

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

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор
Фокин Владимир Александрович
доктор медицинских наук
Труфанов Артём Геннадьевич

Санкт-Петербург
2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ ОЦЕНКИ СТРУКТУРНОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	21
1.1 Возможности клинико-инструментальной дифференциальной диагностики и прогнозирования течения некоторых неопухолевых заболеваний головного мозга.....	21
1.2 Современные методы нейровизуализации, применяемые в диагностике и прогнозирования течения некоторых неопухолевых заболеваний головного мозга.....	42
1.3 Современное состояние анализа данных и трактовки результатов структурного и функционального исследования головного мозга.....	76
1.4 Возможности применения методов машинного обучения для диагностики и прогнозирования при неопухолевых заболеваниях головного мозга.....	91
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	97
2.1 Общая характеристика, этапы и методы исследования	97
2.2 Клиническая характеристика обследованных больных	102
2.3 Методики магнитно-резонансной нейровизуализации	114
2.4 Методы предварительной и статистической обработки данных	114
2.5 Методы машинного обучения.....	139
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ	144
3.1 Результаты функциональной МРТ в покое	144
3.2 Результаты диффузионной МРТ.....	154
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АДДИКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (химические и нехимические аддикции)	156

4.1 Результаты функциональной МРТ в покое	156
4.2 Результаты структурной МРТ	161
4.3 Результаты диффузионной МРТ	165
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ ЗАСЫПАНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ СНА	167
5.1 Результаты функциональной МРТ в покое	167
5.2 Результаты структурной МРТ	171
5.3 Результаты диффузионной МРТ	171
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И СИНДРОМОМ ПАРКИНСОНИЗМА	173
6.1 Результаты функциональной МРТ в покое	173
6.2 Результаты структурной МРТ	178
6.3 Результаты диффузионной МРТ	195
6.3 Результаты методов машинного обучения	198
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	205
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	246
ВЫВОДЫ	251
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	253
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	255
ПРИЛОЖЕНИЯ	300

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – болезнь Паркинсона

ВИ – взвешенные изображения

ГО – глубокое обучение

ДТВ – диффузионно-тензорная визуализация

ДТЛ – деменция с тельцами Леви

ИИ – искусственный интеллект

ИП – импульсная (ые) последовательность (и)

КФА – коэффициент фракционной анизотропии

МО – машинное обучение

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

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСА – мультисистемная атрофия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПЦА – оливопонтоцеребеллярная атрофия

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПАВ – психоактивные вещества

ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич

ПО – программное обеспечение

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

РСП – рабочая сеть покоя

СД – средняя диффузивность

СН – стриатонигральная дегенерация

СП – сосудистый паркинсонизм

СШД – синдром Шая-Дрейджа

фМРТп – функциональная магнитно-резонансная томография в покое

ХЯ – стадия болезни Паркинсона (по Хён и Яру)

3D-CNN – convolutional neural networks – трёхмерные сверточные нейронные сети

NAA – N-ацетиласпартат

PPMI - Parkinson's Progression Markers Initiative (инициативное исследование по поиску маркеров прогрессирования болезни Паркинсона)

rADC (relative Apparent Diffusion Coefficient) – относительный измеряемый коэффициент диффузии

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

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

SVM – support vector machine – метод опорных векторов

SWI (Susceptibility Weighted Imaging) – изображение восприимчивости

TIRM (FLAIR) – импульсная последовательность инверсия-восстановление

ВВЕДЕНИЕ

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 ЦНС, инфекционные процессы и острые сосудистые патологии. 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 (поиск, уточнение, оценка патогенетических механизмов развития и прогрессирования патологии) представляют заболевания, при которых патологических изменений в веществе головного мозга не определяется, либо они являются незначимыми или неспецифичными по данным традиционных методов лучевой диагностики. Равно как и при наличии органических изменений в головном мозге, например, при ДЦП или болезни Паркинсона, прогностическая значимость выявленных патологических изменений по данным традиционных методов лучевой диагностики — низкая (Поздняков А.В., 2019; Kathuria H., 2021; Van der Holst H. M. et al., 2018; Veneri D. et al., 2018; Тарумов Д.А., 2021; Lim S.Y., Lang A.E., 2010).

Различные неопухолевые заболевания, аддиктивные расстройства, болезнь Паркинсона (на ранних стадиях), синдром паркинсонизма, нарушения засыпания и поддержания сна, 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, разработки индивидуальных маркеров заболеваний, прогнозирования течения заболеваний и т.д. (Mi Hyun Lee et al., 2021;

Kim Y.B. et al., 2021; Massimo Filippi et.al., 2018; R.S. White, S.J. Siegel, 2016; Кропотов Ю.Д., 2016). Однако, клиническое применение методик МРТ в диагностике неопухолевых заболеваний ЦНС на сегодняшний день ограничено использованием стандартных импульсных последовательностей. А такие методики как функциональная МРТ в покое, MP-морфометрия и MP-трактография пока не получили широкого распространения в клинической практике из-за отсутствия установленных и общепринятых четких индикаторов, патологического состояния, и, как следствие, отсутствия рекомендаций к использованию. Следует отметить, что эти методики являются перспективными, поскольку позволяют получить данные о строении коннектома головного мозга (структурно-функциональная организация головного мозга) (Кротенкова М.В., 2020; Gerd Wagner, Feliberto de la Cruz et.al., 2019; Yu Zhang, Han Zhang et.al., 2019; A.W. Toga., 2017).

Научное обоснование диагностики неопухолевых заболеваний головного мозга опирается на исследования на молекулярном, клеточном и системном уровнях с использованием различных технологий. Магнитно-резонансная томография является основным методом исследования головного мозга за счет высокого пространственного разрешения и высокой тканевой контрастности (Ананьева Н.И. и соавт., 2019). Благодаря методике функциональной МРТ с предъявлением стимула, в клинической практике стало возможным определение функциональных зон в коре головного мозга (Матвеева М.В. и соавт., 2020; Chen Y. Et al. 2020; Amir Shmuel, 2019). Диффузионная МРТ с методикой трактографии позволяет визуализировать проводящие пути головного мозга. А совокупное применение таких структурных и функциональных импульсных последовательностей у пациента, например, с опухолью головного мозга позволяет определить её отношение к проводящим путям и функционально-значимым зонам, что безусловно вносит вклад в выбор правильной тактики хирургического вмешательства.

Таким образом, диагностические возможности МРТ могут открыть новые пути, связывающие нейробиологию с вышеуказанными расстройствами и заболе-

ваниями. 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 в частности, достаточно велик. Однако удельный вес выходных данных, которые можно было бы использовать в дифференциальной диагностике и прогнозировании неопухолевых заболеваний, настолько мал, что их применение в этом ключе попросту невозможно. По данным множества систематических обзоров и мета-анализа таких публикаций, 95% из них заканчиваются выводами о перспективности применения исследуемой методики, и характеризуются отсутствием единого мнения авторов по той или иной проблематике (Труфанов А.Г., 2020; Lu X.H. et al., 2018).

Кроме этого, данные, получаемые в ходе исследования с применением специальных методик, зачастую относятся к т.н. большим данным (big data) и требуют 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 магнитно-резонансной томографии, включающей специальные методики: функциональную, диффузионную и морфометрическую МРТ (Морозова С.Н. и др., 2020; Meenakshi Khosla, Keith Jamison et.al., 2018; Abhay M S Aradhya et.al., 2019).

Степень разработанности темы

С учетом современных возможностей нейровизуализации, основное внимание сегодня уделяют изучению организации и перестройки функциональных связей головного мозга (Ананьева Н.И. и соавт., 2019; Кротенкова М.В. и соавт., 2017). При различных патологических состояниях коннектом мозга человека характеризуется соответствующим строением, что позволяет в первую очередь изучить сам патологический процесс. С другой стороны, сложная индиви-

дуальная структурно-функциональная организация мозга открывает возможность получения маркеров того или иного заболевания с помощью методик структурно-функциональной МР-визуализации (Беляевская А.А., 2018).

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

Результаты научных работ, посвященных диагностике изменений головного мозга у детей с ДЦП являются неоднозначными и противоречивыми (Поздняков А.В., Львов В.С., 2017; Аминов Х.Д. и соавт., 2015; Lewis Sara A. et al., 2020). Наибольшее количество современных публикаций посвящено изменениям организации рабочих сетей головного мозга (Поздняков А.В. и соавт., 2019; Yun Qin et.al., 2019; Xuetao Mu et.al., 2017). 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 за морфометрические и комплексные нейровизуализационные исследования таких детей, в том числе до и после курсов нейроэлектростимуляции.

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. А это особенно важно с учетом выраженного нейродегенеративного процесса, который иногда начинается задолго до первых клинических проявлений. Следует отметить, что отечественные и зарубежные авторы (Ключева Е.Г. и соавт., 2021; Труфанов А.Г., 2021; Jayaramayya, K.M. et. al., 2020; Smigielski Lukasz et al., 2019) 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; Amee F.Wolters et.al., 2018; Yugo C.Baggio et.al., 2019). Но следует отметить, что по ряду вопросов у авторов нет единого мнения. Например, до сих пор ведутся споры о природе развития депрессии при болезни Паркинсона (Thobois, S. et al., 2019)

Известно, что бессонница сопровождается повышением риска развития различных психических нарушений, аддиктивных расстройств, лекарственной зависимости. Психические расстройства у пациентов с инсомнией выявляют в 2,5 раза чаще, чем у лиц без таковой, при этом риск развития депрессии у них повышен в 4 раза. Кроме того, инсомния отягощает течение таких заболеваний как: гипертоническая болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс, ишемическая болезнь сердца (Фильченко И.А. и соавт., 2019; Е.А. Ляшенко, О.С. Левин, 2017; Yan C.Q. et al., 2019; Wu Y. et al., 2018). На сегодняшний день накоплено определенное количество данных о влиянии недостаточности сна на продолжительность жизни. В 20-летнем проспективном исследовании было показано, что при продолжительности сна менее 4,5 часов смертность увеличивается на 15 % (Jarrin D.C. et al., 2018; Joo E.Y. et.al., 2013). 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 отсутствуют в современной литературе. А ведь именно комбинация структурных, функциональных данных МРТ и клинико-лабораторных показателей вероятнее всего даст новую и важную информацию для понимания патофизиологических механизмов формирования нарушений сна (Kim Y.B. et al., 2021; Philip R. et al., 2018; Schmitt K., 2016).

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

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

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

Изучить зависимость выявленных изменений от клинико-неврологических проявлений и обобщить симптоматику данных комбинированной магнитно-резонансной томографии для неопухолевых заболеваний головного мозга.

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

Оценить прогностическую значимость совокупности специальных методик магнитно-резонансной томографии и глубоких нейросетей с учётом клинико-нейровизуализационных сопоставлений.

Разработать алгоритм применения специальных методик магнитно-резонансной томографии и глубоких нейросетей в комплексном обследовании пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга.

Разработать методику сбора данных структурной, диффузионной и функциональной магнитно-резонансной томографии 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 каждой исследуемой группы от клинико-неврологических проявлений и обобщена симптоматика данных комбинированной магнитно-резонансной томографии для неопухолевых заболеваний головного мозга

Выявлены особенности данных специальных методик магнитно-резонансной томографии у пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга, а именно: комбинация изменения объемных показателей вещества головного мозга (по данным МР-морфометрии), степени выраженности изменений функциональной коннективности (по данным функциональной МРТ) и структурной коннективности (по данным МР-трактометрии) у пациентов с ДЦП, болезнью Паркинсона и синдромом паркинсонизма, аддиктивными расстройствами и хронической инсомнией.

Впервые в отечественной практике были разработаны нейровизуализационные и комплексные количественные маркеры для различных неопухолевых заболеваний головного мозга: снижение объема и толщины коры определенных отделов головного мозга, снижение или повышение функциональной коннективности как между отделами головного мозга, так и в рамках рабочих сетей покоя головного мозга, изменение фракционной и количественной анизотропии, а также структурной коннективности (данные показатели предложено использовать для характеристики и дифференцировки различных неопухолевых заболеваний головного мозга) (Патент РФ № RU2743802 С9 от 05.05.2021 года).

Ввиду большого количества оцениваемых данных, доказана высокая прогностическая значимость совокупности специальных методик магнитно-резонансной томографии и глубоких нейросетей с учётом клинико-нейровизуализационных сопоставлений.

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

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), так и каждой методики в отдельности.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

На основе проведенного исследования разработана принципиально новая методика проведения функциональной МРТ в покое, МР-морфометрии и МР-трактографии головного мозга 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 магнитно-резонансной томографии 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 результальной 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 магнитно-резонансной томографии 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 448 источников, из них 98 – отечественных, 350 – 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.

Основным методом исследования являлась магнитно-резонансная томография. Методиками, применяемыми в исследовании, были протоколы с использованием BOLD-визуализации, Т1-градиентного эха и диффузионной МРТ.

На третьем этапе диссертационного исследования 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.

1. Клинико-инструментальное обследование
2. Стандартные лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, мочевина, билирубин общий, свободный и связанный, калий, натрий), общий анализ мочи, коагулограмма, определение группы крови, резус-фактора и наличия антиэритроцитарных антител.
3. Клинико-неврологическое обследование согласно стандартному неврологическому осмотру.
4. Клинический метод оценки психиатрического статуса пациента: сбор наркологического анамнеза. Перед МР-исследованием проведение консультации психиатра нарколога.
5. Оценка различных нарушений по шкалам:

- шкала Хен и Яра, оценивающая общую тяжесть паркинсонизма;
- опросник депрессии Бэка;
- шкала дневной сонливости Эпворса для диагностики и оценки нарушений сна;
- шкала оценки ходьбы и равновесия для выявления и оценки нарушений ходьбы высшего уровня;
- обследование всех лиц контрольной группы на наличие когнитивных, эмоциональных нарушений (с помощью следующих тестов: краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), теста лобной дисфункции (FAB));
- нейропсихологическое исследование по шкалам GMFSC (Шкала больших моторных навыков), FMS (функциональная моторная шкала), шкала Берга, шкала Ашвортса (спастичность);

6. Комбинированная магнитно-резонансная томография на томографах с силой индукции магнитного поля 1.5 и 3.0 Тл:

- традиционная МРТ (включая импульсные последовательности с высоким пространственным разрешением);
- диффузионная МРТ;
- функциональная МРТ в состоянии покоя.

7. Обработка данных МРТ, полученных с использованием специальных импульсных последовательностей, с применением программных средств со встроенными инструментами для статистического анализа.

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 симptomокомплексы, 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 лингвальными извилинами).

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, крючко-видном и поясном 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, триангулярной части правой нижней лобной извилины, и снижение функциональной и структурной коннективности собственной рабочей сети покрышки 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.

Апробация работы

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 международном 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» МЗ РФ (протокол №1-2022 от 19.01.2022 г.).

Достоверность и обоснованность результатов исследования

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.

Внедрение результатов работы

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

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликована 39 работ, в том числе 29 статей – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Получен патент (Ефимцев А.Ю. 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 Москва. Патентное ведомство: Россия).

Автор самостоятельно сформулировал и обосновал актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. лично автором была создана электронная база данных пациентов.

Диссидент лично провел клинико-нейропсихологическое, 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ ОЦЕНКИ СТРУКТУРНОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Возможности клинико-инструментальной дифференциальной диагностики и прогнозирования течения некоторых неопухолевых заболеваний головного мозга

Детский церебральный паралич

Детский церебральный паралич (ДЦП) – группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, ведущих к двигательным дефектам, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка (Baranov A.A. et al., 2017).

То есть, с одной стороны, ДЦП является описательным термином. И для постановки диагноза ДЦП обычно достаточно клинической оценки, которая покажет специфические проявления непрогрессирующих двигательных нарушений. Они становятся заметны в начальную резидуальную стадию. Использование методов лабораторной диагностики и нейровизуализации для этого не обязательно. Однако, по мнению большинства авторов, большой спектр диффе-ренциальных диагнозов ДЦП и высокий риск пропуска наследственных заболеваний (в том числе, имеющих патогенетическое лечение), особенно у детей раннего возраста, требует тщательного диагностического поиска при любых отличиях клинических симптомов и анамнеза от «классической» картины ДЦП (Sadowska M et al., 2020). К так называемым «настораживающим» факторам обычно относят: отсутствие у пациента перинатальных факторов риска, прогрессирование заболевания, утрату ранее приобретенных навыков, неоднократные случаи «ДЦП» или ранние смерти детей в семье без установленной причины, множественные аномалии развития у ребенка. В этом случае требуется обязательное нейровизуализационное обследование (МРТ головного мозга), консультация генетика с последующим

проводением дополнительных лабораторных тестов. При наличии гемипареза, признаков инсульта показано исследование факторов свертывающей системы крови, в том числе полиморфизма генов коагуляции. Все пациенты с ДЦП требуют обследования на предмет наличия нарушений зрения и слуха, задержки психического и речевого развития, оценки нутритивного статуса. Исключение наследственных метаболических заболеваний, помимо специализированных биохимических тестов, подразумевает визуализацию внутренних органов (ультразвуковое исследование, МРТ внутренних органов, по показаниям). При преобладании в клинической картине симптомокомплекса «вязлого ребенка» («распластанная» поза, снижение сопротивления в суставах при пассивных движениях, увеличение амплитуды движений в суставах, задержка моторного развития) следует проводить тщательную дифференциальную диагностику ДЦП с наследственными нервномышечными заболеваниями (Dan B. et al., 2014).

При ДЦП клинические симптомы и степень функциональных нарушений значительно варьируют у разных пациентов и зависят от размера и топографии повреждений головного мозга, а также от интенсивности и длительности ранее проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий.

Ряд авторов рекомендуют обращать внимание на следующие аспекты в анамнезе пациентов с ДЦП: состояние здоровья матери к моменту беременности (сахарный диабет, ожирение, повышение артериального давления и др.), патологию течения беременности, наличие недоношенности, низкую и очень низкую массу тела ребёнка при рождении, проведение реанимационных мероприятий ребёнку после рождения, в том числе искусственной вентиляции лёгких, наличие внутрижелудочных кровоизлияний (ВЖК) 3-4 степени, перивентрикулярную лейкопатию (ПВЛ), по данным МРТ головного мозга, неонатальные судороги, метаболические нарушения (гипогликемию, гипербилирубинемию и др.), сепсис (Freire, G. et al., 2015; Yamada T et al., 2015).

Большинство российских экспертов рекомендуют проводить клинический осмотр детского церебрального паралича (Dan B. et al., 2014; Baranov A.A. et al., 2014). Основными диагностическими критериями выделяют: отягощенный

«перинатальный анамнез», нарушение двигательных функций (нарушения мышечного тонуса, спастичность, задержка формирования возрастной моторики, наличие патологических тонических рефлексов и синкинезий, феномен коконтракции, высокая рефлекторная возбудимость и др.), вторичные ортопедические расстройства, сопутствующая патология (нарушение сенсорных систем, когнитивные дисфункции, нарушения речи и развития ребенка, симптоматическая эпилепсия, вегетативные расстройства и др.), изменения при нейровизуализации (НСГ, КТ и МРТ головного мозга) (Lance J.W., 1980).

Наиболее объективной методикой для изучения степени изменения мышечного тонуса применяется шкала Эшвотра. Оценка производится терапевтом, уровень спастичности определяется числом от 1 (легкая) до 5 (очень сильная). Спастичность верхних (ASHN) и нижних (ASHL) конечностей оценивают раздельно (Balmer G.A. et al., 1970; Er MS. et al., 2015). (Приложение 11).

Шкала Berg Balance Scale обычно применяется для оценки функции равновесия (стоя, сидя, с вращением головы и туловища, с открытыми/закрытыми глазами, с наклонами вперёд и возможностью удержания баланса) и для оценки способности пациента к самостоятельному передвижению (без поддержки/дополнительной опоры). (Приложение 9).

Шкала FMS (функциональная моторная шкала) служит для оценки уровня развития или поражения моторных навыков и определяется количественно от 6 (легкая недостаточность) до 1 (очень сильный дефицит). (Приложение 10).

Оценка глобального уровня формирования моторики наблюдаемых детей проводят с использованием «Системы оценки глобальных моторных функций» (Gross Motor Function Classification System, GMFCS). Это описательная система, которая учитывает степень развития моторных навыков и ограничения движений в повседневной жизни для 5 возрастных групп пациентов с ДЦП: 1,5-2 года, 2-4 года, 4-6 лет, 6-12 лет, 12-18 лет (Palisano R. et al., 1997). (Приложение 12)

Соответственно, согласно шкале GMFCS, выделяют 5 уровней развития больших моторных функций: 1 – ходьба без ограничений, 2 – ходьба с ограничениями, 3 – ходьба с использованием ручных приспособлений для

передвижения, 4 – самостоятельное передвижение ограничено (но могут быть использованы моторизированные средства передвижения), 5 – полная зависимость ребёнка от окружающих – перевозка в коляске/инвалидном кресле.

Оценку функций верхних конечностей проводят пациентам, достигшим возраста 4 лет, используя «Системы классификации мануальных способностей для детей с церебральным параличом» (Manual Ability Classification System, MACS) (Eliasson AC. et. al., 2006). Данная шкала используется у детей в возрасте 4-18 лет, и позволяет оценивать двуручную деятельность у детей с различными формами ДЦП.

Не первоочередной, но одной из основных является оценка психического развития детей раннего возраста. По мнению большинства клиницистов, для этих целей наиболее точной считается методика Лазуренко С.Б. «Диагностика психологического возраста. Ясли», детей дошкольного и школьного возраста по методике психолого-педагогической диагностики Е.А. Стребелевой (Lazurenko S.B., 2014).

К инструментальным методам диагностики относят также видео-ЭЭГ мониторинг, при котором у наблюдавших пациентов чаще оценивают следующие изменения: региональную эпилептиформную активность, диффузную эпилептиформную активность, фокальный приступ, билатеральный приступ и билатеральный приступ с фокальным началом (Belousova E.D., 2017; Guzeva V.I. et al., 2016; Fisher RS, et.al., 2017). Значение ЭЭГ, в частности видео-ЭЭГ, невозможно переоценить для дифференциации как неэпилептических пароксизмальных расстройств, включая непроизвольные движения (изменения на ЭЭГ — у 39,5% пациентов), так и типов эпилептических припадков у детей, страдающих ДЦП и сопутствующей эпилепсией (изменения на ЭЭГ — у 90% пациентов) (Senbil N. et al., 2002). Однако, несмотря на относительно высокую объективность этих данных, их применение в качестве инструмента прогностической оценки, по мнению некоторых авторов, не столь велико (Cans C. et al., 2007).

Нельзя не отметить важность генетического обследования при ДЦП. Ведь, несмотря на большое количество проводимых исследований и клинических

рекомендаций, касающихся диагностики и динамического контроля за данными пациентами, по-прежнему отсутствует простой объективный метод или алгоритм диагностики, позволяющий на ранних этапах безошибочно диагностировать формы заболевания. В качестве примера можно привести одно из исследований, в ходе которого группой авторов у 12,3% из наблюдаемых пациентов, первичный диагноз ДЦП был пересмотрен, и в отдаленном периоде был установлен иной клинический диагноз — генетически детерминированный. При этом, у наибольшего количества пациентов, наблюдавшихся с неправильным диагнозом ДЦП, имел место другой вид детского церебрального паралича (G80.8) - 77,3% детей. У 11,3% больных был первично установлен диагноз спастическая диплегия (G80.1); у 9,1% детей - спастический церебральный паралич (G80.0) и у 1 ребенка — детская гемиплегия (G80.2) (Pak L.A. et al., 2018; Pak L.A. et al., 2019). По данным некоторых исследований, когортные исследования полного экзома и генома, а также исследования вариации числа копий (CNV), позволяют выявлять генетическую этиологию значительной части пациентов с ДЦП. Эти данные показывают, что генетические мутации в совокупности составляют важную причину этого заболевания. В частности, гены, ассоциированные с ДЦП, часто связаны с нарушением программирования раннего развития мозга и/или подвергают детей воздействию известных факторов риска окружающей среды (Lewis Sara A. et al., 2021). Также, ряд авторов склонны считать, что перекрытие генов (связанных с ДЦП), с другими нарушениями нейронального развития связаны с двигательными расстройствами. И в общем, генетическая этиология вносит совершенно определенный вклад в развитие ДЦП, потенциально за счет как нарушения развития мозга, так и дисрегуляции реакции на факторы риска. Описано небольшое количество рекуррентных генов с убедительными доказательствами патогенности. Однако, вероятно, существуют еще сотни генов, которые ждут открытия и/или подтверждения с помощью секвенирования большой когорты и последующих исследований последствий пациент-ассоциированных вариаций (Zarrei M. et al., 2018).

В целом, ведущим клиническим симптомом при ДЦП является спастичность, встречающаяся более чем в 80% случаев (Chen M. et al., 2013). Спастичность представляет собой «двигательное нарушение, являющееся частью синдрома поражения верхнего мотонейрона, характеризующееся скорость-зависимым повышением мышечного тонуса и сопровождающееся повышением сухожильных рефлексов в результате гипервозбудимости рецепторов растяжения» (García Íñiguez J.A. et.al., 2018). В остальных случаях возможно, как снижение мышечного тонуса и нарушение координации (атаксический ДЦП), так и непостоянный характер его изменений (дискинетический ДЦП) (Howard J.J. et.al., 2019; Kuo H.C. et al., 2018). При всех формах ДЦП могут встречаться патологические тонические рефлексы, особенно ярко проявляющиеся при перемене положения тела, особенно при вертикализации пациента, патологическая синкинетическая активность при совершении произвольных движений, нарушение координаторных взаимодействий мышц синергистов и антагонистов, повышение общей рефлекторной возбудимости – выраженный старт-рефлекс (Lance J.W., 1980).

Наличие таких нарушений, как правило приводит к формированию патологического двигательного стереотипа, уже начиная с ранних этапов развития ребенка, а при спастических формах ДЦП – к закреплению привычных установок конечностей, прогрессирующему ограничению функциональных возможностей ребенка, развитию суставных контрактур (Howard J.J. et.al., 2019; Pontén E., 2019). Повреждения головного мозга при ДЦП также могут исходно сопровождаться когнитивными и сенсорными нарушениями, судорогами (Galli J. et al., 2018).

Умственная отсталость - важное и относительно частое сопутствующее нарушение при ДЦП, которое может в дальнейшем влиять на повседневную деятельность, уход, качество жизни, эффективность вмешательств и продолжительность жизни (Reid S.M. et al., 2018). Доля детей с ДЦП и интеллектуальными нарушениями колеблется от 40% до 65% (Türkoğlu G. et al., 2017). По данным исследований, частота умственной отсталости коррелирует с тетраплегией, слаборазвитыми моторными функциями и эпилепсией (Tamilia E. et al., 2014).

Осложнения формируются преимущественно в позднюю резидуальную стадию и включают, в первую очередь, ортопедическую патологию – формирование суставных и мышечных контрактур, деформаций и укорочений конечностей, подвывихов и вывихов суставов, сколиоза. В результате двигательные нарушения ведут к дополнительному ограничению возможности к самообслуживанию ребенка, сложностям получения образования и полноценной социализации (Hutton J.L. et al., 2006).

Одним из частых осложнений является эпилепсия: от 15 до 55–60%, а по данным некоторых авторов, до 90–94% детей с ДЦП (Kwong K.L. et al., 1998; Kułak W. et al., 2003). Большое количество данных о заболеваемости эпилепсией, а также о корреляции между эпилепсией и течением неонатального периода, сопутствующими расстройствами и формой ДЦП было получено в популяционных исследованиях, проведенных Sellier et al. Они были основаны на регистрах SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe - эпиднадзор за церебральным параличом в Европе) из 17 регионов, в которых числились дети с ДЦП, родившиеся в 1976–1998 годах. Это исследование выявило общую тенденцию к увеличению заболеваемости эпилепсией среди детей с ДЦП в 1976–1983 годах, за которым последовало снижение заболеваемости (1983–1998 гг.). Эпилепсия обычно возникала у детей с дискинетической и спастической формой ДЦП, а также у детей с сопутствующими нарушениями зрения и слуха, умственной отсталостью и неспособностью ходить. В случае этих детей факторами риска эпилепсии были пороки развития мозга, преждевременные роды, судороги новорожденных, искусственная респираторная поддержка, а также лечение в отделении интенсивной терапии.

Что касается прогнозирования течения заболевания, то клинически значимыми признаками неблагоприятного прогноза по формированию ДЦП в неонатальном периоде, по мнению некоторых ученых, являются неонатальные судороги, низкая оценка по шкале Апгар (меньше 3 баллов) - только для доношенных новорожденных, синдром угнетения более 2 недель - только для доношенных, бульбарные нарушения более 3 недель - только для доношенных,

малый прирост размеров головы или его отсутствие, нарушения мышечного тонуса и спонтанной двигательной активности - только для доношенных (Skorometz A.A. et al., 2007). Из-за широкой вариации анамнестических и других условий, и множества факторов, влияющих на здоровье ребенка, трудно определить точный прогноз. Что родители могут сделать, так это проконсультироваться с врачами и специалистами для выявления и лечения всех симптомов, нарушений, осложнений и связанных с ними расстройств, которые развиваются у ребенка. По мнению авторов, это гарантирует, что ребенок получит самые лучшие и наиболее подходящие меры своевременно, что позволит оптимизировать потенциальные результаты лечения для этого ребенка (Segel R. et al., 2015; Oskoui M. et al., 2015). Подытоживая, следует указать, что согласно данным мета-анализа более чем 1300 проведенных исследований, более чем у половины детей, больных ДЦП, более чем в 30% случаев развиваются осложнения (Ghai S. et al., 2017; Reedman S. et al., 2017).

И это лишь наиболее часто встречающиеся из возможных осложнений, которые могут возникнуть у ребенка с церебральным параличом, и распространенность каждого из них. Каждый ребенок уникален, и прогноз для этого конкретного ребенка может сильно отличаться от того, который ожидается от данных обследования. Соответственно, даже при этих осложнениях прогноз качества жизни или способности быть независимым не предопределен заранее (Keeratisiroj O. et al., 2018; Keeratisiroj O. et al., 2018).

Таким образом, структура осложнений демонстрирует зависимость не только от предрасполагающих генетических, но и от текущих факторов, что, с учетом существующих знаний о нейропластичности, доказывает необходимость изучения функциональной организации головного мозга на всех этапах развития с использованием дополнительных инструментов, в частности — магнитно-резонансной томографии. Ведь основой данной проблематики является не столько сложность первичной диагностики, сколько недостаточная информативность существующих диагностических инструментов в объективной оценке структурно-функциональных изменений головного мозга, имеющих в том числе перспективу

применения для объективного динамического контроля и, возможно, прогнозирования течения и исхода заболевания, включая оценку изменений когнитивного статуса в ответ на терапию.

Нарушения засыпания и поддержания сна

Согласно международной классификации расстройств сна третьего пересмотра (от 2014 г.) бессонница представляет собой клинический синдром, который характеризуется жалобами на расстройства ночного сна (трудность инициации и поддержания сна/пробуждения раньше желаемого времени), нарушения в период дневного бодрствования, которые возникают несмотря на удовлетворительное условия и достаточное время для сна (Michael J., 2014). По данным ряда исследований около 25 % взрослых страдают различными проявлениями бессонницы. При этом, по данным этих же исследований, такие нарушения как правило носят хронический, выраженный характер: более чем у половины людей среднего и пожилого возраста имеет место хроническая инсомния. И лишь только 30 % лиц обращаются к лечащему специалисту (Thomas S.J., 2017). Согласно данным современных исследований, в мире отмечается уменьшение длительности ночного сна. Например, в популяции США в 2015 году продолжительность ночного сна более чем у 40 % взрослых составляла менее 7 часов в сутки, в то время как в 1960 году этот показатель не превышал 15 % (Schmitt K., 2016). Данная патология обуславливает значимое снижение качества жизни, недостаточную работоспособность, социальную дезадаптацию, низкую обучаемость, а также ряд личностных изменений. Помимо этого, изменение биохимических параметров всего организма при недосыпании определённо связано с рядом метаболических нарушений (Joo E.Y., 2013). Однако, пациенты при обращении к специалисту как правило ограничиваются жалобами на плохой сон или бессонницу. При этом насчитывают более 100 симптомов нарушения сна, которые группируются в гиперсомнии, парасомнии, инсомнии и расстройства суточного ритма «сон – бодрствование».

Таким образом, чтобы получить наиболее полное представление о нарушениях сна, имеющихся у пациента, необходимо выяснить ряд характеристик: общую продолжительность сна, период засыпания, глубину сна. При этом очень важно собственное представление пациента о качестве его сна и сопутствующих ощущениях (Stringer S. и соавт., 2018). В разных странах разработаны протоколы диагностики и лечения инсомнии. В общем они схожи между собой, но могут и отличаться незначительными деталями. Основными критериями считают апnoe во сне, снижение памяти и интеллекта, ухудшение работоспособности, ночное пробуждение в сочетании с дневной сонливостью, приступы внезапного засыпания, приступы катаплексии, состояние раздражительности или агрессии, беспокойный сон, головные боли, головокружение, подавленность (Teghen, A. и соавт., 2014).

Основная масса ученых рассматривает данную проблему в рамках клинической медицины, опираясь на комплексный подход. И эпидемиологические, и физиологические исследования определили двунаправленную связь между нарушениями сна и метаболическим синдромом (Kim Y.B. и соавт., 2021).

Для постановки диагноза исключают другие нарушения сна. Согласно рекомендациям европейского общества исследования сна от 2016 г. (Massimo F. P. и соавт., 2016) диагностический алгоритм инсомнии и коморбидных и состояний должен включать следующие пункты:

- соматическое обследование, которое должно включать лабораторные исследования, такие как общий и биохимический анализ крови, уровень тиреотропного гормона, С-реактивного белка, витамина В12, ферритина, маркеры циркадианных ритмов (мелатонин);
- психиатрический и психологический анамнез;
- актиграфия (при подозрении на нерегулярный сон);
- полисомнография (обязательная процедура при подозрении на другие нарушения во время сна: периодическое движение конечностями, апноэ во сне или нарколепсия, лечение фармакорезистентной инсомнии, а также в случае сомнений в жалобах пациента).

Большинство групп исследователей сегодня уделяют особое внимание значению нарушений сна в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (McGrath E.R. et al., 2017; Bathgate C.J. et al., 2017; Li Y., 2017; Portaluppi F., Tiseo T. et al., 2017). Это в первую очередь обусловлено результатами крупномасштабных эпидемиологических и кросс секционных исследований. Однако, уровень доказательности этих данных варьирует и зависит от конкретных форм как сердечно-сосудистых заболеваний, так и инсомнии. Например, в исследовании Jarrin D.C. и соавт. (2018), в котором приняли участие более 500 человек, установлена чёткая корреляция между артериальной гипертензией и фрагментацией сна, оцениваемой с помощью актиографии. В то же время, связи артериальной гипертензии с продолжительностью и качеством сна не было установлено. А незначительные несоответствия в данном исследовании ученые объяснили гетерогенностью выборки (ряд соматических, психологических и физиологических характеристик).

Результаты некоторых клинических исследований свидетельствуют о взаимосвязи уровня артериального давления с гиперактивацией центральной нервной системы во время сна, что характеризует активность в диапазоне β-спектра по данным электроэнцефалографии (Johann A.F. et al., 2017; Ramos A.R. et al., 2018). Биологически активные вещества, опосредующие так называемое «нейрогенное воспаление», также играют значимую роль в поддержании гомеостаза при воздействии эндогенных и экзогенных стрессорных факторов. Функции интерлейкина-6, гамма-аминомасляной кислоты, мелатонина, серотонина и орексина в норме и при патологии также позволяют предположить об их участии в механизмах реализации взаимосвязи инсомнии и артериальной гипертензии. Ученые подчеркивают важность трактовки инсомнии в качестве отдельной нозологической единицы и актуальность исследований молекулярных механизмов взаимосвязи инсомнии и артериальной гипертензии (в частности) с целью определения перспективных терапевтических мишеней и прогностических маркеров при конкретном патогенетическом сценарии (Filtchenko I.A., 2019).

Помимо анализа широко известных причин инсомнии, учёные активно работают над поиском генетических маркеров её появления. Рекордное по размеру выборки исследование на сегодняшний день (в нём приняли участие более 1,3 млн. человек) провели нидерландские учёные и обнаружили 202 участка генома связанных с проявлением данной патологии (Philip R. Jansen et al., 2018). Полногеномный анализ ассоциаций был направлен на поиск однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с фенотипическими различиями организмов. Этот метод обычно применяется для поиска генетических маркеров психических расстройств (в частности, депрессии) и различных когнитивных особенностей (например, предрасположенности к выбору немедленного вознаграждения). Около 30 % всех участников исследования сообщили о наличии у них симптомов бессонницы. Генетический анализ позволил установить 248 значимых однонуклеотидных полиморфизмов, которые связаны с возникновением симптомов бессонницы. Ученые установили, что мутации этих генов участвуют в регуляции локомоторной активности и в работе нейронов некоторых отделов головного мозга, включающих гипоталамус, ограду и полосатое тело (ГАМК-ergicические нейроны полосатого тела участвуют в процессе регуляции фазы медленного сна и в работе системы вознаграждения головного мозга).

Подобные исследования позволяют сделать выводы о связи найденных генетических вариаций и предрасположенности к развитию бессонницы. Тем не менее, учёные пока с осторожностью говорят о применении результатов таких исследований — как для поиска эффективных методов лечения этого расстройства, так и для прогнозирования и профилактики связанных с ним заболеваний.

Помимо негативных физиологических эффектов депривации сна (риск сердечно-сосудистых заболеваний) люди с инсомнией могут столкнуться с рядом когнитивных нарушений (например, заторможенностью), которые выражаются в нарушении управления исполнительными функциями. Нейронный механизм когнитивной деятельности при депривации сна изучен не до конца, однако известно, что заторможенность, вызванная бессонницей, может сопровождаться

повышенной нейронной активностью в тета-ритме (что характерно для непосредственно состояния сна).

Существует ряд работ, посвященных влиянию депривации сна на когнитивные функции с помощью регистрации активности отдельных участков головного мозга (с помощью имплантированных в головной мозг электродов – для мониторинга нейронной активности) (Zhao B. et al., 2020; Brunye T.T. et al., 2021). Таким образом авторы оценивали активность различных отделов головного мозга (104) во время выполнения задачи распознавания лиц. Основываясь на полученных данных, они пришли к выводу, что когнитивная заторможенность, вызванная продолжительным отсутствием сна, выражается в задержке работы нейронов, отвечающих за мыслительную деятельность. При этом авторы отметили, что механизм подобной задержки требует дальнейшего изучения. К тому же подобные исследования отличаются небольшими размерами выборки.

Актуальным вопросом остается проведение клинических исследований, в ходе которых оценивают влияние лечения хронической бессонницы на смертность от сердечнососудистых заболеваний, и клинических исследований, изучающих взаимосвязь инсомнии со вторичными артериальными гипертензиями и с наличием незначительных изменений артериального давления (так называемая прегипертензия) (Jarrin D.C. et al., 2018). Несмотря на наличие множества гипотез, объясняющих взаимосвязь между инсомнией и артериальной гипертензией, существуют лишь единичные клинические исследования, обосновывающие указанные предположения. То есть дальнейшее изучение взаимосвязи бессонницы и артериальной гипертензии должно включать не только регистрацию и оценку эпидемиологических данных, но и изучение механизмов патогенеза указанных коморбидных нарушений (Thomas S.J. et al., 2017).

Глутаминовая кислота является одной из основных для обеспечения нормального функционирования ЦНС, поскольку участвует в реализации механизмов нейропластичности. Однако, при наличии избыточной стимуляции рецепторов, например, ионотропного N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептора, глутамат способен оказывать эксайтотокическое (разрушающее) действие. При

ряде неврологических, психических заболеваний наблюдается подобный эффект, в связи с чем, некоторые исследования позволяют предположить участие этого фактора и в развитии хронической бессонницы (Zhang H. et al., 2017) описали случай аутоиммунного энцефалита, который сопровождался выработкой аутоантител к NMDA-рецепторам и инсомнией.

Помимо этого, в ходе некоторых экспериментов было показано, что введение глутамата в педункулопонтинное ядро приводит к активации бодрствования и REM-сну, в то время как инъекции NMDA могут приводить исключительно к активации бодрствования.

Нейротрофический белок - brain-derived neurotrophic factor (BDNF) также участвует в реализации процессов нейропластичности. Он важен для образования и перестройки нейронных связей. Выявлено, что у пациентов с бессонницей наблюдается низкий уровень BDNF, что коррелирует с тяжестью нарушений сна (Maria Giese, 2014). А у пациентов при депривации сна – напротив – наблюдается повышение уровня BDNF, что свидетельствует о возможной адаптационной реакции на стресс (Schmitt K., 2016). У пациентов с большим депрессивным эпизодом может наблюдаться как инсомния, так и гиперсomnia. В одном из исследований Rethorst (2015) установил, что у пациентов гиперсомнией и с депрессивным эпизодом, при регулярных физических тренировках происходит снижение уровня BDNF вместе с провоспалительными цитокинами. Авторы объясняют это активацией гипоталамо-гипофизарной оси и снижением выработки BDNF. При этом, у пациентов с депрессивным эпизодом и инсомнией не наблюдалось изменений уровня BDNF, что позволило авторам предположить наличие других механизмов изменения экспрессии данным молекул, не связанных с гипоталамо-гипофизарной осью, у таких пациентов.

При этом, есть все основания предположить вовлечение BDNF – опосредованного сигнального пути в процессы глутаматергической передачи. Например, в некоторых работах, было установлено, что возбуждение ГАМК-эргических интернейронов при блокаде NMDA-рецепторов прекращает ингибирование глутаматергических пирамидных клеток. В свою очередь это

приводит к выходу глутамата, который через активацию АМРА-рецепторов уже реализует выход BDNF. Описаны изменения в глутаматергической передаче, которые активируют сигнальный путь mTOR и таки образом влияют на секрецию BDNF (Ronald S. Duman, 2017). То есть, секреция BDNF и следующее за этим изменение синтеза белков приводит к изменению структуры дендритов (что свидетельствует об активации синаптической пластичности).

Несмотря на это, на данный момент не зарегистрировано исследований, которые изучают изменения данных показателей у пациентов с хронической бессонницей.

Аддиктивные расстройства (химические и нехимические зависимости)

На сегодняшний день принято разделять все зависимости на химические и не химические. В 2019 году Американским обществом наркологической медицины было предложено современное определение зависимости. Зависимость – это сложное хроническое заболевание головного мозга, зависящее от генотипа и окружающей среды, характеризующееся употреблением психоактивных веществ или навязчивыми действиями, которые продолжаются, несмотря на пагубные последствия (American Society of Addiction Medicine, 2019). Долгое время зависимость означала неконтролируемую привычку употреблять алкоголь или другие наркотики. Но в последнее время это понятие расширилось, и теперь включает различные виды поведенческих расстройств, такие как азартные игры, употребление психоактивных веществ, и даже обычную и «безобидную» повседневную активность — например, физические упражнения или прием пищи. Поведенческие расстройства на сегодняшний день включают (согласно МКБ-10): 6C50 – игромания, гэмблинг (с и без использования сети Интернет) и 6C51 – игровое расстройство (с и без использования сети Интернет, а также неспецифическое игровое расстройство). Соответственно, актуальность изучения данных поведенческих расстройства сегодня относительно высока, ввиду широкой распространённостью факторов, способных её вызвать. При этом, в перечень Российской классификации нехимических аддикций входят несколько

типов: гемблинг, эротические адикции, «социально-приемлемые» адикции, технологические адикции и пищевые адикции.

Перечень химических аддикций, согласно МКБ-10, включает 20 типов, среди которых первое место исторически занимают зависимость от алкоголя, опиоидов и каннабиноидов, а на последнем – синдром ависимости, связанный с употреблением наркотиков и других психоактивных веществ. Хотя химическая адикция очевидна, существуют некоторые разногласия по поводу того, какие вещества действительно вызывают привыкание. Например, руководящие документы Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5 – диагностического инструмента, используемого для диагностики различных типов психических расстройств), указывают на то, что большинство психоактивных веществ, включая лекарства, могут вызывать привыкание. Но при этом важно отметить, что зависимость не считается официальным диагнозом в DSM-5 (American Society of Addiction Medicine, 2011).

Проблема диагностики аддиктивных расстройств и сопровождающих их состояний является особенной ввиду ряда факторов, её осложняющих. Это касается прежде всего нехимических аддикций. Например, чрезмерное использование сети интернет и пребывание в «онлайн» не было признано ВОЗ аддиктивным расстройством, равно как и не было отражено ни в DSM-5, ни в МКБ-10. Хотя по своей сути зависимость от интранета влияет как на социальные сферы жизнедеятельности человека, так и на его когнитивные функции. Больше всего этому явлению подвержены молодые люди. Поскольку компьютеры используются ими повседневно, обнаружение и диагностика интернет-зависимости часто затруднена. Симптомы возможной проблемы могут быть замаскированы законным использованием Интернета. Диагностические критерии интернет-зависимости среди подростков (DC-IA-A) стали широко используемым показателем для оценки наличия интернет-зависимости в Тайване. В одном из исследований ученые изучили и проанализировали критерии диагностики интернет-зависимости у подростков путем экспертной оценки (Wen-Yu Hsu et al., 2015). Они пришли к выводу, что критерии диагностики интернет-

зависимости среди подростков должны быть пересмотрены, чтобы соответствовать реальному состоянию в их популяции. Другая группа ученых представила обзор данной проблемы и различных выявленных подтипов. Они объединили концептуальные представления об «интернет-зависимости», различных формах, которые принимает это расстройство (Young, K., 2009).

То же касается и других видов нехимических аддикций. Современные научные разработки направлены сегодня на модернизацию диагностических возможностей, которые, тем не менее, продолжают быть ограниченными различного рода тестовыми аппликациями (Ruzenkov V.A. et al., 2016). Группа ученых (Kochetkov N.V., 2016) предложила, в противовес использующимся в литературе клиническим показателям, новый критерий определения зависимости от онлайн игр – позиция «значимого другого» в «виртуальном мире». Но несмотря на подобные разработки, призванные повысить качество диагностики и оценки аддиктивного состояния, объективные методики клинической диагностики отсутствуют.

Диагностика же заболеваний нервной системы, возникающих в результате употребления психоактивных веществ, и вовсе крайне затруднительна, так как многие потребители зачастую скрывают зависимость, не связывая развивающиеся неврологические расстройства с наркотизацией. При острой интоксикации они пребывают в состоянии нарушенного сознания, существенно ограничивая возможность сбора анамнеза (Brusin K.M. et al., 2011). Симптомы рассеянного органического поражения нервной системы, выявляющиеся на фоне наркомании, в большинстве случаев незначительно выражены даже в раннем постабstinентом периоде.

Отдельным вопросом является изучение механизмов действия как химических, так и нехимических агентов, вызывающих зависимость ли зависимое поведение. Однако, и в отечественных, и в иностранных источниках, работ по комплексному анализу симптомов и синдромов поражения нервной системы у наркозависимых лиц, крайне мало (Maykova T.N., 1992; Kabdrahmanova G.B., 2002; Geht A.B., 2003; Labunka N.V., 2003; A Büttner et al, 2000; A Büttner, 2011).

Известно, что трехфакторная модель риска развития аддиктивного состояния включает в себя, помимо употребления наркотиков, генетический фактор и фактор окружающей среды (Kreek, M.J. et al., 2004). Ряд нейробиологических исследований указывают на определяющую роль генетического фактора (Goldman et al., 2005; Hiroi N. et al., 2005). В частности, исследования на мышах с дефицитом D2-дофаминовых рецепторов демонстрировали не только тягу к повышенному потреблению алкоголя, в сравнении с генетически здоровыми мышами, но и повышенное количество CB1-каннабиноидных рецепторов в коре головного мозга и полосатом теле. Другие ученые склоняются ко мнению о том, что биологическая предрасположенность к аддиктивному поведению возникает в результате ряда психических стрессов. Доказано, что при стрессе увеличивается активность эндорфиновых рецепторов, что приводит к появлению у человека чувства тревоги и беспокойного поведения. Высокую активность этих рецепторов легко уравновесить повышенным количеством алкоголя или наркотических веществ, что и становится причиной злоупотребления (Bruer J., 2018; Arshinova V.V. et al., 2014).

Таким образом, не существует четкого единопринятого метода (или комплекса методов), позволяющих, помимо решения диагностической задачи, сформировать прогностический концепт для каждого отдельно взятого пациента (Voiskunskiy A.E., 2017).

В этой связи очевидно, что использования лишь клинико-инструментальной методологии недостаточно для проведения диагностического процесса в полном смысле — с определением основных факторов в каждом конкретном случае, в т.ч. для прогнозирования действия корректирующей терапии.

Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма

Болезнь Паркинсона — одна из самых частых форм нейродегенеративных заболеваний. Паркинсонизм — это синдром, связанный с поражением базальных ганглиев и проявляющийся гипокинезией и ригидностью, которые часто сопровождаются трепором покоя и постуральными нарушениями (Bruer J., 2018; Aleksovski, D. et al., 2018).

Несмотря на активное внедрение в неврологию современных технологий, основу диагностики паркинсонизма составляет клиническая оценка кардинальных симптомов. А нейровизуализация проводится с целью исключения вторичного (посттравматического, сосудистого и др.) паркинсонизма.

В типичных случаях для диагностики болезни Паркинсона вполне достаточно клинических критериев, например, клинические критерии диагностики, предложенные Hughes A.J. et al. в 1992 г., называемые критериями британского Банка мозга (Приложение 1). Однако иногда имеются отклонения от традиционной классической картины болезни. По данным аналитических международных обзоров, частота ошибок в диагностике болезни Паркинсона достигает 20 % даже в специализированных клиниках, занимающихся двигательными нарушениями, имеющих доступ к различным самым современным методом исследований. Помимо этого, диагноз болезни Паркинсона требует периодического пересмотра, поскольку со временем у пациента могут появиться различные атипичные клинические признаки, которые свойственны и другим не регенеративного заболеваниям.

Согласно современным диагностическим критериям болезни Паркинсона (Postuma R.B. et al., 2015), достоверный диагноз устанавливается при:

1. Наличии синдрома паркинсонизма, который включает: брадикинезию плюс трепет покоя либо ригидность.
2. Выявлении как минимум двух симптомов, свидетельствующих в пользу диагноза: достоверный и выраженный ответ на терапию леводопой; наличие трепета покоя; наличие моторных флюктуаций; нарушение обоняния и другие признаки.
3. Отсутствии критериев исключения: мозжечковые симптомы, надъядерная офтальмоплегия; предшествующее лечение антагонистами дофаминовых рецепторов; признаки кортикоальной дисфункции (синдром «чужой руки», астреогнозия и др.); нормальная нейровизуализационная картина при использовании позитронно-эмиссионной томографии с лигандом к пресинаптической мембране дофаминового рецептора и другие.

4. Отсутствии «красных флагов», указывающих на вероятный другой диагноз: быстрая прогрессия; раннее развитие падений; ранняя тяжелая дизартрия и дисфагия; раннее развитие вегетативных нарушений; развитие симметричного двустороннего паркинсонизма; отсутствие в клинической картине на развернутых стадиях немоторных проявлений болезни, таких как гипосмия, депрессия, тревога, запоры, когнитивные нарушения.

Существенную сложность представляет дифференциальная диагностика болезни Паркинсона с дегенеративными заболеваниями, такими как мультисистемная атрофия, которая определяется как дегенеративное заболевание нервной системы, клинически характеризующееся сочетанием экстрапирамидного, пирамидного, мозжечкового синдромов, проявлениями быстро прогрессирующей вегетативной недостаточности.

Существуют определенные ключевые признаки:

1) Быстрое прогрессирование заболевания с усугублением акинетико-риgidного синдрома, несмотря на адекватное лечение, крайне нехарактерно для болезни Паркинсона. Однако необходимо помнить, что стриато-нигральная дегенерация может протекать более мягко, когда пирамидные, мозжечковые и вегетативные симптомы в сочетании с акинетико-риgidным синдромом выражены умеренно, а продолжительность жизни таких пациентов составляет более 10 лет.

2) Отсутствие характерного для болезни Паркинсона тремора покоя позволяет врачу иногда заподозрить стриато-нигральную дегенерацию. В то же время и односторонний акинетико-риgidный синдром, и классический тремор покоя были описаны при морфологически подтверждённых случаях стриато-нигральной дегенерации.

3) Слабый или непродолжительный эффект лечения препаратами Л-ДОФА крайне нетипичен для болезни Паркинсона; напротив, для стриато-нигральной дегенерации, как и других форм мультисистемной атрофии, характерна низкая эффективность препаратов Л-ДОФА.

4) Вегетативные нарушения, также предлагаемые в качестве одного из критериев, могут служить дифференциально-диагностическим признаком. Однако

они часто сопровождают и болезнь Паркинсона, хотя выраженность их, несомненно, меньше, чем в типичных случаях стриато-нигральной дегенерации.

5) Изменение речи при стриато-нигральной дегенерации гораздо грубее, чем при болезни Паркинсона. Если у больного паркинсонизмом речь монотонная, то при стриато-нигральной дегенерации она описывается как невнятная, дрожащая, гипофоничная, с периодами афонии и ее можно обозначить термином дизартро-фония.

6) И, наконец, при стриато-нигральной дегенерации зачастую имеются такие второстепенные признаки, как миоклонические подёргивания в пальцах и грубые контрактуры кистей, нехарактерные для болезни Паркинсона.

Сложность выявления синдрома паркинсонизма у пациентов, которые перенесли ОНМК, связано с тем, что деменция, мозжечковые нарушения, парезы и пр., могут преобладать над симптомами паркинсонизма, и таким образом оставаться не распознанными.

Помимо этого, важно исключить двигательные нарушения, которые при сосудистых поражениях мозга могут имитировать проявления паркинсонизма (так называемый псевдопаркинсонизм). К ним относятся: лобная дисбазия, апатико-абулический синдром, псевдобульбарный синдром и др. И, наконец, для того, чтобы поставить диагноз синдрома паркинсонизма, необходимо доказать его сосудистую природу возникновения.

К одним из первых описаний сосудистого паркинсонизма относится работа M. Crichley (1929), который отметил, что для синдрома паркинсонизма характерно преобладание замедленности движений, ригидности, отсутствие тремора покоя и наличие ряда дополнительных признаков. В других работах как отечественных, так и зарубежных авторов эти клинические наблюдения были подтверждены, а также дополнены новыми данными. Так, было показано, что пластическая гипертония мышц часто сочетается с элементами пирамидной спастичности и поражает в основном нижние конечности. Асимметрия глубоких и поверхностных рефлексов, в том числе патологических, мозжечковые нарушения (как симптомы резидуальных состояний) или признаки дисциркуляторной энцефалопатии.

Определённую специфику имют и психические нарушения: изменение психики, которые свойственны паркинсонизму, могут сочетаться с выраженным когнитивными расстройствами.

Если синдром паркинсонизма возник как последствия ОНМК в ВББ с формированием очагов в проекции ножек мозга, возможно развитие одностороннего акинетико-риgidного синдрома с положительным ответом на препараты Л-дофа. Такой вариант синдрома паркинсонизма может клинически имитировать болезнь Паркинсона, хоть и будет отличаться отсутствием постепенного прогрессирования.

Множество исследований отечественных и зарубежных авторов посвящены вопросам патогенеза, особенностям клинической картины и терапии болезни Паркинсона и её осложнений (Golubev V.L., 2012). Таким образом, исследований, посвященных прогнозированию развития осложнений при болезни Паркинсона с использованием методов нейровизуализации, недостаточно. В основном они носят описательный характер, и проведены на небольших выборках с использованием какой-либо одной методики нейровизуализации.

1.2 Современные методы нейровизуализации, применяемые в диагностике и прогнозирования течения некоторых неопухолевых заболеваний головного мозга

Детский церебральный паралич

Магнитно-резонансная томография (МРТ) играет главную роль в неинвазивной визуализации практически любых изменений головного мозга, ввиду высокой тканевой контрастности получаемых изображений, в том числе – при неопухолевых заболеваниях. Метод МРТ является практически безвредным и его применение возможно в любом возрасте, при отсутствии абсолютных противопоказаний (Krageloh-Mann I. et al., 2009).

По мнению Krageloh-Mann (2009), нейровизуализационные (МР) находки могут иметь важное значение как в дифференциальной диагностике ДЦП, так и в прогнозировании функциональных нарушений и компенсаторных возможностей у

ребенка с ДЦП. Магнитно-резонансная томография позволяет выявлять морфологические изменения в головном мозге у большинства детей с ДЦП (Reid S.M. et al., 2014). Существует ряд МР-признаков, характеризующих гетерогенную природу поражения головного мозга при ДЦП. Их можно разделить на: поражения белого вещества, серого вещества, кортикальные мальформации и пороки развития головного мозга (Soleimani F. et al., 2014). По данным I. Novak, в 56 % случаев при ДЦП выявляется преимущественное поражение белого вещества, в 18 % - патология серого вещества и в 9 % - пороки развития головного (Novak I. et al., 2017). По данным других исследований, поражение белого вещества встречается реже, в среднем у 30–40 % пациентов (Soleimani F. et al., 2014), поражение серого вещества — у 6 %, а их сочетание — у 13 %. Считается, что такие выраженные различия обусловлены степенью недоношенности ребенка и вида воздействия повреждающего фактора.

