

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

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: кандидат медицинских наук, доцент  
Ефимцев Александр Юрьевич

доктор медицинских наук  
Поспелова Мария Львовна

Официальные оппоненты: Поздняков Александр Владимирович  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
кафедрой биологической физики ФГБОУ ВО «Санкт-  
Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет» Минздрава России

Шварцман Григорий Исаакович  
доктор медицинских наук, доцент, профессор  
кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный  
государственный медицинский университет им. И.И.  
Мечникова» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени  
С.М. Кирова» Минобороны России

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_ час на заседании  
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-  
Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского  
научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и  
на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) остается одной из важнейших медико-социальных проблем, сохраняя первые места по показателям заболеваемости и смертности у женщин в Российской Федерации (РФ) и во всем мире. В 2020 году в мире было выявлено 2,26 млн новых случаев РМЖ, что составило 11,7% всех онкологических заболеваний, а число умерших составило 684,996 человек (Sung H., 2021). В РФ РМЖ составляет 21,2% от общей онкологической заболеваемости женщин (Каприн А.Д., 2020).

В последнее время был достигнут определенный успех в развитии современных методов лечения РМЖ, однако, длительное и агрессивное лечение зачастую приводит к развитию тяжелых осложнений, затрудняющих процесс реабилитации пациенток и снижающих качество жизни. В связи с этим остается актуальным вопрос о своевременной диагностике и лечении осложнений, возникающих в ходе лечения РМЖ, а также грамотной реабилитации пациенток (Хетагурова А. К., 2018; Солопова А.Г., 2019).

Одним из основных методов лечения РМЖ остается хирургический метод, применяющийся в различном объеме в зависимости от стадии процесса (Невожай В.И., 2016; Стрункин Д.Н., 2022; Моо Т.А., 2018). Наиболее часто в клинической практике встречаются такие виды оперативного вмешательства, как секторальная резекция и радикальная мастэктомия. При обширных оперативных вмешательствах происходит удаление не только молочной железы, но и окружающей жировой клетчатки, лимфатических узлов, а также, при большой распространенности процесса – удаление большой и/или малой грудной мышц (Исмагилов А.Х., 2015; Воротников И.К., 2018; Максимов Д.А., 2021). Активно применяются варианты консервативного лечения – лучевая терапия и химиотерапия, которые приводят к развитию местных и системных осложнений, в том числе, со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (Холодова Н.Б., 2014; Schroyen G., 2022).

При лечении РМЖ возникает симптомокомплекс осложнений, который был описан в литературе под термином постмастэктомический синдром (ПМЭС) (Шихкеримов Р.К., 2010; Ермощенкова М.В., 2012; Агранович Н.В., 2020; Филоненко Е.В., 2021). Частота встречаемости синдрома у пациенток по

последним данным составляет от 28% до 90% (Тишакова В.Э., 2017; Gong, Y., 2020; Chappell A.G., 2021).

Ранее считалось, что ключевую роль в патогенезе ПМЭС играют нарушения лимфатического оттока от верхней конечности на стороне оперативного вмешательства, обусловленные послеоперационными и постлучевыми изменениями (Грушина Т.И., 2015; Стрункин Д.Н., 2022; Taghian N.R., 2014; Shah S., 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 (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.

#### 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 микро-структурных изменений 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 исследований, 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

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.

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 клинико-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, парагиппокамповая 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. Бородин (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 совместном заседании Проблемной комиссии по нейрохирургии, неврологии и кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 15 июня 2022 года, протокол №6-2022.

### 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.

### 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.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста и включает введение, 3 главы с обзором литературы, характеристиками пациентов и методов исследования, результатами исследования, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, насчитывающий 69 отечественных и 138 зарубежных источников, приложение. В работе представлены иллюстрации в виде 13 таблиц и 14 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследование были включены 84 пациентки в возрасте от 30 до 50 лет в позднем послеоперационном периоде (>12 месяцев) после лечения РМЖ с

наличием установленного клинически ПМЭС. В группу контроля включены 40 здоровых женщин – добровольцев соответствующего возраста (Таблица 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	-

Пациентки были разделены на дополнительные подгруппы в соответствии с основными выявленными неврологическими синдромами поражения ЦНС при ПМЭС (Таблица 2).

