правая) – латеральная зрительная кора (правая)	4,81	0,000001
Прецентральная извилина (правая) – височно-затылочная веретенообразная извилина (левая)	4,28	0,000005
Прецентральная извилина (левая) – височно-затылочная веретенообразная извилина (правая)	4,21	0,000018
Прецентральная извилина (правая) – латеральная зрительная кора (левая)	4,20	0,000041
Дополнительная моторная область (правая) – латеральная визуальная сеть (правая)	4,11	0,000076
Постцентральная извилина (правая) – височно-затылочная веретенообразная извилина (левая)	3,98	0,000123
Постцентральная извилина (правая) – латеральная зрительная кора (правая)	3,87	0,000186
Дополнительная моторная область (левая) – височно-затылочная веретенообразная извилина (левая)	3,61	0,000469
Постцентральная извилина (левая) – височно-затылочная веретенообразная извилина (левая)	3,57	0,000526
Постцентральная извилина (правая) - латеральная зрительная кора (левая)	3,55	0,000565
Дополнительная моторная область (левая) – височно-затылочная веретенообразная извилина (правая)	3,53	0,000607
Дополнительная моторная область (левая) – латеральная зрительная кора (правая)	3,52	0,000627
Дополнительная моторная область (правая) - височно-затылочная веретенообразная извилина (правая)	3,49	0,000697

Из таблицы 7 и рисунка 7 следует, что у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой происходила функциональная реорганизация коннектома в виде усиления функциональных связей между сенсомоторными зонами и веретенообразными извилинами, латеральной зрительной корой с двух сторон.

Результаты графически представлены на рисунке 8 (а, б).



а



б

Рисунок 8 – Трехмерная реконструкция совокупности функциональных связей, где красными линиями обозначено повышение коннективности межполушарных связей между сенсомоторными зонами и височными долями у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой (а – аксиальная плоскость, б – корональная плоскость).

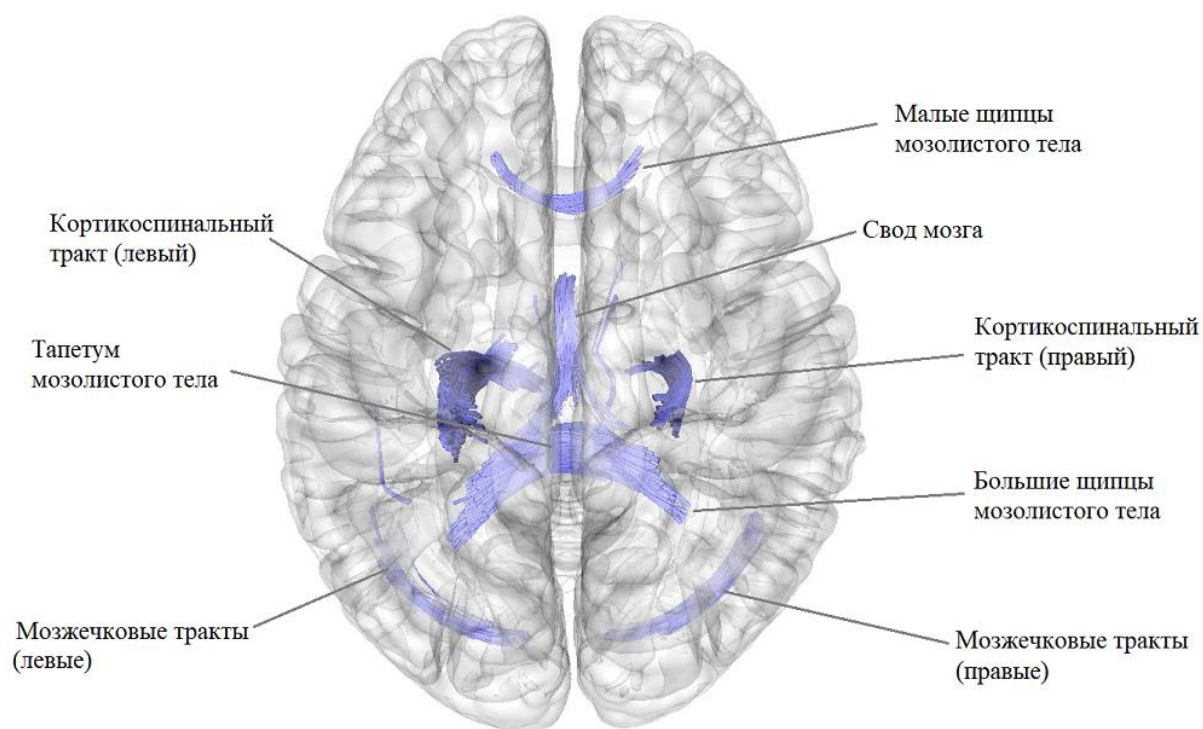
Из рисунка 8 следует, что у пациенток с ПМЭС преобладали изменения со стороны межполушарных связей между зонами, относящимися к сенсомоторной коре и височными долями (веретенообразными извилинами) с двух сторон.

Результаты диффузионно-тензорной МРТ

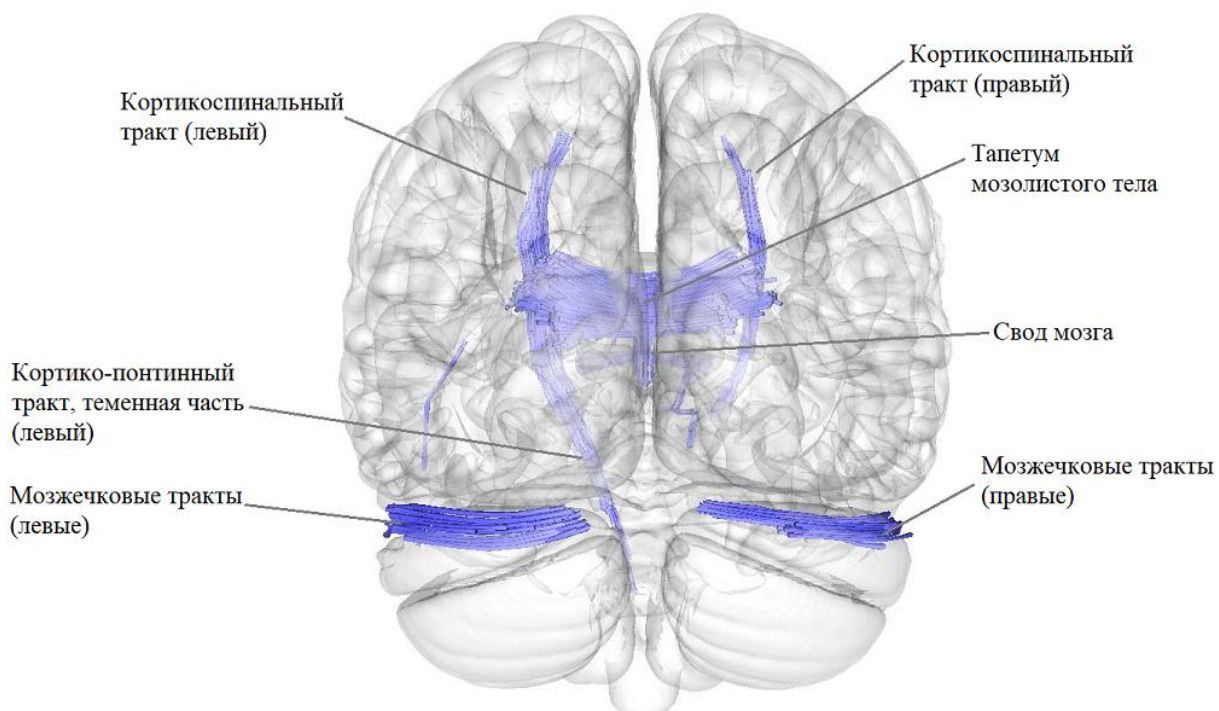
При сравнительном анализе диффузионно-тензорной МРТ пациенток с ПМЭС и контрольной группы было выявлено статистически значимое снижение количественной анизотропии в ряде проводящих путей белого вещества головного мозга у пациенток с ПМЭС ($FDR \leq 0,05$) (Таблица 8, Рисунок 9).

Таблица 8 – Тракты белого вещества головного мозга пациенток с ПМЭС, имеющие меньшие показатели количественной анизотропии в сравнении с контрольной группой

Тракт белого вещества	QA mean (количественная анизотропия, среднее)	
	Пациентки с ПМЭС (n=84)	Контроль (n=40)
Кортикоспинальный тракт (левый)	0,0646	0,0734
Кортикоспинальный тракт (правый)	0,0625	0,0716
Мозолистое тело (большие щипцы, forceps major)	0,0913	0,1005
Мозолистое тело (тапетум)	0,0696	0,0776
Мозолистое тело (малые щипцы)	0,0681	0,0739
Кортико-понтинный тракт, теменная часть (левый)	0,0677	0,0722
Свод (правый)	0,0462	0,0573
Свод (левый)	0,0502	0,0600
Мозжечковые тракты (левые)	0,0325	0,0504
Мозжечковые тракты (правые)	0,0342	0,0522
Верхний кортико-стриарный тракт (левый)	0,0647	0,0695



а



б

Рисунок 9 – Трехмерная реконструкция трактов белого вещества у пациенток с ПМЭС; синим цветом обозначены тракты белого вещества, имеющие сниженные показатели количественной анизотропии у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой ($FDR \leq 0,05$) (а – аксиальная плоскость, б – корональная плоскость)

3.3 Результаты сравнительного анализа данных комплексной (функциональной и диффузионно-тензорной) МРТ головного мозга между пациентками с ПМЭС и признаками депрессии и пациентками с ПМЭС без признаков депрессии

Результаты функциональной МРТ

По результатам сравнительного анализа данных фМРТп у пациенток с признаками депрессии (n=27) в сравнении с пациентками без признаков депрессии (n=57) было выявлено:

- снижение функциональной коннективности между правой гемисферой мозжечка и язычными извилинами с двух сторон, между правой язычной и левой верхней височной извилинами.
- повышение функциональной коннективности между правой парагиппокампальной извилиной и левой средней височной извилиной, между предклиньем и дорсальной сетью внимания, между верхней теменной долькой и предклиньем, задней поясной корой (Рисунок 10, Таблица 9).

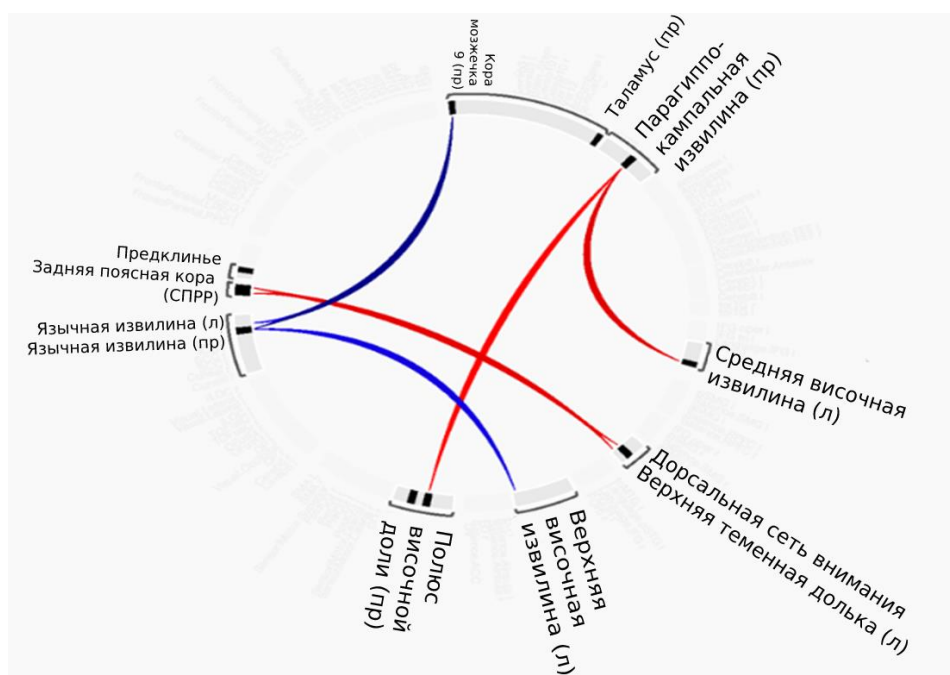


Рисунок 10 – Коннектограмма, графически отражающая изменение функциональной коннективности между различными областями головного мозга у пациенток с признаками депрессии в сравнении с пациентками без признаков депрессии (градация цвета отражает силу функциональной коннективности; оттенками синего картировано снижение коннективности, оттенками красного – повышение) ($p < 0,001$)

Таблица 9 – Области изменения коннективности у пациенток с ПМЭС и признаками депрессии в сравнении с пациентками с ПМЭС без признаков депрессии

Коннективность	T	P-значение
Правая гемисфера мозжечка – язычная извилина (правая)	-4,37	0,000036
Правая гемисфера мозжечка – язычная извилина (левая)	-3,46	0,000859
Парагиппокампальная извилина (правая) – средняя височная извилина (левая)	3,73	0,000354
Дорсальная сеть внимания (левая) – предклинье	3,57	0,000597
Предклинье – верхняя теменная долька (левая)	3,70	0,000392
Задняя поясная кора сети пассивного режима работы мозга - верхняя теменная долька (левая)	3,66	0,000452
Язычная извилина (правая) – верхняя височная извилина (левая)	-3,62	0,000517

Результаты диффузионно-тензорной МРТ

При сравнительном анализе данных ДТ-МРТ не было выявлено статистически значимого снижения количественной анизотропии в проводящих путях белого вещества головного мозга у пациенток с ПМЭС и признаками депрессии в сравнении с пациентками с ПМЭС без признаков депрессии.

3.4 Результаты сравнительного анализа данных комплексной (функциональной и диффузионно-тензорной) МРТ головного мозга между пациентками с ПМЭС с наличием хронического болевого синдрома и пациентками с ПМЭС без хронического болевого синдрома

Результаты функциональной МРТ

По результатам сравнительного анализа данных фМРТп у пациенток с наличием хронического болевого синдрома (n=71) в сравнении с пациентками без хронического болевого синдрома (n=13) было выявлено:

- повышение функциональной связности между дорсальной сетью внимания и правыми нижней лобной и средней височной извилинами; между правой гемисферой мозжечка, правой нижней лобной извилиной и надкраевыми извилинами с двух сторон; между левой парагиппокампальной извилиной и правым хвостатым ядром;
- снижение связности между левой парагиппокампальной извилиной и левой гемисферой мозжечка (Рисунок 11, Таблица 10).