Среди таких изменений головного мозга, как перивентрикулярная лейкомалляция, расширение периваскулярных пространств, инфаркты в пограничной зоне кровоснабжения, патологические изменения серого вещества, кортикальные мальформации, задержка миелинизации и пороки развития не выделяют специфических МР-признаков, характерных для ДЦП. Напротив, перечисленные изменения встречаются при множестве других состояний (Ryan Lee et al., 2014).

Было проведено исследование, основанное на анализе МР-томограмм 200 детей, страдающих ДЦП (средний возраст пациентов составил ~ 5 лет), по результатам которого выявлено, что патологические изменений в области покрышки мозга встречались в 2 раза чаще при гиперкинетическом варианте ДЦП, чем при спастическом (в 35% и 16% случаев, соответственно) (Derinkuyu B.E. et al., 2017). Кроме того, при гиперкинетическом варианте чаще отмечались ишемические повреждения вещества головного мозга. В работе З. Залялова и В. Аюпова проведен анализ МРТ 35 пациентов с гиперкинетическим вариантом ДЦП в возрасте 11-22 лет. По результатам исследования был сделан вывод о том,

что причиной гиперкинезов при ДЦП являются атрофические изменения хвостатого ядра и скорлупы.

Несмотря на множество исследований клинико-нейровизуализационных соотношений при ДЦП, которые отражают структурно-функциональные корреляции (Reid S.M. et al., 2016), выявленные изменения не всегда возможно связать с клиническими проявлениями и прогнозировать течение заболевания. Кроме этого, по данным разных авторов, у 17-23% пациентов, страдающих ДЦП, вообще отсутствуют какие-либо патологические изменения в нейровизуализационной картине (Numata A. et al., 2013). При постановке диагноза ДЦП чувствительность магнитно-резонансной томографии составляет 86-89% (Bosanquet M. et al., 2013). При этом, отсутствие патологических изменений в головном мозге не позволяет исключить диагноз ДЦП, а их наличие может не являться признаком именного данного заболевания (Baranov A.A. et al., 2017).

Перспективными являются методики математического моделирования, примененные, например, S. Reid и соавт. Обследовав 272 ребенка, страдающих ДЦП, они установили, что наиболее значимыми предикторами пониженного уровня двигательных функций является симметричное поражение белого вещества в гемисферах большого мозга и мозолистом теле, и вовлечение в патологический процесс мозжечка (Reid S.M. et al., 2016). Авторы предполагают, что латерализация/симметричность поражения белого вещества полушарий мозга является отражением разных механизмов патогенеза развития ДЦП, и в совокупности с распространенностью повреждения имеют ведущее прогностическое значение в нарушении функций.

Для более точной оценки прогностических возможностей метода МРТ исследователи иногда прибегают к количественной оценке МР-томограмм и анализируют выраженность нейровизуализационных изменений в баллах (Weeks L.C. et al., 2018).

По результатам метаанализа, оценка структурной МРТ, выполненной на ранних сроках, у недоношенных детей обладает высокими чувствительностью и специфичностью как в определении прогноза последующего развития ДЦП (100 и

93% соответственно), так и появлении двигательных ограничений (89 и 98% соответственно) (George J.M. et al., 2018). Глобальная оценка МРТ характеризовалась более точным прогнозом в отношении двигательного исхода, чем изолированная оценка белого вещества. Однако, такие простые маркеры, как анатомическая локализация выявленных патологических изменений, являются лишь умеренными предикторами сенсомоторной функции при ДЦП (Holmefur M. et al., 2013). Это, вероятно, связано с высокой пластичностью мозга у детей и тем, что различные отделы мозга имеют разную чувствительность к повреждающим факторам в процессе его созревания. Благодаря такому свойству, как нейропластичность, повреждение мозга на ранних стадиях его развития может сопровождаться перепрограммированием нейрональных путей и структурной реорганизацией сенсомоторной системы (Staudt M., 2010). В связи с этим, перспективы изучения механизмов развития ДЦП связывают с такими новыми модальностями, как диффузионная тензорная визуализация (Diffusion tensor imaging, DTI) и функциональная МРТ.

За последние годы в ряде исследований изучались результаты диффузионно-тензорной МРТ у детей с постгипоксическими состояниями и ДЦП для более точного представления о патофизиологических механизмах развития двигательных и когнитивных нарушений, клинических и нейровизуализационных сопоставлений, определения структуры проводящих путей при созревании головного мозга, оценки миелинизации белого вещества, а также установления эффективности реабилитации. Метод ДТ-МРТ дает возможность оценить диффузионные характеристики исследуемой среды. Направление диффузии воды вдоль миелиновой оболочки аксона (анизотропия) дает информацию о степени интегрированности нейрональных трактов и их целостности. Фракционная анизотропия характеризует пространственную ориентацию молекул воды вдоль миелиновой оболочки и является наиболее точным прогностическим индикатором повреждения проводящих путей по данным ДТ-МРТ. Диффузионная анизотропия различается в зависимости от структур головного мозга, демонстрирует миелинизацию волокон, их диаметр и направленность (Min K. et

al., 2019). К тому же уровень показателя при рождении достоверно коррелирует с выраженностью неврологических нарушений в последующем, что дает возможность его использования как предиктора тяжести ДЦП.

В исследовании J. D. Lee и соавт. (2011), которое включало 43 пациента с ДЦП (средний возраст 12 лет), с клинической оценкой двигательных нарушений отмечалась статистически значимая корреляция между показателями фракционной анизотропии кортикоспинальных трактов (в области заднего бедра внутренней капсулы) и мозолистого тела, а также таламокортикальных чувствительных проводящих путей (в меньшей степени). Также была выявлена связь между тяжестью двигательных нарушений при ДЦП и снижением фракционной анизотропии кортикоспинальных трактов на уровне варолиева моста (Faria A.V. et al., 2010).

Некоторые авторы считают, что наиболее точным маркером, выявляемым при моторном дефиците у детей со спастической диплегией является снижение фракционной анизотропии волокон мозолистого тела, в особенности в отношении тонких моторных навыков.

А.М. Мамедьяров и соавт. установили, что при ДЦП определяется статистически значимое снижение показателя фракционной анизотропии и увеличение коэффициента диффузии в таких анатомических структурах, как прецентральная извилина, мозолистое тело, заднее бедро внутренней капсулы, таламус, задняя таламическая лучистость.

Среди детей, у которых двигательный неврологический дефицит более выражен, наблюдается распространенное поражение белого вещества, а именно не только кортикоспинальных трактов, но и мозолистого тела, дугообразного пучка, верхнего и нижнего продольного пучка, зрительной и таламической лучистости (Suzuki T. et al., 2013).

Таким образом, метод диффузионно-тензорной МРТ дает возможность выявить микроструктурные изменения проводящих путей головного мозга, которые играют ведущую роль в развитии неврологического дефицита при ДЦП. По результатам прочих зарубежных исследований убедительно демонстрируется

прогностическая роль ДТ-МРТ у детей с высоким риском ДЦП, недоношенных детей с критически низкой массой тела при рождении и гипоксией во время родов. В работе J. Rose и соавт. при обследовании недоношенных новорожденных ($n=24$) с низкой массой тела при рождении было выявлено, что низкое значение фракционной анизотропии в области заднего бедра внутренней капсулы на момент рождения является статистически значимым предиктором развития ДЦП. Так, в исследуемой группе у 14 пациентов, у которых определилось снижение фракционной анизотропии, диагноз ДЦП в последующем был установлен в 10 случаях, при этом ни у одного новорожденного с нормальной фракционной анизотропией не выявлялся неврологический дефицит. Более того, значение фракционной анизотропии при рождении позволяло определить степень выраженности неврологических нарушений, поэтому данный нейровизуализационный маркер может, вероятно, быть использован в качестве предиктора тяжести ДЦП.

Существуют исследования, доказывающие роль ДТ-МРТ в оценке двигательной реабилитации. Так, в исследовании H Jiang, X Li (2019) было установлено, что повреждение кортикоспинального тракта играют решающую роль в двигательных нарушениях, связанных со спастической диплегией у детей с перивентрикулярной лейкомалляцией.

K.M. Friel, H.-C. Kuo, (2014) установили, что улучшение функции рук после интенсивной бимануальной тренировки не связано с дисгенезией кортикоспинального тракта у детей с односторонним детским церебральным параличом.

В отечественной литературе большой интерес вызывает исследование Ермолиной Ю.В в соавт (2016), в котором для выявления изменений фракционной анизотропии (ФА) и среднего коэффициента диффузии (СКД), полученных при ДТ-МРТ, в кортикоспинальных и сенсорных проводящих путях, мозолистом теле при спастических формах ДЦП было обследовано 105 детей (спастический тетрапарез — 47, спастическая диплегия — 38, гемипаретическая форма — 20) и 50 детей без неврологического дефицита, в возрасте от 2 до 18 лет. По данным исследования у всех больных ДЦП было установлено снижение показателей ФА и

увеличение значений СКД во всех обследованных зонах интереса. По сравнению с показателями референтной группы было выявлено значимое уменьшение значений ФА и повышение СКД у пациентов по ходу кортикоспинальных и сенсорных проводящих путей. Средние показатели ФА и СКД в колене и валике мозолистого тела у всех больных ДЦП были существенно меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). У пациентов с гемипарезами было выявлено достоверное уменьшение ФА на уровне ножек мозга и заднего бедра внутренней капсулы на гомолатеральной парезу стороне, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Также были выявлены различия при сравнении значений ФА в зависимости от формы ДЦП.

Благодаря детальной анатомии, раскрытой диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (DTI), теперь есть доступ к более полной картине травматизма белого вещества у пациентов с ДЦП, однако в литературе нет данных о применении ДТ-МРТ в оценке эффективности нейрореабилитации.

Функциональная МРТ позволяет выявить дисфункцию нейронных сетей и кортикальных взаимосвязей между разными отделами и структурами головного мозга при ДЦП (Chinier E. et al., 2015; Aminov H.D. et al., 2015).

В исследовании Chinier E et al, в котором пациенты с клиническим гемиплегическим церебральным параличом (16 мальчиков, средний возраст 12 лет и 10 месяцев, возраст от 6 лет 10 месяцев до 20 лет 10 месяцев) выполняли движения руками (как паретичной, так и здоровой), было показано, что у пациентов с поражением правой руки доминирует левое полушарие головного мозга (Chinier E. et al., 2015).

Тем не менее, применение фМРТ с использованием активных парадигм у детей младшего возраста может быть весьма ограничено ввиду их двигательной активности либо, наоборот, неспособности выполнять задание для исследования моторных функций из-за спастичности. В том числе, в связи с этим, некоторые исследователи применяют фМРТп для оценки функциональной коннективности головного мозга.

Результаты исследований говорят о разобщенности функционального коннектома. Например, Yun Qin et al. (2018), установили изменения функциональных сетей у детей со спастической и дискинетической формой церебрального паралича по данным фМРТп. Так, нарушенная функциональная коннективность у пациентов группы с дискинетической формой была выявлена в рабочей сети мозжечка с вовлечением постцентральной извилины, нижней теменной извилины и сенсомоторной сети – то есть, связанных с двигательной и когнитивной функцией. Кроме того, был обнаружен своего рода диссонанс между мозжечковой и лобно-теменной рабочей сетью, а также между РСП и цингуло-островковой сетью, которые могут выступать в качестве объективного показателя клинического ответа при ДЦП.

Еще в одном исследовании (Yun Qin et al., 2019) учеными было выявлено снижение гомотопической межполушарной функциональной коннективности в моторных и сенсорных зонах головного мозга у пациентов с ДЦП. В когнитивно-связанных рабочих сетях преобладала латерализация некоторых из них в состоянии покоя, что даёт представление о межполушарной функциональной реорганизации и демонстрирует весьма ограниченный компенсаторный потенциал, таким образом внося определенный вклад в понимание основного патологического механизма ДЦП.

Mu. Xuetao, Wang. Zhiqun et.al. (2008) проводили сопоставление коннективности сенсомоторных рабочих сетей с клиническими проявлениями у детей с ДЦП, с перинатальным ОНМК в анамнезе и также обнаружили реорганизацию нескольких рабочих сетей. То же подтвердили годом позже и K.E. Woodward, H.L. Carlson et.al. (2009), обнаружив аномальную региональную активность мозга в некоторых особых областях лобных, теменных, височных долей и мозжечка у пациентов ДЦП, форма спастическая диплегия. Кроме того, было выявлено как снижение, так и усиление функциональной коннективности, анализируемое с помощью методики на основе выбора зоны интереса в моторной коре и таламусе. Авторы работы полагают, что данные функциональные

изменения тесно связаны с клиническим течением заболевания, внося вклад в понимание основ патофизиологического механизма при ДЦП.

Существуют исследования, показывающие опыт применения функциональной МРТ для оценки нейрореабилитации, в частности – нейростимуляции. Была продемонстрирована высокая эффективность при сочетании периферической нейростимуляции со специализированной физиотерапией при восстановлении общего моторного контроля тела, равновесия, хождения, движений глаз, речи, разных аспектов сенсомоторной интеграции. В других исследованиях с применением функциональной МРТ было однозначно подтверждено наличие значительной активации ствола мозга и центральных отделов мозжечка при стимуляции языка. Также были выявлены длительные эффекты последействия и сохранение очагов активности в головном мозге испытуемых в течение часов и даже дней после стимуляции (Wildenberg J., Tyler M.E., Danilov Y.P., 2011). Кроме того, по результатам дополнительного анализа данных было показано, что сочетанно с активацией подкорковых структур меняются и коэффициенты связи между различными участками коры головного мозга, которые участвуют в интегративных процессах тренировки (Joseph C. Wildenberg, 2011).

Таким образом, большинство исследований с помощью ФМРТ в состоянии покоя у пациентов с ДЦП направлено на поиск функциональных связей между различными структурами головного мозга, влияние этих связей на течение заболевания и реабилитацию. Достигнуто немало успехов в данных вопросах, но по-прежнему остается нерешённой задача прогнозирования течения заболевания.

Нарушения засыпания и поддержания сна

К современным методам нейровизуализации, применяемым в клинической практике для оценки состояния вещества и функции головного мозга у пациентов с нарушением засыпания и поддержания сна относятся: структурная МРТ, которая позволяет исключить или подтвердить наличие органической патологии, и ПЭТ-КТ, которая позволяет оценить метаболические изменения в головном мозге, потенциально связанные с проблемой. Существующие методики магнитно-

резонансной морфометрии и функциональной МРТ в покое применяются на сегодняшний день исключительно в научных исследованиях прежде всего с целью установить биомеханизм формирования расстройств сна.

По данным радионуклидных методов нейровизуализации, у лиц с хронической инсомнией были выявлены изменения метаболизма как в состоянии сна, так и в состоянии бодрствования, а в частности – гипоперфузия головного мозга во время NREM-сна (в области базальных ганглиев, медиофронтальной области, затылочной и теменной коры) и снижение метаболизма в состоянии бодрствования – в области фронтальной коры с обеих стороны, височной, теменной и затылочной коры, подкорковых структурах – таламусе, гипоталамусе, стволе мозга. Улучшение показателей наблюдалось на фоне успешного лечения. В то же время значимые изменения макроструктуры головного мозга найдены не были, что подтверждает функциональный характер нарушений.

В одном из исследований установлено, что пациенты с хронической бессонницей показали значительное снижение объема серого вещества в правой средней лобной извилине по сравнению с ГК. Считается, что префронтальная кора отвечает за бдительность, внимание и исполнительную функцию. Некоторые другие морфометрические исследования головного мозга также подтвердили наличие структурных изменений в префронтальной коре у пациентов с хронической бессонницей. В исследовании с использованием воксельной МР-морфометрии (Joo E.Y. et al., 2013) установлено, что у пациентов с хронической бессонницей значительно снижен объем серого вещества в медиальных лобных и средних височных извилинах по сравнению с ГК.

Исследования, в которых была использована функциональная МРТ с заданием и функциональная МРТ в покое, характеризуются разобщенными результатами. Altena et al в своем исследовании с применением парадигмы на запоминание и воспроизведение буквенного ряда при групповом сравнении пациентов с хронической бессонницей и ГК выявили гипоактивацию в медиальных и нижних префронтальных областях коры. В другом исследовании с применением фМРТ и схожей парадигмой (на оценку рабочей памяти) у

пациентов с хронической бессонницей показали характерные аномалии в левой и правой парагиппокампальных извилинах, а также в височной коре (Li Y. et al., 2016). Son (Young-Don Son et al., 2018) также обнаружили более выраженную активацию участков головного мозга в правой боковой нижней лобной коре и правом верхнем височном полюсе у пациентов с хронической бессонницей по сравнению с ГК при выполнении задач на рабочую память. Ученые делают вывод о том, что дисфункция височной доли может быть связующим звеном между хронической бессонницей и дефицитом памяти. Их исследование также показало структурные изменения (по данным МР-морфометрии) в правой средней лобной извилине (её передних отделах), в правых отделах передней поясной извилины, в задней поясной извилине, левой скрлупе и правом хвостатом ядре у пациентов с хронической бессонницей по сравнению с ГК.

Ряд ученых установили, что субъективно-объективное несоответствие сна (SODS) может быть связано с искаженным восприятием дефицита сна и гиперчувствительностью к стимулам, связанным с бессонницей. В работе Kim Y. et al было исследовано различие активации мозга в ответ на стимулы, связанные с бессонницей – у пациентов с бессонницей с SODS (группа SODS), пациентов с бессонницей без SODS (группа NOSODS) и здоровых людей в группе контроля (ГК) с применением полисомнографии. По данным фМРТ в группе SODS по сравнению с другими группами, области мозга, включая левую фузиформную извилину, предклиниче (билиateralно), правую верхнюю лобную извилину, колено мозолистого тела показали значительное усиление активации. Повышенная активность мозга на стимулы, связанные с бессонницей, в нескольких областях мозга из группы SODS, по мнению ученых, связана с тем, что эти люди более чувствительны к негативным когнитивным искажениям в рамках бессонницы (Kim Y.B. et al., 2021).

Эпидемиологические и экспериментальные данные подтверждают, что хроническая бессонница может способствовать развитию когнитивных и поведенческих нарушений. Ряд исследований, включающих как МРТ так и ПЭТ, проведенных Sacher et. al. показал снижение объема миндалевидного тела,

гиппокампа в правом полушарии головного мозга, парагиппокампальной извилины, передних отделов поясной извилины, орбитофронтальной коры и островковых долей у пациентов с депрессивными расстройствами. Схожие результаты у пациентов с хронической бессонницей и депрессивными расстройствами могут объяснить взаимосвязь между данными заболеваниями в ключе структурных изменений головного мозга. Кроме того, у пациентов с хронической бессонницей в сравнении с ГК выявляют снижение функциональной активности верхних лобных извилин, средних височных извилин билатерально, задней поясной извилины слева, левой парагиппокампальной извилины, левом предклине. Такие же изменения функциональной активности некоторых из этих функциональных зон также, по данным исследования, проведенного Kuhn и Gallinat (Kühn S., 2013), имели место у пациентов с депрессивным расстройством: снижение функциональной активности задней поясной извилины слева, верхней лобной извилины слева, левой островковой доле.

В исследовании Chao-Qun Yan (Yan C.Q. et al., 2018), проводили анализ, основанный на теории графов с оценкой воксель-базированной степени близости (DC – degree centrality) и функциональной коннективности у пациентов с хронической бессонницей. Результаты показали снижение значений DC в левой нижней лобной извилине и средней височной извилине, а также более высокие значения DC в правом предклине. Анализ функциональной коннективности показал её снижение между левой средней височной извилиной и левой задней поясной корой, а также между правым предклинем и правой латеральной затылочной корой. Снижение DC левой нижней лобной извилины и снижение функциональной коннективности в левой задней поясной коре положительно коррелировали с индексом качества сна Питтсбурга и индексом тяжести бессонницы.

Исследование Gao L. с фМРТ в покое и алгоритмом определения амплитуды низкочастотных флюктуаций (ALFF – amplitude of low frequency fluctuations) показало, что у пациентов ГК с депривацией сна ALFF была снижена в правой нижней теменной доле, орбитофронтальной коре билатерально и дорсолате-

ральной префронтальной коре (Gao L. et al., 2015). Эти данные подтверждают, что у пациентов с хронической бессонницей обнаружены как структурные, так и функциональные изменения в префронтальной коре.

В исследовании с применением ПЭТ ученые продемонстрировали, снижение метаболизма в префронтальной коре пациентов с хронической бессонницей в бодрствующем состоянии. В нескольких исследованиях использовалась диффузионно-тензорная визуализация (DTI – diffusion tensor imaging) для оценки различий в трактах белого вещества у пациентов с бессонницей по сравнению со здоровыми добровольцами. Одно из исследований продемонстрировало снижение фракционной анизотропии в передней внутренней капсule, что свидетельствует о нарушении лобно-подкорковой связи у пациентов с бессонницей (Baglioni C. et al., 2014). Ли и его коллеги обнаружили снижение фракционной анизотропии в правой передней и задней внутренней капсule, а также в трактах белого вещества семиовальных центров, продольного пучка и мозолистого тела (Li S. et al., 2016). Kang et al специально исследовали структурные связи левого таламуса и нижней лобной извилины и обнаружили, что у пациентов с бессонницей наблюдается снижение фракционной анизотропии и аксиальной диффузивности в тракте, соединяющем эти структуры головного мозга. Кроме этого, нарушения целостной организации лобно-подкоркового белого вещества также были связаны с плохим качеством сна в исследовании с участием пожилых людей (Sexton C.E. et al., 2017). В ходе одного из исследований с применением DTI была оценена топология при бессоннице и обнаружены изменения региональной дезорганизации лобных и подкорковых областей, а также снижение структурной коннективности в сетях лобных долей (Wu Y. et al., 2018). Таким образом, основная масса исследований, оценивающих структурные изменения, связанные с бессонницей, отражают снижение таковой в лобных и подкорковых областях и проводящих путях белого вещества, соединяющих эти области.

Таким образом, в большинстве исследований для изучения нарушений засыпания и поддержания сна использовалась какая-либо отдельная методика.

Интеграция различных методик нейровизуализации для повышения точности оценки данной патологии остается неизученной проблемой. Кроме того, исследования, где использовалась фМРТ и фМРТ в состоянии покоя, были противоречивые результаты группового сравнения бессонницы и здоровых добровольцев.

Аддиктивные расстройства (химическая и игровая аддикции)

Из всех современных методов нейровизуализации при аддиктивных расстройствах на сегодняшний день как в клинической практике, так и в научных исследованиях используются методы и методики, способные предоставить информацию не только о структурных нарушениях в головном мозге, но и о функции головного мозга. Таковыми являются радионуклидный и магнитно-резонансные методы.

Из всех методов прижизненной диагностики одними из первых внесли свой вклад в понимание развития аддиктивных расстройств методы радионуклидной диагностики.

Koerpp et. al. (1998) [50] были первой исследовательской группой, которая представила доказательства высвобождения дофамина в полосатом теле во время видеоигры у лиц, играющих в компьютерные игры. Им была выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) вовремя сиянса видеоигры и в состоянии покоя. Результаты показали, что вентральные и дорсальные отделы полосатого тела связаны с целенаправленным поведением и изменение потенциала увлеченности во время видео игры было похоже на изменения после введения амфетамина или метилфенидата. Такие изменения нейрохимической активности на фоне игры по сравнению с состоянием покоя указывают на то, что игровую активность можно сравнить с употреблением психоактивных веществ, если рассматривать ее с точки зрения биохимических процессов.

Позитронно-эмиссионная томография с применением РФП (например, ¹¹C) раклоприд или (¹⁸F) N-метилспиперон) позволила другой группе ученых (Takahashi Hidehiko et al., 2008) выявить закономерность между изменением

концентрации дофамина в определенных областях головного мозга и развитием эйфории и абстинентного синдрома у зависимых от никотина. Вводимый исследуемому раствор 2-дезоксиглюкозы (2-ДГ), который поглощается активно функционирующими нейронами головного мозга, был количественно оценен таким образом было осуществлено картирование нейронной активности. Аналогичным образом, во время выполнения исследуемым той или иной задачи и также ПЭТ может дать точную количественные данные по распределению активности РФП.

И всё же методы радионуклидной диагностики так и не нашли широкого применения в клинической практике, а используются лишь в научных исследованиях, внося определенный вклад в понимание роли дофамина в формировании аддиктивных расстройств. Причиной этого прежде всего явилась высокая стоимость оборудования и исследования и высокая лучевая нагрузка.

На сегодняшний день по-прежнему нет общепризнанной нейровизуализационной методики, позволяющей точно оценить последствия приема ПАВ несмотря на то, что количество научных исследований, посвященных данной теме, продолжает расти. Тем не менее, данные специальных методик МРТ, таких как МР-морфометрия, говорят об изменениях в полосатом теле и некоторых отделах лобных долей головного мозга (Cousijn Janna et all., 2014). Поскольку эти структуры образуют фрonto-стриальную сеть, они потенциально рассматриваются как ответственные за формирование аддикции. Результаты множества исследований довольно противоречивы. Некоторые из них свидетельствуют об увеличении объемов подкорковых ядер у пациентов с химическими (Cai C. et al., 2016) и игровыми зависимостями (Jan Reem K. et al., 2012), а другие демонстрируют отсутствие каких-либо изменений у этих групп пациентов (Moreno-López Laura et al., 2012). Остается не решенным вопрос о зависимости структурных изменений от длительности воздействия и степени токсичности ПАВ. В данном ключе можно рассматривать выявляемые структурные изменения как один из факторов риска развития аддиктивных расстройств (Ersche Karen D. et al., 2013). Установлена взаимосвязь между изменениями объемных показателей

структур головного мозга и продолжительностью наркотизации в ходе нескольких длительных исследований. Изменения, по данным авторов, имели место билатерально в прецентральных извилинах, в левой медиальной фронтальной извилине, со снижением толщины коры в правом полушарии мозжечка, в верхних височных и нижних лобных извилинах, правой островковой дольке, правой субкаллёзной извилине и передних отделах поясной извилины (Connolly Colm G. et al., 2013). Данных за изменения белого вещества при этом получено не было.

В одном из исследований лиц с алкогольной зависимостью учеными было установлено снижение толщины орбитофронтальной коры и медиальной префронтальной коры, а также объема белого вещества лобных долей (Asensio Samuel et al., 2016), а другой группой исследователей практически такие же изменения были выявлены у курильщиков и наркоманов (Stoeckel Luke E. et al., 2016). Фронто-стриatalная система является еще одной структурой, находящейся «под прицелом», поскольку в одном из исследований (Ersche Karen D. et al., 2012) ученыые установили её изменения у прямых родственников наркоманов (братьев и сестёр) без употребления ПАВ в анамнезе, что делает эту область важным маркером в оценке предрасположенности к формированию зависимости.

Некоторые исследования лиц с игровой аддикцией демонстрируют снижения объемов серого вещества в передней поясной коре и дополнительной моторной области (Lee Deokjong et al., 2018). Сообщается, что существует зависимость выявленных изменений от импульсивности испытуемых. Но при этом в других исследованиях говорится об обратном - увеличении объема серого вещества в префронтальной и орбитофронтальной коре, островковых долях и в правом миндалевидной теле (Du Xin et al., 2016). Противоречивые результаты имеют место не только в изучении структурных, но и функциональных нарушений у зависимых пациентов.

Вероятно, не только морфологическая составляющая играет роль в патогенезе аддикций. Поскольку считается, что быстрое и значительное повышение уровня дофамина в мезокортиколимбической системе напрямую связано с формированием зависимости от психоактивных веществ, часть научных

исследований сосредоточена на изучении дофаминергических областей мозга (Железняк И.С. и др., 2018; Шамрей В.К. и др., 2016). Ряд исследований проводился как во время воздержания, так и во время употребления наркотических препаратов. При этом, на фоне заместительной терапии, выполнение фМРТп показало повышение коннективности между такими структурами как прилежащее ядро и вентральные отделы медиальной префронтальной коры у героиновых наркоманов (Luijten Maartje et al., 2015). Известно, что снижение коннективности в данных зонах обусловливает снижение эмоционального контроля и способствуют развитию тревожного синдрома, и это указывает на прямое вовлечение данных зон в патогенетический механизм зависимости.

Также установлена кореляционная связь продолжительности зависимости и снижение функциональной коннективности между прилежащим ядром, теменной, поясной, префронтальной зонами, гиппокампом и миндалевидным телом билатерально.

При исследовании интернет-зависимых лиц по большей части изменения коннективности касаются теменной, средней и передней отделами поясной коры и таламусом, что объединяет химические и нехимические аддикции, хотя при последних данные изменения выражены меньше (Ubeikon D.A. et al., 2017). В то же время исследование пациентов с игровой зависимостью продемонстрировало снижение коннективности между правой и левой верхними лобными извилинами (Wang Yao et al., 2015). Данный факт ученые трактуют как снижение когнитивного контроля, хотя по мнению других авторов, помимо этих структур данную функцию контролируют фрonto-стриальные отделы мозга (Wang Yao et al., 2015; Yuan Kai et al., 2017; Hahn Tim et al., 2014). Также у данной группы исследуемых было выявлено ослабление ALFF в мозжечке и их усиление в верхней височной извилине, что связывают с усилением сенсорно-моторной координации (Lin Xiao et al., 2015).

Таким образом, главной структурой, принимающей участие в развитии аддиктивного расстройства большинство авторов, считают орбитофронтальную кору.

Метаанализ данных множества исследований с применением фМРТ и ПЭТ подтверждает данную закономерность (Tang D. W. et al., 2012). Вызывает интерес способность некоторых лиц, употреблявших ПАВ, длительное время (годы) возжерживаться от приема этих веществ на фоне выраженных структурных нарушений в областях мозга, участвующих в формировании зависимости (Wang Lubin et al., 2016).

И все же отдельный интерес для ученых представляют пациенты на ингибирующем контроле, то есть – мероприятиях, цель которых создание доминантного поведения для отказа от приема наркотиков. Так, в одном из исследований, где измеряли амплитуду низкоатсотовых флюктуаций (основанной на BOLD-ответе, по аналогии с активацией) у наркоманов, употребляющих кокаин, повышенная амплитуда низкочастотных флюктуаций наблюдалась в префронтальной и поясной коре, вне зависимости от эффективности ингибирующего контроля (Connolly Colm G. et al., 2012). Снижение амплитуды низкочастотных флюктуаций в передней поясной коре при слабом ингибирующем контроле выявлено у наркоманов, употребляющих опиоиды.

Кроме фМРТп, в более ранние периоды ученые использовали фМРТ с предъявлением стимула. В ходе таких МРТ-исследований ответом на стимулы, вызывающие ассоциации с субстратом зависимости (ПАВ), было усиление активаций в различных участках головного мозга, (Janes Amy C. et al., 2010), а ответом на стимулы, вызывающие ассоциации с прочими вознаграждениями, было снижение активаций (Bustamante Juan-Carlos et al., 2014; Gradin Victoria B. et al., 2014; Gradin Victoria B. et al., 2014; Preller Katrin H. et al., 2014).

В последние годы проводятся исследования игровых зависимостей с применением фМРТ, по результатам которых обнаруживают более выраженную, по сравнению с нормой, активацию в верхней медиальной лобной извилине, левой нижней теменной доле, левой прецентральной извилине и левом предклине, правой передней поясной извилине, правой верхней и средней лобной извилине, что указывает на нарушение функционирования префронтальной коры, и формирование торможения ответа на внешние стимулы, обработку зрительной

информации (распознавание лиц), пространственную ориентацию, то есть снижение зрительной и слуховой функции (Ding Wei-na et al., 2014; Luijten Maartje et al., 2015). Следует отметить, что в данных исследованиях принимали участие лица в возрасте до 18 лет. И напротив, результаты исследований с участием взрослых геймеров по похожей методике констатируют повышенную нейрональную активность ряда структур, отвечающих за самоидентификацию и самооценку, а именно угловой извилины (билиateralно), которая является составной частью рабочей сети покоя головного мозга (Luijten Maartje et al., 2015; Dieter Julia et al., 2015). Данное исследование проводилось с использованием многопользовательских онлайн игр, где участники идентифицировали себя со своим внутриигровым аватаром (виртуальным персонажем), что и приводило к активации вышеуказанных областей мозга. Вероятной причиной таких изменений являлось следствие компенсации социальной тревожности.

Несмотря на неуклонно растущий интерес исследователей и преобладающее количество работ, посвященных изучению фМРТп, их результаты носят противоречивый характер. В данных исследованиях не учитывается вклад структурных нарушений и прогнозирование течения заболевания остается нерешенной задачей.

Еще одна специальная методика (ДТВ) используется для исследования строения головного мозга как здоровых людей, так и людей с патологией ЦНС. И хоть ДТВ используется в клинической практике для построения трехмерной карты проводящих путей (преимущественно в нейрохирургии) (Kadirov H.U. et al., 2018; Popova T.E. et al., 2020; Van der Holst H. M. et al., 2018; Essayed Walid I. et al., 2017), в последнее время, с появлением программного обеспечения для построения карт коннективности, данная методика все чаще привлекает внимание для исследования неопухолевых заболеваний головного мозга с применением так называемой структурной коннективности (Deco Gustavo et al., 2014).

По данным исследования лиц с алкогольной зависимостью, ДТВ показывает снижение целости белого вещества головного мозга (супра- и интрапенториальных трактов), что вероятно обусловлено дегенеративными изменениями

(разрушение миелиновой оболочки аксонов) (Cousijn Janna et al., 2012). Методика ДТВ позволяет оценить количественно характеристики белого вещества с помощью таких показателей как фракционная анизотропия, средняя диффузность, радиальная диффузивность и аксиальная диффузивность. Большинство исследований описывают именно эти показатели. Констатируют преимущественно снижение фракционной аниотропии и средней диффузивности в мозолистом теле, радиальном таламическом и нижнем продольном пучках (Bora Emre et al., 2012) у пациентов с наркотической и алкогольной зависимостями, при этом более выраженные изменения напрямую коррелируют с продолжительностью заболевания. Однако, при раздельном изучении групп – в частности, наркоманов, употребляющих кокаин – существенного изменения ФА в мозолистом теле у них выявлено не было, а главные различия локализовались в лобных долях и передних отделах поясной извилины (Liu Peiying et al., 2014). При исследовании лиц, зависимых от онлайн игр, выявили не снижение, а повышение фракционной анизотропии в таламусах и задних отделах поясной извилины (Dong Guangheng et al., 2012). Ученые предполагают, что снижение показателей связано с нейротоксических действием ряда ПАВ.

Количество исследований, направленных на выявление таргетной или ключевой зоны в головном мозге у пациентов с разными видами аддиктивных расстройств, невелико (Gowin Joshua L. et al., 2014; Loughead James et al., 2015). Несколько исследователей сообщают о результатах динамического контроля эффективности терапии у метамфетаминовых наркоманов, опираясь на паттерны активации и структурную коннективность островковой, задней поясной и височной областях головного мозга, которые оказались в 90% случаев прогностически значимыми при успешном лечении у метамфетаминовых наркоманов. Также у лиц данной категории, по данным других исследований, была установлена выраженная активация префронтальной коры и сниженная активации в полосатом теле, островковой и лобной областях коры и соответствующие им изменения коннективности у пациентов с рецидивом в

течение года (Stewart Jennifer L. et al., 2014; Gowin Joshua L. et al., 2013; Mann Karl et al., 2014).

Таким образом, несмотря на значительное количество литературных данных, которые посвящены исследованиям зависимого мозга с применением методик и методов нейровизуализации, на сегодняшний день не один из методов не стал золотым стандартом. Отчасти это может быть обусловлено неинформативной выборкой и, как следствие, низкой воспроизводимостью результатов. В отечественных источниках не много работ посвящено изучению нехимических аддикций.

Изменение субстрата зависимости на сегодняшний день делает результаты исследований предыдущей декады все более неактуальными, поскольку они в основном посвящены изучению зависимости от одной группы психоактивных веществ. Частота так называемого синдрома множественной зависимости, в том числе с сочетанием с нехимическими зависимостями, растет: появление синтетических наркотических препаратов (так называемых «дизайнерских наркотиков») в сочетании с отсутствием комплексного подхода в диагностической нейровизуализации оставляет исследуемую проблему нерешенной.

Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма

Для диагностики ранних стадий болезни Паркинсона и подтверждения диагноза, используются ПЭТ и ОФЭКТ (Brumberg J., 2018). Применяются как методики с 18-фтордезоксиглюкозой, неспецифически оценивающие метаболизм головного мозга, так и исследования с лигандами, тропными к структурам экстрапирамидной системы. Принципиально существует три места, с которыми может связываться меченный лиганд при ПЭТ и ОФЭКТ, это: белок-переносчик дофамина на пресинаптической мембране, везикулярный транспортерmonoаминов 2-го типа и декарбоксилаза ароматических аминокислот (Thobois, S. et al., 2019).

Наиболее часто используют меченный аналог леводопы 18F-ДОФА, который способен взаимодействовать с декарбоксилазой ароматических аминокислот. Эта

методика позволяет оценивать функциональную активность скорлупы и хвостатого ядра. При поражении дофаминергических нейронов черной субстанции, терминали которых находятся в стриатуме, снижается накопление ¹⁸F-ДОФА, что выявляется при сканировании.

Снижение метаболизма начинается в дорсокаудальном отделе скорлупы на стороне, противоположной клиническому поражению. Уменьшение степени накопления радиофармпрепарата коррелирует со степенью нарушения двигательных функций, причем корреляция проявляется в наибольшей степени с ригидностью и брадикинезией, и не коррелирует с тремором (Kathuria H., 2020).

Другим радиофармпрепаратом, способным дифференцировать болезнь Паркинсона и другие синдромы паркинсонизма, является DAT (Dop Amine Transporter). Считается, что активность транспортера дофамина в дофаминергическом нейроне является постоянной и, таким образом, снижение его накопления при исследовании указывает на гибель дофаминергических нейронов черной субстанции (Jayaramayya K. M., 2020).

Данные исследования являются чрезвычайно чувствительными, так как начало клинических проявлений заболевания ассоциировано с гибеллю около 80% нейронов черной субстанции. Данный метод применяется для дифференциальной диагностики БП и эссенциального тремора, а также сосудистого паркинсонизма, в то время как при МСА и ПНП он значительно менее информативен.

Тем не менее, изменение накопления ¹⁸F-ФДГ в базальных ганглиях может быть весомым критерием при дифференциальной диагностике синдромов паркинсонизма. Так при ПНП и МСА наблюдается отчетливое снижение накопления радиофармпрепарата в проекции подкорковых структур, в отличие от идиопатической БП.

Так, изменения в метаболизме ¹⁸F-ФДГ в стриатуме при проведении ПЭТ головного мозга могут выступать дифференциально-диагностическим критерием и дают возможность дифференцировать между собой первичный паркинсонизм (болезнь Паркинсона) от паркинсонизма, возникающего при мультисистемных дегенерациях. Возникновение выраженной асимметрии метаболизма в

контралатеральной стороне поражения лобно-теменных отделах коры и сочетанным гипометаболизмом в таламусе и стриатуме характерна для больных с КБД.

В 2017 году Brajkovic L. et al., сформировали специфические ПЭТ-параметры болезни Паркинсона (с леводопанезависимыми осложнениями) и других вариантов паркинсонизма, основываясь не только на нативных ПЭТ-изображениях, но и на постпроцессинговой обработке в среде SPM (Brajkovic L., 2017).

Как было сказано выше, применение 18-флюородопы (18F-DOPA) является весьма ограниченным, однако при возможности ее выполнения может иметь достаточно высокую ценность.

Также для дифференциальной диагностики и оценке прогрессирования паркинсонизма в настоящее время используются весьма незначительное количество специфических радиофармпрепаратов, так называемых DAT (Dopamine-transporter), самыми известными из которых являются [123I] FP-CIT (Ioflupane) и 99mTc-TRODAT-1.

Самыми главными недостатками, ограничивающими их применение, являются высокая стоимость синтеза вещества, самого исследования и радиационная составляющая всего цикла. Поэтому их использование в данный момент ограничивается в основном научными целями.

При болезни Паркинсона на нативной МРТ (T1 и T2-взвешенные изображения (ВИ)) на ранних стадиях значимые морфологические изменения не выявляются. В большинстве случаев при МРТ обнаруживают неспецифические изменения – умеренное расширение субарахноидального пространства в виде наружной гидроцефалии или расширение боковых желудочков (Shen T. Y.et al., 2021).

По определению, выявление сосудистого поражения необходимо для диагностики сосудистого паркинсонизма (Huo Y., 2020). Визуализация сосудистых очагов наиболее эффективна при использовании МРТ, чувствительность которой достигает 90-100%. В то же время в группе пациентов с БП сосудистые очаги встречаются в 12-23% случаев. В классических случаях сосудистого паркинсо-

низма с паркинсонизмом нижней части тела при МРТ выявляются гипоинтенсивные очаги, располагающиеся перивентрикулярно, лакунарные инфаркты преимущественно в базальных ганглиях и расширение латерального и третьего желудочков (Zijlmans J.C. et al., 1995). Также возможно выявление ишемических инсультов в стратегически важных зонах в базальных ганглиях (Fenelon G. J. et al., 1997).

В наши дни всё чаще в протокол стандартной МРТ включают режим SWI или Susceptibility Weighted Imaging (Haacke E.M. et al., 2004). Эта импульсная последовательность позволяет визуализировать отложение металлоксодержащих соединений в мозге, в первую очередь железа, которое при прогрессировании болезни Паркинсона имеет свойство откладываться в области черной субстанции.

Нейровизуализационными критериями, подтверждающими клинический диагноз оливопонтоцеребеллярной дегенерации, являются: выраженная атрофия моста и мозжечка при сохранности объема среднего мозга и наличие симптома «пасхальной булочки» или «мальтийского креста» (полного или неполного), визуализируемого на Т2-ВИ и TIRM (FLAIR) изображениях (Damon-Perrière N., 2010).

Приблизительно у 70-80% больных, страдающих прогрессирующим надъядерным параличом, при магнитно-резонансном исследовании выявляют уменьшение передне-заднего размера среднего мозга - симптом «колибри» или «королевского пингвина» (Quattrone A. G. et al., 2008).

Также для более точной верификации диагноза используется определение соотношения площади моста к среднему мозгу, медиана которого составляет 19,42 или обратный индекс – отношение площади среднего мозга к мосту, который снижается менее 0,21 при прогрессирующем надъдерном параличе.

В 2018 году A. Quattrone с соавт. предложили новые критерии МР-диагностики прогрессирующего надъдерного паралича, введя дополнительное измерение максимального расстояния между передними рогами боковых желудочков и измерение ширины III желудочка в передней, средней и задней секциях (Quattrone A. G. et al., 2008).

На современном этапе развития постпроцессинговых протоколов анализа МР-изображений становится возможным выявление особенностей течения нейродегенеративного процесса в веществе головного мозга по мере прогрессирования болезни Паркинсона и синдромов паркинсонизма.

Так, Zanigni S. et al., (2017) обнаружили более значительные изменения белого вещества в супер- и инфратенториальных отделах, в том числе и в ножках мозжечка, по сравнению с МСА, БП и группой контроля. Более того, значение средней диффузивности (СД) кортикоспинального тракта и значения фракционной анизотропии (ФА) и СД в пределах верхних ножек мозжечка являются точными маркерами для дифференциальной диагностики между ПНП и другими синдромами паркинсонизма.

Оливопонтоцеребеллярная атрофия имела более выраженную атрофию белого вещества в средних ножках мозжечка и, в меньшей степени, в верхних ножках мозжечка, по сравнению с остальными нозологическими формами паркинсонизма. При этом, стриатонигральный вариант МСА показал значительное преобладание супратенториального атрофического компонента, в отличие от оливопонтоцеребеллярной дегенерации, что согласуется с данными МР-морфометрии.

У части больных со стриатонигральным типом МСА при проведении МРТ в Т2 режиме и режиме протонной плотности выявляется асимметричная щелевидная гиперинтенсивная зона по наружному краю скорлупы и атрофия скорлупы, выявляемые примерно у половины больных (Scherfler C. et al., 2016). Эта полоска нередко бывает асимметричной или односторонней, как правило, более выраженной на стороне, контралатеральной наиболее вовлечённым конечностям, и иногда ошибочно идентифицируется как зона ишемии. Следует, однако уточнить, что подобная полоска является вариантом нормы на МР-изображениях, полученных на томографах с индукцией магнитного поля в 3 Тесла.

При обследовании пациентов с мультисистемной атрофией выявлялись значительное уменьшение площади среднего мозга, моста, ширины средней и

передней ножки мозжечка по сравнению с болезнью Паркинсона (Perez-Lloret S. et al., 2015).

В отличие от изменений серого вещества, изменения белого вещества включают как супратенториальные, так и инфратенториальные структуры комиссуральных и ассоциативных волокон белого вещества. Степень вовлеченности белого вещества коррелирует с длительностью заболевания (Scherfler, C. et al., 2016).

Изменения белого вещества на ранней стадии ОПЦА были описаны K. Oishi et al., (2009), показавшими изменения фракционной анизотропии в инфратенториальных структурах, таких как центральная часть моста, средняя и нижняя ножки мозжечка при МСА, с прогрессирующим ухудшением значений фракционной анизотропии при прогрессировании заболевания. Результаты исследований показали, что нарушения в белом веществе сравнимо больше, чем в сером веществе головного мозга на ранних стадиях мультисистемной атрофии. Среди подтипов множественной системной атрофии, ОПЦА имеет более выраженные изменения белого и серого вещества по сравнению со стриатонигральной дегенерацией, что свидетельствует о вовлечении большего количества структур головного мозга. При анализе данных МР-морфометрии у пациентов с стриатонигральной дегенерацией выявлялась атрофия скорлупы, полушарий мозжечка, средней ножки мозжечка и моста (Perez-Lloret S. et al., 2015). Изменения, полученные при данных исследованиях, позволяют визуализировать нарушения на ранних стадиях заболевания, а также свидетельствуют о широко распространенном микроструктурном дефиците белого вещества по сравнению с ограниченной атрофией серого вещества в ранней стадии МСА.

Помимо атрофии, были выявлены участки с длительным временем T2-релаксации в задних долях мозжечка и различных областях коры, что указывает на увеличение содержания внутриклеточной и/или внеклеточной жидкости. Возможным объяснением увеличенного времени релаксации T2 может быть миelinопатия или глиоз, часто наблюдаемые у пациентов с стриатонигральной дегенерацией (Deng X.Y. et al., 2018).

Анализ показал, что по сравнению с пациентами болезнью Паркинсона, у пациентов с стриатонигральной дегенерацией наблюдалась атрофия в верхней и средней ножках мозжечка, полуширии мозжечка, среднем мозге и склерупе, в отличие от области бледного шара (Refolo V. et al., 2018).

Магнитно-резонансная спектроскопия обнаруживает микроструктурные, функциональные и биохимические изменения в головном мозге путем оценки концентраций метаболитов (Toczyłowska B., 2020). МР-морфометрия при прогрессирующем надъядерном параличе выявляет атрофию премоторной коры и прецентральной борозды. Также выявляется субкортикальная атрофия белого вещества, визуализируемая в области наружной капсулы (Adachi M. et al., 2004).

Атрофия серого вещества была также обнаружена в дополнительной моторной области и головке хвостатого ядра. Нейродегенеративные процессы ствола головного мозга заключались в потере белого вещества с двух сторон в дорсальном мезэнцефальном соединении, средней ножке мозжечка, а также в области язычка мозжечка, крыши четвертого желудочка, передней и центральной долях (Seidman L.J., 2011).

На поздних стадиях прогрессирующего надъядерного паралича при МРТ выявляется характерное снижение размера среднего мозга, лучше всего видимое в среднесагittalной проекции, при этом средний мозг начинает напоминать по форме птицу колибри (Hummingbird sign), или королевского пингвина. На аксиальных изображениях средний мозг может напоминать цветок выюнок (Morning glory sign) и изображение мультипликационного персонажа Микки-Мауса (Mickey Mouse sign) (Таблица 1).

Таблица 1 – Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона, прогрессирующего надъядерного паралича и мультисистемной атрофии

Значение	БП	ПНП	МСА
1	2	3	4
Длина покрышки среднего мозга	N	↓	↓

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
Церебральный мозжечковый угол	↑	↑	N
Площадь среднего мозга	N	↓↓	↓↓
Ширина средней ножки мозжечка	↓	↓	↓↓↓
Ширина передней ножки мозжечка	↓	↓↓	↓↓
МРТ индекс паркинсонизма	↓	↑	↓↓

Примечание: БП – болезнь Паркинсона, ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич, МСА – мультисистемная атрофия

K.Tsukamoto et al. (2012) опубликовали результаты исследований, по оценке изменений относительного кажущегося коэффициента диффузии (rADC – relative apparent diffusion coefficient) для дифференциальной диагностики мультисистемной атрофии, прогрессирующего надъядерного паралича и болезни Паркинсона с применением магнитно-резонансной томографии с индукцией 3 Тл (Таблица 2).

Таблица 2 – Дифференциальная диагностика мультисистемной атрофии, прогрессирующего надъядерного паралича и болезни Паркинсона с применением относительного измеряемого коэффициента диффузии (rADC) (МРТ 3 Тл)

Локализация	МСА	ПНП	БП
Средний мозг	+	+++	+
Мост, средняя ножка мозжечка, белое вещество мозжечка, зубчатое ядро мозжечка	+++	+	+
Верхняя ножка мозжечка	+	+++	+
Головка хвостатого ядра	+	+++	+
Скорлупа	+++	+	+
Бледный шар	+	+++	+

Примечание: БП – болезнь Паркинсона, ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич, МСА – мультисистемная атрофия

Достоверно доказано, что при наличии у пациентов с прогрессирующими надъядерными параличами наибольшее значение rADC наблюдалось в среднем мозге, верхней ножке мозжечка, головке хвостатого ядра и бледном шаре, по

сравнению с пациентами с множественной системной атрофией и болезнью Паркинсона.

В случае с пациентами с множественной системной атрофией выявлено значительное повышение rADC в мосту, средних ножках мозжечка, белом веществе мозжечка, зубчатом ядре мозжечка и скролупе, по сравнению с пациентами с прогрессирующим надъядерным параличом и болезнью Паркинсона.

В некоторых исследованиях на ранних стадиях болезни Паркинсона выявлено повышение КФА. Это может указывать на некоторые патофизиологические особенности заболевания. Возможные интерпретации увеличения КФА включают компенсаторные ответы или возбуждающие реакции, которые были предложены многими исследованиями, которые опирались и на данные фМРТ (Baudrexel S. et al., 2011), и перфузии (Melzer T.R. et al., 2011) и метаболизма глюкозы (Ma Y., et al., 2007) как анатомического паттерна моторной дисфункции, связанного с болезнью Паркинсона. Компенсаторное усиление структурной коннективности также может соответствовать повышению функциональной активности в моторных зонах, в особенности у пациентов с болезнью Паркинсона более молодого возраста (Hindle J.V., 2010). В недавно проведенном исследовании Wen M.C. et al. (2018), используя данные PPMI (Parkinson's Progression Markers Initiative), обнаружили увеличение КФА у пациентов с эссенциальным трепором. При этом у пациентов с постуральной неустойчивостью и шаткостью походки таких изменений выявлено не было. Можно предположить, что имеет место компенсаторная реорганизация белого вещества, специфичная для пациентов эссенциальным трепором с на ранних стадиях болезни Паркинсона. Более того, одном из исследований с использованием пилотных данных сообщалось об увеличении КФА всего головного мозга только при акинетико-риgidном синдроме (Lenfeldt N. et al., 2016).

Существует вычислительный подход, позволяющий определить групповые различия индексов диффузионно-тензорной визуализации посредством пиксельного анализа. Это методика постпроцессинга, которая основана на

автоматической регистрации отдельных карт ДТВ в шаблоне, что минимизирует различия анатомического строения головного мозга (Soares J.M. et al., 2013; Smith S.M. et al., 2006). Преимущества данной методики анализа – автоматизация обработки. Однако недостатком такого подхода могут быть связанные с различного рода артефактами на изображениях нарушения процесса регистрации тканей мозга на подготовительном этапе, которые влекут за собой неправильную классификацию типов тканей и так далее. Соответственно, эти факторы могут затруднить статистический анализ либо снизить уровень достоверности полученных результатов.

В одном из исследований ученые проанализировали данные ДТВ пациентов с болезнью Паркинсона, не опираясь на конкретную гипотезу (анализ независимых компонент) сравнив их с данными здоровых добровольцев. С учетом того больших наборов данных, характеризующихся разнородностью выборки, значительной дисперсии по возрасту, тяжести заболевания, статусу приема лекарств и клинических проявлений, ими был получен гетерогенный паттерн аномальных изменений данных ДТВ. Сложная комбинация распределения изменений ДТВ согласуется с представлением о том, что болезнь Паркинсона представляет собой мультисистемное заболевание с участием целого ряда нейротрансмиттеров помимо дофамина (Wen M.C. et al., 2018).

В одной из обзорных статей (Hall J.M. et al., 2006) исследователи постарались обобщить различные анатомические области с измененными (относительно нормальных) значениями количественных показателей ДТВ, и нашли корреляционные взаимосвязи с разнообразием симптоматики при болезни Паркинсона, а именно с моторными и немоторными нарушениями, нарушениями когнитивных функций, настроения, обонятельной дисфункции, галлюцинаций, психозов и нарушений сна, поведением во сне и так далее. Можно предположить, что противоречивые данные о изменениях количественных показателей ДТВ в предыдущих исследованиях отражают клиническую неоднородность исследуемой популяции.

В отличие от воксельного анализа всего головного мозга, анализ, основанный на выборе области интереса (ROI), подразумевает проверку гипотезы, и часто используется учеными для определения изменений количественных показателей ДТВ у пациентов с болезнью Паркинсона в зонах головного мозга, специфика которых уже изучена. Например, черная субстанция – является одним из основных мест потери дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона (еще до появления моторных симптомов происходит потеря до 60–80% дофаминергических нейронов) (Hall J.M., 1990; Cheng H.C. et al., 2010). В одной из обзорных публикаций авторы собрали 32 независимых исследования, в которых анализировали ДТВ в области черной субстанции и её субрегионах с целью выявления существенных изменений показателей ДТВ у пациентов с болезнью Паркинсона (Deng X.Y. et al., 2018). За исключением двух исследований, в которых сообщалось о повышенных значениях КФА в черной субстанции, в 11 исследованиях таких изменений выявлено не было. Еще в 19 исследованиях сообщалось о значительном снижении КФА в проекции черной субстанции. Помимо КФА, несколько исследователей обнаружили увеличение средней диффузивности в черной субстанции, в то время как в большинстве других не было обнаружено её значительных отклонений. Это позволяет предположить, что фракционная анизотропия является лучшим показателем для выявления изменений в черной субстанции при болезни Паркинсона. Однако, с учетом относительных размеров voxеля при ДТВ и объема черной субстанции, остается неясным, являются ли изменения КФА чувствительными к улавливанию потери дофамина (Zhan et al., 2018; Peraza et al., 2017).

Хотя использование DTI в качестве диагностического маркера ранней БП остается под вопросом, многие авторы сообщают о корреляционной связи изменений показателей ДТВ в дофаминергических областях с тяжестью моторных симптомов, что свидетельствует о значимости ДТВ в динамическом контроле и оценке прогрессирования болезни Паркинсона (Díez-Cirarda et al., 2018; Bezdicek et al., 2018).

В отличие от болезни Паркинсона, различные исследования ДТВ продемонстрировали снижение КФА и / или увеличение СД в мосту, мозжечке, средних ножках мозжечка и скролупе у пациентов с синдромом паркинсонизма (МСА) (Chen B. et al., 2017; Ji L et al., 2015). В нескольких исследованиях с перекрестной проверкой данных сообщается, что измерение диффузии имеет чувствительность 73–94% и специфичность 89–94% (89–100% площадь под кривой, AUC), что позволяет дифференцировать МСА от БП.

Сообщается, что когнитивный статус, оцениваемый с помощью шкалы MMSE или MoCA, связан с изменениями КФА в мозолистом теле, передней поясной извилине и нескольких лобных областях белого вещества. То есть, обнаруживаемые изменения на ДТВ в белом веществе, соединяющим неокортекс со структурами лимбической системы, включая белое вещество лобных долей, мозолистое тело, щипцы и гиппокампы, могут предоставить значимую информацию для дифференциальной диагностики БП и деменции с тельцами Леви (Peraza L.R. et al., 2015).

