

ЕФИМЦЕВ
АЛЕКСАНДР ЮРЬЕВИЧ

КОМБИНИРОВАННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ И
МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ
НЕКОТОРЫХ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОСТОЯНИЙ ГОЛОВНОГО
МОЗГА

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора 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 консультанты: доктор медицинских наук, профессор
Фокин Владимир Александрович

доктор медицинских наук, доцент
Труфанов Артем Геннадьевич

Официальные оппоненты: Поздняков Александр Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой медицинской биофизики ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный педиатри-
ческий медицинский университет» Минздрава России

Кротенкова Марина Викторовна
доктор медицинских наук, заведующий отделением
лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр невро-
логии»

Клочева Елена Георгиевна
доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Северо-западный
государственный медицинский университет имени
И.И. Мечникова» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследова-
тельный центр психиатрии и неврологии им. В.М.
Бехтерева» Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2022г. в ___ час на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 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 «___» _____ 2022 г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Неопухолевые заболевания головного мозга – это условное устоявшееся понятие, с позиции оценки данных нейровизуализации объединяющее под собой ряд патологических состояний, в основе которых не лежат: опухолевое поражение центральной нервной системы (ЦНС), инфекционные процессы и острая сосудистая патология. К ним можно отнести достаточно широкий спектр заболеваний, для которых характерно, как наличие каких-либо диффузных и очаговых изменений головного мозга по данным нейровизуализации, так и полное их отсутствие. Безусловный интерес с точки зрения, как лечебно-диагностического процесса, так и научно-исследовательского представляют заболевания, при которых патологических изменений в веществе головного мозга не определяется, либо они являются незначимыми или неспецифичными по данным традиционных методов лучевой диагностики (Поздняков А.В., 2019; Тарумов Д.А., 2021; Kathuria H., 2021; Van der Holst H. M. et al., 2018; Veneri D. et al., 2018; Lim S.Y., Lang A.E., 2010).

Различные неопухолевые заболевания и состояния объединяет наличие функциональных нарушений при отсутствии (либо незначимом проявлении) видимых *in vivo* морфологических изменений. Информация о работе функциональных систем головного мозга при этих заболеваниях является необходимой для изучения их этиопатогенеза, локализации патологических нарушений, прогнозирования течения заболеваний (Кропотов Ю.Д., 2016; White R.S., Siegel S.J., 2016; Filippi M., et al., 2018; Kim Y.B. et al., 2021; Mi Hyun Lee et al., 2021). Однако, клиническое применение методик магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике неопухолевых заболеваний ЦНС на сегодняшний день ограничено использованием стандартных импульсных последовательностей, а такие методики как функциональная МРТ в покое, магнитно-резонансная (МР)-морфометрия, МР-трактография, функциональная (фМРТ) и диффузионная МРТ пока не получили широкого распространения в клинической практике. Следует отметить, что эти методики являются перспективными, поскольку позволяют получить данные о строении коннектома головного мозга (Кротенкова М.В., 2020; Toga A.W., 2017; Wagner G., Feliberto de la Cruz et.al., 2019; Yu Zhang, Han Zhang et.al., 2019).

Таким образом, диагностические возможности МРТ могут открыть новые пути, связывающие нейробиологию с вышеуказанными расстройствами и заболеваниями. На сегодняшний день объем информации, полученной в ходе научных исследований, проводимых в мире у пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга с использованием специальных методик МРТ, достаточно велик.

Кроме этого, данные, получаемые в ходе исследования с применением специальных методик, зачастую относятся к т.н. большим данным (big data) и требуют применения специального программного обеспечения. В этой связи, использование алгоритмов постпроцессинга, включающих глубокое и машинное обучение является критически важным для правильной их интерпретации и возможности решения вопроса о внедрении в клиническую практику комбинированной МРТ, включающей специальные методики: функциональную, диффузионную и морфометрическую МРТ (Морозова С.Н. и соавт., 2020; Khosla M., Jamison K. et. al., 2018; Abhay M. S. Aradhya et. al., 2019).

Степень разработанности темы

С учетом современных возможностей нейровизуализации, основное внимание в настоящее время уделяют изучению организации и перестройки функциональных связей головного мозга (Кротенкова М.В. и соавт., 2017; Ананьева Н.И. и соавт., 2019). При различных патологических состояниях коннектом мозга человека характеризуется соответствующим строением, что позволяет в первую очередь изучить сам патологический процесс. С другой стороны, сложная индивидуальная структурно-функциональная организация мозга открывает возможность получения маркеров того или иного заболевания с помощью методик структурно-функциональной МР-визуализации (Беляевская А.А., 2018).

Результаты научных работ, посвященных диагностике изменений головного мозга у детей с детским церебральным параличом (ДЦП) являются неоднозначными и противоречивыми (Аминов Х.Д. и соавт., 2015; Поздняков А.В., Львов В.С., 2017; Lewis Sara A. et al., 2020). Наибольшее количество современных публикаций посвящено изменениям организации рабочих сетей головного мозга (Поздняков А.В. и соавт., 2019; Xuetao Mu et.al., 2017; Yun Qin et.al., 2019). Ряд исследователей отмечает важность изучения структурного коннектома головного мозга у детей с ДЦП, связывая его реорганизацию как с моторными, так и когнитивными нарушениями (Поздняков А.В. и соавт., 2019; Luo Y. et al., 2020; M. Picillo et al., 2020). Однако, практически отсутствуют обобщенные данные по комплексным нейровизуализационным исследованиям таких детей.

Основное внимание при исследовании болезни Паркинсона уделяется методике МР-морфометрии и диффузионной трактографии, поскольку их достоинствами является прижизненная неинвазивная оценка параметров коры и анатомических проводников головного мозга. Следует отметить, что многие авторы (Одинак М.М., Литивиненко И.В., 2020; Клочева Е.Г. и соавт., 2021; Труфанов А.Г., 2021; Smigielski Lukasz et al., 2019; Jayaramaуа К.М. et. al., 2020) высоко оценивают возможности МР-морфометрии и МР-трактографии в оценке нейродегенеративного процесса головного мозга. У пациентов с

когнитивными нарушениями по данным фМРТ в покое описывают некоторые изменения в функциональной коннективности, которые, вероятно, обусловлены патофизиологическими механизмами, включая дофаминергический и холинергический дефицит (Ключева Е.Г., Голдобин В.В., Ляскина И.Ю., 2016; Ameer F. Wolters et. al., 2018; Yugo C. Baggio et. al., 2019). Но следует отметить, что по ряду вопросов у авторов нет единого мнения.

Известно, что бессонница сопровождается повышением риска развития различных психических нарушений, аддиктивных расстройств, лекарственной зависимости. В ходе проводимых исследований пациентов с первичной бессонницей выявлена дезорганизация структурного коннектома лимбической системы и рабочей сети покоя (Zhonglin Li et. al., 2018). У пациентов с хроническим нарушением сна функциональные нарушения могут быть связаны с нарушениями в глобальной и локальной топологической организации функционального коннектома. Однако, публикации с результатами комплексных исследований при данной патологии в современной литературе отсутствуют. А ведь именно комбинация структурных, функциональных данных МРТ и клиничко-лабораторных показателей вероятнее всего даст новую и важную информацию для понимания патофизиологических механизмов формирования нарушений сна (Schmitt K., 2016; Philip R. et al., 2018; Kim Y.B. et al., 2021).

Исследование аддиктивных расстройств в настоящее время также тесно связано с применением функциональной МРТ в покое, которая позволяет оценить определяющие особенности функционирования различных систем мозга, отвечающих за ту или иную сферу высшей интеллектуальной деятельности (Кротенкова М.В. и соавт., 2014; Ананьева Н.И. и соавт., 2021; Lee Deokjong et al., 2018; Арауу А.К. et al., 2020). Отечественными и зарубежными исследователями особое внимание уделяется применению фМРТ покоя в изучении функциональных изменений головного мозга на фоне химических и нехимических аддикций (Кротенкова М.В. и соавт., 2020; Пономаренко И.В., 2020; Bhattacharya Sudip et al., 2019; Meng Yajing et al., 2021). Тем не менее, насчитываются немногочисленные работы по изучению аддикций с использованием фМРТ в покое и практически полное отсутствие отечественных публикаций на эту тему.

Таким образом, вопросы взаимосвязи между клинической картиной, результатами клинических исследований и структурно-функциональными нарушениями мозга, выявляемыми зонами функционального дефицита, метаболическими нарушениями мозговой ткани при любой из неопухолевых патологий, остается сложными и до конца не решенными.

Цель исследования

Решение проблемы диагностической, динамической и прогностической оценки функциональных и структурных изменений у пациентов с неопухолевыми заболеваниями

головного мозга без видимых патологических изменений по данным традиционных методов нейровизуализации.

Задачи исследования

1. Провести модернизацию существующего программного алгоритма для статистического сопоставления данных клинико-неврологического и нейровизуализационного исследований пациентов.

2. На основе полученных данных МРТ построить коннектом головного мозга с картированием функциональных и структурных изменений при неопухолевых заболеваниях головного мозга.

3. Изучить зависимость выявленных изменений от клинико-неврологических проявлений и обобщить семиотику данных комбинированной МРТ для неопухолевых заболеваний головного мозга.

4. Разработать нейровизуализационные и комплексные маркеры для различных неопухолевых заболеваний головного мозга.

5. Оценить прогностическую значимость совокупности специальных методик МРТ и глубоких нейросетей с учётом клинико-нейровизуализационных сопоставлений.

6. Разработать алгоритм применения специальных методик МРТ и глубоких нейросетей в комплексном обследовании пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга.

7. Разработать методику сбора данных структурной, диффузионной и функциональной МРТ и алгоритм постобработки с применением нейросети у пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга.

Научная новизна исследования

Изучена зависимость изменений, выявленных в головном мозге у пациентов исследуемых групп от клинико-неврологических проявлений и обобщена семиотика данных комбинированной МРТ для неопухолевых заболеваний головного мозга.

Выявлены особенности специальных методик МРТ у пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга, а именно: комбинация изменения объемных показателей вещества головного мозга (МР-морфометрия), степени выраженности изменений функциональной (фМРТ) и структурной коннективности (МР-трактометрия) у пациентов с ДЦП, болезнью Паркинсона и синдромом паркинсонизма, аддиктивными расстройствами и хронической инсомнией.

Впервые в отечественной практике разработаны нейровизуализационные и комплексные количественные маркеры для различных неопухолевых заболеваний головного мозга: снижение объема и толщины коры определенных отделов головного мозга, сниже-

ние или повышение функциональной коннективности как между отделами мозга, так и в рамках рабочих сетей покоя, изменение фракционной и количественной анизотропии, а также структурной коннективности (патент РФ № RU2743802 С9 от 05.05.2021 года).

Доказана высокая прогностическая значимость совокупности специальных методик МРТ и глубоких нейросетей с учётом клинико-нейровизуализационных сопоставлений.

Разработаны критерии прогнозирования развития осложнений болезни Паркинсона на развернутой стадии заболевания.

Разработана методика, с помощью которой возможно проведение оценки состояния вещества головного мозга при использовании как совокупности данных трёх специальных методик (функциональной, морфометрической и трактографической МРТ), так и каждой методики в отдельности.

Доказана эффективность методов машинного обучения в выборе как конкретных признаков, характерных для той или иной патологии (в частности, морфометрических), так и комбинации данных признаков.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основе проведенного исследования разработаны принципиально новые методики проведения функциональной МРТ в покое, МР-морфометрии и МР-трактографии у пациентов с неопухолевыми заболеваниями и состояниями головного мозга. Скорректированы параметры получения «сырых» данных специальных методик.

Разработаны и внедрены в клиническую практику методики обработки полученных данных о локализации и выраженности изменений объема серого и белого вещества головного мозга, толщины коры у пациентов с неопухолевыми заболеваниями и состояниями головного мозга.

Определены особенности изменения объемных показателей головного мозга при таких заболеваниях как ДЦП, аддиктивные расстройства, болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма, хроническая бессонница, а также изменения количественных показателей, характеризующих состояние белого вещества головного мозга.

Даны рекомендации по алгоритму применения специальных методик МРТ в комплексном обследовании пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга для оценки состояния в динамике.

Отработаны практические рекомендации по применению алгоритмов машинного обучения и методов постпроцессингового анализа фМРТп, МР-морфометрии и МР-трактографии с целью повышения эффективности ее использования. Применение приложений CONN, FreeSurfer, DSI Studio позволяет оценить прогноз течения некоторых

заболеваний (болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма), оценить терапевтический эффект (у детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии).

Даны рекомендации по использованию специальных методик на МР-томографах с различной силой индукции магнитного поля и различными градиентными системами.

Обоснована социально-экономическая эффективность использования специальных методик МРТ и глубоких нейросетей в комплексном обследовании пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме. Всего проанализировано 430 источников, из них 92 – отечественных, 338 – зарубежных.

На втором этапе были проанализированы МР-морфометрические и МР-трактографические данные, а также данные фМРТ пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга с помощью постпроцессинговой обработки с использованием специализированных программ.