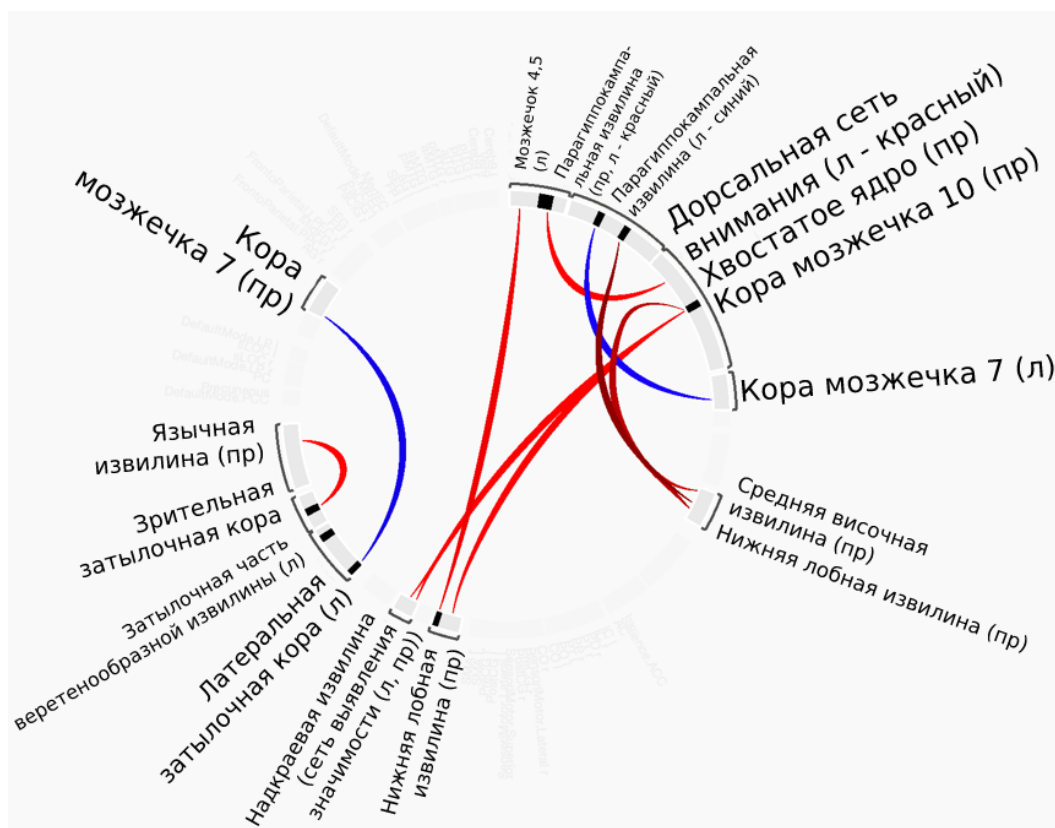


Рисунок 11 – Коннектограмма, графически отражающая изменение функциональной связности между различными областями головного мозга у пациенток с хроническим болевым синдромом в сравнении с пациентками без хронического болевого синдрома (градация цвета отражает силу функциональной связности; оттенками синего картировано снижение связности, оттенками красного - повышение) ($p < 0,001$)

Таблица 10 – Области изменения коннективности у пациенток с ПМЭС и хроническим болевым синдромом в сравнении с пациентками с ПМЭС без болевого синдрома

Коннективность	T	P-значение
Дорсальная сеть внимания (левая) - нижняя лобная извилина, треугольная часть (правая)	4,28	0,000018
Дорсальная сеть внимания (левая) - средняя височная извилина (правая)	4,03	0,000125
Парагиппокампальная извилина (левая) - левая гемисфера мозжечка	-3,61	0,000533
Правая гемисфера мозжечка - нижняя лобная извилина, треугольная часть (правая)	4,19	0,000070
Правая гемисфера мозжечка – надкраевая извилина (сеть выявления значимости) (правая)	3,55	0,000632
Правая гемисфера мозжечка – надкраевая извилина (сеть выявления значимости) (левая)	3,52	0,000708
Парагиппокампальная извилина (левая) – хвостатое ядро (правое)	3,42	0,000972
Нижняя лобная извилина, оперкулярная часть (правая) – левая гемисфера мозжечка	3,78	0,000297

Результаты диффузионно-тензорной МРТ

При сравнительном анализе данных ДТ-МРТ пациенток с ПМЭС и наличием хронического болевого синдрома и пациенток с ПМЭС без хронического болевого синдрома было выявлено статистически значимое снижение количественной анизотропии в ряде проводящих путей белого вещества головного мозга у пациенток с ПМЭС и наличием хронического болевого синдрома ($FDR \leq 0.05$) (Рисунок 12, Таблица 11).

Таблица 11 – Тракты белого вещества головного мозга пациенток с ПМЭС и наличием хронического болевого синдрома, имеющие меньшие показатели количественной анизотропии в сравнении с трактами пациенток без хронического болевого синдрома

Тракт белого вещества	QA mean (количественная анизотропия, среднее)	
	Пациентки с ПМЭС и наличием болевого синдрома (n=71)	Пациентки с ПМЭС без наличия болевого синдрома (n=13)
Большие щипцы (forceps major) мозолистого тела	0,0504	0,0563
Тапетум мозолистого тела	0,0560	0,0588
Правые мозжечковые тракты	0,0625	0,0687

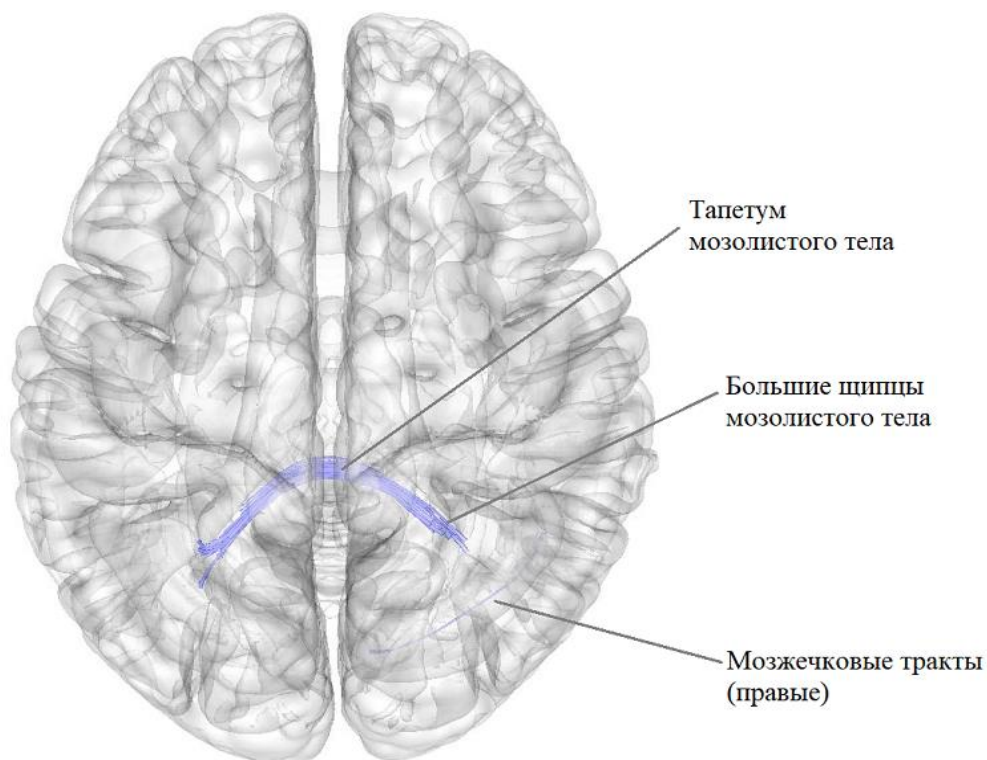


Рисунок 12 – Трехмерная реконструкция трактов белого вещества у пациенток с ПМЭС и наличием хронического болевого синдрома; синим цветом обозначены тракты белого вещества, имеющие сниженные показатели количественной анизотропии у пациенток с наличием хронического болевого синдрома в сравнении с пациентками без хронического болевого синдрома ($FDR \leq 0,05$)

3.5 Результаты сравнительного анализа данных комплексной (функциональной и диффузионно-тензорной) МРТ головного мозга между пациентками с ПМЭС с наличием вестибуло-атактического синдрома и пациентками с ПМЭС без наличия вестибуло-атактического синдрома

Результаты функциональной МРТ

По результатам сравнительного анализа данных фМРТп у пациенток с наличием вестибуло-атактического синдрома (n=43) в сравнении с пациентками без вестибуло-атактического синдрома (n=41) было выявлено:

- снижение функциональной коннективности между правой парагиппокампальной извилиной и верхней сенсомоторной сетью, прецентрально-извилинами с двух сторон, левой постцентральной извилиной;
- повышение коннективности между верхней лобной извилиной и лобно-теменной сетью (Рисунок 13, Таблица 12).

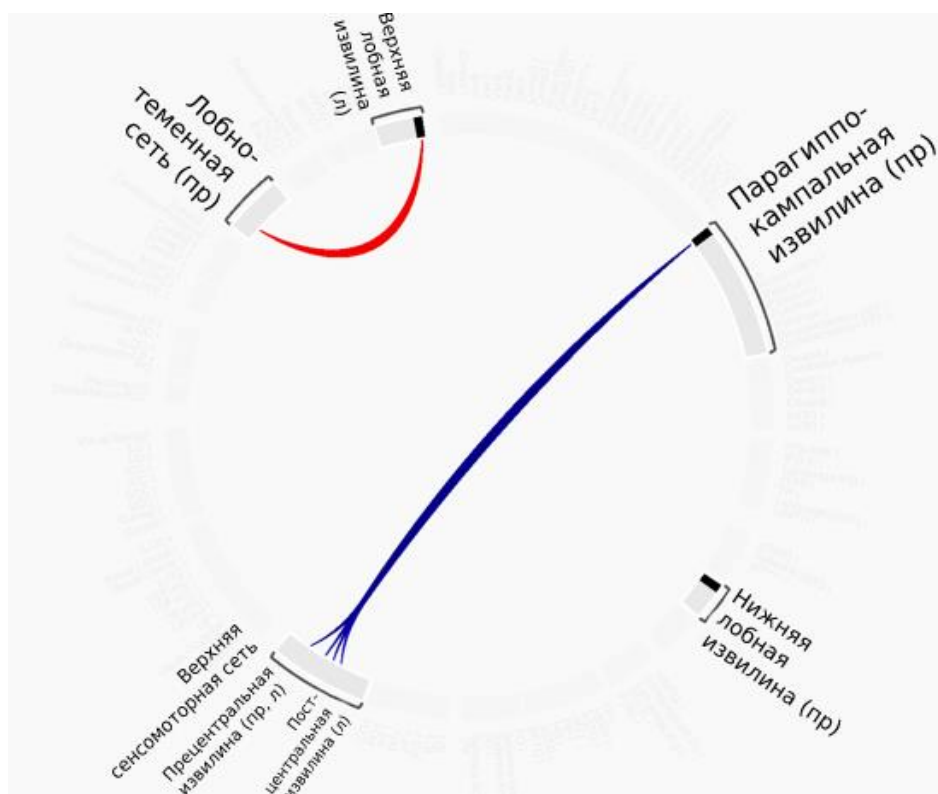


Рисунок 13 – Коннектограмма, графически отражающая изменение функциональной связности между различными областями головного мозга у пациенток с наличием вестибуло-атактического синдрома в сравнении с пациентками без вестибуло-атактического синдрома (градация цвета отражает силу функциональной связности; оттенками синего картировано снижение связности, оттенками красного - повышение) ($p < 0,001$)

Таблица 12 – Области изменения связности у пациенток с ПМЭС и наличием вестибуло-атактического синдрома в сравнении с пациентками с ПМЭС без вестибуло-атактического синдрома

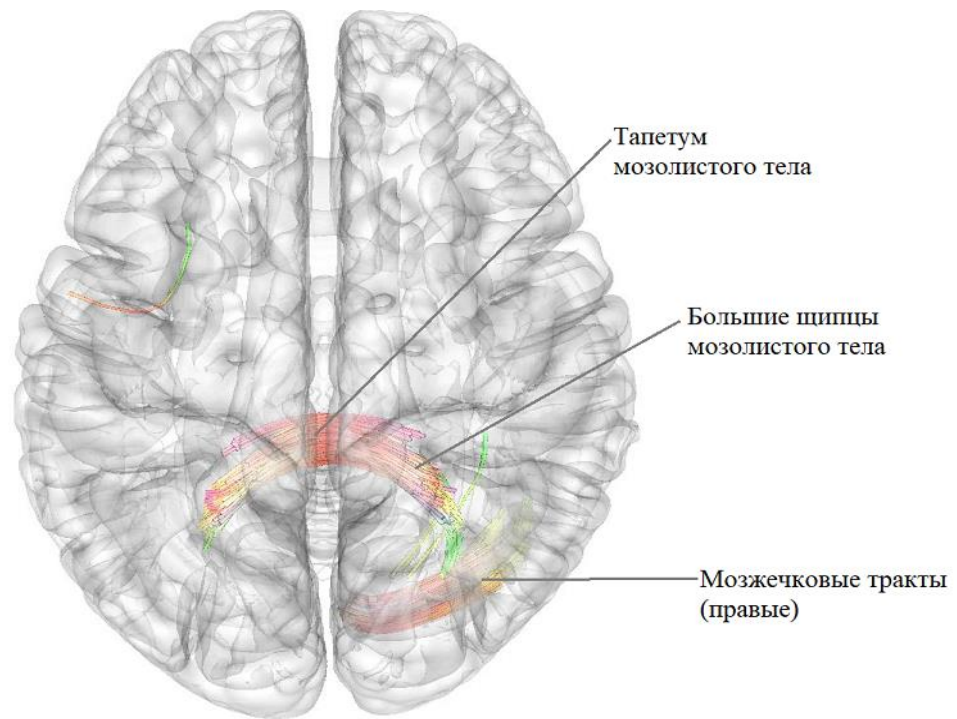
Коннективность	T	P-значение
Парагиппокампальная извилина (правая) -верхняя сенсорная сеть	-3,54	0,000657
Парагиппокампальная извилина (правая) -прецентральная извилина (левая)	-3,38	0,001103
Парагиппокампальная извилина (правая) -прецентральная извилина (правая)	-3,34	0,001285
Парагиппокампальная извилина (правая) -постцентральная извилина (левая)	-3,10	0,002660
Верхняя лобная извилина (левая) – лобно-теменная сеть (правая)	2,90	0,004839

Результаты диффузионно-тензорной МРТ

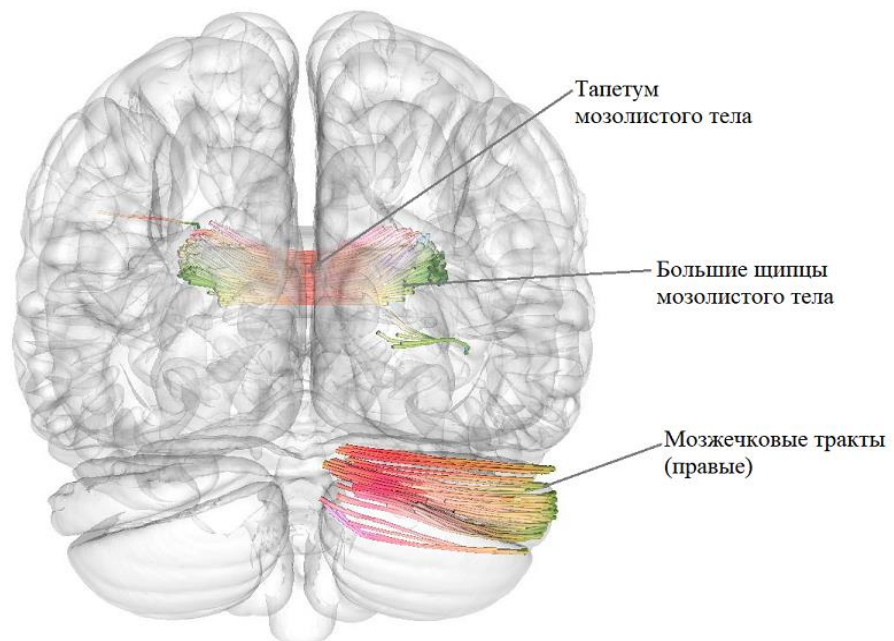
При сравнительном анализе ДТ-МРТ пациенток с ПМЭС и наличием вестибуло-атактического синдрома и пациенток с ПМЭС без вестибуло-атактического синдрома было выявлено статистически значимое снижение количественной анизотропии в ряде проводящих путей белого вещества головного мозга у пациенток с ПМЭС и наличием вестибуло-атактического синдрома ($FDR \leq 0,05$) (Таблица 13, Рисунок 14).