В нескольких исследованиях (Hattori T. et al., 2012) также использовали ДТВ для дифференцировки БП и деменции с тельцами Леви и обнаружили в целом схожие области снижения КФА в обеих группах. Несколько исследований (Auning E. et al., 2014; Perea R.D. et al., 2013), в которых авторы сравнивали группы пациентов с ДТЛ и с болезнью Альцгеймера, показали, что при ДТЛ изменения в белом веществе более выраженные, чем при болезни Альцгеймера. Однако, например Novellino et al. (Novellino F. et al., 2018) получил совершенно другие данные. Из-за ограниченного числа исследований и противоречивых результатов остается неизвестным, является ли ДТВ эффективной методикой в дифференцировке БП, ДТЛ или болезни Альцгеймера.

Тем не менее, в оценке эффективности проводимой терапии отслеживание отдаленных результатов с использованием ДТВ, в отличие от фМРТ, может быть обоснованным, поскольку данная методика характеризуется стабильностью показателей. То есть, данные, получаемые с помощью ДТВ, не зависят от приема лекарств при оценке коротких временных промежутков. В одном из многолетних

динамических исследований у пациентов с БП на ранних стадиях, не получавших лечение, было установлено более резкое снижение (спад) КФА, чем у здоровых добровольцев. В то же время у пациентов с БП, получавших лечение, значения коэффициента ФА сохранялись на сопоставимом со здоровыми людьми уровнем, и юначало спада наблюдалось на 3-м году лечения (Y. Zhang et al., 2020). Это подтверждает, что БП ранних стадиях обычно поддается лечению. В совокупности с информацией от PPMI о том, что нигральная ФА связана с длительностью заболевания и согласуется со шкалами оценки моторики (Taylor K.I. et al., 2018; Surova Y. et al., 2018), можно предположить, что эффект от лечения леводопой можно оценить с помощью динамического измерения ФА в черной субстанции, по крайней мере, в первые несколько лет лечения.

Таким образом, ДТВ предоставляет ценную информацию, однако новые разработки методов диффузионной визуализации, такие как диффузионная визуализация с высоким угловым разрешением (HARDI) (Y. Jin et al., 2013; Tuch D.S. et al., 2002) и визуализация диффузионного спектра (DSI), продемонстрировали лучшие результаты, чем ДТВ, если говорить о повышенной чувствительности и пространственном разрешении, деталей о количестве направлений «трактов» в каждом voxelе и обеспечении дифференцировки пересекающихся или соединяющихся волокон. Однако, эти методики в основном используются для картирования коннектома человеческого мозга и построения атласа мозговых волокон на оборудовании исследовательского класса и для клинического применения требуется как минимум оптимизация этих импульсных последовательностей, при том, что процент оснащенностью оборудованием, способным получить такие данные в мире невысокий.

В некоторых исследованиях проверяют гипотезу о том, что у пациентов с БП есть снижение функциональной коннективности в определенных рабочих сетях, поскольку вызванный болезнью дофаминергический дефицит может иметь широкие последствия для функции мозга. Считается, что РСП играет важную роль в различных когнитивных функциях (Yao N. et al., 2014). По данным метаанализа, который провели Tahmasian et al. (2017), исследовали функциональную

коннективность в состоянии покоя у пациентов с болезнью Паркинсона, проводя сопоставления с когнитивными функциями. Авторы обнаружили изменения в структурах, напрямую связанных с РСП (Tahmasian M. et al., 2017) и пришли к выводу, что это может быть связано с дисфункцией восприятия и управляющих функций у пациентов с БП. То есть, РСП вероятно участвует в снижении когнитивных функций при БП. Помимо изменений в РСП, были выявлены снижение функциональной коннективности в слуховой сети у пациентов в сравнении с группой контроля (эта сеть состоит из верхней височной извилины, извилины Гешля и задней островковой области).

Что касается лобно-теменной рабочей сети, в нескольких исследованиях сообщалось о её изменениях сети у пациентов с БП (Lebedev A.V. et al., 2014). Нужно отметить, что она играет важную роль в контроле внимания.

Manza P. et al. в своем исследовании (2016), получив данные о повышении функциональной коннективности у пациентов с БП на ранних стадиях, высказали предположение о том, что это может отражать компенсаторный механизм при медленно прогрессирующей БП (Manza P. et al., 2016). Другими авторами чуть позже было описано, что потеря компенсаторной гиперактивации связана с ухудшением выполнением когнитивных задач (Poston K.L. et al., 2016). Эта гипотеза может служить объяснением наблюдаемой повышенной функциональной коннективности.

БП считается сложным и гетерогенным заболеванием с различными подтипами и изменениями во времени (Lopes R. et al., 2017). Это усложняет определение конкретного паттерна функциональных изменений при данном заболевании (Duncan G.W. et al., 2013). Однако, предполагают, что проведение глубокого фенотипирования в динамических когортных исследованиях, сочетающее фМРТ с другими биомаркерами, такими как структурная визуализация, генетические и клинические характеристики и лабораторные биомаркеры, вероятно позволят дополнительно определить специфические корреляты фМРТ, лежащие в основе различных подтипов заболевания (Marks W. et al., 2017). Ряд исследований, в которых проводится многомерный анализ, сочетающий

мультимодальные методы нейровизуализации, подтверждают идею о том, что болезнь Паркинсона вызвана так называемой «сетевой» патофизиологией, влияющей на несколько рабочих сетей одновременно, включая РСП (Chen Y. et al., 2015; Vo A.Sako et al., 2017).

Несмотря на значительное внимание, придаваемое МР-диагностике синдрома паркинсонизма, комплексные исследования с проведением сравнительного морфометрического анализа нейродегенеративных заболеваний и оценкой атрофии отдельных структур коры головного мозга, подкорковых ядер и структур ствола, не выполнялись. Опубликованные результаты представлены отдельными исследованиями, описывающими особенности атрофии и данные МР-морфометрии, полученные с помощью разных протоколов постпроцессинговой обработки, которые невозможно напрямую сравнивать из-за разных методик получения данных.

Таким образом, выполнение сравнительного исследования по изучению и сопоставлению характера атрофического процесса при нейродегенеративных заболеваниях, протекающих с синдромом паркинсонизма, является актуальной научной задачей.

1.3 Современное состояние анализа данных и трактовки результатов структурного и функционального исследования головного мозга

Функциональная магнитно-резонансная томография в покое

Традиционная функциональная МРТ с использованием парадигм применяется для исследования различных состояний в неврологии, нейрохирургии и психиатрии. фМРТ используется для изучения организации высших корковых функций не только у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися когнитивными нарушениями, но и у здоровых лиц. С помощью фМРТ производится картирование коры с определением локализации моторных и речевых центров. (Rosazza C. et al., 2014; Mahvash M. et al., 2014 и другие).

Методика фМРТ покоя (resting state fMRI, rs-fMRI) основана на измерении спонтанных низкочастотных (<0.1 Hz) колебаний BOLD-сигнала в разных участках головного мозга при отсутствии каких-либо стимулов, есть состоянии покоя. Перед проведением исследования испытуемым дают инструкцию: закрыть глаза, расслабиться, стараться ни о чем не думать (или не думать о чем-то конкретном), но находиться в состоянии бодрствования, не засыпать. Впервые эта методика была выполнена в 1995 году Biswal et al (Biswal B. et al., 1995). Было обнаружено, что существует корреляция между левой соматосенсорной корой (активирующейся при выполнении активной парадигмы - постукивании пальцами) и гомологичными областями в контралатеральном полушарии при выполнении фМРТп.

Анализ фМРТп является сложным, многоступенчатым процессом в связи с наличием большого количества данных и необходимостью обрабатывать результаты поэтапно. На этапе предварительной обработки производится устранение артефактов (двигательных, например, от движения головы, или смешанных, например, от ЦСЖ), синхронизация срезов, полосовая фильтрация, нормализация данных. Пространственное сглаживание и фильтрация низких частот с сохранением частот менее 0,1 Гц способствуют устраниению ненейронных сигналов и улучшают отношение сигнал / шум. После предварительной обработки изображения регистрируются в специальные атласы, где можно соотнести эти изображения с функциональными зонами головного мозга.

Методы последующего анализа можно разделить на 2 типа: функциональная сегрегация и функциональная интеграция (Lu X.H. et al., 2018). Функциональная сегрегация подразумевает фокусировку на функции отдельных областей мозга и преимущественно используется для картирования головного мозга. Для её оценки используют методы измерения амплитуды низкочастотных колебаний (Amplitude of low frequency fluctuations, ALFF), фракциональной амплитуды низкочастотных колебаний (Fractional amplitude of low frequency fluctuations, fALFF) и региональной однородности (Regional Homogeneity, ReHo) (Рис.2). Эти методы отражают разные стороны региональной нейронной активности, но при

этом не несут информации о функциональных связях (коннективности) между различными отделами головного мозга. ALFF измеряет общую силу BOLD-сигнала в диапазоне частот от 0.01 до 0.1 Гц, а fALFF является вариантом, определяющим силу в низкочастотном диапазоне (0,1-0,01 Гц), разделенную на общую силу сигнала во всем диапазоне частот (Zou Q.H. et al., 2008).

В наши дни, в связи с тем, что головной мозг рассматривается не в контексте изолированных кластеров нейронной активности, а в качестве интегральных нейронных сетей, методы функциональной интеграции постепенно вытесняют методы функциональной сегрегации. Однако, ALFF и ReHo используются для определения так называемых «областей интереса» (Regions of interest, ROI), которые применяются в некоторых методиках анализа функциональной коннективности.

Функциональная интеграция оценивает мозг как интегрированную сеть, фокусируясь на функциональных отношениях и связях между различными его областями.

Одним из наиболее часто используемых методов анализа функциональной коннективности является анализ интересующих областей (Seed-based (ROI-based) analysis), который основан на распознавании зон интереса (Regions of interest, ROI) и выявлении линейной корреляции между ними и другими voxелями во всем головном мозге. Так, при использовании данного метода получается своеобразная карта зон интереса, которая отражает функциональную коннективность (Lu X.H., et al., 2018).

Еще одним часто применяемым методом анализа функциональной коннективности является анализ независимых компонент (Independent component analysis, ICA). Суть данного метода заключается в анализе отдельных нейронных сетей, сигнал от которых получается за счет специальных алгоритмов, разделяющих voxeli от всего мозга на отдельные временно и пространственно независимые компоненты. При этом независимые компоненты отображаются в форме пространственных карт, коррелируемых по времени (пространственно-временные карты). Так, каждая функциональная сеть (компонент) представляет

собой независимую сеть нейронов, которая обладает синхронизированным BOLD-сигналом, и представлена в виде пространственно-временной карты (Choe A.S. et al., 2015).

Подходы к определению функциональной коннективности головного мозга в каждом методе анализа различны. В настоящее отсутствует единый метод, который рассматривается в качестве стандарта. Возможность получения более полной характеристики функциональной коннективности может дать объединение различных методов.

Несколько недавно исследований продемонстрировали, что карты, которые получают при выполнении фМРТ покоя, охватывают более обширные сенсомоторные зоны, чем при проведении фМРТ с применением активной парадигмы (Yahyavi-Firouz-Abadi N. et al., 2017). В основном, большинство авторов делают акцент на том, что данные методы не являются взаимозаменяемыми, а наоборот дополняют друг друга и отражают различные аспекты активности сенсомоторных областей. В противоположность фМРТ с активной парадигмой, для фМРТ покоя не требуется выполнения каких-либо действий от пациента, что является существенным преимуществом при ряде состояний, которые делают невозможным выполнение активной парадигмы. Таким образом, выполнение фМРТ покоя для предоперационного картирования пациентов с опухолями головного мозга имеет достаточно высокий потенциал и требует дальнейшего изучения.

Существует большое количество программ для обработки данных фМРТп. Большинство из них характеризуется сложным интерфейсом, отсутствием тех или иных вариантов постпроцессинга, статистического анализа, системы визуального контроля. «CONN» – это кроссплатформенное программное обеспечение на основе «Matlab» и «SPM» для вычисления, отображения и анализа коннективности, которое обладает всеми необходимыми функциями. CONN предназначена для выполнения анализа данных как индивидуального, так и одиночной группы, и сравнительного анализа данных нескольких групп

пациентов между собой. CONN осуществляет анализ и сравнение исследований основываясь на «коннектометрическом атласе» мозга человека.

Диффузионно-тензорная визуализация

При проведении исследования на высокопольном МР-томографе используется импульсная последовательность DTI (ДТВ) (diffusion tensor imaging – методика одноимпульсной эхо-планарной томографии без подавления сигнала от свободной жидкости) с измерением диффузии в 12 направлениях (минимум в 6, максимум в 512). Для получения карт ИКД и КФА этого количества измерений достаточно.

Чтобы описать свойства диффузии, которые изменяются при смене направления кодирования, используется математика тензоров или функция распределения ориентации диффузии (dODF - diffusion orientation distribution function). Существует несколько различных методов восстановления dODF из данных DWI, которые различаются своими теоретическими подходами и оптимальной экспериментальной реализацией. К ним относятся: ДТВ, которая предполагает, что диффузия воды может быть полностью описана Гауссовой (нормальной) диффузией (Basser P.J. et al., 2000); диффузионно-куртозисная визуализация (DKI), которая расширяет модель ДТВ и учитывает эффекты негауссовой диффузии (Jensen J.H. et al., 2014); Q-ball imaging, которая применяет преобразование Фанка к данным DWI из диффузионно-взвешенных изображений с высоким разрешением и визуализация диффузионного спектра (DSI) (Wedeen V.J. et al., 2008).

В отличие от других методов, DSI количественно определяет dODF с использованием точного (в узком пределе градиентного импульса) отношения преобразования Фурье между сигналом DWI и dPDF. Для этого требуется плотная выборка q-пространства с относительно высокими максимальными b-значениями. Таким образом, DSI эффективно характеризует сложную интравоксельную микроархитектуру без необходимости в сложных тканевых моделях, хотя, как правило, требует более высоких требований к сбору данных, чем другие методы.

Трактография, полученная с помощью DKI, качественно больше похожа на DSI, чем DTI. Учитывая, что DKI, по сравнению с ДТВ, дает несколько дополнительных показателей распространения, которые более чувствительны к патологическим изменениям, связанным с различными заболеваниями, (Jensen J.H. et al., 2011) существуют потенциально убедительные преимущества DKI по сравнению с ДТВ. Но DKI, равно как и DSI, чувствительна к артефактам реконструкции, возникающим в результате смещения шума (Glenn G.R. et al., 2015). Как показывает практика, в клинических исследованиях методикой выбора остается ДТВ, поскольку её время сканирования значительно меньше, а соответственно вклад двигательных и физиологических артефактов также меньше, и перекрывает преимущества DKI. Кроме этого, на сегодняшний день подавляющее большинство МР-томографов, установленных в мире имеют «средние» по мощностным характеристикам градиентные системы и не позволяют получить данные DSI, что делает ДТВ основной методикой трактографии, особенно с учетом накопленных данных исследований.

Наиболее значимыми количественными параметрами, которые может получить ДВИ является коэффициент фракционной анизотропии (КФА) и измеряемый коэффициент диффузии (ИКД).

Значение КФА может варьировать от 0 (при условии, что молекулы воды (протоны) диффундируют во всех направлениях одинаково) до 1 (при условии, что диффузия сохраняется исключительно в одном из измеряемых направлений).

Для определения траектории хода пучка нервных волокон (трактов) анализируют ориентацию эллипсоидов диффузии в соседних voxелях, начиная при этом из заданной «исходной» точки. Для построения каждого тракта можно задать либо «исходную», либо «конечную» области, либо от исходной точки до естественного окончания наиболее вероятного пути.

Построение структурного коннектома для изучения ДТ-МРТ используется для выявления изменений проводящих путей белого вещества при множественных неврологических расстройствах, включая хронический болевой синдром, депрессию, вертебрально-базилярную недостаточность (Kovanlikaya I. et al., 2014).

В качестве примера можно привести исследования у пациенток с раком молочной железы (РМЖ), которые посвящены влиянию различных методов лечения, в первую очередь адьювантной химиотерапии, на структуру белого вещества мозга у пациенток после лечения РМЖ (Stouten-Kemperman M.M. et al., 2015).

Также, рядом ученых применялось ДТВ с целью диагностики и оценки эффективности лечения алкоголизма. Были разработаны специфические трактографические и морфометрические атласы, которые демонстрировали микроструктурные изменения в разных областях головного мозга и их связь с клинической картиной (Fryer S.L. et al., 2012).

МР-морфометрия

Для МР-морфометрии применяется импульсная последовательность 3D MPRAGE T1-взвешенного градиентного эха (Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient-recalled Echo – последовательность градиентного эха с подготовкой намагниченности, линейным кодированием и ускоренным сбором данных), или 3D инверсия-восстановление. В качестве примера, можно привести следующие параметры импульсной последовательности 3D-MPRAGE для 1,5Тл томографа: время повторения (TR) – 2000 мс, время эха (TE) – 4,38 мс, поле обзора (FOV) – 250 мм, матрица – 256×256, толщина среза – 1,2 мм, количество срезов – 160, количество повторений – 1, время сканирования – 8 мин 12 с, плоскость сканирования - сагиттальная. Техника получения изображений: в отличие от обычного 3D GRE (gradient echo – градиентное эхо), и по аналогии с последовательностью 2D инверсия-восстановление, здесь добавлен 180° инвертирующий импульс, после которого следует градиентное эхо. Для получения 3D изображений (изображений с изотропным voxelем) используется вторичное фазовое кодирование в направлении выбора среза.

Параметры этой последовательности, в отличие от последовательностей спинового эха, определяют её высокую пространственную разрешающую способность (объем одного voxelя равен 1,0 мм^3 при размере voxelя 1×1×1 мм),

хороший контраст между серым и белым веществом головного мозга (за счет импульса инверсия-восстановление), высокое соотношение сигнал/шум. Это необходимо для постпроцессинговой реконструкции, сегментации анатомических структур головного мозга и получения детальной информации о них (J. Wang et al., 2014; Chen B et al., 2017).

Так называемые зональные различия толщины коры головного мозга достаточно велики и могут составлять до 2,4 мм и при этом внутри каждой определенной зоны распределение серого вещества также неравномерно. Однако, данные различия пропорциональны изменениям толщины коры, которые могут иметь место при различной патологии, всего головного мозга. Значения толщины коры в одной и той же области у разных людей имеют колебания в пределах менее чем 0,4 мм. Это позволяет определить локальную атрофию или изменения в пределах небольших групп или даже отдельных лиц (Труфанов А.Г., 2015).

В связи с особенностями строения коры, измерить её толщину «вручную» *in vivo* попросту невозможно. Благодаря методике морфометрии можно получить точную информацию о толщине коры (микронные значения) в любой ее части, в каждой точке. Эта информация используется программой для генерирования индивидуальных и групповых статистических карт, основанных на анатомических данных, и позволяет выявить наличие тонкой атрофии коры головного мозга, связанной с начальной стадией болезни Паркинсона. Оптимальным программным алгоритмом измерения толщины коры является создание высокоточных моделей поверхностей супратенториального белого и серого вещества и измерения расстояния между ними.

Учитывая длительность сканирования и особенности параметров последовательности T1 MPRAGE – одно повторение, последовательный сбор данных, чувствительность к движению – критически важным моментом является минимизация вероятности получения двигательных артефактов на изображениях T1 MPRAGE. С этой целью большое внимание уделяется правильности укладки пациента, в частности фиксации головы.

Таким образом, эта импульсная последовательность является основной методикой для последующего постпроцессингового морфометрического анализа, так как позволяет обеспечить хорошую детализацию структур головного мозга и контрастность между серым и белым веществом.

Существуют несколько вариантов морфометрии. VBM (voxel-based morphometry – воксельная морфометрия) – обеспечивает повоксельную оценку локального количества или объема определенного тканевого компонента (Good C.D. et al., 2001). VBM чаще всего применяется для исследования локального распределения серого вещества, но может также использоваться для исследования белого вещества. Однако чувствительность к обнаружению эффектов в белом веществе довольно низкая, и для этой цели существуют более подходящие методы (например, DTI). Концепция VBM включает в себя различные этапы предварительной обработки: (1) пространственная регистрация в эталонном мозге (шаблоне), (2) классификация тканей (сегментация) на серое и белое вещество и CSF и (3) коррекция смещения неоднородностей интенсивности. Наконец, сегменты модулируются путем масштабирования с учетом изменения объема из-за пространственной регистрации, так что общее количество серого вещества в модулированном изображении остается таким же, как и в исходном изображении (Магонов Е.П., 2015).

Морфометрия на основе деформации (DBM - Deformation-based morphometry). DBM основан на применении процедур нелинейной регистрации для пространственной нормализации одного мозга по отношению к другому. Самый простой случай пространственной регистрации - это исправить ориентацию и размер мозга. В дополнение к этим глобальным изменениям, необходима нелинейная регистрация, чтобы минимизировать оставшиеся региональные различия посредством локальных деформаций. Если такая локальная адаптация возможна, деформации раскрывают информацию о типе и локализации структурных различий между мозгом и могут быть подвергнуты последующему анализу. Различия между обоими изображениями сводятся к минимуму и кодируются в деформациях. Наконец, карта локальных изменений

объема может быть количественно определена математическим свойством этих деформаций – Якобиевской детерминантой. Этот параметр хорошо известен из механики сплошных сред и обычно используется для анализа изменения объема текучих жидкостей или газов. Якобиевская детерминанта позволяет напрямую оценить процентное изменение объема в каждом voxelе и может быть подвергнута статистическому анализу. Этот подход также известен как тензорная морфометрия, потому что Якобиевская детерминанта представляет именно такой тензор.

Поверхностная морфометрия (SBM – Surface-based morphometry). Используется в нескольких приложениях, например, в CAT12 (плагин к SPM) – дополнительно включает оценку толщины коры и центральной поверхности левого и правого полушарий на основе метода проекционной толщины (PBT – projection-based thickness). Поверхностная морфометрия имеет несколько преимуществ перед использованием только объемных данных. Например, было показано, что поверхностные сетки мозга повышают точность регистрации мозга по сравнению с регистрацией Talairach. Поверхностные сетки мозга также позволяют использовать новые формы анализа, такие как индексы гирификации, которые измеряют сложность поверхности в 3D, локальную гирификацию или толщину коры. Кроме того, так называемое надувание или сферическое картирование кортикальной поверхностной сетки виртуально поднимает скрытые борозды на поверхность, так что отображаемую функциональную активность в этих областях можно легко визуализировать. Например, в CAT12 для оценки толщины коры и центральной поверхности используется полностью автоматизированный метод, который позволяет измерять толщину кортикального слоя и реконструировать центральную поверхность за один шаг. Он использует сегментацию ткани для оценки расстояния до белого вещества, затем проецирует локальные максимумы (равные толщине коры) на другие voxels серого вещества. PBT позволяет обрабатывать информацию о частичном объеме, сглаживании борозд и асимметрию борозд без их реконструкции.

Чтобы исправить топологические дефекты, используют новый метод, основанный на сферических гармониках. Во-первых, исходные значения интенсивности МРТ используются в качестве основы для выбора операции «заполнения» или «вырезания» для каждого топологического дефекта. Затем альтернативная реконструкция с фильтром низких частот, основанная на сферических гармониках, вставляется в реконструированную поверхность в областях, которые ранее содержали дефекты. Обычно необходима сферическая карта кортикальной поверхности для изменения параметров поверхностной сетки в общую систему координат, чтобы можно было проводить межпредметный анализ. Для этого используют быстрый алгоритм уменьшения искажения площади, что приводит к улучшенной репараметризации кортикальной поверхностной сетки.

Морфометрия на основе зонального маркирования (RBM – region based morphometry). Позволяет оценивать зональные объемы ткани (и значения толщины коры) для различных объемных и поверхностных карт атласа. Идея этого подхода заключается в том, что области интереса (ROI – regions of interest) могут быть определены сперва в атласе, а затем могут быть сопоставлены с индивидуальным мозгом с помощью пространственной регистрации высокого разрешения. Этот подход также известен как морфометрия на основе меток или регионов.

Все перечисленные методики морфометрии обладают различной точностью. Обработка данных с помощью VBM является наиболее точной, но вместе с этим наиболее ресурсоемкой и длительной по времени обработки данных. Другие методики – являются более быстрыми. Точность можно компенсировать многоступенчатым применением указанных алгоритмов и контролем качества входных данных.

Аналогично T1 взвешенному градиентному эхо, на высокопольных МРт-томографах можно получить T2 3D взвешенные изображения с изотропным вокселеем и достаточно хорошим соотношением сигнал-шум. На T2 изображениях, в частности с импульсом инверсия-восстановление, мы получаем не настолько

хороший, как на Т1, но достаточно качественный контраст между серым и белым веществом. При этом, совершенно четким контрастом характеризуются практически любые очаговые патологические изменения, особенно в белом веществе головного мозга. С учетом того, что современное ПО обладает функциями для совмещения данных Т1 и Т2 3D изображений, мы получаем в несколько раз более детальную в плане специфиности исследовательскую и диагностическую информацию.

Ярким примером является рассеянный склероз, при котором так называемые «бляшки» в белом веществе головного мозга характеризуются различной локализацией и объемом. При «визуальной» оценке, врач-рентгенолог может увидеть динамику процесса только при значительном увеличении объема «бляшек» либо увеличении количества «бляшек». А проанализировать изменения толщины коры «на глаз» не представляется возможным вовсе. А ведь это практически единственный вариант объективной оценки прогрессирования процесса и эффективности терапии. С использованием обоих типов взвешенности и соответствующей обработки (которая, к слову, на сегодняшний день может быть выполнена даже онлайн и не требует особых знаний и навыков работы с компьютером), такая оценка стала возможна.

Конечно, имеется ряд недостатков МР-морфометрии. Одним из них является вариабельность воспроизводимости результатов при получении сканов в разных временных точках. При ремонтных работах оборудования (когда, например, при техническом обслуживании выполняется шиммирование), конфигурация изображения может измениться, что для такой «тонкой» методики критично, и может дать неверные результаты при оценке процесса динамике.

На сегодняшний день существует большое количество программ, предназначенных для изучения функциональных связей, проводящих путей и морфометрических параметров головного мозга человека. Программы с открытым исходным кодом, предназначенные для научного изучения головного мозга при помощи компьютерных и статистических методов обработки данных.

Все эти программы предназначены не только для обработки индивидуальных данных исследования субъекта, но и для обработки данных исследований целых групп субъектов. Это открывает возможности в изучении нейрофизиологических характеристик головного мозга человека и позволяет выявлять структурные и функциональные особенности головного мозга при различных анатомических и неврологических отклонениях – тем самым предоставляя нам новую информацию, которую невозможно получить при помощи стандартных протоколов исследования.

Перечень таких программ и их возможности приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Перечень программного обеспечения с открытым исходным кодом и их функциональные возможности в обработке специализированных методик магнитно-резонансной томографии

№	Программа	Морфометрия	Трактография	фМРТ
1	DSI studio	-	+	-
2	Freesurfer	+	+	+
3	SPM12	+	-	+
4	CONN	-	-	+
5	CAT12	+	-	-
6	FSL	+	+	+

Примечание: фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

Благодаря программным средствам, фМРТп и ДТВ могут реконструировать и подтверждать наличие различных рабочих сетей покоя головного мозга (РСП), включающих в себя всевозможные зоны мозга, показывающие синхронные изменения BOLD-сигнала (флюктуации) в состоянии покоя. РСП – одна из основных, которая объединяет предклинье, заднюю часть поясной извилины, латеральную теменную и медиальную префронтальную кору (Smitha K.A. et.al., 2017). Эта сеть впервые была отмечена Raichele et.al. в результате исследований с применением ПЭТ. В исследовании участвовали здоровые добровольцы. У них были выявлены участки коры, которые были активны, даже в состоянии покоя, но эта активность снижалась при выполнении ими когнитивных задач.

Подтверждение существования этой сети получили на основании других исследований, но при этом применялся и метод фМРТп (Greicius M.D. et al., 2003). Это дало повод для возникновения предположений о том, что существуют 2 нейронные сети, которые функционируют в «противовес» друг другу: с одной стороны, РСП, активная в состоянии покоя, а с другой – сети, которые активируются при выполнении всевозможных заданий, либо такие, которые требуют концентрации внимания (соматосенсорные, визуальные, слуховые) и которые отвечают соответственно за концентрацию внимания.

К примеру, описанные впервые Biswal (Biswal B.B., 2012) соматосенсорные сети, включают в себя первичную высшую моторную и сенсорную области (поля Бродмана 1, 2, 3, расположенные в центральной извилине), обладающие высокой коннективностью между левой и правой областями.

В зрительную сеть входят центры в области шпорной борозды и экстрастриарных зон, которые состоят из язычной извилины, нижней области предклинья и латерального коленчатого тела таламуса. Вместе с тем, поступающая в латеральное коленчатое тело информация, передается к высшим центрам первичной зрительной коры, которые располагаются в медиальных отделах шпорной борозды в области затылочных долей головного мозга. Пространственная зрительная сеть выделяется отдельно. В нее входят: задняя теменная кора (затылочно-теменной узел), медиальные отделы предклинья, задние отделы поясной извилины и лобные доли. Она отвечает за пространственное восприятие зрительной информации (Beckmann C.F. et al., 2005).

Слуховая сеть представлена центрами первичной слуховой коры: извилины Гешля (верхняя поверхность верхней височной извилины в толще латеральной борозды), латеральная кора верхней височной извилины и задняя кора островка (Andoh J. et al., 2015).

Сеть, ответственная за речь, ее восприятие и воспроизведение, представлена зонами Брока и Вернике, а также другими центрами, расположенными в префронтальной, височно-теменной коре и субкортикальных областях (Kilner J.M. et al., 2009). Ее функция заключается в обеспечении воспроизведения и пони-

мания устной и письменной речи. Кроме того, в центре Брока локализуются так называемые «зеркальные» нейроны. Они активизируются тогда, когда индивид начинает выполнять целенаправленные движения, либо наблюдает за похожими действиями окружающих. Помимо этого, они отвечают за понимание и подражание произвольным движениям. В основе функции «зеркальных» нейронов центра Брока лежит формирование, каких бы то ни было двигательных навыков (Kilner J.M. et al., 2009).

В состав рабочих сетей покоя, которые вовлечены в процесс формирования внимания и когнитивного контроля, входят дорзальная и вентральная сети внимания. Первая представлена центрами в интрапариетальной борозде и лобной зрительной коре. Она принимает участие в исполнительном контроле внимания. А вторая включает в себя височно-теменной узел и вентральную фронтальную кору, распознавая сигналы, исходящие из привычного окружающего «фона».

В состав исполнительной рабочей сети входит дорзолатеральная префронтальная кора и задняя теменная кора. Эта сеть принимает участие в процессе принятия решений. К сети исполнительного контроля относят целый ряд подсистем. К ним относятся: фронтопариетальная часть (медиальная фронтальная кора, верхняя лобная извилина, теменные доли), цингулооперкулярная часть (передние отделы поясной извилины, покрышечная часть нижней лобной извилины), дорзальная часть (вентролатеральная префронтальная кора, субкортикальные отделы, в особенности, таламус). Процесс активации этой сети запускается тогда, когда индивид приступает к выполнению заданий, которые относятся к когнитивному контролю и связаны с рабочей памятью (Seeley W.W. et al., 2007).

Кроме того, на сегодняшний день выделяется еще одна сеть – выявление значимости. Она имеет большое значение для контроля и динамической регуляции функционирования других нейронных сетей головного мозга. Эта сеть вмещает в себя центры передних отделов поясной извилины, островковых долей и моторных областей коры. Кроме того, она ответственна за изменение поведения и контроль когнитивных процессов (Ham T. et. al., 2013).

Таким образом, принимая во внимание данные систематических обзоров и метаанализа научных исследований головного мозга с применением методик фМРТп, трактографии и морфометрии, трактовка их результатов иногда носит противоречивый характер. Это обусловлено немногочисленными и разнородными выборками, различиями в методологии выполнения исследований, различиями используемого программного обеспечения для анализа данных и рядом прочих факторов, не подлежащих объективному контролю. И поэтому четкое выявление конкретных нейровизуализационных маркеров, характеризующий тот или иной патологический процесс, динамику изменений или тем более позволяющих прогнозировать какие-либо изменения при патологическом процессе на сегодняшний день является сложной нерешенной задачей.

1.4 Возможности применения методов машинного обучения для диагностики и прогнозирования при неопухолевых заболеваниях головного мозга

Основанное на принципах и применении МО (машинальное обучение), ГО (глубокое обучение) является фундаментальным для разработки алгоритмов на основе ИИ, которые могут достичь улучшенных результатов, качества и эффективности. Машинное обучение как технология распознавания образов уже применяется в области медицинской визуализации (Michie D. et al., 2014).

В диагностике заболеваний головного мозга человека, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессивное расстройство, синдром дефицита внимания / гиперактивности, аутизм и так далее, использование методов искусственного интеллекта показывает удовлетворительные результаты (Hosseini M.-P. et al., 2020). Основные методы визуализации включают Т1-взвешенную визуализацию, Т2-взвешенную визуализацию, диффузионно-тензорную визуализацию и функциональную магнитно-резонансную томографию. С помощью различных моделей машинного и глубокого обучения вырисовывается перспектива преодоления субъективных ограничений традиционной диагностики,

осуществляемой врачами-рентгенологами, и переход от субъективного качественного анализа к объективному количественному анализу.

Среди традиционных моделей машинного обучения чаще всего используется SVM (support vector machine – метод опорных векторов). Однако, разные методы визуализации обычно дают информацию о головном мозге в разном временном и пространственном масштабе. Например, данные структурной МРТ отражают информацию о пространственной структуре и организации головного мозга, а данные фМРТ предоставляют информацию во временном спектре. Среди всех моделей глубокого обучения 3D-CNN хорошо агрегирует особенности пространственной структуры изображения на основе характеристик данных структурной МРТ.

Растущее количество научных исследований и разработок в области интеллектуального ПО демонстрирует определенные результаты. Луо и др. (Luo Y. et al., 2020) применили обучение к данным мультиомодальной нейровизуализации. При этом, методики машинного обучения, основанные на модели SVM, дают лучшие результаты. Du et al. (Du J. et al., 2016) использовали анализ главных компонентов ядра графа для извлечения признаков из дискриминантных подсетей и приняли модель SVM для классификации. Эслами и Сайд (Iannaccone R. et al., 2015) использовали модель, основанную на классификаторе «KNN», а также разработали метод выбора модели для выбора значения k для «KNN». Shao (Shao L. et al., 2018) предложили улучшенный метод, который сочетает в себе функциональную коннективность и амплитуду низкочастотных колебаний. Более того, синтетическая технология избыточной выборки меньшинств, которая используется для создания каскадных выборок признаков этнических меньшинств, позволила сделать распределение выборочных данных более сбалансированным. Chen (Chen Y. et al., 2020) разработали алгоритм классификации двойных подпространств, и применили SVM в качестве стратегии выбора признаков ввиду высокой вычислительной эффективности. Sen et al. ввели структурную текстуру и особенности функциональной коннективности в классификатор SVM и исследовали серию из трех «учеников» для решения схожей задачи.

Анируд и Тиагараджан (Anirudh R. et al., 2019) предложили версию модели графовой сверточной нейросети для снижения чувствительности модели на начальном этапе построения графа. В одном из исследований ученые построили структурный коннектом всего мозга на основе ДТВ у пациентов с эпилепсией, и рассчитали теоретические сетевые меры графов с применением SVM для классификации в двух группах (с правосторонней и левосторонней височной эпилепсией). При использовании стратегии перекрестной проверки по принципу «исключить единственный» классификатор SVM достиг точности 89,7% для правосторонней височной эпилепсии в сравнении с контрольной группой, и 86,0% для левосторонней височной эпилепсии по сравнению с контрольной группой.

Также были проведены обширные исследования задач классификации на основе ГО. Мао и др. (Mao Z. et al., 2019) построили модель 4D-CNN на основе 3D-CNN. Поскольку изображение фМРТ можно рассматривать как серию трехмерных моделей мозга, построенных во временном ряду, они предложили несколько методов пространственно-временных вычислений и моделей слияния. Яо и Лу (Yao Q. et al., 2019) предложили улучшенную модель генеративно-состязательной сети с функцией улучшения данных, которая использовала расстояние Вассерштейна и двухуровневые ограничения расстояния для улучшения данных исследуемых лиц и контрольных групп. Возможности классификатора были улучшены за счет данных, генерируемых предложенной моделью. Wang (Wang Z. et al., 2019) представил расширенный метод 3D-CNN, который может классифицировать отдельные изображения МРТ и последовательности изображений. Атиф Риаз и др. (Riaz A. et al., 2020) предложили архитектуру нейронной сети на основе 2D-CNN для диагностики синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Модель принимает предварительно обработанные сигналы временных рядов с помощью фМРТ в качестве входных данных и генерирует диагноз.

Наилучшие характеристики классификации были получены при сравнении группы контроля и пациентов с различными заболеваниями (например, болезнь Альцгеймера, аутизм, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона) с точностью

выше 90%, что свидетельствует о существовании паттернов и структур мозга, идентифицируемых с применением специальных методик МРТ. Однако, точность классификации в одном из исследований оказалась намного ниже (около 70%) при попытке дифференцировать прогрессирующих и стабильных пациентов (конверсия от умеренных когнитивных нарушений к болезни Альцгеймера). Хотя рассмотренные исследования предоставляют ценные критерии точности классификации, на практике по-прежнему необходимы двойные «заслепленные» эксперименты (José María Mateos-Pérez et al., 2018).

Использование нейровизуализации в исследовательских целях оправдано поиском в данных изображения биомаркеров в форме структурных (M. Picillo et al., 2020) и / или функциональных изменений, особенно в с количественной оценкой, что позволяет на ранней стадии идентифицировать пациентов с паркинсонизмом и дифференцировать у них различные двигательные нарушения, связанные с нейродегенерацией (M. Bocchetta et al., 2020).

Большинство исследований, направленных на получение биомаркеров для дифференциальной диагностики, основано на небольших выборках. Это можно объяснить тем, что, несмотря на широкую распространенность болезни Паркинсона, синдром Паркинсонизм-плюс встречается относительно редко. Более того, учитывая небольшой размер выборки, в большинстве исследований для обучения алгоритмов использовалось подмножество данных, а исследования с большим набором данных — использовали данные из PPMI (Parkinson progression marker initiative (онлайн ресурс). Такие условия могут приводить к "переоценке" результатов, а это означает, что алгоритмы машинного обучения имеют высокую точность классификации в обучающем наборе и низкую надежность классификации при вводе в алгоритм новых данных (при реальной работе).

Кроме того, БП и Паркинсонизм-плюс представляют собой широкий спектр нейродегенеративных моторных нарушений с различными клиническими подтиповыми и, вероятно, со значимыми патологическими изменениями, лежащими в их основе. При этом в большинстве исследований часто не учитывалось наличие подтипов, а сложность синдромов паркинсонизма не учитывалась вовсе.

Большинство исследований используют в качестве входных данных только одну из специальных методик МР-визуализации (ДТВ, МР-морфометрия, фМРТп), поскольку алгоритмам машинного обучения сложно управлять одновременно большим количеством переменных. Тем не менее, вероятно, больше диагностической информации можно получить, используя данные комплексной МРТ с клиническими данными и с непрерывным контролем как процесса обучения так тестирования алгоритма.

Небольшое количество публикаций посвящено применению алгоритмов МО в изучении изменений коннектома при бессоннице, причем основная их часть рассматривает фМРТ с применением стимульного материала. Mi Hyun Lee et al. (Mi Hyun Lee et al., 2021) исследовали дифференциальную пространственную модель изменений BOLD ответа при однозадачной и многозадачной фМРТ у пациентов с бессонницей и здоровых добровольцев из контрольной группы с использованием методов машинного обучения. У 19 пациентов с инсомнией и 21 здоровых добровольцев были получены данные BOLD ответа на стимульную фМРТ и затем была применена SVM, которая показала лучшую производительность классификации по всем аспектам показателей, в сравнении с BOLD ответом на стимульную фМРТ. Нижняя лобная извилина (билиateralно), правая известковая кора, правая язычная извилина, левая нижняя затылочная извилина и левая нижняя височная извилина были определены как наиболее заметные области путем выбора признаков. Наш подход показал лучшую эффективность в различии пациентов с PI от HCs по сравнению с однозадачной фМРТ (Kim, N. et al., 2019; Blazhenets, G. et al., 2019).

Таким образом, на сегодняшний день не существует реальной модели ML или DL, предназначенной для анализа совокупности данных специальных методик МРТ головного мозга, таких как фМРТп, трактографии в морфометрии. Ведь большинство моделей перенесено из других областей (3D-CNN была перенесена из 2D-CNN на двумерные изображения). Разные заболевания или даже одно и то же заболевание на разных наборах данных, разных моделях или разных параметрах одной и той же модели могут привести к разным результатам. Это

затрудняет интерпретацию моделей. Точность прогноза, достигаемая с помощью методов на основе DL, далека от достаточной для клинической диагностики.

Несмотря на то, что магнитно-резонансная томография заняла прочные лидирующие позиции среди всех методов лучевой диагностики и медицинской визуализации в данном контексте, даже применение специальных методик по отдельности дает в основном разрозненные результаты. И хотя за последние годы МРТ внесла существенный вклад в формирование представления и уточнение нюансов механизмов патогенеза многих заболеваний головного мозга, нейровизуализационная диагностика большинства неопухолевых заболеваний все еще затруднена, и это вероятно обусловлено разобщенной оценкой структуры и функции головного мозга, как единой системы.

Обобщая все изложенное, можно сделать вывод о наличии ряда сложностей, которые обязательно возникают в той или иной степени, в диагностике, динамическом контроле и прогностической оценке некоторых неопухолевых заболеваний и состояний головного мозга. Эти сложности оказывают негативное влияние на распределение сил и средств любого из звеньев системы здравоохранения, имеющих отношение к лечению отдельно взятого пациента. А при необходимости прогнозирования течения заболевания и оценке эффективности терапии, что является наиболее важными компонентами в ведении данных пациентов, любая неточность на диагностическом этапе может спровоцировать смещение всего курса лечебных мероприятий без возможности его адекватной коррекции ввиду упущенного времени.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика, этапы и методы исследования

Было проведено исследование пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга с использованием комбинированной МРТ и глубоких нейросетей. В исследование были включены 412 пациентов, разделенных на группы:

1 группа – пациенты с детским церебральным параличом в поздней резидуальной стадии – 42 человека

2 группа – пациенты с болезнью Паркинсона (3 и 4 стадии по Хен/Яру) и синдромом паркинсонизма – 165 человек

3 группа – пациенты с нарушениями засыпания и поддержания сна (бессонница) – 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 человека

3 группа – 48 человек

4 группа – 57 человек

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

а. Сбор анамнеза, клинических и лабораторных данных; изучение данных обследований; выполнение МРТ.

б. Анализ данных МРТ с использованием специальных программ для статистического анализа больших нейровизуализационных данных.

с. Сопоставление данных функциональной МРТ с клинико-неврологическими данными.

d. Проведение анализа с применением нейросетей для выявления возможных биомаркеров исследуемых заболеваний головного мозга.

Наглядно вышеуказанные данные и дополнительные характеристики дизайна исследования, включая количество выполненных МРТ исследований с применением специальных методик, количество временных точек для оценки в динамике, а также ряд выполненных специфичных для изучаемой патологии клинико-лабораторных исследований приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Дизайн исследования

Исследование	Детский церебральный паралич			Болезнь Паркинсона			Бессонница		Аддикции	
	1 контр. точка	2 контр. точка	3 контр. точка	3 ст.	4 ст.	Синдром паркинсонизма	Утро	Вечер	Хим.	Нехим.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
МРТ (нативное исследование)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
фМРТ в покое	+		+	+		+	+		+	+
Трактометрия	+		+	+			+		+	+
Морфометрия				+	+	+	+		+	+
Коннектометрия	+	+	+	+	+	+/-	+	+	+	+
Клиническая оценка групп пациентов	+			+	+	+	+		+	+
Лабораторные исследования	+			+	+	+	+		+	+

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Оценка психиатрического статуса									+	+
Оценка когнитивного статуса	+			+	+	+				
Оценка нарушений сна								+	+	
Оценка двигательных нарушений	+	+	+	+	+	+				

Из таблицы видно, что пациентам всех групп была выполнена фМРТп. Морфометрия не выполнялась пациентам с ДЦП. Трактометрия не выполнялась пациентам с ДЦП во второй контрольной точке, пациентам с бессонницей трактометрия выполнялась единожды. Исследования выполнялись на томографах с силой индукции магнитного поля 1,5 Тл и 3,0 Тл. При этом, лицам групп контроля исследование выполнялось на том же томографе, что и группам пациентов для получения сопоставимых результатов.

В исследование были включены 42 ребенка с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии (средний возраст $7 \pm 2,9$ лет, 32 мужского пола, 10 женского пола). Группа здоровых добровольцев – 38 детей (средний возраст $8 \pm 3,1$ лет, 29 мужского пола, 19 женского). Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, анамнестическим критериям и двигательной активности с учетом классификации GMFCS до курса лечения.

В исследование были включены 165 пациентов с диагнозами: болезнь Паркинсона (3 и 4 ст по Хен/Яру, средний возраст $62,3 \pm 4,8$ лет и $68,5 \pm 8,7$ лет соответственно; 42 мужчин, 24 женщин), мультисистемная атрофия (варианты – стриатонигральная атрофия и оливопонтоцеребеллярная дегенерация – средний возраст $59,8 \pm 6,7$ лет и $62,5 \pm 8,1$ лет соответственно; 25 мужчин, 19 женщин),

сосудистый паринсонизм (средний возраст $71,3 \pm 9,87$ лет; 13 мужчин, 16 женщин), прогрессирующий надъядерный паралич (средний возраст $56,7 \pm 6,04$ лет; 14 мужчин, 12 женщин). Группа здоровых добровольцев – 84 человека (средний возраст $50,7 \pm 5,02$ лет; 62 мужского пола, 22 женского пола).

В исследование были включены 56 пациентов с нарушением засыпания и поддержания сна или ранними пробуждениями, регистрируемыми более трёх раз в неделю (возраст от 20 до 54 лет, 19 мужчин, 37 женщин). Контрольную группу составили 48 человек (возраст от 18 до 55 лет, 23 мужчины, 25 женщин) без жалоб на нарушения сна. Лицам контрольной группы был выполнен весь комплекс процедур, как и для основной группы.

В исследование были включены 149 пациентов с синдромом множественной зависимости, и испытуемые, отвечающие критериям зависимости от компьютерных игр: 95 – с химической зависимостью (возраст от 18 до 44 лет, 64 мужчин, 31 женщина) и 54 – с игровой зависимостью (возраст от 18 до 29 лет, 40 мужчин, 14 женщины). В контрольную группу для проведения сравнительного анализа вошли здоровые добровольцы без химической и/или поведенческой зависимости в количестве 57 человек (возраст от 18 до 45 лет, 35 мужчин, 22 женщины).

Пациентам всех исследуемых групп выполнялись стандартные лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, мочевина, билирубин общий, свободный и связанный, калий, натрий), общий анализ мочи, коагулограмма, определение группы крови, резус-фактора и наличия антиэритроцитарных антител. Всем пациентам выполнялось клинико-неврологическое обследование согласно стандартному неврологическому осмотру.

Детям с ДЦП проводилось нейропсихологическое исследование по шкалам GMFSC (Шкала больших моторных навыков), FMS (функциональная моторная шкала), шкала Берга (равновесие), шкала Ашвортса (спастичность), электронейромиография. МРТ выполнялась в трех временных точках: перед курсом нейроэлектrostимуляции, в течение 3 дней после курса нейроэлектростимуляции, и через 1 месяц после курса нейроэлектростимуляции.

Пациентам с бессонницей магнитно-резонансная томография выполнялась два раза: вечером и утром. Между этими исследованиями проводилась полисомнография.

Пациентам с болезнью Паркинсона и синдромом паркинсонизма проводилась оценка различных нарушений по шкалам:

- шкала Хен и Яра (оценка общей тяжести паркинсонизма);
- опросник депрессии Бэка;
- диагностика деменции (критерии «Деменция вследствие болезни Паркинсона»);
- шкала дневной сонливости Эпворса (диагностика и оценка нарушений сна);
- шкала оценки ходьбы и равновесия (выявление и оценка нарушений ходьбы высшего уровня);

Пациентам с аддиктивными расстройствами проводился клинический метод оценки психиатрического статуса пациента: сбор наркологического анамнеза. Перед МР-исследованием проведение консультации психиатра и невролога.

Было проведено обследование лиц контрольной группы на наличие когнитивных и эмоциональных нарушений (с помощью следующих тестов: краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), теста лобной дисфункции (FAB);

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).

Контрольные группы формировались исходя из гендерных и возрастных особенностей пациентов основных групп, при отсутствии критериев невключения в исследование (наличие тяжелых психических заболеваний, препятствующих участию в исследовании; наличие выраженных когнитивных расстройств, препятствующих участию в и соблюдению всех этапов исследования; наличие

тяжелых соматических заболеваний – онкологические заболевания, соматические заболевания в стадии декомпенсации или терминальной стадии, препятствующих участию в исследовании).

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).

Данное 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.).

Таким образом, в группы обследуемых включены лица разных возрастных категорий, с различной этиологией заболеваний головного мозга, без грубых видимых морфологических изменений, а также каких-либо специфических изменений, которые помогли бы в дифференцировке и/или прогнозировании течения и/или исхода заболевания, по данным нативной МРТ.

2.2 Клиническая 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. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение обследованных по группам

Группа	Число пациентов	Муж. Абс.	Жен. Абс.	Средний возраст
Основная группа	42	18	23	7±2,9

Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и двигательной активности с учетом классификации GMFCS (до курса лечения). На момент исследования пациенты проходили реабилитацию в СПб ГУЗ «Городская больница № 40», клинико-неврологическое обследование проводили неврологи совместно с реабилитологами.

Пациенты были с сохранным интеллектом, в анамнезе не имели судорожных приступов. Все дети получали стандартное лечение, включающее массаж, лечебную гимнастику с использованием тренажеров, роботизированную механотерапию, водолечение и 10 ежедневных занятий ЛФК, которые длились по 20-25 минут с нейростимуляцией головного мозга. Методика нейростимуляции заключается в одномоментном проведении лечебной гимнастики и транслингвальной нейростимуляции (ТЛНС). Пациенты основной группы получали стандартное реабилитационное лечение и ТЛНС (с прибором PonS, патент РФ № 2582873 от 2016 года) в сочетании с лечебной гимнастикой.

Проводилась оценка пациентов в динамике с использованием шкал, отражающих эффективность лечения и, в частности, ТЛНС.

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. Данная шкала характеризует степень спастичности мышц. Оценка проводилась терапевтом, уровень спастичности определялся числом от 1 (легкая) до 5 (очень сильная). Спастичность верхних (ASHN) и нижних (ASHL) конечностей оценивалась раздельно. Для оценки мышц конечностей осуществлялись пассивные движения в суставе со средним темпом и определением рабочего сопротивления.

Выполнялась оценка мышечного тонуса до и после лечения. Распределение по результатам представлено в таблице 6.

Для оценки уровня развития моторных навыков применяли шкалу FMS (функциональная моторная шакала). Уровень развития моторных навыков 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 на расстоянии до 500 метров (на улице, FMS 500) (распределение по результатам представлено в таблице 7).

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 терапевтом 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.

Таблица 6 – Численные значения результатов использования шкалы Ашвортса (ср. знач.)

Группа	Индекс спастичности рук			Индекс спастичности ног		
	До	После	%	До	После	%
1	2	3	4	5	6	7
Контрольная						
Первый курс	$2,8 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	-11	$3,3 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,1$	-12

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
Второй курс	$2,8 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,3$	-3	$3,3 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,2$	-17
Основная						
Первый курс	$2,7 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$	-17	$3,1 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1$	-23
Второй курс	$2,4 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$	-13	$2,8 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	-18
Третий курс	$2,3 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	-17	$2,3 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,1$	-17

Таблица 7 – Численные значения результатов использования шкалы FMS (ср. знач.)

FMS 5			FMS 50			FMS 500		
До	После	%	До	После	%	До	После	%
$2,1 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	59	$1,9 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,1$	51	$1,7 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$	31

Примечание: FMS – функциональная моторная шкала

При оценке спастичности в динамике была определена корреляция её снижения с улучшением мобильности в обеих группах. Основное внимание было удалено реабилитации нижних конечностей и корпуса, которые необходимы для поддержания позы и сохранения равновесия в статике (сидя и стоя) и динамике (при выработке навыков ходьбы). При этом, исходные значения индекса спастичности для рук ($2,7-2,8$) были незначительно ниже, чем для ног ($3,0-3,2$). Для пациентов контрольной группы было характерно снижение индекса спастичности рук и ног после первого курса терапии, в то время как для пациентов основной группы — уменьшение индекса спастичности при исходном состоянии перед последовательными курсами терапии и после курсов. Для оценки координации применялась шкала Берга. Оценка производилась по 14 параметрам, уровень контроля равновесия определялся от 1 (полное отсутствие) до 56 (максимум). Средние значения индекса по шкале Берга представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Динамика изменения координации движений по шкале Берга до и после курса реабилитации

Группа	Индекс Берга		
	До	После	%
ТЛНС (+)	14,5±12,9	24,9 ± 13,9	+ 48
ТЛНС (-)	10,9±10,3	13,9±11,7	+ 21

Клиническая характеристика пациентов с аддиктивными расстройствами (нарко и игровая аддикции).

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 9).

Таблица 9 – Распределение пациентов по группам по форме аддикции

Группа	Число пациентов (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 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.

Неврологический осмотр всех пациентов выполняли по стандартной методике.

Основная часть наркопотребителей жаловалась 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, основным жалобам относились головная боль, повышенная утомляемость, и головокружение (таблица 10).

Таблица 10 – Частота встречаемости основных жалоб у наркозависимых лиц и оценка значимости влияния ПАВ на их развитие

Показатель	Частота встречаемости		Употребляемые ПАВ
	n	%	
Ухудшение памяти	73	76,8	Алкоголь Галлюциногены Каннабиноиды Опиоиды (все) Тропикамид Фенамин
Раздражительность	69	72,6	Алкоголь Героин
Ухудшение внимания	60	63,2	Галлюциногены Героин Первитин
Головная боль	54	56,8	Героин
Повышенная утомляемость	53	55,7	Героин Опий
Диссомния	50	52,6	
Головокружение	37	38,9	Алкоголь Героин

Примечание: ПАВ – психоактивные вещества

Следует отметить, что головокружение, выявленное у 38,9% исследуемых лиц, 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 холода, выражавшейся значительным усилением онемения конечностей.

У всех обследованных наркозависимых были выявлены симптомы неврозо-подобных 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 и встречались при всех формах употребления ПАВ.

Отбор исследуемых в группу лиц с игровой аддикцией осуществлялся из студентов одного из ВУЗов г. 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 офлайн).

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 человека 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. В исследование не были включены пациенты со значимой острой и хронической сопутствующей патологией, онкологическими заболеваниями, а также пациенты, принимающие препараты, 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 Эпфорктской 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.

Распределение и групповые характеристики пациентов с нарушением засыпания и поддержание сна и здоровых добровольцев представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика группы пациентов с хронической инсомнией и контрольной группы

Параметры	Основная группа (n = 56)	Контрольная группа (n = 48)
Возраст, годы	35,5 (20; 54)	35,5 (18; 53)
Пол, мужчины/женщины, n	19/37	23/25
Продолжительность сна за последний месяц, ч (PSQI*)	6,5 (4;12)	7,5 (1;10)
Длительность засыпания за последний месяц, мин. (PSQI*)	25 (13;135)	10 (2;150)
Количество ночных и ранних утренних пробуждений (PSQI*)	1 (0;4)	0 (0;4)
Сонливость, баллы (шкала Эпфорта)	6,5 (2;21)	7 (0;15)

Примечание: * - PSQI - Питтсбургский опросник индекса качества сна

Клиническая характеристика пациентов с болезнью Паркинсона и синдромом паркинсонизма.

В исследование были включены пациенты с диагнозами: болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия и прогрессирующий надъядерный паралич (варианты оливопонтоцеребеллярной атрофии и стриатонигральной дегенерации).

Диагноз болезни Паркинсона устанавливался в соответствии с критериями общества по изучению двигательных расстройств (Movement disorders society, MDS) (Postuma R.B. et al., 2015). Эти критерии включают комплексную клиническую оценку пациента и имеют обязательные симптомы, симптомы, свидетельствующие в пользу диагноза, критерии исключения и «красные флаги».

Диагностика прогрессирующего надъядерного паралича осуществлялась с использованием критериев общества по изучению двигательных расстройств 2017

года, которые включают клиническую и нейровизуализационную оценку. В исследование включались пациенты с достоверным диагнозом ПНП.