Таблица 2 – 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%)

Объективное обследование включало измерение окружности верхней конечности с целью выявления отека, измерение амплитуды отведения в плечевом суставе на стороне оперативного лечения, исследование мышечной системы для выявления гипотрофии мышц, оценки мышечного тонуса и мышечной силы верхней конечности, оценку поверхностной чувствительности верхней конечности, координаторные пробы, а также функциональные тесты для выявления скаленус-синдрома – пробы Адсона и Ланге. Оценка степени тяжести и характеристик болевого синдрома проводили с использованием Визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и опросника Мак-Гилла.

У всех пациенток с ПМЭС проводили оценку нейропсихологического статуса с использованием опросников Zung (для оценки наличия и степени выраженности депрессивных переживаний) и Спилбергера Ханина (STAI) (для оценки личностной и ситуативной тревожности). Для оценки качества жизни использовали опросники SF-36, EORTC QLQ-C30.

Всем женщинам однократно была проведена МРТ головного мозга на МР-томографе с силой индукции магнитного поля 3 Тл. Применяли алгоритм МРТ-исследования, в который входили следующие импульсные последовательности:

- 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
- T1-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

Для выявления изменений функциональной коннективности рабочих сетей головного мозга выполняли фМРТ в состоянии покоя с применением импульсной последовательности BOLD (6:08), физический принцип которой основан на вычислении разницы между сигналом от оксигенированной и дезоксигенированной крови, что позволяет оценить уровень нейрональной активности в соответствующих областях головного мозга.

Оценку микроструктурных изменений трактов белого вещества головного мозга проводили посредством ДТ-МРТ с применением импульсной последовательности DWI (MDDW) (3:42).

Основными инструментами постпроцессинга данных фМРТ и ДТ-МРТ, а также статистического анализа были пакеты специализированного программного обеспечения «CONN toolbox» и «DSI Studio».

#### Результаты неврологического обследования

У всех пациенток были выявлены различные клинические проявления ПМЭС (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение наблюдений в зависимости от симптоматики

Симптом	Группа пациенток с ПМЭС	
	Абс.	%
1	2	3
Лимфедема верхней конечности	54	64
Боль в послеоперационной области	55	65
Боль в верхней конечности	60	71

Продолжение таблицы 3

1	2	3
Снижение чувствительности верхней конечности	52	62
Парестезии	36	43
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

Результаты анкетирования по шкале Мак-Гилла показали наличие в послеоперационной области и руке колющих болей – у 37 (44%) пациенток; жгучих болей – у 26 (31%); тупых, ноющих – у 24 (29%) пациенток. По результатам ВАШ боль слабой интенсивности была выявлена у 38 (45%) пациенток, умеренной интенсивности – у 41 (49%), сильная боль - у 5 (6%) пациенток. Болевой синдром носил пароксизмальный характер у 38 (45%), постоянный характер – у 14 (17%) пациенток. Наличие парестезии отмечали 36 (43%) пациенток, дизестезии – 11 (13%), гиперестезии – 18 (21%), аллодинии – 7 (8%) пациенток.

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 (40%) пациенток, сопутствующее урежение пульса на лучевой артерии было отмечено у 24 (28%) и полное исчезновение пульса у 10 (12%) пациенток. Проба Ланге диагностирована положительной у 22 (26%) пациенток.

При нейропсихологическом обследовании и выполнении тестирования по шкале Цунга у 27 (32%) пациенток были выявлены признаки депрессии, из них легкая степень депрессивных переживаний была выявлена у 23 (27%) пациенток; средняя степень – у 3 (4%); тяжелая степень – у 1 (1%) пациентки. При тестировании по шкале STAI у 47 (56%) пациенток был повышен показатель ситуативной тревожности, у 51 (61%) – показатель личностной тревожности.