Таблица 13 – Тракты белого вещества головного мозга пациенток с ПМЭС и наличием вестибуло-атактического синдрома, имеющие меньшие показатели количественной анизотропии в сравнении с трактами пациенток без вестибуло-атактического синдрома

Тракт белого вещества	QA mean (количественная анизотропия, среднее)	
	Пациентки с ПМЭС и наличием вестибуло-атактического синдрома (n=43)	Пациентки с ПМЭС без наличия вестибуло-атактического синдрома (n=41)
Большие щипцы (forceps major) мозолистого тела	0,0523	0,0595
Тапетум мозолистого тела	0,0546	0,0628
Правые мозжечковые тракты	0,0452	0,0564



а



б

Рисунок 14 – Трехмерная реконструкция трактов белого вещества у пациенток с ПМЭС и наличием вестибуло-атактического синдрома; красным и зеленым цветом обозначены тракты белого вещества, имеющие сниженные показатели количественной анизотропии у пациенток с наличием вестибуло-атактического синдрома в сравнении с пациентками без вестибуло-атактического синдрома ($FDR \leq 0,05$) (а – аксиальная плоскость, б – корональная плоскость)

Таким образом, при применении методик комплексной МРТ, включая фМРТп и ДТ-МРТ, были выявлены достоверные отличия в функциональной

коннективности рабочих сетей головного мозга и микроструктурные изменения трактов белого вещества головного мозга у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой. При этом отмечалось усиление преимущественно межполушарных связей между височными долями и сенсомоторными зонами коры, что может свидетельствовать о компенсаторной реакции и требует дальнейшего изучения и сопоставления с клинической картиной. Микроструктурные изменения трактов белого вещества наблюдались в межполушарных трактах мозолистого тела что коррелирует с изменениями межполушарной функциональной коннективности.

В исследовании провели сравнение функциональной коннективности рабочих сетей головного мозга и изменений структуры трактов белого вещества головного мозга у пациенток с различными клиническими синдромами ПМЭС (признаки депрессии, болевой синдром, вестибуло-атактический синдром) и у пациенток без соответствующих клинических синдромов. Полученные результаты продемонстрировали наличие изменений функциональной коннективности рабочих сетей головного мозга у пациенток на фоне депрессии, болевого и вестибуло-атактического синдрома, а также наличие микроструктурных изменений ряда трактов белого вещества головного мозга у пациенток на фоне болевого и вестибуло-атактического синдрома. Указанные изменения свидетельствуют о влиянии клинической симптоматики при ПМЭС на развитие структурно-функциональной реорганизации коннектома головного мозга после лечения РМЖ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты диссертационной работы выявляют наиболее характерные особенности клинических проявлений ПМЭС со стороны ЦНС.

Среди наиболее распространенных симптомов со стороны ЦНС, которые были характерны для пациенток с ПМЭС, преобладали: хронический болевой синдром в послеоперационной области, верхней конечности и плече, головокружение, нарушение когнитивных функций в виде снижения памяти и внимания, головные боли, признаки депрессии. Частота встречаемости болевого синдрома в послеоперационной области и верхней конечности у пациенток в исследовании была выше, чем частота встречаемости лимфедемы верхней конечности на стороне оперативного лечения: боль в послеоперационной области отмечали 65% пациенток, в верхней конечности – 71% пациенток, тогда как лимфедема верхней конечности наблюдалась у 64% пациенток. Данные о высокой встречаемости хронического болевого синдрома у пациенток после оперативных вмешательств по поводу РМЖ соотносятся с результатами предыдущих исследований (Beyaz S.G., 2016; Fakhari S., 2017; Tait R.C., 2018).

При оценке нейропсихологического исследования более четверти пациенток отмечали признаки депрессии и более половины – наличие повышенной тревожности. Результаты также соотносятся с данными предыдущих исследований психоэмоционального статуса пациенток с ПМЭС (Тошева М.И. 2014; Ткаченко Г.А., 2018; Husić S., 2010; Mess E., 2021).

В ходе исследования было выделено три наиболее распространенных и оказывающих наибольшее влияние на качество жизни синдрома поражения ЦНС у пациенток с ПМЭС: болевой синдром, вестибуло-атактический синдром, признаки депрессии.

У всех пациенток отмечалось снижение качества жизни по данным шкал SF-36 и EORTC- QLQ-C30. Результаты нейропсихологического исследования показывают необходимость комплексного лечебно-реабилитационного подхода к

пациенткам с ПМЭС, направленного в том числе на коррекцию психологического состояния и улучшение качества жизни.

Результаты выполненной диссертационной работы обобщают данные о структурных и функциональных изменениях коннектома головного мозга после лечения РМЖ и выявляют наиболее характерные нейровизуализационные паттерны, которые могут быть использованы в диагностике и прогнозировании изменений головного мозга у пациенток на фоне лечения.

При анализе функциональной коннективности рабочих сетей покоя головного мозга у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой было выявлено преобладание усиления связей между моторными областями коры (прецентральная извилина, дополнительная моторная область) и веретенообразными извилинами височных долей. Данные изменения могут быть обусловлены компенсаторным механизмом, связанным с послеоперационными изменениями (компенсаторное усиление активности в моторных зонах, обусловленное повышением мышечного тонуса на стороне, противоположной операции). Усиление функциональной коннективности прецентральных извилин также соответствует изменениям, выявленным рядом авторов при исследовании коннектома головного мозга при хроническом болевом синдроме (Schvedt T.J., 2014; Li J., 2018).

В исследовании пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой было выявлено не только усиление функциональных связей между прецентральными и постцентральными извилинами с веретенообразными извилинами, но и ослабление связей правой веретенообразной извилины с мозжечком. Веретенообразная извилина (латеральная затылочно-височная извилина) – область на стыке вентральных отделов коры височной и затылочной долей, участвующая в визуальном восприятии, в том числе, восприятии лиц, и также вовлеченная в основные когнитивные процессы - памяти, внимания, эмоций. Изменения функциональной коннективности веретенообразной извилины были описаны у пациентов с амнестическими легкими когнитивными нарушениями, в патогенезе депрессивных расстройств (Kühn S., 2013; Cai S., 2015). Снижение функциональ-

ной коннективности веретенообразной извилины у пациенток с ПМЭС может свидетельствовать о наличии у них начального когнитивного дефицита, что требует дальнейшего изучения и сопоставления с данными нейropsychологического исследования.

При рассмотрении результатов сравнительного анализа функциональной коннективности рабочих сетей головного мозга у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой, отмечается преобладание изменений коннективности межполушарных связей, что коррелирует с изменениями количественной анизотропии межполушарных трактов белого вещества головного мозга, выявленных по результатам сравнительного анализа данных ДТ-МРТ. В частности, выявлено снижение количественной анизотропии проводящих путей больших щипцов, малых щипцов и тапетума мозолистого тела у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой. Снижение количественной анизотропии в структурах мозолистого тела также было выявлено у пациенток с проявлениями болевого синдрома и вестибуло-атактического синдрома.

Индукцированные химиотерапией микроструктурные изменения трактов белого вещества мозолистого тела были показаны ранее в большом количестве исследований у пациенток после химиотерапии по поводу РМЖ (Abraham J., 2008; Deprez S., 2012; Li T.Y., 2018; Chen B.T., 2020). Механизмы вовлечения в патологический процесс проводящих путей мозолистого тела на настоящий момент остаются неизученными. Однако, как известно, существует обширная группа расстройств, относящихся к так называемым цитотоксическим поражениям мозолистого тела, которые могут быть индуцированы в том числе химиотерапевтическими препаратами. У обследованных пациенток наличие макроструктурных признаков цитотоксического поражения мозолистого тела (гиперинтенсивный сигнал в мозолистом теле на T2-ВИ и TIRM) было исключено стандартным протоколом МРТ. Тем не менее, отсутствие макроструктурных очаговых изменений не исключает микроструктурного повреждения трактов белого вещества мозолистого тела, вызванного химиотерапией. Предпочтительное вовлечение мозолистого тела в патогенез цитотоксического поражения

головного мозга можно объяснить наличием высокой плотности олигодендроцитов, экспрессирующих большое количество рецепторов к глутамату, что способствует большей подверженности глиальных клеток данной локализации к развитию глутамат-индуцированной эксайтотоксичности (Starkey J., 2017).

В исследовании также было выявлено снижение количественной анизотропии трактов мозолистого тела у пациенток с ПМЭС и наличием болевого и вестибуло-атактического синдрома, что свидетельствует о ключевой роли поражения данных структур в патогенезе неврологических проявлений ПМЭС. Данные изменения требуют дальнейшего изучения и сопоставления с клинико-неврологическими данными.

При анализе данных ДТ-МРТ у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой было выявлено снижение количественной анизотропии в трактах свода мозга с двух сторон. Свод мозга является основным выходным трактом гиппокампа - через него осуществляется передача информации от гиппокампа к сосцевидным телам и к передним ядрам таламуса. Несмотря на то, что конкретная функция свода мозга на текущий момент полностью не определена, считается, что он играет ключевую роль в некоторых аспектах долговременной памяти, в частности, в регуляции эпизодических воспоминаний (Raslau F.D., 2015). Изменения количественной анизотропии белого вещества свода мозга были выявлены в ряде исследований у пациентов с болезнью Альцгеймера (Kantarci K., 2014; Perea R.D., 2018). Снижение фракционной анизотропии в своде мозга было выявлено у пациенток с РМЖ после химиотерапии, что коррелировало со снижением показателей когнитивных тестов на долговременную память (Mo S., 2017). Таким образом, микроструктурные изменения белого вещества свода мозга могут быть предиктором ранних когнитивных нарушений у пациенток после химиотерапии.

При анализе данных ДТ-МРТ у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой выявлено снижение количественной фракционной анизотропии в кортико-спинальных трактах с двух сторон. Кортико-спинальные

тракты передают двигательные сигналы от первичной моторной коры головного мозга каудально через спинной мозг к мышцам туловища и конечностей, таким образом, участвуя в произвольном движении мышц тела. Двустороннее снижение фракционной анизотропии кортико-спинальных трактов соотносится с предыдущими исследованиями изменений белого вещества головного мозга у пациенток на фоне комплексного лечения РМЖ (Deprez S. 2012; Mzayek Y., 2021). Данные изменения могут быть обусловлены в первую очередь токсическим эффектом химиотерапии. Указанные результаты также соотносятся с изменениями, выявленными в нашем исследовании при сравнительном анализе функциональной коннективности у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой, при котором были отмечены изменения функциональной коннективности прецентральных извилин с двух сторон с усилением их функциональных связей с височными долями.

У пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой также было выявлено снижение количественной анизотропии в других кранио-каудальных трактах - в теменной части левого кортико-понтинного тракта. Кортико-понтинные тракты - собирательный термин для трактов белого вещества, которые берут начало в основных отделах коры головного мозга и распространяются каудально через внутреннюю капсулу к ядрам базальных отделов моста и далее продолжаются в мосто-мозжечковые тракты, соединяя различные зоны коры гемисфер большого мозга с противоположной гемисферой мозжечка опосредованно через ядра моста и средние мозжечковые ножки. Таким образом, указанные тракты обеспечивают координацию сложных двигательных функций. Микроструктурные изменения в кортико-спинальных и кортико-понтинных трактах могут свидетельствовать о снижении моторного контроля коры над нижележащими отделами, включая спинной мозг и мозжечок. Вовлечение теменной части кортико-понтинных трактов может быть также обусловлено влиянием химиотерапии, и, по данным предыдущих исследований, коррелирует с начальным когнитивным дефицитом у пациенток (Deprez S., 2011)

В исследовании выявили снижение показателей количественной анизотропии в мозжечковых трактах с двух сторон у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой. Данные результаты соответствуют полученным при выполнении фМРТп данным о снижении функциональной коннективности мозжечка с веретенообразными извилинами, дорсальной сетью внимания. Микроструктурные изменения в мозжечковых трактах могут быть связаны как с влиянием химиотерапии, так и с наличием хронической ишемии в вертебрально-базиллярном бассейне у пациенток на фоне скаленус-синдрома, обусловленного послеоперационными рубцово-атрофическими изменениями в области плечевого сосудисто-нервного пучка, что требует дальнейшего изучения и сопоставления с данными других исследований.

У пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой было также выявлено снижение количественной анизотропии в левом верхнем кортико-стриарном тракте. Данный проводящий путь начинается от нейронов левой лобной доли (префронтальной коры), проходит через переднюю ножку внутренней капсулы и направляется к ядрам стриарной системы (базальным ядрам головного мозга), в частности, к хвостатому ядру. Кортико-стриарные связи играют центральную роль в развитии целенаправленного поведения, включая мотивацию для получения определенного результата. Топографически разные области полосатого тела связаны с различными функциями: вентральное полосатое тело — с системой вознаграждения, хвостатое ядро - с когнитивными (ассоциативными) процессами, скорлупа - с моторным управлением. Верхний кортико-стриарный тракт преимущественно представляет собой проводящие пути от ассоциативных областей лобных долей к хвостатому ядру; микроструктурные нарушения данного проводящего пути наблюдаются при начальном когнитивном дефиците (Haber S.N., 2016). Таким образом, микроструктурные изменения в верхнем кортико-стриарном тракте также могут быть предиктором начальных когнитивных нарушений у пациенток.

В исследовании провели сравнительный анализ функциональной коннективности рабочих сетей головного мозга пациенток с ПМЭС и наличием

признаков депрессии и пациенток с ПМЭС без признаков депрессии (диагностированной по данным шкалы Zung). Было выявлено снижение функциональной коннективности между правой гемисферой мозжечка и язычными извилинами с двух сторон, между язычной и верхней височной извилиной у пациенток с ПМЭС и наличием признаков депрессии. Язычная (лингвальная) извилина, также известная как медиальная затылочно-височная извилина, представляет собой структуру зрительной коры головного мозга, которая связана как непосредственно со зрительным восприятием, так и играет роль в когнитивных процессах (анализе логического порядка событий) и памяти (кодирование визуальных воспоминаний). Связи язычной извилины со структурами лимбической системы, в первую очередь, с миндалевидным телом обуславливают ее вовлеченность в патогенез депрессивных расстройств, так как данный функциональный путь активируется в ответ на негативные эмоции. У пациентов с депрессивными расстройствами выявлено снижение объема язычных извилин при выполнении МР-морфометрии (Jung J.Y., 2014). Изменения функциональной коннективности язычной извилины соотносятся с данными предыдущих исследований пациентов с различными вариантами депрессивных расстройств (Qiu M., 2018; Luo Q., 2022).