Диагностические критерии мультисистемной атрофии подразделяются на три степени: достоверный, вероятный, возможный диагноз. С учетом того, что для постановки достоверного диагноза необходимо гистопатологическое исследование с выявлением цитоплазматических включений α -синуклеина (включения Паппа-Лантоса) в сочетании с нейродегенеративными изменениями в стриатонигральной или оливопонтокореобеллярной системах, постановка достоверного диагноза была невозможна.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Распределение пациентов по диагнозу, возрасту, полу и продолжительности заболевания

Заболевание	Число пациентов	Муж., абс.	Жен., абс.	Возраст, сред. (лет)	Продолжительность заболевания (лет)
БП 3 ХЯ	47	32	15	$62,3 \pm 4,8$	$12,1 \pm 10,3$
БП 4 ХЯ	19	10	9	$68,5 \pm 8,7$	$17,6 \pm 11,6$
ПНП	26	14	12	$56,7 \pm 6,04$	$3,3 \pm 2,9$
СП	29	13	16	$71,3 \pm 9,87$	$8,7 \pm 4,9$
MCA (CH)	24	14	10	$59,8 \pm 6,7$	$5,3 \pm 2,8$
MCA (ОПЦА)	20	11	9	$62,5 \pm 8,1$	$5,6 \pm 1,5$
Всего	165	94	78	$61,34 \pm 8,4$	$9,7 \pm 8,5$

Примечание: БП 3 ХЯ – болезнь Паркинсона 3 стадия по Хен/Яру, БП 4 ХЯ – болезнь Паркинсона 4 стадия по Хен/Яру, ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич, СП – сосудистый паркинсонизм, МСА – мультисистемная атрофия, ОПЦА – оливопонтокореобеллярная дегенерация.

Из таблицы следует, что наибольшее количество обследованных пациентов было с болезнью Паркинсона (3 ст по Хен/Яру), остальные группы

характеризовались приблизительно равным количеством больных в исследуемой выборке.

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 трепор 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.

Оценка состояния психических функций проводилась с использованием шкалы депрессии Бэка.

Всем пациентам с болезнью Паркинсона, осложненной депрессией, проводилась соответствующая терапия лекарственными препаратами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Общее состояние когнитивных функций и различные когнитивные функции в отдельности оценивались по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), (Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., 1975) (Приложение 2) и батареи исследования лобной дисфункции (Frontal assessment

battery – FAB) (Dubous B. et al., 2000) (Приложение 3). Диагноз вероятной деменции выставлялся на основе критериев, разработанных в 2007 году Ассоциацией нарушений движений.

Обращало на себя внимание достаточно сильное расхождение между оценкой по шкалам MMSE и FAB. Это является следствием особенностей развития деменции при болезни Паркинсона, которая начинается с лобных отделов коры головного мозга и проявляется первоначальным нарушением регуляторных функций.

С помощью шкалы оценки ходьбы и равновесия (Gait and Balance scale – GABS) (Приложение 7), оценивали, 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 шкала дневной сонливости Эпворса (Epworth Sleepiness Scale — ESS) (Приложение 8). Повышенная дневная сонливость у пациентов в исследуемой группе не имела лекарственной природы.

Сводные данные по пациентам с болезнью Паркинсона (4 стадия по Хен/Яру) указаны в таблице 13.

Таблица 13– Балльная оценка пациентов с болезнью Паркинсона (4 стадия по Хен/Яру)

MMSE	FAB	Оценка по шкале ходьбы и равновесия	Баллы по шкале Бэка	Оценка по шкале дневной сонливости Эпворса
20,4±3,3	9,3±2,1	30,7±10,2	19,3±2,7	12,1±1,9

Примечание: MMSE - шкала оценки психического статуса, FAB – батарея оценки лобной дисфункции.

У пациентов с сосудистым паркинсонизмом, в отличие от болезни Паркинсона, имели место ригидность, брадикинезия, отсутствовал трепор покоя, а препараты леводопы были неэффективны, поскольку «постсинаптический» паркинсонизм, к которому относится сосудистый паркинсонизм, характеризуется поражением дофаминергических нейронов в таламической и стриопаллидарной областях, а не в черной субстанции.

У пациентов со стриатонигральной атрофией имел место синдром симметричного паркинсонизма в сочетании с пирамидными знаками, вегетативными нарушениями, когнитивной дисфункцией и мозжечковыми расстройствами.

У пациентов с оливопонтоцеребеллярной атрофией развивались симметричные мозжечковые нарушения, которые сочетались с пирамидной симптоматикой, вегетативной дисфункцией, нарушением когнитивных функций и развитием легкого симметричного синдрома паркинсонизма.

У пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом имели место застывания при ходьбе. Помимо двигательных нарушений, у них развивалась вегетативная дисфункция (императивные позывы на мочеиспускание, задержка или недержание мочи, запор, эректильная дисфункция). Нарушения сна отмечалось у 35% процентов больных.

Таким образом, клиническая симптоматика прогрессирующего надъядерного паралича отличалась разнообразностью симптомов, что могло приводить к диагностическим ошибкам.

2.3 Методики магнитно-резонансной нейровизуализации

Традиционные импульсные последовательности.

Всем пациентам выполнялась структурная МРТ с получением T1 и T2 взвешенных изображений и FLAIR (Fluid attenuated inversion-recovery – инверсия восстановление с подавлением сигнала от «свободной» жидкости) для исключения патологических образований и изменений интенсивности МР-сигнала от вещества головного мозга, а также других морфологических изменений. Приме-

нялась 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 voxelем (0,8 мм^3).

Параметры импульсной последовательности MP-RAGE: время повторения (TR) – 2200 мс, время эха (TE) – 3 мс, угол поворота спинов (FA) – 9°, FOV – 240×256 мм, матрица – 256×240, толщина среза – 1,2 мм, количество срезов – 160, количество повторений – 1, время сканирования – 9 минут.

Методика функциональной МРТ в покое.

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

Параметры импульсной последовательности, применявшиеся на томографах с силой индукции магнитного поля 1,5 Тесла и 3,0 Тесла различались (таблица 14)

Таблица 14 – Параметры импульсной последовательности BOLD

Параметр	1,5 Тл	3,0 Тл
Время сканирования	6:03	6:03
Размер voxelя	1.7x2.3x2.3 мм^3	1.7x1.7x1.7 мм^3
Геометрия	FoV - 192 мм (матрица 64x64), 29 срезов, толщина среза – 4,5 мм., угол поворота - 90°	FoV - 230 мм (матрица 96x96), 34 среза, толщина среза - 4 мм., угол поворота - 90°
TR (мс)	3000	3000
TE (мс)	30	45

Примечание: TR – время повторения, TE – время эха, FoV – поле обзора

Из таблицы видно, что, несмотря на различия некоторых параметров, в основном касающихся пространственного разрешения, временные параметры были одинаковыми, что для фМРТп является определяющим фактором, поскольку с помощью этой методики опосредованно изучали нейрональную активность в виде активаций участков головного мозга и их функциональных связей друг между другом.

Пациентам давалась инструкция лежать с открытыми глазами, не спать, не фиксировать взор. ФМРТп выполнялась через 9 минут после начала сканирования (после стандартных испульсных 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 пациент для прохождения 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 непроизвольных движений головой (особенно у пациентов с болезнью Паркинсона). Дополнительно оператором контролировалось качество получаемых изображений (сырых данных) на предмет двигательных артефактов. Если таковые выявлялись в ходе сканирования, протокол фМРТп был переделан. Если артефакты сохранялись, такой пациент (с выраженной двигательной активностью) исключался из исследования.

Методика диффузионной МРТ.

Диффузионно тензорная визуализация (ДТВ) это методика МРТ, которая позволяет оценить состояние белого вещества головного мозга (проводящих путей), а также, при постпроцессинговой обработке, и связях между этими структурами. Данная методика даёт информацию о свободной и ограниченной диффузии молекул воды в биологических тканях. В этом ключе диффузию можно

разделить на изотропную и анизотропную. Изотропной диффузию называют, когда молекулы воды диффундируют одинаково во всех направлениях (пример – спинномозговая жидкость). При условии наличия факторов, ограничивающих диффузию, например, миелиновая оболочка аксона, молекулы воды перемещаются преимущественно вдоль листков миелиновой оболочки, и такую диффузию называют анизотропной.

Для описания свойств диффузии, изменяющихся со сменой направления кодирования, используется математика тензоров. Диффузионные свойства молекул воды в веществе описываются девятью значениями (D_{xx} , D_{xy} , $D_{xz}\dots$) переменной D_{ij} с индексами i и j , которые заменяют одну из букв x , y , z . Набор из девяти чисел D_{ij} называется тензором второго порядка и может быть записан в виде таблицы:

$$\begin{array}{ccc} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D = & D_{yx} & D_{yy} \ D_{yz} \\ & D_{zx} & D_{zy} \ D_{zz} \end{array}$$

Тензор диффузии всегда симметричен, и благодаря этому, для характеристики диффузионных свойств протонов в ткани, достаточно минимум шести коэффициентов тензора – трех диагональных и трех недиагональных. Они характеризуют форму эллипсоида диффузии, его размеры, ориентацию и положение в voxelе (Рисунок 1).

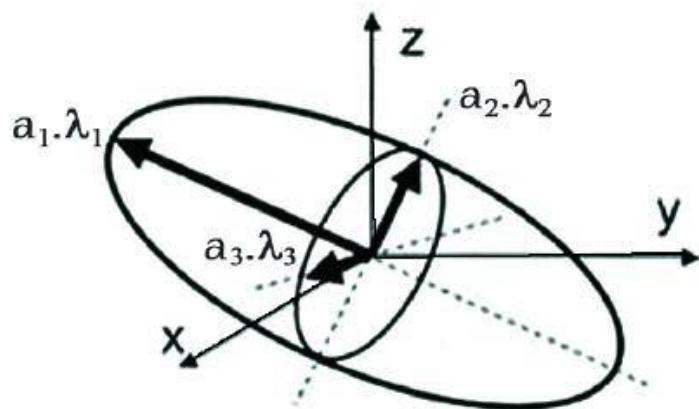


Рисунок 1 – Ориентация, размер и форма эллипсоида диффузии в voxelе (Пронин И.Н. и соавт., 2008)

Для вычисления координат собственного тензора диффузии для каждого voxеля и фракционной анизотропии (основной показатель, характеризующий анизотропную диффузию), получают данные измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) минимум для 6 направлений. Коэффициенты тензора диффузии D_{ij} связаны со значениями линейных диффузионных коэффициентов D_i и направлением градиента q_i по формуле (1):

$$D_{ij} = q_i^T \times D \times q_j \quad (1)$$

где

q_i^T – транспонированный вектор

q_i, D – вектор диффузии.

Далее, решая систему линейных уравнений, находят значение коэффициентов тензора диффузии для каждого voxеля. Затем происходит обработка данных, заключающаяся в определении собственных значений и собственных векторов тензора диффузии для каждого voxеля. Таким образом, наиболее важными количественными параметрами, которые позволяет получить ДТИ являются коэффициент фракционной анизотропии (КФА), измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) и средняя диффузивность (СД).

Значение коэффициента фракционной анизотропии может варьировать в пределах от 0 до 1. КФА является скалярной величиной.

Построение траектории хода пучка нервных волокон (трактов) происходит автоматически с помощью встроенных алгоритмов на рабочей станции МРт-томографа. Процесс состоит из следующих этапов: математический анализ ориентации тензоров диффузии в соседних voxелях, определение «исходной», либо «конечной» точки или области, построение тракта от исходной точки до естественного окончания наиболее вероятного пути. Для построения карт коннективности (детерминистическая трактография, от англ. deterministic – что в данном контексте означает «с четким определением траектории проводящих

путей»), используется усовершенствованная методика определения количественной анизотропии. На рисунке 2 продесонстрирована схема реконструкции трактов с применением КА (Eleftherios Garyfallidis, 2012).

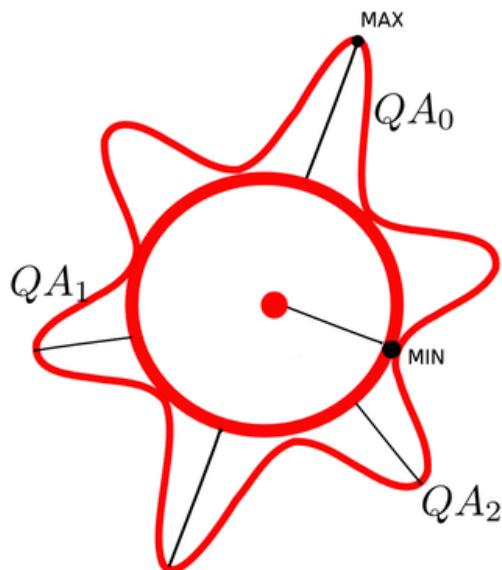


Рисунок 2 – Диаграмма вычисления КА из функции распределения пиков (спинов). Внешний контур (тонкая линия) представляет собой функцию распределения спинов, рассчитанную на основе совокупности q-выборки; сфера в центре (толстая линия) – изотропная составляющая в вокселе, оцененная по ее минимальному значению. Значение КА определяется для каждой ориентации пика и служит индексом для вычленения менее значимых пиков и их избирательного удаления

Далее происходит процесс фильтрации, применяемый для детерминистической трактографии (рисунок 3), который условно заключается в удалении «ненужных» или «зашумлённых» направлений и сохранении определенных пользователем (либо встроенным электронным атласом) трактов.

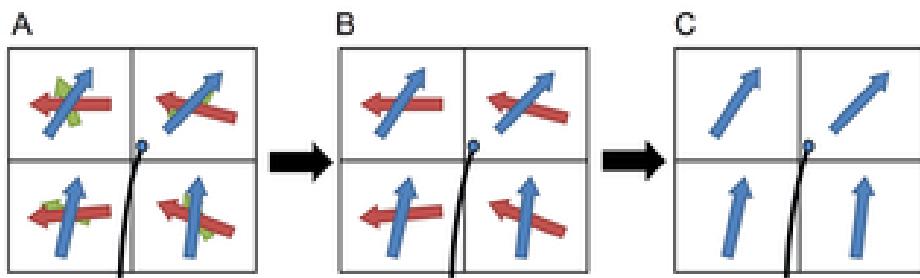


Рисунок 3 – Иллюстрация процесса фильтрации при детерминистической трактографии. В каждом voxelе может фиксироваться несколько направлений преимущественной диффузии (А), «зашумленные» волокна фильтруются с использованием предварительно определенного порога КА (В), выбирается преимущественная ориентация волокон, с наименьшим поворотом относительно друг друга в соседних voxелях (С)

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 (кора головного мозга), 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 (Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient-recalled Echo – последовательность градиентного эха с подготовкой намагниченности и ускоренным сбором данных) использовалась для получения структурных данных.

Параметры импульсной последовательности T1-MPRAGE для томографа 1,5 Тл: время повторения (TR) – 2300 мс, время эха (TE) – 2,98 мс, поле обзора (FOV) – 250 мм, матрица – 256×240, толщина среза – 1,2 мм, количество срезов – 160, количество повторений – 1, время сканирования – 9 мин 6 с, плоскость сканирования - сагиттальная.

Параметры импульсной последовательности Т1-MPRAGE для томографа 3,0 Тл: время повторения (TR) – 2000 мс, время эха (TE) – 4,38 мс, поле обзора (FOV) – 250 мм, матрица – 256×256, толщина среза – 1,2 мм, количество срезов – 160, количество повторений – 1, время сканирования – 8 мин 12 с, плоскость сканирования - сагиттальная. Для получения 3D изображений (изображений с изотропнымvoxелем) использовалось повторное фазовое кодирование в направлении выбора среза.

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.

2.4 Методы предварительной и 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).

Степень коактивации разных зон головного мозга при выполнении всевозможных задач в различных состояниях или в состоянии покоя для формирования карт временной активности определяется имеющимися оценочными методами временных параметров BOLD-сигнала, например, при функциональном исследовании (МРТ). Функциональная коннективность

представляет собой показатель сходства временных параметров паттернов нейрональной активности с анатомическими данными (участки головного мозга, удаленные друг от друга), которые выявляются при фМРТ. Важную роль в обеспечении и поддержке сложных когнитивных функций, а также в специфической готовности головного мозга к проявлению реакций на поступающую эfferентацию играют функциональные взаимосвязи, происходящие в центральной нервной системе, которые характеризуются феноменом коактивации удаленных друг от друга зон головного мозга при разных состояниях. Все возможные сети формируются под действием различных паттернов нейрональной активности, которая определяется при фМРТ (ее характер и частотные характеристики). Данные сети как раз и являются субстратом для изучения при исследовании функциональных особенностей головного мозга томографическим методом. Благодаря всем этим исследовательским методам, можно оценить присутствие и степень выраженности функциональных связей между различными зонами головного мозга. Эти методы делятся на 2 группы:

- модель-зависимые (анализ на основе зоны интереса);
- модель-независимые (анализ независимых компонент, кластерный анализ).

Между ними есть существенное различие. Вторая группа методов позволяет оценивать функциональную коннективность только в пределах всего головного мозга, а для первой группы методов необходимо еще и предположение (гипотеза), которое будет служить базой для анализа функциональной коннективности в определенной зоне. При анализе независимых компонент (ICA), можно выделить из суммарного BOLD-сигнала различные компоненты – карты с распределенным сигналом участков коры головного мозга, активирующихся синхронно. Считается, что этот метод достаточно надежен. С его помощью выявляется спектр участков, которые входят в состав различных сетей головного мозга. Метод можно применять ко всему массиву вокселов головного мозга. Оценку функциональной коннективности методом анализа независимых компонент, взаимосвязей между

различными отделами головного мозга можно осуществлять и с помощью статистических программ GIFT v2.0 (Group ICA fMRIToolbox), CONN (v.18) на базе MATLAB. С их же помощью можно оценивать функциональную коннективность в динамике, выявлять статистическое картирование участков активации, определять структуру различных сетей покоя и рабочих функциональных сетей головного мозга.

Программа CONN была выбрана из-за наличия встроенных функций для контроля качества (как визуального, так и количественного) и автоматизации вычислений на каждом этапе.

Анализ функциональной коннективности CONN представлен следующими методами.

Метод оценки коннективности на основе исходной точки (SBC - Seed-Based Connectivity measures). SBC характеризуют шаблоны связности с заранее определенным начальным значением или ROI (region of interest - областью интереса). SBC используется, когда исследователи интересуются одной или несколькими отдельными областями и хотят детально проанализировать паттерны связи между этими областями и остальными отделами головного мозга (Рисунок 4).

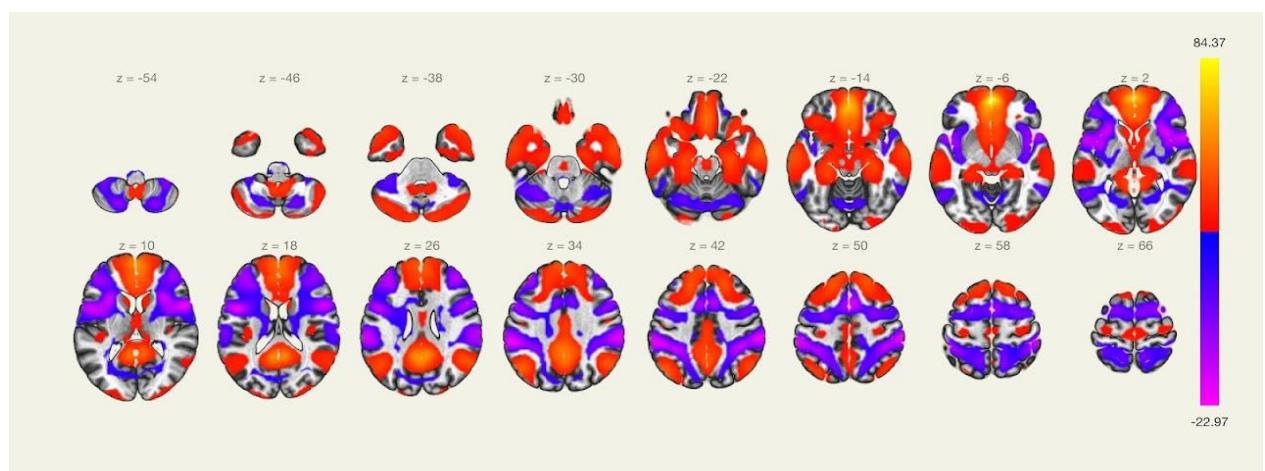


Рисунок 4 – Пример карты SBC с медиальной префронтальной корой (МПФК) в качестве исходной зоны интереса, фМРТп (статистическая карта, Т-тест)

Здесь следует отметить, что варианты графического представления результатов обработки данных любой из рассматриваемых специальных методик использовались исключительно для предварительной визуальной оценки и носят исключительно иллюстративный характер.

Показатели коннективности на основе выбора зон интереса («ROI-to-ROI measures») характеризуют взаимосвязь между всеми парами зон интереса среди заранее определенного набора этих зон. Этот метод анализа оценивает те же свойства организации рабочих сетей, что и SBC, но позволяет избежать асимметрии, имеющей место при SBC, между исходными и конечными областями (вокселями) интереса, и используется при необходимости одновременного изучения одной или множества рабочих сетей головного мозга (Рисунок 5, 6).

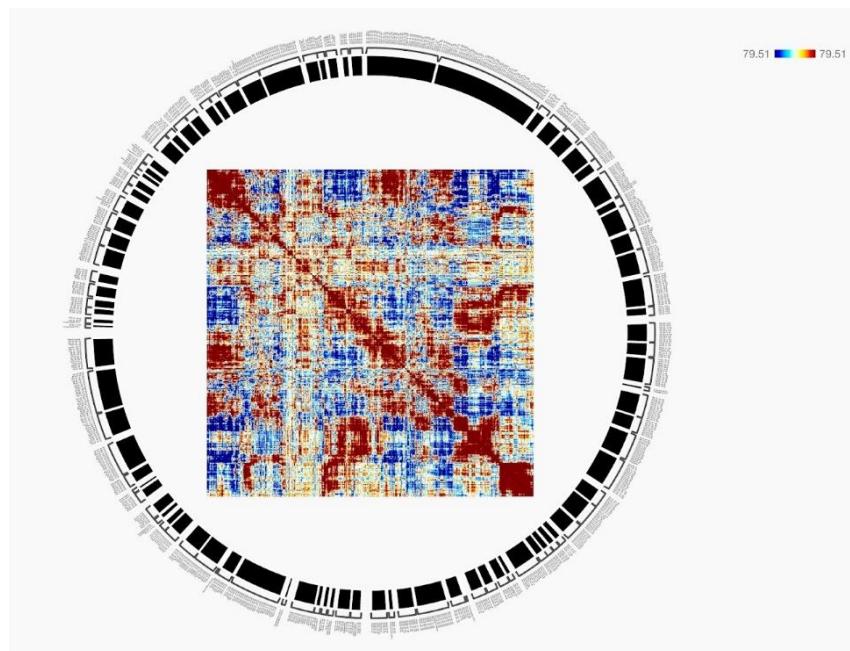


Рисунок 5 – Пример матрицы коннективности 870 областей интереса, фМРТп (статистическая карта, Т-тест)

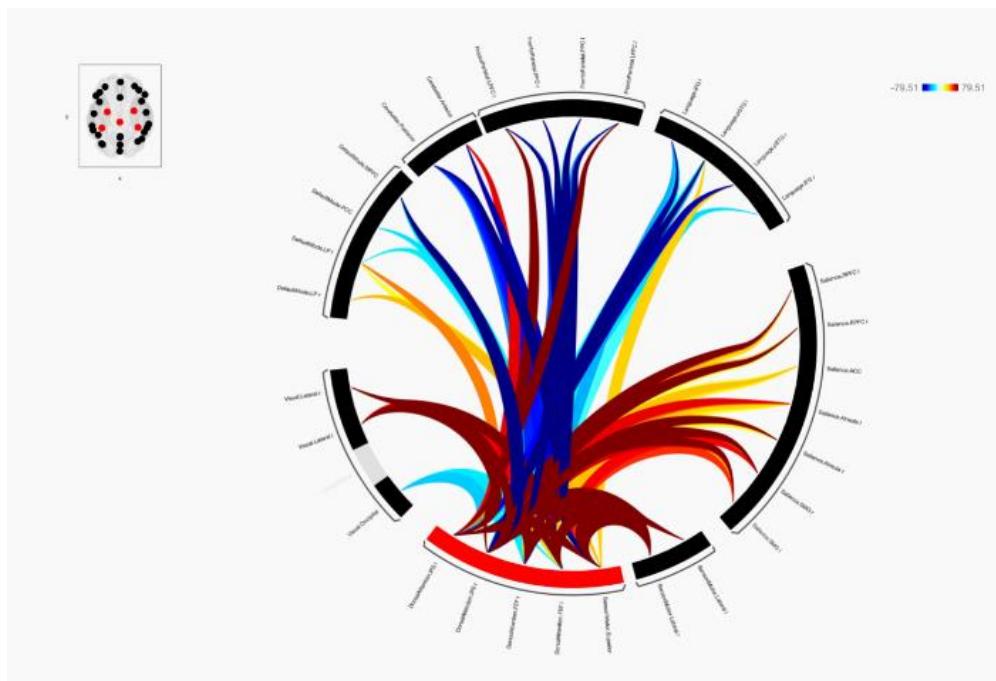


Рисунок 6 – Пример матрицы коннективности: 8 рабочих сетей покоя (круговая диаграммная линия), 32 области интереса, фМРТп (статистическая карта, Т-тест)

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 (то есть, зонами интереса) и ребрами (то есть, надпороговыми соединениями/связями). Для каждого объекта (и условия) 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 (рисунок 7).

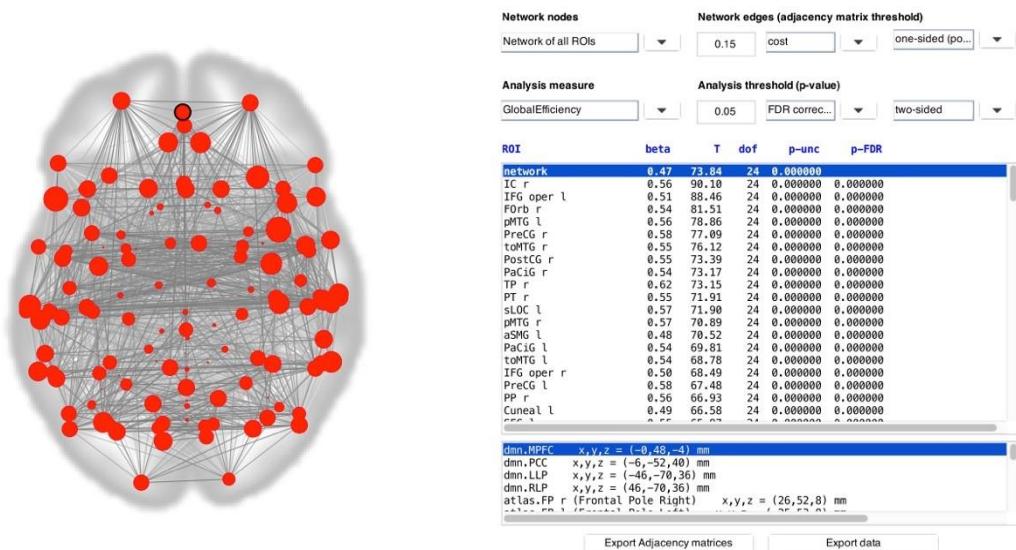


Рисунок 7 – Пример матрицы коннективности с использованием метода, основанного на теории графов (слева – графическое отображение, справа – количественные данные)

Метод анализа рабочих сетей (на уровне voxelей).

Измерения сетевых свойств предназначены для определения свойства всего коннектома в целом (voxel-к-voxelю/повоxельно – все функциональные связи между каждой парой voxelей в головном мозге). 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 (на уровне группы), а затем определяют, как эти свойства выражаются в каждом отдельном субъекте (анализ независимых компонент (групповой, independent component analysis – ICA), анализ основных компонентов (групповой-PCA) и многомерный анализ шаблонов (рисунок 8).

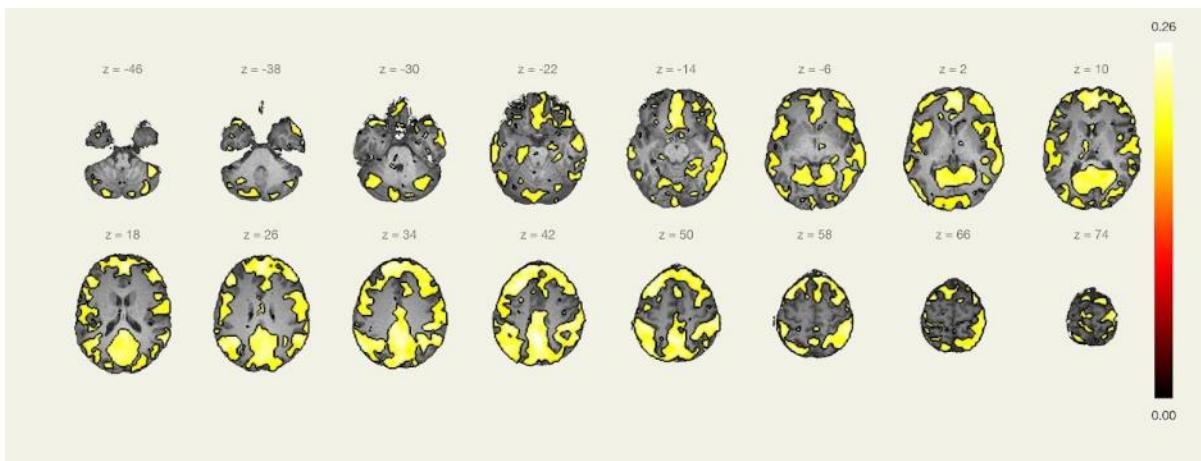


Рисунок 8 – Пример карты внутренней коннективности (ВК) рабочих сетей покоя одного исследуемого (индивидуальный анализ, единицы среднеквадратичного коэффициента корреляции). Карты внутренней коннективности (ВК) представляют собой меру центральности узла в каждом voxelе, характеризующуюся силой связи между данным voxelом и остальными отделами головного мозга. ВК определяется как среднеквадратическое значение коэффициентов корреляции между каждым отдельным voxelом и всеми voxelями головного мозга

Для всесторонней оценки коннективности для всех групп пациентов были использованы следующие виды анализа данных: анализ на основе исходной точки (Seed-to-Voxel), анализ на основе выбора зон интереса (ROI-to-ROI), анализ независимых компонент (ICA).

Для выполнения анализа коннективности была необходима загрузка: структурных данных (как минимум, один набор анатомических данных для каждого объекта: T1 градиентное эхо с подготовкой намагниченности – T1-MPRAGE), и шаблонов с ROI (Region of interest – зона интереса – серия файлов, определяющих интересующие зоны; ROI определялись из изображений специальных масок, текста, файлов, определяющих список позиций в пространстве MNI, или изображений с множественными метками).

Последовательно выполнялись следующие этапы.

1. Настройка. Задавалась базовая информация эксперимента, местоположение данных, интересующие области (ROI), временные переменные и модели статистического анализа. Выполнялась предварительная обработка функциональ-

ных и анатомических данных, включая перераспределение изображений (в пространстве), коррекцию времени получения срезов, регистрация/ нормализация, сегментация, идентификация структур и сглаживание. Результаты обработки препроцессинга сохранялись в корневые директории обрабатываемых данных и сохраняемые файлы марковались буквами, означающими этап обработки (перестройка и развертка – «u*.nii», сглаживание-«s*.nii», нормализация – «w*.nii» и так далее) или структуры, извлеченные из исходного изображения (белое вещество – «wc2c*.nii», серое вещество – «wc1c*.nii» и так далее).

2. Устранение шумов. На этом этапе определялись и устраивались возможные помехи в BOLD сигнале, включая движение, физиологические и другие источники шума. Для устранения «шума» (в т.ч. артефактов от движения, физиологических и другие артефакты, присутствующих в полученном BOLD сигнале) применялись линейная регрессия и полосовая фильтрация. По умолчанию система фильтровала три различных источника возможных «шумовых» факторов: 1) BOLD сигнал от белого вещества и ликвора (5 степеней каждый); 2) все ранее определенные в рамках объекта переменные («перестройка» и «очистка»); и 3) основные эффекты. Для каждого из выбранных возможных «шумов» можно было изменить количество измерений (с указанием, сколько временных компонент было использовано), а также порядок производных (с указанием, сколько порядков временных производных включены в модель).

3. Анализ данных. Проводилось выполнение статистического анализа первого уровня (индивидуальный), в ходе которого необходимо определить/ задать/выбрать интересующие зоны для исследования функциональных связей разных участков головного мозга отдельно для каждого объекта. Также была возможность выполнения анализа независимых компонент (ICA – independent component analyses), пиксельного анализа, динамического анализа и так далее.

4. Получение результатов группового анализа (анализ второго уровня): Определение группового анализа и получение выводов на основе уровня выборки основываясь на результирующих показателях коннективности результатов и данных каждого исследуемого объекта. На данном этапе были доступны следующие

виды анализа данных: Seed-to-Voxel (целевая точка к вокселью), ROI-to-ROI (по зонам интереса), анализ на основе свойств графов в сетях коннективности, анализ с учетом обобщенных психофизиологических моделей взаимодействия (gPPI), анализ внутренних функциональных связей, локальных корреляций и прочие измерения (рисунок 10).

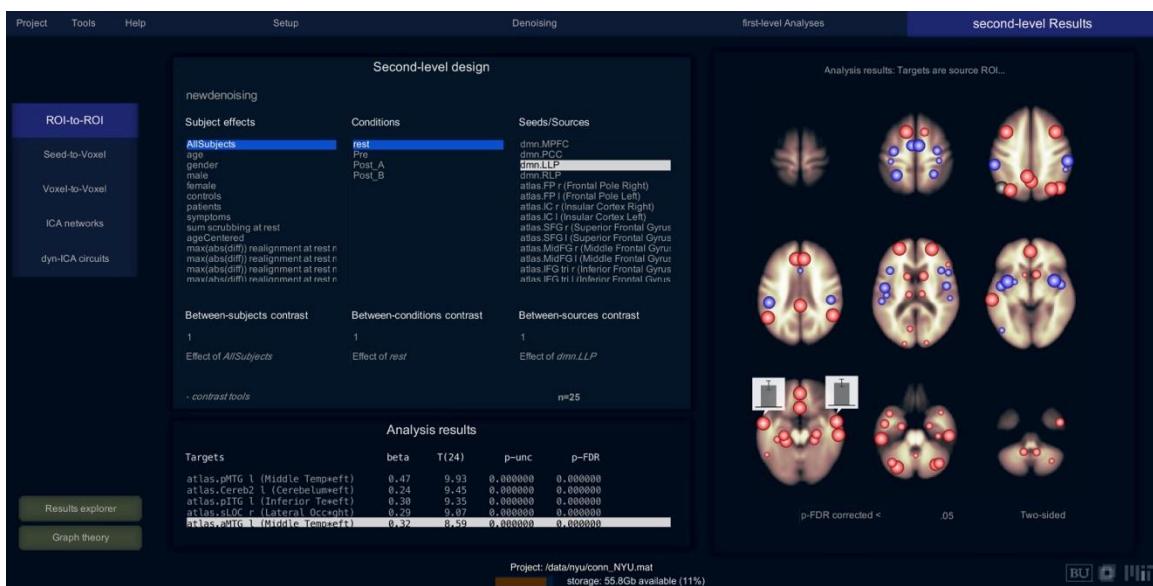


Рисунок 10 – Пример рабочего окна CONN с отображением графических и количественных данных анализа на основе выбора зоны интереса (ROI-to-ROI)

Видно, что наиболее удобной и информативной для визуальной оценки, ввиду большого количества корреляционных связей, являлась именно оценка на основе выбора зон интереса, поскольку не была визуально перегружена и позволяла выбирать отдельные области интереса.

Результаты группового этапа обработки данных сохранялись в директории проекта в папке «results» (firstlevel, reprocessing, secondlevel...). Файлы «_list_sources.mat» хранят названия рабочий сетей (164 шт.), в файлах «resultsROI_Subject*_Condition*_Source*.nii» хранятся данные о связях рабочих сетей друг с другом.

В файлах «BETA_Subject*_Condition*_Source*.nii» сохранены обработанные функциональные данные в соответствии с каждой рабочей сетью.

Каждый из этих шагов мог быть выполнен с помощью графического пользовательского интерфейса, или программным путем с использованием скриптов и функций из файла настройки «conn_batch».

Для реконструкции рабочих сетей покоя использовались атласы головного мозга: «Harvard-Oxford» и «HCP» - встроены в программу «CONN», предназначены для корковой парцелляции, «Altas55+» - предназначен для лиц в возрасте старше 55 лет.

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 voxelя на этой карте, характеризующим интересующий эффект (например, различия в коннективности между двумя группами пациентов) в каждой области головного мозга. Для интерпретации результатов, предпочтение отдавалось не отдельным voxelям, а областям, имеющим аналогичные эффекты или результаты. Чтобы делать выводы о свойствах коннективности в различных областях головного мозга, был разработан ряд методов, которые точно определяют, как определяются эти области (кластеры) и как выбрать правильный статистический метод для каждой области (кластера) таким образом, чтобы это позволило сделать выводы о них, контролируя уровень статистической значимости и ложных результатов. Применяются три популярных 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 (с перестановками/рандомизацией). Для определения пространственных параметрических карт на

основе вокселей с контролем порога групповой вероятности ошибки первого рода, этот метод позволял использовать анализ с рандомизацией/перестановками 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 определяемым 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 (непараметрический, с перестановкой / рандомизацией) 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 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

говые 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. Для каждой из таких итераций вычисляется новая статистическая параметрическая карта значений T- или F- и устанавливается такое же пороговое значение, как и в исходных данных, а свойства результирующих надпороговых кластеров объединяются для количественной оценки «плотности» вероятности нулевой гипотезы для нашей выборки вокселей (кластеров). Результаты суммируются для каждого отдельного кластера или группы связей с помощью нескорректированных p-значений на уровне вокселя (кластера), представляющих вероятность того, что случайно выбранные связанные воксели (кластеры) имеют эту или большую массу в соответствии с нулевой гипотезой, с поправкой порога групповой вероятности ошибки первого рода.

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

Зональная разница толщины коры головного мозга представлена достаточно большим разбросом (до 2,5 мм). При этом, распределение серого вещества в любом из отделов головного мозга (с привязкой к сегментирующему атласу) может быть неравномерным, однако данные различия всегда пропорциональны общей толщине коры головного мозга.

В связи с особенностями строения коры, «ручное» измерение её толщины с целью проведения научных исследований *in-vivo* неввозможно.

Процесс обработки структурных данных (морфометрических) в программе «FreeSurfer» полностью автоматизирован, состоит из нескольких этапов,

позволяет осуществлять визуальный контроль качества и корректировку всего процесса на любом этапе.

Первый этап – регистрация изображений. Это процедура автоматического приведения к заданному пространству по специальному электронному атласу анатомических структур (используется атлас Талайраха, разработанный в Монреальском Институте Неврологии, 1988-1994), во время которой параметры изображения (T1-MPRAGE) исследуемого головного мозга (массива) трансформируются в специальную матрицу, содержащую информацию о координатах каждой точки в пространстве, и сопоставляются с усредненным массивом, состоящим из множества обработанных массивов (атлас Талайраха).

Сгенерированная матрица затем сохраняется и сопоставляется с данными внесенными в систему координат Талайраха для определения анатомической структуры и дальнейшего использования в постпроцессинге.

Второй этап – выравнивание дисперсии яркости и контрастности изображения, или – нормализация изображения. Небольшие различия яркости и контрастности в пределах одного изображения, вызванные неоднородностью магнитного поля, обычно имеют место на T1-MPRAGE. Например, недостаточная контрастность серого вещества в любой доле при избыточной его контрастности в затылочной, приведет к неправильной оценке этого параметра компьютером. Поскольку сегментация основана именно на разнице контрастности между серым и белым веществом, такие колебания недопустимы. Процесс нормализации основан на условии, что в каждом срезе параллельном плоскости X-Y (плоскость, перпендикулярная оси Z томографа) ткань с наиболее интенсивным сигналом принимается за белое вещество. Это делается для того, чтобы привести к среднему максимальные значения интенсивности белого вещества, взятые с каждого среза X-Y, во всем массиве изображений. Оставшиеся значения интенсивности веществ затем выравниваются относительно полученных специальных контрольных точек в предполагаемом белом веществе.

Третий этап – виртуальное устранение артефактов и внемозговых структур. Это автоматический процесс локализации и стирания информации о них на

каждом срезе с получением, в качестве выходных данных, исключительно ткани головного мозга; для этого существуют различные алгоритмы, наиболее распространенный основан на информации о внутренних контурах костей черепа и разнице рельефа между мозгом и костями черепа, и аналогичен методике кодирования «сжатие-контуривание» (Dale A.M., Sereno M.I., 1993).

Четвертый этап – сегментация. Он состоит из двух шагов. Сперва выполняется предварительная классификация на предмет принадлежности анализируемой части к белому или серому веществу. Компьютер использует исключительно информацию об интенсивности МР-сигнала изображения (яркость/контрастность). Каждый полученный отдельный массив данных (т.е. кора и белое вещество) анализируются на предмет выявления содержащихся в них зон отличной интенсивности – например, базальные ядра в составе супратенториального белого вещества. Такой массив подвергается дальнейшей сегментации. Если зона маркируется относительно анатомической структуры (по атласу Талайраха) неверно, либо интенсивность voxеля погранична, компьютер принимает решение изменить принадлежность voxеля к другому веществу.

Таким образом, в процессе сегментации выделяется белое и серое вещество, на каждом срезе очерчиваются его контуры. Затем происходит разделение головного мозга на полушария, трехмерное выделение коры головного мозга (её внешней и внутренней поверхностей), сглаживание первого порядка путем наложения на вершины трех соседних voxелей каждой поверхности треугольных плоскостей. Важно отметить, что точность исполнения сглаженной поверхности не ограничена напрямую размером voxеля. Учитывая, что радиус кривизны поверхности, наряду с толщиной коры, больше размеров voxелей, и принимая во внимание достаточное соотношение сигнал/шум между различными тканями (серое/белое вещество), для достижения максимальной точности используется интерполяция.

После этого этапа мы осуществляли визуальный контроль с целью выявления неточностей сегментирования у каждого исследуемого и коррекции их вручную с помощью встроенного редактора.

Следующим этапом проводилось окончательное маркирование сегментированной коры для того, чтобы точно определить среднюю толщину в заданной анатомической единице (Рисунок 11). Маркирование осуществлялось по данным атласа Талайраха.

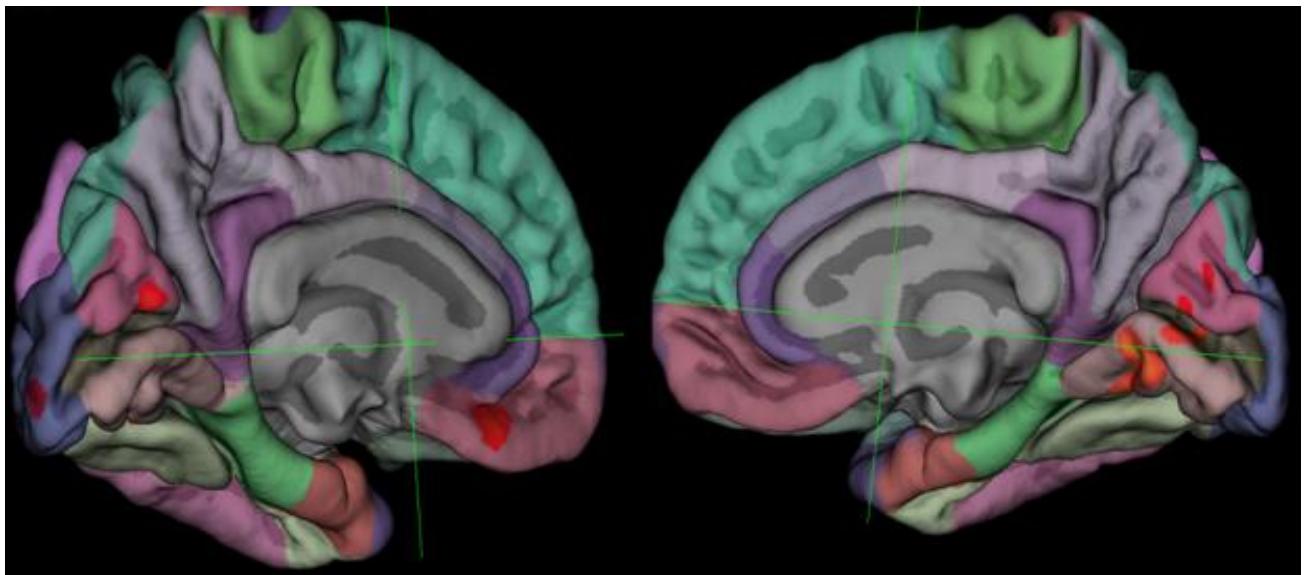


Рисунок 11 – Иллюстрация маркирования разделенного на полушария сегментированного головного мозга. Разные анатомические области (в данном случае – доли) выделены разными цветами

Последним этапом проводилось непосредственно определение толщины коры. Это относительно несложный процесс, который заключался в построении многих перпендикуляров между реконструированными внутренней и наружной поверхностями коры полушарий с последующем вычислением параметров толщины (среднее, минимальное, максимальное значения) в каждой анатомической области. Программа генерировала файл, в котором в виде таблицы содержались все эти показатели. Кроме этого, результаты можно было представить в виде изображения. Для упрощения зрительного восприятия толщина обозначалась градацией цветовой палитры, которая формировалась для каждого исследуемого пациента и сравнивалась с усредненной встроенной базой данных, содержащей значения толщины коры у здоровых людей соответствующего возраста

Кроме этого, выполнялось сглаживание контуров с помощью метода разбиения полигонов на более мелкие части и интерполяция.

Таким образом, точность исполнения сглаженной поверхности не была ограничена напрямую размером вокселя. Тем самым, представлялась возможность определить изменения размеров, которые по размеру меньше размера вокселя.

Следует отметить, что программа FreeSurfer прерывала процесс обработки данных если в процессе обнаруживалась ошибка, вызванная недостаточным качеством изображений.

Статистический анализ включал определение числовых характеристик переменных и проверку нормальности распределения значений в соответствии с критерием Колмогорова-Смирнова. В дальнейшем, вследствие отсутствия нормальности распределения, были выбраны непараметрические методы обработки данных.

Для оценки значимости межгрупповых различий использовался критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок. Различия принимались значимыми при вероятности развития ошибки $p < 0,05$.

Исходя из результатов клинической диагностики, было сформировано 5 групп пациентов, сгруппированных в соответствии с диагнозом. Результаты морфометрии анализировались по более, чем 240 переменным, которые отражали толщину различных регионов коры, структуры подкорковых ганглиев, ствола и ликворной системы. Данные анализировались в сравнении с группой контроля, результаты сравнения в дальнейшем сравнивались между собой.

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 была выбрана в

качестве поскольку содержит совокупность нескольких методов обработки данных диффузионной МРТ: картирование диффузионную тензорных изображений (DTI), обобщенную визуализацию q-выборки (GQI), диффеоморфическую реконструкцию q-пространства (QSDR), диффузионную МРТ-коннектометрию и обобщенное детерминированное отслеживание трактов.

В возможности программы входит как индивидуальная обработка исследований, так и групповой анализ данных. Основными видами группового анализа являются "корреляционная трактография" (отслеживание корреляции пути с исследуемой переменной) - отслеживает точный сегмент путей, который коррелирует с исследуемой переменной, и "коннектометрия" - получения статистических выводов на основании использования пермутационного теста. Также программа имеет набор инструментов для построения и отображения проводящих путей. Для реконструкции рабочих сетей покоя использовались атласы головного мозга: «Harvard-Oxford» и «HCP».

На первом этапе импортировали файлы, содержащие данные сканирования для каждого пациента. DSI Studio поддерживает множество форматов медицинских изображений, включая DICOM и NIFTI, однако приоритетным является формат DICOM, так как содержит в заголовках информацию b-таблицы. При импорте данных в графическом интерфейсе отображались b-таблицы.

Следующим этапом осуществлялась проверка качества данных. В связи с большими объемами, контроль качества выполняли в пакетном режиме. По результатам проверки генерировалась таблица. Выявленные некорректные данные перепроверялись в «ручном режиме» с анализом таблицы b-факторов на предмет поиска вихревых токов и артефактов от движения, которые являются основными и наиболее часто встречающимися в диффузионного взвешенной визуализации.

Третьим этапом выполняли реконструкцию проводящих путей по методике реконструкции в q-пространстве. Данная методика позволяет реконструировать диффузионный паттерн непосредственно в MNI -пространстве, что делает возможным групповое сравнение и регрессионный анализ. Обобщенная q-

выборочная визуализация (GQI) – это метод реконструкции без использования заданных моделей, который позволяет количественно определять плотность диффундирующей воды при различных ориентациях. Это измерение, называемое функцией распределения спинов (SDF), представляет собой функцию ориентационного распределения диффундирующих спинов. GQI предоставляет аналитическое соотношение для вычисления SDF, а для восстановления требуется только простое умножение матриц.

Далее получали матрицу коннективности (рисунок 12), которая использует встроенный электронный атлас для сегментации коры головного мозга на анатомические области и белого вещества на анатомические тракты. Матрица коннективности может быть сгенерирована как для каждого исследуемого отдельно, так и для группы исследуемых для проведения сравнения и группового статистического анализа. Это позволяет провести корреляционную трактографию – метод трактографии, который показывает проводящие пути, количественные показатели которых коррелируют с исследуемой переменной (например, возрастом). Метод корреляционной трактографии и проверки ее надежности называется «групповой коннектометрией». В «DSI Studio» доступны два типа коннектометрического анализа: групповая коннектометрия и индивидуальная коннектометрия. Индивидуальная коннектометрия может быть использована для выявления различий при динамическом исследовании одного объекта. Различия количественных показателей проводящих путей головного мозга можно сравнить со здоровыми добровольцами, электронным атласом, или между двумя или несколькими временами точками. Групповая коннектометрия направлена на поиск трактов, связанных с исследуемой переменной при групповом анализе. Этот метод позволяет определить точный сегмент тракта или один/несколько трактов, которые коррелируют с групповыми различиями или любой заданной переменной (напр., возраст или пол).

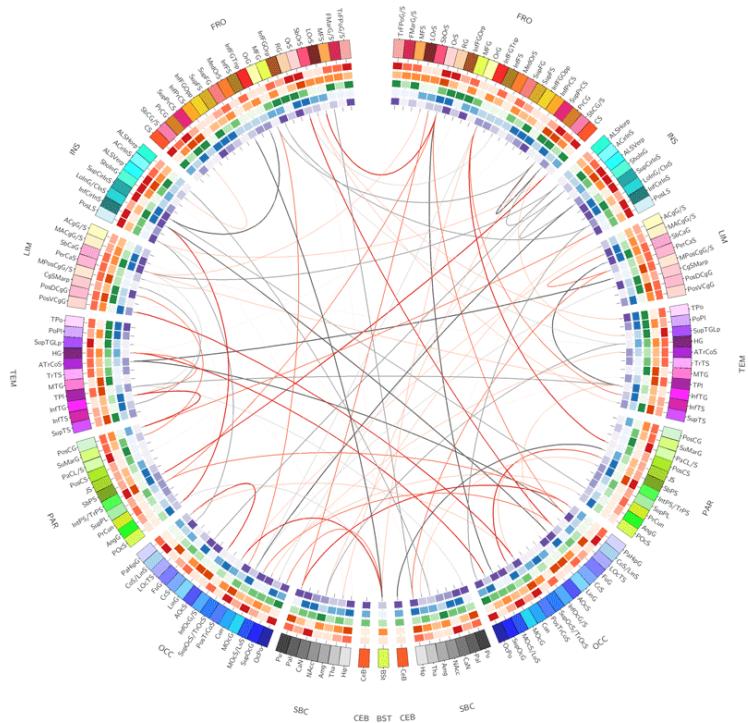


Рисунок 12 – Пример матрицы коннективности (коннектограмма).

2.5 Методы машинного обучения

По результатам анализа данных каждой из специальных методик – фМРТп, трактометрии и морфометрии – с применением специального 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 по каждой из оцениваемых переменных 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 (данные морфометрии и трактометрии) были извлечены соответственно объемные показатели и показатели структурной коннективности этих же 112 зон интереса, также используя «Harvard-Oxford» атлас для генерации масок.

Таким образом, входные функции состояли из всех вышеперечисленных показателей (ФК, морфометрические и трактометрические данные), а также из ряда выбранных клинических характеристик. Для построения модели, случайным образом наш набор данных был разделен на обучающий, и набор для тестирования, с сохранением пропорционального соотношения с группами контроля, где 80% использовались для обучения, а 20% - как валидационная когорта для изучения выбранных характеристик. Все этапы выбора функций и обучения модели использовали только на обучающем набора данных.

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 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 Р-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»). Учитывая относительно небольшой размер выборки, при выборе SVM было использовано линейное ядро. Параметры настройки для обоих методов были выбраны с помощью 10-кратной перекрестной проверки с использованием функции «trainControl» с параметром метода «repeattcv» 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 13.

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.

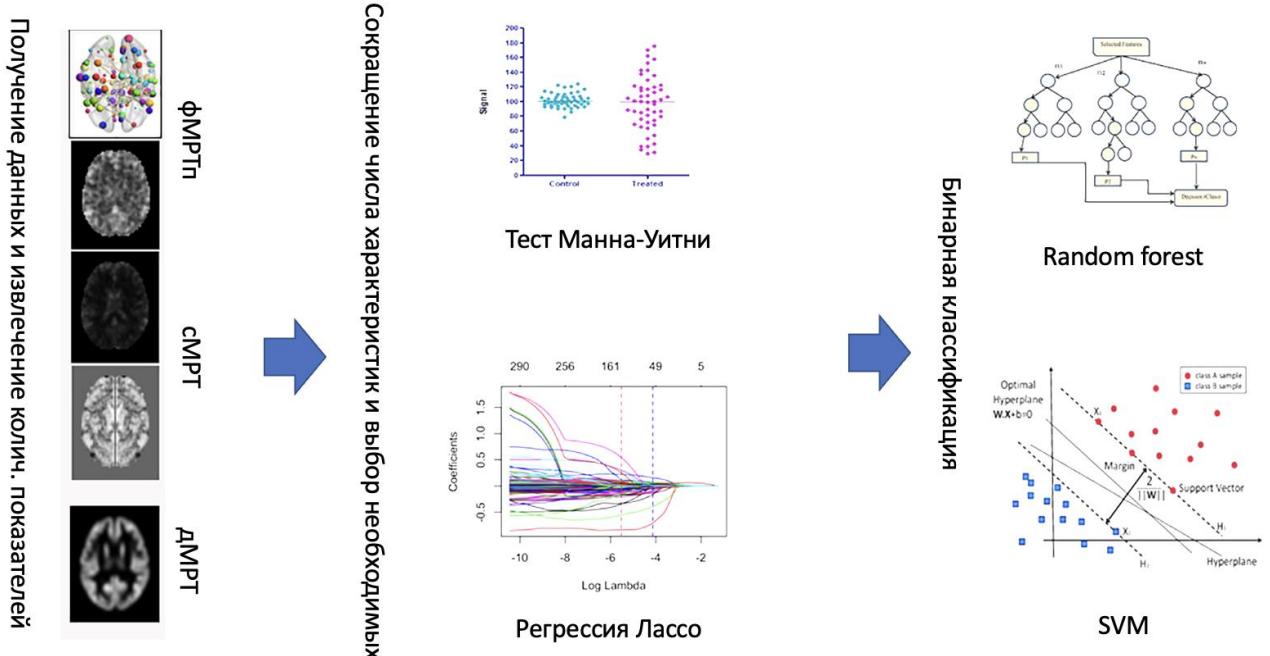


Рисунок 13 – Дизайн исследования с применением машинного обучения

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 — проанализировать процесс обучения, классификации и провести аналитическую оценку полученных результатов.

Классификация производилась поэтапно, включая последовательно данные сначала одной методики (МР-морфометрия, классификация с применением SVM), затем двух (МР-морфометрия+трактометрия, классификация с применением SVM) и затем трёх (МР-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.

Весовой коэффициент отражает значимость, относительную важность, «вес» фактора или показателя в сравнении с другими факторами, то есть – оценивает вклад каждого признака в дифференцировку между группами. 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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

По данным нативной МРТ (на T1, T2 и TIRM/FLAIR в трёх взаимно перпендикулярных плоскостях) у всех пациентов дифференцировка белого и серого вещества головного мозга была сохранена. При выполнении МР-диффузии зон понижения коэффициента диффузии, свидетельствующих об остром нарушении мозгового кровообращения, не выявлено. 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. У некоторых отмечались перивентрикулярные зоны повышения интенсивности МР-сигнала на TIRM.