На третьем этапе проводилось сравнение методик, полученных функциональных, морфометрических и трактографических параметров при различных неопухолевых заболеваниях головного мозга с аналогичными параметрами в группе контроля, а также статистическая обработка полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Выполнение комбинированной МРТ с применением специальных методик МР-морфометрии, функциональной и диффузионной МРТ позволяет провести количественную оценку объемных показателей головного мозга, определить количественные характеристики функциональной и структурной связи (коннективности) между всеми отделами головного мозга, и таким образом определять специфические симптомо-комплексы, характерные для определенных неопухолевых заболеваний головного мозга.

2. У больных ДЦП в поздней резидуальной стадии маркерами объективной оценки состояния вещества головного мозга и прогностической оценки исхода лечения являются: снижение коннективности в компонентах рабочей сети покоя головного мозга, соматосенсорной сети, мозжечковой сети, фронтопариетальной коры, и снижение количественной анизотропии в белом веществе головного мозга.

3. Главную роль в формировании клиники у лиц с нарушением засыпания и поддержания сна играют функциональные нарушения межполушарных взаимодействий при отсутствии морфологических изменений (снижение коннективности между средней

затылочной извилиной, задними отделами средней височной извилины, предклиньем и лингвальной извилиной).

4. Ведущими изменениями при нехимических аддикциях являются снижение функциональной коннективности с разобщением работы сетей покоя головного мозга, а при химических аддикциях, наряду с функциональными нарушениями – снижение количественных показателей белого вещества и атрофические изменения вещества головного мозга (преимущественно лобных долей).

5. Атрофические изменения серого вещества в лобной, парагиппокампальной и лингвальной областях, а также количественных показателей в верхнем и нижнем продольном пучках головного мозга, таламофронтальном пути, крючковидном и пояском пучках являются основными в патогенезе развития осложнений болезни Паркинсона.

6. Маркерами дифференцировки синдрома паркинсонизма и болезни Паркинсона являются: снижение объема подкорковых ядер (таламусы и хвостатые ядра), ростральной части правой средней лобной извилины, задних отделов поясной извилины слева, треугольной части правой нижней лобной извилины, и снижение функциональной и структурной коннективности собственной рабочей сети покрывки мозга и мостомозжечковой сети и трактов.

7. Применение предварительно обученной (гибридной) нейросети для обработки данных специальных методик МР-морфометрии, функциональной и диффузионной МРТ у пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга позволяет проводить дифференциальную диагностику (выполнять индивидуальную оценку) и определять характерные для конкретной патологии нейровизуализационные маркеры.

Степень достоверность и апробация диссертационной работы

Степень достоверности полученных результатов в ходе исследования определяется значительным и репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов (412 больных), применением современного программного обеспечения постпроцессингового анализа для обработки МР-морфометрических, МР-трактографических данных, данных фМРТ в покое. Полученные данные подвергались статистическому анализу с применением современных математических методов.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: X Международном конгрессе «Невский радиологический форум-2019» (СПб., 2019); XII Международном конгрессе «Невский радиологический форум-2021» (СПб., 2021); XV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2021» (М., 2021); XIX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (СПб., 2019); XXI Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения»

(СПб., 2021); 11-м междуна-родном конгрессе биомедицинских инженерных систем и технологий BIOSTEC-2018 (Funchal, 2018); 13-м международном конгрессе биомедицинских инженерных систем и технологий BIOSTEC-2020 (2020, онлайн); Конгрессе российского общества рентгенологов и радиологов 2019 (М., 2019).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании Проблемной комиссии по нейрохирургии и неврологии и кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол №1-2022 от 19.01.2022 г.).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 39 работ, в том 25 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства высшего образования и науки РФ. Получен патент «Способ определения универсальных индексов фракционной анизотропии неокортекса лобных и височных долей для ранней диагностики сосудистой деменции» патент РФ № RU2743802 С9; заявл. 29.07.2020 опубл. 05.05.2021. Бюл. №13 М., Патентное ведомство: Россия).

Внедрение результатов работы

Результаты исследования используются в практической работе отделения МРТ, а также внедрены в образовательный процесс на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации, кафедре неврологии и психиатрии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно сформулировал и обосновал актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Лично автором была создана электронная база данных пациентов. Диссертант лично провел комплексное и постпроцессинговое МР-исследование 412 пациентам с неопухолевыми заболеваниями головного мозга.

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

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 330 страницах машинописного текста (из них аналитического текста – 205 страниц), состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 92 отечественных и 338 иностранных источников. Работа содержит 48 таблиц и 25 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных пациентов

В исследование были включены 412 пациентов, разделенных на группы:

- 1 группа – пациенты с ДЦП в поздней резидуальной стадии (42 ребенка);
- 2 группа – пациенты с болезнью Паркинсона (3 и 4 стадии по Хен/Яру) и синдромом паркинсонизма (165 больных);
- 3 группа – пациенты с нарушениями засыпания и поддержания сна – 56 человек;
- 4 группа – пациенты с аддиктивными расстройствами (химические и нехимические аддикции) – 149 человек.

В исследование были включены 227 лиц контрольной группы из числа здоровых добровольцев для каждой из групп пациентов соответственно: 1 группа – 38 человек; 2 группа – 84; 3 группа – 48; 4 группа – 57 пациентов.

Исследование проходило в несколько этапов по следующей схеме для всех групп пациентов:

- a. Сбор анамнеза, клинических и лабораторных данных; изучение данных обследований; выполнение МРТ.
- b. Анализ данных МРТ с использованием специальных программ для статистического анализа больших нейровизуализационных данных.
- c. Сопоставление результатов комплексной МРТ с клинико-неврологическими данными.
- d. Проведение анализа с применением нейросетей для выявления возможных биомаркеров исследуемых заболеваний головного мозга.

Комбинированная МРТ на томографах с силой индукции магнитного поля 1,5Тл и 3,0Тл включала:

- традиционную МРТ;
- диффузионную МРТ;
- функциональную МРТ в состоянии покоя;
- МРТ с импульсной последовательностью MPRAGE (для МР-морфометрии).

Пациенты и лица контрольных групп были включены в исследовании с учётом обязательного выполнения всех отечественных и международных требований к проведению научных исследований (информированное согласие на участие в исследовании, гарантирующее сохранение конфиденциальности данных (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).

Диссертационное исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (выписка № 09112019 из заседания 11-19 от 11.11.2019 г).

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Клиническая характеристика пациентов с детским церебральным параличом

В исследование было включено 42 ребенка с диагнозом ДЦП спастическая диплегия в поздней резидуальной стадии в возрасте от 3 до 16 лет. Средний возраст составил $7 \pm 2,9$ лет.

Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и двигательной активности с учетом классификации GMFCS (до курса лечения).

С целью изучения степени изменения мышечного тонуса при применении транслингвальной нейростимуляции (ТЛНС) в комбинации с методами физической реабилитации у детей с церебральным параличом, как по непосредственным, так и по отдаленным результатам, применяли шкалу Ашвотра. Уровень спастичности определялся числом от 1 (легкая) до 5 (очень сильная). Спастичность верхних (ASHH) и нижних (ASHL) конечностей оценивалась отдельно. Для оценки мышц конечностей осуществлялись пассивные движения в суставе со средним темпом и определением рабочего сопротивления.

Для оценки уровня развития моторных навыков применяли шкалу FMS (функциональная моторная шкала). Уровень имел числовую характеристику: от 6 (легкая недостаточность) до 1 (выраженный дефицит). Оценку проводили в трех разных вариантах – при свободном поведении и передвижении на небольших расстояниях, до 5 метров (FMS5); на расстоянии до 50 метров (например, в школе, FMS 50), и до 500 метров (на улице, FMS 500)

Для оценки функции сохранения равновесия применялась шкала Berg Balance Scale в положении сидя, стоя, с вращением головы и туловища, стоя с открытыми и закрытыми глазами, с наклонами вперед и удержанием баланса. Также оценивалась способность пациента передвигаться самостоятельно (без поддержки и дополнительной опоры). Оценка производилась по 14 параметрам, уровень контроля равновесия определяется числом от 1 (отсутствие) до 56 (максимум). Основная группа характеризовалась изменением индекса Берга от 18.5 ± 2.9 до 24.9 ± 3.9 . Контрольная группа характеризовалась изменением индекса Берга от 10.9 ± 1.3 до 13.9 ± 1.7 .

Электроэнцефалографию выполняли для контроля и/или исключения эпилептиформной и пароксизмальной активности.

Для оценки координации применялась шкала Берга. Оценка производилась по 14 параметрам, уровень контроля равновесия определялся от 1 (полное отсутствие) до 56 (максимум).

Клиническая характеристика пациентов с аддиктивными расстройствами

Исследуемые пациенты находились в ремиссии и проходили стационарное лечение в «Городской наркологической больнице» в течение минимум 6 месяцев, предшествующих дате включения в исследование. Пациенты были распределены на основные группы по принципу формы аддиктивного расстройства (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по группам по форме аддикции

Группа	Количество (n=149)	Муж. Абс.	Жен. Абс.	Средний возраст
Химическая зависимость (F11, F19, F12, F14, F15)	95	64	31	32,5±5,2 (от 18 до 44 лет)
Игровое расстройство	54	40	14	24,1 ± 4,31 (от 18 до 29 лет)

Примечание: * F11 – психические и поведенческие расстройства вследствие употребления опиатов; F12 – психические и поведенческие расстройства вследствие употребления каннабиноидов; F14 – психические и поведенческие расстройства вследствие употребления кокаина; F15 – психические и поведенческие расстройства вследствие употребления других стимуляторов, включая кофеин; F19 – психические и поведенческие расстройства вследствие сочетанного употребления наркотиков и употребления других ПАВ

Для пациентов группы химической аддикции влияние психоактивных веществ (ПАВ) на развитие неврологических нарушений было определено в зависимости от суточной дозы и длительности наркотизации. Однако, дозировки веществ варьировали в достаточно широких пределах, и зависели как от индивидуальных особенностей потребителя, так и от окружающей обстановки в процессе наркотизации. Поскольку отравление продуктами этанола является дополнительным нейротоксическим фактором, факт злоупотребления алкоголем также учитывался.

Неврологическое обследование пациентов выполняли по стандартной методике.

Основная часть наркопотребителей жаловались на различные когнитивные нарушения, включая ухудшение памяти и внимания. Более чем у половины было зафиксировано расстройство сна, которая проявлялось бессонницей, нарушениями засыпания и кошмарными сновидениями. Кроме этого, к основным жалобам относились головная боль, повышенная утомляемость, и головокружение.

Следует отметить, что головокружение (38,9%) носило несистемный характер и не сопровождалось тошнотой, рвотой, расстройством слуха и другими характерными симптомами поражения вестибулярного аппарата. Расстройства чувствительности в основном были представлены парестезиями в конечностях, онемением пальцев кистей и стоп, пониженной толерантностью к воздействию холодом, выражавшейся значительным усилением онемения конечностей. У всех наркозависимых были выявлены симптомы невротоподобных состояний, входящие в структуру астенического синдрома и синдрома вегетативной дисфункции. Наиболее выраженные жалобы предъявляли потребители опиоидов и инъекционных амфетаминов. При любой форме зависимости имело место ухудшение памяти, остальные ощущения носили субъективный характер.

Отбор исследуемых в группу лиц с игровой аддикцией осуществляли из студентов одного из ВУЗов Санкт-Петербург, посредством онлайн анкетирования.

Предварительный диагноз игрового расстройства был поставлен согласно критериям ВОЗ (МКБ-11) и результатам тестирования, предложенного международной научной группой по изучению игрового расстройства (Pontes M., et al., 2015).

Все исследуемые прошли неврологический осмотр по стандартной методике, а также были проконсультированы психиатром и психологом. В группу были включены лица, для которых общее время, проведенное в игре, составляло не менее 30 часов в неделю. Кроме времени, проводимом в игре, учитывался жанр игры и тип игры (онлайн или оффлайн).

В исследование было включено 40 мужчин и 14 женщин, удовлетворяющих критериям игрового расстройства. Средний возраст составил $24,1 \pm 4,31$ лет. Испытуемые играли в компьютерные игры, как с использованием, так и без использования сети Интернет. У исследуемых лиц данной подгруппы каких-либо неврологических нарушений или невротического, или психотического расстройства выявлено не было. Однако, у них были зафиксированы более высокие показатели тревожности и агрессивности, особенно по показателям косвенной агрессии и раздражительности, в сравнении с группой контроля.

В состав контрольной группы для проведения статистического анализа вошли 83 человек соответствующего пола и возраста без анамнеза химической или поведенческой зависимости.

Клиническая характеристика пациентов с нарушениями засыпания и поддержания сна (бессонница)

В исследовании были включены лица, обратившиеся в консультативно-диагностическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с жалобами на нарушения сна. Не включали пациентов со значимой острой и хронической сопутствующей патологией, онкологическими заболеваниями, а также пациентов, принимающих препа-

раты, влияющие на сон. Критериями включения в группу хронического нарушения засыпания и поддержание сна были: жалобы на нарушение засыпания, поддержание сна, ранние пробуждения 3 и более раз в неделю на протяжении 3 и более месяцев.