В исследовании у пациенток с ПМЭС и признаками депрессии выявлено повышение коннективности между парагиппокампальной извилиной и средней височной извилиной. Парагиппокампальная извилина расположена вдоль венстромедиального края височной доли, прилегающей к гиппокампу, и была идентифицирована как структура лимбической доли на ранних этапах нейроанатомических исследований. Учитывая непосредственную близость к обонятельным областям, первоначально считалось, что парагиппокампальная извилина участвует только в обонянии, но исследования показывают, что она играет важную роль в реализации эмоциональных процессов и имеет значительную взаимосвязь с другими корковыми лимбическими структурами. Парагиппокампальная извилина является важным связующим звеном между такими структурами, как префронтальная и задняя поясная кора, с одной стороны, и

гиппокампом с другой, и участвует в регуляции так называемой системы внутреннего вознаграждения (reward system). Более того, исследования с помощью позитронно-эмиссионной томографии у людей показали, что парагиппокампальная извилина в значительной степени вовлечена в отрицательную, но не положительную эмоциональную реакцию (Monkul E.S., 2012). Предполагается, что эта структура является частью высокоспециализированной сети для обработки различных типов эмоциональных стимулов. Также отмечена связь парагиппокампальной извилины со многими когнитивными процессами, включая зрительно-пространственную обработку и эпизодическую память (Aminoff E.M., 2013). Усиление коннективности парагиппокампальной извилины, выявленное у пациенток с признаками депрессии в нашем исследовании, согласуется с данными литературы, выявившими связь между нарушениями коннективности в гиппокампальных областях с развитием депрессии (Milne A.M., 2012). В одном из последних исследований была также установлена связь между повышением коннективности парагиппокампальной извилины и средней височной извилины и депрессивной симптоматикой, что соотносится с данными нашего исследования (Zou L., 2022).

У пациенток с ПМЭС и признаками депрессии было также выявлено повышение коннективности между левой верхней теменной долькой и предклиньем, левой верхней теменной долькой и задней поясной корой, между предклиньем и дорсальной сетью внимания. Задняя поясная кора и предклинье являются одними из центральных звеньев сети пассивного режима работы мозга. Сеть пассивного режима работы мозга (СПРР) – одна из первых открытых и наиболее изученных на текущий момент сетей покоя головного мозга. Данная сеть активна в состоянии покоя, то есть при отсутствии выполнения целенаправленных задач, связанных с внешним миром (Smallwood J., 2021; Yeshurun Y., 2021). В состав сети, помимо задней поясной коры и предклинья, также входят медиальная префронтальная кора и латеральная теменная кора. Верхняя теменная долька отвечает за пространственную ориентацию и получает большое количество зрительной сенсорной информации, а также сенсорной информации

от руки (Vialatte A., 2021). Изменение функциональной коннективности задней поясной коры и предклинья, а также других структур сети пассивного режима работы мозга было отмечено в ряде исследований патогенеза депрессивных расстройств, наряду с измененной коннективностью между сетью пассивного режима работы мозга и дорсальной сетью внимания (Wise T., 2017; Satz S., 2022). Дорсальная сеть внимания, или дорсальная лобно-теменная сеть, играет роль в произвольной ориентации зрительно-пространственного внимания и в выполнении целеориентированных задач, отбирая значимые сенсорные стимулы на основе внутренних целей или ожиданий (Vessel S., 2014). Анатомически данная сеть включает области теменных (вдоль внутритеменной борозды) и лобных долей (поле Бродмана 8 - центр произвольных движений глаз). СПРР и дорсальная сеть внимания тесно связаны между собой – на текущий момент считается, что данные сети в норме являются противоположными по функции (антикоррелируют) – СПРР активируется в состоянии покоя, дорсальная сеть внимания – при выполнении целенаправленных задач (Dixon ML, 2017; Owens M.M., 2020). Предыдущие исследования показали патологическое усиление функциональной коннективности между СПРР и дорсальной сетью внимания у пациентов с депрессивными расстройствами в сравнении со здоровыми добровольцами, что соотносится с результатами, выявленными в нашем исследовании у пациенток с ПМЭС и наличием депрессии (Luo Q., 2022; Satz S., 2022). Предполагается, что патологическая активация между СПРР и дорсальной сетью внимания лежит в основе патогенеза симптомов руминации («мысленной жвачки») при депрессии в связи с процессами реактивации в указанной системе функциональных связей (Tozzi L., 2021; Satz S., 2022).

При сравнительном анализе количественной анизотропии трактов белого вещества головного мозга пациенток с ПМЭС и признаками депрессии в сравнении с пациентками с ПМЭС без признаков депрессии не было выявлено статистически значимых изменений количественной анизотропии у пациенток с наличием депрессии. Это свидетельствует о том, что депрессивные переживания не вносят значимого вклада в микроструктурные изменения трактов белого

вещества головного мозга, оказывая влияния только на функциональную коннективность рабочих сетей головного мозга.

У пациенток с диагностированным хроническим болевым синдромом в верхней конечности и в послеоперационной области в сравнении с пациентками без хронического болевого синдрома наблюдалась функциональная реорганизация рабочих сетей головного мозга с вовлечением структур, ответственных за восприятие и анализ болевых сигналов, включая когнитивный (надкраевая извилина, дорсальная сеть внимания, средняя височная извилина) и эмоциональный (парагиппокампальная извилина) компоненты болевого синдрома. В исследовании у пациенток с хроническим болевым синдромом было выявлено повышение функциональной коннективности между дорсальной сетью внимания и правой нижней лобной извилиной (треугольной частью), а также правой средней височной извилиной; двустороннее повышение коннективности между надкраевыми извилинами (областями сети выявления значимости) и правой гемисферой мозжечка. Сеть выявления значимости представляет собой обширную нейронную сеть, которая в основном состоит из передней части островковой доли и дорсальной передней поясной коры и участвует в обнаружении и фильтрации внешних стимулов и активации других функциональных сетей (Seeley W.W., 2019). Вместе со своими взаимосвязанными нейронными сетями сеть выявления значимости способствует реализации множества сложных функций, включая общение, социальное поведение и самосознание посредством интеграции поступающей сенсорной, эмоциональной и когнитивной информации. По последним данным, сеть выявления значимости участвует в обнаружении и интеграции эмоциональных и сенсорных стимулов, а надкраевые извилины являются одними из ключевых звеньев ноцицептивных функциональных путей (Zhao Y., 2021). Патологическая активация в сети выявления значимости была выявлена у пациентов с хроническим болевым синдромом различной локализации и является одним из нейровизуализационных маркеров невропатического болевого синдрома (Kucyi, A., 2015; Kim J., 2018; van Ettinger-Veenstra H., 2019).

У пациенток с ПМЭС и наличием хронического болевого синдрома отмечалось усиление связей правой гемисферы мозжечка с правой нижней лобной извилиной и ослабление связей между левой парагиппокампальной извилиной и левой гемисферой мозжечка. Измененная коннективность гемисфер мозжечка может быть обусловлена нарушениями кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне, возникающими на фоне фиброзно-рубцовых изменений мягких тканей послеоперационной области с развитием скаленус-синдрома и, как следствие, компрессией структур плечевого сосудисто-нервного пучка, что вызывает, с одной стороны, хронический болевой синдром в послеоперационной области и верхней конечности, с другой - хроническую ишемию в вертебрально-базиллярном бассейне, приводящую к развитию микроструктурных изменений мозжечковых трактов. Данное предположение подкрепляется результатами ДТ-МРТ, которые показали наличие микроструктурных изменений правых мозжечковых трактов у пациенток с хроническим болевым синдромом, а также у пациенток с наличием вестибуло-атактического синдрома, в сравнении с пациентками без соответствующей симптоматики. В дальнейшем необходимо провести сопоставление полученных результатов с данными других объективных исследований - УЗДГ сосудов шеи и верхней конечности (для оценки окклюзий, стенозов и/или снижения скорости кровотока по позвоночным и/или подключичным артериям), ЭНМГ (для оценки наличия поражения периферических нервов плечевого сплетения), ПЭТ с 18-ФДГ (для оценки участков гипометаболизма головного мозга).

По результатам сравнительного анализа данных фМРТп пациенток с ПМЭС и наличием вестибуло-атактического синдрома и пациенток с ПМЭС без вестибуло-атактического синдрома было выявлено снижение функциональной коннективности между правой парагиппокампальной извилиной и верхней сенсомоторной сетью, прецентральной извилинами с двух сторон, с левой постцентральной извилиной. В нашем исследовании отмечены изменения функциональной коннективности парагиппокампальной извилины во всех трех группах пациенток со специфическими проявлениями ПМЭС (признаки депрес-

сии, болевого синдрома, вестибуло-атактического синдрома). Это может свидетельствовать о реорганизации внутренней системы вознаграждения («reward system») у пациенток с клиническими проявлениями ПМЭС, а также, о наличии субклинического когнитивного дефицита в связи с вовлеченностью данной структуры в механизмы памяти. У пациенток с вестибуло-атактическим синдромом определялись преимущественно изменения функциональной коннективности структур, связанных с интеграцией визуальных и вестибулярных сигналов (сенсомоторные области коры, теменные доли, парагиппокампальная извилина), что, вероятно, отражает функциональную реорганизацию коннектома головного мозга пациенток в ответ на симптом головокружения.

При анализе данных ДТ-МРТ у пациенток с хроническим болевым синдромом, а также у пациенток с вестибуло-атактическим синдромом было выявлено снижение количественной анизотропии в больших щипцах (*forceps major*) и тапетуме мозолистого тела, а также в правых мозжечковых трактах в сравнении с пациентками без соответствующей симптоматики. Как обсуждалось ранее, микроструктурные изменения мозолистого тела являются одним из нейровизуализационных маркеров поражения белого вещества головного мозга на фоне химиотерапевтического лечения. Микроструктурные изменения мозжечковых трактов могут объяснять симптомы мозжечковой атаксии (головокружение, шаткость походки, неустойчивость в позе Ромберга и др.) у пациенток с вестибуло-атактическим синдромом и требуют дальнейшего наблюдения на большей выборке пациенток и сопоставления с данными неврологического обследования.

Таким образом, при анализе данных функциональной и диффузионно-тензорной МРТ можно выделить следующие нейровизуализационные паттерны:

- у всех пациенток с ПМЭС: повышение функциональной коннективности сенсомоторных зон коры и усиление их связей с височными долями (веретенообразными извилинами), с преобладанием изменений со стороны межполушарных связей. Снижение количественной анизотропии в мозолистом

теле, своде мозга, кортико-спинальных трактах, в левом кортико-понтинном и левом верхнем кортико-стриарном трактах, в мозжечковых трактах;

- при депрессии – изменение коннективности структур, вовлеченных в регуляцию эмоций, памяти, произвольного внимания, решения целенаправленных задач (сеть пассивного режима работы мозга, дорсальная сеть внимания, язычные извилины, парагиппокампальная извилина), что отражает когнитивный и эмоциональный компонент депрессивных переживаний;

- при хроническом болевом синдроме - микроструктурные изменения правых мозжечковых трактов и трактов мозолистого тела; изменение коннективности структур головного мозга, ответственных за восприятие и анализ болевых сигналов (надкраевая извилина сети выявления значимости, дорсальная сеть внимания, средняя височная извилина, парагиппокампальная извилина), что указывает на механизмы центральной сенситизации и невропатический характер болевого синдрома;

- при вестибуло-атактическом синдроме - микроструктурные изменения правых мозжечковых трактов и трактов мозолистого тела; снижение коннективности областей мозга, связанных с интеграцией визуальных и вестибулярных сигналов (сенсомоторных областей коры, теменных долей, парагиппокампальной извилины).

Полученные данные позволяют сделать вывод о развитии структурной и функциональной реорганизации коннектома головного мозга у пациенток с ПМЭС после комплексного лечения РМЖ. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости расширения и совершенствования проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий у данной категории пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании были получены новые данные о наиболее распространенных синдромах поражения ЦНС у пациенток с ПМЭС: хроническом болевом синдроме в послеоперационной области и верхней конечности, вестибуло-атактическом синдроме, признаках депрессии.

Наличие хронического болевого синдрома у пациенток подтверждалось данными визуально-аналоговой шкалы и опросника Мак-Гилла, при этом, 45% пациенток испытывали боль умеренной интенсивности, 49% - средней интенсивности, сильную боль испытывали 6% пациенток. Хронический болевой синдром имел невропатический характер, что подтверждалось при выполнении нейровизуализации, выявившей структурно-функциональную реорганизацию коннектома головного мозга у пациенток с хроническим болевым синдромом, с вовлечением структур, ответственных за восприятие и анализ болевых сигналов.

Следует отметить, что болевой синдром в послеоперационной области и верхней конечности был более распространен среди пациенток, чем лимфедема верхней конечности на стороне оперативного лечения: боль в послеоперационной области испытывали 65% пациенток, в верхней конечности – 71% пациенток, тогда как лимфедема верхней конечности была выявлена у 64% пациенток. Эти данные показывают важность рассмотрения концепции ПМЭС как комплексного процесса, поражающего не только лимфатическую систему, как считалось ранее, но и вовлекающего структуры периферической и центральной нервной системы.

У всех пациенток отмечалось снижение качества жизни по шкале SF-36 с более выраженным снижением показателя общего физического благополучия, а также значимым снижением показателей общего психического благополучия и жизненной активности. Снижение показателя жизненной активности в первую очередь было обусловлено снижением функционирования верхней конечности на фоне постмастэктомического отека и болевого синдрома. У всех пациенток было отмечено снижение показателя общего качества жизни по данным опросника EORTC- QLQ-C30. Значимое количество обследованных пациенток отмечали

признаки депрессии (более четверти) и тревоги (более половины). Вышеперечисленные изменения обуславливают необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода к диагностике, лечению и реабилитации пациенток с ПМЭС, с коррекцией не только физического, но и психического состояния пациенток.

Проведенное исследование позволило разработать МР-семиотику изменений головного мозга у пациенток с ПМЭС с применением данных комплексной (функциональной и диффузионно-тензорной) МРТ. В результате исследования были получены данные о структурных и функциональных изменениях коннектома головного мозга у пациенток с ПМЭС, обусловленных комплексом психоневрологических нарушений.

При сравнительном анализе функциональной коннективности рабочих сетей головного мозга у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой было отмечено повышение функциональной коннективности преимущественно сенсомоторных зон коры и усиление их функциональных связей с височными долями (веретенообразными извилинами). Было выявлено значительное преобладание изменений со стороны межполушарных связей, что коррелировало с результатами ДТ-МРТ, показавшей снижение количественной анизотропии в межполушарных трактах мозолистого тела.

Микроструктурные изменения белого вещества, помимо трактов мозолистого тела, также были выявлены в своде мозга, кортико-спинальных трактах, мозжечковых трактах, левых кортико-понтинном и верхнем кортико-стриарном трактах. Обширные двусторонние изменения трактов белого вещества головного мозга у пациенток с ПМЭС в первую очередь обусловлены постхимиотерапевтическими изменениями, вызывающими микроструктурное повреждение структурного компонента коннектома.

Изменения со стороны мозжечковых трактов были выявлены как у основной группы пациенток (двусторонние изменения), так и в подгруппах пациенток с болевым и вестибуло-атактическим синдромом (микроструктурные изменения трактов правой гемисферы мозжечка), что свидетельствует о значимом

вовлечении инфратенториальных структур в патогенез поражения ЦНС при ПМЭС.

У пациенток с ПМЭС были выявлены двусторонние микроструктурные изменения кортико-спинальных трактов, что согласовывалось с данными литературы, показывающими поражение данных структур на фоне лечения рака молочной железы. Двустороннее поражение кортико-спинальных трактов также соотносится с изменениями, выявленными в нашем исследовании при сравнительном анализе функциональной коннективности у пациенток с постмастэктомическим синдромом в сравнении с контрольной группой, при котором были отмечены изменения функциональной коннективности прецентральных извилин с двух сторон с усилением их функциональных связей с височными долями. Изменения коннективности были отмечены и между дополнительной моторной корой и структурами височных долей с двух стороны. Данные результаты свидетельствуют об изменении в системе регуляции моторных функций между корой прецентральных извилин, дополнительной моторной корой и другими корковыми структурами, а также между прецентральными извилинами и подкорковыми структурами, что требует дальнейшего изучения на большей выборке пациенток и сопоставления с клиническими данными.