3.1 Результаты функциональной МРТ в покое

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 (рисунок 14), 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. Зоны снижения активации в указанных рабочих сетях представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Структуры рабочих сетей со сниженными показатели функциональной коннективности у детей с ДЦП в сравнении с группой контроля

Структуры	T	p-значение
1	2	3
Правый теменной оперкулум -левая ростральная префронтальная кора	-5.12	0.000010

Продолжение таблицы 15

1	2	3
Левый центральный оперкулум - левая ростральная префронтальная кора	-4.61	0.000049
Правый центральный оперкулум – левая ростральная префронтальная кора	-4.29	0.000130
Левая извилина Гешля – правая парагиппокампальная извилина	-3.69	0.000736
Правый центральный оперкулум – правая ростральная префронтальная кора	-3.53	0.001159
Правый теменной оперкулум – левая парагиппокампальная извилина	-3.48	0.001336
Правый теменной оперкулум – правая ростральная префронтальная кора	-3.48	0.001344
Левый теменной оперкулум – левая ростральная префронтальная кора	-3.45	0.001465
Правый теменной оперкулум – правая парагиппокампальная извилина	-3.40	0.001648
Правый центральный оперкулум – левая парагиппокампальная извилина	-3.40	0.001653
Левый центральный оперкулум – правая ростральная префронтальная кора	-3.38	0.001778
Правый теменной оперкулум – передняя поясная кора	-3.20	0.002852
Правый центральный оперкулум – правая парагиппокампальная извилина	-3.10	0.003749
Левый центральный оперкулум – правая парагиппокампальная извилина	-2.92	0.006078
Левый центральный оперкулум – левая парагиппокампальная извилина	-2.89	0.006435
Левая извилина Гешля – правая ростр. префронтальная кора	-2.85	0.007265
Левый теменной оперкулум – правая ростральная префронтальная кора	-2.78	0.008686
Правая извилина Гешля – левая ростральная префронтальная кора	-2.73	0.009682
Правая извилина Гешля – правая парагиппокампальная извилина	-2.73	0.009838
Правый височный полюс – правая парагиппокампальная извилина	-2.65	0.012018
Левая извилина Гешля – левая ростральная префронтальная кора	-2.64	0.012251
Левый теменной оперкулум – правая правая парагиппокампальная извилина	-2.60	0.013416
Левый центральный оперкулум – передняя поясная кора	-2.58	0.013986
Правый центральный оперкулум – передняя поясная кора	-2.53	0.016042
Левый височный полюс – левая ростральная префронтальная кора	-2.44	0.019922

Продолжение таблицы 15

1	2	3
Правый височный полюс -правая ростральная префронтальная кора	-2.40	0.021481
Левая извилина Гешля – левая паракингулярная извилина	-2.39	0.022425
Правый височный полюс – левая ростральная префронтальная кора	-2.36	0.024063
Левый теменной оперкулум - левая паракингулярная извилина	-2.34	0.024913
Правая извилина Гешля – правая ростральная префронтальная кора	-2.32	0.025884
Правый височный полюс – правая паракингулярная извилина	-2.24	0.031103
Левый теменной оперкулум - передняя поясная кора	-2.15	0.038580
Левая извилина Гешля – передняя поясная кора	-2.14	0.039526
Правая извилина Гешля – левая паракингулярная извилина	-2.12	0.040566

Из таблицы видно, что 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 коннективность между некоторыми её компонентами (префронтальной корой с одной стороны и предклиньем и задними отделами поясной извилины – с другой) была повышена (рисунок 15). Это подтверждается при оценке объемных показателей вышеуказанных зон изменения коннективности (таблица 16), также установленных при анализе данных фМРТп.

Таблица 16 – Объемные показатели зон изменения коннективности у детей с ДЦП

Рабочая сеть	Области коры	Объем области (воксели)	p-значение
1	2	3	4
Сеть выявления значимости	Лобный полюс Верхняя, средняя лобные извилины Паракингулярная извилина, билатерально Передняя часть поясной извилины	6223	0,0001

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4
Лобно-теменная сеть	Верхняя лобная извилина, билатерально Левая средняя лобная извилина Парацингулярная извилина, билатерально Передние отделы поясной извилины Левая дополнительная моторная кора	4571	0,00018
Соматосенсорная сеть	Правая супрамаргинарная извилина Правая прецентральная извилина Правая дополнительная моторная кора Правая постцентральная извилина Правая и левая поясная извилина Правая угловая извилина	2135	0,00018
Сеть выявления значимости	Правая угловая извилина Правая постцентральная извилина Правая прецентральная извилина Правая супрамаргинарная извилина Правая дополнительная моторная кора Правый теменной оперкулум Правая поясная извилина	1678	0,0001
Соматосенсорная сеть	Левая прецентральная извилина Левая постцентральная извилина Левая верхняя лобная извилина Левая дополнительная моторная кора	1406	0,0001
Сеть выявления значимости	Предклинье Правая поясная извилина Клин Правый латеральный затылочный комплекс	1337	0,0001
Рабочая сеть покоя	Правая поясная извилина Правая средняя височная извилина Правый латеральный затылочный комплекс	1297	0,0001
Сеть выявления значимости	Левая верхняя лобная извилина Левая средняя лобная извилина Левая прецентральная извилина	1132	0,0001
Рабочая сеть покоя	Прецентральная извилина, билатерально Дополнительная моторная кора, билатерально Передняя и дорзальная части угловой извилины, билатерально	933	0,0001

Из таблицы следует, что наиболее крупные по объему выявленные компоненты снижения функциональной коннективности (с соответствующим уровнем статистической значимости) 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 (в двух временных точках), были установлены повышение и снижение коннективности ряда функциональных связей. Интерес представляют первые, а именно: функциональные связи между супрамаргинальной извилиной, корой и червем мозжечка (9 зона) (таблица 17).

Таблица 17 – Основные зоны изменения функциональной коннективности при сравнении группы пациентов с ТЛНС до и после курса лечения

Коннективность	T	p-значение
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
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, усиление функциональной коннективности преимущественно 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 (рисунок 16).

Следует отметить тот факт, что при сравнении группы пациентов с ДПЦ в двух временных точках, 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 (рисунок 17).

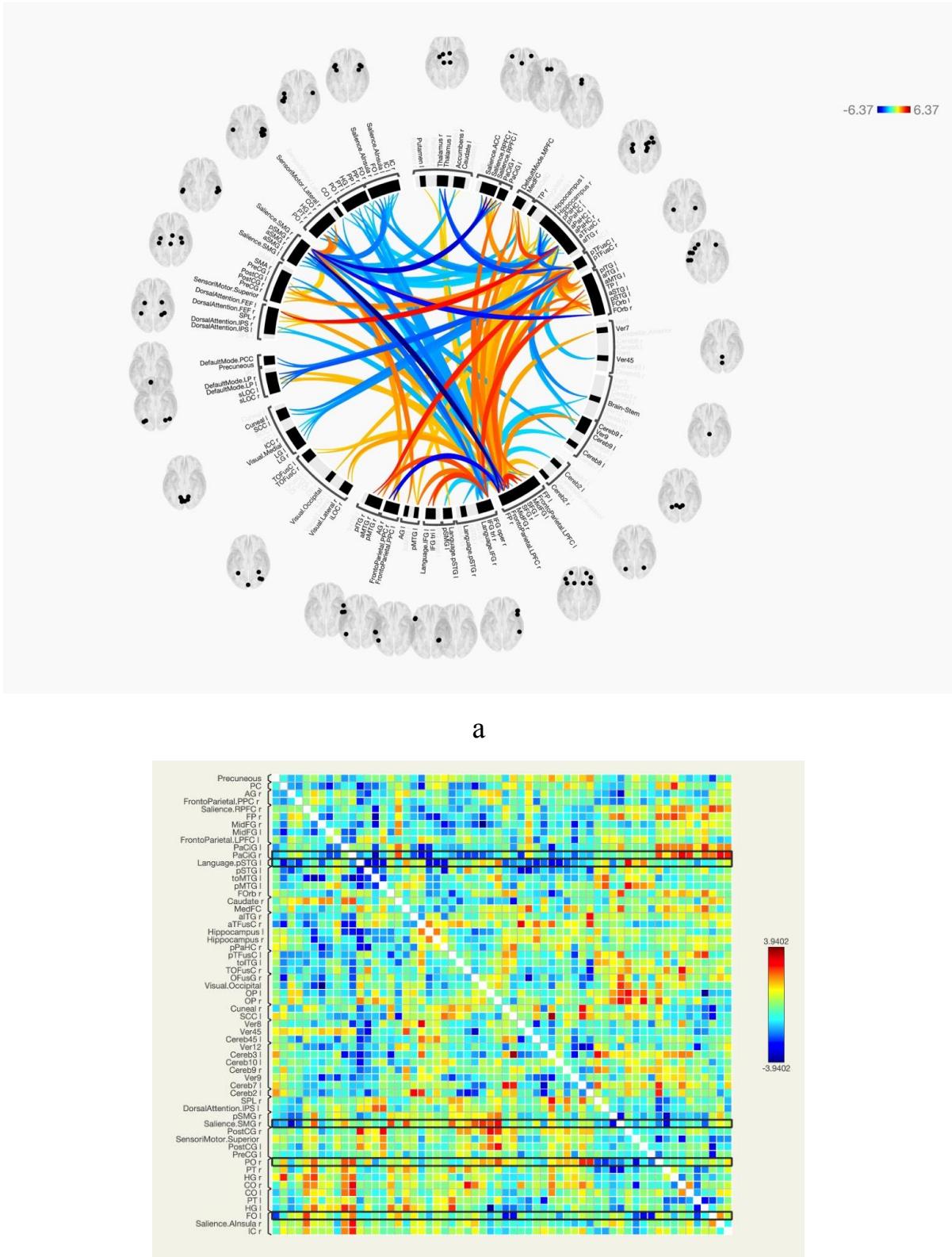


Рисунок 14 – Иллюстрация изменений коннективности между различными структурами головного мозга у пациентов с ДЦП в сравнении с группой контроля (а – коннектограмма, б – матрица коннективности; градация цвета отражает значение p FDR-corr; оттенками синего картировано снижение коннективности, оттенками красного – повышение).

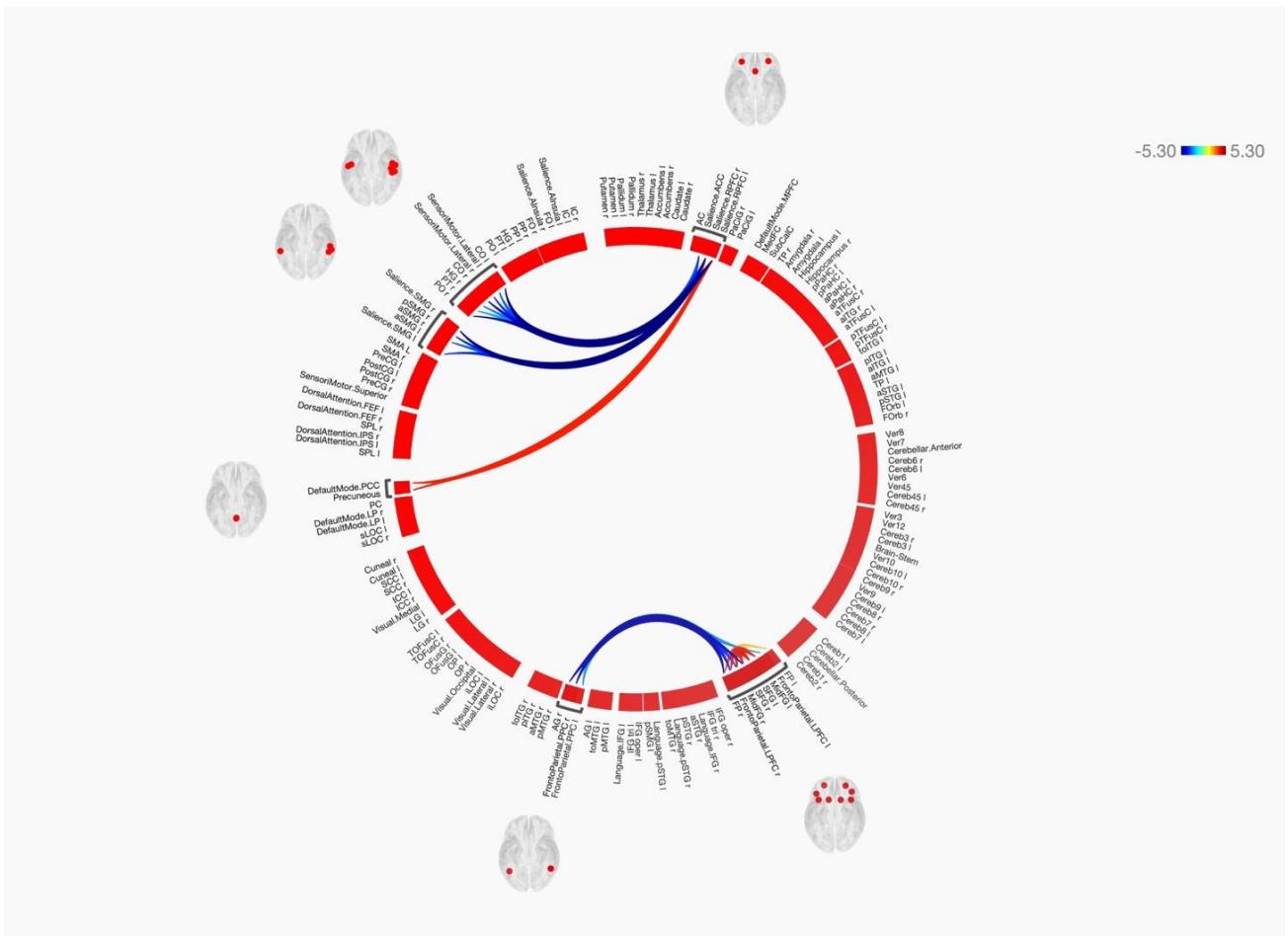
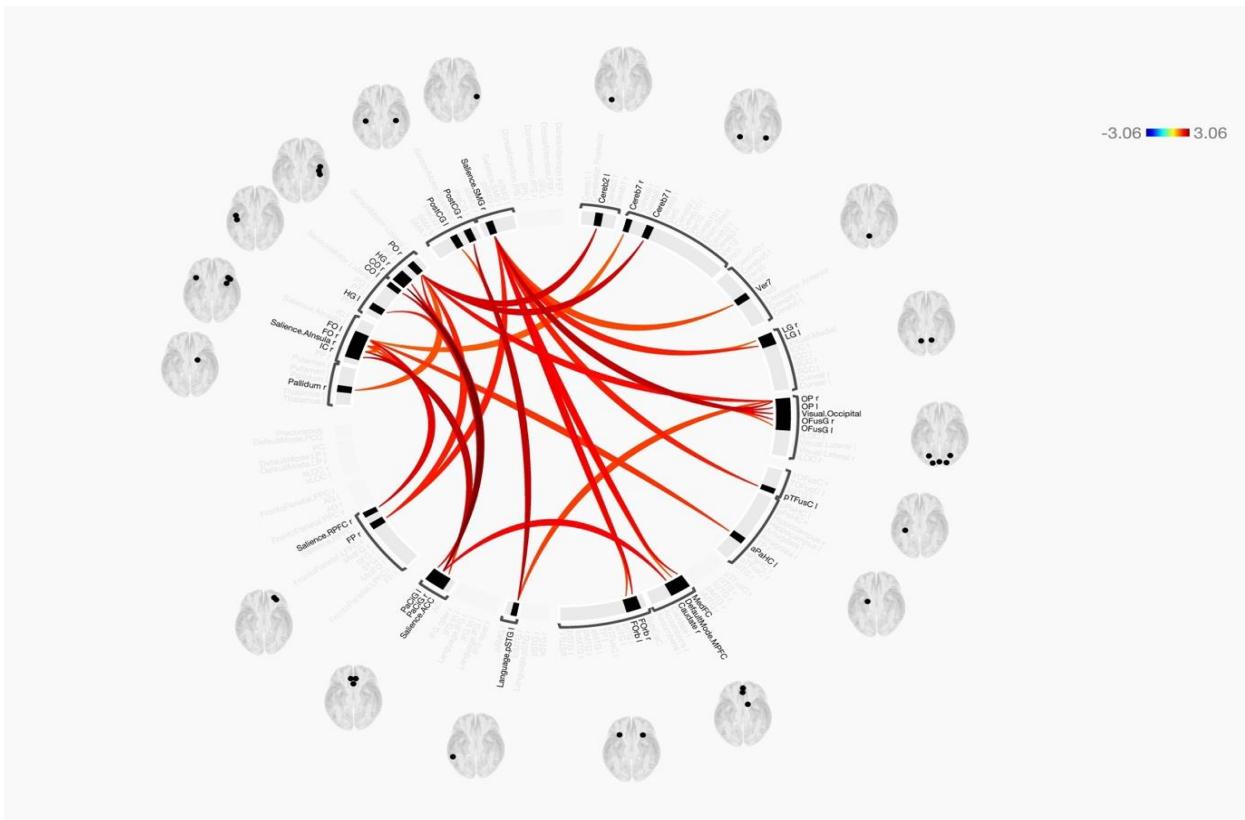
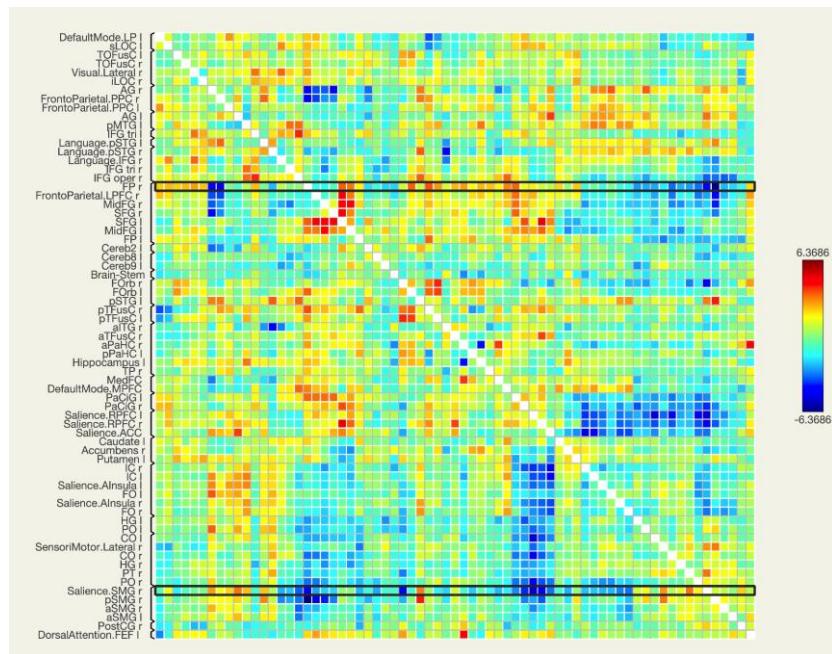


Рисунок 15 – Иллюстрация изменений коннективности в выделенных рабочих сетях у пациентов с ДЦП в сравнении с группой контроля (градация цвета отражает значение p FDR-corr; оттенками синего картировано снижение коннективности, оттенками красного - повышение).



a



6

Рисунок 16 – Иллюстрация изменений коннективности между различными структурами головного мозга у пациентов с ДЦП до и после курса реабилитации с применением ТЛНС (а – коннектограмма, б – матрица коннективности; градация цвета отражает значение p FDR-corr; оттенками синего картировано снижение коннективности, оттенками красного - повышение).

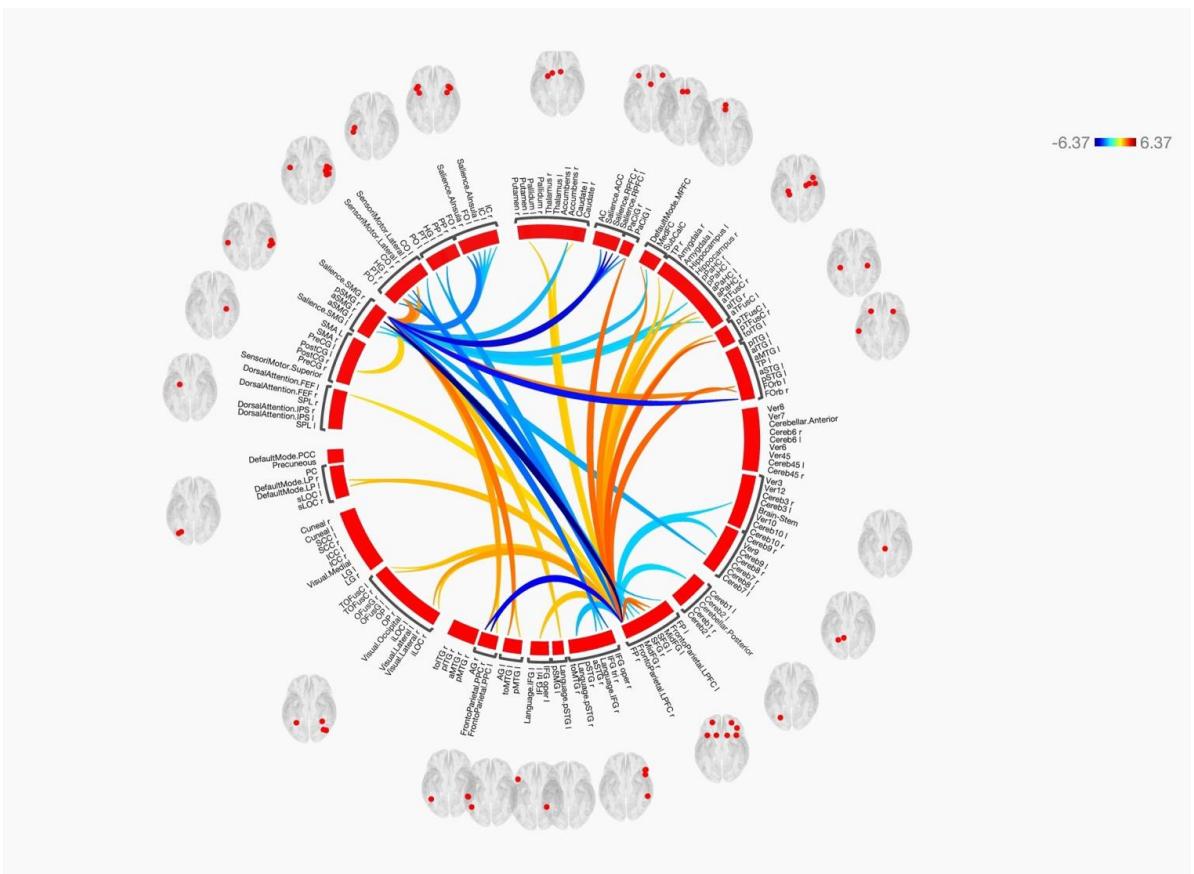


Рисунок 17 – Иллюстрация изменений коннективности между различными структурами головного мозга у пациентов с ДЦП до и после курса реабилитации с применением ТЛНС в сравнении с группой контроля (а – коннектограмма, б – матрица коннективности; градация цвета отражает значение p FDR-corr; оттенками синего картировано снижение коннективности, оттенками красного – повышение).

3.2 Результаты диффузионной МРТ

При сравнении пациентов с ДЦП и группы контроля было выявлено статистически значимое снижение коэффициента фракционной анизотропии в проводящих путях головного мозга (таблица 18).

Таблица 18 – Зоны изменения коэффициентов фракционной анизотропии при сравнении пациентов с ДЦП и группы контроля

Тракт	M±SD (мм ³)		F(p)	Тест Ливиня (p)
	Гр.контроля (n=31)	ДЦП (n=45)		
1	2	3	4	5
Левый кортикостриарный	0,282±0,15	0,242±0,20	0,001	0,178
Правый кортикостриарный	0,282±0,18	0,245±0,18	0,001	0,638
Левый кортикоспинальный	0,344±0,32	0,277±0,26	0,001	0,346
Правый кортикоспинальный	0,317±0,31	0,269±0,21	0,001	0,097
Левый кортикоталамический	0,293±0,15	0,243±0,22	0,001	0,072
Правый кортикоталамический	0,303±0,19	0,253±0,22	0,001	0,341
Левый лобно-мостовой	0,313±0,23	0,280±0,17	0,001	0,130
Правый лобно-мостовой	0,264±0,21	0,243±0,14	0,003	0,288
Левый затылочно-мостовой	0,373±0,33	0,257±0,42	0,001	0,290
Правый затылочно-мостовой	0,374±0,32	0,263±0,43	0,001	0,124
Левый теменно-мостовой	0,359±0,31	0,262±0,44	0,001	0,095
Правый теменно-мостовой	0,325±0,30	0,257±0,31	0,001	0,463
Левый височно-мостовой	0,373±0,32	0,254±0,42	0,001	0,164
Правый височно-мостовой	0,346±0,30	0,251±0,41	0,001	0,253
Левый дугообразный пучок	0,274±0,17	0,239±0,22	0,001	0,403
Правый дугообразный пучок	0,275±0,22	0,242±0,28	0,001	0,324
Левая поясная извилина	0,209±0,21	0,176±0,25	0,001	0,396
Правая поясная извилина	0,377±0,23	0,228±0,22	0,001	0,368
Наружная капсула слева	0,324±0,30	0,245±0,35	0,001	0,272
Наружная капсула справа	0,282±0,30	0,214±0,34	0,001	0,556
Лобный косой пучок слева	0,269±0,18	0,243±0,12	0,001	0,376
Нижний лобно-затылочный пучок слева	0,278±0,19	0,237±0,21	0,001	0,714
Нижний лобно-затылочный пучок справа	0,276±0,20	0,236±0,25	0,001	0,434

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5
Верхний продольный пучок слева	0,260±0,16	0,234±0,23	0,001	0,208
Верхний продольный пучок справа	0,258±0,21	0,228±0,22	0,001	0,669
Дугообразные волокна слева	0,240±0,16	0,211±0,22	0,001	0,160
Дугообразные волокна справа	0,227±0,15	0,207±0,18	0,002	0,623
Передняя спайка	0,292±0,20	0,243±0,24	0,001	0,887
Мозолистое тело	0,279±0,16	0,228±0,22	0,001	0,103
Нижняя ножка мозжечка справа	0,282±0,30	0,244±0,33	0,002	0,653
Верхняя ножка мозжечка справа	0,343±0,29	0,308±0,28	0,001	0,397
Задний продольный пучок справа	0,278±0,27	0,227±0,29	0,001	0,907
Медиальная петля слева	0,406±0,25	0,353±0,26	0,001	0,960
Медиальная петля справа	0,415±0,30	0,353±0,32	0,001	0,991
Спиноталамический путь слева	0,369±0,27	0,314±0,20	0,001	0,281
Спиноталамический путь справа	0,376±0,25	0,318±0,20	0,001	0,301

Из таблицы видно, что у детей с ДЦП имеет место снижение коэффициента фракционной анизотропии в трактах белого вещества головного мозга, которые входят в состав различных рабочих сетей.

При выполнении трактометрии, у пациентов с ДЦП, получавших ТЛНС, между первой и третьей временными точками установлено повышение коэффициента фракционной анизотропии в передней спайке, правом нижнем лобно-затылочном пучке, левой поясной извилине, правой зрительной лучистости, мозолистом теле и трактах в проекции поясной извилины билатерально.

То есть, имеют место статистически значимые различия функциональной и структурной коннективности головного мозга у детей с ДЦП, как в сравнении со здоровыми детьми, так и при исследовании в динамике на фоне реабилитации с применением ТЛНС. Это, кроме всего прочего, может свидетельствовать о нарушении процессов миелинизации и, соответственно, скорости проведения нервных импульсов по аксонам.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АДДИКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (химические и нехимические аддикции)

По данным нативной МРТ (на Т1-ВИ, Т2-ВИ и TIRM/FLAIR в трёх взаимно перпендикулярных плоскостях) видимых патологических изменений, 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.

4.1 Результаты функциональной МРТ в покое

По данным анализа фМРТ_п 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 (Cerebellar network), лимбической (Limbic network), рабочей сети покоя (DMN), сенсомоторной сети (Sensorimotor network), рабочей сети внимания (Dorsal attention network), что представлено на рисунках 18 и 19. Объем зон снижения активации в рабочих сетях представлен в таблице 19.

Таблица 19 – Области сниженной активации рабочих сетей покоя у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля

Рабочая сеть	Области коры	Размер (воксель)	р-значение
Рабочая сеть покоя	Медиальная префронтальная кора Субкаллозальная кора Правая и левая паракингулярная 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

Объем зон повышения активации в рабочих сетях представлен в таблице 20.

Таблица 20 – 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)	р-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
	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 21, рисунок 20).

Таблица 21 – 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)	р-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 Субкаллёзная кора	1764	0,0003

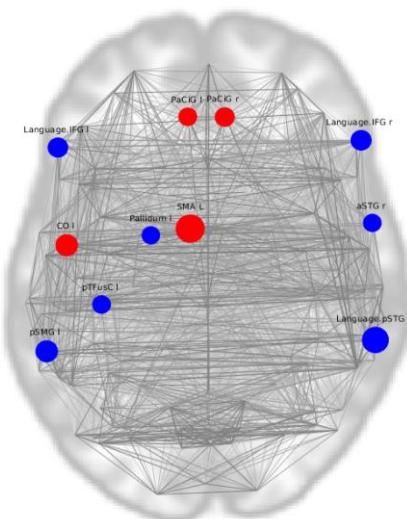


Рисунок 18 – Иллюстрация изменений коннективности некоторых элементов рабочих сетей головного мозга пациентов с химическими аддикциями в сравнении с группой контроля (метод, основанный на теории графов; синим цветом картировано снижение «глобальной» коннективности, красным – повышение)

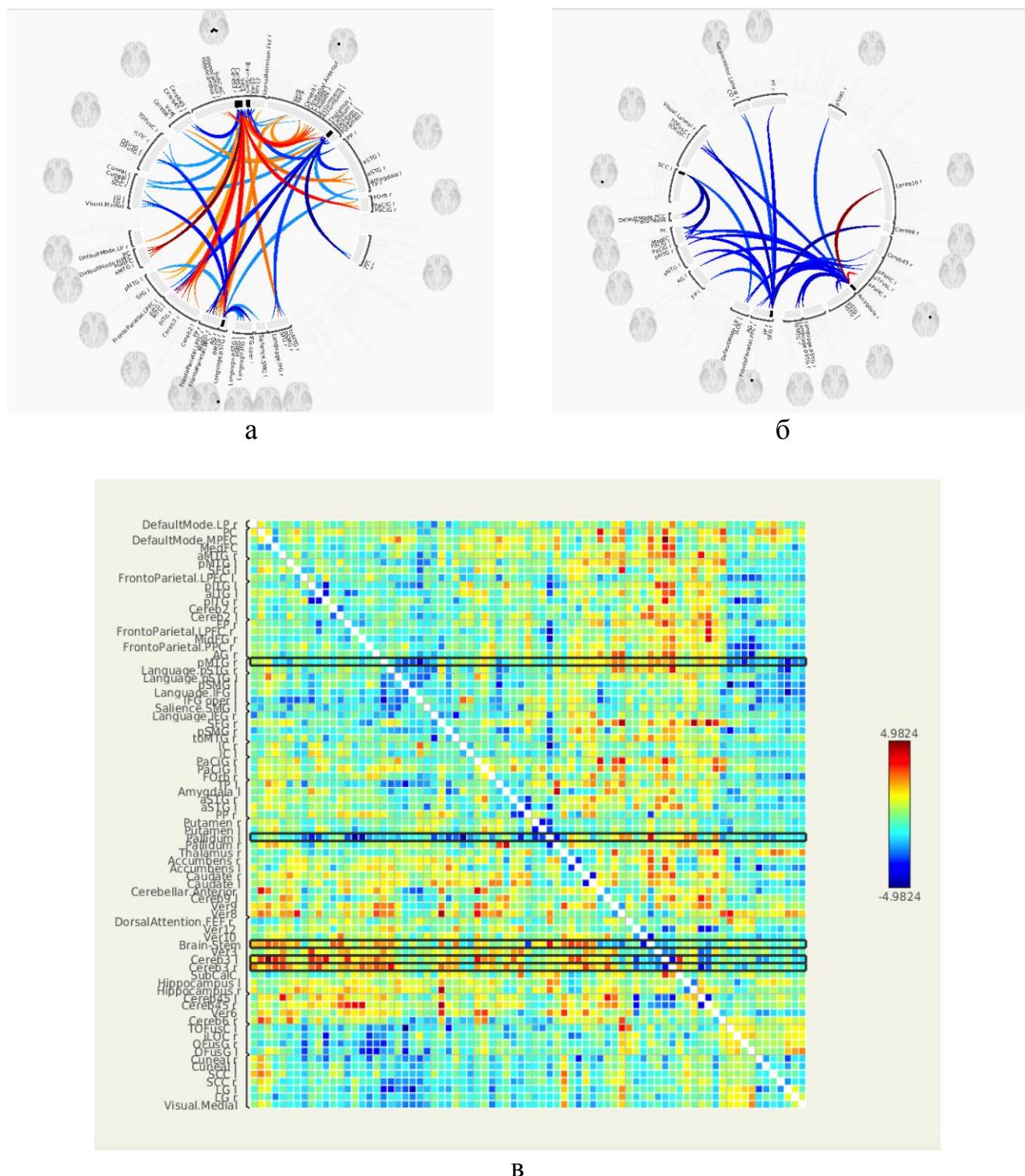


Рисунок 19 – Иллюстрация изменений коннективности некоторых элементов рабочих сетей головного мозга пациентов с химическими аддикциями в сравнении с группой контроля (а – коннектограмма, положительные и отрицательные корреляционные/функциональные связи, б – отрицательные корреляционные/функциональные связи, в – матрица коннективности; градация цвета отражает значение p FDR-corr; оттенками синего картировано снижение коннективности, оттенками красного – повышение).

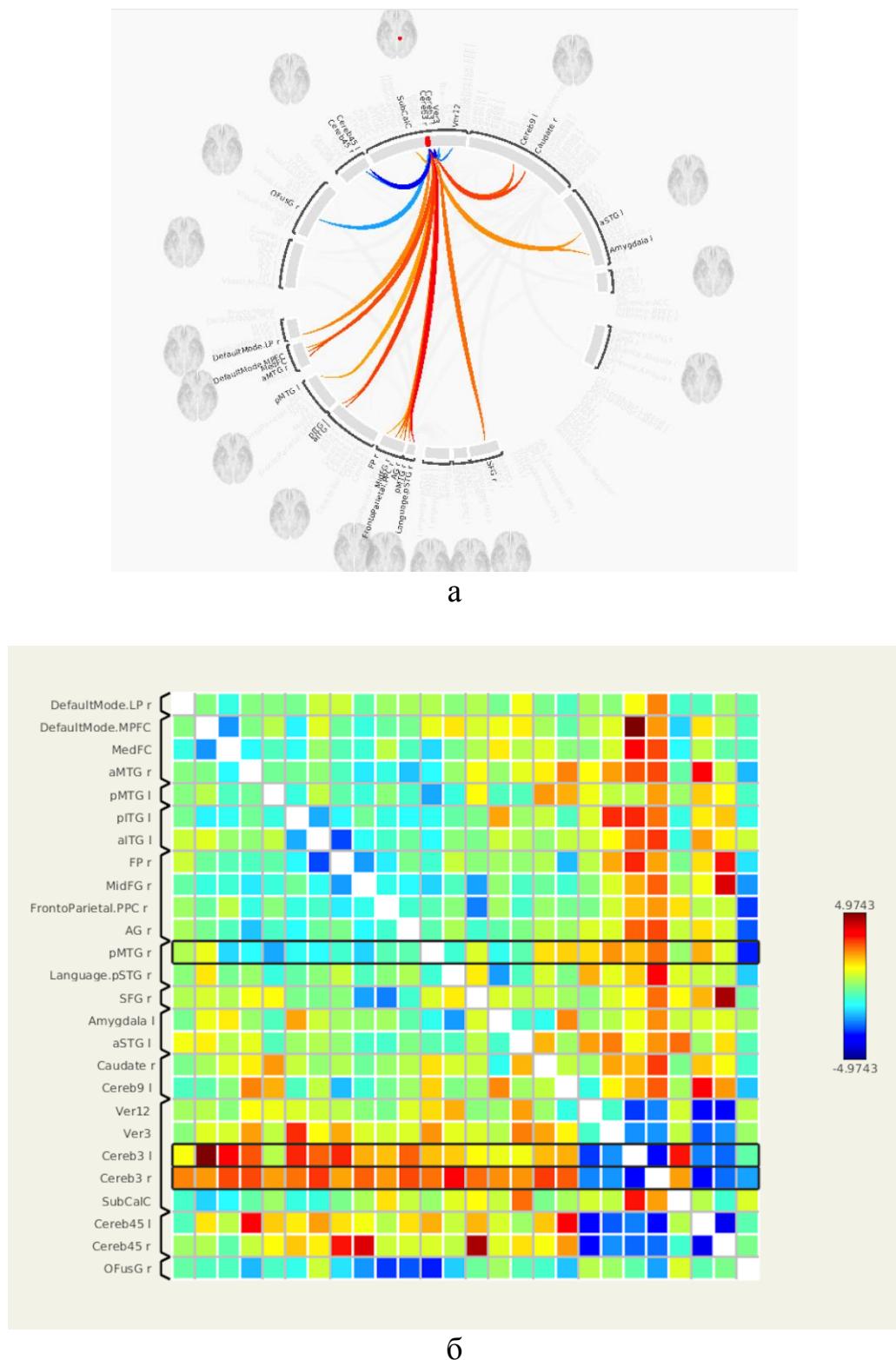


Рисунок 20 – Иллюстрация изменений коннективности некоторых элементов рабочих сетей головного мозга пациентов с игровым расстройством в сравнении с группой контроля (а – коннектограмма, б – матрица коннективности; градация цвета отражает значение p FDR-corr; оттенками синего картировано снижение коннективности, оттенками красного – повышение).

4.2 Результаты структурной МРТ

Применение МР-морфометрии позволило получить количественные данные изменения объема серого и белого вещества головного мозга в сравнении с группой контроля.

Объемные показатели головного мозга у пациентов с химическими аддикциями, в сравнении с группой контроля, представлены в таблице 22. Из неё следует, 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.

При этом, 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, скролупа, прилежащее ядро).

Таблица 22 – Изменения объемных показателей у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ($pFDR < 0,05$)

Структура	Химическая зависимость, мм^3	Контроль, мм^3	p-значение
Общий объем коры правого полушария	218216,3	205590,8	0,0014
Общий объем коры левого полушария	217768,4	205402,2	0,0033
Общий объем серого вещества	568041,2	612564,8	0,004
Общий объем коры головного мозга	435984,8	506410,6	0,0047
Кора правого полушария мозжечка	59511,4	56387,9	0,0166
Ствол мозга	23099,9	21403	0,0239
Кора левого полушария мозжечка	53477,7	54288,5	0,0495

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 извилий. В правом полушарии участки снижения толщины коры локализовались в лобной, теменной, височной и затылочной долях (таблица 23-27)

Таблица 23 – Количественные показатели толщины коры правого полушария у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля
(pFDR<0,05)

Область коры	Химическая зависимость мм	Контроль мм	р-значение
Нижняя теменная долька	2,23	2,416	0,0002
Верхняя теменная долька	1,965	2,157	0,0002
Постцентральная извилина	1,948	2,064	0,0002
Предклинье	2,26	2,411	0,0002
Нижняя височная извилина	2,666	2,89	0,0002
Медиальная затылочно-височная извилина	1,992	2,201	0,0002
Веретенообразная извилина	2,615	2,861	0,0002
Медиальная орбитофронтальная кора	2,324	2,314	0,0012
Прецентральная извилина	2,393	2,508	0,0058
Средняя височная извилина	2,731	2,895	0,027
Верхняя лобная извилина	2,511	2,506	0,0459

Таблица 24 – Волюметрические показатели толщины коры левого полушария у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля
(pFDR<0,05)

Область коры	Химическая зависимость, мм	Контроль, мм	р-значение
1	2	3	4
Латеральная затылочная кора	1,963	2,268	0,0002
Веретенообразная извилина	2,538	2,801	0,0002
Постцентральная извилина	1,945	2,087	0,0002

Продолжение рисунка 24

1	2	3	4
Нижняя височная извилина	2,596	2,825	0,0002
Прецентральная извилина	2,443	2,538	0,0002
Парацентральная извилина	2,242	2,358	0,001
Верхняя височная извилина	2,663	2,773	0,0078
Предклинье	2,21	2,386	0,0345
Верхняя лобная извилина	2,613	2,601	0,0404

Таблица 25 – Волюметрические изменения у испытуемых с игровым расстройством в сравнении с группой контроля ($pFDR < 0,05$)

Структура	Игровое расстройство, мм^3	Контрольная группа, мм^3	p-значение
Левый гиппокамп	4671,7	4346,7	0,001
Левое миндалевидное тело	1842,6	1584,9	0,001
Правое миндалевидное тело	2010,6	1677,2	0,001
Общий объем коры левого полушария	277353,1	243630,6	0,001
Общий объем коры правого полушария	280122,9	245779,4	0,001
Общий объем коры	557476	490204	0,001
Серое вещество головного мозга	750955,5	667193,4	0,001
Кора правого полушария мозжечка	64238	59584,5	0,003
Белое вещество головного мозга	554746	480537	0,003
Правый таламус	8376	7691,1	0,004
Объем базальных ядер	64295	60277	0,004
Кора левого полушария мозжечка	64551,3	59586,8	0,006
Правый гиппокамп	4677,1	4460,8	0,009
Прилежащее ядро (Л.)	604,1	537,7	0,01
Левый таламус	8793,9	8123,4	0,014
Левая скорлупа	5490,9	5078,9	0,025
Правая скорлупа	5549,2	5170,9	0,026
Правое прилежащее ядро	640	581,5	0,037

Таблица 26 – Волюметрические показатели толщины коры правого полушария у испытуемых с игровым расстройством в сравнении с группой контроля ($p<0,05$)

Область коры	Игровое расстройство, мм	Контроль, мм	р-значение
Латеральная затылочная кора	2,308	2,254	0,0038
Медиальная височно-затылочная извилина	2,047	1,995	0,0142
Каудальная часть средней лобной извилины	2,538	2,558	0,0167
Предклинье	2,436	2,398	0,0187

Таблица 27 – Волюметрические показатели толщины коры левого полушария у испытуемых с игровым расстройством в сравнении с группой контроля ($p<0,05$)

Область коры	Игровое расстройство, мм	Контрольная группа, мм	р-значение
Латеральная затылочная кора	2,261	2,149	0,0002
Нижняя лобная извилина	2,462	2,543	0,0108
Верхняя лобная извилина	2,734	2,757	0,0302

Из таблиц видно, что 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.

4.3 Результаты диффузионной МРТ

По данным диффузионно-тензорной визуализации установлено изменение коннективности у пациентов с химической зависимостью в сравнении с группой здоровых добровольцев (установленное значение $p < 0,05$ с поправкой Бонферрони). Выявленные изменения затрагивали 17 зон коры головного мозга, такие как: левую верхнюю лобную извилину (ORBsup.L), левую островковую долю (INS.L), левую переднюю поясную кору, левую среднюю лобную извилину (MFG.L), левую нижнюю лобную извилину (pars triangularis) (IFGtriang.L), прямую извилину (билиатерально, REC), передклинье справа (PNA), дополнительную моторную зону (билиатерально, SMA) и левую среднюю височную извилину (MTGL). Оценка коннективности в нейронной сети, сгенерированной на основе теории графов, показала снижение количества связей (количественная и фракционная анизотропия) у пациентов с химической зависимостью (таблица 28). Круговая диаграмма коннективности представлена на рисунке 21 (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.

Таблица 28 – Связи между зонами головного мозга в составе сгенерированной нейронной сети у пациентов с химической зависимостью в сравнении с группой здоровых добровольцев

Связи между зонами коры головного мозга	Количество трактов (ср.знач ± SD)	
	Химическая зависимость	Группа контроля
1	2	3
SFGdor.L - ORBsup.L	32 ± 33	53
SFGdor.L - MFG.L	588 ± 207	789 ± 178
ORBmid.L - IFGtriang.L	25 ± 31	64 ± 55

Продолжение таблицы 28

1	2	3
ORBsup.L - ORBinf.L	52 ± 31	85 ± 38
IFGtriang.L - ORBinf.L	124 ± 79	198 ± 97
SMA.R - SFGmed.R	38 ± 18	53 ± 22
SFGmed.R - ORBsupmed.R	69 ± 36	97 ± 30
ORBinf.L - REC.L	13 ± 10	23 ± 15
ORBsupmed.R - REC.R	79 ± 35	104 ± 27
REC.L - REC.R	103 ± 38	142 ± 153
ORBsup.L - INS.L	5 ± 5	10 ± 12
SFGmed.R - ACG.R	144 ± 61	218 ± 114
INS.L - TPOMid.L	10 ± 15	21 ± 21
MTGL - TPOMid.L	32 ± 19	80 ± 41
PNA - ORBsupmed.R	54 ± 17	74 ± 21

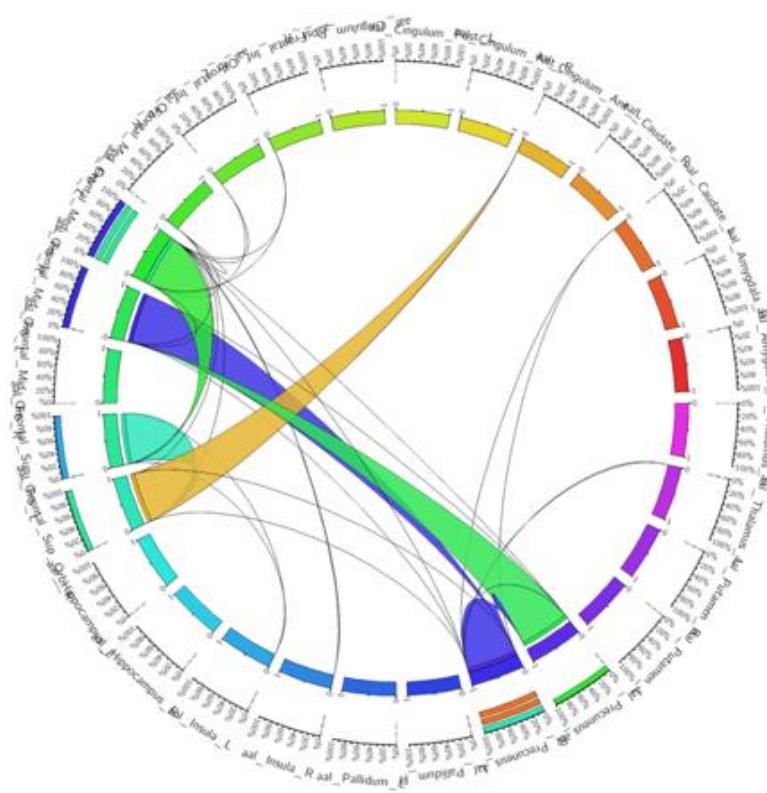


Рисунок 21 – Карта коннективности головного мозга при групповом анализе по данным диффузионно-тензорной визуализации у пациентов с химической аддикцией

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ ЗАСЫПАНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ СНА

По данным нативной МРТ (на T₁, T₂ и TIRM/FLAIR в трёх взаимно перпендикулярных плоскостях) 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.

5.1 Результаты функциональной МРТ в покое

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 поясной 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 ($p \text{ corr} < 0,01$) (таблица 29, рисунок 22).

Таблица 29 – Объёмы основных зон изменения функциональной коннективности у пациентов с хронической инсомнией в сравнении с группой контроля (р FDR <0,01)

Структуры	Размер (воксель)	T
Миндалевидное тело - передние отделы поясной извилины	143	-3,846
Средняя затылочная извилина/задние отделы средней височной извилины (R)		
Средняя затылочная извилина/задние отделы средней височной извилины (L)(-)	116	-4,552
Left precuneus/cuneus (L)(-)	99	-3,765
Средняя затылочная извилина/задние отделы средней височной извилины (L)		
Полушарие мозжечка (R)(-)	172	-5,043
Лингвальная извилина (L)(-)	105	-3,877
Средняя затылочная извилина (L)(-)	155	-4,083
Средняя затылочная извилина (R)(-)	145	-3,994
Клин/предклинье (L)(-)	166	-4,240
Нижняя теменная долька (L)(+)	86	3.808

Примечание: R – справа, L – слева, «+» - усиление, «-» - ослабление

Из таблицы следует, что наиболее значимыми изменениями у пациентов с инсомнией явились функциональные нарушения межполушарных взаимодействий, снижение коннективности между средней затылочной извилиной, задними отделами средней височной извилины, предклиньем и лингвальной извилиной.

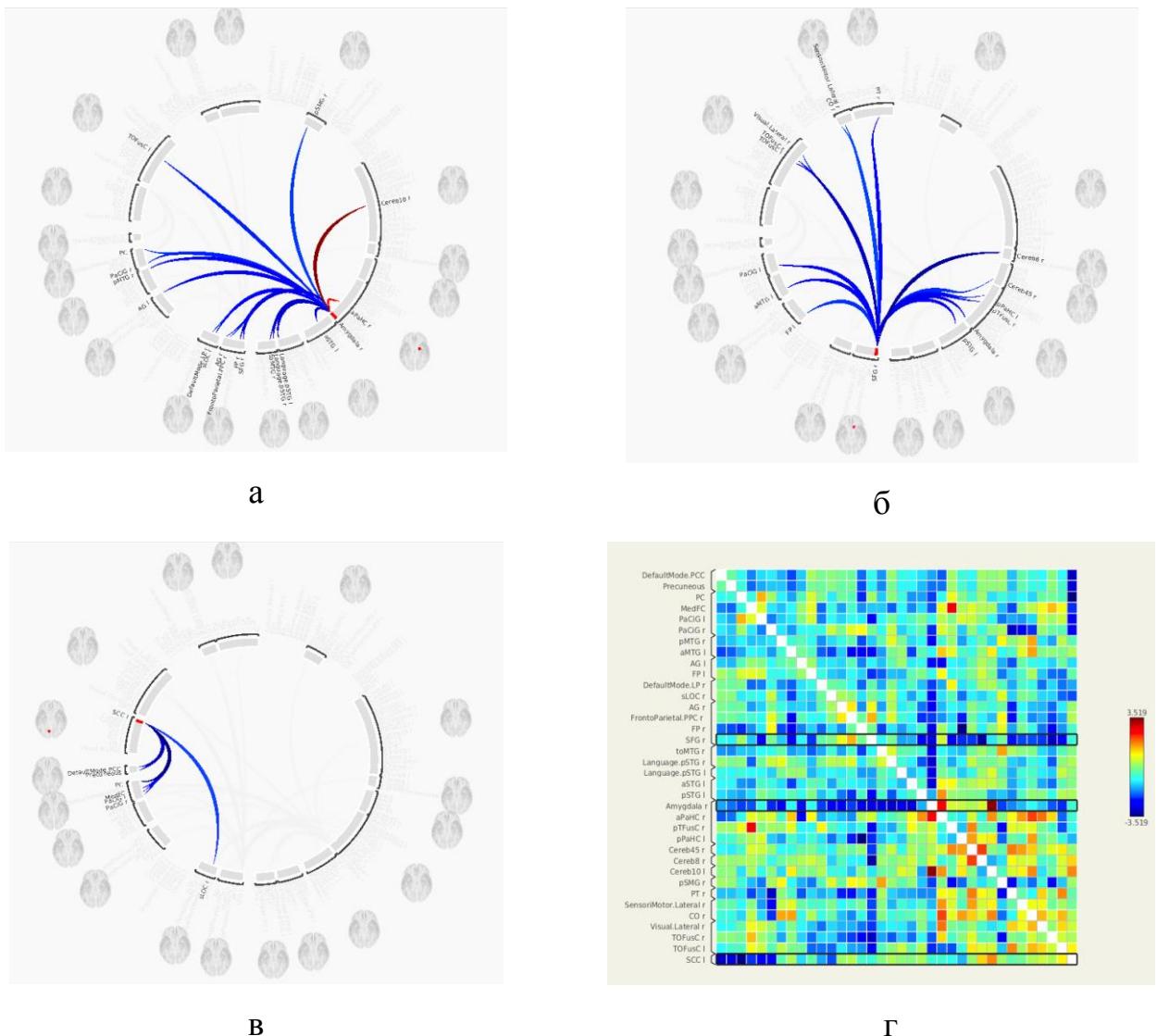
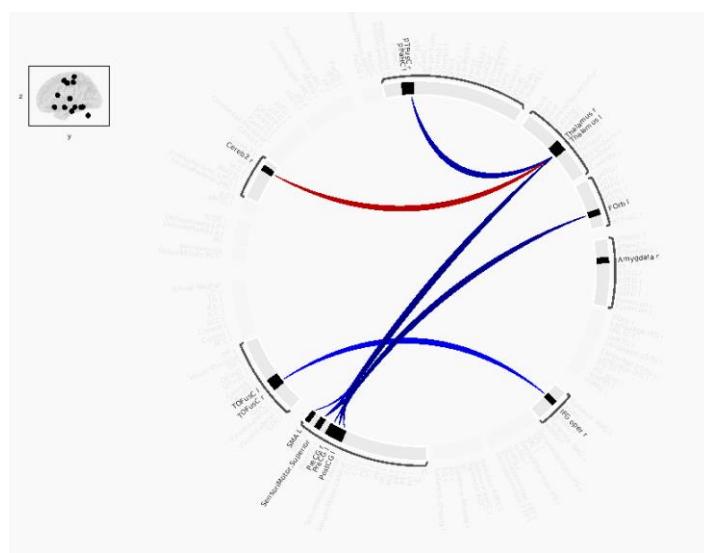


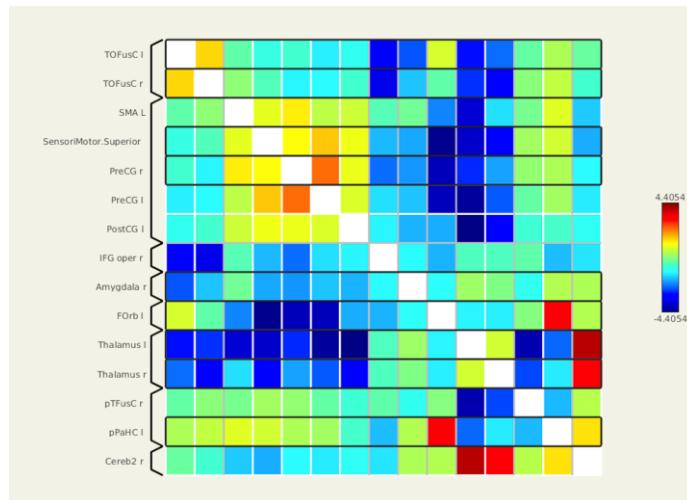
Рисунок 22 – Иллюстрация изменений коннективности некоторых элементов рабочих сетей головного мозга пациентов с хроническим нарушением засыпания и поддержания сна и группы контроля (а, б, в – коннектограммы, отражающие снижение коннективности между зонами, указанными в таблице 29, г – матрица коннективности; градация цвета отражает значение p FDR-corr; оттенками синего картировано снижение коннективности, оттенками красного – 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) (рисунок 23).



а



б

Рисунок 23 – Иллюстрация изменений коннективности некоторых элементов рабочих сетей головного мозга пациентов с хроническим нарушением засыпания и поддержания сна в вечернее время, по сравнению с утренним временем (а – коннектограмма, б – матрица коннективности; градация цвета отражает значение p FDR-согр; оттенками синего картировано снижение коннективности, оттенками красного - повышение)

5.2 Результаты структурной МРТ

При сравнении данных магнитно-резонансной 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.

5.3 Результаты 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 ($p < 0,014$) (таблица 30)

Таблица 30 – Зоны снижения структурной коннективности по результатам межгруппового анализа у пациентов с хронической инсомнией в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$)

Структуры 1	Структуры 2	T
		3
Островок L	Средняя височная извилина L	3.38277
Островок L	Верхняя височная извилина L	3.28373
Островок L	Медиальные отделы верхней лобной извилины L	3.03876
Островок L	Верхняя лобная извилина L	2.91902
Островок L	Нижняя лобная извилина (оперкулярная часть) L	2.75371
Медиальные отделы верхней лобной извилины L	Скорлупа L	3.49883
Медиальные отделы верхней лобной извилины L	Лингвальная извилина	2.92450

Продолжение таблицы 30

1	2	3
Медиальные отделы верхней лобной извилины L	Бледный шар L	2.79188
Медиальные отделы верхней лобной извилины L	Хвостатое ядро L	2.70861
Средняя лобная извилина L	Скорлупа L	3.27051
Средняя лобная извилина L	ПредL	3.12777
Средняя лобная извилина L	Pallidum L	3.02592
Средняя лобная извилина L	Inf frontal gyrus, orb part L	2.60041
Нижняя лобная извилина L	Putamen L	3.61412
Нижняя лобная извилина L	Sup parietal gyrus L	3.07406
Нижняя лобная извилина L	Amygdala L	2.86488
Нижняя лобная извилина L	Парагиппокампальная извилина L	2.82760
Нижняя лобная извилина L	Mid frontal gyrus, orb part L	2.68540
Верхняя лобная извилина L	Sup occipital gyrus L	3.02766
Верхняя лобная извилина L	Temporal pole: sup temp gyrus L	2.70466
Верхняя лобная извилина L	Hippocampus L	2.66740
Amygdala L	Sup frontal gyrus, medial orb L	3.05236
Hippocampus L	Calcarine fissure L	3.09335
Sup occipital gyrus L	Sup parietal gyrus R	3.04965

Примечание: R – справа, L – слева

Как видно из таблицы, 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.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И СИНДРОМОМ ПАРКИНСОНИЗМА

По данным нативной МРТ (на T₁, T₂ и TIRM/FLAIR в трёх взаимно перпендикулярных плоскостях) 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.