При оценке качества жизни по результатам опросника SF-36 среднее значение индекса общего физического благополучия у пациенток с ПМЭС составило  $49,5 \pm 9,3$ , индекса общего психического благополучия –  $53,2 \pm 11,5$ ; отмечалось статистически значимое снижение указанных показателей в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). По данным опросника качества жизни EORTC QLQ-C30 среднее значение показателя общего качества жизни у пациенток с ПМЭС составило  $52,5 \pm 8,8\%$ , отмечалось статистически значимое снижение качества жизни пациенток по данным опросника EORTC QLQ-C30 в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты опросников SF-36, EORTC QLQ-C30 (оценка качества жизни) у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой

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 $p = 0,037770$
SF-36, общее состояние здоровья	$60,9 \pm 10,2$	$80,3 \pm 8,8$	t-критерий – 1,44 $p = 0,152426$

1	2	3	4
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

Результаты сравнительного анализа данных комплексной МРТ (фМРТ, ДТ-МРТ) головного мозга у пациенток с основной (ПМЭС) и контрольной группой

По результатам сравнительного анализа данных фМРТ покоя у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой было выявлено наиболее выраженное повышение функциональной коннективности между сенсомоторными областями коры (пре- и постцентральными извилинами, дополнительной моторной корой) и веретенообразными извилинами, а также латеральной зрительной корой с двух сторон (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Иллюстрация изменений функциональной коннективности у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой (градация цвета отражает силу функциональной коннективности; оттенками синего картировано снижение коннективности, оттенками красного – повышение) ( $p < 0,001$ )

При сравнительном анализе данных ДТ-МРТ у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой было выявлено статистически значимое снижение количественной анизотропии кортико-спинальных трактов с двух сторон, в больших, малых щипцах и тапетуме мозолистого тела, в своде мозга, мозжечковых трактах с двух сторон, в левом кортико-понтинном и левом верхнем кортико-стриарном трактах ( $FDR \leq 0,05$ ) (Рисунок 2).