Субъективную оценку основных показателей сна проводили по Питтсбургскому опроснику. Была определена средняя продолжительность сна, средняя длительность засыпания, частота жалоб на трудности засыпания в течение более чем 30 минут, ночные и ранние утренние пробуждения. Дневную сонливость оценивали по Эпфортской шкале сонливости. Для исключения выраженных сочетанных нарушений сна проводили полисомнографическое исследование (ПСГ) в течение одной ночи с оценкой основных характеристик сна по правилам AASM 2.5.

В контрольную группу включались лица без жалоб на нарушение засыпания, поддержание сна.

Клиническая характеристика пациентов с болезнью Паркинсона и синдромом паркинсонизма

В исследование были включены пациенты с диагнозами: болезнь Паркинсона (66), мультисистемная атрофия (варианты оливопонтocereбеллярной атрофии и стриатонигральной дегенерации) (44), прогрессирующий надъядерный паралич (26) и сосудистый паркинсонизм (29 больных).

По количеству было больше лиц мужского пола во всех подгруппах, за исключением сосудистого паркинсонизма, в котором преобладали женщины (55%).

Отчетливо меньший возраст был отмечен в группе с прогрессирующим надъядерным параличом ($56,7 \pm 6,04$ лет), максимальный средний возраст – в группе сосудистого паркинсонизма ($71,3 \pm 9,87$ лет). В остальных группах средний возраст существенно не отличался.

Наименьшая продолжительность заболевания отмечалась в группе прогрессирующего надъядерного паралича ($3,3 \pm 2,9$ лет), максимальная – в группе идиопатической болезни Паркинсона ($17,6 \pm 11,6$ лет).

Пациенты с 3 стадией болезни Паркинсона по Хен/Яру не имели таких осложнений как: деменция, нарушение ходьбы высшего уровня, депрессия и дневная сонливость. У больных с 4 стадией болезни Паркинсона по Хен/Яру в основе клинической картины были гипокинезия плюс ригидность и тремор покоя. Также отмечалась постуральная неустойчивость, нарушения ходьбы высшего уровня, вегетативные нарушения (запоры и др.), снижение обоняния, нарушения сна (бессонница, дневная сонливость и так далее), когнитивные нарушения, вплоть до деменции, нарушения зрительно-пространственного восприятия, депрессия.

Общее состояние когнитивных функций и различные когнитивные функции в отдельности оценивали по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), и батареи исследования лобной дисфункции» (Frontal assessment battery – FAB). С помощью шкалы оценки ходьбы и равновесия (Gait and Balance scale – GABS) как эпизодические, так и постоянные нарушения ходьбы. В большинстве нарушения ходьбы высшего уровня были представлены стартовыми застываниями, которые регистрировались у 43 пациентов (81,1%), на втором месте находились застывания при поворотах и при прохождении через узкий проход.

Для оценки нарушений сна нами использовалась шкалы дневной сонливости Эпворса (Epworth Sleepiness Scale – ESS). Повышенная дневная сонливость у пациентов в исследуемой группе не имела лекарственной природы.

МЕТОДИКИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

Всем пациентам была выполнена структурная МРТ с получением T1 и T2 взвешенных изображений (ВИ) и FLAIR (Fluid attenuated inversion-recovery – инверсия восстановления с подавлением сигнала от «свободной» жидкости) для исключения патологических образований и изменений интенсивности МР-сигнала от вещества головного мозга. Применялась импульсная последовательность T1-MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquired Gradient Echoes - градиентное эхо с подготовкой магнетизации и быстрым сбором данных) для совмещения изображений фМРТ с анатомическими структурами головного мозга. Основная особенность этой импульсной последовательности – её высокое пространственное разрешение с изотропным вокселем (0,8 мм³).

Методика функциональной МРТ в покое

Функциональная МРТ в покое (фМРТ) – методика, основанная на регистрации изменений BOLD-сигнала (Blood Oxygen Level Dependent) от вокселей при исследовании головного мозга пациента без предъявления внешних стимулов.

Пациентам давалась инструкция лежать с открытыми глазами, не спать, не фиксировать взор. ФМРТп выполнялась через 9 минут после начала сканирования (после стандартных импульсных последовательностей), чтобы пациент адаптировался к условиям в томографе, и влияние окружающих факторов было сведено к минимуму. В любом случае, сканирование в МР-томографе оказывало влияние на зрительную и слуховую рабочие сети головного мозга. Однако ввиду того, что условия, в которые помещались пациенты для выполнения им МРТ были одинаковыми для всех, при постпроцессинге и статистической обработке данных фМРТп этот эффект был практически полностью нивелирован.

При исследовании голова пациента фиксировалась специальными наушниками таким образом, чтобы снизить амплитуду произвольных движений головой (особенно у

пациентов с болезнью Паркинсона). Дополнительно оператором контролировалось качество получаемых сырых данных на предмет двигательных артефактов. Если таковые выявлялись в ходе сканирования, протокол фМРТп переделывали.

Методика диффузионной МРТ

Диффузионно тензорная визуализация (ДТВ, ДТИ) – методика, которая позволяет оценить состояние проводящих путей, а также, при постпроцессинговой обработке, и связях между этими структурами. Наиболее важными количественными параметрами, которые позволяет получить ДТИ являются коэффициент фракционной анизотропии (КФА), измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) и средняя диффузивность (СД).

Методика детерминистической трактографии является более совершенной, чем методика вероятностной трактографии, поскольку КА менее чувствительна к эффекту частичного объема и является хорошим показателем для определения длины трактов. Трактография с помощью КА позволяет получить на выходе данные большей точности. Кроме этого, точки окончания трактов, реконструированных с помощью методики КА чётко согласуются с анатомическими структурами, визуализируемыми с помощью T1-MPRAGE. Таким образом, данная методика является лучшей для построения карт коннектома головного мозга для определения межзональных и межкорковых связей.

Методика МР-морфометрии

Импульсная последовательность 3D MPRAGE T1- градиентного эхо использовалась для получения структурных данных. Параметры этой последовательности позволяют получить изображения с высоким пространственным разрешением и контраст между серым и белым веществом головного мозга, достаточный для качественной сегментации с использованием специальных программных средств, то есть, эта импульсная последовательность являлась основной для морфометрического анализа.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ

Метод обработки данных и статистического анализа с использованием программного пакета «CONN» (SPM)

Для извлечения необходимой информации из данных фМРТп проводилась обработка с применением специализированного программного обеспечения. Предварительная обработка (препроцессинг), основная обработка (постпроцессинг) и оценка (в т.ч. статистическая) результатов нейровизуализационных исследований фМРТ в покое осуществлялись с помощью программного пакета CONN v.19 (Functional connectivity toolbox, <https://web.conn-toolbox.org/>).

CONN работает в программной среде «Matlab» и используется для расчета, отображения и анализа функциональных связей (коннектома).

Метод анализа на основе теории графов (Graph measures, ROI-level)

Все измерения с применением теории графов (с выбором зон интереса) основаны на определяемых пользователем ненаправленных графах с узлами (зонами интереса) и ребрами (надпороговыми соединениями/связями). Для каждого объекта матрица смежности графа «А» вычисляется путем установления порога связанной матрицы корреляции между зонами интереса (ROI-ROI correlation – RRC) на абсолютный (например, $z > 0,5$) или относительный (10% макс.) порог. Затем из результирующих графов можно вычислить ряд показателей, обращаясь к топологическим свойствам каждой области интереса в графе, а также всей сети областей интереса.

Метод анализа рабочих сетей (на уровне вокселей)

Данный метод включает метрики, которые обращаются к заранее заданным свойствам, и оценивает, как эти свойства выражаются в каждом отдельном субъекте (внутренняя связность (IC), глобальная корреляция (GCOR) и локальная корреляция (LCOR), и метрики на основе данных, которые сначала характеризуются групповыми свойствами, а затем определяют, как эти свойства выражаются в каждом отдельном субъекте (анализ независимых компонент (групповой, independent component analysis – ICA), анализ основных компонент (групповой-PCA) и многомерный анализ шаблонов.

Для статистической оценки функциональной коннективности (групповой анализ) в CONN применяется общая линейная модель (general linear model, GLM). Это позволяет получить единую статистическую параметрическую карту, с одним значением Т или F для каждого вокселя на этой карте, характеризующим интересующий эффект в каждой области головного мозга. Чтобы делать выводы о свойствах коннективности в различных областях головного мозга, был разработан ряд методов, которые точно определяют, как выявляются эти области (кластеры) и как выбрать правильный статистический метод для каждой области. Применяются три метода с контролем порога групповой вероятности ошибки первого рода на уровне отдельных кластеров:

1. Параметрическая статистика, основанная на теории случайных полей.
2. Непараметрическая статистика, основанная на анализе перестановок и рандомизации.
3. Непараметрическая статистика, основанная на пороговом расширении свободного кластера.

Для группового анализа использовалась непараметрическая статистика со стандартными настройками для кластерного анализа. Для определения пространственных параметрических карт на основе вокселей с контролем порога групповой вероятности ошибки первого рода, этот метод позволял использовать анализ с рандомизацией/ переста-

новками и комбинацией нескорректированного порогового значения $p < 0,01$ для первоначального определения представляющих интерес кластеров и скорректированного на ожидаемую долю ложных отклонений (FDR) порога $p < 0,05$ для выбора среди значимых результирующих кластеров (кластеры с большей «массой», чем ожидалось бы при нулевой гипотезе).

Основным преимуществом этого подхода по сравнению с альтернативными, такими как теория случайных полей, является то, что он позволяет получать статистически значимые результаты при любом определяемом пользователем пороговом значении, например – $p < 0,01$, в то время как теория случайного поля предполагает применение порогового значения $p < 0,001$. Это позволяет применять данный метод анализа для работы с небольшими выборками и исследованиями, где ожидаемые эффекты могут быть слишком слабыми, чтобы «преодолеть» пороговые значения $p < 0,001$ для карт на основе вокселей (кластера).

В свою очередь, выводы для карт на основе вокселей (кластера), основанные на выборе зон интереса с рандомизацией / перестановкой, используют подход, известный как пространственная парная кластеризация (Zalesky A. et al., 2012). Он берет за основу всю матрицу T- или F-статистики по областям интереса в головном мозге (ROI-to-ROI), полученной с использованием общей линейной модели, формирующей двухмерную статистическую параметрическую карту. Области интереса в этой матрице сортируются пользователем вручную (например, с помощью электронного атласа) или автоматически с использованием процедуры иерархической кластеризации (оптимальное упорядочение для иерархической кластеризации, Бар-Джозеф и др., 2001) на основе анатомической близости заданной области интереса или функциональном сходстве. Затем для этой статистической параметрической карты устанавливается пороговое значение с использованием заданного порогового значения (например, $T > 3$ или $p < 0,001$). Результирующие надпороговые области определяют серию неперекрывающихся кластеров (группы соседних функциональных связей с использованием критерия «8-связности» на симметричной надпороговой матрицы). Затем каждый кластер характеризуется своей «массой» (сумма статистики F- или T-квадрата по всем связям в каждом кластере), и эти значения сравниваются с распределением ожидаемых значений массы кластера согласно нулевой гипотезе, которая устанавливается с использованием нескольких (1000 или более) итераций рандомизации / перестановки исходных данных.

Метод обработки данных и статистического анализа с использованием программного пакета «FreeSurfer»

Процесс обработки структурных данных в программе «FreeSurfer» полностью автоматизирован, состоит из нескольких этапов, позволяет осуществлять визуальный контроль качества и корректировку всего процесса на любом этапе.

Метод обработки данных и статистического анализа с использованием программного пакета «DSI Studio»

Анализ данных диффузионной МРТ включал оценку фракционной анизотропии и средней диффузивности, также реконструкцию проводящих путей и карт коннективности головного мозга. Использовали программное обеспечение «DSI Studio» – это программа для обработки данных диффузионно-тензорной МРТ, позволяющая картировать связи головного мозга. Она содержит несколько методов обработки данных: картирование диффузионную тензорных изображений (DTI), обобщенную визуализацию q-выборки (GQI), диффеоморфическую реконструкцию q-пространства (QSDR), диффузионную МРТ-коннектометрию и обобщенное детерминированное отслеживание трактов.

Методы машинного обучения

По результатам анализа данных каждой из специальных методик с применением программного обеспечения получали 16 рабочих сетей покоя, включая их полушарные компоненты (в сумме – 46) для фМРТп, и по 152 области головного мозга (сегментированных по атласу MNI) для трактометрии и морфометрии, которые имели набор соответствующих количественных показателей для каждого исследуемого.