6.1 Результаты функциональной МРТ в покое

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. Но поскольку основной интерес представляет дифференциальная диагностика исследуемых групп пациентов, ниже представлены результаты межгруппового сравнения.

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 и объем зон изменения функциональной коактивации в рабочих сетях представлен в таблице 31 и на рисунке 24.

Таблица 31 – Области изменения функциональной коннективности у пациентов с пациентов с 4 стадией болезни Паркинсона в сравнении с пациентами с 3 стадией болезни Паркинсона

Рабочая сеть	Области коры	Размер (воксель)	p-значение
Рабочая сеть покоя	Предклинье (L)(-)	66	0,001
Сенсомоторная	Моторная зона (L)(-)	38	0,0012
Моторная*	Скорлупа (L)(-)	239	0,0024
Моторная*	Таламус (R)(-)	126	0,00345
Рабочая сеть покоя	Орбитофронтальная кора (L)(-)	122	0,0011
Моторная*	Таламус (L)(-)	167	0,019
Моторная*	Скорлупа (R)(-)	370	0,0012
Мозжечковая	Червь мозжечка (+)	48	0,001
Слуховая	Средняя височная извилина (R) (+)	108	0,0086
Исполнительная	Верхняя теменная долька (R) (+)	49	0,001
Сеть внимания	Средняя лобная извилина (L) (+)	137	0,0016
Сеть внимания	Верхняя лобная извилина (R) (+)	90	0,0051

Примечание: R – справа, L – слева, «+» - усиление, «-» - ослабление) * - мозжечково-таламо-кортикалльная моторная сеть (вкл. корково-таламические пути)

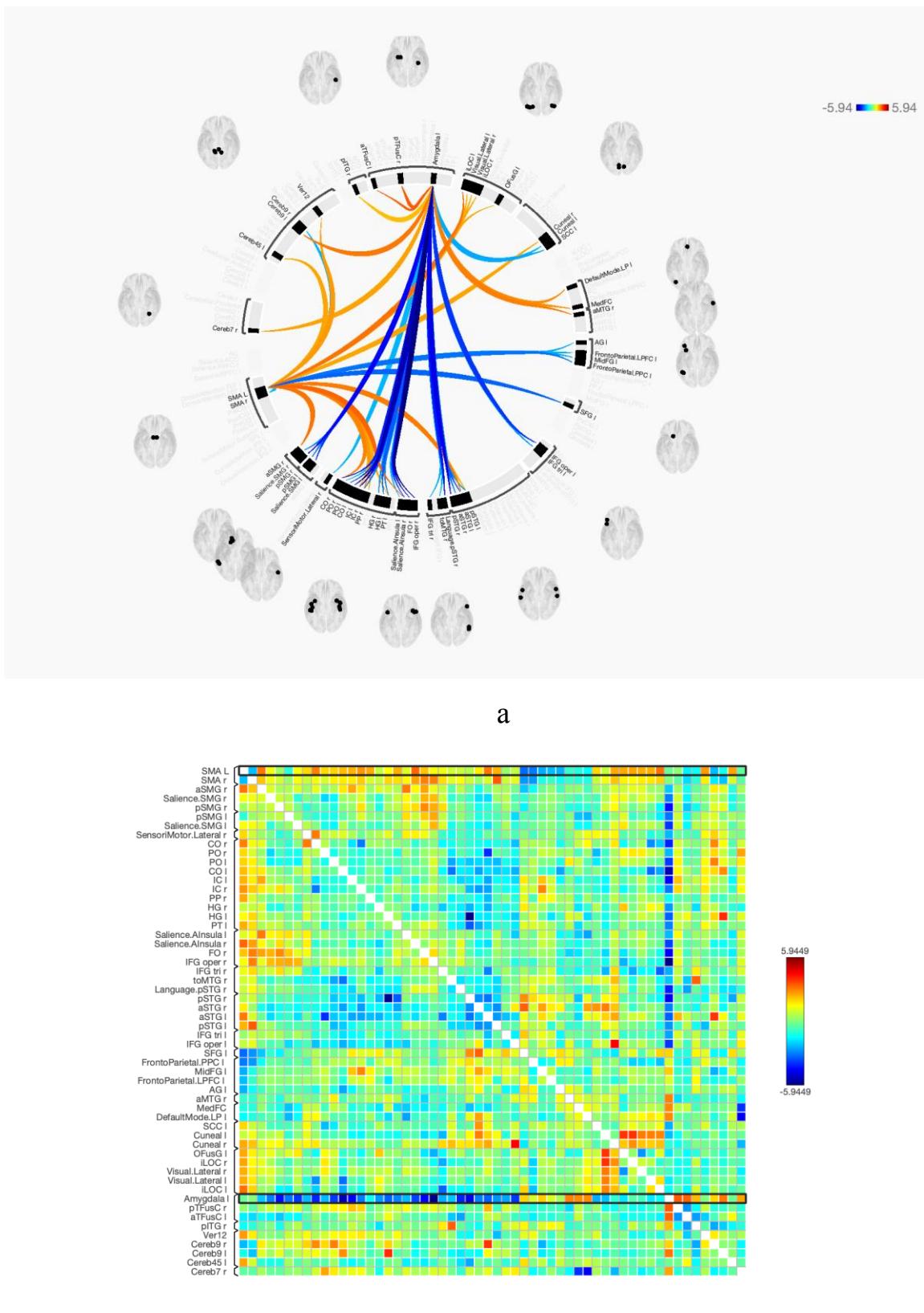


Рисунок 24 – Иллюстрация изменений коннективности некоторых элементов рабочих сетей головного мозга пациентов с 4 стадией болезни Паркинсона по Хен/Яру в сравнении с пациентами с 3 стадией болезни Паркинсона по Хен/Яру (а – коннектограмма, б – матрица коннективности; градация цвета отражает значение p FDR-corr; оттенками синего картировано снижение коннективности, оттенками красного – повышение).

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.

При сравнении пациентов с МСА с пациентами с БП 3 ст. в группе с МСА были обнаружены нарушения функциональной коннективности структурных элементов, входящих в состав нескольких рабочих сетей головного мозга (Рисунок 25).

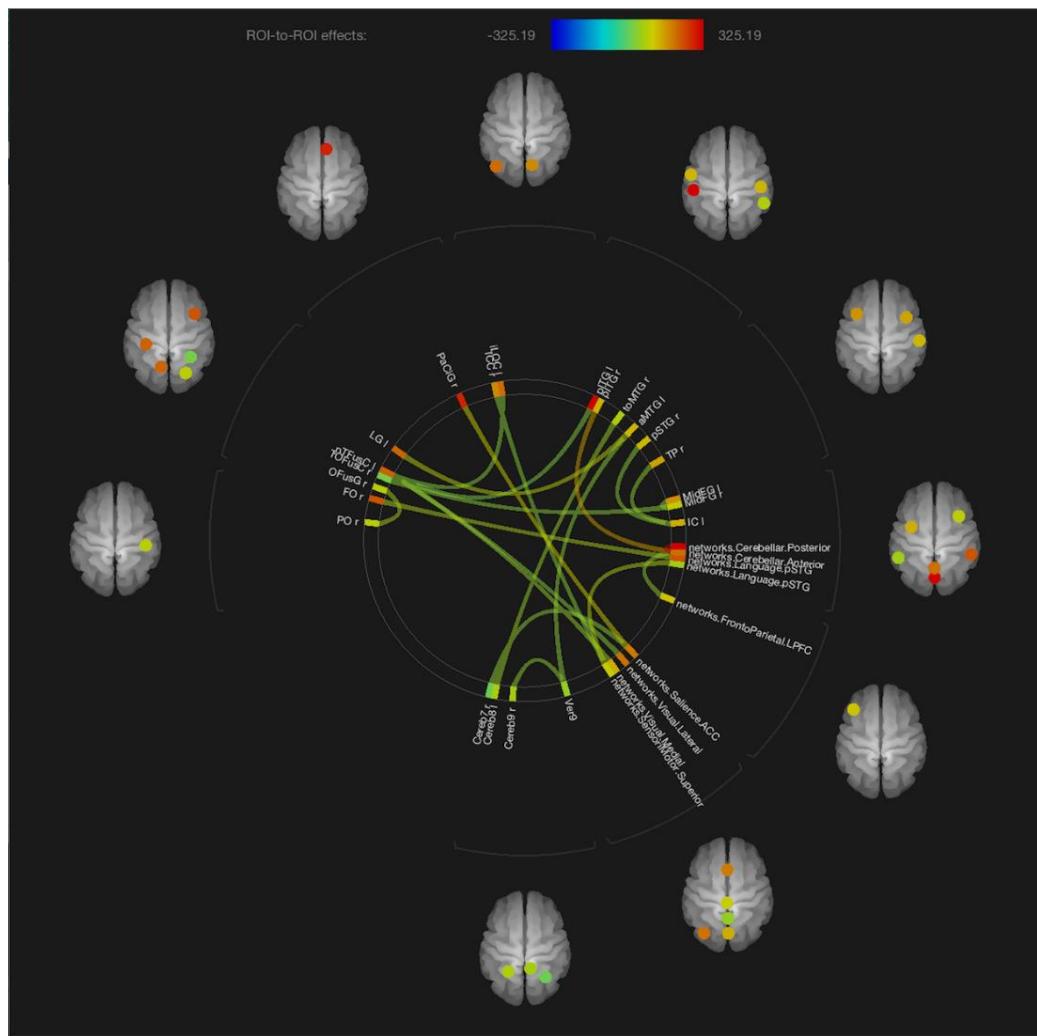


Рисунок 25 – Иллюстрация снижения коннективности некоторых элементов рабочих сетей головного мозга у пациентов с мультисистемной атрофией по сравнению с пациентами с 3 стадией болезни Паркинсона по Хен/Яру (коннектограмма; градация цвета отражает значение р FDR-corr).

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 (которые являются частью рабочей сети покоя головного мозга), по сравнению с

пациентами с БП, 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 покрышки среднего мозга в рамках собственной рабочей сети (таблица 32).

Таблица 32 – Области изменения функциональной коннективности покрышки мозга у пациентов с ПНП в сравнении с группой контроля ($p<0,019$)

Коннективность. Области коры	T	p-значение
Базальные ядра (L)	5,04	0,007331
Парацингулярная кора (L)	4,86	0,007512
Правая средняя лобная извилина	4,23	0,008330
Левый островок	3,72	0,008572
Правый островок	3,72	0,013412
Левая средняя лобная извилина	3,60	0,023456
Предклинье (L)	3,55	0,017834
Правое зубчатое ядро	3,53	0,00141
Правый таламус	3,48	0,02543
Левый таламус	3,44	0,03978

Примечание: R – справа, L – слева

Из таблицы видно, что наиболее выраженные снижение коннективности было с левой парацингулярной корой, таламусами и правым зубчатым ядром.

6.2 Результаты структурной МРТ

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. В таблице, приведенной ниже, указаны локализации для зон головного мозга, со

статистически значимыми изменениями в обеих подгруппах пациентов, в сравнении с группой контроля (таблица 33).

Таблица 33 – Различия толщины коры у пациентов с 3 и 4 стадией болезни Паркинсона в сравнении с группой контроля, групповой анализ

Зона головного мозга	Болезнь Паркинсона (3 ст.), мм	Болезнь Паркинсона (4 ст.), мм	Группа контроля, мм	р-значение
1	2	3	4	5
Передняя коллатеральная поперечная борозда (L)	2,299	2,115	2,634	0,008
Латеральная орбитальная борозда (L)	-	1,874	2,259	0,008
Задний вентральный отдел поясной извилины (L)	1,718	1,674	2,485	0,010
Верхняя лобная борозда	2,253	2,207	2,496	0,014
Нижняя лобная борозда	2,042	1,992	2,277	0,015
Нижняя лобная борозда (R)	2,031	1,867	2,274	0,019
Энторинальная область	3,196	3,010	3,608	0,019
Средняя височная извилина	2,839	2,736	2,967	0,019
Орбитальная область (R)	2,423	2,267	2,666	0,021
Перешеек поясной извилины	1,951	1,835	2,154	0,023
Средняя лобная борозда	2,046	1,964	2,293	0,023
Нижняя височная область (L)	-	2,386	2,682	0,028
Средняя ростальная лобная область	2,164	2,078	2,404	0,028
Височное поле	3,262	-	3,517	0,028
Триангулярная область (R)	2,192	1,921	2,369	0,029
Верхняя лобная борозда (R)	2,337	2,200	2,404	0,031
Верхняя височная борозда (L)	2,075	-	2,325	0,031

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4	5
Средняя затылочно-височная извилина – Лингвальная часть (R)	1,670	1,567	1,824	0,034
Латеральная затылочно-височная борозда (L)	-	2,189	2,444	0,034
Средняя затылочно-височная извилина – Парагиппокампальная часть (R)	2,985	2,785	3,174	0,039

Примечание: R – справа, L – слева

Из представленной таблицы видна локализация снижения толщины коры головного мозга и динамика изменений толщины коры, несмотря на разнородную в данном ключе выборку пациентов. 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 объяснить достаточно частый диссонанс между оценкой по шкале MMSE, баллы которой могут не достигать степени деменции, и оценкой по шкале FAB, показывающей 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.

Клинический пример № 1 (Рисунок 25). Пациент В. 68 лет. Стаж заболевания 7 лет. Смешанная форма, 3 стадия по шкале Хен/Яра. В клинической картине ведущим симптомом была гипокинезия, ригидность и трепор в покое (преимущественно в левой руке), а также отмечалась латерализация симптоматики (на левую сторону) несмотря на то, что в процессе задействованы обе

стороны. Кроме этого, у пациента отмечаются нарушение ходьбы высшего уровня, лобные застывания, которые приводят к неудобствам при ходьбе. При пациенте был в состоянии сам себя обслуживать и не нуждался в посторонней помощи. Также имели место нарушения постуральных функций (нарушение поддержание позы, равновесия, положительная проба Тэвэнара. За постуральную неустойчивость отвечают структуры лобных долей (которые характеризовались уменьшением объемных показателей по данным статистического анализа). У данного пациента также присутствовали умеренные когнитивные нарушения: 26 баллов по шкале MMSE, 13 баллов по шкале FAB. Тем не менее пациент был социально адаптирован.

Клинический пример № 2 (Рисунок 25). Пациент К. 73 года. Стаж заболевания 13 лет. Акинетико-риgidная форма, 4 стадия болезни Паркинсона по Хен/Яру. По шкале MMSE – 19 баллов, по шкале FAB – 8 баллов. У пациента была выраженная гипокинезия и ригидность, он нуждался в посторонней помощи при совершении определённых действий, в том числе и в быту. У данного пациента имели место выраженные застывания, нарушения ходьбы, деменция, выраженная постуральная неустойчивость с эпизодами падения при ходьбе, в том числе без поворотов. Также имела место психотическая симптоматика (периодические галлюцинации). У пациента наблюдалось более выраженное, чем на 3 стадии БП снижение объемных показателей структур затылочных долей, поясной извилины, лобных долей (всех извилин). Как известно, за когнитивные функции отвечают так называемые когнитивные зоны, а именно: энторинальная область, средние височные извилины, лингвальная часть средней височной извилины, парагиппокампальная область,entralный отдел поясной извилины. Объем указанных структур был значительно снижен.

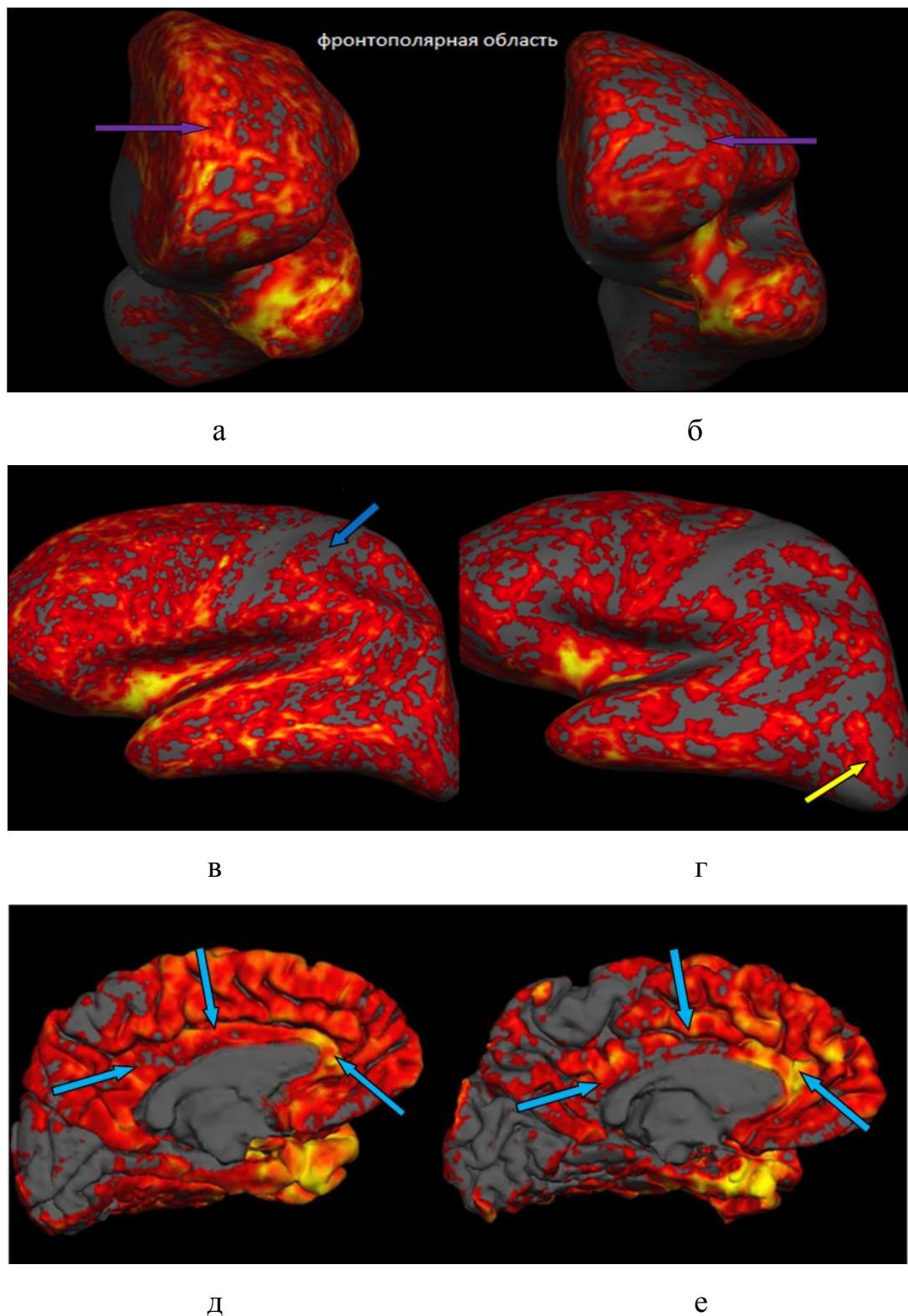


Рисунок 25 – Пациент В. (а, в, д) – 3 стадия болезни Паркинсона по Хен/Яру. Пациент К. (б, г, е) – 4 стадия болезни Паркинсона по Хен/Яру. Иллюстрация результатов индивидуального анализа данных для МР-морфометрии с демонстрацией наиболее выраженного снижения объемных показателей структур головного мозга (стрелки).

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.

При сосудистом паркинсонизме этот объем составил 16259,35 мм^3 [9691,4; 18403,5], при болезни Паркинсона на 4 стадии по Хён и Яру мм^3 3172,1 [2139,3; 6650,3], а среди пациентов контрольной группы 1078,8 мм^3 [88; 2414,9] ($p<0,001$). Другой показатель, отражающий атрофию вещества головного мозга, который статистически значимо отличался у пациентов с сосудистым паркинсонизмом, это объемы боковых и III желудочков. 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 (Таблица 34).

Таблица 34 – Волюметрические изменения при сосудистом паркинсонизме по сравнению с группой контроля ($p<0,05$)

Структура	Сосудистый паркинсонизм, мм^3	Контроль, мм^3	p
1	2	3	4
Общий объем гипоинтенсивных очагов в белом веществе	16259,35	1078,80	0,0006
Левый боковой желудочек	42304,65	11767,90	0,0009
Правый боковой желудочек	36033,9	9142,2	0,0009
III желудочек	2842,85	1347,9	0,0012

Продолжение таблицы 34

1	2	3	4
Белое вещество правого полушария мозжечка	11372,8	13552,2	0,0036
Объем цереброспинальной жидкости	1736,6	1124,8	0,0081
Левый бледный шар	1906,40	1645,15	0,010
Правый бледный шар	1624,95	1822,50	0,014
Левое прилежащее ядро	436,80	360,65	0,015
Левое хвостатое ядро	3320,40	3960,40	0,018
Правая скорлупа	4064,90	4405,10	0,021
Левый таламус	6471,62	7488,60	0,030

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.

Таблица 35 – Изменения толщины коры при сосудистом паркинсонизме по сравнению с группой контроля

Структура	Сосудистый паркинсонизм, мм	Контроль, мм	p
Триангулярная часть правой нижней лобной извилины	2,196	2,495	0,001
Левая постцентральная борозда	1,770	2,038	0,002
Перешеек поясной извилины слева	1,950	2,260	0,003
Правая средняя лобная извилина	2,129	2,522	0,004
Левая прямая извилина	2,109	2,495	0,004
Задний отдел поясной извилины слева	2,170	2,550	0,004
Верхняя часть левой круговой борозды островка	2,170	2,525	0,005
Ростральная часть правой средней лобной извилины	1,970	2,330	0,007
Каудальная часть правой средней лобной извилины	2,050	2,540	0,008
Левая суборбитальная борозда	1,955	2,664	0,009

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 ростральная ее части, нижняя лобная и прямая извилины (таблица 35). Отдельно стоит отметить поражение структур, входящих в состав лимбической системы, а точнее в состав поясной извилины – это перешеек и задний отдел поясной извилины.

Немаловажную роль в формировании высшей нервной деятельности играет и кора островка, где в области левой круговой борозды также было отмечено снижение толщины коры.

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 ($p<0,001$).

Объемные показатели у пациентов на 4 стадии по Хен и Яру представлено в таблице 36

Таблица 36 – Результаты статистического анализа объемных показателей коры головного мозга у пациентов с 4 стадией болезни Паркинсона и группы контроля

Структура головного мозга	Болезнь Паркинсона 4 стадия, мм^3	Группа контроля, мм^3	p-значение
1	2	3	4
Правая верхняя лобная извилина	18802,6	22136,9	0,0017

Продолжение таблицы 36

1	2	3	4
Ростральная часть правой средней лобной извилины	13317,3	16038,8	0,0018
Правая прецентральная извилина	14943,4	18307,5	0,0030
Левая верхняя теменная извилина	6998,7	8049,8	0,0035
Левая медиальная орбитофронтальная кора	4047,9	4606,5	0,0038
Левая боковая теменно-затылочная борозда	1295,0	1560,0	0,0041
Передняя часть круговой борозды островка справа	719,0	913 ,0	0,0049
Общий объем гипоинтенсивных очагов в белом веществе	3172,1	1078,8	0,0062
Оперкулярная часть правой нижней лобной извилины	2934,0	3895,0	0,0097

Из данных таблицы 36 следует, что как и при сосудистом паркинсонизме, у больных с 4 ХЯ, по данным МР-морфометрии, основным элементом выступает снижение объемных показателей в лобной доле – в частности, верхней лобной извилины, а также ростральной средней лобной извилины, оперкулярного отдела нижней лобной извилины и прецентральной извилины. В патологический процесс, кроме указанных выше, вовлекается медиальная орбитофронтальная кора и островковая доля.

Тем не менее, нами были найдены и отличия волюметрических показателей. В отличие от пациентов с СП, выявлено снижение объемных показателей в проекции таких теменных структур, как верхняя теменная извилина и боковая теменно-затылочная борозда.

МР-морфометрия позволила установить значимые отличия вариантов МСА, и основными являются – толщина коры и объем подкорковых структур как в правом, так и в левом полушариях головного мозга (Таблица 37).

Таблица 37 – Различия объемных показателей серого вещества головного мозга у пациентов со стриатонигральной формой мультисистемной атрофии

Структура	Стриатонигральная дегенерация, мм ³	Группа сравнения, мм ³	p
Левая медиофронтальная кора	4302,50	5082,00	0,021
Правая околошпорная область	1933,50	2157,00	0,035
Правая клиновидная область	2645,50	2898,00	0,039

Из таблицы видно, что нейродегенеративный процесс при стриатонигральном варианте МСА отличается от таковых при БП и СП, и прежде всего – по локализации.

После выполнения статистического анализа нами 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 (таблица 38).

Таблица 38 – Достоверные различия толщины коры структур серого вещества головного мозга у пациентов со стриатонигральной формой мультисистемной атрофии

Структура	Стриатонигральная дегенерация, мм	Контроль, мм	p
Левая клиновидная извилина	1,60	1,81	0,005
Левая оперкулярная область	2,39	2,49	0,008
Правая нижняя теменная извилина	2,48	2,63	0,008
Правая поясная борозда	1,95	2,23	0,010
Правая прямая извилина	2,14	2,32	0,011
Левая постцентральная борозда	1,85	2,03	0,015
Правая средняя орбитальная борозда (ольфакторный отдел)	2,07	2,19	0,015
Правая клиновидная извилина	1,64	1,78	0,016
Правая теменно-затылочная борозда	1,85	2,07	0,019
Правая нижняя лобная извилина (оперкулярная часть)	2,47	2,62	0,029
Левая латеральная орбитофронтальная область	2,44	2,54	0,029
Левая прецентральная извилина	2,09	2,53	0,032
Правая верхняя лобная извилина	2,63	2,77	0,039
Правый островок	2,64	2,86	0,039
Левая верхняя лобная область	2,56	2,69	0,039

Из данной таблицы следует, что структур, в которых выявлены атрофические изменения (кора головного мозга), при стриатонигральной дегенерации достаточно много.

Поражению подвергается клиновидная и верхняя лобная извилины с обеих сторон, а также целый комплекс лобных структур, таких как оперкулярная область, а именно оперкулярная часть нижней лобной извилины, прямая извилина справа и латеральная орбитофронтальная кора. Кроме этого, снижение толщины коры регистрируется в прецентральной извилине и постцентральной борозде.

Снижение толщины коры ольфакторного тракта (средняя орбитальная борозда) следует выделить, поскольку считается, что обонятельная функция играет определенную роль в патогенезе болезни Паркинсона и может являться общим компонентом при стриатонигральной дегенерации и идиопатическом паркинсонизме.

Также, общими факторами в морфологическом поражении головного мозга при вышеупомянутых нозологиях является дегенерация поясной извилины и теменно-затылочной борозды.

Отмечается достоверное снижение толщины коры правой прямой извилины у пациентов с стриатонигральной дегенерацией по сравнению с группой контроля (указано стрелкой и овалом с цветовой гаммой).

Отмечается достоверное снижение толщины коры паракентральной извилины у пациентов с стриатонигральной дегенерацией по сравнению с группой контроля (указано стрелкой и овалом с цветовой гаммой).

Отмечается достоверное снижение толщины коры правой ольфакторной области у пациентов с стриатонигральной дегенерацией по сравнению с группой контроля.

При оливопонтоцеребеллярной атрофии были выявлены особенные структуры, которые демонстрировали ее отличия от стриатонигральной дегенерации, несмотря на их принадлежность к группе мультисистемных атрофий (таблица 39).

Таблица 39 – Зоны уменьшения объема серого вещества головного мозга, характерные для оливопонтоцеребеллярной дегенерации

Структура	Оливопонтоцеребеллярная дегенерация, мм ³	Контроль, мм ³	p
Правая парагиппокампальная область	2061,50	1836,00	0,045
Лингвальный отдел средней височно-затылочной извилины справа	4479,50	3891,00	0,029
IV желудочек	3253,05	1617,90	0,011
Задний отдел поясной извилины	555,00	645,00	0,017
Правое полушарие мозжечка	10577,90	15169,00	0,005
Левое полушарие мозжечка	9526,1	13552,2	0,003
Ствол головного мозга	16501,15	21976,5	0,004

Из таблицы 39 следует, что при волюметрическом анализе единственной структурой, показавшей общность с идиопатической болезнью Паркинсона, был задний отдел поясной извилины. Остальные структуры не только отличались от болезни Паркинсона, но также и от стриатонигрального варианта мультисистемной атрофии, что показывает достаточно серьезные различия в их патогенезе.

Так, снижение объемных показателей было отмечено в правой парагиппокампальной области, лингвальном отделе средней височно-затылочной извилины.

Двукратное увеличение объема IV желудочка явилось отражением специфической дегенерации моста мозга головного мозга, что повлекло за собой достоверное снижение объемов самого ствола головного мозга.

Отдельно хотелось бы отметить двустороннюю атрофию полушарий мозжечка, что весьма четко отражает одну из ведущих дисфункций при оливопонтокореллярной атрофии.

Отмечается достоверное снижение объема полушарий мозжечка у пациентов с оливопонтокореллярной атрофией по сравнению с группой контроля (таблица 40).

Таблица 40 – Толщина коры серого вещества головного мозга, характерная для оливопонтокореллярной дегенерации

Структура	Оливопонтокореллярная дегенерация, мм	Контроль, мм	p
Правый перешеек поясной извилины	2,12	2,26	0,039
Лингвальный отдел средней височно-затылочной извилины справа	2,04	1,83	0,022

Из таблицы следует, что проведенный анализ по выявлению достоверно значимых зон истончения коры головного мозга, показал достаточно скромные результаты. Особенным моментом является выявление атрофии коры в проекции лингвального отдела правой средней височно-затылочной извилины, которая также показала уменьшение своего суммарного объема при волюметрическом анализе.

Отмечается достоверное снижение толщины перешейка поясной извилины у пациентов с оливопонтокореллярной дегенерацией по сравнению с группой контроля.

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 извилины, а также пре- и постцентральных извилинов.

В противоположность этим изменениям, при оливопонтоцеребеллярной 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 извилина, язычная извилина, перешеек поясной извилины).

При обоих вариантах мультисистемной атрофии дегенерации подвергается клин затылочной доли (таблица 41).

Таблица 41 – Результаты МР-вolumетрии подкорковых структур при прогрессирующем надъядерном параличе в сравнении с группой контроля

Структура	ПНП, мм ³	Контроль, мм ³	p
IV желудочек	2348,50	1617,90	0,005
Бледный шар справа	1335,20	1822,50	0,009
Бледный шар слева	1453,60	1906,40	0,018
Левая скорлупа	4035,20	4597,90	0,028
Белое вещество мозжечка слева	10680,80	15169,00	0,033
Левое прилежащее ядро	352,50	436,80	0,040

Примечание: ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич

Из таблицы 13 следует, что наибольшая атрофия выявлена в бледном шаре с обеих сторон, а также в стволе, что отражается в увеличении объема IV желудочка.

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.

Подобные достоверные различия в отношении подкорковых структур были отмечены и у больных с сосудистым паркинсонизмом.

Отмечается достоверное уменьшение толщины левого добавочного ядра у пациента с прогрессирующим надъядерным параличе по сравнению с группой контроля (указано цветом).

Помимо атрофии структур базальных ганглиев, выявлена атрофия коры головного мозга. Наиболее достоверное уменьшение толщины коры головного мозга выявлено в лобной коре, в частности в оперкулярной части нижней лобной извилины, фузиформной извилины и в затылочной коре.

Значения объемов серого вещества областей с наиболее достоверной атрофией коры представлены в таблице 42.

Таблица 42 – Результаты волюметрии серого вещества головного мозга при прогрессирующем надъядерном параличе в сравнении с группой контроля

Структура	ПНП, мм^3	Контроль, мм^3	p
Оперкулярная часть правой нижней лобной извилины	2849,00	3895,00	0,012
Левая фузиформная извилина	8485,00	9331,00	0,028
Правая круговая борозда островка, передняя часть	839,00	913,00	0,033

Примечание: ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич

Из таблицы 42 следует, что компоненты коры головного мозга, продемонстрировавшие уменьшение своих объемов, показали, как общность нейродегенеративного процесса при синдроме паркинсонизма (это атрофия в проекции оперкулярной части нижней лобной извилины и циркулярной борозды островка), так и некоторые различия, которые выражались в снижении объема фузиформной извилины.

Результаты оценки толщины коры головного мозга при ПНП не показали статистически значимых различий с группой контроля.

Определяется значимое снижение толщины коры в области затылочных долей, фузиформных извилин у пациентов с ПНП в сравнении с контрольной группой. Таким образом, основные структуры, которые затрагивает нейродегенеративный процесс при ПНП, являются базальные ядра и полюс левой затылочной доли.

6.3 Результаты диффузионной МРТ

Были проанализированы данные диффузионно-тензорной визуализации у пациентов с 3 стадией болезни Паркинсона с распределением по подгруппам.

Было 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 орбитофронтальную кору, островок и нижнюю теменную извилину ($pFDR < 0,001$) в правом полушарии головного мозга. В левом полушарии было установлено снижение коннективности в рабочих сетях, включающих таламус, височную долю и фузиформную извилину ($pFDR < 0,04$), а также связанных со средней височной, верхней теменной и предцентральной извилинами в правом полушарии ($pFDR < 0,04$). 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 корктико-спинальный тракт слева ($pFDR < 0,03$). Парное сравнение структурной коннективности между зонами головного мозга по данным групповой коннектометрии представлено в таблице 43

Таблица 43 – Результаты статистического анализа – сравнение пациентов с болезнью Паркинсона (3 ст.) с группой контроля – снижение структурной коннективности между структурами головного мозга

Пары структур	Размер (воксель)	р-значение
1	2	3
Правая скорлупа (R) - левая верхняя височная извилина	9.942	<0.001
Средняя лобная извилина (ростральн.) (L) - хвостатое ядро (R)	10.974	<0.001

Продолжение таблицы 43

1	2	3
Островок (L) – хвостатое ядро (R)	7.247	<0.001
Задняя поясная извилина (R) - передняя поясная извилина (L)	7.084	<0.001
Предклинье (R) - верхняя лобная доля (R)	3.705	0.007
Черная субстанция (R) - верхняя височная извилина (Д)	3.602	0.008
Черная субстанция (R) – кора мозжечка (L)	3.862	0.013
Черная субстанция (R) – таламус (L)	3.512	0.014
Парагиппокампальная область (L) – прецентральная извилина (L)	3.238	0.017
Предклинье (R) - паракентральная зона (Д)	3.089	0.022
Островок (L) - прецентральная извилина (L)	3.308	0.041
Средняя лобная извилина (ростральн.) (L) - верхняя лобная (R)	3.283	0.048

Примечание: R – справа, L – слева

Также были выявлены статистически значимые различия количественной анизотропии проводящих путей головного мозга между пациентами с дневной сонливостью и без дневной сонливости (Таблица 44).

Таблица 44 – Различия количественной анизотропии проводящих путей между пациентами с дневной сонливостью и без дневной сонливости

Название и характеристика тракта	С дневной сонливостью	Без дневной сонливости	p-значение
1	2	3	4
Поясной пучок (L)	68,64	77,71	0,006
Малые щипцы	68,00	71,60	0,015
Верхний продольный пучок – Височная часть (L)	78	84	0,023
Поясной пучок (R)	46,50	54,50	0,025

Продолжение таблицы 44

1	2	3	4
Верхний продольный пучок – Теменная часть (L)	54,76	60,84	0,031
Верхний продольный пучок – Височная часть (R)	60	64	0,035
Верхний продольный пучок – Теменная часть (R)	78	83	0,039
Нижний продольный пучок (R)	77,50	86,00	0,045

Примечание: R – справа, L – слева

У пациентов с дневной сонливостью снижение коннективности в указанных структурах было более выраженным, чем у пациентов без дневной сонливости. Также стоит отметить, что поясной пучок является составной частью белого вещества, входящего в состав лимбической системы, которая обеспечивает процесс сна. Похожая картина наблюдается у пациентов с болезнью Паркинсона при развитии депрессии.

6.3 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 курватуры), совокупность изменения которых была характерна для каждой из представленных в таблице 45 подгрупп.

Таблица 45 – Структуры и зоны головного мозга с изменением ряда показателей по данным

Болезнь Паркинсона, 3 ст.	Болезнь Паркинсона, 4 ст.	Мультисистемная атрофия (стриатонигральная дегенерация)	Сосудистый паркинсонизм	Прогрессирующий надъядерный паралич
1	2	3	4	5
AUC=0,810	AUC=0,803	AUC=0,831	AUC=0,791	AUC=0,819
Left-Pallidum-v	Brain-Stem-v	CC_Posterior-v	CC_Posterior-v	4th-Ventricle-v
Right-Accumbens-area-v	CC_Anterior-v	Left-Cerebellum-White-Matter-v	Left-Caudate-v	BrainSegVol-to-eTIV-v
Right-Caudate-r	Left-Hippocampus-r	Optic-Chiasm-v	Left-Lateral-Ventricle-v	CC_Central-v
lh_caudalanteriorcingulate_meancurv	lh_bankssts_thickness	rh_parstriangularis_meancurv	Right-Pallidum-v	Right-Cerebellum-White-Matter-r
lh_frontalpole_thickness	lh_frontalpole_meancurv	rh_posteriorcingulate_thickness	Right-Putamen-r	Right-Inf-Lat-Vent-r
lh_inferiorparietal_meancurv	lh_rostralmiddlefrontal_area		Right-Putamen-v	Right-Pallidum-v
lh_lingual_meancurv	lh_temporalpole_area		WM-hypointensities-v	Right-Thalamus-Proper-r
lh_medialorbitofrontal_meancurv	rh_cuneus_area		lh_inferiorparietal_meancurv	Right-vessel-r
lh_precentral_area	rh_insula_meancurv		lh_superiorfrontal_meancurv	lh_bankssts_meancurv

Продолжение таблицы 45

1	2	3	4	5
lh_supramargin al_area	rh_medialorbitof rontal_meancurv		non-WM- hypointensities-r	lh_insula_meanc urv
lh_transversete mporal_meancu rv	rh_parsorbitalis_ meancurv		non-WM- hypointensities- v	lh_medialorbitof rontal_meancurv
rh_caudalanteri orcingulate_are a	rh_pericalcarine _meancurv		rh_inferiorpariet al_meancurv	lh_parstriangular is_meancurv
rh_frontalpole_ meancurv	rh_rostralanterio rcingulate_mean curv		rh_pericalcarine _meancurv	lh_superiorpariet al_area
rh_isthmuscing ulate_area			rh_supramargina l_meancurv	lh_superiortemp oral_area
rh_lateralorbitof rontal_thickness			rh_transversete mporal_area	lh_supramargina l_area
rh_lateralorbitof rontal_thickness				rh_entorhinal_th ickness
rh_paracentral_ meancurv				rh_entorhinal_th ickness
rh_parsorbitalis _thickness				rh_isthmuscingu late_area
rh_parsorbitalis _thickness				rh_lateraloccipit al_meancurv
rh_pericalcarine _area				rh_lingual_area
rh_rostralanteri orcingulate_me ancurv				rh_posteriorcing ulate_area

Продолжение таблицы 45

1	2	3	4	5
rh_superiorfrontal_area				rh_precentral_meancurv
rh_superiorparietal_area				rh_rostralanteriorcingulate_meancurv
rh_temporalpole_area				rh_rostralanteriorcingulate_thickness
rh_temporalpole_meancurv				rh_rostralanteriorcingulate_thickness
rh_transversetemporal_meancurrv				

Примечание: «AUC» - площадь под кривой, «R» - относительный объем, «V» - объём, «area» - площадь, «meancurv» - средняя величина курватуры, «thickness» - толщина коры, «lh» - левое полушарие, «rh» - правое полушарие

Из таблицы видно, что основное количество зон или структур головного мозга, в которых есть изменения каких-либо количественных показателей, специфичны для каждой из подгрупп. 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 БП и ПНП были объем среднего мозга (1,00) и третьего желудочка (-0,94), коннективность РСП (0,87), таламо-кортикалной (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) (билиateralно). 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 БПЗ (-1,00), а также атрофия моста (по сравнению с БП: 0,61). Другими характерными структурами для классификации в пользу МСА(СН) были объем третьего желудочка (в сравнении с ПНП: 0,64) и мозжечка (в сравнении с БПЗ: 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 46-48).

Таблица 46 – Весовые коэффициенты для сравнения различных групп с использованием нормализации по объему структур

Структура	БПЗ- ПНП	БПЗ- СП	БПЗ- 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>
Соотношение «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	<u>-0.46</u>	-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 47 – Весовые коэффициенты для сравнения различных групп с использованием нормализации по фракционной анизотропии

Структура	БПЗ- ПНП	БПЗ- СП	БПЗ- МСА-СН	ПНП- СП	ПНП- МСА-СН	ПНП- МСА- ОПЦА
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	0.72	0.17	0.11	-0.22	-0.44	0.56
Скорлупа	-0.25	-0.23	-0.11	0.00	-0.11	-0.43
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 48 – Весовые коэффициенты для сравнения различных групп с использованием нормализации по функциональной коннективности

Структура	БПЗ- ПНП	БПЗ- СП	БПЗ- МСА-СН	ПНП- СП	ПНП- МСА-СН	ПНП- МСА- ОПЦА
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
Миндальевидное тело (коннективность)	0.20	0.05	0.01	0.07	0.44	-0.11

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты выполненного диссертационного исследования не только не противоречат, но и дополняют известные на сегодняшний день представления о механизмах патогенеза и формирования различных патологических состояний головного мозга, а также состояний, пока не классифицируемых как патологические, но по сути являющиеся отклонением от нормы (например, нехимические аддикции или – игровое расстройство). Специальные методики нейровизуализации позволили оценить количественно наличие и локализацию, а также степень выраженности функциональных и структурных изменений в веществе головного мозга, установить связи между этими изменениями и продемонстрировать возможности методик по отдельности и метода в целом в объективной оценке функционирования головного мозга как единой системы при неопухолевых заболеваниях и состояниях головного мозга.

С применением специальных методик МРТ были получены «сырые» данные, которые затем были обработаны с помощью различных инструментов статистического анализа и представлены в количественном виде. Совокупность данных специальных методик была обработана с применением технологий машинного обучения. Работа с данными позволила сделать выводы об особенностях развития, течения и прогрессирования неопухолевых заболеваний и состояний головного мозга.

Детский церебральный паралич

У пациентов с ДЦП выявленные на нативных изображениях изменения перивентрикулярного белого вещества головного мозга соответствуют данным литературы и как правило характерны для детей со спастической диплегией (Soleimani, F., 2014). Согласно современным данным, гипогенезия мозолистого тела у детей со спастической диплегией и соответствующее снижение ФА коррелирует с тяжестью двигательных нарушений, а также является точным индикатором моторного дефицита, особенно в отношении улучшения мануальных

навыков, т.к. мозолистое тело является основным комиссуральным трактом между полушариями головного мозга (Зыкин ПА и др., 2018).

В ходе исследований рабочих сетей покоя пациентов, имеющих диагноз 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 понизился. Были проанализированы данные исследований таких областей мозга, как теменной оперкулум, ростральная префронтальная кора, а также парасингулярная извилина. Согласно научным источникам, функционирование рабочей памяти и осуществление координации при выполнении одновременных действий обеспечиваются именно ростральной префронтальной корой. Кроме того, она принимает участие в процессе принятия решений еще до того момента, как данное решение осознается человеком. Что касается обеспечения общей сенсомоторной интеграции, то здесь ключевую роль играет теменной оперкулум. Он находится между нижней частью постцентральной извилины и латеральной бороздой. Также в этом процессе участвует центральный оперкулум, который представляет из себя сегмент вторичной соматосенсорной коры. Парасингулярная извилина задействуется в ходе осуществления разнообразных исполнительных процессов высшего порядка, например, просчитывание сложных действий и пространственную рабочую память (Fornito et al, 2004). Помимо этого, было зафиксировано уменьшение уровня коннективности элементов, описанных ниже, с извилиной Гешля, которая выступает корковым центром, ответственным за слуховое восприятие. В данном случае это можно объяснить её близким соседством с островковой долей, однако данное объяснение не является исчерпывающим и окончательным. Понижение уровня функциональной коннективности с височным полюсом можно также рассматривать как свидетельство общего понижения когнитивных функций у пациентов детского возраста с диагнозом ДЦП, хотя данные отклонения не были клинически подтверждены ранее в ходе обследований этих пациентов.

В ходе изучения рабочих сетей покоя пациентов с диагнозом ДЦП была зафиксирована подтвержденная сниженная активность в тех зонах мозга, которые осуществляют соматосенсорную интеграцию.

Первоначально, это – рабочая сеть покоя головного мозга, состоящая из многочисленных когнитивных зон. Сюда относятся медиальная префронтальная кора, кора задней поясной извилины и области теменных долей. Три основных элемента, расположенных внутри РСП, демонстрировали наивысшее количество коннективных нарушений у детей, страдающих ДЦП.

Первый элемент – это уменьшение коннективности между средней височной извилиной, поясной корой и латеральным затылочным комплексом. Поясная кора представляет собой элемент лимбической системы и выполняет важную функцию в процессе образования эмоций и формирования памяти. Кроме того, ее основным свойством является объединение результатов поведения с мотивацией, что в дальнейшем помогает в обучении. Помимо этого, получена информация, что данная область коры головного мозга активируется в ходе пространственной навигации (Козловский, С.А. и соавт., 2012). Средняя височная извилина принимает участие в таких когнитивных процессах, как визуальное восприятие и сенсорная интеграция, семантическая память и речь. В то время как за зрительное восприятие отвечает латеральный затылочный комплекс. Снижение уровня коннективности между элементами СПРР и данными зонами может являться подтверждением того факта, что транспортировка сенсорной информации о теле и окружающем мире в зоны, несущие ответственность за двигательные реакции, нарушена. Также это может подтверждать наличие нарушений способности ребенка с ДЦП к самостоятельному моторному обучению.

Такие значимые зоны головного мозга как прецентральная извилина, дополнительная моторная кора и угловая извилина относятся ко второму элементу ухудшения активации. Научно известно, что именно в прецентральной извилине начинается пирамидный путь, ответственный за осуществление сознательных движений. Именно дополнительная моторная кора участвует в планировании, координации и формировании последовательности движений. Она включает в

себя передние и задние отделы, задачи которых существенно отличаются: в то время как передние отделы отвечают за изучение новых движений, задние отделы активируют их выполнение. Помимо этого, дополнительная моторная кора принимает участие в формировании позы и выборе стороны движения (Welniarz, Q. et al, 2019). Уменьшение активации в данных областях имеет прямую связь с двигательными нарушениями у детей с диагнозом ДЦП.

Предклинье, постцентральная извилина и верхняя височная извилина относятся к третьему элементу сниженной активации. Предклинье также относится к элементам СПРР, и отличается наличием функциональной связи с моторной корой, что обеспечивает передачу сенсомоторной информации. Наибольшая часть сенсорной информации от различных частей тела поступает именно в постцентральную извилину, которая является первичной соматосенсорной корой. Именно она участвует в осуществлении произвольных движений, а также закреплении моторных навыков, следовательно, сниженная активация в этой зоне препятствует и затрудняет моторное обучение (Kumar, N., et al, 2019).

В ходе исследований функциональной коннектиности при выборе в качестве зон интереса соматосенсорной коры и сети выявления значимости было установлено уменьшение коннективной связи с вышеописанными зонами головного мозга. Этот факт подтверждал наличие общего нарушения передачи соматосенсорной информации между ними. Также было зафиксировано уменьшение активации в супрамаргинарной извилине и верхней лобной извилине, которая представляет собой главное звено в формировании рабочей памяти.

Понижение коннективной связи между лобной теменной сетью и областями мозга, занимающимися передачей сенсомоторной информации и обеспечением двигательной функции, говорят о нарушении внутрисетевого взаимодействия, что сказывается на общих моторных функциях.

Анализируя уровень эффективности комплексной реабилитации (с ТЛНС) в сравнении со стандартной двигательной реабилитацией, после ТЛНС отмечалось усиление функциональной коннективной связи между передними и задними

отделами супрамаргинарной извилины (билатерально) и корой, а также левым полушарием мозжечка. Супрамаргинарная извилина представляет собой центральный элемент сети выявления значимости, который находится непосредственно перед угловой извилиной, в tandemе с которой он образует мультимодальный комплекс. Именно он связан с соматосенсорными, визуальными и слуховыми входами мозга. Кроме того, супрамаргинарная извилина находится в непосредственной близости от нижней поверхности постцентральной извилины. Она выступает структурным элементом соматосенсорной коры, которая воспринимает и расшифровывает тактильные сенсорные данные, а также осуществляет восприятие расположения конечностей и пространства. Основная функция мозжечка заключается в способности осуществлять и контролировать координацию движений, поддержание осанки и равновесия, мышечный тонус и другие двигательные функции. Другой его важной задачей является регулирование локомоторных двигательных актов, являющихся результатом движения тела в пространстве. Его полушария связаны между собой при помощи червя мозжечка, главной задачей которого является поддержание вертикальной осанки. Именно поэтому нарушение пространственного расположения тела у детей с диагнозом ДЦП является клиническим подтверждением того факта, что увеличение коннективности между супрамаргинарной извилиной и мозжечком говорит о повышении связности между корковыми и подкорковыми моторными центрами. Такая связь проявляется в случае, если ребенок демонстрирует активные навыки в удержании равновесия.

Изучая результаты 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. Их главная задача заключается в осуществлении проводимости нервных импульсов, необходимых для поддержания моторных функций. Так, кортикостриарные проводящие пути представляют собой элементы экспрапирамидной системы, которая регулирует двигательные функции. Кора топографически проецируется на полосатое тело, значимыми задачами которого является управление мышечным тонусом и участие

в образовании условных рефлексов. Именно затруднение и нарушение этих рефлексов у детей с ДЦП является одним из основным клинических подтверждений. Полосатое тело состоит из хвостатого ядра и скорлупы, дорсолатеральные отделы которых являются проекций моторной и премоторной коры. И моторная, и премоторная зоны расположены вдоль большей части скорлупы каудально, дорсолатеральный отдел полосатого тела также получает перекрывающиеся проекции из теменных областей, имеющих связь с соматосенсорной функцией (Haber, S.N., 2016). Кортикоспинальный тракт осуществляет немаловажную задачу в процессе коркового контроля активности спинного мозга и является главным двигательной тропой, по которой осуществляются произвольные движения. (Welniarz, Q., 2017). Познание, ощущения и осуществление двигательных функций основано на непрерывной связи между корой и таламусом. Недавно было произведено научное открытие, связанное с некоторыми особенностями кортикоталамического пути, а именно связь между вентромедиальным таламусом (ядром высшего порядка, куда поступают входные данные от базальных ганглиев и мозжечка) и переднебоковой моторной корой (зоной лобной коры, осуществляющей моторное планирование) (Guo, K., 2018). Корково-мостовой путь (куда входят лобно-мостовой, теменно-мостовой и затылочно-мостовой пути) осуществляет связь между корой соответствующих долей головного мозга и собственными ядрами моста, затем проецируются через среднюю ножку мозжечка на его противоположное полушарие. Кора полушарий головного мозга управляет и тормозит воздействие на работу коры мозжечка через описанные пути (Kostović, 2021). Дугообразный пучок осуществляет поддержку петли обратной связи, участвующей в слухомоторной интеграции, слуховой рабочей памяти (Vaquero, L., 2021). Поясная извилина представляет собой главный тракт белого вещества лимбической системы, который расположен в основании поясной коры и простирается продольно над мозолистым телом, он также участвует в процессах эмоционального выражения, внимания, мотивации и рабочей памяти (Hau, J., 2019). Наружная капсула состоит из кортико-кортикальных ассоциативных

нервных волокон, которые являются связующими звеньями для разных зон коры больших полушарий головного мозга, в то время как косой пучок имеет значимую общую роль в таких процессах, как планирование, выбор времени и координация последовательных движений (La Corte, E., 2021). Нижний лобно-затылочный пучок — центральный ассоциативный путь, который связывает между собой лобную долю с затылочной и теменной через височную долю и островок. Также за счет среднего компонента он участвует в смешанной сенсорно-моторной интеграции. Верхний продольный пучок - это ассоциативный путь, который содержит три отдельных элемента, в его функции входит управление моторным поведением, в особенности условными ассоциативными задачами, и регулирование языковой артикуляции (Kamali, A., 2014). Дугообразные волокна – короткие ассоциативные пути, которые являются связующими для извилин головного мозга, расположенных по соседству (Hau, J., 2019). Для сенсорных и моторных путей значимым связующим элементом между мозгом и контралатеральной стороной тела является именно передняя белая спайка (Ki, J., 2021). В то время как мозолистое тело служит связующим компонентом для полушарий головного мозга, выступая их главным соединительным элементом, обеспечивая двустороннее сенсорное и моторное взаимодействие (De León Reyes, N.S., 2020). Главными проводящими трактами в мозжечке считаются верхняя и нижняя мозжечковые ножки, которые также принимают участие в координации движений и проприоцепции (Jiang, H. 2019). Что касается медиальной петли – это проводящий элемент, который при соматотопическом расположении транслирует сенсорные спиноталамические сведения о сознательной проприоцепции и вибрации в первичную соматосенсорную кору (Navarro-Orozco, D. 2021). Спиноталамический тракт — это сенсорный путь, который осуществляет мгновенную реакцию на болезненный стимул (Al-Chalabi, M., 2021).

Следовательно, понижение уровня ФА в вышеупомянутых проводящих путях является подтверждением нарушения либо замедления миелинизации. Хотя одно обстоятельство остается недоказанным: можно ли считать выявленные

отклонения причиной или следствием нарушений двигательных функций у детей с диагнозом ДЦП.

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 активации синаптогенеза и свидетельствует о клинически положительных изменениях в виде снижения спasticности, а также улучшения двигательных функций. Повышение ФА правой зрительной лучистости, которая направляет визуальную информацию от сетчатки глаза к зрительной коре, подтверждает существование дополнительного эффекта ТЛНС в виде положительной динамики зрительной функции. Стоит отметить, что этот вопрос открыт для исследования и требует дальнейшего подтверждения учеными.

Ученым давно известен тот факт, что головной мозг обладает удивительной функцией структурной реорганизации в независимости от возраста пациента. Базой для неё является компенсаторная перестройка нейронных связей, а также воздействие рабочих структур. Научно доказано, что процесс нейропластиности существует как корковые, так и подкорковые зоны, например ствол мозга, базальные ядра и таламусы (Яхно Н.Н.и соавтр., 2007). Для проведения успешного восстановления сверх значимым выступает тот факт, что природа и масштаб перестройки нейронов зависит от уровня направленной на них нагрузки. Используя нейростимуляцию в tandemе с направленной лечебной гимнастикой для восстановления детей с диагнозом ДЦП, мы прямо влияем на функциональные рабочие сети, непосредственно участвующие в выполнении таких задач, как уменьшение спasticности и развитие моторных навыков. Транслингвальная нейростимуляция воздействует на обширные зоны мозга, повышает уровень эффективности целевой физической нагрузки и вызывает положительную динамику в работе существующих нейронных сетей, а также увеличивает возможность образования новых синаптических контактов

(синаптогенез), что помогает пробудить врожденную способность мозга к расширению и развитию двигательных навыков и умений.

Хроническая инсомния

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. Это вывод согласуется с данными исследований, в ходе которых было показано, что префронтальная кора компрометирована у пациентов с хронической бессонницей (Joo E.Y. et. al., 2013; Li C. et. al., 2016). В одной из этих работ с применением анализа амплитуды низкочастотных колебаний (ALFF) по данным фМРТп было выявлено, что у пациентов с инсомнией значения ALFF были снижены в левой нижней лобной извилине, а также отмечалась отрицательная корреляционная связь между продолжительностью хронической бессонницы и значениями ALFF. Используя анализ, основанный на теории графов, Lu S. et al. (2017) установили, что здоровые добровольцы с симптомами бессонницы имели сниженную региональную связность и «эффективность» в левой нижней лобной извилине по сравнению с лицами без симптомов бессонницы. Снижение коннективности в описываемых областях также коррелировало со значениями Питтсбургского опросника качества сна у пациентов, что подтверждает одну из главных ролей нижней лобной извилины в патогенезе бессонницы.