Микроструктурные изменения трактов мозолистого тела, свода мозга, кортико-понтинного и кортико-стриарного тракта по данным литературы являются предиктором начального когнитивного дефицита на фоне комплексного лечения РМЖ и, таким образом, могут быть использованы в качестве эффективного диагностического маркера поражения ЦНС при ПМЭС даже при отсутствии соответствующей клинической симптоматики у пациенток.

В исследовании были определены статистически значимые изменения рабочих сетей головного мозга у пациенток с ПМЭС и признаками депрессии в виде изменения коннективности структур, вовлеченных в регуляцию механизмов памяти, произвольного внимания, решения целенаправленных задач (сеть пассивного режима работы мозга, дорсальная сеть внимания, язычные извилины).

Данные изменения отражают когнитивные симптомы депрессии – нарушение исполнительных функций, руминацию, замедленное мышление. У пациенток с признаками депрессии также были выявлены изменения функциональных связей структур, участвующих в регуляции эмоций - язычных извилин и парагиппокампальных извилин, которые взаимодействуют со структурами лимбической системы и принимают участие в реализации эмоционального ответа на негативный стимул. Таким образом, у пациенток с признаками депрессии были выявлены изменения функционального коннектома, обеспечивающего когнитивный и эмоциональный компоненты депрессивных переживаний.

Наличие хронического болевого и/или вестибуло-атактического синдрома у пациенток сопровождалось изменениями со стороны как функционального, так и со стороны структурного коннектома. При исследовании функционального коннектома у пациенток с наличием хронического болевого синдрома были выявлены изменения коннективности структур, ответственных за восприятие и анализ болевых сигналов, включая когнитивный (надкраевая извилина, дорсальная сеть внимания, средняя височная извилина) и эмоциональный (парагиппокампальная извилина) компоненты болевого синдрома. У пациенток с наличием хронического болевого синдрома была нарушена функциональная коннективность структур сети выявления значимости (надкраевые извилины), что является функциональным нейровизуализационным маркером хронического нейропатического болевого синдрома.

У пациенток с вестибуло-атактическим синдромом определялись изменения функциональной коннективности структур, связанных с интеграцией визуальных и вестибулярных сигналов (сенсомоторные области коры, теменные доли, парагиппокампальная извилина), что может отражать функциональную реорганизацию коннектома головного мозга пациенток в ответ на симптом головокружения.

При изучении структурного коннектома как у пациенток с болевым синдромом, так и у пациенток с вестибуло-атактическим синдромом было обнаружено значимое снижение количественной анизотропии правых мозжечковых трактов и

мозолистого тела, что может свидетельствовать об общности патогенеза данных патологических изменений, обусловленных хронической ишемией в вертебрально-базиллярном бассейне (мозжечковые тракты), а также постхимиотерапевтическими изменениями (мозолистое тело).

Таким образом, комплексная МРТ головного мозга, включающая методики функциональной и диффузионно-тензорной МРТ, является точным и высокоэффективным методом диагностики поражения ЦНС после лечения рака молочной железы. Применение данных методик способствует выявлению структурных и функциональных изменений головного мозга, обусловленных комплексом психоневрологических нарушений.

Полученные в исследовании результаты могут быть использованы в качестве функциональных и структурных маркеров поражения центральной нервной системы при ПМЭС.

Снижение качества жизни обуславливает необходимость комплексного мультидисциплинарного лечебно-реабилитационного подхода к диагностике, лечению и реабилитации пациенток с ПМЭС.

ВЫВОДЫ

1. Основными клиническими синдромами поражения ЦНС у пациенток с ПМЭС были: хронический болевой синдром в послеоперационной области и верхней конечности ($n=71$; 84,5%), вестибуло-атактический синдром ($n=43$; 51%) и признаки депрессии ($n=27$; 32%). Все церебральные осложнения ПМЭС сопровождались снижением качества жизни по данным опросников SF-36 и EORTC-QLQ-C30 в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$).

2. У пациенток с ПМЭС выявлены значимые изменения рабочих сетей покоя и трактов белого вещества головного мозга в виде повышения функциональной коннективности сенсомоторных зон коры и усиления их связей с височными долями с двух сторон, с преобладанием изменений со стороны межполушарных связей ($p<0,001$). Выявлены микроструктурные изменения трактов белого вещества головного мозга в виде снижения количественной анизотропии в кортико-спинальных трактах, мозолистом теле, своде мозга, мозжечковых трактах, левом кортико-понтинном и левом верхнем кортико-стриарном трактах ($FDR\leq 0,05$).

3. По данным фМРТ в состоянии покоя функциональными маркерами поражения головного мозга у пациенток с ПМЭС являются изменения функциональной коннективности следующих областей головного мозга: при наличии признаков депрессии – вовлеченных в регуляцию механизмов памяти, эмоций, произвольного внимания, решения целенаправленных задач (сеть пассивного режима работы мозга, дорсальная сеть внимания, лингвальные извилины, парагиппокампальная извилина); при наличии хронического болевого синдрома – ответственных за восприятие и анализ болевых сигналов (надкраевая извилина, дорсальная сеть внимания, средняя височная извилина, парагиппокампальная извилина); при наличии вестибуло-атактического синдрома – связанных с интеграцией визуальных и вестибулярных сигналов (сенсомоторные области коры, теменные доли, парагиппокампальная извилина) ($p<0,001$).

4. По данным ДТ-МРТ морфологическими маркерами поражения головного мозга у пациенток с ПМЭС являются изменения белого вещества головного мозга в виде снижения количественной анизотропии правых мозжечковых трактов и трактов мозолистого тела при наличии хронического болевого синдрома и / или вестибуло-атактического синдрома ($FDR \leq 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам с ПМЭС рекомендован осмотр невролога с оценкой наличия болевого синдрома, вестибуло-атактического синдрома, а также нейропсихологическое исследование для выявления признаков депрессии.

2. Всем пациенткам с ПМЭС следует проводить комплексную МРТ головного мозга с использованием методик фМРТ и ДТ-МРТ для оценки изменений рабочих сетей покоя головного мозга и трактов белого вещества головного мозга с целью верификации ранних морфологических и функциональных маркеров церебральных осложнений.

3. Для постпроцессинговой оценки данных фМРТ и ДТ-МРТ головного мозга у пациенток с ПМЭС рекомендовано использовать программное обеспечение CONN и DSI Studio.

4. Пациенткам с ПМЭС необходимо проведение комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на купирование болевого и вестибуло-атактического синдрома, коррекцию психоэмоционального состояния и улучшение качества жизни.

5. При применении специальных импульсных последовательностей рекомендовано использовать параметры в соответствии с рекомендациями Human connectome project (http://www.humanconnectomeproject.org/wp-content/uploads/2014/08/HCP_Protocol.pdf)

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие перспективы разработки темы связаны с расширением выборки пациенток и исследованием влияния различных методов лечения РМЖ на состояние ЦНС. Целесообразно разделение пациенток на группы в зависимости от проведенного им лечения (различные варианты хирургического лечения, химиотерапия, лучевая терапия), с целью оценки, как тот или иной вариант лечения РМЖ отражается на структурном и функциональном коннектоме головного мозга.

Планируется расширение диагностики изменений, возникающих у пациенток с ПМЭС, с учетом данных клинико-лабораторных исследований, лимфосцинтиграфии, ультразвукового исследования сосудов шеи и верхних конечностей, электронейромиографии. В контексте изменений со стороны ЦНС возможно проведение дополнительных лучевых методик диагностики, в частности, ПЭТ с 18-ФДГ для оценки метаболизма головного мозга, оценка данных МР-морфометрии для определения наличия и степени атрофических изменений головного мозга, изучение метаболических характеристик структур головного мозга по данным МР-спектроскопии.

Планируется разработка комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию болевого и вестибуло-атактического синдрома, улучшение психоэмоционального состояния пациенток, а также исследование изменений коннектома головного мозга на фоне и после проведения лечебно-реабилитационных мероприятий.

Перспективы исследования коннектома головного мозга у пациенток после лечения РМЖ также связаны с разработкой и внедрением в практику технологий больших данных (Big data), с активным использованием машинного обучения, а также выполнение исследований на ультравысокопольных МР-томографах (с величиной магнитной индукции более 3 Тесла).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асимптомные каротидные стенозы. Состояние проблемы и перспективные направления прогнозирования ишемического инсульта /М.Л. Поспелова, Д.Е. Зайцев, А.С. Лепёхина [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – 16 (3) – С. 332-338.
2. Аспекты энцефалопатии у онкологических больных после химиотерапии / Н.Б. Холодова, В.М. Сотников, Н.И. Добровольская [и др.] // Журнал Неврологии и Психиатрии Имени С.С. Корсакова. – 2014. - 114(12) – С. 84-88.
3. Блинова, К.А. Восстановительное лечение больных, перенесших радикальное лечение по поводу рака молочной железы / К.А. Блинова, Н.П. Лапочкина // Research'n Practical Medicine Journal. – 2016. – (Спецвыпуск). – С. 39-40.
4. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, Ю.А. Селиверстов. [и др.] // Неврологический журнал. – 2016. – 21 (1) – С. 4-12.
5. Грушина, Т.И. Методы физической терапии в реабилитации больных раком молочной железы III клинической группы с постмастэктомическим отеком (часть I) / Т.И. Грушина, А.Г. Куликов // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2015. – 14 (5) – С. 46-51.
6. Грушина, Т.И. Обоснованность междисциплинарного подхода к лечению постмастэктомической лимфедемы / Т.И. Грушина, Д.Б. Сидоров. // Сибирский онкологический журнал. – 2020. - 19 (1) – С. 57-63.
7. Демко, А.Н. Модифицированная радикальная мастэктомия: онкологические и функциональные результаты: Автореф. ... дис. канд. мед. наук / Демко А.Н. – М., 2014. – 25 с.

8. Диагностические методы объективизации и визуализации лимфатических отеков / М.С. Любарский, А.И. Шевела, М.А. Колпаков. [и др.] // Флеболимфология. – 2003. – 17 – С. 9-15.
9. Динамика показателей качества жизни в процессе восстановительного лечения пациенток с постмастэктомическим синдромом после комбинированного лечения рака молочной железы / Н.В. Агранович, М.С. Сиволапова, А.А. Койчугев [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. –2020. – 15 (4) – С. 523-527.
10. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография / И.Н. Пронин, Л.М. Фадеева, Н.Е. Захарова. [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2008. – 2 (1) – С. 32-40.
11. Диффузионные данные магнитно-резонансной томографии: разработка методологии и инструментов использования в диагностике и лечении заболеваний головного мозга / К.А. Уразова, Г.Е. Горлачёв, А.П. Черняев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. - 20 (2) – С. 191-201.
12. Ермощенко, М.В. Роль компрессионной терапии в профилактике и лечении постмастэктомического отека / М.В. Ермощенко, Д.Д. Пак, А.С. Сухотько // Флебология. – 2012. – 6(3) – С. 52-56.
13. Ермощенко, М.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению постмастэктомического синдрома / М.В. Ермощенко, Е.В. Филоненко, А.Д. Зикиряходжаев. // Вестник восстановительной медицины. – 2014. – 5 – С. 68-84.
14. Исмагилов, А.Х. Современные принципы хирургического лечения рака молочной железы / А.Х. Исмагилов, А.Р. Хамитов, А.С. Ванесян // Практическая медицина. – 2015. – 6 (91) – С. 13-17.
15. Использование методов статистического параметрического картирования в нейровизуализационных исследованиях патогенеза депрессивных расстройств / А.В. Корзнев, Е.Ю. Абриталин, А.В. Лебедев. [и др.] // Биотехносфера. – 2010. – (3) – С. 35-41.
16. Использование пассивной двигательной парадигмы в оценке сенсомоторной системы методом функциональной МРТ / Л.А. Добрынина, Е.И.

Кремнева, Р.Н. Коновалов. [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2011. – 5 (3) – С.11-19.

17. Использование шкал и анкет в вертебрологии / В.А. Бывальцев, Е.Г. Белых, В.А. Сороковиков. [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2011. – 9 (111) – С. 51–56

18. К вопросу о соматизированной депрессии / Л.Ю. Пономарева, Ю.И. Беспалов, Н.М. Стекольников. [и др.] // *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* – 2014. – 2 (2) – С. 77-79.

19. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. - М.:МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии " Минздрава России, 2020. – 252 с.

20. Китаев, С.В. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии / С.В. Китаев, Т.А. Попова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2012. – 6 (1) – С. 48-54.

21. Клинические варианты постмастэктомического синдрома / Р.К. Шихкеримов, Л.З. Вельшер, А.А. Савин. [и др.] // *Материалы Всероссийская конференция «Новые технологии в диагностике и лечении рака молочной железы и меланомы кожи».* – 2010. – С. 48.

22. Койчакаева, А.С. Психоэмоциональные расстройства и качество жизни у больных с неврологическими проявлениями постмастэктомического синдрома: Автореф. ... дис. канд. мед. наук / Койчакаева А.С. – М., 2007. – 28с.

23. Кремнева, Е.И. Функциональная магнитно-резонансная томография / Е.И. Кремнева, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2011. – 5 (1) – С. 30-34.

24. Кусевич, М.Н. Диагностика и лечение пострadiационно - мастэктомического синдрома / Автореф. ... дис. канд. мед. наук / Кусевич М.Н. – М., 2007. – 26с.

25. Левашкина, И.М. Диффузионно-тензорная МРТ - современный метод оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга (обзор

литературы) / И.М. Левашкина, С.В. Серебрякова, А.Ю. Ефимцев // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2016. – (4) – С. 39-54.

26. Лимфосцинтиграфия с ^{99m}Tc -технефитом в оценке лимфодинамики у больных лимфедемой, возникшей после мастэктомии / Г.А. Давыдов, М.А. Сигов, В.В. Пасов. [и др.] // ЛИМФНА. – 2018. – № 2. – С. 51-52.

27. Мадиева, М.Р. История и перспективы развития магнитно-резонансной томографии / М.Р. Мадиева, Д.Т. Раисов, А.Г. Куанышева. [и др.] // Наука и здравоохранение. -2018. – 6. – С. 169-175.

28. Макарова, В.С. Рак молочной железы и лимфедема / В.С. Макарова // Research'n Practical Medicine Journal (Спецвыпуск). – 2016. – С. 107-108.

29. Методика количественной оценки состояния лимфодинамики у больных с вторичными лимфатическими отёками верхних конечностей (возникшими после мастэктомии) по данным лимфосцинтиграфии с ^{99m}Tc -технефитом / М.А. Сигов, Г.А. Давыдов, В.В. Пасов. [и др.] // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2019. - 28 (2) – С. 102-111.

30. Микрохирургические методы исследования патологии лимфатической системы *ex vivo* при раке молочной железы / Ш.Х. Ганцев, М.А. Татунов, К.Ш. Ганцев. [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2019. - 18 (3) – С. 71-77.

31. МР- морфометрия субполей и субрегионов гиппокампа в норме и при ряде психических заболеваний / Н.И. Ананьева, Е.В. Андреев, Т.А. Саломатина. [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. - (2) – С. 50-58.

32. Невожай, В.И. Хирургическое лечение рака молочной железы: история и современные тренды / В.И. Невожай, В.И. Апанасевич // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – 4 (66) – С.11-13.

33. Неврологические нарушения у больных раком молочной железы после хирургического лечения / И.В. Обманов, М.Л. Ярыгин, В.И. Шмырев. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 8. – С. 42-44.