Поскольку анализ функциональной коннективности (ФК) в состоянии покоя является эффективным методом оценки спонтанной функциональной активности головного мозга и измерения временной корреляции между локально-разделенными нейрофизиологическими событиями, были использованы предварительно обработанные изображения фМРТп. Они были сегментированы на 112 зон интереса в соответствии с электронным атласом, встроенным в «CONN» («Harvard-Oxford»). Затем были получены средние временные ряды для каждой зоны интереса. Был выполнен корреляционный анализ Пирсона для каждой пары временных рядов зон интереса (т.е. $112 \times 111 / 2 = 6216$ пар). Затем данные 6216 коэффициентов корреляции были преобразованы для стандартной оценки (z-оценка) с помощью преобразования Фишера и сохранены в качестве показателей (характеристик) ФК. Из предварительно обработанных изображений структурной и диффузионно-тензорной МРТ были извлечены соответственно объемные показатели и показатели структурной коннективности этих же 112 зон интереса, также используя «Harvard-Oxford» атлас для генерации масок.

Главной задачей данного этапа исследования было определить наиболее значимые переменные для дифференцировки той или иной патологии. В общей сложности в сумме было получено ± 6600 функций, что сильно превышало объем выборки. Поэтому было необходимо уменьшить количество функций для повышения точности для дальнейшей классификации на этапе построения модели машинного обучения (Wang A., et al., 2019).

Для этого сперва рассчитывали критерий Манна-Уитни (непараметрическая альтернатива t-критерию) для каждого признака между пациентами и группами контроля и сохраняли переменные с P-значением более 0,1. Поскольку U-критерий Манна-Уитни не требует нормального распределения данных, эта процедура была принята в качестве первого шага для фильтрации признаков. Поэтому всякий раз, когда абсолютное значение парной корреляции между двумя характеристиками было больше 0,5, элемент с большей средней абсолютной корреляцией исключался. С целью снижения нагрузки на обучение модели, связанной с высокой размерностью, была использована регрессия Лассо (Lasso - Least Absolute Shrinkage and Selection Operator), которая исключает переменные с нулевым значением коэффициента. Использовали 10-кратную перекрестную проверку, чтобы получить оптимальный параметр штрафа для Лассо, и сохраняли характеристики с ненулевыми коэффициентами регрессии. Для классификации по выбранным признакам были использованы методы SVM (Support Vector Machine – метод опорных векторов) и Random forest (метод «случайного леса»). Параметры настройки для обоих методов были выбраны с помощью 10-кратной перекрестной проверки с использованием функции «trainControl» с параметром метода «repeatcv» и функции «train» с параметром метода, указанным как «cforest» или «svmLinear2» для Random forest и SVM соответственно. Производительность этих двух разных методов машинного обучения в обучающей и тестовой выборках была сравнена и визуализирована на предмет оценки различных метрик, включая точность, частоту истинных положительных результатов, частоту ложных срабатываний, ROC-кривую и площадь под кривой (AUC). Блок-схема этой процедуры представлена на рисунке 1.

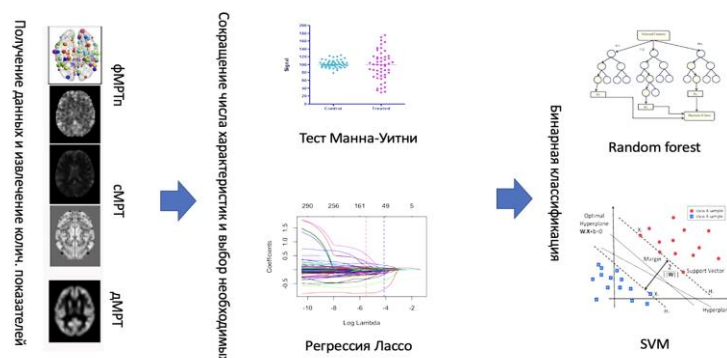


Рисунок 1 – Дизайн исследования с применением машинного обучения

После расчета критерия Манна-Уитни, количество функций (± 6600), содержащих различные характеристики морфометрии, трактометрии и фМРТп сократилось до ± 993 , а затем после процедуры исключения переменных с абсолютными корреляциями более 0,5 – до ± 364 . И затем, используя регрессию Лассо, сократили их количество до ± 50 в качестве итогового набора данных, использованного в дальнейшем для классификации.

Для обработки данных с применением алгоритмов машинного обучения была выбрана группа пациентов с болезнью Паркинсона и синдромом паркинсонизма, поскольку наличие результатов клинико-неврологического обследования, включающих объективную оценку с применением методик тестирования, а также относительно изученные механизмы патогенеза и их связь с изменениями в определенных отделах головного мозга, позволяют с одной стороны – получить дифференциально-диагностические данные, с другой – проконтролировать процесс обучения, классификации и провести аналитическую оценку полученных результатов. Классификация производилась поэтапно, включая последовательно данные сначала одной методики (MP-морфометрия, классификация с применением SVM), затем двух (MP-морфометрия+трактометрия, классификация с применением SVM) и затем трёх (MP-морфометрия+трактометрия+фМРТп, классификация с применением SVM и «random forest») для оценки влияния количества функций (коэффициентов) на производительность алгоритма.

Была проведена бинарная классификация – парное сравнение каждой из подгрупп: БПЗ-ПНП, БПЗ-СП, БПЗ-МСА-СН, ПНП-СП, ПНП-МСА-СН, ПНП-МСА-ОПЦА. Были построены ROC-кривые и рассчитаны точность, площадь под кривой (AUC), чувствительность и специфичность для оценки характеристик алгоритмов. Точность определяли, как среднюю чувствительность и специфичность в каждой группе. Она позволяла избежать переоценки эффективности классификации из-за разницы в выборках по количеству пациентов. Были рассчитаны весовые коэффициенты объема структур головного мозга и показателей DTI каждой области мозга после проведения нормализации. Диапазон весовых коэффициентов был конвертирован в абсолютную величину и установлен в пределах от -1 до +1, с целью подчеркнуть относительную важность каждого признака: чем выше абсолютное значение, тем больше вклад данного признака. Все признаки были стандартизированы – это позволило выполнить данную процедуру. При высоком положительном значении коэффициента алгоритм «отдавал предпочтение» первой группе, при отрицательном – второй группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

По данным нативной МРТ у всех пациентов дифференцировка белого и серого вещества головного мозга была сохранена. Перивентрикулярно в белом веществе головного мозга у 50% пациентов отмечались очаги, гиперинтенсивные на T2-ВИ и TIRM, изоинтенсивные на T1-ВИ с нечёткими неровными контурами, размерами до 3 мм – признаки глиозных изменений. При этом задние рога боковых желудочков у всех пациентов были минимально-умеренно расширены. По данным анализа фМРТп с использованием метода оценки коннективности на основе SBC и RRC, у пациентов с ДЦП в сравнении с группой контроля были выявлены изменения коннективности, среди которых можно выделить статистически значимое снижение функциональной коннективности в 4 рабочих сетях: рабочей сети покоя головного мозга, лобно-теменной сети, сети выявления значимости и соматосенсорной сети. У пациентов с ДЦП в сравнении с контрольной группой преимущественное снижение активации имеет место между компонентами сети выявления значимости, соматосенсорной коры, лобно-теменной сети и, в меньшей степени, рабочей сети покоя головного мозга. При этом, в РСП конективность между некоторыми её компонентами (префронтальной корой с одной стороны и предклиньем и задними отделами поясной извилины – с другой) была повышена. Наиболее крупные по объёму выявленные компоненты снижения функциональной коннективности принадлежали сетям выявления значимости, лобно-теменной и соматосенсорной. То есть, различия в функционировании рабочей сети покоя головного мозга между пациентами с ДЦП и группой контроля преимущественно характеризовались снижением коннективности в моторной коре.

При сравнении группы пациентов до и после проведения курса с ТЛНС, были установлены повышение и снижение коннективности ряда функциональных связей. Интерес представляют функциональные связи между супрамаргинальной извилиной, корой и червем мозжечка (9 зона) (Таблица 1).

Таблица 1 – Основные зоны изменения функциональной коннективности при сравнении группы пациентов с ТЛНС до и после курса лечения

Коннективность	Т	р-значение
1	2	3
Постцентральная извилина (правая) – лингвальная рабочая сеть	1,89	0,006153
Червь мозжечка – передние отделы правой супрамаргинальной извилины	2,85	0,007331
Передние отделы правой супрамаргинальной извилины – червь мозжечка	2,85	0,007512
Задние отделы правой супрамаргинальной извилины – червь мозжечка	2,73	0,008330

Продолжение таблицы 1

1	2	3
Червь мозжечка – задние отделы правой супрамаргинальной извилины	2,79	0,008572
Постцентральная извилина (правая) – мозжечковая рабочая сеть	1,94	0,009574
Левая супрамаргинальная извилина – кора левого полушария мозжечка	2,29	0,013412
Постцентральная извилина (левая) – лингвальная рабочая сеть	2,67	0,014866
Постцентральная извилина (левая) – мозжечковая рабочая сеть	2,37	0,028533

Как видно из таблицы 1, усиление функциональной коннективности имеет место между супрамаргинальной извилиной и червем, корой левого полушария мозжечка. Таким образом, изменения функциональной коннективности у детей, прошедших реабилитацию с курсом ТЛНС были более выраженные между корковыми и подкорковыми структурами, которые принимают участие в моторной соматосенсорной интеграции.

Следует отметить тот факт, что при сравнении пациентов с ДЦП и контрольной группы, также имело место увеличение количества функциональных связей с повышенной коннективностью и незначительное снижение таковых с пониженной коннективностью, то есть – речь идет о перестройке функционального коннектома в целом. При проведении диффузионной МРТ у пациентов с ДЦП и группы контроля было выявлено статистически значимое снижение коэффициента фракционной анизотропии в проводящих путях головного мозга. У детей с ДЦП имеет место снижение коэффициента фракционной анизотропии в проводящих путях белого вещества головного мозга, что свидетельствует о нарушении процессов миелинизации и скорости проведения нервных импульсов по их аксонам. При выполнении коннектометрического анализа трактов между 1 и 3 точками в основной группе было выявлено повышение фракционной анизотропии более чем на 20% в передней спайке (47% от общего количества волокон), правом нижнем лобно-затылочном пучке (13%), левой поясной извилине (10%) волокон, правой зрительной лучистости (6,7%) волокон, мозолистом теле (6%), правой поясной извилине (1,3%).

При выполнении коннектометрического анализа трактов между 1 и 3 точками в группе сравнения статистически значимого повышения фракционной анизотропии (более чем на 20 %) не выявлено.

Таким образом, при применении методик комплексной МРТ, были выявлены достоверные отличия как структурных, так и функциональных изменений головного мозга у детей с ДЦП в сравнении со здоровыми детьми, а также их отчетливые изменения на фоне проводимой реабилитации с применением ТЛНС.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АДДИКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

По данным нативной МРТ видимых патологических изменений интенсивности МР-сигнала в веществе головного мозга ни у одного пациента как в подгруппе с химической, так и в подгруппе с нехимической аддикциями выявлено не было. У 15 пациентов были отмечены незначительные расширения периваскулярных пространств на уровне базальных ядер, которые не вносили никакого вклада в клиническую картину заболевания.

По данным анализа фМРТп с использованием метода оценки коннективности на основе SBC и RRC, а также теории графов, у пациентов с химической аддикцией в сравнении с группой контроля были выявлены статистически значимые изменения функциональной коннективности в 5 рабочих сетях головного мозга: мозжечковой, лимбической, рабочей сети покоя, сенсомоторной сети, рабочей сети внимания (Таблица 2, 3).

Таблица 2 – Области сниженной активации рабочих сетей покоя у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$)

Рабочая сеть	Области коры	Размер (воксель)	p-значение
Рабочая сеть покоя	Медиальная префронтальная кора Субкаллозальная кора Правая и левая параингулярная извилины Передняя поясная кора Правая передняя префронтальная кора	1501	0,0001
Мозжечковая рабочая сеть	Правая парагиппокампальная извилина Правый гиппокамп Кора правого полушария мозжечка	251	0,0001
Лимбическая рабочая сеть	Левый гиппокамп Передний отдел левой парагиппокампальной извилины Левое миндалевидное тело	161	0,0012
Сенсомоторная рабочая сеть	Задний отдел левой поясной извилины Предклинье	143	0,0021

Таблица 3 – Области повышенной активации в рабочих сетях у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$)

Рабочая сеть	Области коры	Размер (воксель)	p-значение
Рабочая сеть покоя	Предклинье Клин Правая и левая надшпорная кора	140	0,0022
Сенсомоторная рабочая сеть	Левая медиальная затылочная извилина Предклинье Задний отдел поясной коры	118	0,0043
Рабочая сеть покоя	Левая передняя префронтальная кора	114	0,0048

У пациентов с игровой зависимостью, в сравнении с группой контроля, были выявлены изменения коннективности компонент рабочей сети внимания (усиление коннективности; Таблица 4, Рисунок 2).