Снижение коннективности (и общей активации) со средней височной извилиной слева также является объяснимым с позиции того, что эта структура является ключевой областью в кодировании и извлечении эмоциональных

эпизодических воспоминаний (Dolcos F. et. al., 2017) и, как полагают, участвует в кодировании и воспроизведении сновидений как во время сна с быстрыми движениями глаз (REM-фаза сна), так и во время медленного сна (NREM). Можно предположить, что бессонница связана с измененной функцией средней височной извилины и с нарушением в виде разобщения областей мозга и задних отделов поясной коры. В дополнение к этому мы обнаружили, что снижение функциональной коннективности между левой средней височной извилиной и задними отделами поясной коры слева может иметь связь с бессонницей. Ведь эти зоны головного мозга входят в состав РСП, которая в свою очередь играет важную роль в модуляции сознания. Об этом в 2001 году написали Raichle M.E. et. al. В некоторых недавних исследованиях с применением нейровизуализации также было показано, что структурные и функциональные нарушения при бессоннице напрямую связаны с изменениями РСП (Zhao L. et. al. 2015; Regen W., Kyle S.D. et. al., 2016; Suh S. et. al., 2016). Эти результаты показывают, что нарушения в функционировании РСП могут быть связаны с устойчивыми нарушениями сна при бессоннице.

Наши результаты подтверждают тот факт, что функциональное нарушение РСП, вероятно, можно использовать для оценки тяжести бессонницы. Кроме того, считается, что РСП лежит в основе процессов саморефлексии (Andrews-Hanna J.R. et. al., 2014), при этом он прямо пропорционален уровню тревожности субъекта при выполнении задачи, а вариации функциональной коннективности в состоянии покоя неоднократно подтверждались в отношении депрессии (Hamilton J.P., 2011). Наши результаты показывают, что у здоровых людей более высокая плотность связей в левой средней височной извилине может отражать более низкие уровни тревоги и депрессии, хотя для подтверждения этого необходимы дополнительные исследования.

Снижение ФК средней височной извилины с предклиньем, также являющейся одной из ключевых областей РСП, с проекционными связями с соматосенсорной, когнитивной и зрительной корой, доказывают его вовлечение в процесс самосознания. Это согласуется с избирательным гипометаболизмом в

предклинье, который наблюдается при состояниях сниженного или утраченного сознания, таких как сон, медикаментозная кома или вегетативное состояние (Lu J., 2006). Во время бодрствования метаболизм глюкозы в предклинье находится на самом высоком уровне. А вовремя медленноволнового и быстрого сна предклинье является одной из наиболее деактивированных областей мозга. Кроме того, у пациентов с инсомнией некоторые исследователи отмечали снижение показателей спонтанной региональной активности мозга в предклинье (Zhou F., 2016). Эти результаты показывают, что измененные функции предклинья могут влиять на качество сна, и наше исследование свидетельствует о нарушении общей функции предклинья.

Следует также обратить внимание на усиление функциональной коннективности, которое имело место между нижней теменной долькой и средней затылочной извилиной. У больных с инсомнией было обнаружено снижение на 33% среднего уровня гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в области затылочных долей в сравнении со здоровыми добровольцами по данным одного из исследований с применением одновоксельной протонной МР-спектроскопии (Plante D.T., 2012). Известно, что гамма-аминомасляная кислота – тормозной нейромедиатор, который играет важную роль в том числе в регуляции сна. Снижение ГАМК (в затылочной коре) предполагает, что повышенная активность некоторых нейронов там же может привести к гипервозбуждению при бессоннице. Увеличение степени выраженности функциональных связей между правым предклинием и правой нижней затылочной извилиной при бессоннице может быть отражением данного процесса, выявленного с помощью фМРТп.

Рассматривая структурную коннективность, которая была оценена с помощью ДТВ, мы выявили, что инсомния у исследуемых лиц связана со снижением показателей, характеризующих структурные связи в рабочей сети, включающей в себя лобные доли, подкорковые структуры в левом полушарии, а также островковую дольку. Полученные данные могут свидетельствовать либо о том, что бессонница может привести к снижению структурной коннективности, либо – наоборот – о том, что лица с изначально сниженными показателями,

характеризующими структурную коннективность в этих отделах головного мозга, имеют повышенный риск развития бессонницы.

Дисфункция лобно-подкорковой сети была выявлена при некоторых неврологических и психических расстройствах (Tekin, 2002), и эти данные согласуются с исследованиями целостности организации белого вещества, в которых было показано снижение коэффициента фракционной анизотропии в передней части внутренней капсулы у лиц с бессонницей по сравнению с контрольной группой, что в свою очередь указывает на нарушение лобно-подкорковой связи (Li et al., 2016; Spiegelhalder et al., 2014). Результаты, полученные нами, также согласуются с исследованием с ДТВ, в котором ученые обнаружили снижение лобно-подкорковых связей при бессоннице (Wu et al., 2018). Однако, в этом исследовании сообщалось о других сетях со снижением структурной коннективности и об одной сети с усилением коннективности. Тем не менее, причины расхождения результатов могут крыться в применяемых методиках реконструкции (учеными была использована детерминистическая трактография и иные настройки метода статистического анализа (network-based statistics)).

Кроме вышеуказанных, сниженными оказались структурные связи между лобными областями и структурами, входящими в состав лимбической системы, такими как миндалевидное тело, гиппокамп и таламус. В некоторых исследованиях также сообщалось об изолированных изменениях в этих областях головного мозга (Huang et. al., 2012; Koo et. al.. 2017). Наряду с гипоконнективностью островка, снижение связности этих областей мозга может способствовать развитию когнитивных и эмоциональных дисфункций, с которыми сталкиваются пациенты с хронической инсомнией.

Интересным является тот факт, что еще наиболее выражено было снижение коннективности лобных областей (в том числе орбитофронтальной и медиальной лобной коры) с такими подкорковыми структурами как скорлупа, хвостатое ядро и бледный шар. Одно из исследований, проведенном в 2019 году Jansen et. al. с анализом тканеспецифических генов показало наличие ассоциации некоторых с

риском развития бессонницы. Еще в одном исследовании сообщалось, что у его участников с хронической бессонницей структурные изменения скорлупы были связаны с более выраженным возбуждением (Koo et al., 2017). И это соответствует данным фМРТ в покое, полученным нами, а также данным других исследований. Так, Stoffers и его коллеги с помощью стимульной фМРТ обнаружили снижение активации в проекции головки левого хвостатого ядра у людей с бессонницей во время выполнения задачи и предположили, что функциональные изменения в хвостатом ядре связаны с бессонницей (Stoffers et. al., 2013). Это предположение подтверждается исследованием фМРТ в состоянии покоя, проведенным Хуангом и его коллегами с применением анализа на основе выбора зон интереса. Они выявили снижение функциональных связей между левой миндалиной и хвостатым ядром билатерально, а также между правой миндалиной и бледным шаром слева (Huang et. al., 2012).

Метаанализ нейровизуализационных исследований посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) показал, что люди с ПТСР отличаются от лиц, подвергшихся травме, но без посттравматического стресса, главным образом, измененной функциональной активностью в базальных ядрах (Stark et. al., 2015). Вероятно, дисфункция этих структур проявляется, когда реакция на стресс превращается в клинический синдром, такой как посттравматическое стрессовое расстройство. Наши результаты наглядно демонстрируют, что снижение связи базальных ганглиев с лобными областями является важным компонентом патофизиологии бессонницы и, возможно, риска развития других психических расстройств.

Данные ДТВ, как и фМРТп дополняют существующие знания о механизмах формирования патогенетических паттернов хронической бессонницы, представляя коннектом всего головного мозга. Полученные данные демонстрируют изменения как структурного коннектома, который формирует анатомический «костяк» функционального коннектома и, соответственно, связи в областях, отвечающих за инteroцепцию, обработку эмоций и реакцию на стресс.

Остается неясным вопрос, касающийся отсутствия статистически значимых изменений объемных показателей структур головного мозга по данным МР-морфометрии у данной группы исследуемых в сравнении с группой здоровых добровольцев. Ряд зарубежных исследователей установили наличие таких изменений у лиц с нарушениями засыпания и поддержания сна (Mengi Li et. al., 2018), а именно – уменьшенный объем серого вещества преимущественно в правой средней поясной коре – и связали это с самооценкой тревоги и депрессии или с трудностями управления эмоциями из-за бессонницы. Группа других исследователей (Eun Yen Joo et. al., 2015) выявили статистически значимое снижение объема гиппокампов у пациенток с бессонницей. Следует отметить тот факт, что в большинстве подобных исследований средний возраст в выборках составлял 55 лет. В нашем исследовании средний возраст пациентов с бессонницей составил 36 лет. Это может говорить о том, что первичным звеном в механизме развития нарушений засыпания и поддержания сна являются изменения функции определенных отделов головного мозга, а структурные нарушения являются вторичными по отношению к ним. Таким образом, изучение роли прежде всего функциональных нарушений в регуляции эмоций и сна может предоставить дополнительную информацию о механизмах, лежащих в основе хронической бессонницы.

Химические и нехимические зависимости.

Результаты комплексного исследования пациентов с химической и нехимической аддикциями вносят определенный вклад в понимание общности и различий механизмов формирования аддиктивных состояний в контексте интегративной организации головного мозга. Долгое время нейровизуализационные функциональные исследования ограничивались использованием различных вариаций стимульной фМРТ, что безусловно позволяло выявить определенные участки активации в ответ на предъявление стимулов. По данным многих авторов эти участки активаций отражали большинство связей гиппокампа, функционирующих в составе лимбической системы (Андреева Н.Г., 1985; Хейнс Д., 2008).

Однако картина изменений, выявляемых с помощью фМРТ в покое, представляется значительно шире и может указывать на непроизвольную активацию зон, ответственных за память, сенсорные и аналитические функции.

При анализе изменений в рабочих сетях головного мозга у пациентов с химическими и не химическими аддикциями обращает на себя внимание отсутствие статистически значимого снижения коннективности в рабочих сетях у пациентов с не химическими аддикциями. У них имело место лишь повышение функциональной коннективности между компонентами рабочей сети внимания. В то время как у пациентов с химическими аддикциями изменения затронули рабочую сеть покоя мозжечковую рабочую сеть, лимбическую и сенсомоторную рабочие сети. Общее снижение функциональной коннективности между всеми отделами мозга может свидетельствовать о наличии дегенеративных процессов, протекающих вследствие длительного воздействия ПАВ. Однако, при этом, в рабочей сети покоя и сенсомоторной сети некоторые структуры характеризовались усилением локальной коннективности, что соответствует современным представлениям об интегративной модели взаимодействия различных отделов головного мозга при различных патологических состояниях.

Если рассматривать изменения в рабочих сетях более подробно, то можно сделать выводы об особенностях формирования как химической, так и нехимической зависимостей. У лиц с химическими аддикциями было выявлено статистически значимое снижение активности в областях мозга, которые отвечают за исполнительные функции: медиальная префронтальная, субкаллёзная, поясная кора, миндалевидные тела и часть предклинья, что согласуется с данными из доступной литературы [153, 224, 231, 290]. Это может говорить о развитии тревоги у пациентов с химической зависимостью. Поскольку медиальная префронтальная кора является основным узлом, с помощью которого осуществляются почти все функции высшей нервной деятельности человека, и участвует в принятии решений, включая мониторинг конфликтов, процесс обучения, обнаружения ошибок, оценку риска, а – самое главное в этом ключе – вознаграждения, её вовлечение в патофизиологический механизм у данных

пациентов представляется закономерным. Помимо перечисленных функций, медиальная префронтальная кора играет главную роль в функционировании памяти. Её различные представительства, такие как центральная медиальная префронтальная кора, имеют реципрокные связи с миндалевидной корой и односторонние с дорзальными и центральными частями полосатого тела. Также она сообщается с гипоталамусом, который, как известно, отвечает за формирование чувства голода и жажды и с околоводопроводным серым веществом, которое известно участием в формировании агрессивного и защитного поведении, а также, опосредованно и, следовательно, в адаптивных реакциях на положительные и стрессовые события. По данным ряда авторов, (Rui Zhang, 2019; G. Darnai, 2018; V. Costumero, 2021) субкаллозальная кора, совместно с медиальной префронтальной корой участвует в подавлении функции миндалевидных тел в ответ на сигналы страха. Следует отметить, что миндалевидное тело — это часть лимбической системы, отвечающая за обработку информации в памяти, принятие решений и формировании эмоциональных реакций.

Передняя поясная кора получает информацию о вознаграждении из медиальных отделов орбитофронтальной коры, а о наказании - из латеральных. Эти области орбитофронтальной коры предоставляют информацию о ценности вознаграждения и формирует паттерны поведения, приводящие к получению вознаграждения, при этом избегая наказания. Типичный паттерн поведения для лиц с любой аддикцией. Кора передних отделов поясной извилины участвует в связывании информации о вознаграждении и наказании с эмоциями, тем самым побуждая действия. Снижение активности этой области коры согласуется с данными многих авторов (Ю. Быков, 2001). Задняя часть поясной извилины обеспечивает передачу визуально-пространственной информации в гиппокамп, где она комбинируется с информацией об объектах и вознаграждении для формирования эпизодических воспоминаний. Таким образом, поясная кора участвует в формировании памяти. Парагиппокампальные извилины и гиппокамп, являясь частью лимбической системы, также участвуют в работе памяти. Поэтому снижение функциональной коннективности вышеуказанных структур головного

мозга коррелирует с ухудшением памяти и внимания, которые были одним из признаков нарушения когнитивных функций у наркозависимых, что может быть следствием нейродегенеративного процесса.

С другой стороны, имело место повышение функциональной коннективности, в некоторых компонентах тех же рабочих сетей, где зафиксировано основное снижение коннективности. Ряд авторов рассматривают это с точки зрения регенеративных процессов, протекающих на фоне успешного воздержания от приема ПАВ, однако, более вероятно, речь здесь может идти лишь о компенсаторном механизме, направленном на восстановление функции. Ведь клинические проявления в виде субъективно ощущаемых когнитивных расстройств не зависели от длительности ремиссии, что косвенно свидетельствует о стойкости нарушений высших мозговых функций у потребителей ПАВ.

Наличие участков усиления коннективности между височными извилинами наряду со снижением активности в проекции предклинья, сохраняющихся как минимум в течение 6 месяцев после начала лечения, подтверждает участие в формировании химической зависимости ярких воспоминаний о пережитом опыте. С этим также могут быть связаны расстройства сна, которые проявляются преимущественно бессонницей. Они наблюдались более чем у половины наркозависимых лиц. Бессонница была изолированным симптомом, изредка сопровождалась кошмарными сновидениями. Следует отметить, что это один из симптомов, указывающих на нестабильность в работе ЦНС, поскольку доказана ее взаимосвязь с когнитивными нарушениями: при сравнении частоты встречаемости бессонницы в зависимости от формы наркомании оказалось, что у потребителей героина этот симптом наблюдался значительно реже (48,7%), чем у потребителей других ПАВ – каннабиноидов, кокаина и психостимуляторов (70,6%) (И.С. Преображенская, 2013). Это доказывает, что «легкие» ПАВ непосредственно воздействуют на структуры головного мозга, ответственные за регуляцию циклов сна и бодрствования, вызывая в них стойкую, но возможно исправимую, дисфункцию.

В то же время, в группе пациентов с поведенческим и игровым расстройством рабочая сеть покоя головного мозга не показала статистически значимых изменений. Это расходится с данными исследований других авторов, однако с учетом многообразия факторов (компьютерных и интернет игр), вызывающих данное аддиктивное поведение, может быть связано с несовпадением исследуемых выборок по данным конкретным факторам. Кроме этого, большинство исследований выполнено с применением стимульной фМРТ и использованием различных парадигм. Тем не менее, были выявлены участки повышенной активации в проекции областей мозга, имеющих ключевое значение в функционировании системы воспоминаний о пережитом опыте (латеральная затылочная кора, височная кора), которые входят в рабочую сеть внимания и, в совокупности с другими рабочими сетями, осуществляют балансировку исполнительных функций. Это совпадает с результатами работы J. Lee (2020), который установил, что лица с интернет-аддиктивным поведением страдают именно исполнительные функции. Нарушение исполнительных функций подразумевает аномалии рабочей памяти, замедление психомоторной скорости, снижение вербальной беглости, нарушение формирования понятий и абстрактного мышления, переключаемости внимания и торможения доминирующих реакций (фокусирование внимания на релевантной информации и процессах, а также торможение восприятия нерелевантной информации). Сюда же относится способность правильной организации хода событий (составление протокола проведения комплексного действия, требующего быстрой смены компонентов), составление плана действий, контроль (текущая проверка и актуализация содержания в рабочей памяти для определения очередного шага последовательности действий) и «кодировка» (представлений в рабочей памяти по месту и времени их появления). Несмотря на то, что по данным психоневрологического тестирования у лиц в группе с игровой зависимостью, не было выявлено нарушения исполнительных функций, функциональные изменения в соответствующих структурах головного мозга могут выступать в качестве предикторов развития, выраженного аддиктивного поведения или быть маркерами

предрасположенности к формированию химической зависимости. Принимая во внимание изменения рабочей сети покоя и лимбической рабочей сети, с учетом данных клинико-неврологического тестирования, нарушение исполнительных функций у пациентов с химическими аддикциями следует рассматривать как имеющий место факт.

Это подтверждается при анализе структурных изменений, выявляемых по данным МР-морфометрии и диффузионно-тензорной визуализации.

Сравнительный статистический анализ полученных результатов МР-морфометрии между группами потребителей ПАВ и практически здоровых людей, в первую очередь, указал на снижение общего объема вещества головного мозга у наркозависимых, что является признаком атрофических изменений вещества головного мозга.

Сравнение морфометрических показателей наркозависимых и практически здоровых лиц продемонстрировало статистически значимое уменьшение объема серого вещества в полюсе правой височной доли и правой энторинальной коре. В левом полушарии была значительно снижена толщина коры в прецентральной извилине. То есть, характер выявленных изменений подтверждает наличие у наркозависимых лиц морфологического субстрата развития когнитивных нарушений. А изменения в прецентральной извилине вероятно соответствуют тенденции к гибели нейронов двигательной коры у потребителей ПАВ.

Снижение толщины коры головного мозга, как отдельного вероятного маркера нейродегенеративных процессов, в целом у наркопотребителей оказались более выраженным, чем у лиц с поведенческими расстройствами. Определенные зоны со сниженной толщиной коры свидетельствуют, как и по данным фМРТп, о вовлечении в патологический процесс структур памяти и внимания у этих пациентов. У наркозависимых от стимуляторов и каннабиноидов изменения были схожими, особенно в правом полушарии головного мозга, в котором с достоверной разницей были выявлены истончение энторинальной коры и височных извилин.

При оценке изменения объема белого вещества у потребителей ПАВ было выявлено значительное его уменьшение в энторинальной, парагиппокампальной областях и полюсах височных долей с обеих сторон, а также в островковой области правой гемисфера. Это коррелирует со снижением объема серого вещества в соответствующих отделах коры головного мозга. Кроме того, в правом полушарии у этой группы пациентов снижение объема белого вещества наблюдалось в области островка и в латеральной орбитофронтальной зоне. Именно эти структуры головного мозга отвечают за память и аналитические функции, а данные изменения можно расценивать как морфологическую основу к развитию расстройств в когнитивной сфере, которая страдают у обследованной группы наркозависимых лиц.

Следует также отметить, что при попытке оценки влияния длительности ремиссии на толщину коры головного мозга, были получены противоречивые данные, подтверждающие ряд спорных теорий о нейрогенезе. Объемные показатели большинства структур и отделов головного мозга на фоне длительного воздержания от употребления ПАВ статистически достоверно увеличивалась. То есть, речь может идти о варианте восстановления объема серого вещества, за счет всех компонентов, включая нейроглию, о чем также говорится в работах некоторых авторов (T.C. Durazzo, 2015). Но принимая во внимание короткий срок ремиссии у исследуемой группы лиц (в среднем 6-12 месяцев) и употребление ими алкоголя, который, как известно вызывает выраженную атрофию мозга, определяемую даже при визуальной оценке данных традиционной магнитно-резонансной томографии, также возможно быстрое восстановление объема серого вещества именно за счет увеличения содержания внеклеточной жидкости.

При анализе объемных показателей подкорковых структур головного мозга лиц с игровой аддикцией получены данные, совпадающие с результатами некоторых исследований, например D.Gong (2015), свидетельствующие о двухстороннем увеличении таких подкорковых структур, как таламус, гиппокамп, прилежащее ядро, склерупа, и миндалевидное тело. С точки зрения интеграции

между друг другом и с другими отделами головного мозга, про указанные структуры известно следующее.

Таламус характеризуется обширными связями со многими отделами коры, являясь своего рода соединительным узлом. Он играет важную роль в системе награды и процессе «действие-результат» а также контролирует сенсорную стимуляцию, включая зрительные и слуховые системы, передняя таламическая лучистость соединяет дорсомедиальное и переднее таламические ядра с префронтальной корой.

Прилежащее ядро играет определенную роль в процессах мотивации, вознаграждения и обучения с подкреплением. В меньшей степени прилежащее ядро участвует в обработке страха и импульсивности. Прилежащее ядро входит в состав кортико-базо-таламо-кортикальной петли и вносит существенный вклад в развитие аддиктивного поведения при поведенческих зависимостях, что согласуется с данными литературы.

Одна из основных функций скорлупы заключается в регуляции движения на различных этапах, включая планирование и выполнение действий и их последовательности, а также реализации различных типов обучения. В то время как миндалевидное тело является частью лимбической системы и играет важную роль в обработке памяти, принятии решений и эмоциональных реакциях.

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. Вместе с этим результаты в группе с игровой зависимостью, соответствующим данным других исследований (D. Gong, 2015), показали, что такие структуры головного мозга как таламус, гиппокамп, прилежащее ядро, скорлупа, и миндалевидное тело связаны с рабочими сетями внимания и сенсомоторными сетями. Известно, что видеоигры развиваются внимание и сенсомоторные функции, соответственно увеличение

объема серого вещества головного мозга можно объяснить пластичностью обсуждаемых зон и функциональных связей, участвующих в поддержании внимания и в сенсомоторных функциях. Это подтверждается и данными фМРТп.

Благодаря высокой чувствительности метода данные диффузионной тензорной визуализации при химических зависимостях отражают негативный характер воздействия ПАВ на интегративные связи в белом веществе головного мозга. В первую очередь у наркозависимых отмечалось разобщение нижних и средних отделов орбитофронтальной коры. Поражение этой зоны соответствует изменениям по данным функциональной МРТ, которая также продемонстрировала разобщение этих структур у наркозависимых, и МР-морфометрии, которая отразила снижение объема данных зон головного мозга. Диффузионная тензорная визуализация позволила выявить структурную коннективность конкретных отделов коры головного мозга, задействованных в патогенезе зависимости от ПАВ. Коннективность коры и подкорковых структур у наркозависимых была значительно нарушена (снижена), за исключением связей хвостатого ядра, таламуса и предклинья слева. Это не совпадает с функциональными данными, согласно которым было выявлено снижение активности предклинья. Примечательным является факт сохранения структурных связей миндалевидного тела с гиппокампом (билиateralно) у лиц с химической зависимостью, формируя таким образом, своего рода патологическое хранилище эмоциональной памяти и тревоги у них. Отчасти это может объяснять коморбидность алкоголизма с тревожными и депрессивными расстройствами, когда алкоголь используется больным в качестве анксиолитика, а зависимость формируется вторично.

Частичная сохранность связности подкорковых структур с орбитофронтальной корой и предклинем также коррелирует с данными функциональной МРТ.

Существует множество данных литературы о главенствующей роли поясной извилины – части лимбической системы – в патогенезе зависимости. При недостаточности контролирующей функции поясной извилины развивается патологическое возбуждение подкорковых структур, обуславливающее зависимое

поведение. Вовлеченность трактов головного мозга (кортикоталамического пучка), совпадает с гипотезой о снижении контролирующего влияния коры над структурами, контролирующими эмоции (эмоциогенные структуры).

Таким образом, снижение показателей коннективности свидетельствует о дегенерации рабочих сетей покоя у наркозависимых, обусловленное прямым токсическим влиянием воздействия ПАВ или по механизмам нейропластичности. Возвращаясь к описанным выше нейрофункциональным изменениям в виде разобщения корковых и подкорковых структур, имеется возможность объяснить снижение коэффициента анизотропии при химической зависимости на структурном уровне.

Отсутствие статистически значимых изменений у лиц с игровой зависимостью по данным диффузионно-тензорной визуализации вероятно является закономерным, с учетом увеличения объема структур головного мозга по данным МР-морфометрии и усиления коннективности по данным фМРТп и свидетельствует о сохранности проводящих путей головного мозга, подтверждая присутствие изменений исключительно на функциональном уровне.

Результаты исследования пациентов с аддикциями наглядно продемонстрировали активацию большинства областей головного мозга, не только богатых опиатными и дофаминовыми рецепторами и функционирующих в системе памяти, подкреплений и эмоций (Окс С., 1969; Лурия А.Р., 2002; Шабанов П.Д. и соавт., 2002; Бобылова М.Ю. и соавт., 2008; Доброхотова Т.А., 2013). Различия в нарушениях коннективности, которые имели место при индивидуальном анализе, могли быть обусловлены индивидуальным эмоциональным фоном. Статистически значимых корреляционных связей с полом, длительностью наркотизации и продолжительностью ремиссии выявлено не было.

Вовлечение гиппокампа в патологический процесс у наркозависимых, вероятно, является результатом непроизвольных ассоциативных воспоминаний. Поле по Бродману 19, в совокупности с полями 17 и 18 формирует экстрастриарную кору, которая является зрительной ассоциативной зоной. Она ответственна за узнавание формы, особенностей предметов, за функцию

внимания, а также участвует в мультимодальной интеграции. Поле по Бродману 7 (отдел анализатора, участвующего в узнавании предметов на ощупь) берёт информацию из соматосенсорной коры и из зрительной коры затылочных долей, и при этом является ассоциативным центром стереогнозии (Гайворонский И.В. и соавт., 2013). Таким образом, в поле по Бродману 7 располагаются несколько анализаторов, которые интегративна участвуют в распознавании различных сигналов и осуществлении сложных функций, формирующих ощущения.

Обнаружение характерных для пациентов с химической аддикцией структур головного мозга отражают один из этапов экспериментального изучения специфических для аддиктивного поведения нейрофункциональных изменений. Эти изменения могут быть как следствием бессознательной условно-рефлекторной деятельности мозга, так и вполне осознанного изменения эмоционального фона наркотребителя в системах головного мозга, ответственных за адаптивное обучение, вознаграждение, исполнительный контроль и воспоминания о пережитом опыте, который направлен на сдерживание возникающих желаний употребить ПАВ.

То есть, по сути, определены зоны головного мозга, располагающиеся в системах «памяти» (гиппокамп), «когнитивного контроля» (медиальная префронтальная кора), «мотиваций и эмоций» (лобная кора), «зрительной интеграции» (затылочная кора), которые характеризовались какими-либо изменениями у пациентов с химической аддикцией. Эти зоны совпадали с местами локализации ГАМК-ergicических рецепторов (Хейнс Д., 2008), которые в свою очередь, вероятно, играют главную роль, наряду с дофаминергической системой, в развитии зависимости от ПАВ. Например, снижение функциональной активности ГАМК-ergicической системы может влиять на процессы нейромодуляции и других систем (в частности, дофаминовой), что уже непосредственно связано с процессом формирования зависимости от химических веществ.

Таким образом, выявленные структурные и функциональными изменения головного мозга при химической зависимости, полученные разными методиками

магнитно-резонансной томографии, не только согласуются между собой, но и подтверждают вовлечение в формирование зависимого поведения системы награды, адаптивного обучения и воспоминаний об опыте взаимодействия с факторами зависимости (в данном случае – ПАВ или компьютерные игры). Разобщение и дезрегуляция этих систем является прямым следствием длительного воздействия психоактивных веществ. До конца неясным остается вклад структурного дефицита в проекции верхних лобных извилин, ответственных за исполнительные функции и ингибиторный контроль. Можно предположить две основные гипотезы. В первом случае поражение этих областей коры происходит наиболее быстро. В таком случае изменения были выявлены на стадии декомпенсации, а именно гипотрофии этих корковых зон. Во втором случае, выявленные структурные изменения являются индивидуальной особенностью, и могут расцениваться как фактор риска развития зависимости.

Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма

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 вовлекается практически вся кора головного мозга. В одной из своих работ Braak et al. в 2003 г. подробно описал этапы прогрессирования болезни Паркинсона, изученные на секционном материале, сформировав патоморфологическую концепцию болезни Паркинсона.

На сегодняшний день, такой программный метод, как FreeSurfer, предназначенный для постпроцессинговой обработки, является наиболее надежным инструментом в этой группе. С его помощью можно *in vivo* оценивать структурные элементы серого и белого вещества головного мозга у людей с церебральной патологией. Наблюдение за пациентами особо актуально для выявления и оценки прогрессирования нейродегенеративных изменений головного мозга. К ним относятся болезнь Паркинсона и Альцгеймера. Однако

особое внимание стоит уделить тому, что достоверность показателей приравнивается к патоморфологическим исследованиям, при которых применяется световая микроскопия.

Результаты МР-морфометрии у пациентов с болезнью Паркинсона, осложненной деменцией, показали значительное «повреждение» различных участков коры головного мозга. Причем данные изменения были обнаружены в обоих полушариях головного мозга и были более выражены в структурах лобных и височных долей. Это корреспондирует с клинической картиной данного заболевания, при котором когнитивная дисфункция начинается с нарушения регуляторных функций. Это отражается в снижении показателей по шкале лобной дисфункции с учетом относительной стабильности или небольшого снижения по шкале MMSE.

Среди выявленных участков атрофии, одним из основных является перешеек поясной извилины, участвующий в обучающем процессе. По данным нашего исследования отмечается его поражение с двух сторон. Это означает, что ему отведена весомая роль в развитии когнитивных нарушений у людей с болезнью Паркинсона. Кроме этого, необходимо подчеркнуть, что также имеет место поражение и дорзального отдела поясной извилины. Это говорит о том, что при БП с синдромом деменции протекающие дегенеративные процессы вовлекают поясную извилину субтотально, приводя к нарушению ее функционирования и, как следствие, нарушении процессов формирования памяти и внимания.

Дегенеративные изменения коры обнаружены и в разных отделах лобных долей. Стоит выделить повреждение орбитальной зоны, поражение верхней, средней и нижней лобных извилин. Они отвечают, как за создание последовательной цепочки и этапности когнитивных актов, так и за формирование сложных двигательных действий. Из-за дегенеративных изменений в области ростральных отделов фронтального среднего отдела лобных долей, состоящего из комплекса лобных борозд и извилин, происходит развитие лобной дисфункции, которая проявляется, как нарушением регуляторных функций, так и

развитием нарушений ходьбы высшего уровня. Кроме этого, данные изменения проявляются в снижении суммы баллов по шкале FAB.

Повреждение триангулярной зоны (45-е поле по Бродману) представляется чрезвычайно значительным, поскольку она непосредственно связана с речевым двигательным центром Брока (44-е поле по Бродману), отвечает за осуществление семантических заданий, примером которых является составление ассоциативных рядов и отделение абстракции от реальности. Стоит сказать, что клинически это выражается в речевом замедлении (брадилалия). Кроме того, эти элементы могут оказывать влияние на общее замедленное протекание психических процессов (брадифрения). Также может замедляться мышление и скорость выполнения поставленных задач.

В процессе исследования было выделено повреждение структурных элементов, участвующих в формировании функциональности памяти. Среди них: участок энторинальной коры, лингвальный и парагиппокампальный отделы средней затылочно-височной извилины. Энторинальная кора – это структура, которая формирует гиппокамп и является проводником информации, полученной для дальнейшей обработки, в область гиппокампа. На наш взгляд, происходящий в этой части процесс дегенерации, приводит к снижению скорости и величины входящих данных, в конечном итоге развивая амнестический синдром. Однако стоит учитывать, что полученные результаты согласуются уже с имеющимся синдромом деменции при БП, поэтому вероятно они специфичны, поскольку они так и не были выявлены нами при обследовании пациентов с БП у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями Segura B. et. al. (2014). Тем не менее, по результатам данного исследования получены сведения о дегенеративных повреждениях в височно-теменной зоне. Это говорит о частичном согласовании с нашими результатами – вовлеченности лингвальной и парагиппокампальной зон средней височно-затылочной извилины, в функции которой входит обеспечение осмыслиния и освоения, услышанного и сказанного, а также обеспечение возможности восприятия команд, инструктажей. Это указывает на начало более ранней нейродегенерации в этих участках, в отличие от энторинальной коры.

Проведенный графический регрессионный анализ позволил выявить статистически значимую связь между дегенерацией лобных и височных структурных элементов (в лингвальной и парагиппокампальной зонах) и показателями по шкале лобной дисфункции. Это подтверждается сравнительным и корреляционным анализом. Графическое представление наглядно демонстрирует наличие морфологических звеньев патогенеза появления синдрома деменции у пациентов с болезнью Паркинсона.

Целесообразно прогнозировать развивающуюся деменцию при ПБ с помощью определения толщины коры лингвального отдела средней затылочно-височной извилины, где во время исследований нами были выявлены явные различия толщины, достоверно положительно коррелирующие связи со шкалой FAB в обоих полушариях головного мозга. Динамическое наблюдение с оценкой изменений толщины коры в проекции этого отдела средней затылочно-височной извилины, даст возможность прогнозировать величину риска проявления когнитивных изменений и тем самым сформировать группы риска для последующего назначения пациентам соответствующего терапевтического лечения.

Левая средняя затылочно-височная извилина, особенно ее парагиппокампальная часть, имеет максимальную прогностическую значимость. Риск появления деменции при заболевании Паркинсона увеличивается в 43,5 раза при показателях толщины коркового слоя, менее 3,115 мм. При деменции среди 90% пациентов, принимавших участие в обследовании, толщина коры была ниже указанных значений. Это говорит о высокой вероятности развития у них осложнений.

При анализе показателей ДТВ нами были выявлены тракты, которые поражаются при БП, осложненной деменцией. К ним относятся: крючковидный и нижний продольный пучки, большие и малые щипцы, угловая извилина поясного пучка и сам поясной пучок, теменная часть верхнего продольного пучка.

Болезнь Паркинсона – это нейродегенеративное заболевание, при котором в первую очередь поражается серое вещество. Учитывая это, можно предположить

наличие вторичной природы поражения проводящих путей головного мозга и соответственно выделить топографически тракты с измененными характеристиками, которые совпадают с локализацией структурных элементов серого вещества с дегенеративными изменениями.

Затылочная и височная доли головного мозга, чья кора участвует в формировании деменции у больных данной группы, соединяются нижним продольным пучком. Ключевая функция данного проводника заключается в информационном обменном процессе между височно-затылочными структурными элементами, участвующими в обеспечении нормального функционирования кратковременной памяти. Одним из самых важных компонентов является зрительно-пространственное ориентирование. На развернутой стадии оно нарушается у большинства пациентов с БП. Нарушению воспроизведения текста копирования пересекающихся пятиугольников, входящего в состав MMSE, была посвящена статья (Garsia-Diazet. al., 2014), где были продемонстрированы дегенеративные изменения в височной, теменной и затылочной зонах при таких нарушениях с двух сторон. Это в полной мере соотносится с данными проведенного нами исследования.

Принимая во внимание полученные данные МР-морфометрии и МР-трактометрии, можно выдвинуть две гипотезы развития зрительно-пространственных нарушений:

1. Нарушение зрительно-пространственного ориентирования является следствием первичной дегенерации серого вещества височных и затылочных долей головного мозга.

2. Вторичная дегенерация нижнего продольного пучка, вследствие атрофии соответствующих зон височной и затылочной долей полушарий головного мозга, также является причиной появления зрительно-пространственных нарушений.

Анализируя дегенеративный процесс вещества головного мозга на третьей и четвертой стадиях болезни Паркинсона, было выявлено следующее: в начальной стадии процесс затрагивает кору головного мозга, а уже потом развивается значительная дегенерация белого вещества. Исходя из этого, правильнее

предполагать, что на появление зрительно-пространственных нарушений сначала влияет атрофия коры височно-затылочной области головного мозга, а позже этот процесс усугубляется вторичной дегенерацией волокон нижнего продольного пучка.

Составным элементом лимбической системы выступает крючковидный пучок, выполняющий функцию канала передачи информации между лобно-височными структурными элементами, например, миндалиной и гиппокампом или орбитофронтальной корой. Значение крючковидного пучка в данном ключе достаточно велико, если учесть, что основная роль отводится гиппокампу в процессах непосредственного приема и дальнейшей передачи кратковременной информации, а миндалины – в выраженности и проявлении эмоционально-волевых реакций. Его значимость очевидна и при рассмотрении элементов клинической симптоматики, к которым относятся: бедность эмоциональной окраски, побуждений, снижение активности, резкое снижение эмоциональных реакций, замкнутость, склонность к депрессивному, ипохондрическому реагированию. Данную клиническую симптоматику подтверждают полученные результаты об атрофическом процессе в угловой извилине поясного пучка и в нем самом, играющие ключевую роль в передаче когнитивных данных. Кроме того, они являются своего рода активаторами процесса развития психических функций. Особо стоит отметить повреждение теменной части верхнего продольного пучка, участвующего в информационном транслировании, передавая данные из участков кратковременной памяти в области долговременной памяти, формирующего устойчивое запоминание событий, образов, а также различных программ действий и реакций.

Таким образом, в ходе работы выделены сочетания поражения структур белого вещества с регуляторными функциями, которые отвечают за обеспечение когнитивных и эмоционально-волевых актов.

Анализ волюметрических показателей подкорковых структур головного мозга у пациентов с сосудистым паркинсонизмом показал достоверное снижение

объема левых частей таламуса, хвостатого ядра, бледного шара и прилежащего ядра, а также правой оболочки и бледного шара.

Необходимо подчеркнуть отсутствие четкой латерализации клинической симптоматики при сосудистом паркинсонизме, при том, что МР-морфометрические показатели – напротив – демонстрируют четкую латерализацию в сторону атрофии структур доминантного полушария, особенно тех, которые отвечают за формирование когнитивных функций – таламус и прилежащее ядро, отвечающее за психоэмоциональную сферу (Parnaudeau S., Bolkan S.S., Kellendonk C., 2018; Wolff M., Vann S.D., 2019). То есть, можно выдвинуть предположение о том, что нарушение когнитивных функций при сосудистом паркинсонизме носит смешанный корково-подкорковый характер.

Наряду с этими нарушениями сосудистый паркинсонизм вызывает снижение толщины коры некоторых зон лобных долей обоих полушарий головного мозга. В ходе проведения МР-морфометрического анализа была зафиксирована атрофия левой оперкулярной области, правой верхней лобной извилины, а также орбитальной части правой нижней лобной извилины.

Среди вышеназванных структур нижняя лобная извилина играет особую роль, принимая участие в формировании и поддержке выполнения значительного числа различных функций, относящихся к высшей нервной деятельности. Эта структура контролирует и обеспечивает корректное осуществление речевой функции, так как включает в себя зону Брока, нарушение работы которой может провоцировать формирование моторной афазии (Greenlee J.D. et. al., 2004; Hartwigsen G., Price C.J., Baumgaertner A., et al., 2010; Wilson S.M., Dronkers N.F., Ogar J.M., et al., 2010; Andin J., Fransson P., Rönnberg J., Rudner M., 2015).

Нижняя лобная извилина обладает множеством функций, главной из которых является наблюдение и подражание. Эта функция осуществляется при помощи зеркальных нейронов, расположенных в области нижних лобных извилин, которые принимают активное участие в процессе наблюдения за действиями других людей и подражания им. В ходе этого процесса дорсальный отдел

оперкулярной части нижних лобных извилин активизируется, в то время как центральный отдел оперкулярной части остается пассивным. (Molnar-Szakacs I., Iacoboni M., Koski L., Mazziotta J.C. 2004). Сбой в этих процессах может стать причиной отсутствия способности повторения заданной последовательности движений, которая выступает одной из составляющей «Батареи лобной дисфункции», что часто наблюдается у пациентов, страдающих сосудистым паркинсонизмом. Помимо этого, когнитивная дисфункция у данных пациентов носит характер деменции лобного типа.

Атрофия верхней лобной извилины может стать причиной нарушений функции рабочей памяти (Boisgueheneuc F.D. et al., 2006), осуществлении ингибиторного контроля (Hu S., Ide J.S., Zhang S., Li C.R., 2016), а также торможений в процессе получения удовольствия от юмора (Campbell D.W. et. al., 2015).

Следовательно, на основе этих данных легко подвести итог, заключающийся в признании ведущей роли верхней лобной извилины в осуществлении непосредственно когнитивных процессов, к которым можно причислить все вышеупомянутые функции этого отдела коры головного мозга. Как подтверждает наше исследование, именно ее атрофия в условиях сосудистого паркинсонизма является основной причиной развития синдрома деменции, который выявляется у подавляющего большинства пациентов с данной нозологической формой.

В ходе анализа толщины коры у пациентов с сосудистым паркинсонизмом было выявлено её уменьшение именно в структурах, обладающих локализацией в лобной зоне. К одной из таких структур относится средняя лобная извилина, у которой было выявлено и подтверждено уменьшение объема коры, как в каудальной, так и в ростральной частях, что подтверждает факт её значительного поражения нейродегенеративным процессом.

Также в ходе выполнения данной диссертационной работы была зафиксирована атрофия левой прямой извилины, что может являться свидетельством возникновения депрессивного синдрома у данной группы

пациентов, и это уже было подтверждено в некоторых научных источниках (Труфанов А.Г. и соавт., 2014).

Следует отметить, что еще одним морфологическим эквивалентом развития психоэмоциональных нарушений у пациентов с сосудистым паркинсонизмом является поражение поясной извилины и ее перешейка. Данная структура представляет собой один из самых значимых компонентов, входящих в лимбический круг Пейпера (Choi S-H. et. al., 2019) и, следовательно, она играет активную роль в осуществлении большинства психопатологических процессов при различных заболеваниях головного мозга (Тарумов Д.А. и соавт., 2019).

Часто наблюдаемое, статистически более значимое, по сравнению с группой контроля, уменьшение толщины коры было зафиксировано в проекции нижней, средней и верхней лобных извилин. Их повреждение также было отмечено у пациентов, страдающих сосудистым паркинсонизмом. Этот факт наглядно демонстрирует наличие одной и той же схожей причины появления сбоев в ходе патологических процессов, фиксируемых на выраженных стадиях заболеваний, которые сопутствуют синдрому паркинсонизма. Это подтверждается фактом наличия в составе клинической картины когнитивной дисфункции и нарушений ходьбы высшего уровня у пациентов, находящихся на 4 стадии болезни Паркинсона.

Помимо этого, следует подчеркнуть, что объем медиальной орбитофронтальной коры также претерпевает уменьшение. Известно, что сбои в её функционировании могут стать причиной появления расстройств когнитивного, эмоционального и поведенческого характера. Это происходит из-за того, что орбитофронтальная кора принимает участие в процессе принятия решений, осуществления контроля над эмоциями и ожидания поощрений (Cha J., 2014).

Нейродегенеративный процесс, наблюдающийся в ходе идиопатической болезни Паркинсона, имеет значительное отличие от того же процесса при сосудистом паркинсонизме. Он заключается в атрофии элементов, расположенных в теменной доле, а именно верхней теменной извилины и боковой теменно-затылочной борозды. Эти компоненты несут ответственность за осуществление

сложных видов гнозиса и обеспечение резервного объема рабочей памяти, а значит, они принимают участие в формировании когнитивных функций (Koenigs M. et. al., 2009).

Следовательно, дегенеративный процесс дополнительных элементов, несущих ответственность за познавательную деятельность, является причиной более частого и раннего возникновения и развития когнитивных нарушений.

По данным, полученным в ходе проведения исследования, болезнь Паркинсона сопровождается также атрофическими изменениями, протекающими в коре левого островка, правой надкраевой извилине и перешейке поясной извилины.

Инсулярная кора представляет собой одну из самых функционально развитых элементов, расположенных в головном мозге. Она имеет широкий спектр чувствительных функций, включающих восприятие холода и тепла (Craig, A., Chen, K., Bandy, D. et al., 2000; Olausson, H., 2005), интероцептивных ощущений, таких как чувство полноты желудка (Ladabaum U., et al., 2001) и наполненности мочевого пузыря. Причем, следует отметить не только возможность ощущения его наполнения, но и осуществление контроля над такой функцией желудка, как его моторика, а также моторика толстой кишки (Hamaguchi, T., 2004). Этот факт неоспоримо заслуживает должного внимания, особенно принимая в расчет факт широкого распространения таких симптомов, как пониженная моторика толстой кишки и склонность к запорам у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, что проявляется уже на ранних стадиях заболевания.

Помимо этого, данная часть серого вещества головного мозга ответственна за такую функцию, как регулирование артериального давления (Lamb, K., 2007). Эта функция является сверхважной в связи с тем, что пациенты, страдающие болезнью Паркинсона, склонны к артериальной гипотензии, которая развивается всё сильнее в процессе прогрессирования заболевания.

В ходе проведения исследований было установлено, что такой элемент, как островковая кора, совместно с надкраевой извилиной, которая продемонстри-

ровала достоверные различия в ходе анализа, участвует в процессе формирования чувства эмпатии по отношению к окружающим. Это подтверждает тот факт, что при возникновении сбоев в её работе может формироваться эгоцентризм.

Надкраевая извилина представляет собой один из главных компонентов соматосенсорной ассоциативной коры. В его функции входит осуществление восприятия конечностей и ощущение расположения в пространстве (Carlson N. R., 2012). Помимо этого, она принимает участие в распознавании поз и жестов других людей (Reed C. L., Caselli R. J. et. al., 1994). Нарушения в их функционировании могут быть причиной ослабления зрительного восприятия, а также сложных видов чувствительности. Они могут проявляться у пациентов именно на поздних стадиях болезни Паркинсона. Помимо этого, надкраевая извилина участвует в регуляции психоэмоциональных процессов, а именно в процессе осуществления контроля над чувствами эмпатии к другим людям. Научно доказано, что сбои в функционировании правой надкраевой извилины уменьшают степень проявления эмпатии и провоцирует развитие ярко выраженного эгоцентризма. Эти нарушения очень часто проявляются у людей, страдающих болезнью Паркинсона (Giorgia S. et al., 2013).

Проводя сравнительный анализ, мы зафиксировали снижение объемных показателей правой клиновидной, околошпорной, а также левой средней орбитофронтальной области.

Клиновидная и околошпорная зоны ответственны за такие функции, как осуществление интерпретации визуальной информации, которая поступает в первичную зрительную кору. Также клиновидная область играет важную роль в осуществлении ингибиторного контроля и контроля аффективного поведения, помимо этого она является именно той структурой, которая участвует в формировании таких психических нарушений, как биполярное расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство, к примеру склонность к азартным играм (Crockford D.N. et. al., 2005; Haldane M., et. al., 2008; Heesink L. et al., 2017).

Выявленные нами в ходе анализа атрофические изменения лобной коры при стриатонигральной дегенерации соотносится с современными научными

суждениями по вопросу патогенеза заболевания и структурно-функциональными связями среднего мозга с корой больших полушарий, осуществляющей при помощи структур базальных ганглиев (Palma J.A. et. al., 2018; Fanciulli A., Wenning G.K., 2015; Catani M., 2019; Fanciulli A. et. al., 2019).

Также мы зафиксировали поражение ольфакторного отдела средней орбитальной борозды, что свидетельствует о связи патогенеза с идиопатической болезнью Паркинсона, при развитии которой нарушение обоняния часто выступает подтверждением и свидетельством заболевания еще на стадии до появления моторных нарушений (Похабов Д.В. и соавт., 2020; Doty R.L., 2012). Стоит заметить, что в случае со стриатонигральным вариантом мультисистемной атрофии нарушения обоняния не происходит, и данный факт следует интерпретировать только с патоморфологической точки зрения.

Исходя из вышесказанного, можно подытожить, что полученные нами данные о причинах возникновения и последствиях атрофии коры пристриатонигральной дегенерации подкрепляют такие клинические особенности заболевания как формирование когнитивных нарушений, возникновение депрессии, сбои в развитии сложных видов чувствительности и осуществлении функций пирамидной системы.

В ходе анализа были зафиксированы сведения о характере атрофии вещества головного мозга при оливопонтоцеребеллярной дегенерации. Они свидетельствуют о том, что в данном процессе задействуются преимущественно оба полушария мозжечка. Этот факт раскрывает суть атаксии - одного из самых ярких и существенных клинических проявлений заболевания (Lieto M. et. al., 2019). Кроме того, надо заметить, что ствол головного мозга также страдает от атрофии, что выражается в уменьшении его объема за счет дегенерации мостовых структур (Scherfler C. et. al, 2016).

По сравнению со стриатонигральным вариантом мультисистемной атрофии корковые структуры дегенерируют в значительно меньшей степени. Они включают в себя правую парагиппокампальную зону, лингвальный отдел средней височно-затылочной извилины справа и задний отдел поясной извилины, в

функции которого входит формирование когнитивной и психоэмоциональной сферы (Couvy-Duchesne B. et. al., 2018; Bubb E.J., Metzler-Baddeley C., Aggleton J.P., 2018; Colloby S.J. et. al., 2020).

Анализируя сведения об атрофии зон коры головного мозга, которые принимают участие в осуществлении когнитивных функций, мы установили, что между вариантами мультисистемной атрофии существует значительное отличие. К примеру, стриатонигральная атрофия характеризуется уменьшением толщины структур лобной и теменной коры, а при оливопонтокореобеллярной дегенерации наблюдается уменьшение толщины парагиппокампальной зоны, поясной извилины и, что является самым важным, структур мозжечка и ствола головного мозга, чего не наблюдается при стриатонигральном варианте мультисистемной атрофии.

Данные, полученные в ходе исследования, соответствуют данным МР-морфометрии, полученным в ходе других исследований прогрессирующего надъядерного паралича, но при этом представляют новую информацию о более широком вовлечении коры головного мозга в нейродегенеративный процесс.

Полученные данные подтверждают факт развития атрофических изменений структур ствола, подкорковых ядер, лобных и теменных, а также затылочных долей головного мозга (толщина при ПНП 1,918 [1,824; 2,011], а в группе контроля 2,043 [1,952; 2,060]) и циркулярной борозды островка (медиана объема серого вещества при ПНП 839 мм³, в группе контроля 913 мм³). Также нами установлено уменьшение объема мозолистого тела, как следствие общей дезинтеграции нейронов, вызванной развитием нейродегенеративного процесса.

Согласно данным исследований в области нейрофизиологии, выявляемые с помощью МР-морфометрии атрофические изменения, соответствуют наблюдаемым клиническим феноменам, проявляющимся при прогрессирующем надъядерном параличе. Причиной развития синдрома паркинсонизма является дегенерация базальных ядер (бледный шар с обеих сторон, скорлупа слева). Снижение толщины коры лобных долей, а именно оперкулярной части нижней лобной извилины и средней лобной извилины, имеет непосредственную связь с

когнитивными нарушениями, апраксией и, в особенности, с нарушениями ходьбы высшего уровня, которые являются ключевыми элементами в клинической картине пациентов, страдающих прогрессирующим надъядерным параличом.

Нарушение работы островковой доли провоцирует нарушения в формировании эмоциональных реакций, а причиной возникновения её атрофических изменений может быть часто наблюдающаяся при прогрессирующем надъядерном параличе депрессия и проявление психотических эпизодов.

Помимо того, было замечено поражение фузиформной извилины, которая представляет собой один из главных центров формирования когнитивной сферы и, наряду с этим, регулирует правильную структуру сна человека, формируя REM-фазу сна (фаза с быстрым движением глаз) (Литвиненко И.В. и соавт., 2015).

Стоит особо подчеркнуть тот факт, что морфометрия имеет высокую практическую ценность, которая заключается в её применении в целях повышения точности дифференциальной диагностики прогрессирующего надъядерного паралича и обосновании его существенных отличий от других синдромов паркинсонизма. В исследованиях, проведенных ранее, демонстрировались характерные модели атрофии, которые сопутствовали болезни Паркинсона и мультисистемной атрофии. Имеющиеся данные говорят о значительных отличительных особенностях нейродегенеративного процесса при ПНП, которые необходимо использовать для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Также отмечается нарушение функциональных связей между таламусом и премоторной корой, включая дополнительную моторную зону, стриатум, таламус и мозжечок. Слабо выраженные функциональные связи в премоторной коре, стриатуме и таламусе прослеживались в собственной сети базальных ядер и РСП с уменьшением подкорковой сети значимости.

Данное исследование наглядно демонстрирует возможность осуществления автоматизированной классификации неопухолевых заболеваний и состояний головного мозга на примере болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма, на небольшой когорте пациентов. Результаты согласуются с рядом исследований с

применением методов машинного обучения для дифференцировки синдрома паркинсонизма, в которых точность классификации составила от 69 до 89%, и AUC – более 93% и 95%. Следует отметить, что производительность любого алгоритма МО трудно сравнивать в рамках различных исследований, особенно учитывая различия в отношении входных данных, изученных заболеваний, типа классификации и производительности.

Установленные показатели логистической регрессии, в применении к МР-морфометрии, оказались эквивалентны результатам, полученным с помощью методов машинного обучения с использованием клинических измерений, таких как магнитно-резонансный индекс паркинсонизма (MRPI), который применяется для дифференцировки между ПНП и болезнью Паркинсона. Также было установлено, что морфометрические измерения являются надежными биомаркерами специальных методик МРТ, и могут применяться в дифференциальной диагностике нейродегенеративных заболеваний. Это соответствует данным немногочисленных научных работ в области нейровизуализации. Оптимальными признаками для дифференцировки БП и ПНП, по данным некоторых авторов, были средний мозг и объемы третьего желудочка. Соотношение изменений объема среднего мозга и моста также оказалось наиболее важным и показательным признаком, позволяющим дифференцировать ПНП и оба варианта МСА, что четко коррелирует со статистическими данными, полученными нами в ходе обработки в программе FreeSurfer. А также морфометрических индексов, таких как отношение площади среднего мозга к площади моста. Объем скрлупы, по данным методов машинного обучения, также различался у пациентов с сосудистым паркинсонизмом и БП (у пациентов с СП он был значительно снижен), а для дифференцировки пациентов с ПНП и МСА этот показатель оказался менее значим. Количественная и фракционная анизотропия оказались не столь значимы в данном ключе, в сравнении с показателями объема. В некоторых исследованиях авторы также указывали на повышение количественной анизотропии в задней части скрлупы у пациентов с СП по сравнению с пациентами с БП. Однако, при сравнении пациентов с ПНП и МСА, показатели

количественной и фракционной анизотропии в проекции базальных ядер практически не различались. В некоторых работах это объясняют наличием артефакта из-за депонирования железосодержащих соединений в базальных ядрах и создаваемого парамагнитного эффекта (в скорлупе). Кроме этого, свой вклад могли внести неточности корегистрации T1-взвешенных изображений и карт диффузии из-за искажений эхопланарных изображений и наличия артефактов восприимчивости, что могло способствовать снижению точности измерений диффузии и, как следствие, снижению производительности алгоритмов. В тестовой выборке процесс нормализации с использованием контрольных данных улучшил характеристики классификации с использованием ДТВ. Однако, сочетание ДТВ с МР-морфометрией не показало значительного улучшения производительности алгоритма, в то время как сама по себе ДТВ характеризовалась более низкими коэффициентами согласования, что оценивалось низкими весовыми коэффициентами. Возможно, это связано с особенностями сбора данных ДТВ. Неоднородность данных ДТВ в тестовой выборке и неоднородные параметры сбора (размер voxеля, количество направлений, геометрические искажения), вероятно, могли объяснить более низкую точность категоризации. Тем не менее, стандартизация параметров сбора данных ДТВ может улучшить характеристики классификации.

Что касается данных фМРТ в покое, как и в некоторых исследованиях, в данной работе показано, что предложенная методика (фактически – методика радиомики), сочетающая фМРТп с оценкой функциональной коннективности и структурные данные (трактометрия и морфометрия) оказалась научно обоснованной. Подход, основанный на методе радиомики и машинном обучении, может быть полезным в диагностике, определении персонализированного подхода и прогностической оценке для пациентов с болезнью Паркинсона и синдромом паркинсонизма, а в перспективе и для пациентов с другими нейродегенеративными и неопухолевыми заболеваниями головного мозга. Таким образом, данный подход следует широко применять и рассматривать в качестве

автоматизированной системы классификации для прогнозирования БП и синдрома паркинсонизма в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило обобщить МР-семиотику изменений головного мозга при некоторых неопухолевых заболеваниях и состояниях головного мозга (у детей с ДЦП, пациентов с химическими и нехимическими аддикциями, хроническим нарушением засыпания и поддержания сна, болезнью Паркинсона и синдромом паркинсонизма) по данным комбинированной МРТ, а также визуализировать и описать структурные и функциональные изменения головного мозга на фоне проведения лечения/нейрореабилитации и динамического наблюдения.