34. Неврологические расстройства у женщин после мастэктомии / Р.К. Шихкеримов, А.А. Савин, И.Д. Стулин И.Д. [и др.] // Клиническая геронтология. – 2008. – 14 (8) – С. 15-18.
35. Недостаточность кровотока в артериях вертебрально-базилярной системы при синдроме передней лестничной мышцы / М.Ю. Максимова, С.И. Скрылев, А.Ю. Кощев. [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. –12(2) – С. 5–11.
36. Нейросети покоя при когнитивном снижении у больных дисциркуляторной энцефалопатией / В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, Р.Н. Коновалов. [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – 14 (4) – С. 39-45.
37. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии / М.Г. Соколова, Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2014. – 6 (3) – С. 75-81.
38. Нормальная анатомия проводящих путей головного мозга: что нужно знать нейрорентгенологу (обзор литературы). / А.С. Филатов, Е.И. Кремнева, М.С. Матросова. [и др.] // Радиология – практика. – 2021. – 4 – С. 95-115.
39. О современных видах хирургического лечения рака молочной железы (обзор литературы). / Д.А. Максимов, А.Н. Сергеев, А.М. Морозов. [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. - 15 (1).
40. Опросник боли Мак-Гилла как метод определения уровня болевого синдрома у пациентов после риносептопластики и полипотомии носа / И.В. Кастыро, В.И. Попадюк, М.Л. Благоднаров. [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. - 2012. - 4-2(86) – С. 68-71.
41. Особенности функции эндотелия при вторичной лимфедеме верхней конечности у больных раком молочной железы / Е.А. Шляхтунов, Н.Г. Луд, А.П. Солодков. [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. - 9(2) – С. 122-137.

42. Оценочные шкалы боли и особенности их применения в медицине (Обзор литературы) / Е.М. Мохов, В.А. Кадыков, А.Н. Сергеев. [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. - 18 (2) - С. 34-37.

43. Патология плечевого сосудисто-нервного пучка в клинических проявлениях постмастэктомического синдрома / Р.К. Шихкеримов, А.А. Савин, Л.З. Вельшер. [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2011. – 6 (4) – С. 86-90.

44. Попова, Н.К. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга. Обзор / Н.К. Попова, Т.В. Ильчибаева, В.С. Науменко // Биохимия. – 2017. – 82 (3) - С. 449 – 459.

45. Попова, Т.Н. Качество жизни больных местно-распространенным раком молочной железы с прогрессированием заболевания после комплексного лечения / Т.Н. Попова, Е.А. Кузеванова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – 4 – С. 13-18.

46. Постмастэктомический синдром после радикальных операций при сохранении ветвей n.intercostobrachialis / М.Л. Ярыгин, И.В. Обманов, Л.М. Ярыгин. [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – (8) – С. 25-27.

47. Постмастэктомический синдром: вторичная лимфедема верхних конечностей после комбинированного лечения рака молочной железы (обзор литературы и собственные результаты) / А.М. Степанова, А.М. Мерзлякова, М.М. Хуламханова [и др.] // Современная онкология. – 2018. – 20 (2) – С. 45-49.

48. Праскурничий, Е.А. Сравнительная оценка возможностей мультиспиральной компьютерной томографии и ультразвуковой доплерографии в верификации атеросклеротического поражения магистральных сосудов / Е.А. Праскурничий, А.Н. Князев, И.И. Бегунова. // Практическая медицина. – 2020. - 18 (5) – С. 105-109.

49. Применение параметрических и опросниковых методов исследования депрессивных и тревожных расстройств при шизофрении / М.А. Новицкий, Н.А. Шнайдер, В.А. Бугай. [и др.] // Доктор.Ру. – 2021. – 20 (5) – С. 55–61.

50. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор) / И.В. Острова, Н.В. Голубева, А.Н. Кузовлев [и др.] // *Общая реаниматология*. - 2019. - 15 (1) – С. 70-86.
51. Психическое состояние больных раком молочной железы после лучевой терапии / Г.А. Ткаченко, И.А. Гладиллина, А.М. Степанова. [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2018. -14(3) – С. 15-18.
52. Реабилитация онкогинекологических больных: актуальные проблемы и возможные решения / А.Г. Солопова, А.Ю. Власина, Л.Э. Идрисова. [и др.] // *Вестник восстановительной медицины*. – 2019. – 5 (93) – С. 87-96.
53. Реабилитация онкологических больных после хирургического и комбинированного лечения при раке молочной железы / Е.В. Филоненко, А.Д. Каприн, М.А. Поляк. [и др.] // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. – 2021. – 3 (2) – С. 178-186.
54. Савин, Л.А. Цереброваскулярные нарушения у больных с пост-мастэктомическим синдромом: Автореф. ... дис. канд. мед. наук / Савин Л.А. – М., 2010. – 25с.
55. Современная концепция исследования качества жизни в онкологии / А.Ю. Ненарокомов, Д.Л. Сперанский, Э.В. Аревшатов. [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2012. - 2(2) – С. 421-425.
56. Стаханов, М.Л. Постмастэктомический синдром: патогенез, классификация / М.Л. Стаханов, Л.З. Вельшер, А.А. Савин. // *Российский онкологический журнал*. – 2006. № 1. – С. 24-32.
57. Стрункин, Д.Н. Современные аспекты систематики, диагностики и лечения рака молочной железы / Д.Н. Стрункин, В.В. Конончук, Л.Ф. Гуляева. [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2022. - 18(1) – С. 25-39.
58. Терапия умеренных когнитивных нарушений и астении у пациентов с цереброваскулярной патологией: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы / Г.И. Шварцман, А.А. Скоромец,

С.А. Живолупов. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. - 122(8) – С. 88-94.

59. Тишакова, В.Э. Физические методы реабилитации онкологических больных после комбинированного лечения рака молочной железы / В.Э. Тишакова, Е.В. Филоненко, В.И. Чиссов. [и др.] // Biomedical Photonics. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 28-37.

60. Ткаченко, Г.А. Особенности личностных реакций у больных раком молочной железы при органосохраняющем лечении / Г.А. Ткаченко, А.А. Волченко, А.Д. Зикиряходжаев. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2006. – 1 – С. 24-28.

61. Тошева, М.И. Критерии эффективности раннего восстановительного лечения послеоперационных верхних плексопатий / М.И. Тошева, И.И. Шоломов, Е.И. Шоломова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2017. – 13 (1) – С. 57-61.

62. Тошева, М.И. Реконструктивно-пластические операции как метод психологической коррекции постмастэктомического синдрома / М.И. Тошева, Р.И. Кочетков, Д. С. Сидоров // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, - 2014. - 16 (2-1) – С.139-144.

63. Траян, Д.А. Значение электронейромиографии в диагностике и прогнозе лечения заболеваний нервно-мышечной системы / Д.А. Траян // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – 3 (29) – С. 76-77.

64. Ультразвуковое исследование сосудов: стандартизация терминологии / В.В. Митьков, М.Д. Митькова, Т.В. Балахонова. [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – No 3.

65. Функциональная МРТ покоя головного мозга в предоперационном планировании. Обзор литературы / А.С. Смирнов, М.Г. Шараев, Т.В. Мельникова-Пицхелаури. [и др.] // Медицинская визуализация. - 2018. - (5) – С. 6-13.

66. Хетагурова, А.К. Организация реабилитации больных после мастэктомии / А.К. Хетагурова, Г.Ф. Мирюсупова // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2018. – 5-6 – С. 31-35.

67. Хирургическое лечение рака молочной железы: от концепции «искоренения» к эстетической хирургии / И.К. Воротников, В.П. Летягин, И.В. Высоцкая. [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – 14 (2) – С. 42-53.
68. Шагивалеева, Т.П. Физические методы реабилитации в коррекции лимфедемы нижних конечностей / Т.П. Шагивалеева, Е.М. Акишин // Практическая медицина. - 2013. - 2 (1-2 (69)) – С. 181-183.
69. Шляхтунов, Е.А. Возможности ультразвукового исследования в диагностике вторичной лимфедемы верхней конечности у онкологических больных / Е.А. Шляхтунов, Н.Г. Луд. // Новости хирургии. - 2009. - 17 (3) – С. 127-136.
70. Abraham, J. Adjuvant chemotherapy for breast cancer: effects on cerebral white matter seen in diffusion tensor imaging / J. Abraham, M.W. Haut, M.T. Moran. [et al.] // Clin Breast Cancer. – 2008. – Vol 8, N 1 – P. 88-91.
71. Aminoff, E.M. The role of the parahippocampal cortex in cognition / E.M. Aminoff, K. Kveraga, M. Bar // Trends Cogn Sci. – 2013. – Vol. 17, N 8 – P. 379-390.
72. Modelling geometric deformations in EPI time series / J.L. Andersson, C. Hutton, J. Ashburner. [et al.] // NeuroImage. - 2001. – Vol. 13 – P. 90-919.
73. Neural Mechanisms Underlying Breast Cancer Related Fatigue: A Systematic Review of Neuroimaging Studies / N. Arya, A. Vaish, K. Zhao. [et al.] // Front Neurosci. – 2021. – Vol. 10.
74. Avis, N.E. Health-related quality of life among breast cancer survivors and noncancer controls over 10 years: Pink SWAN / N.E. Avis, B. Levine, N. Goyal. [et al.] // Cancer. – 2020. – Vol. 15, N 126(10) – P. 2296-2304.
75. Ashburner, J. Unified segmentation / J. Ashburner, K.J. Friston // NeuroImage. – 2005. – Vol. 26 – P. 839–851.
76. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions / M.N. Baliki, A.R. Mansour, A.T. Baria. [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N 9.

77. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis / C.F. Beckmann, M. DeLuca, J.T. Devlin. [et al.] // *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci.* – 2005. – Vol. 360 – P. 1001–1013.

78. The relationship between resting-state functional connectivity, antidepressant discontinuation and depression relapse / I.M. Berwian, J.G. Wenzel, L. Kuehn [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 18, N 10(1) – P. 22346.

79. Postmastectomy Pain: A Cross-sectional Study of Prevalence, Pain Characteristics, and Effects on Quality of Life / S.G. Beyaz, J.Ş. Ergönenç, T. Ergönenç [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2016. – Vol. 129, N 1 – P. 66-71.

80. A Functional MRI Paradigm for Efficient Mapping of Memory Encoding Across Sensory Conditions / M.M. Bönniger, K. Diers, S. Herholz [et al.] // *Frontiers in Human Neuroscience.* – 2021. – 14.

81. A Functional MRI Paradigm Suitable for Language and Memory Mapping in Pediatric Temporal Lobe Epilepsy / S. Buck, F. Bastos, T. Baldeweg [et al.] // *Frontiers in neurology.* – 2020. – Vol. 10 – P. 1384.

82. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Altered Functional Connectivity of Fusiform Gyrus in Subjects with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Resting-State fMRI Study / S. Cai, T. Chong, Y. Zhang [et al.] // *FrontHumNeurosci.* – 2015. – Vol. 8, N 27 – P. 471.

83. Functional MRI to evaluate "sense of self" following perforator flap breast reconstruction / S.A. Caterson, S.E. Fox, A.M. Tobias [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 11.

84. Post-Mastectomy Pain Syndrome: An Up-to-Date Review of Treatment Outcomes / A.G. Chappell, S. Yuksel, D.C. Sasson [et al.] // *JPRAS Open.* – 2021. – Vol. 11, N 30 – P. 97-109.

85. Effects of chemotherapy on aging white matter microstructure: A longitudinal diffusion tensor imaging study / B.T. Chen, N. Ye, C.W. Wong [et al.] // *J Geriatr Oncol.* – 2020. – Vol. 11, N 2 – P. 290-296.

86. Chemotherapy-induced prospective memory impairment in patients with breast cancer / H. Cheng, Z. Yang, B. Dong. [et al.] // *Psychooncology*. – 2013. – Vol. 22, N 10 – P. 2391-2395.
87. Chung, M.K. Integrative Structural Brain Network Analysis in Diffusion Tensor Imaging / M.K. Chung, J.L. Hanson, N. Adluru [et al.] // *Brain Connectivity*. – 2017. – Vol. 7, N 6 – P. 331–346.
88. Davis, K.D. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI / K.D. Davis, M. Moayedil // *J. Neuroimmune Pharmacol*. – 2013. – Vol. 8 – P. 518–534.
89. Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients / S. Deprez, F. Amant, R. Yigit. [et al.] // *Hum Brain Mapp*. – 2011. – Vol. 32, N 3 – P. 480-493.
90. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning / S. Deprez, F. Amant, A. Smeets. [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2012. – Vol. 30 – P. 274–81.
91. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced alterations in brain activation during multitasking and its relation with cognitive complaints / S. Deprez, M. Vandebulcke, R.J. Peeters. [et al.] // *Clin Oncol*. – 2014. – Vol. 32 – P. 2031-2039.
92. Interactions between the default network and dorsal attention network vary across default subsystems, time, and cognitive states / M.L. Dixon, J.R. Andrews-Hanna, R.N. Spreng. [et al.] // *Neuroimage*. – 2017. – Vol. 15, N 147 – P. 632-649.
93. Dunne, M. CE: Late and Long-Term Sequelae of Breast Cancer Treatment / M. Dunne, K. Keenan // *Am J Nurs*. – 2016. – Vol. 116, N 6 – P. 36-45.
94. Dunstan, D.A. Screening for anxiety and depression: reassessing the utility of the Zung scales / D.A. Dunstan, N. Scott, A.K. Todd. // *BMC Psychiatry*. – 2017. – Vol. 8, N 17(1) – P. 329.
95. Alteration in pain modulation in women with persistent pain after lumpectomy: influence of catastrophizing / R.R. Edwards, G. Mensing, C. Cahalan [et al.] // *J Pain Symptom Manage*. – 2013. – Vol. 46, N 1 – P. 30-42.

96. Eskelinen, M. Assessment of general anxiety in patients with breast disease and breast cancer using the Spielberger STAI self evaluation test: a prospective case-control study in Finland / M. Eskelinen, P. Ollonen. // *Anticancer Res.* – 2011. – Vol. 31, N 5 – P. 1801-1806.
97. The Relation of the Brain-Derived Neurotrophic Factor with MicroRNAs in Neurodegenerative Diseases and Ischemic Stroke / C. Eyileten, L. Sharif, Z. Wicik. [et al.] // *Mol Neurobiol.* – 2021. – Vol. 58, N 1 – P. 329-347.
98. Postmastectomy Pain Syndrome / S. Fakhari, S. Atashkhoei, H. Pourfathi [et al.] // *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences.* – 2017. – Vol. 5, N 1 – P. 18–23.
99. Filippi, M. Diffusion tensor imaging and functional MRI / M. Filippi, F. Agosta // *Handb Clin Neurol.* – 2016. – Vol. 136 – P. 1065-1087.
100. Prospective study on the neurological complications of breast cancer and its treatment: Updated analysis three years after cancer diagnosis / F. Fontes, S. Pereira, J.M. Castro-Lopes [et al.] // *Breast.* – 2016. – Vol. 29 – P. 31-38.
101. Incidence of breast lymphedema and predictors of its development in patients receiving whole breast radiation therapy after breast-conservation surgery / R.G. Ganju, G. Savvides, S. Korentager [et al.] // *Lymphology.* – 2019. – Vol. 52, N3 – P. 126-133.
102. Neural Changes following Behavioral Activation for a Depressed Breast Cancer Patient: A Functional MRI Case Study / M.J. Gawrysiak, J.P. Carvalho, B.P. Roger. [et al.] // *Case Rep Psychiatry.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 152916.
103. Glover, G.H. Overview of functional magnetic resonance imaging / G.H. Glover // *Neurosurg Clin N Am.* – 2011. – Vol. 22, N2 – P. 133-139.
104. Prevalence of postmastectomy pain syndrome and associated risk factors: A large single-institution cohort study / Y. Gong, Q. Tan, Q. Qin. [et al.] // *Medicine.* – 2020. – Vol. 99, N 20.
105. Lymphography: an old technique retains its usefulness / A. Guermazi, P. Brice, C. Hennequin. [et al.] // *Radiographics.* – 2003. – Vol. 23, N6 – P. 1541-1558.