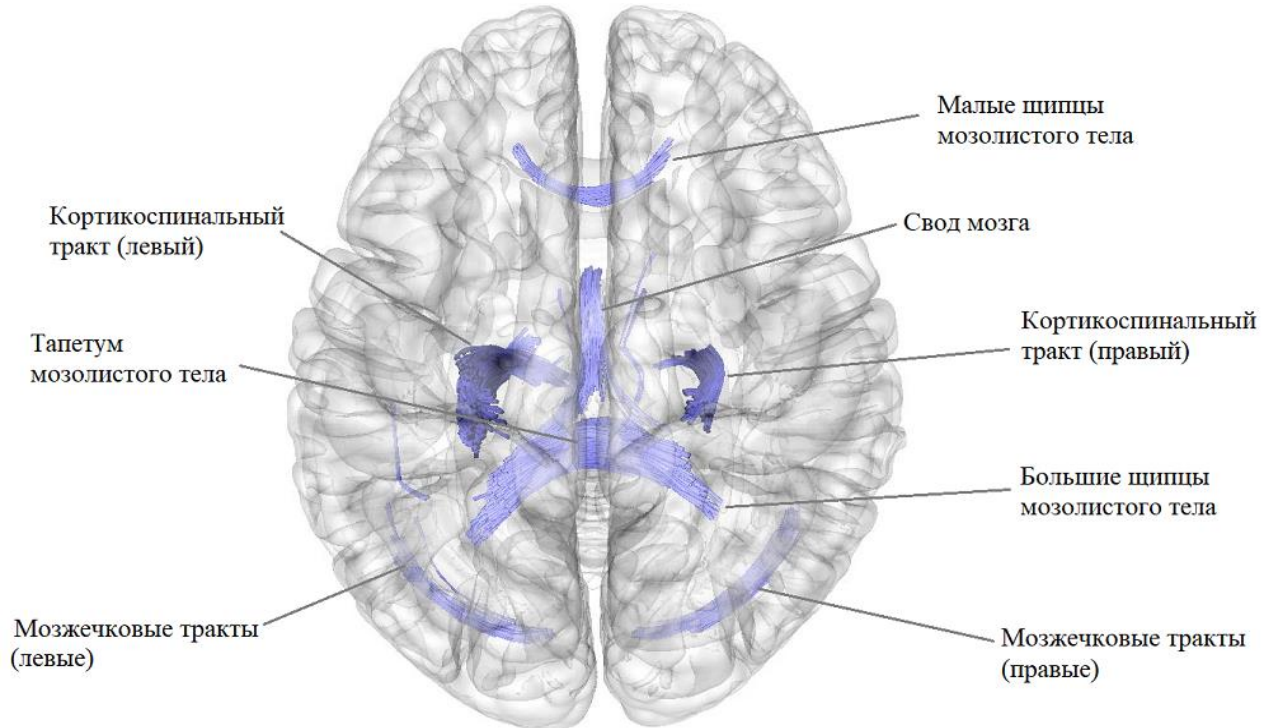


Рисунок 2 – Трёхмерная реконструкция трактов белого вещества у пациенток с ПМЭС; синим цветом обозначены тракты белого вещества, имеющие сниженные показатели количественной анизотропии у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой ( $FDR \leq 0,05$ )

Результаты сравнительного анализа данных комплексной МРТ (фМРТ, ДТ-МРТ) в подгруппах пациенток с ПМЭС и признаками депрессии, болевого синдрома, вестибуло-атактического синдрома

По результатам сравнительного анализа данных фМРТ в состоянии покоя 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.

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.

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

– повышение функциональной коннективности 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 коннективности между левой парагиппокампальной извилиной и левой гемисферой мозжечка (Рисунок 3).

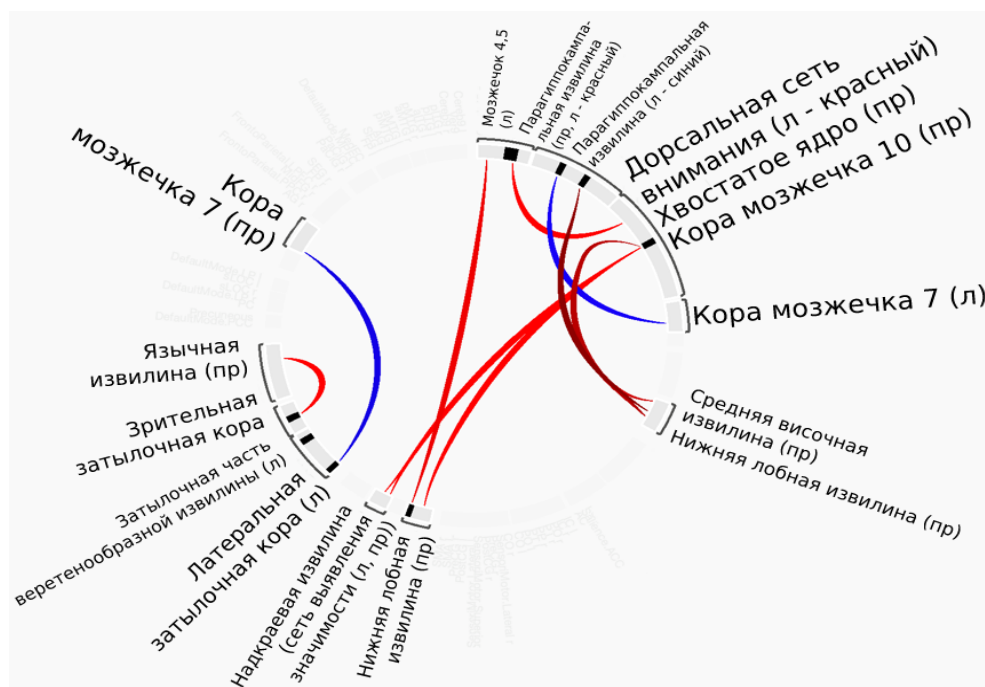


Рисунок 3 – Коннектограмма, графически отражающая изменение функциональной коннективности между различными областями головного мозга у пациенток с хроническим болевым синдромом в сравнении с пациентками без хронического болевого синдрома (градация цвета отражает силу функциональной коннективности; оттенками синего картировано снижение коннективности, оттенками красного – повышение) ( $p < 0,001$ )

При сравнительном анализе данных ДТ-МРТ у пациенток с наличием хронического болевого синдрома в сравнении с пациентками без хронического болевого синдрома было выявлено статистически значимое снижение количественной анизотропии в правых мозжечковых трактах, тапетуме и больших щипцах мозолистого тела ( $FDR \leq 0,05$ ) (Рисунок 4).