Таблица 4 – Области повышенной активации в рабочей сети внимания у пациентов с игровой аддикцией в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$)

Рабочая сеть	Области коры	Размер (воксель)	p-значение
Рабочая сеть внимания	Правая веретенообразная извилина Нижние отделы правой латеральной затылочной коры Височно-затылочная часть правой нижней височной извилины	711	0,0002
Мозжечковая рабочая сеть	Кора обоих полушарий мозжечка (3-5, 9, 12 зоны) Червь мозжечка Хвостатое ядро Субкаллезная кора	1764	0,0003

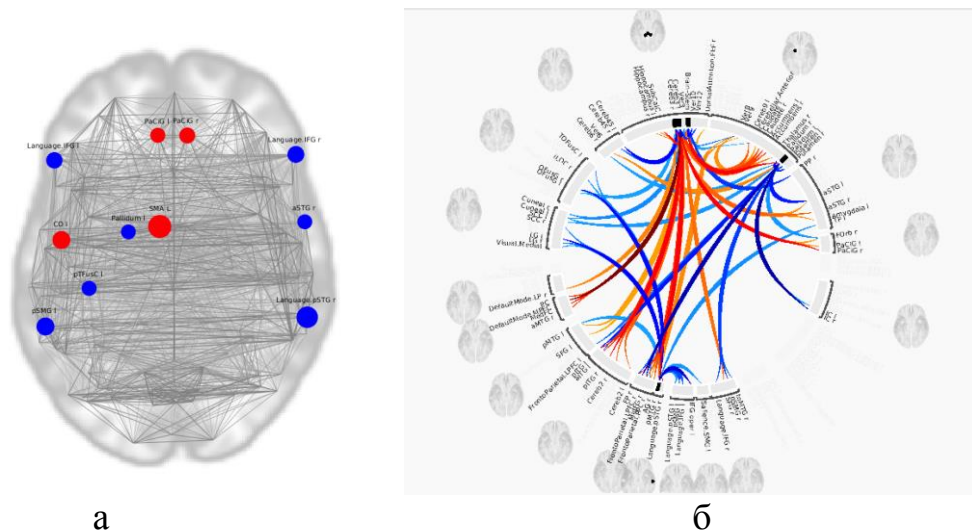


Рисунок 2 – Иллюстрация изменений коннективности некоторых элементов рабочих сетей головного мозга пациентов с химическими аддикциями в сравнении с группой контроля (а – метод, основанный на теории графов; б – метод, основанный на выборе зоны интереса; синим цветом картировано снижение «глобальной» коннективности, красным – повышение)

При применении МР-морфометрии выявлено, что снижение объема серого вещества происходит преимущественно за счет снижения объема коры. Установлено снижение объема коры правого и левого полушарий головного мозга и мозжечка, а значимых объемных изменений подкорковых структур выявлено не было.

У лиц с игровой аддикцией было выявлено увеличение общего объема серого вещества за счет коры и подкорковых структур. Объем коры был увеличен за счет полушарий мозга и мозжечка. Также было выявлено двухстороннее увеличение таламуса, гиппокампа, и базальных ядер (миндалевидное тело, скорлупа, прилежащее ядро).

При выполнении МР-морфометрии с определением показателей толщины коры головного мозга, было установлено их снижение в обоих полушариях. Также было установлено увеличение толщины коры билатерально правой и левой верхних лобных извилин. В правом полушарии участки снижения толщины коры локализовались в лобной, теменной, височной и затылочной долях.

Основной вклад в развитие атрофических процессов головного мозга у пациентов с химическими зависимостями вносит снижение толщины коры головного мозга преимущественно в затылочных отделах.

У пациентов с игровой аддикцией были выявлены зоны как увеличения, так и снижения толщины коры в обоих полушариях головного мозга. По данным диффузионно-тензорной визуализации установлено изменение коннективности у пациентов с химической зависимостью в сравнении с группой здоровых добровольцев ($p < 0,05$ с поправкой Бонферрони). Выявленные изменения затрагивали 17 зон коры головного мозга, такие как: левую верхнюю лобную извилину, левую островковую долю, левую переднюю поясную кору, левую среднюю лобную извилину, левую нижнюю лобную извилину, прямую извилину (билатерально), пердклинье справа, дополнительную моторную зону (билатерально) и левую среднюю височную извилину. Оценка коннективности с помощью методики на основе теории графов показала снижение количества связей у пациентов с химической зависимостью. Круговая диаграмма коннективности представлена на рисунке 3 (межгрупповое сравнение: пациенты с химической аддикцией и контрольная группа).

У лиц с игровым расстройством статистически значимых различий коннективности с группой контроля по данным диффузионно-тензорной визуализации выявлено не было.

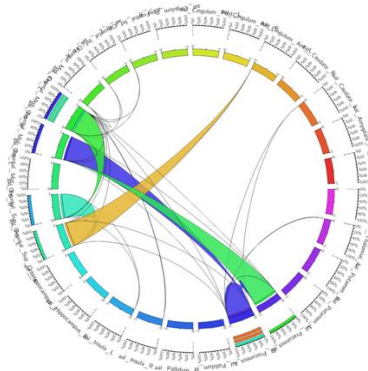


Рисунок 3 – Карта коннективности головного мозга при групповом анализе по данным диффузионно-тензорной визуализации у пациентов с химической аддикцией

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ ЗАСЫПАНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ СНА

При выполнении межгруппового статистического анализа функциональной коннективности и сравнении пациентов с хроническим нарушением засыпания и поддержания сна и группы контроля, выявлено значительное снижение функциональной коннективности между левым миндалевидным телом и передними отделами посяной извилины билатерально ($p \text{ corr} < 0,02$). Также установлены: снижение межполушарной коннективности звена средняя затылочная извилина/задние отделы средней височной извилины справа и слева и клин/предклинье слева ($p \text{ corr} < 0.01$). Также была значительно снижена коннективность между звеном средняя затылочная извилина/задние отделы средней височной извилины слева и правым полушарием мозжечка, лингвальной извилиной слева и коннективность между звеном средняя затылочная извилина/ задние отделы средней височной извилины слева и левой нижней теменной долькой ($p \text{ corr} < 0.01$) (Рисунок 4).

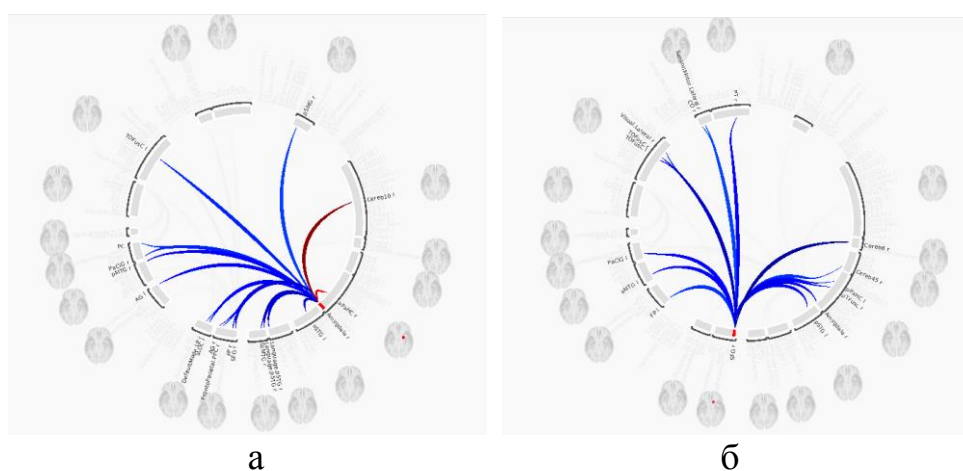


Рисунок 4 – Иллюстрация изменений коннективности некоторых элементов рабочих сетей головного мозга пациентов с нарушением засыпания и поддержания сна в сравнении с группой контроля (коннектограмма; синим цветом картировано снижение «глобальной» коннективности, красным – повышение)

Следует отметить, что лицам с хронической инсомнией и лицам контрольной группы исследование выполнялось 2 раза – в утреннее время (через 0,5-1,5 часа после пробуждения) и в вечернее время (за 1,5-3,0 часа до планируемого времени отхода ко сну). Выше представлены результаты сравнения данных, полученных в вечернее время. При сравнении функциональной коннективности пациентов в утреннее и вечернее время установлено статистически значимое снижение функциональных связей между левым таламусом, левой сенсомоторной зоной, фузиформной корой, левой орбитофронтальной корой. Также было выявлено повышение функциональной коннективности таламусов с компонентами мозжечковой рабочей сети (2 зона).

При сравнении данных МР-морфометрии пациентов с хроническим нарушением засыпания и поддержание сна и группы контроля, статистически значимых данных за наличие изменений объемных показателей вещества головного мозга получено не было.

При диффузионной МРТ по сравнению с контрольной группой, у пациентов с бессонницей было снижено количество структурных связей в белом веществе головного мозга, включающих 34 зоны и 39 связей между ними соответственно ($p < 0,014$). Данные рабочей сети были в значительной степени в левом полушарии и преимущественно затрагивали лобно-подкорковые связи. Зонами с более выраженными изменениями коннективности с другими структурами были левая островковая доля, левая медиальная верхняя лобная извилина, левая средняя лобная извилина, левая нижняя височная извилина, левая хвостатое ядро и левая скорлупа. Повышения коннективности в группе с бессонницей выявлено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И СИНДРОМОМ ПАРКИНСОНИЗМА

По данным нативной МРТ у 65% пациентов определялись очаги глиальных изменений в белом веществе головного мозга, от единичных до множественных, в т.ч. перивентрикулярно, размерами от 1 до 5 мм, а также расширение субарахноидального пространства по конвекситальной поверхности головного мозга и незначительное расширение боковых желудочков. Выявленные по данным нативной МРТ изменения не являлись специфичными для исследуемых групп.

При межгрупповом анализе данных фМРТп были установлены значительные изменения функциональной коннективности практически во всех рабочих сетях головного мозга с тем или иным достоверным уровнем статистической значимости во всех группах пациентов с болезнью Паркинсона и синдромом паркинсонизма. При анализе функциональной коннективности у пациентов с 4 стадией болезни Паркинсона и сравнении их с пациентами с 3 стадией болезни Паркинсона, выявили изменения коннективности в рабочей сети покоя, мозжечковой рабочей сети, рабочей сети внимания, слуховой рабочей сети и исполнительной рабочей сети.

Локализация изменения функциональной коактивации в рабочих сетях представлена на рисунке 5.

При анализе функциональной коннективности у пациентов с МСА (стриато-нигральная форма) и сравнении их с группой контроля, выявили изменения в рабочих сетях: повышение коннективности в мостомозжечковой сети, по сравнению с контрольной группой; снижение коннективности префронтальной коры с задними отделами поясной извилины (рабочая сеть покоя). При этом, у пациентов с сосудистым паркинсонизмом, по

сравнению с контрольной группой, коннективность в мостомозжечковой сети была снижена. Разницы в коннективности сенсомоторной рабочей сети между пациентами с МСА (стриато-нигральная форма), сосудистым паркинсонизмом и контрольной группой выявлено не было. Так же, как и не было различий коннективности в дорсальной сети внимания между указанными группами.

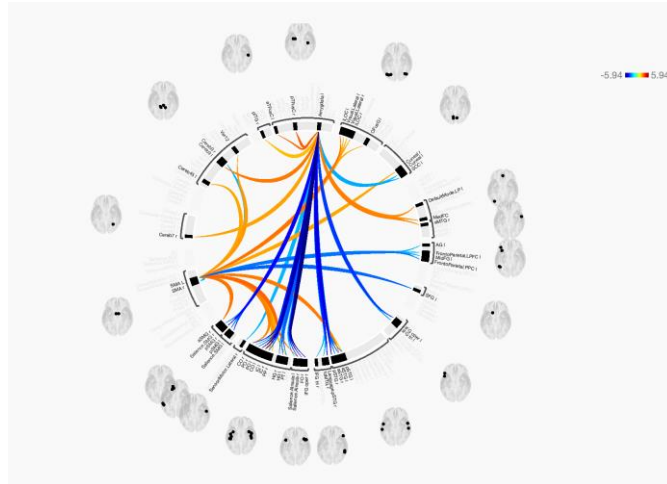


Рисунок 5 – Иллюстрация изменений коннективности между компонентами рабочих сетей головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона – сравнение 3 и 4 стадии по Хен/Яру (коннектограмма; синим цветом картировано снижение «глобальной» коннективности, красным – повышение)

При сравнении пациентов с МСА с пациентами с болезнью Паркинсона 3 ст. в группе с МСА были обнаружены нарушения функциональной коннективности структурных элементов, входящих в состав нескольких рабочих сетей головного мозга (Рисунок 6).