106. Haber, S.N. Corticostriatal circuitry / S.N. Haber // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2016. – Vol. 18, N 1 – P. 7-21.

107. Haefeli, M. Pain assessment / M. Haefeli, A. Elfering // *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society.* - 2006. - Vol. 15, N1 – P. 17–24.

108. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) / G.A. Hawker, S. Mian, T. Kendzerska. [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2011. – Vol. 63 – P. 240–252.

109. Heuvel, M. A cross-disorder connectome landscape of brain dysconnectivity / M. Heuvel, O. Sporns // *Nature Reviews Neuroscience.* – 2019. – Vol. 20, N 1 – P. 435-446.

110. Henderson, F.M. 'A new normal with chemobrain': Experiences of the impact of chemotherapy-related cognitive deficits in long-term breast cancer survivors / F.M. Henderson, A.J. Cross, A.R. Baraniak // *Health Psychol Open.* – 2019. – Vol. 6, N 1.

111. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review / M.J. Hjermstad, P.M. Fayers, D.F. Haugen. [et al.] // *J Pain Symptom Manage.* – 2011. – Vol. 41, N6 – P. 1073-1093.

112. Hosseini, S.M. Multivariate pattern analysis of fMRI in breast cancer survivors and healthy women / S.M. Hosseini, S.R. Kesler // *J Int Neuropsychol Soc.* – 2014. – Vol. 20, N 4 – P. 391–401.

113. Quality of life of breast and cervical cancer survivors / H.Y. Huang, W.C. Tsai, W.Y. Chou. [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2017. – Vol. 12, N 17(1) – P. 30.

114. Husić, S. Daily hospice: Depression and anxiety after mastectomy for breast cancer / S. Husić, D. Mesić. // *Acta Clin Croat.* – 2010. – Vol. 49, N 1 – P. 19-24.
115. Ultrasonographic Evaluation of Breast Cancer-related Lymphedema / Y. Jeon, J. Beom, S.J. Ahn. [et al.] // *Vis Exp.* – 2017. – Vol. 12, N 119 – P. 54996.
116. Impact of lingual gyrus volume on antidepressant response and neurocognitive functions in Major Depressive Disorder: a voxel-based morphometry study / Jung J, Kang J, Won E. [et al.] // *J Affect Disord.* – 2014. – Vol.12, N 169 – P. 179-87.
117. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity / R.H. Kaiser, J.R. Andrews-Hanna, T.D. Wager. [et al.] // *JAMA Psychiatry.* – 2015. – Vol. 72, N 6 – P. 603-611.
118. Duplex ultrasonography of vertebral and subclavian arteries / V.G. Kalaria, S. Jacob, W. Irwin. [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2005. - Vol. 18, N 10 – P. 1107-1111.
119. Kantarci, K. Fractional anisotropy of the fornix and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease / K. Kantarci // *Front Aging Neurosci.* – 2014. – Vol. 13, N. 6 – P. 316.
120. The essentials of extracranial carotid ultrasonographic imaging / K.A. Kaproth-Joslin, S. Bhatt, L.M. Scoutt [et al.] // *Radiol Clin North Am.* – 2014. – Vol. 52, N 6 - P. 1325-1342.
121. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? / O. Karcioglu, H. Topacoglu, O. Dikme. [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2018. – Vol. 36, N4 – P. 707-714.
122. Kesler, S.R. Brain network alterations and vulnerability to simulated neurodegeneration in breast cancer / S.R. Kesler, C.L. Watson, D.W. Blayney // *Neurobiol Aging.* – 2015. – Vol. 36, N 8 – P. 2429-2442.
123. Cross-Sectional Characterization of Local Brain Network Connectivity Pre and Post Breast Cancer Treatment and Distinct Association With Subjective Cognitive and Psychological Function / S.R. Kesler, T. Tang, A.M. Henneghan. [et al.] // *Front Neurol.* – 2021. – Vol. 10, N 29 (12).

124. Predicting Long-Term Cognitive Outcome Following Breast Cancer with Pre-Treatment Resting State fMRI and Random Forest Machine Learning / S.R. Kesler, A. Rao, D.W. Blayney. [et al.] // *Front Hum Neurosci.* -2017. – Vol. 11 – P. 555.
125. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review / S. Khan, G.C. Cloud, S. Kerry [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2007. – Vol. 78, N 11 – P. 1218-1225.
126. Altered attentional control over the salience network in complex regional pain syndrome / J. Kim, I. Kang, Y.A. Chung. [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, N 1 – P. 7466.
127. Quantitative Lymphoscintigraphy to Predict the Possibility of Lymphedema Development After Breast Cancer Surgery: Retrospective Clinical Study / P. Kim, J.K. Lee, O.K. Lim [et al.] // *Ann Rehabil Med.* – 2017. – Vol. 41, N 6 – P. 1065-1075.
128. Kucyi, A. The dynamic pain connectome / A. Kucyi, K.D. Davis // *Trends Neurosci.* – 2015. - Vol. 38 – P. 86–95.
129. Kühn, S. Resting-State Brain Activity in Schizophrenia and Major Depression: A Quantitative Meta-Analysis / S. Kühn, J. Gallinat // *Schizophrenia Bulletin.* 2013. – V. 39, N2 – P. 358–365.
130. Larvie, M. Volumetric and fiber-tracing MRI methods for gray and white matter / M. Larvie, B. Fischl // *Handb Clin Neurol.* – 2016. – Vol. 135 – P. 39-60.
131. Health-related quality of life in breast cancer patients with lymphedema who survived more than one year after surgery / S.H. Lee, Y.S. Min, H.Y. Park. [et al.] // *J Breast Cancer.* – 2012. – Vol. 15, N 4 – P. 449-453.
132. Integration of resting state functional MRI into clinical practice - A large single institution experience / E.C. Leuthardt, G. Guzman, S.K. Bandt [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 22, N 13(6).
133. Modulation of prefrontal connectivity in postherpetic neuralgia patients with chronic pain: a resting-state functional magnetic resonance-imaging study / J. Li, X. Huang, K. Sang [et al.] // *J Pain Res.* – 2018. – Vol.2, N11 – P. 2131-2144.

134. Investigation of chemotherapy-induced brain structural alterations in breast cancer patients with generalized q-sampling MRI and graph theoretical analysis / T.Y. Li, V.C. Chen, D.C. Yeh [et al.] // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 4, N 18 (1) – P. 1211.

135. Lim, C.C. Anxiety in women with breast cancer undergoing treatment: a systematic review / C.C. Lim, M.K. Devi, E. Ang // *Int J Evid Based Healthc*. – 2011. – Vol. 9, N3 – P. 215-235.

136. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation / B. Lima Giacobbo, J. Doorduyn, H.C. Klein. [et al.] // *Mol Neurobiol*. – 2019. – Vol. 56, N 5 – P. 3295-3312.

137. Differences in verbal memory retrieval in breast cancer chemotherapy patients compared to healthy controls: a prospective fMRI study / R.A. López Zunini, C. Scherling, N. Wallis [et al.] // *Brain Imaging Behav*. – 2013. – Vol. 7, N4 - P. 460-477.

138. Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know / X.H. Lu, X.Z. Wang, E. Tong. [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2018. – Vol. 39, N 8 – P. 1390-1399.

139. Altered regional brain activity and functional connectivity patterns in major depressive disorder: A function of childhood trauma or diagnosis? / Q. Luo, J. Chen, Y. Li. [et al.] // *J Psychiatr Res*. – 2022. – Vol.147 – P. 237-247.

140. Main, C.J. Pain assessment in context: a state of the science review of the McGill pain questionnaire 40 years on / C.J. Main. // *Pain*. – 2016. – Vol.157, N7 – P. 1387-1399.

141. Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: a prospective functional magnetic resonance imaging study / B.C. McDonald, S.K. Conroy, T.A. Ahles [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2012. – Vol. 30 – P. 2500±8.

142. McLaughlin, S.A. Breast Cancer-Related Lymphedema: Risk Factors, Screening, Management, and the Impact of Locoregional Treatment / S.A. McLaughlin, C.L. Brunelle, A. Taghian // *J Clin Oncol*. – 2020. – Vol. 38, N 20 – P. 2341-2350.

143. A retrospective study of postmastectomy pain syndrome: incidence, characteristics, risk factors, and influence on quality of life / Y. Meijuan, P. Zhiyou, T. Yuwen [et al.] // *ScientificWorldJournal*. – 2013. – Vol. 27 – P. 159732.

144. Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: six year nationwide follow-up study / M.K. Mejdahl, K.G. Andersen, R. Gärtner [et al.] // *BMJ*. – 2013 – Vol. 346 – P. 1865.

145. Changes in brain activation in breast cancer patients depend on cognitive domain and treatment type / S. Menning, M.B. de Ruiter, D.J. Veltman. [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N3 – P. e0171724.

146. Merchant, S.J. Prevention and management of lymphedema after breast cancer treatment / S.J. Merchant, S.L. Chen // *Breast J*. – 2015. – Vol. 21, N 3 – P. 276-284.

147. Assessment of the emotional condition of women with cancer / E. Mess, A. Ziembowska, J. Staś. [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2021. – Vol. 25, N17 – P. 5429-5435.

148. Long-term cognitive impairment of breast cancer patients after chemotherapy: A functional MRI study / H. Miao, J. Li, S. Hu [et al.] // *Eur J Radiol*. – 2016. – Vol. 85, N 6 – P. 1053-1057.

149. Milne, A.M. Abnormal hippocampal activation in patients with extensive history of major depression: an fMRI study / A.M. Milne, G.M. MacQueen, G.B. Hall // *J Psychiatry Neurosci*. – 2012. – Vol. 37, N 1 – P. 28-36.

150. Diffusion tensor imaging revealed different pathological processes of white matter hyperintensities / Z.G. Min, H.R. Shan, L. Xu [et al.] // *BMC Neurol*. – 2021. – Vol. 21, N. 1 – P. 128.

151. Chemotherapy-induced changes of cerebral activity in resting-state functional magnetic resonance imaging and cerebral white matter in diffusion tensor imaging / C. Mo, H. Lin, F. Fu [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 23, N 8(46) – P. 81273-81284.

152. Abnormal resting state corticolimbic blood flow in depressed unmedicated patients with major depression: a (15)O-H(2)O PET study / E.S. Monkul, L.A. Silva, S. Narayana. [et al.] // *Human brain mapping*. - 2012. – Vol. 33, N 2 – P. 272–279.

153. Overview of Breast Cancer Therapy / T.A. Moo, R. Sanford, C. Dang [et al.] // *PET clinics*. – 2018. – Vol. 13, N 3 – P. 339–354.

154. The Connectomes: Methods of White Matter Tractography and Contributions of Resting State fMRI / J.F. Moody, N. Adluru, A.L. Alexander [et al.] // *Semin Ultrasound CT MR*. – 2021. – Vol. 10, N 42 (5) – P. 507-522.

155. Effect of cervical manipulation on vertebral artery and cerebral haemodynamics in patients with chronic neck pain: a crossover randomised controlled trial / N. Moser, S. Mior, M. Noseworthy [et al.] // *BMJ Open*. - 2019. -Vol. 9, N 5 - P. e025219.

156. Measuring decline in white matter integrity after systemic treatment for breast cancer: omitting skeletonization enhances sensitivity / Y. Mzayek, M.B. de Ruiter, H.S. Oldenburg [et al.] // *Brain Imaging Behav*. – 2021. – Vol. 15, N 3 – P. 1191-1200.

157. Napadow, V. What has functional connectivity and chemical neuroimaging in fibromyalgia taught us about the mechanisms and management of 'centralized' pain? / V. Napadow, R.E. Harris // *Arthritis research & therapy*. - 2014. – Vol. 16, N 5 – P. 425.

158. The McGill Pain Questionnaire as a multidimensional measure in people with cancer: an integrative review / S. Ngamkham, C. Vincent, L. Finnegan [et al.] // *Pain Manag Nurs*. – 2012 – Vol. 13, N 1 – P. 27-51.

159. O'Donnell, L.J. An introduction to diffusion tensor image analysis / L.J. O'Donnell, C.F. Westin // *Neurosurg Clin N Am*. – 2011. – Vol. 22, N 2 – P. 185-187.

160. Classification of acute pain trajectory after breast cancer surgery identifies patients at risk for persistent pain: a prospective observational study / A. Okamoto, M. Yamasaki, I. Yokota [et al.] // *J Pain Res*. – 2018 – Vol. 11 – P. 2197–2206.

161. Investigation of Psychiatric and Neuropsychological Correlates of Default Mode Network and Dorsal Attention Network Anticorrelation in Children / M.M.

Owens, D. Yuan, S. Hahn. [et al.] // *Cereb Cortex*. – 2020. – Vol. 3, N 30(12) – P. 6083-6096.

162. Diagnostic Utility and Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory-II Among Korean Adults / K. Park, E. Jaekal, S. Yoon. [et al.] // *Front Psychol*. – 2020. – Vol.10 – P. 2934.

163. Connectome-derived diffusion characteristics of the fornix in Alzheimer's disease / R.D. Perea, J.S. Rabin, M.G. Fujiyoshi [et al.] // *Neuroimage Clin*. – 2018. – Vol. 27, N 19 – P. 331-342.

164. Pereira, R.A. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up / R.A. Pereira, R.J. Koifman, A. Bergmann // *Breast*. – 2017. – Vol. 36. – P. 67-73.

165. Neuropathic Pain After Breast Cancer Treatment: Characterization and Risk Factors / S. Pereira, F. Fontes, T. Sonin [et al.] // *J Pain Symptom Manage*. – 2017. – Vol. 54, N 6 – P. 877-888.

166. Memory Part 3: The Role of the Fornix and Clinical Cases / F.D. Raslau, J.C. Augustinack, A.P. Klein [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2015. – Vol. 36, N9 – P. 1604-1608.

167. Aberrant Neural Activity in Patients With Bipolar Depressive Disorder Distinguishing to the Unipolar Depressive Disorder: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study / M. Qiu, H. Zhang, D. Mellor [et al.] // *Front Psychiatry*. – 2018. – Vol. 5, N 9 – P. 238.

168. Using Deep Learning and Resting-State fMRI to Classify Chronic Pain Conditions / A.N. Santana, I. Cifre, C.N. de Santana [et al.] // *Front Neurosci*. – 2019. – Vol. 17, N 13 – P.1313.

169. The Relationship Between Default Mode and Dorsal Attention Networks Is Associated With Depressive Disorder Diagnosis and the Strength of Memory Representations Acquired Prior to the Resting State Scan / S. Satz, Y.O. Halchenko, R. Ragozzino [et al.] // *Front Hum Neurosci*. – 2022. – Vol. 21, N 16 – P. 749767.

170. All roads lead to the default-mode network-global source of DMN abnormalities in major depressive disorder / A. Scalabrini, B. Vai, S. Poletti. [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2020. – Vol. 45, N 12 – P. 2058-2069.