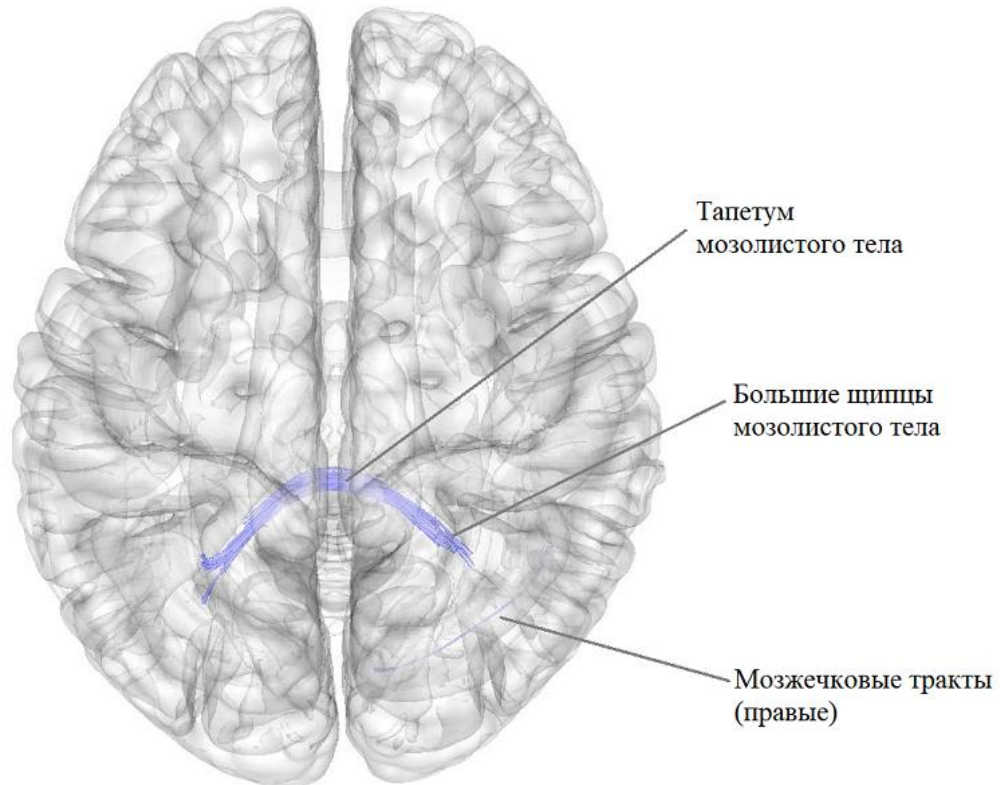


Рисунок 4 – Трехмерная реконструкция трактов белого вещества у пациенток с ПМЭС и наличием хронического болевого синдрома; синим цветом обозначены тракты белого вещества, имеющие сниженные показатели количественной анизотропии у пациенток с наличием хронического болевого синдрома в сравнении с пациентками без хронического болевого синдрома ( $FDR \leq 0,05$ )

По результатам сравнительного анализа данных фМРТ в состоянии покоя 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, прецентральной извилинами с двух сторон, левой постцентральной извилиной;
- повышение коннективности между верхней лобной извилиной и лобно-теменной сетью (Рисунок 5).