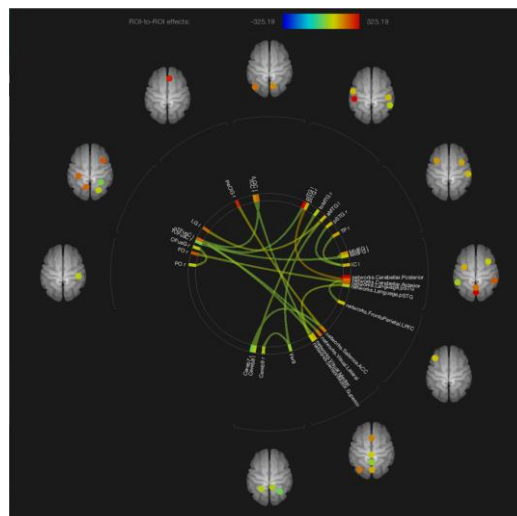


Рисунок 6 – Иллюстрация снижения коннективности некоторых элементов рабочих сетей головного мозга у пациентов с мультисистемной атрофией по сравнению с пациентами с 3 стадией болезни Паркинсона по Хен/Яру (коннектограмма; градация цвета отражает значение p FDR-corr)

Пациенты с МСА продемонстрировали гетерогенный паттерн снижения и увеличения связи в первичной мотосенсорной, премоторной, префронтальной, нижней теменной и затылочной областях по сравнению с группой контроля. При сравнении МСА с пациентами с болезнью Паркинсона у первых были обнаружены нарушения функциональной коннективности между зрительной ассоциативной корой и правым полушарием мозжечка.

У пациентов с сосудистым паркинсонизмом было выявлено усиление функциональных связей между задней поясной корой и угловыми извилинами, по сравнению с пациентами с болезнью Паркинсона, и ослабление функциональных связей префронтальной коры с задними отделами поясной извилины билатерально и угловыми извилинами, по сравнению с контрольной группой.

При сравнении группы пациентов с ПНП, было установлено изменение функциональной коннективности покрывки среднего мозга в рамках собственной рабочей сети. При сравнении пациентов с 3 и 4 стадией болезни Паркинсона по Хен/Яру с группой контроля, по данным МР-морфометрии были выявлены различия в толщине коры, как в правом, так и в левом полушариях головного мозга (Рисунок 7).

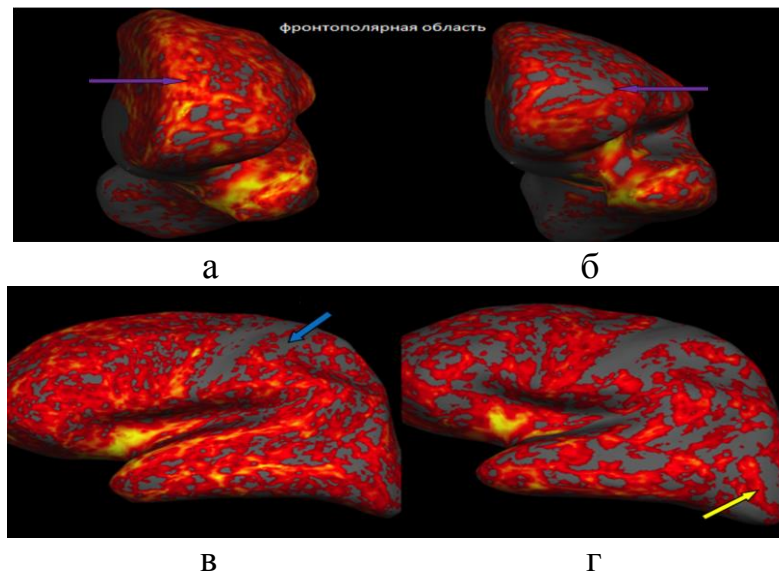


Рисунок 7 – Иллюстрация результатов индивидуального анализа данных для МР-морфометрии с демонстрацией наиболее выраженного снижения объемных показателей структур головного мозга (стрелки)

Стоит отметить, что стратегически важные зоны в доминантном полушарии располагаются в области поясной извилины, а также в различных отделах левой лобной доли. Это может указывать о значительном влиянии данных отделов на формирование когнитивных нарушений при болезни Паркинсона и объяснять достаточно частый диссонанс между оценкой по шкале MMSE, баллы которой могут не достигать степени

деменции, и оценкой по шкале FAB, показывающий наличие деменции лобного типа. Отдельное внимание стоит обратить на парагиппокампальный отдел средней затылочно-височной извилины, которая, несмотря на невысокую, по сравнению с остальными участками, достоверность, играет значительную роль в исполнении функций кратковременной памяти, а также является одним из центральных обонятельных звеньев и может принимать участие в развитии гипосмии, считающейся одним из предикторов развития деменции при болезни Паркинсона.

Проведение группового сравнения МР-морфометрических данных анализа у пациентов с сосудистым паркинсонизмом позволило определить выраженное распространение атрофии, как коры головного мозга, так и белого вещества. Увеличение размеров ликворной системы мозга у больных данной группы указывает на развитие внутренней заместительной гидроцефалии, которая четко определяется при проведении МР-морфометрического анализа. Стоит отметить, что на развернутых стадиях болезни Паркинсона также развивается заместительная гидроцефалия, однако ее степень значительно меньше и не достигает статистической значимости по сравнению с пациентами группы контроля. Среди поражения подкорковых ядер можно выделить двустороннее поражение бледного шара. В остальных случаях атрофический процесс затрагивает базальные структуры только, с одной стороны. Достоверные различия были получены в отношении левых таламуса, хвостатого и прилежащего ядер, а также правой скорлупы. Кроме этого, снижение объемных показателей продемонстрировало белое вещество правого полушария мозжечка.

Помимо атрофии белого вещества полушарий головного мозга, у пациентов с сосудистым паркинсонизмом достоверно уменьшается толщина коры. Наиболее значимое ее уменьшение происходит в области лобной коры и вовлекает нижнюю лобную извилину, включающую треугольную и оперкулярную части, верхнюю и среднюю лобные извилины, прямую извилину и орбитофронтальную кору. Помимо лобной коры, атрофический процесс затрагивает другие области коры. При анализе толщины коры у пациентов с сосудистым паркинсонизмом доминирующими структурами также оказались компоненты лобной доли, такие как средняя лобная извилина, при том как каудальная, так и роstralная ее части, нижняя лобная и прямая извилины. Отдельно стоит отметить поражение структур, входящих в состав лимбической системы, а точнее в состав поясной извилины – это перешеек и задний отдел поясной извилины.

Таким образом, доминирующий вклад в развитие атрофического процесса головного мозга у пациентов с сосудистым паркинсонизмом вносят структуры лобной доли и базальные ганглии, которые статистически достоверно определяются при проведении МР-

морфометрии. При сравнении с данными МР-морфометрии пациентов с 4 стадией болезни Паркинсона становится, очевидно, что атрофический процесс затрагивает обширные области коры, однако, в сравнении с группой пациентов с сосудистым паркинсонизмом, степень атрофии выражена в значительно меньшей степени. Значимые различия по сравнению с группой контроля выявлены в отдельных зонах коры лобной, островковой, теменной долей, а также в коре поясной извилины. Как и при сосудистом паркинсонизме, выявляется статистически значимое по сравнению с пациентами группы контроля увеличение объема загрузки «сосудистыми» очагами в белом веществе головного мозга, однако их суммарный объем статистически значимо отличается от показателей пациентов с сосудистым паркинсонизмом ($p < 0,001$).

После выполнения статистического анализа были получены статистически значимые различия объемных показателей следующих структур головного мозга: правой клиновидной, околошпорной зонах и в левой медиофронтальной области. Это является главной отличительной особенностью стриатонигральной формы МСА от предыдущих вариантов паркинсонизма. Также, общими факторами в морфологическом поражении головного мозга при вышеупомянутых нозологиях является дегенерация поясной извилины и теменно-затылочной борозды. При оливопонтocerebellарной атрофии были выявлены особенные структуры, которые демонстрировали ее отличия от стриатонигральной дегенерации, несмотря на их принадлежность к группе мультисистемных атрофий.

Таким образом, при статистическом анализе у пациентов со стриатонигральной дегенерацией выявлялась статистически значимая атрофия коры преимущественно лобной доли головного мозга. Достоверные результаты получены при анализе толщины и объема оперкулярной части лобной доли, прямой извилины, верхней и средней лобной извилин, а также пре- и постцентральных извилин.

В противоположность этим изменениям, при оливопонтocerebellарной атрофии дегенерации подвергается в первую очередь белое вещество мозжечка и структуры ствола головного мозга. Представленность структур коры головного мозга среди подверженной атрофии зон значительно меньше. Это парагиппокампальная область и области теменной и затылочной коры (медиальная затылочно-височная извилин, язычная извилина, перешеек поясной извилины). Помимо атрофии подкорковых ганглиев, выявлено уменьшение объема центральной части мозолистого тела, что может являться следствием прогрессирования дегенеративного процесса в коре больших полушарий и общей дезинтеграции нейронов коры головного мозга. При анализе объемных показателей подкорковых образований головного мозга была выявлена достоверная атрофия бледного шара с обеих сторон, а также левых прилежащего ядра и скорлупы. Кроме этого, как показатель системной дегенерации,

было отмечено увеличение IV желудочка. Были проанализированы данные диффузионно-тензорной визуализации у пациентов с 3 стадией болезни Паркинсона с распределением по подгруппам. Выявлено снижение показателя количественной анизотропии у пациентов в сравнении с группой контроля ($pFDR < 0,01$) в следующих структурах: верхний продольный пучок билатерально, нижний продольный пучок билатерально, короткие ассоциативные пучки (U-fibers) теменных долей и моторных зон, корпус мозолистого тела и поясной пучок.

При анализе коннективности и оценке рабочих сетей, у пациентов по сравнению с группой контроля она была снижена в рабочей сети, включающей базальные ядра (скорлупу и таламус) и в лобно-теменной рабочей сети, включающей полюс лобной доли, среднюю лобную извилину, нижнюю лобную извилину (орбитальную часть), латеральную орбито-фронтальную кору, островок и нижнюю теменную извилину ($pFDR < 0,001$) в правом полушарии головного мозга. Также коннективность была снижена в еще одной рабочей сети, включающей поясную извилину, левый нижний продольный пучок, колено и корпус мозолистого тела, средние ножки мозжечка, правый крючковидный пучок и кортикоспинальный тракт слева ($pFDR < 0,03$).

Результаты методов машинного обучения

По результатам классификации данных методики МР-морфометрии с помощью алгоритма машинного обучения на основе метода опорных векторов (SVM) изолированно, с целью дифференцировки, были установлены структуры и зоны головного мозга с изменением ряда показателей (таких как толщина коры, площадь коры, объем структуры, средняя величина кривизны), совокупность изменения которых была характерна для каждой из подгрупп: болезнь Паркинсона 3 и 4 стадия по Хен/Яру, ПНП, МСА (варианты СН, ОПЦА), СП. Однако, алгоритм машинного обучения «выделил» и общие для них зоны. При этом AUC для каждой из подгрупп имел свое значение. Для пациентов с ОПЦА AUC составил 0,541, то есть – классификация в ту или иную группу была практически равна 50%, что обусловлено небольшим количеством пациентов этой подгруппы. В отличие от статистического анализа, проводимого нами по каждой из подгрупп пациентов (межгрупповой анализ), с помощью алгоритма SVM была проанализирована вся совокупность показателей для каждого пациента и для группы в целом, и выявлены структуры головного мозга, комбинация изменений в которых позволяет определить принадлежность к тому или иному классу (группе, патологии). Это подтверждает тот факт, что, несмотря на единую патогенетическую основу, особенности клинической картины при каждой патологии существуют именно из-за поражения определенного комплекса различных структур головного мозга, рассматриваемого как целой системы. По результатам классификации

совокупности данных методики МР-морфометрии, МР-трактографии и фМРТп с помощью алгоритмов машинного обучения на основе комбинации метода опорных векторов (SVM) и метода «случайного леса» было установлено, что лучшими признаками для дифференцировки болезни Паркинсона и ПНП были объем среднего мозга (1.00) и третьего желудочка (-0,94), коннективность РСП (0,87), таламо-кортикальной (0,67) и мосто-мозжечковой рабочих сетей (0,72), ФА в верхних ножках мозжечка (0,72), а также объем бледного шара (0,71) и скорлупы (0,63) (била-терально). Для дифференцировки пациентов с МСА(СН) наиболее значимыми признаками оказались соотношение объемов среднего мозга и моста (в сравнении с пациентами с ПНП) (-1,00), СП (-1,00) и болезнь Паркинсона 3 (-1,00), а также атрофия моста (по сравнению с болезнью Паркинсона: 0,61). Другими характерными структурами для классификации в пользу МСА(СН) были объем III желудочка (в сравнении с ПНП: 0,64) и мозжечка (в сравнении с болезнью Паркинсона 3: 0,49, ПНП: 0,81) и изменения рабочей сети покоя (0,91) и мостомозжечковой рабочей сети (0,72). То есть, дифференцировка МСА в основном основывалась на объемных показателях и показателях функциональной коннективности, при этом вклад показателей ФА в классификацию оказался низким для всех областей. Тем не менее, ФА вносила свой вклад в комбинацию измененных структур для проведения дифференциальной диагностики. Со стороны функциональной коннективности в основном участвовала мостомозжечковая рабочая сеть и функциональная коннективность базальных ядер (Таблицы 5-7).