171. Persistent pain in postmastectomy patients: comparison of psychophysical, medical, surgical, and psychosocial characteristics between patients with and without pain / K.L. Schreiber, M.O. Martel, H. Shnol [et al.] // *Pain*. – 2013. – Vol. 154, N 5 – P. 660–668.

172. Pre-chemotherapy differences in visuospatial working memory in breast cancer patients compared to controls: an FMRI study / C. Scherling, B. Collins, J. Mackenzie [et al.] // *Front Hum Neurosci*. – 2011. – Vol. 5 – P.122.

173. Blood and neuroimaging biomarkers of cognitive sequelae in breast cancer patients throughout chemotherapy: A systematic review. / G. Schroyen, J. Vissers, A. Smeets [et al.] // *Transl Oncol*. – 2022. – Vol. 16 – P. 101297.

174. Enhanced pain-induced activity of pain-processing regions in a case-control study of episodic migraine / T.J. Schwedt, C.D. Chong, C.C. Chiang [et al.] // *Cephalalgia*. – 2014. – Vol. 34, N12 – P. 947-958.

175. Seeley, W.W. The Salience Network: A Neural System for Perceiving and Responding to Homeostatic Demands / *J Neurosci*. – 2019. – Vol. 11, N 39(50) – P. 9878-9882.

176. The State of Resting State Networks / B.A. Seitzman, A.Z. Snyder, E.C. Leuthardt [et al.] // *Top Magn Reson Imaging*. – 2019. – Vol. 28, N4 – P. 189-196.

177. The New Possibility of Lymphoscintigraphy to Guide a Clinical Treatment for Lymphedema in Patient With Breast Cancer / K.S. Seo, Suh M., S. Hong [et al.] // *Clin Nucl Med*. – 2019. – Vol. 44, N 3 – P. 179-185.

178. The impact of early detection and intervention of breast cancer-related lymphedema: a systematic review / C. Shah, D.W. Arthur, D. Wazer [et al.] // *Cancer Med*. – 2016. – Vol. 5, N 6 – P. 1154-1162.

179. Quality of life and depression among metastatic breast cancer patients / L. Slovacek, B. Slovackova, I. Slanska [et al.] // *Med Oncol*. – 2010. – Vol. 27, N3 – P. 958-959.

180. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks / K.A. Smitha, K. Akhil Raja, K.M. Arun [et al.] // *Neuroradiol J.* – 2017. – Vol. 30, N 4 – P. 305–317.

181. Mindfulness-based stress reduction alters brain activity for breast cancer survivors with chronic neuropathic pain: preliminary evidence from resting-state fMRI / A.M. Smith, A. Leeming, Z. Fang. [et al.] // *J Cancer Surviv.* – 2021. – Vol. 8, N 15(4) – P. 518-525.

182. Cytotoxic Lesions of the Corpus Callosum That Show Restricted Diffusion: Mechanisms, Causes, and Manifestations / J. Starkey, N. Kobayashi, Y. Numaguchi [et al.] // *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* – 2017. – Vol. 37, N 2 – P. 562-576.

183. Neurotoxicity in breast cancer survivors ≥ 10 years post-treatment is dependent on treatment type / M.M. Stouten-Kemperman, M.B. de Ruiter, V. Koppelmans [et al.] // *Brain Imaging and Behavior.* – 2015. – Vol. 9 – P. 275–284.

184. A comparison of the effectiveness of functional MRI analysis methods for pain research: The new normal / P.W. Stroman, H.J. Warren, G. Ioachim. [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 14, N 15(12).

185. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71 – P. 209-249.

186. Taghian, N.R. Lymphedema following breast cancer treatment and impact on quality of life: a review / N.R. Taghian, C.L. Miller // *Jammallo Crit Rev Oncol Hematol.* – 2014. – Vol. 92, N 3 – P. 227-34.

187. Persistent Post-Mastectomy Pain: Risk Factors and Current Approaches to Treatment / R.C. Tait, K. Zoberi, M. Ferguson [et al.] // *The journal of pain.* – 2018. – Vol. 19, N 12 – P. 1367–1383.

188. Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adults and adolescents with major depressive disorder: A comparative meta-analysis / S. Tang, L. Lu, L. Zhang [et al.] // *EBioMedicine.* – 2018. – Vol. 36 - P. 436-445.

189. Impairment of the executive function in breast cancer patients receiving chemotherapy treatment: a functional MRI study / L. Tao, H. Lin, Y. Yan [et al.] // *Eur J Cancer Care (Engl)*. – 2017. – Vol. 26, N 6.

190. Reduced functional connectivity of default mode network subsystems in depression: Meta-analytic evidence and relationship with trait rumination / L. Tozzi, X. Zhang, M. Chesnut. [et al.] // *Neuroimage Clin*. – 2021. – Vol. 30 – P. 102570.

191. Treanor, C. A methodological review of the Short Form Health Survey 36 (SF-36) and its derivatives among breast cancer survivors / C. Treanor, M. Donnelly. // *Qual Life Res*. – 2015. – Vol. 24, N 2 – P. 339-362.

192. Chronic widespread pain patients show disrupted cortical connectivity in default mode and salience networks, modulated by pain sensitivity / H.V. Ettinger-Veenstra, P. Lundberg, P. Alföldi. [et al.] // *Journal of pain research*. – 2019. - Vol. 12 - P. 1743–1755.

193. Progression of White Matter Hyperintensities Preceded by Heterogeneous Decline of Microstructural Integrity / E.M. van Leijssen, M.I. Bergkamp, I.W. van Uden [et al.] // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, N 6 – P. 1386-1393.

194. Superior Parietal Lobule: A Role in Relative Localization of Multiple Different Elements / A. Vialatte, Y. Yeshurun, A.Z. Khan. [et al.] // *Cereb Cortex*. – 2021. – Vol. 1, N 31(1) – P. 658-671.

195. Risk Factors for Arm Lymphedema in a Cohort of Breast Cancer Patients Followed up for 10 Years / R.A. Vieira, A.M. da Costa, J.L. de Souza [et al.] // *eBreast Care (Basel)*. – 2016. – Vol. 11, N 1 – P. 45-50.

196. Vossel, S. Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles / S. Vossel, J.J. Geng, G.R. Fink // *Neuroscientist*. – 2014. – Vol. 20, N 2 – P. 150-159.

197. Whitfield-Gabrieli, S. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks / S. Whitfield-Gabrieli, A. Nieto-Castanon // *Brain Connect*. – 2012. – Vol. 2, N 3 – P. 125-141.

198. Wise, T. Instability of default mode network connectivity in major depression: a two-sample confirmation study / T. Wise, L. Marwood, A.M. Perkins [et al.] // *Transl Psychiatry*. – 2017. – Vol. 25, N 7 – P. e1105.

199. MAPP Research Network. Unique Microstructural Changes in the Brain Associated with Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome (UCPPS) Revealed by Diffusion Tensor MRI, Super-Resolution Track Density Imaging, and Statistical Parameter Mapping: A MAPP Network Neuroimaging Study / D. Woodworth, E. Mayer, K. Leu [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 13, N 10 – P. e0140250.

200. Yeh, F.C. Connectometry: A statistical approach harnessing the analytical potential of the local connectome / F.C. Yeh, D. Badre, T. Verstynen // *Neuroimage*. – 2016. – Vol. 15, N 125 – P. 162-171.

201. Tractography methods and findings in brain tumors and traumatic brain injury / F.C. Yeh, A. Irimia, D.C. Bastos. [et al.] // *Neuroimage*. - 2021. – Vol. 15 - P. 118651.

202. Yeshurun, Y. Nguyen M, Hasson U. The default mode network: where the idiosyncratic self meets the shared social world / Y. Yeshurun, M. Nguyen, U. Hasson // *Nat Rev Neurosci*. – 2021. – Vol. 22, N 3 – P. 181-192.

203. Validity of Quantitative Lymphoscintigraphy as a Lymphedema Assessment Tool for Patients With Breast Cancer / J.N. Yoo, Y.S. Cheong, Y.S. Min [et al.] // *Ann Rehabil Med*. – 2015. – Vol. 39, N 6 – P. 931-940.

204. Differential brain activity in subjects with painful trigeminal neuropathy and painful temporomandibular disorder / A.M. Youssef, S.M. Gustin, P.G. Nash [et al.] // *Pain*. – 2014. – Vol. 155 – P. 467–475.

205. Zalesky, A. On the use of correlation as a measure of network connectivity / A. Zalesky, A. Fornito, E. Bullmore // *Neuroimage*. – 2012. -Vol. 1, N 60(4) – P. 2096-2106.

206. Neural dynamics between anterior insular cortex and right supramarginal gyrus dissociate genuine affect sharing from perceptual saliency of pretended pain / Y. Zhao, L. Zhang, M. Rütgen. [et al.] // *Elife*. – 2021. - Vol. 19, N 10 – P. e69994.

207. Functional connectivity between the parahippocampal gyrus and the middle temporal gyrus moderates the relationship between problematic mobile phone use and depressive symptoms: Evidence from a longitudinal study / L. Zou, X. Wu, S. Tao [et al.] // *J Behav Addict.* – 2022. – Vol. 19, N 11 – P. 40-48.

СПИСОК ПАЦИЕНТОК

№ п/п	ФИО	№ и/б	Год	№ п/п	ФИО	№ и/б	Год
1	П-ая Т.П	амб	2019	64	Ч-на Т.А	амб	2021
2	Б-на И.В	амб	2020	65	Я-ва Н.Ю	амб	2021
3	М-ок Ю.М	амб	2020	66	В-ва Е.Б	амб	2021
4	Ф-ва Т.Г	амб	2020	67	Ш-ва С.Д	амб	2021
5	Н-ва М.В	амб	2020	68	К-ва А.М	амб	2021
6	Щ-на И.Е	амб	2020	69	Б-ик О.В	амб	2021
7	С-ва Е.А	амб	2020	70	Д-ва Д.С	амб	2021
8	Г-на Н.А	амб	2020	71	Т-ян А.Н	амб	2022
9	Г-ва Н.И	амб	2020	72	Ч-ва Г.Г	амб	2022
10	Б-ко М.П	амб	2020	73	Е-иа Д.О	амб	2022
11	П-юк С.Г	амб	2020	74	Т-ва М.В	амб	2022
12	К-ва Т.Н	амб	2020	75	Л-ул Н.О	амб	2022
13	К-на Т.А	амб	2020	76	Ф-ва И.Г	амб	2022
14	К-на Л.В	амб	2020	77	Н-ва О.Д	амб	2022
15	М-ва Е.А	амб	2020	78	К-на Т.А	амб	2022
16	Л-ик Е.А	амб	2020	79	К-аш Л.И	амб	2022
17	М-ко М.О.	амб	2020	80	М-го И.А	амб	2022
18	М-ва Е.И	амб	2020	81	Л-на Н.А	амб	2022
19	П-ва Е.Н	амб	2020	82	Ш-ая С.А	амб	2022
20	Д-на Е.А	амб	2021	83	Б-ая К.Е	амб	2022
21	Е-ва О.С	амб	2021	84	Ф-ва Н.А	амб	2022
22	К-на А.Е	амб	2021	85	А-ва П.Н	амб	2022
23	Н-на З.Г	амб	2021	86	Б-ва М.А	амб	2021
24	М-ая Е.В	амб	2021	87	Х-ан В.Н	амб	2021
25	Б-ва А.В	амб	2021	88	К-ва А.А	амб	2021

26	В-на О.А	амб	2021	89	Т-ва М.И	амб	2021
27	З-ая М.Л	амб	2021	90	Ф-ва В.Б	амб	2021
28	П-ая Г.А	амб	2021	91	Р-ва М.Ю	амб	2021
29	К-ей М.В	амб	2021	92	Г-йн Н.М	амб	2021
30	П-ва Н.М	амб	2021	93	К-ва С.С	амб	2021
31	И-на С.А	амб	2021	94	К-ва Е.А	амб	2021
32	Е-ва Е.Н	амб	2021	95	Г-ва А.Е	амб	2021
33	Н-ва А.И	амб	2021	96	Е-ва Я.И	амб	2021
34	Н-ва Т.Л	амб	2021	97	П-ва Е.А	амб	2021
35	С-ва М.А	амб	2021	98	Е-ва Е.А	амб	2021
36	С-уб Н.Г	амб	2021	99	Б-на Е.А	амб	2021
37	К-ва А.М	амб	2021	100	А-ва Д.В	амб	2021
38	К-на Е.Я	амб	2021	101	В-ва Н.В	амб	2021
39	Б-ва О.И	амб	2021	102	Б-ва А.В	амб	2021
40	Д-ва И.В	амб	2021	103	Т-ай К.А	амб	2021
41	Н-ва Э.В	амб	2021	104	С-ва А.В	амб	2021
42	Л-ва З.В	амб	2021	105	Ш-га Т.В	амб	2021
43	Б-ва М.В	амб	2021	106	О-ва М.Г	амб	2021
44	К-ва Н.А	амб	2021	107	Ш-ец Е.П	амб	2022
46	А-ва Л.В	амб	2021	108	Т-ва М.А	амб	2022
47	М-ва О.И	амб	2021	109	Б-ва Т.А	амб	2022
48	А-на Е.Т	амб	2021	110	Ч-на Д.А	амб	2022
49	В-ва М.Ю	амб	2021	111	М-ва А.М	амб	2022
50	Щ-ва Е.Н	амб	2021	112	И-ва Т.Г	амб	2022
51	С-ва В.Н	амб	2021	113	П-ва Н.Е	амб	2022
52	Т-ва С.И	амб	2021	114	С-ва Ю.В	амб	2022
53	З-ва А.В	амб	2021	115	М-ва Д.А	амб	2022
54	Н-на Е.Г	амб	2021	116	П-ко Е.В	амб	2022
55	Г-на Е.В	амб	2021	117	Д-на Н.Н	амб	2022

56	К-ва Е.В	амб	2021	118	Б-ва О.Ю	амб	2022
57	К-ва И.И	амб	2021	119	Я-ис С.В	амб	2022
58	Б-ва В.В	амб	2021	120	О-ва А.А	амб	2022
59	П-на В.Г	амб	2021	121	Я-на А.В	амб	2022
60	А-ва М.Г	амб	2021	122	Г-на Е.С	амб	2022
61	К-ич М.В	амб	2021	123	С-ая Е.В	амб	2022
62	К-ко Е.Н	амб	2021	124	Л-на А.С	амб	2022
63	П-на М.Ю	амб	2021				

Акт о внедрении результатов научно-квалификационной работы

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель Генерального директора по научной работе

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Член-корреспондент РАН Конради А.О.

« 11 » 05 2022 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ НАУЧНОЙ РАБОТЫ

№ 15

1. Наименование предложения: Разработка методики исследования рабочих сетей головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом
2. Краткая аннотация: Предоставление разработанной и оптимизированной методики МРТ-протокола с применением различных импульсных последовательностей и современного программного обеспечения при обследовании пациенток с постмастэктомическим синдромом
3. Эффект от внедрения: Данные, полученные в результате настоящего исследования, позволяют выработать алгоритм повышения точности диагностики структурных и функциональных изменений головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом.
4. Место и время использования предложения: Отделение магнитно-резонансной томографии главного клинического комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
5. Форма внедрения: Разработан алгоритм обследования пациенток с постмастэктомическим синдромом с применением комплексной МРТ и современного программного обеспечения.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): «Возможности функциональной и диффузионной магнитно-резонансной томографии в оценке и прогнозировании изменений рабочих сетей головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом»

Автор:

Аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России



Буккиева Т.А.

Руководитель подразделения – базы внедрения:

Заведующий отделением магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России



Рыжков А.В.