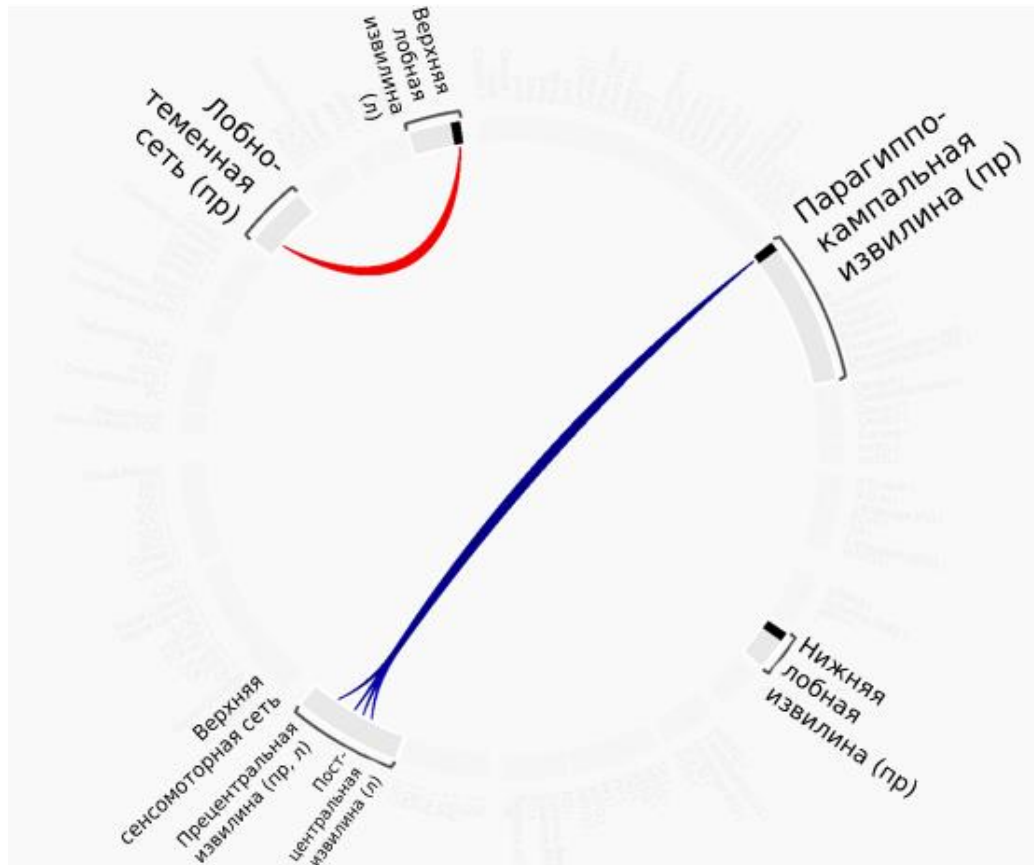


Рисунок 5 – Коннектограмма, графически отражающая изменение функциональной связности между различными областями головного мозга у пациенток с наличием вестибуло-атактического синдрома в сравнении с пациентками без вестибуло-атактического синдрома (градация цвета отражает силу функциональной связности; оттенками синего картировано снижение связности, оттенками красного – повышение) ( $p < 0,001$ )

При сравнительном анализе данных ДТ-МРТ у пациенток с наличием вестибуло-атактического синдрома в сравнении с пациентками без вестибуло-атактического синдрома было выявлено статистически значимое снижение количественной анизотропии в правых мозжечковых трактах, тапетуме и больших щипцах мозолистого тела ( $FDR \leq 0,05$ ).

## 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. У пациенток отмечалось статистически значимое снижение показателей качества жизни по результатам опросников SF-36 и EORTC-QLQ-C30 в сравнении с контрольной группой.

Применение комплексной МРТ головного мозга позволило определить основные паттерны изменения коннектома головного мозга у пациенток с ПМЭС в виде повышения функциональной коннективности между сенсомоторными зонами коры и височными долями, с преобладанием изменений со стороны межполушарных связей, а также микроструктурных изменений в трактах мозолистого тела, своде мозга, кортико-спинальных и мозжечковых трактах с двух сторон, в левых кортико-понтинном и верхнем кортико-стриарном трактах.

В исследовании были определены специфические паттерны изменения коннектома у пациенток с ПМЭС и признаками депрессии, хроническим болевым синдромом, вестибуло-атактическим синдромом.

Выявленные специфические изменения коннектома головного мозга у пациенток с ПМЭС, а также характерные изменения в сетях покоя и трактах белого вещества головного мозга при различных неврологических синдромах, развивающихся при ПМЭС, могут служить диагностическими морфологическими и функциональными маркерами поражения головного мозга.