Таблица 5 – Весовые коэффициенты для сравнения различных групп с использованием нормализации по объему структур

Структура	БП 3-ПНП	БП 3-СП	БП 3-МСА-СН	ПНП-СП	ПНП-МСА-СН	ПНП-МСА-ОПЦА
Средний мозг	<u>1.00</u>	0.28	0.34	-0.15	-0.46	<u>1.00</u>
Мост	0.42	0.29	0.61	0.31	0.14	<u>0.74</u>
Средний мозг/мост	0.32	-0.27	<u>-1.00</u>	<u>-1.00</u>	<u>-1.00</u>	-0.41
Верхние ножки мозжечка	0.37	0.16	0.25	0.04	-0.04	0.48
3 желудочек	<u>-0.94</u>	-0.18	-0.06	0.37	<u>0.64</u>	<u>-0.69</u>
4 желудочек	-0.46	-0.41	-0.50	-0.25	-0.10	<u>-0.71</u>
Мозжечок	<u>0.49</u>	0.35	0.49	0.22	0.07	<u>0.81</u>
Таламус	<u>0.59</u>	0.22	0.07	-0.21	-0.24	0.36
Хвостатое ядро	0.12	0.33	0.02	-0.04	0.20	0.17
Скорлупа	<u>0.63</u>	<u>1.00</u>	0.20	-0.09	0.46	<u>0.98</u>
Бледный шар	<u>0.71</u>	0.51	0.17	-0.17	0.03	<u>0.83</u>
Островок	-0.02	0.04	0.03	0.04	0.05	-0.15
Предцентр.извилина	0.24	0.25	-0.01	-0.12	0.03	0.06

Таблица 6 – Весовые коэффициенты для сравнения различных групп с использованием нормализации по фракционной анизотропии

Средний мозг	0.40	0.00	0.13	-0.05	-0.20	0.24
Мост	0.30	0.15	0.18	0.05	0.06	0.20
Верхние ножки мозжечка	<u>0.72</u>	0.17	0.11	-0.22	-0.44	<u>0.56</u>
Скорлупа	-0.25	-0.23	-0.11	0.00	-0.11	<u>-0.43</u>
Бледный шар	0.01	0.00	0.02	0.00	-0.03	0.13
Таламус	0.15	-0.11	-0.03	-0.09	-0.33	-0.15
Хвостатое ядро	-0.01	0.08	0.07	0.05	0.00	0.07
Мозжечок	0.21	-0.11	0.13	0.02	-0.23	-0.04

Таблица 7 – Весовые коэффициенты для сравнения различных групп с использованием нормализации по функциональной коннективности

РСП	<u>0.87</u>	0.06	<u>0.90</u>	0.26	0.20	<u>0.91</u>
Раб. сеть мозжечка	0.37	-0.11	<u>0.72</u>	0.00	0.51	0.01
Таламус (коннективность)	<u>0.67</u>	0.00	0.13	-0.44	0.21	-0.41
Скорлупа (коннективность)	0.06	0.37	0.57	-0.12	0.00	<u>0.61</u>
Бледный шар (коннективность)	0.21	0.05	0.18	0.05	-0.11	0.20
Островок (коннективность)	0.03	0.26	0.21	0.13	0.21	-0.09
Передние отделы поясной извилины (сеть)	0.15	<u>0.72</u>	0.51	<u>-1.00</u>	0.31	0.07
Мостомозжечковая сеть	<u>0.72</u>	0.31	-0.44	-0.44	<u>-0.71</u>	0.53
Субкаллёзная сеть	0.31	0.07	0.15	-0.03	0.16	0.23
Миндалевидное тело (коннективность)	0.20	0.05	0.01	0.07	0.44	-0.11

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило решить проблему диагностической, динамической и прогностической оценки функциональных и структурных изменений у пациентов с некоторыми неопухолевыми заболеваниями и состояниями головного мозга без видимых патологических изменений по данным традиционных методов нейровизуализации.

В ходе исследований рабочих сетей покоя пациентов с ДЦП, был установлен тот факт, что уровень функциональной коннективности, то есть связи между участками головного мозга, принимающими участие в осуществлении исполнительных и моторных функций, существенно снизился. Помимо этого, было зафиксировано уменьшение уровня коннективности элементов с извилиной Гешля, которая выступает корковым центром, ответственным за слуховое восприятие. Понижение коннективной связи между лобной

теменной сетью и областями мозга, занимающимися передачей сенсомоторной информации и обеспечением двигательной функции, свидетельствуют о нарушении внутрисетевого взаимодействия, что сказывается на общих моторных функциях.

При изучении результатов диффузионно-тензорной визуализации у детей с ДЦП в сравнении с группой контроля было подтверждено статически значимое снижение ФА в проводящих путях белого вещества головного мозга, что является подтверждением нарушения либо замедления миелинизации. Анализируя и сравнивая эффективность комплексной реабилитации (с ТЛНС) и стандартной двигательной реабилитации, нужно отметить, что статистически ощутимое увеличение ФА более чем на 20% в передней спайке, правом нижнем лобно-затылочном пучке, поясных извилинах, правой зрительной лучистости волокон и мозолистом теле у детей наблюдалось именно после курса ТЛНС, что подтверждает факт улучшения двигательных функций.

При анализе данных фМРТп с применением анализа на основе выбора зон интереса были получены данные изменений функциональной коннективности головного мозга у пациентов с хронической инсомнией. Результаты анализа демонстрируют снижение коннективности левой нижней лобной извилины, средней височной извилины и предклинья справа. То есть, имеют место изменения нескольких рабочих сетей, включающих в себя данные структуры. Можно предположить, что именно нижние лобные извилины являются одними из основных «узлов» в рабочей сети мозга, участвующих в регуляции цикла сон-бодрствование.

Рассматривая структурную коннективность, было выявлено, что инсомния связана со снижением показателей, характеризующих структурные связи в рабочей сети, включающей лобные доли, подкорковые структуры в левом полушарии, а также островковую долю.

Результаты МРТ у пациентов с химической и нехимической аддикциями вносят определенный вклад в понимание общности и различий механизмов формирования аддиктивных состояний в контексте интегративной организации головного мозга. При анализе изменений в рабочих сетях головного мозга обращает на себя внимание отсутствие статистически значимого снижения коннективности в рабочих сетях у пациентов с не химическими аддикциями.

Благодаря высокой чувствительности метода данные диффузионной тензорной визуализации при химических зависимостях отражают негативный характер воздействия ПАВ на интегративные связи в белом веществе головного мозга.

Выявленные с использованием МР-морфометрии изменения свидетельствуют о том, что на фоне употребления ПАВ уменьшение объема вещества и толщины коры носит диффузный характер, но большая часть измененных структур относится к системе памяти и

лимбическому комплексу, подтверждая сравнительно более выраженную чувствительность указанных областей к нейротоксическим эффектам наркотических препаратов.

Болезнь Паркинсона можно считать системным процессом, при котором страдает весь головной мозг, а не только изолированно структуры экстрапирамидной системы. Такой вывод можно сделать, основываясь на результатах данной работы, в которой было показано, что при болезни Паркинсона в дегенеративный процесс вовлекаются практически все отделы головного мозга. Было установлено значительное поражение различных зон коры головного мозга при болезни Паркинсона, осложненной деменцией. Одной из важных обнаруженных зон атрофии является перешеек поясной извилины, который принимает значительное участие в процессах обучения и запоминания. Прогнозирование развития деменции при болезни Паркинсона целесообразно осуществлять путем прицельного измерения толщины коркового слоя лингвального отдела средней затылочно-височной извилины, которая не только имела в нашей работе достоверные различия толщины коркового слоя, но и показала сильные положительные корреляции со шкалой FAB в обоих полушариях головного мозга.

Таким образом, установленными специфическими маркерами для дифференцировки неопухолевых заболеваний и состояний головного мозга явились комбинации различных показателей. Количественные показатели, измененные в одной или нескольких областях/структурах/зонах головного мозга по данным какой-либо одной из исследованных специальных методик (МР-морфометрии или МР-трактометрии), не показали своей значимости в ключе практического применения, поскольку их отклонения от нормальных значений невелики, а совокупная оценка врачом-специалистом затруднена ввиду большого количества таких областей/структур/зон головного мозга. В то время как картированная маркерная база позволит применять специальные методики МРТ в клинической практике.

Однако, поскольку на сегодняшний день пока не существует четко стандартизированных методик на разных МР-томографах, с целью получения стандартизированных результатов целесообразно применение методик машинного обучения. Существующие на сегодняшний день алгоритмы машинного обучения, наиболее подходящие для обработки таких данных, как данные МРТ, способны установить характерные комбинации изменений определенных структур головного мозга для дифференцировки различных неопухолевых заболеваний и состояний головного мозга. На примере болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма было показано, что комбинация трех специальных методик эффективна в дифференцировке данных патологических состояний.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированная магнитно-резонансная томография, включающая применение как традиционных, так и специальных методик МРТ (функциональная, диффузионная и структурная) является высокоэффективным и достоверным методом выявления изменений головного мозга при неопухолевых заболеваниях головного мозга.

2. Анализ данных специальных методик с применением специализированного программного обеспечения (MatLab, SPM, CONN-toolbox, FreeSurfer и DSI Studio) позволил установить объективные комбинации изменений головного мозга при неопухолевых заболеваниях, характерные для ДЦП, болезни Паркинсона, синдрома паркинсонизма, нарушения засыпания и поддержания сна, аддиктивных расстройств с количественной и качественной верификацией этих изменений.

3. Специфическими маркерами у больных ДЦП в поздней резидуальной стадии являются: снижение коннективности в компонентах рабочей сети покоя головного мозга, соматосенсорной сети, мозжечковой сети, фронтопариетальной коры, и снижение количественной анизотропии в белом веществе головного мозга, что отражает особенности патогенетических механизмов и клинико-неврологических проявлений заболевания.

4. Предиктивными нейровизуализационными маркерами развития осложнений болезни Паркинсона являются атрофические изменения серого вещества в лобной, парагиппокампальной и лингвальной областях, а также количественных показателей в верхнем и нижнем продольном пучках головного мозга, таламофронтальном пути, крючковидном и поясном пучках.

5. Специфическими нейровизуализационными маркерами при нехимических аддикциях являются снижение функциональной коннективности с разобщением работы сетей покоя головного мозга, а при химических аддикциях, наряду с функциональными нарушениями, - снижение количественных показателей белого вещества и атрофические изменения вещества головного мозга (преимущественно лобных долей).

6. Отсутствие структурных изменений по данным МР-морфометрии у пациентов с нарушением засыпания и поддержания сна коррелирует с функциональными нарушениями в рабочих сетях покоя в виде снижения коннективности между средней затылочной извилиной, задними отделами средней височной извилины, предклиньем, островком и лингвальной извилиной билатерально.

7. Применение предварительно обученной (гибридной) нейросети при исследовании пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга позволяет использовать данные специальных методик МР-морфометрии, функциональной и диффузионной МРТ не только для определения характерных для конкретной патологии нейровизуали-

зационных маркеров, но и для дифференциальной диагностики, и индивидуальной оценки состояния головного мозга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с неопухолевыми заболеваниями головного мозга при необходимости проведения дифференциальной диагностики показано выполнение высокопольной МРТ с применением традиционных импульсных последовательностей для исключения «органической» патологии и специальных методик (МР-морфометрии, функциональной МРТ в покое и диффузионной МРТ).

2. Для комплексного анализа полученных данных целесообразно использовать специализированное программное обеспечение (MatLab, SPM, CONN-TOOLBOX, FreeSurfer и DSI Studio) и нейросетевые алгоритмы машинного (гибридного) обучения.

3. Для получения точных данных МР-морфометрии и диффузионной МРТ целесообразно выполнять исследование на томографе 3,0Тл. Достоверные данные фМРТп можно получать как на 1,5 Тл так и на 3,0 Тл МР-томографе. При применении специальных импульсных последовательностей рекомендовано использовать параметры в соответствии с рекомендациями Human connectome project и ADNI.

4. При обследовании пациентов с болезнью Паркинсона и/или синдромом паркинсонизма целесообразно выполнять исследование на 3,0Тл томографе для получения более точных данных МР-морфометрии.

5. При обследовании пациентов с ДЦП нецелесообразно выполнение МР-морфометрии ввиду длительности сбора данных и как следствие получение двигательных артефактов и невозможности их восстановления.

6. Внедрение в клиническую практику функциональной МРТ способно существенно помочь в выявлении лиц со склонностью к систематическому употреблению психоактивных веществ на доклиническом этапе, определяя при этом «потенциальную группу риска» возможного развития наркомании или игровой зависимости. Внедрение данной методики может способствовать улучшению диагностики хронической инсомнии.

7. Внедрение методик и/или алгоритмов машинного обучения для обработки данных специальных методик МРТ требует избирательного подхода в формировании выборок для обучения и тестирования.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с развитием технологий машинного анализа данных нейровизуализации, которые позволят анализировать изображения, получаемые на МР-томографах с силой индукции магнитного поля как 3 Тесла, так и 1,5 Тесла для детального и комплексного изучения структур головного мозга с целью

раннего выявления патогномичных признаков неопухолевых заболеваний головного мозга.

Кроме этого, исследование больших когорт пациентов позволит получить подробную информацию о функциональных и структурных особенностях МРТ в выявлении признаков и особенностей изменения коннектома головного мозга у данной категории пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ефимцев, А.Ю. Структурные изменения головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: сравнительный анализ данных многовоксельной морфометрии и диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии / А.Г. Труфанов, Д.А. Хаймов, В.А. Фокин и соавт. // **Вестник Российской Военно-медицинской академии.** – 2012. – № 3 (39). – С. 128-133.
2. Ефимцев, А.Ю. Возможности воксель-базированной морфометрии в диагностике неопухолевых заболеваний головного мозга / Л.В. Воронков, А.Г., Труфанов, В.А. Фокин и соавт. // **Вестник Российской Военно-медицинской академии.** – 2012. – № 1 (37). – С. 203-207.
3. Ефимцев, А.Ю. Поражение анатомических проводящих путей головного мозга на 2-й, 3-й стадиях (по Хен и Яру) болезни Паркинсона / А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко // **Вестник Российской Военно-медицинской академии.** – 2012. – № 4 (40). – С. 36-40.
4. Ефимцев, А.Ю. Проблемы дифференциальной диагностики сосудистого паркинсонизма / А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко, М.М. Одинак и соавт. // **Вестник Российской Военно-медицинской академии.** – 2012. – № 2 (38). – С. 62-69.
5. Ефимцев, А.Ю. Воксель-базированная морфометрия на развернутых стадиях болезни Паркинсона / Д.А. Хаймов, Л.В. Воронков, А.Г. Труфанов и соавт. // **Радиология - практика.** – 2012. – № 5. – С. 48-57.
6. Ефимцев, А.Ю. Многовоксельная МР-морфометрия в оценке атрофии структур головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона / Д.А. Хаймов В.А., Фокин, А.Г. Труфанов и соавт. // **Доктор.Ру.** – 2012. – № 5 (73). – С. 21-28.
7. Ефимцев, А.Ю. Применение магнитно-резонансной морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений / В.Ю. Лобзин, В.Н. Киселёв, В.А. Фокин и соавт. // **Вестник Российской Военно-медицинской академии.** – 2013. – № 3 (43). – С. 48-54.
8. Ефимцев, А.Ю. Использование современных методик нейровизуализации в диагностике аддитивных расстройств / Г.Е. Труфанов, В.К. Шамрей, М.М. Одинак и соавт. // **Вестник Российской Военно-медицинской академии.** – 2013. – № 4 (44). – С. 61-66.
9. Ефимцев, А.Ю. Кортикальная церебральная атрофия у пациентов с болезнью Паркинсона: новые возможности прижизненной диагностики / А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко, М.М. Одинак и соавт. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2013. – Т. 7. – № 3. – С. 37-41.

10. Ефимцев, А.Ю. Патология нервной системы у военнообязанных лиц с наркоманией в анамнезе: симптоматика, методы диагностики / Б.С. Литвинцев, М.М. Одинак, А.П. Коваленко и соавт. // **Военно-медицинский журнал.** – 2014. – Т. 335. – № 8. – С. 32-37.
11. Ефимцев, А.Ю. Morphometric basis of depression in Parkinson's disease and the possibility of its prediction / V. Fokin, A. Sokolov, L. Voronkov, A. Trufanov // *Lecture Notes in Computer Science.* – 2014. – Т. 8609 LNAI. – С. 357-365.
12. Ефимцев, А.Ю. Применение функциональной МРТ в диагностике опиоидной наркомании / Д.А. Тарумов, Б.С. Литвинцев, А.В. Корзенев и соавт. // В книге: XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы". Тезисы. – 2015. – С. 430.
13. Ефимцев, А.Ю. Магнитно-резонансная трактография при болезни Паркинсона, осложненной дневной сонливостью / А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко, Л.В. Воронков // *Трансляционная медицина.* – 2015. – № S2. – С. 36.
14. Ефимцев, А.Ю. Применение магнитно-резонансной морфометрии для измерения толщины коркового слоя головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона / А.Г. Труфанов, Л.В. Воронков // *Трансляционная медицина.* – 2015. – № S2. – С. 36-37.
15. Ефимцев, А.Ю. Нейрофункциональные изменения у пациентов с опиоидной зависимостью: данные функциональной магнитно-резонансной томографии / Б.С. Литвинцев, Д.А. Тарумов, В.А. Фокин и соавт. // **Medline.ru. Российский биомедицинский журнал.** – 2015. – Т. 16. – С. 542-559.
16. Ефимцев, А.Ю. Применение функциональной МРТ в диагностике опиоидной наркомании / Тарумов Д.А., Ефимцев А.Ю., Литвинцев Б.С., Корзенев А.В., Ефимцев, А.Ю. Нейровизуализация депрессивных расстройств / Г.Е. Труфанов, В.К. Шамрей, В.А. Фокин и соавт. // Учебное пособие, Санкт-Петербург. – 2015.
17. Ефимцев, А.Ю. Диффузионно-тензорная МРТ - современный метод оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга / И.М. Левашкина, С.В. Серебрякова // **Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.** – 2016. – № 4. – С. 39-54.
18. Ефимцев, А.Ю. Нейровизуализационная диагностика депрессивных и аддиктивных расстройств / В.К. Шамрей, М.М. Одинак, Г.Е. Труфанов и соавт. // **Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.** – 2016. – № 1 (23). – С. 30-40.
19. Ефимцев, А.Ю. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике сосудистого паркинсонизма / В.А. Фокин, А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко и соавт. // **Трансляционная медицина.** – 2016. – Т. 3. – № 5. – С. 103-112.
20. Ефимцев, А.Ю. Результаты клиничко-нейровизуализационного обследования интернет-зависимых лиц // Б.С. Литвинцев, В.А. Фокин, А.Д. Петров, О.С. Шемчук // **Вопросы наркологии.** – 2017. – № 8 (156). – С. 126-129.

21. Ефимцев, А.Ю. Применение методов нейровизуализации в диагностике наркоманий / Учебное пособие, Печ. СПб.: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого" // Шамрей В.К., Железняк И.С., Литвинцев Б.С., Тарумов Д.А., Бойков И.В. и др., всего 15 человек. – 2017. – 72 с.
22. Ефимцев, А.Ю. Неотложные неврологические состояния потребителей психоактивных веществ: методы диагностики и терапии / Б.С. Литвинцев, Д.А. Тарумов, А.Д. Петров // Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения Михаила Ивановича Аствацатурова. Под редакцией И.В. Литвиненко. – 2017. – С. 70.
23. Ефимцев, А.Ю. Результаты клиничко-нейровизуализационного обследования интернет-зависимых лиц / Б.С. Литвинцев, В.А. Фокин, А.Д. Петров, О.С. Шемчук // **Вопросы наркологии.** – 2017. – № 8 (156). – С. 126-129.
24. Ефимцев, А.Ю. Транслингвальная нейростимуляция в комплексном лечении детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии / Т.С. Игнатова, А.П. Скоромец, А.Г. Труфанов и соавт. // **Medline.ru. Российский биомедицинский журнал.** – 2018. – Т. 19. – С. 496-517.
25. Ефимцев, А.Ю. Internet addiction: features of neuroimaging diagnosis / V. Fokin, B. Litvintsev, A. Sokolov et. al. // В сборнике: BIOIMAGING 2018 - 5th International Conference on Bioimaging, Proceedings; Part of 11th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies, BIOSTEC 2018. – 2018. – С. 120-123.
26. Ефимцев, А.Ю. Translingual neurostimulation in treatment of children with cerebral palsy in the late residual stage. case study / T.S. Ignatova, V.E. Kolbin, A.M. Sarana // В сборнике: BIOSIGNALS 2018 - 11th International Conference on Bio-Inspired Systems and Signal Processing, Proceedings; Part of 11th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies, BIOSTEC 2018. – 2018. – С. 332-337.
27. Ефимцев, А.Ю. Магнитно-резонансная томография в диагностике неопухолевых заболеваний головного мозга / Учебное пособие. Печ. СПб.: ООО «Клиническая патофизиология» // Фокин В.А., Труфанов Г.Е., Романов Г.Г., Труфанов А.Г., Латышева А.Я., Серебрякова С.В. – 2019. – 68 с.
28. Ефимцев, А.Ю. Сравнительная характеристика нейрофункциональных изменений при хронической интоксикации психоактивными веществами / Б.С. Литвинцев, А.В. Фомичев, В.Д. Великова и соавт. // **Medline.ru. Российский биомедицинский журнал.** – 2019. – Т. 20. – С. 27-35.
29. Ефимцев, А.Ю. Функциональная МРТ покоя. общие вопросы и клиническое применение / Т.А. Буккиева, Д.С. Чегин, А.Г. Левчук и соавт. // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2019. – Т. 9. – № 2. – С. 150-170.
30. Ефимцев, А.Ю. Translingual neurostimulation in late residual stage cerebral palsy children treatment affects functional brain networks / A.G. Levchuk, G.E. Trufanov, E.N. Kondratyeva et. al. // В

сборнике: HEALTHINF 2019 - 12th International Conference on Health Informatics, Proceedings; Part of 12th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies, BIOSTEC 2019. – 2019. – С. 549-556.

31. Ефимцев, А.Ю. Неврологические аспекты современной наркомании / Б.С. Литвинцев, Д.П. Константинов, А.Д. Петров и соавт. // **Токсикологический вестник.** – 2020. – № 2 (161). – С. 25-29.

32. Ефимцев, А.Ю. Морфометрия головного мозга развернутых стадий болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма / Э.В. Исхакова, А.Г. Труфанов, А.А. Юрин, А.С. Лепёхина, В.А. Фокин // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2020. – № 4 (11). – С. 16-22.

33. Ефимцев, А.Ю. Магнитно-резонансная морфометрия головного мозга при различных вариантах мультисистемной атрофии / Э.В. Исхакова, А.Г. Труфанов, А.А. Юрин, А.С. Лепёхина, В.А. Фокин // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2020. – № 1 (11). – С. 33-37.

34. Ефимцев, А.Ю. Влияние многоканальной электростимуляции нервных структур шеи на коннективность головного мозга у пациентов с депрессивным расстройством / Т.С. Петренко, В.С. Кубланов, К.Ю. Ретюнский, А.Ю. Долганов // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2020. – Т. 120. – № 1. – С. 51-54.

35. Ефимцев, А.Ю. Способ определения универсальных индексов фракционной анизотропии неокортекса лобных и височных долей для ранней диагностики сосудистой деменции: Патент РФ № RU2743802 / Г.Е. Труфанов, И.М. Левашкина, А.Ю. Ефимцев и соавт. // Бюл. – 2021. – №13.

36. Ефимцев, А.Ю. Функциональная магнитно-резонансная томография: Учебное пособие / А.Г. Труфанов, М.Л. Поспелова, А.Ю. Ефимцев и соавт. – СПб.: ИП Маков М.Ю, 2021. – 80 с.

37. Ефимцев, А.Ю. Big data в медицинской визуализации : Учебное пособие / Г.Е. Труфанов, Г.Г. Романов,, А.Ю. Ефимцев и соавт. – СПб.: ИП Маков М.Ю, 2021. – 60 с.

38. Ефимцев, А.Ю. Функциональная и диффузионно-тензорная МРТ в оценке изменений коннектома головного мозга у детей со спастической диплегией после транслингвальной нейростимуляции / Д.С.Чегина, К.С. Анпилогова, А.С. Грищенко, Г.Е. Труфанов // **Современные проблемы науки и образования.** – 2021. – № 6. – С. 131.

39. Ефимцев, А.Ю. Структурная реорганизация проводящих путей белого вещества головного мозга у пациентов со спастической диплегией после транслингвальной нейростимуляции / К.С. Анпилогова, Д.С. Чегина, Т.С. Игнатова, Г.Е. Труфанов // **Трансляционная медицина.** – 2021. – Т. 8. – № 4. – С. 26-33.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДТВ – диффузионно-тензорная визуализация
КФА – коэффициент фракционной анизотропии
МРТ – магнитно-резонансная томография

МСА – мультисистемная атрофия

ОПЦА – оливопонтocerebellлярная атрофия

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПАВ – психоактивные вещества

ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич

РСП – рабочая сеть покоя

СД – средняя диффузивность

СН – стриатонигральная дегенерация

СП – сосудистый паркинсонизм

фМРТп – функциональная магнитно-резонансная томография в покое

RRC (ROI-to-ROI connectivity) – коннективность между зонами интереса

SBC – (Seed based connectivity) – коннективность на основе выбора точки интереса (повоксельно)

SVM – support vector machine – метод опорных векторов