## 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 сопровождалось 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.

### 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 методов диагностики, в частности, ПЭТ с 18-ФДГ и МР-спектроскопии для оценки метаболических изменений структур головного мозга, МР-морфометрии для определения наличия и степени атрофических изменений головного мозга.

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.

Перспективные исследования коннектома головного мозга у пациенток после лечения РМЖ также связаны с разработкой и внедрением в практику технологий больших данных (Big data) и активным использованием машинного обучения.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Буккиева, Т.А. Способ оценки состояния центральной нервной системы у пациенток с постмастэктомическим синдромом: **Патент RU 2754059 С1** / Т.А. Буккиева, М.Л. Поспелова, А.Ю. Ефимцев и соавт. // **Бюл. – 2021. – № 24. – С. 1-12.**

2. Буккиева, Т.А. Функциональная МРТ покоя. Общие вопросы и клиническое применение / Т.А. Буккиева, Д.С. Чегина, А.Ю. Ефимцев и соавт. // **Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики (REJR)**. – 2019. – 9 (2). – С. 150-170.

3. Буккиева, Т.А. Функциональная реорганизация нейронных сетей головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом / Т.А. Буккиева, М.Л. Пospelова, А.Ю. Ефимцев и соавт. // **Современные проблемы науки и образования**. – 2020. – 6. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30448>.

4. Bukkieva, T. Resting state functional magnetic resonance imaging in detecting changes of functional connectivity of the brain in patients after radical mastectomy / T. Bukkieva, D. Piskovatskov, M. Pospelova et al. // *European journal of neurology*. – 2020. – Vol. 27. – Suppl. 1. – P. 970.

5. Буккиева, Т.А. Функциональная МРТ в оценке изменений коннектома головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом / Т.А. Буккиева, М.Л. Пospelова, А.Ю. Ефимцев и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия**. – 2021. – 12(4) – С. 41-49.

6. Bukkieva, T. Functional network connectivity reveals the brain functional alterations in breast cancer survivors / T. Bukkieva, M. Pospelova; A. Efimtsev et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, N 3 – P. 617.

7. Bukkieva, T. Adhesion Molecules ICAM-1 and PECAM-1 as Potential Biomarkers of Central Nervous System Damage in Women Breast Cancer Survivors / T. Bukkieva, M. Pospelova, V. Krasnikova et al. // *J Pathophysiology*. – 2022. – Vol. 29 – P. 52–65.

8. Bukkieva, T. Potential Molecular Biomarkers of Central Nervous System Damage in Breast Cancer Survivors / T. Bukkieva, M. Pospelova, V. Krasnikova et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – P. 1215.

9. Буккиева, Т.А. Изменения структурного коннектома головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом / Т.А. Буккиева, М.Л. Пospelова, К.С. Анпилогова и соавт. // **Трансляционная медицина**. – 2021. – 8(6). – С. 33-42.

10. Буккиева, Т.А. Современные методики нейровизуализации в оценке изменений коннектома головного мозга у пациенток с постмастэктомическим

синдромом. / Т.А. Буккиева, М.Л. Поспелова, А.Ю. Ефимцев и соавт. // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. - 2(1). – С. 73-82.

11. Буккиева, Т.А. Нейросетевые и молекулярные маркеры поражения центральной нервной системы у женщин с постмастэктомическим синдромом / Т.А. Буккиева, М.Л. Поспелова, В.В. Красникова и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова.** – 2022. – 14 (1) – С. 98-106.

12. Буккиева, Т.А. Неврологические аспекты постмастэктомического синдрома и современные методы их диагностики / Т.А. Буккиева, М.Л. Поспелова, А.Ю. Ефимцев и соавт. // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2022. – 17 (1). – С. 90-95.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВИ – взвешенные изображения

ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

ИП – импульсная (ые) последовательность (и)

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

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПМЭС – постмастэктомический синдром

РМЖ – рак молочной железы

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ЦНС – центральная нервная система

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

SF-36 – краткий общий опросник оценки статуса здоровья

STAI – опросник уровня тревожности (State-Trait Anxiety Inventory)