В ходе исследований рабочих сетей покоя пациентов, имеющих диагноз 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 понизился. Помимо этого, было зафиксировано уменьшение уровня коннективности элементов с извилиной Гешля, которая выступает корковым центром, ответственным за слуховое восприятие. Понижение уровня функциональной коннективности с височным полюсом можно также рассматривать как свидетельство общего понижения когнитивных функций у пациентов детского возраста с диагнозом ДЦП, хотя данные отклонения не были клинически подтверждены ранее в ходе обследований этих пациентов. В ходе изучения рабочих сетей покоя пациентов с диагнозом ДЦП была зафиксирована подтвержденная сниженная активность в тех зонах мозга, которые осуществляют соматосенсорную интеграцию. В ходе исследований функциональной коннективности при выборе в качестве зон интереса соматосенсорной коры и сети выявления значимости было установлено уменьшение коннективной связи с вышеописанными зонами головного мозга. Этот факт подтверждал наличие общего нарушения передачи соматосенсорной информации между ними. Также было зафиксировано уменьшение активации в супрамаргинарной извилине и верхней лобной извилине, которая представляет собой главное звено в формировании рабочей памяти. Понижение коннективной

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

В ходе изучения 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. Хотя одно обстоятельство остается недоказанным: можно ли считать выявленные отклонения причиной или следствием нарушений двигательных функций у детей с диагнозом ДЦП. 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 активации синаптогенеза и свидетельствует о клинически положительных изменениях в виде снижения спастичности, а также 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. Наши результаты подтверждают тот факт, что функциональное нарушение РСП, вероятно, можно использовать для оценки тяжести бессонницы.

Рассматривая структурную коннективность, которая была оценена с помощью ДТВ, мы выявили, что инсомния у исследуемых лиц связана со

снижением показателей, характеризующих структурные связи в рабочей сети, включающей в себя лобные доли, подкорковые структуры в левом полушарии, а также островковую дольку. Полученные данные могут свидетельствовать либо о том, что бессонница может привести к снижению структурной коннективности, либо – наоборот – о том, что лица с изначально сниженными показателями, характеризующими структурную коннективность в этих отделах головного мозга, имеют повышенный риск развития бессонницы. Данные ДТВ, как и фМРТп дополняют существующие знания о механизмах формирования патогенетических паттернов хронической бессонницы, представляя коннектомом всего головного мозга.

Результаты комплексного исследования 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 у пациентов с химическими и не химическими аддикциями 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. Частичная сохранность связности подкорковых структур с орбитофронтальной корой и предклиньем также коррелирует с данными функциональной МРТ, а снижение показателей коннективности свидетельствует о дегенерации рабочих сетей покоя у наркозависимых, обусловленное прямым токсическим влиянием воздействия ПАВ или по механизмам нейропластиичности.

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. Вместе с этим результаты в группе с игровой зависимостью показали, что такие структуры головного мозга как таламус, гиппокамп, прилежащее ядро, скорлупа, и миндалевидное тело связаны с рабочими сетями внимания и сенсомоторными сетями. Разобщение и дезрегуляция указанных систем является прямым следствием длительного воздействия психоактивных веществ.

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. В ходе исследования 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.

В ходе работы были выделены несколько анатомических проводников белого вещества, поражающихся при болезни Паркинсона, осложненной деменцией. Это нижний продольный пучок, крючковидный пучок, большой и малый щипцы, угловая извилина поясного пучка и сам поясной пучок, а также теменная часть верхнего продольного пучка.

Снижение коннективности наблюдалось между таламусом и премоторной корой, включая дополнительную моторную зону, стриатум, таламус и мозжечок. Снижение выраженности функциональных связей в премоторной коре, стриатуме

и таламусе наблюдалось в сети базальных ганглиев и РСП с уменьшением подкорковой значимой сети.

Таким образом, установленными специфическими маркерами для дифференцировки неопухолевых заболеваний и состояний головного мозга явились комбинации различных показателей использованных нами специальных методик магнитно-резонансной томографии, приведенные в главах 3, 4, 5 и 6. 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 (где отражены повышение или снижение показателей) позволит применять специальные методики МРТ в клинической практике.

Однако, поскольку на сегодняшний день пока не существует четко стандартизованных методик на разных магнитно-резонансных томографах, с целью получения стандартизованных 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 клиническо-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 показа-

телей 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, предклинием, 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 нейровизуализационных 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.
4. Достоверные данные фМРТп можно получать как на 1,5Тл так и на 3,0Тл МР-томографе.
5. При применении специальных импульсных последовательностей рекомендовано использовать параметры в соответствии с рекомендациями Human connectome project и ADNI.
6. При обследовании пациентов с болезнью Паркинсона и/или синдромом паркинсонизма целесообразно выполнять исследование на 3,0Тл томографе для получения более точных данных МР-морфометрии.
7. При обследовании пациентов с ДЦП нецелесообразно выполнение МР-морфометрии ввиду длительности сбора данных и как следствие получение двигательных артефактов и невозможности их восстановления.
8. Внедрение в клиническую практику функциональной магнитно-резонансной томографии 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.

9. Внедрение в клиническую практику функциональной магнитно-резонансной томографии способно помочь в диагностике хронической инсомнии.
10. Внедрение методик и/или алгоритмов машинного обучения для обработки данных специальных методик МРТ требует избирательного подхода в формировании выборок для обучения и тестирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агибалова, Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома зависимости [Электронный ресурс] / Т.В.Агибалова, В.Б. Альтшулер, Е.А. Брюн. - 2014. – Режим доступа: http://r-n-l.ru/documents/1_sz.pdf.
2. Аминов, Х.Д. Функциональные методы нейровизуализации при детском церебральном параличе / Х.Д. Аминов, А.И. Икрамов // Международный журнал прикладных фундаментальных исследований. – 2015. – № 1-1. - С. 25-28.
3. Анализ тенденций наркопотребления в юношеском возрасте / И.В.Пономаренко, И.А. Курусь, И.В. Лазюк [и др.] // Азимут научных исследований: педагогика и психология. – 2020. – Т.9. – №1. – С.367-370.
4. Анисимова, Н.А. Неврологические и терапевтические осложнения, вызванные приемом психоактивных веществ / Н.А. Анисимова, В.А. Куташов // Центральный научный вестник. – 2016. – Т.1, №15. – С.5–7.
5. Анцыборов, А.В. Компульсивный шопинг как частный вариант поведенческих аддикций. Современное состояние проблемы / А.В. Анцыборов, И.В. Дубатова // Интерактивная наука. – 2019. – № 4 (38). – С. 16-23.
6. Аршинова, В.В. Профилактика зависимого поведения. Системный подход / В.В. Аршинова, А.А. Боровиков. – Москва: Феникс, 2014. – 414 с.
7. Асадуллин, А.Р., Анцыборов, А.В. Синтетические катиноны: эпидемиология, экспериментальная фармакология, токсикология, клинические аспекты / А.Р. Асадуллин, А.В. Анцыборов // Вопросы наркологии. – 2017. – №8. – С. 58–71.
8. Ахмерова, Л.Р. Диагностика нейрофизиологических коррелятов функционального состояния организма в условиях междисциплинарного подхода / Л.Р. Ахмерова, Н.И. Ананьева, А.А. Матюшкина // Вестник клинической нейрофизиологии. - 2017. - № 5. - С. 89-100.
9. Беляев, А. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в клинике / А. Беляев // Российский электронный журнал лучевой диагностики – 2014. – № 1. – С. 14- 23.

- 10.Беляевская, А.А. Современные возможности функциональной магнитнорезонансной томографии в нейровизуализации / А.А. Беляевская // Медицинская визуализация. – 2018. – № 1. – С. 7-16.
11. Бобров, А.Е. Психопатологические аспекты нервной анорексии / А.Е. Бобров // Альманах клинической медицины. – 2015. –№1(1). –С.13-23.
12. Болезнь Крейтцфельда–Яакоба в Республике Саха (Якутия) / Т.Е. Попова, А.А. Таппахов, Т.К. Давыдова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. - №12(2). – С. 86-91.
- 13.Брюер, Ж. Зависимый мозг. От курения до соцсетей: почему мы заводим вредные привычки и как от них избавится/ Жадсон Брюер; пер. с англ. В. Корнеевой. – Москва: МИФ, 2018. – 304 с.
- 14.Брюн, Е. А. Особенности психических функций у лиц, употребляющих каннабиноиды / Е.А. Брюн, А. А.Шувалова, А. В. Цветков // Теория и практика общественного развития. – 2014. – №19. – С. 247-250.
- 15.Васильев, Ю.Н. Болезнь Паркинсона и паркинсоновский синдром : учебно-методическое пособие / Ю.Н. Васильев. – Иркутск : Типография ИГМУ, 2013. – 30с.
16. Взаимосвязь инteroцептивного восприятия и эмоционального интеллекта: функциональное нейровизуализационное исследование / О.Р. Добрушина, Л.А. Добрынина, Г.А. Арина, [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2020. – Т. 70, № 2. – С. 206-216.
17. Возможности мр-морфометрии и диффузионно-тензорной МРТ в диагностике двусторонних спастических форм детского церебрального паралича / В.С. Львов, А.В. Поздняков, Д.О.Иванов [и др.] // Педиатр. - 2019. - Т. 10, № 1. - С. 29-36.
18. Возможности МРТ в оценке структурно-функциональной реорганизации сенсомоторной коры при ишемическом инсульте / Е.И. Кремнева, Л.А. Черникова, Р.Н. Коновалов [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. – 2014. - № 1. – С. 160-166.

19. Войсунский, А.Е. Психологические исследования феномена Интернет-аддикции / А.Е. Войсунский. – Режим доступа: <http://web.psychology.ru/internet/ecjlogy/04.stm>
- 20.Ворошилин, С. И. Аномальное влечение к модификации собственного тела как поведенческая зависимость / С.И.Ворошилин, А.Ю. Егоров // Психические расстройства в общей медицине. – 2015. – №4. – С 9-15.
- 21.Выраженность психопатологических симптомов, качество жизни и распространенность ВИЧ-инфекции среди больных с синдромом зависимости от опиоидов / Е.А. Блохина, В.Я. Палаткин, М.В. Ветрова [и др.] // Вопросы наркологии. – 2018. – № 5 (165). – С. 89-92.
- 22.Гехт, А.Б. Особенности церебральной гемодинамики у больных с эпилептическими приступами после ишемического инсульта / А.Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии. – 2003. – №9. – С. 28-32.
- 23.Гиппокамп, морфометрия в норме и при ряде психических заболеваний / Н.И. Ананьева, Е.В. Андреев, Т.А. Саломатина [и др.] // Материалы Международного конгресса «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств. – 2019. – С. 16-17.
24. Голдобин, В.В. Депозиты железа в головном мозге у пациентов без тяжелой неврологической патологии / Голдобин В.В., Ключева Е.Г., Ляскина И.Ю./// Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения». - 2016. - С. 52.
- 25.Головко, А.И. Краткий обзор синтетических каннабиноидов, появившихся в незаконном обороте в 2014–2015 гг. / А.И. Головко, М.Б. Иванов, Е.Ю. Бонитенко // Наркология. – 2016. – №2. – С. 59–73.
- 26.Голубев, В.Л. Избранные лекции по неврологии / В.Л. Голубев. – Москва : Медпресс-информ, 2012. – 315 с.
- 27.Городецкая, И.М. Мобильная зависимость как форма зависимого поведения современных студентов / И.М. Городецкая, И. Р. Исламгулов // Вестник Казанского технологического университета. – 2014. – №24. – С. 328-330

28.Дамулин, И.В. Болезнь (синдром) Маркиафавы—Биньями / И.В. Дамулин, А.А. Струценко // Российский медицинский журнал. – 2016. – №22(6). – С. 332-336.

29.Детский церебральный паралич (ДЦП). Клинические рекомендации [Электронный ресурс] / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Л.М. Кузенкова [и др.]. – Москва, 2017. – Режим доступа: https://rehabrus.ru/Docs/2017/06/KR_DPC.pdf.

30. Детский церебральный паралич: диагностические ошибки / Л.А. Пак, Л.М. Кузенкова, А.Л Куренков [и др.] // Российский Педиатрический Журнал. – 2018. – №21(4). – С. 237-240.

31. Детский церебральный паралич: клинические и инструментальные характеристики / Л.А. Пак, Л.М. Кузенкова, А.П. Фисенко // Российский Педиатрический Журнал. – 2019. – №22(1). – С.4-11.

32. Диффузионно-тензорная МРТ в диагностике перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга у недоношенных новорожденных / В.С. Львов, А.В. Поздняков, Д.О. Иванов [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. - 2019. - № 3 (10). - С. 53-59.

33.Егоров, А.Ю. Современные представления об интернет-аддикциях и подходах к их коррекции/ А.Ю. Егоров // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. — 2015. – №4(33). – С.4.

34.Егоров, А. Ю. Поведенческие аддикции / А. Ю. Егоров, А. В. Голенков // Вестник чувашского университета. — 2005. – №2. – С.56-69.

35. Егоров, А. Ю. Религиозная аддикция (зависимость) /А.Ю. Егоров // Руководство по аддиктологии. – Санкт – Петербург : Речь. – 2007. – С. 506-507.

36.Егоров, А.Ю. Работоголизм (трудоголизм) / А.Ю. Егоров // Руководство по аддиктологии. – Санкт – Петербург : Речь. – 2007. – С. 501.

37.Ефимцев, А.Ю. Диагностика опиоидной наркомании с применением функциональной МРТ / А.Ю. Ефимцев, Б.С. Литвинцев // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Междисциплинарный подход

в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?». - Санкт-Петербург. – 2014. – С. 11.

38. Ефимцев, А.Ю. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии головного мозга при наркомании / А.Ю. Ефимцев, В.А. Фокин, Б.С. Литвинцев // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии». – Самара : РОП, 2013. – С. 454-456.

39. Ефимцев, А.Ю. Применение функциональной МРТ в диагностике опиоидной наркомании / А.Ю. Ефимцев // Материалы Всероссийской научнопрактической конференции «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы». – Казань : Альта Астра, 2015. – С. 430-431.

40. Железняк, И.С. Аналитический обзор специальных методов нейровизуализации в психиатрической практике / И.С. Железняк, А.А. Манчук, П.А. Мананцев, А.Н. Ятманов // Вестник новых медицинских технологий – 2018. – № 2. – С. 104- 113.

41. Железняк, И.С. Специальные методы нейровизуализации в психиатрической практике / И.С. Железняк. – Санкт-Петербург: Издательство ВМедА, 2016. – 64 с.

42. Зотова, С.И. Синдром измененной реактивности организма при наркотической зависимости / С.И. Зотова, В.А. Куташов, О.В. Ульянова // Центральный научный вестник. – 2016. – Т.1, №15. – С.19–23.

43. Илюк, Р.Д. Взаимосвязь показателей мртvoxель-базированной морфометрии головного мозга с импульсивностью и поведением, ассоциированным с риском инфицирования вич у больных с синдромом зависимости от опиоидов / Р.Д. Илюк, Н.И. Ананьева, Е.В. Андреев. - В книге: Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению. - Санкт-Петербург, 2021. - С. 964-966.

44. Кабдрахманова, Г.Б. Клиника и патогенетические механизмы неврологических проявлений опийной наркомании: автореф. ... дис.канд.мед.наук:

14.00.13 - нервные болезни / Кабдрахманова Гульнар Баяновна. – Алматы, 2002. – 46с.

45. Кадыров, Ш.У. МР-трактография в диагностике и выборе нейрохирургического доступа при опухолях подкорковых узлов / Ш.У. Кадыров, А.Н. Коновалов, И.Н. Пронин // Вопросы нейрохирургии им. н.н. бурденко. – 2018. – Т.82. – №1.– С. 78-85.

46. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом: учеб.-метод. пособие / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Барanova, А.Л. Куренков [и др.]. - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр здоровья детей. – Москва.: ПедиатрЪ, 2014. – 84 с.

47. Короленко, Ц.П. Социодинамическая психиатрия / Ц.П. Короленко, Н.В. Дмитриева. - Екатеринбург : Академический проект, 2000. – 460 с.

48. Кочетков, Н.В. Социально-психологические аспекты зависимости от онлайн-игр и методика ее диагностики / Н.В. Кочетков // Социальная психология и общество. – 2016. – Т. 7. – № 3. – С. 148—163.

49. Кротенкова, М.В. Современные технологии нейровизуализации / М.В. Кротенкова // Радиология – практика. – 2017. – №2. – С. 47-63.

50. Курасов, Е.С. Применение лучевых методов диагностики аффективных нарушений при алкогольной зависимости / Е.С. Курасов, Д.Н. Якуша, И.А. Евдакова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации». – Санкт- Петербург : Альта-Астра, 2016. – С. 52.

51. Курасов, Е.С. Психические нарушения при синдроме зависимости от алкоголя: клинико-психопатологические и нейровизуализационные аспекты / Е.С. Курасов, Д.Н. Якуша, И.А. Евдакова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях». – Москва, 2016. – С. 55-57.

52. Лабунька, Н.В. Психоневрологические расстройства в абstinентный период опийной наркомании: дис. ... канд. мед.наук: 14.00.13 - нервные болезни / Лабунька Наталья Васильевна. – Томск, 2003. – 155с.
53. Лазуренко, С.Б. Психическое развитие детей с нарушениями здоровья в раннем возрасте : монография / С.Б. Лазуренко.- Москва: Логомаг, 2014. – 266 с.
54. Литвиненко, И.В. Паркинсонизм: болезнь и синдромы (современные методы диагностики, дифференцированная терапия, профилактика и коррекция поздних осложнений): дис. ... д-ра. мед.наук: 14.00.13 - нервные болезни / Литвиненко Игорь Вячеславович. – Санкт-Петербург, 2014. – 414с.
55. Лукачев, Г.Я. Неврологические проявления алкоголизма / Г. Я. Лукачев, Т. А. Махова. - Москва : Медицина, 1989. - 270 с.
56. Львов, В.С.Варианты морфологических изменений цнс у детей с дцп, выявленных при проведении мрт / В.С. Львов, А.В. Поздняков // Педиатр. - 2017. Т. 8, № S1. - С. M204-M205.
57. Магонов, Е.П. Современные методы автоматического вычисления объема внутричерепного пространства при мрт-морфометрии головного мозга / Е.П.Магонов, Г.В. Катаева, Т.Н. Трофимова // Вестник Новгородского государственного университета. Серия: Медицинские науки. – 2015. – № 2(85). – С.98–104.
58. Майкова, Т.Н. Состояние вегетативной нервной системы у больных опийной наркоманией в фазе формирования ремиссии: автореф. ... дис.канд.мед.наук / Майкова Татьяна Николаевна. – Харьков, 1992. – 22с.
59. Мананцев, П.А. Некоторые нейровизуализационные аспекты стрессовых расстройств / П.А. Мананцев // Материалы Международного конгресса «Психотерапия, психофармакотерапия, психологическое консультирование грани исследуемого». – Санк-Петербург, 2017. – С. 169-170.
60. Менделевич, В.Д. Психология зависимой личности, или Подросток в окружении соблазнов:монография / В.Д. Менделевич. – Казань: Марево, 2002. – 240с.

61. МКБ 10 - Расстройства привычек и влечений (F63) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mkb10.ru/>
62. Мохначев, С.О. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов : Наркология: национальное руководство /С.О. Мохначев; под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 227–237.
63. МР-морфометрия и диффузионно-тензорная мрт в оценке изменений мозолистого тела у детей со спастической диплегией / В.С. Львов, А.В. Поздняков, Д.О. Иванов [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. - 2019. - № 2, (10). - С. 66-71.
64. Низаметдинова, Ю.Ш. Нарушение кровообращения в системе центральной артерии сетчатки на фоне приёма кокаина / Ю.Ш. Низаметдинова, Я.С. Коненкова, В.П. Николаенко // Офтальмологические ведомости. – 2020. – Т. 13, №1. – С. 95–99.
65. Нодель, М.Р. Болезнь Паркинсона: жизнь продолжается / М.Р. Нодель. – Москва, ММА им. И.М.Сеченова, 2010. – 44с.
66. Нодель, М.Р. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона / М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно. – 2008. – 8 с.
67. Объективизация психических расстройств с применением специальных методик магнитно-резонансной томографии в системе мониторинга психического здоровья военнослужащих / Д.А. Тарумов, А.А. Марченко, А.Г. Труфанов [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – №3. – С.60-70.
68. Определение эффективности использования счета в качестве фМРТ-парадигмы при исследовании функциональных связей в норме для оценки управляющих функций мозга / С.Н. Морозова, Е.И. Кремнева, З.Ш. Гаджиева [и др.] // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 2, № 24. – С. 119-130.
69. Осадший, Ю.Ю Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований) / Ю.Ю. Осадший, Р.А.Вобленко, Д.С. Арчаков // Современная терапия психических расстройств. – 2016 - №1. – С.2-10.

70. Острые отравления новыми синтетическими наркотиками психостимулирующего действия : информационное письмо для врачей / К.М. Брусин, О.В. Забродин, Т.Х. Урузаев [и др.]. – Министерство здравоохранения Свердловской области. – Екатеринбург, 2011. – 18 с.

71. Погосов, А.В. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением галлюциногенов: национальное руководство /А.В. Погосов ; под редакцией Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 227–237.

72. Похабов, Д.В. Коррекция нарушений ходьбы у пациентов с болезнью паркинсона и сосудистым паркинсонизмом / Д.В. Похабов, В.Г.Абрамов, Ю.В. Нестерова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №2. – С. 20-25.

73. Профилактика когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста / Г.И. Шварцман, Е.М. Первова, С.В. Лобзин [и др.] // Успехи геронтологии. - 2021. - Т. 34, № 5. - С. 721-726.

74. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Синдром отмены психоактивных веществ (абstinентное состояние, вызванное употреблением психоактивных веществ). Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. - Москва, 2018. – Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-psikhicheskie-i-povedencheskie-rasstroistva-vyzvannye-upotrebleniem-psikhoaktivnykh/>

75. Руженков, В.А. Новые возможности клинической скрининг-диагностики риска формирования аддиктивного и зависимого поведения / В.А. Руженков, И.С. Лукьянцева // Актуальные проблемы медицины. - 2016. - №19. – С. 240.

76. Саломатина, Т.А. Мультифункциональный подход при диагностике депрессивных расстройств при помощи методов функциональной магнитно-резонансной томографии, voxelь-базированной морфометрии и нейропсихологического обследования / Т.А. Саломатина, Е.В. Андреев, Н.И.

Ананьева, Р.В. Ежова // Материалы юбилейного конгресса с международным участием «ХХ Давиденковские чтения». - 2018. - С. 350-351.

77. Саунова, М.С. Синдром зависимости от психостимуляторов амфетаминового ряда с учетом возраста больных: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27 - наркология / Саунова Марина Станиславовна. - Москва, 2016. – 227 с.

78. Скоромец, А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. – Санкт-Петербург: Политехника, 2007. — 399 с.

79. Сопряженность динамических характеристик функциональной межполушарной асимметрии с коннективностью у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями / В.А. Фокин, Н.В. Пономарева, Р.Н. Коновалов [и др.] // Асимметрия. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 40-49.

80. Способ определения универсальных индексов фракционной анизотропии неокортика лобных и височных долей для ранней диагностики сосудистой деменции: Патент РФ № RU2743802 / А.Ю. Ефимцев, Г.Е. Труфанов, И.М. Левашкина [и др.] // Бюл. – 2020. - №13. – С. 1-16.

81. Структурные и функциональные изменения головного мозга при сахарном диабете / М.В. Матвеева, Ю.Г. Самойлова, Н.Г. Жукова [и др.] // .Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. - №12(3). - С. 42-46.

82. Труфанов, А.Г. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в оценке функционального состояния головного мозга у пациентов, страдающих опиоидной наркоманией / А.Г. Труфанов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – №3(63). – С. 72- 79.

83. Труфанов, Г.Е. Использование современных методик нейровизуализации в диагностике аддиктивных расстройств / Г.Е. Труфанов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – №4 (44). – С. 61-66.

84. Убейконь, Д. А., Клиническая и нейропсихиатрическая характеристика поведенческих зависимостей / Д.А. Убейконь, Н.В. Руденко, А.А. Голубь // Таврический журнал психиатрии. – 2017. - №4 (81), – С. 65-73.

85. Фильченко, И.А. Коморбидные инсомния и артериальная гипертензия: патогенетические модели и перспективные биомаркеры / И.А. Фильченко, Л.С. Коростовцева, Н.М. Терещенко // Артериальная гипертензия. – 2019. - № 25(2). – С. 143 –157.
86. фМРТ - картирование алиментарных функциональных зон головного мозга / Е.И. Кремнева, А.С. Суслин, А.Н. Говорин [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 32-36.
87. Фридман, Л. С. Наркология / Л.С. Фридман, Н.Ф. Флеминг, Д.Х Робертс. — 2-е изд., испр. – Москва : Бином – Невский диалект, 2000. – 320 с.
88. Функциональная магнитно-резонансная томография в диагностике и выборе тактики лечения детей со стойкими нарушениями чтения, письма и недоразвитием устной речи / В.А. Новиков, А.В. Поздняков, Д.А. Малеков [и др.] // Материалы VIII российского форума с международным участием «Педиатрия». – Санкт-Петербург, 2016. - С. 52-53.
89. Функциональная магнитно-резонансная томография в неврологии и психиатрии. Сборник методических рекомендаций / Н.И. Ананьева, Т.А. Саломатина, Е.В. Андреев, Л.Р. Ахмерова [и др.]. – Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 212-229.
90. Чухловина, М.Л. Когнитивные нарушения у лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами / М.Л. Чухловина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – №6. –С. 83-85.
91. Шабанов, П.Д. Основы наркологии / П.Д. Шабанов. — Санкт-Петербург: Лань, 2002. – 560 с.
92. Шамрей, В.К. Нейровизуализационная диагностика депрессивных и аддиктивных расстройств / В.К. Шамрей // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2016. – №1(12). – С. 30-40.
93. A comparative white matter study with Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease / RD. Perea, RC. Rada, J. Wilson [et al.] // J Alzheimers Dis Parkinsonism. – 2013. – Vol. 3. – P.123.

94. A magnetic resonance imaging finding in children with cerebral palsy: symmetrical central tegmental tract hyperintensity / B.E. Derinkuyu, E. Ozmen, H. Akmaz-Unlu [et al.] // Brain Dev. – 2017. – Vol.39(3). – P. 211–217.
95. A meta-analysis of diffusion tensor imaging of substantia nigra in patients with Parkinson's disease / X.Y. Deng, L. Wang, TT. Yang [et al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8. – P.2941.
96. A novel magnetic resonance imaging score predicts neurodevelopmental outcome after perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia / LC. Weeke, F. Groenendaal, K. Mudigonda [et al.] // J Pediatr. – 2018. – Vol.192. – P. 33-40.
97. Abnormal Global Brain Functional Connectivity in Primary Insomnia Patients: A Resting-State Functional MRI Study / C.Q. Yan, X. Wang, J.W. Huo [et al] // Frontiers in neurology. – 2018. – Vol. 9. – P. 856.
98. Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility / Y. Ma, C. Tang, PG. Spetsieris [et al.] // J Cereb Blood Flow Metab. – 2007. – Vol. 27. – P. 597–605.
99. Abnormal Neural Network of Primary Insomnia: Evidence from Spatial Working Memory Task fMRI / Y. Li, L. Liu, E. Wang [et al.] // European Neurology. – 2016. –Vol. 75(1-2). – P. 48-57.
100. Abnormal topology of the structural connectome in the limbic cortico-basal-ganglia circuit and default-mode network among primary insomnia patients / Y. Wu, M. Liu, S. Zeng [et al.] // Frontiers in Neuroscience. – 2018. – Vol. 12. – P. 860.
101. ADHD classification by dual subspace learning using resting-state functional connectivity / Y. Chen, Y. Tang, C. Wang [et al.] // Artif. Intell. Med. – 2020. – Vol. 103. – P. 1017-1086.
102. Alteration of putaminal fractional anisotropy in Parkinson's disease: a longitudinal diffusion kurtosis imaging study / Y. Surova, M. Nilsson, B. Lampinen [et al.] // Neuroradiology. – 2018. –Vol. 60. – P.247–254.
103. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) // Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. – 2013. - 992 p.

104. American Society of Addiction Medicine : Adopted by the ASAM Board of Directors [Electronic resource]. – 2019. – Режим доступа: <https://www.asam.org/quality-care/definition-of-addiction>
105. American Society of Addiction Medicine. ABAM accredits 10 new ADM residencies [Electronic resource] / ASAM News. – 2011. – Vol. 26(2). – P. 6. – Режим доступа: http://www.asam.org/pdf/Publications/2011/26-2_ASAM.News_Summer.2011.pdf.
106. An Australian population study of factors associated with MRI patterns in cerebral palsy / S.M. Reid, CD. Dapia, MR. Ditchfield [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2014. – Vol.56(2). – P.178–184.
107. An improved approach to detection of Amplitude of Low-Frequency Fluctuation (ALFF) for resting state fMRI: fractional ALFF / Q.H. Zou, CZ. Zhu, Y. Yang [et al.] // Journal Neurosci Methods. – 2008. –Vol.172. –P.137–141.
108. Andoh, J. Asymmetric Interhemispheric Transfer in the Auditory Network: Evidence from TMS, Resting-State fMRI, and Diffusion Imaging / J. Andoh, R. Matsushita, RJ. Zatorre // J Neurosci. – 2015. – Vol. 35(43). – P. 14602-14611.
109. Anirudh, R. Bootstrapping Graph Convolutional Neural Networks for Autism Spectrum Disorder Classification / R. Anirudh, J. Thiagarajan // In Proceedings of the ICASSP. – 2019. – P. 3197–3201.
110. Apawu, AK. Repeated toluene exposure leads to neuroadaptation in dopamine release mechanisms within the nucleus accumbens core / AK. Apawu, SP. Callan, TA. Mathews, SE. Bowen // Toxicol Appl Pharmacol. – 2020. – Режим доступа: 10.1016/j.taap.2020.115260.
111. Arterial spin labelling reveals an abnormal cerebral perfusion pattern in Parkinson's disease / T.R. Melzer, R. Watts, MR. MacAskill [et al.] // Brain. – 2011. – Vol. 134. – P.845–855.
112. Asensio, S. Magnetic resonance imaging structural alterations in brain of alcohol abusers and its association with impulsivity / S.Asensio // Addiction biology. – 2016. –Vol. 21. - P. 962-971.

113. Association of Interleukin 6gene polymorphisms with genetic susceptibilities to spastic tetraplegia in males: a case-control study / M.Chen, T. Li, S. Lin [et al.] // Cytokine. - 2013. - Vol 61(3). – P. 826-830.
114. Associations between self-reported sleep quality and white matter in community-dwelling older adults: A prospective cohort study / C.E. Sexton, E. Zsoldos, N. Filippini [et al.] // Human Brain Mapping. – 2017. – Vol. 38. – P. 5465–5473.
115. Atlas-based analysis of neurodevelopment from infancy to adulthood using diffusion tensor imaging and applications for automated abnormality detection / A.V. Faria, J. Zhang, K. Oishi [et al.] // Neuroimage. – 2010. – Vol.52(2). – P. 415-428.
116. Automated brainstem segmentation detects differential involvement in atypical parkinsonian syndromes / M. Bocchetta, J. E. Iglesias, V. Chelban [et al.] // J. Mov. Disord. – 2020. – Vol. 13. –P. 39–46.
117. Balmer, G.A. The incidence and treatment of scoliosis in cerebral palsy / G.A.Balmer, G.D. MacEwen // J Bone Joint Surg Br. – 1970. – Vol. 52(1). – P.134–137.
118. Bartolomei, F. Ischemic cerebral vascular stroke after heroin sniffing. A new case / F. Bartolomei // Presse medicale. – 1992. – Vol. 21. – P. 983-986.
119. Beebe, R. Professional paramedic / R. Beebe, J. Myers // Delmar Cengage Learning. –2012. – Vol. 8. – 800 p.
120. Bhattacharya, S. Nomophobia: no mobile phone phobia // S. Bhattacharya // Journal of family medicine and primary care. – 2019. – Vol. 8. – P. 1297-1300.
121. Biswal, B. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI / B. Biswal, FZ. Yetkin // Magn Reson Med. – 1995. – Vol. 34(4). – P.537-541.
122. Biswal, BB. Resting state fMRI: a personal history / BB. Biswal // Neuroimage. – 2012. – Vol. 62(2). – P. 938-944.
123. Bora, E. White matter microstructure in opiate addiction / E. Bora // Addiction biology. – 2012. – Vol. 17. – P. 141-148.
124. Bosanquet, M. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children / M. Bosanquet, L. Copeland, R. Ware, R. Boyd // Dev Med Child Neurol. – 2013. – Vol.55(5). – P.418-426.

125. Brain Gray Matter Deficits in Patients with Chronic Primary Insomnia / EY. Joo, HJ. Noh, JS. Kim [et al.] // Sleep. – 2013. – Vol.36(7). – P. 999-1007.
126. Brain magnetic resonance imaging and motor and intellectual functioning in 86 patients born at term with spastic diplegia / A. Numata, A. Onuma, Y. Kobayashi [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2013. – Vol. 55(2). – P.167–172.
127. Brain reactivity using fMRI to insomnia stimuli in insomnia patients with discrepancy between subjective and objective sleep / YB. Kim, N. Kim, J.J. Lee [et al.] // Scientific Report. – 2021. – Vol. 11. – P. 1592.
128. Brajkovic, L. The utility of FDG-PET in the differential diagnosis of parkinsonism / L. Brajkovic // Neurol. res. – 2017. – Vol. 39, N 8. – P. 675-684
129. Brumberg, J. SPECT Molecular Imaging in Atypical / J. Brumberg // Int. rev. neurobiol. – 2018. – Vol. 142. – P. 37–65.
130. Bullen, C. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial / C. Bullen // Lancet. –2013. – Vol. 382. – P. 1629-1637.
131. Bustamante, J-C. Abstinence duration modulates striatal functioning during monetary reward processing in cocaine patients / J-C. Bustamante // Addiction biology. – 2014. –Vol. 19. – P. 885-894.
132. Büttner, A. The neuropathology of drug abuse / A. Büttner // Neuropathology and applied neurobiology. – 2011. – Vol. 37(2). – P. 118-134.
133. Büttner, A. The neuropathology of heroin abuse / A. Büttner, G. Mall, R. Penning, S. Weis // Forensic science international. – 2000. – Vol.113. – P. 435-442.
134. Cala, L.A. Computerized tomography in chronic alcoholics / L.A. Cala, F.L. Mastaglia // Alcoholism, clinical and experimental research. –1981. – Vol. 5. – P. 283-294.
135. Campagna-Slater, V. Molecular modelling of the GABA_A ion channel protein / V. Campagna-Slater, D.F. Weaver // Journal of molecular graphics & modelling. – 2007. – Vol. 25. – P. 721-730.
136. Cheng, H.C. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons / H.C. Cheng, CM. Ulane, RE. Burke // Ann Neurol. – 2010. – Vol. 67. – P. 715–725.

137. Cho, YT. Intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy leading to cerebral palsy in women without apparent sentinel events / YT. Cho, K. Morikawa, M. Yamada, T. Minakami // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2015. – Vol. 41(10). – P. 1520-1525.
138. Choe, AS. Reproducibility and Temporal Structure in Weekly Resting-State fMRI over a Period of 3.5 Years / AS. Choe, CK. Jones // PLoS One. – 2015. – Vol. 10(10). – e0140134.
139. Chuang, Y-C. Massively multiplayer online role-playing game-induced seizures: a neglected health problem in Internet addiction / Y-C. Chuang // Cyberpsychology & behavior : the impact of the Internet, multimedia and virtual reality on behavior and society. – 2006. – Vol. 9. – P. 451-456.
140. Classifying adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) based on functional and structural imaging / R. Iannaccone, T.U. Hauser, J. Ball [et al.] // Child Adolesc. Psychiatry. – 2015. – Vol. 24. – P. 1279–1289.
141. Clinically relevant copy number variations detected in cerebral palsy / M. Oskoui, MJ. Gazzellone, B. Thiruvahindrapuram [et al.] // Nature Communications. – 2015. – Vol. 6(1). – P.7949-7950.
142. Cognitive control and the salience network: an investigation of error processing and effective connectivity / T. Ham, A. Leff, X. de Boissezon [et al.] // J Neurosci. – 2013. – Vol. 33. – P. 7091–7098.
143. Cognitive phenotypes in Parkinson's disease differ in terms of brain-network organization and connectivity / R. Lopes, C. Delmaire, L. Defebvre [et al.] // Hum. Brain Mapp. – 2017. – Vol. 38. – P. 1604-1621.
144. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease / T. Hattori, S. Orimo, S. Aoki [et al.] // Hum Brain Mapp. – 2012. – Vol. 33. – P.727–739.
145. Coleman, E. Impulsive/Compulsive Sexual Behavior: Assessment and Treatment [Electronic resource] / E. Coleman // The Oxford Handbook of Impulse Control Disorders. – 2012. – Vol.1. – Режим доступа:10.1093/oxfordhb/9780195389715.013.0108

146. Compensatory neural mechanisms in cognitively unimpaired Parkinson disease / K.L.Poston, S. YorkWilliams, K.Zhang [et al.] // Ann. Neurol. – 2016. – Vol. 79. – P. 448-463.
147. Connolly, C.G. Dissociated grey matter changes with prolonged addiction and extended abstinence in cocaine users / C.G. Connolly // PloS one. – 2013. – Vol. 8 . - e59645.
148. Connolly, C.G. The neurobiology of cognitive control in successful cocaine abstinence / C.G. Connolly // Drug and alcohol dependence. – 2012. – Vol. 121. – P. 45–53.
149. Copy number variations in cryptogenic cerebral palsy / R. Segel, H. Ben-Pazi, S. Zeligson [et al.] // Neurology. – 2015. – Vol. 84(16). – P. 1660-1668.
150. Cousijn, J. Effect of baseline cannabis use and working-memory network function on changes in cannabis use in heavy cannabis users: a prospective fMRI study / J. Cousijn // Human brain mapping. – 2014. – Vol. 35. – P. 2470–2482.
151. Cousijn, J. Grey matter alterations associated with cannabis use: results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls / J. Cousijn // NeuroImage. – 2012. – Vol. 59. – P. 3845-3851.
152. Crummy, E.A. One Is Not Enough: Understanding and Modeling Polysubstance Use / E.A. Crummy // Frontiers in neuroscience. – 2020. – Vol. 14. – P. 569.
153. Cruz, S.L. Toluene has antidepressant-like actions in two animal models used for the screening of antidepressant drugs / S.L. Cruz // Psychopharmacology. – 2009. – Vol. 204. – P. 279-286.
154. Cunha-Oliveira, T. Cellular and molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psychostimulant drugs / T. Cunha-Oliveira, A.C. Rego, C.R. Oliveira // Brain research reviews. – 2008. – Vol. 58. – P. 192-208.
155. Curran, C. Stimulant psychosis: systematic review / C. Curran, N. Byrappa, A. McBride // The British journal of psychiatry : the journal of mental science. – 2004. – Vol. 185. – P. 196-204.

156. Dackis, C.A. Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers / C.A. , C.P. O'Brien // Journal of substance abuse treatment. – 2001. – Vol. 21. –P. 111-117.
157. Damon-Perrière, N. L'atrophie multisystématisée / N. Damon-Perrière // Psychol Neuropsychiatr Vieil. – 2010. – Vol. 8, N 3. – P. 179- 191.
158. Dan, B. Cerebral palsy: science and clinical practice / B. Dan, M. Mayston, N. Paneth, L. Rosenbloom // London: Mac Keith Press. – 2014. – 692 p.
159. de la Fuente, L. Mortality risk factors and excess mortality in a cohort of cocaine users admitted to drug treatment in Spain / L. de la Fuente // Journal of substance abuse treatment. – 2014. – Vol. 46. –P. 219-226.
160. De novo and rare inherited copy-number variations in the hemiplegic form of cerebral palsy / M. Zarrei, DL. Fehlings, K. Mawjee [et al]. // Genetics in Medicine. – 2018. – Vol. 20(2). – P. 172–180.
161. Deco, G. Identification of optimal structural connectivity using functional connectivity and neural modeling / G. Deco // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. – 2014. – Vol. 34. – P. 7910–7916.
162. Deep Forest in ADHD Data Classification / L. Shao, D. Zhang, H. Du [et al.] // IEEE Access. – 2019. – 7. – P. 137913–137919.
163. Demetrovics, Z. Exercise Addiction / Z. Demetrovics, T. Kurimay // Psychiatria Hungarica: A Magyar Pszichiatriai Tarsaság tudományos folyoirata. – 2008. – Vol. 23. – P. 129-141.
164. Dervaux, A. Cannabis: Use and dependence / A. Dervaux, X. Laqueille // Presse medicale. – 2012. – Vol. 41. –P. 1233-1240.
165. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy / R. Palisano, P. Rosenbaum, S. Walter [et al.] // Dev. Med. Child Neurol. – 1997. – Vol. 39(4). – P. 214-223.
166. Devgun, JM. An outbreak of severe coagulopathy from synthetic cannabinoids tainted with Long-Acting anticoagulant rodenticides / JM. Devgun // Clinical toxicology. – 2019. – Vol. 58. – P. 1-8.

167. Diagnostic accuracy of early magnetic resonance imaging to determine motor outcomes in infants born preterm: a systematic review and meta-analysis / JM. George, K. Pannek, SE. Rose [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2018. – Vol.60(2). – P. 134-146.
168. Dieter, J. Avatar's neurobiological traces in the self-concept of massively multiplayer online role-playing game (MMORPG) addicts / J. Dieter // Behavioral neuroscience. – 2015. – Vol. 129. – P. 8-17.
169. Differential white matter regional alterations in motor subtypes of early drug-naive parkinson's disease patients / M.C. Wen, HSE. Heng, Z. Lu [et al.] // Neurorehabil Neural Repair. – 2018. – Vol. 32. –P. 129–141.
170. Diffusion alterations associated with Parkinson's disease symptomatology: a review of the literature / J.M. Hall, KA. Ehgoetz Martens, CC. Walton [et al.] // Parkinsonism Relat Disord. – 2016. – Vol. 33. – P. 12–26.
171. Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers / VJ. Wedeen, RP. Wang, JD. Schmahmann [et al.] // Neuroimage. – 2008. – Vol. 41. –P.1267–1277.
172. Ding, W. Trait impulsivity and impaired prefrontal impulse inhibition function in adolescents with internet gaming addiction revealed by a Go/No-Go fMRI study / W. Ding // Behavioral and brain functions: BBF. – 2014. – Vol. 10. – P. 20.
173. Discriminative analysis of Parkinson's disease based on whole-brain functional connectivity / Y.Chen, W. Yang, J.Long [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol.10. – e0124153.
174. Disease progression in Parkinson subtypes: the PPMI dataset / D.Aleksovski, D. Miljkovic, D. Bravi [et al.] // Neurol. Sci. – 2018. – Vol. 39. – P. 1971–1976.
175. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control / WW. Seeley, V. Menon, AF. Schatzberg [et al.] // J Neurosci. – 2007. – Vol. 27. – P. 2349–2356.

176. Dong, G. Diffusion tensor imaging reveals thalamus and posterior cingulate cortex abnormalities in internet gaming addicts / G. Dong // Journal of psychiatric research. – 2012. – Vol. 46. – P. 1212–1216.
177. D'Souza, M.S. Neuronal mechanisms underlying development of nicotine dependence: implications for novel smoking-cessation treatments / M.S. D'Souza, A. Markou // Addiction science & clinical practice. – 2011. – Vol. 6. – P. 4–16.
178. Du, J. Network-based classification of ADHD patients using discriminative subnetwork selection and graph kernel PCA / J. Du, L. Wang, B. Jie, D. Zhang // Comput. Med. Imaging Graph. – 2016. – Vol. 52. – P. 82–88.
179. Du, X. Altered Structural Correlates of Impulsivity in Adolescents with Internet Gaming Disorder / X. Du // Frontiers in human neuroscience. – 2016. – Vol. 10. – P. 4.
180. Duncan, G.W. Magnetic resonance imaging: a biomarker for cognitive impairment in Parkinson's disease? / G.W. Duncan, M.J. Firbank, J.T. O'Brien, D.J.Burn // Mov. Disord. : official journal of the Movement Disorder Society. – 2013. – Vol. 28. – P. 425-438.
181. Dvornek, N. Identifying Autism from Resting-State fMRI Using Long Short-Term Memory Networks. Mach / N. Dvornek, P. Ventola, K. Pelphrey, J. Duncan // Learn. Med. Imaging. – 2017. – Vol. 10541. – P. 362–370.
182. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment / I. Novak, C. Morgan, L. Adde [et al.] // JAMA Pediatr. – 2017. – Vol 171(9). – P.897-907.
183. Effect of motor imagery in children with unilateral cerebral palsy: fMRI study / E. Chinier, S. N'Guyen, G. Lignon [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol.9(4). – e93378.
184. Eisenhofer, G. Brain water during alcohol withdrawal / G. Eisenhofer // Lancet. – 1982. – Vol. 319. – P. 50.
185. Eliasson, AC. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability / AC. Eliasson // Dev Med Child Neurol. – 2006. – Vol.48(7). – P. 549-54.

186. Ersche, KD. Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction / KD. Ersche// Science. – 2012. – Vol. 335. – P. 601-604.
187. Ersche, KD. Meta-analysis of structural brain abnormalities associated with stimulant drug dependence and neuroimaging of addiction vulnerability and resilience / KD. Ersche// Current opinion in neurobiology. – 2013. – Vol. 23. – P. 615-624.
188. Eslami, T. Similarity based classification of ADHD using singular value decomposition / T. Eslami, F. Saeed // In Proceedings of the Proceedings of the 15th ACM International Conference on Computing Frontiers, Ischia. – 2018. – P. 19–25.
189. Espen, A. Scholars' open debate paper on the World Health Organization ICD-11 Gaming Disorder proposal / A. Espen // Journal of Behavioral Addictions: Akademiai Kiado Zrt. – 2017 . – Vol. 6. – P. 267–270.
190. Essayed, W.I. White matter tractography for neurosurgical planning: A topography-based review of the current state of the art / W.I. Essayed // NeuroImage. Clinical. – 2017. – Vol. 15. – P. 659–672.
191. Everitt, BJ. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion / BJ.Everitt // Nature neuroscience. – 2005. – Vol. 8. – P. 1481-1489.
192. Evidence of mirror neurons in human inferior frontal gyrus / JM. Kilner, A. Neal, N. Weiskopf [et al.] // J Neurosci. – 2009. – Vol. 29. – P. 10153–10159.
193. Examining the diagnostic criteria for Internet addiction: Expert validation / W-Y Hsu, S.S.J. Lin, S-M. Chang [et al.] // Journal of the Formosan Medical Association. – 2015. – Vol. 114(6). – P. 504-508.
194. Fatal cardiac arrhythmia after repeated exposure to 1,1-difluoroethane (DFE) / J. Avella, JC. Wilson, M. Lehrer // The American journal of forensic medicine and pathology. – 2006. –Vol. 27. – P. 58-60.
195. Fenelon, G. J.L. Houeto Unilateral parkinsonism following a large infarct in the territory of the lenticulostriate arteries / G.J.L. Fenelon ь// Mov Disord. – 1997. – Vol. 12. – P. 1086-1090.

196. Fergusson, DM. The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study / DM. Fergusson, JM. Boden, LJ. Horwood // Drug and alcohol dependence. – 2008. – Vol. 96. – P. 165-177.
197. Filley, C.M. White matter dementia in chronic toluene abuse / C.M. Filley, R.K. Heaton, N.L. Rosenberg // Neurology. – 1990. – Vol. 40. – P. 532-534.
198. First, MB. Clinical Guide to the Diagnosis 2 / MB. First, D. Caban. – John Wiley & Sons, – 2010. – 558p.
199. Fisher, RS. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types / RS. Fisher // Epilepsia. – 2017; – Vol.58(4). – P.531-542.
200. Fisone, G. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action / G. Fisone, A. Borgkvist, A. Usiello // Cellular and molecular life sciences : CMLS. – 2004. – Vol. 61. – P. 857-872.
201. fMRI brain activation in patients with insomnia disorder during a working memory task /Y-D. Son, JM. Kang, S-J Cho [et al] // Sleep & Breathing. – 2018. – Vol. 22(2). – P. 487-493.
202. Fong, TW. Understanding and managing compulsive sexual behaviors / TW. Fong // Psychiatry. – 2006. – Vol. 3. – P. 51–58.
203. Food Addiction: Implications for the Diagnosis and Treatment of Overeating / RC. Adams, J. Sedgmond, L. Maizey [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol.11(9). – Режим доступа: 10.3390/nu11092086.
204. Freire, G. Cerebral palsy: Phenotypes and risk factors in term singletons born small for gestational age / G. Freire, M. Shevell, M. Oskoui // European Journal of Paediatric Neurology. – 2015. – Vol. 19. – №. 2. – P. 218-225.
205. Frequency-dependent changes of local resting oscillations in sleep-deprived brain / L. Gao, L. Bai, Y. Zhang [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10(3). – e0120323.
206. Frontal white matter injuries predestine gait difficulties in Parkinson's disease / N. Lenfeldt, H. Holmlund, A. Larsson [et al.] //Acta Neurol Scand. – 2016. – Vol. 134. – P. 210–218.

207. Fryer, S.L. Differential brain response to alcohol cue distractors across stages of alcohol dependence / S.L. Fryer // Biol Psychol. – 2012. – Vol. 92, №2. – P. 282-291
208. Gallucci, M. Wernicke encephalopathy: MR findings in five patients / M. Gallucci // AJR. American journal of roentgenology. –1990. – Vol. 155. – P. 1309-1314.
209. García Íñiguez, J.A. Energy expenditure is associated with age, anthropometric indicators and body composition in children with spastic cerebral palsy / J.A. García Íñiguez // Nutrición Hospitalaria. – 2018. – Vol. 35(4). – P. 909-913.
210. Genome-wide Analysis of Insomnia (N=1,331,010) Identifies Novel Loci and Functional Pathways / PR. Jansen, K. Watanabe, S. Stringer [et al.] // Cold Spring Harbor Laboratory. – 2018. – Vol. 54. – P. 394-403.
211. Ghai, S. Effect of rhythmic auditory cueing on gait in cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis / S. Ghai, I. Ghai, A.O. Effenberg // Neuropsychiatric Disease Treatment. – 2017. – Vol. 14. – P. 43-59.
212. Giese, M. Fast BDNF serum level increase and diurnal BDNF oscillations are associated with therapy response after partial sleep deprivation / M. Giese // Journal of Psychiatric Research. – 2014. – Vol.59.
213. Glenn, GR. A simple noise correction scheme for diffusional kurtosis imaging / GR. Glenn, A. Tabesh, JH. Jensen // Magn Reson Imaging. – 2015. – Vol. 33. – P. 124–133.
214. Goldman, D. The genetics of addictions: uncovering the genes / D. Goldman, G. Oroszi, F. Ducci // Nature reviews. Genetics. – 2005. – Vol. 6. – P. 521-532.
215. Goldman. Determinants of Mortality at Older Ages: The Role of Biological Markers of Chronic Disease / Goldman // Population and Development Review. – 2005. – Vol. 31(4). – P. 675-698.
216. Goldstein, RZ. Oral methylphenidate normalizes cingulate activity in cocaine addiction during a salient cognitive task / RZ. Goldstein // Proceedings of the

National Academy of Sciences of the United States of America. – 2010. – Vol. 107. – P. 16667–16672.

217. Good, C.D. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains / C.D. Good // NeuroImage. – 2001. – Vol. 14. – P. 21-36.
218. Gordon, AJ. Medical consequences of marijuana use: a review of current literature / AJ. Gordon, JW. Conley, JM. Gordon // Current psychiatry reports. – 2013. – Vol. 15. – 419p.
219. Gowin, J.L. Altered risk-related processing in substance users: imbalance of pain and gain / J.L. Gowin, S. Mackey, M.P. Paulus // Drug and alcohol dependence. – 2013. – Vol. 132. – P. 13–21.
220. Gowin, JL. Attenuated insular processing during risk predicts relapse in early abstinent methamphetamine-dependent individuals / JL. Gowin // Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. – 2014. – Vol. 39. – P. 1379–1387.
221. Gowin, JL. Individualized relapse prediction: Personality measures and striatal and insular activity during reward-processing robustly predict relapse / JL. Gowin // Drug and alcohol dependence. – 2015. – Vol. 152. – P. 93–101.
222. Gradin, VB. Abnormal brain activity during a reward and loss task in opiate-dependent patients receiving methadone maintenance therapy / VB. Gradin // Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. – 2014. – Vol. 39. – P. 885–894.
223. Grant, JE. The neurobiology of substance and behavioral addictions / JE. Grant, JA. Brewer, MN. Potenza // CNS spectrums. – 2006. –Vol. 11. – P. 924-930.
224. Greicius, MD. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis / MD. Greicius, B. Krasnow // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2003. – Vol.100(1). – P.253-258.
225. Griffiths, MD. Working towards an international consensus on criteria for assessing internet gaming disorder: a critical commentary on Petry et al / MD. Griffiths // Addiction. – 2016. – Vol. 111. – P. 167–175.

226. Griffiths, RR. Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds / RR. Griffiths, MW. Johnson // The Journal of clinical psychiatry. – 2005. – Vol. 66. – P. 31-41.
227. Haacke, E.M. Susceptibility weighted imaging (SWI) / E.M. Haacke // Magn Reson Med. – 2004. – Vol. 52, N 3. – P. 612-618.
228. Hahn, A. Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder / A. Hahn// NeuroImage. – 2011. – Vol. 56. – P. 881-889.
229. Hahn, T. Linking online gaming and addictive behavior: converging evidence for a general reward deficiency in frequent online gamers / T. Hahn // Frontiers in behavioral neuroscience. – 2014. – Vol. 8. – 385p.
230. Hammer, R. Addiction: Current Criticism of the Brain Disease Paradigm / R. Hammer // AJOB neuroscience. – 2013. – Vol. 4. – P. 27-32.
231. Heather, N. Challenging the brain disease model of addiction: European launch of the addiction theory network / N. Heather // Addiction Research & Theory. – 2017. – Vol. 26. – P. 1-7.
232. Heather, NQ. Is Addiction a Brain Disease or a Moral Failing? A: Neither / NQ. Heather // Neuroethics. – 2017. – Vol. 10. – P. 115-124.
233. Hebebrand, J. "Eating addiction", rather than "food addiction", better captures addictive-like eating behavior / J. Hebebrand // Neuroscience and biobehavioral reviews. – 2014. – Vol. 47. – P. 295-306.
234. Heim, B. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease / B. Heim // Journal of neural transmission. – 2017. – Vol. 124. – P. 915–964.
235. Henden, E. Addiction and Choice: Rethinking the Relationship / E. Henden // Oxford Univ Pr. – 2016. – P. 116-132.
236. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity / D.S. Tuch, TG. Reese, MR. Wiegell [et al.] // Magn Reson Med. – 2002. – Vol. 48. – P.577–582.
237. Hindle, J.V. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease / J.V. Hindle // Age Ageing. – 2010. – Vol.39 – P.156–161.

238. Hiroi, N. Genetic susceptibility to substance dependence / N. Hiroi, S. Agatsuma // Molecular psychiatry. – 2005. – Vol. 10. – P. 336-344.
239. Hiroi. Changes in gill ionocyte function and structure following transfer from fresh to hypersaline waters in the tilapia Sarotherodon melanotheron / Hiroi // Comparative Biochemistry and Physiology - Part A Molecular & Integrative Physiology. – 2005. – Vol. 150(3).
240. Hirvonen, J. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers / J. Hirvonen // Molecular psychiatry. – 2012. – Vol. 17. – P. 642–649.
241. Hodgins, DC. Gambling disorders / DC. Hodgins, JN. Stea, JE. Grant // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 1874-1884.
242. Hong, S-B. Reduced orbitofrontal cortical thickness in male adolescents with internet addiction / S-B. Hong // Behavioral and brain functions: BBF. – 2013. – Vol. 9. – P. 11.
243. Howard, J.J. Intramuscular injection of collagenase clostridium histolyticum may decrease spastic muscle contracture for children with cerebral palsy / J.J. Howard // Medical Hypotheses. – 2019. – Vol. 122. – P. 126-128.
244. Howard, MO. Inhalant use and inhalant use disorders in the United States / MO. Howard // Addiction science & clinical practice. – 2011. – Vol. 6. – P. 18–31.
245. Huang, Z-L. The role of adenosine in the regulation of sleep / Z-L. Huang, Y. Urade, O. Hayaishi // Current topics in medicinal chemistry. – 2011. – Vol. 11. –P. 1047-1057.
246. Huang, Z-L. Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation / Z-L. Huang, Z. Zhang, W-M. Qu // International review of neurobiology. – 2014. – Vol. 119. – P. 349-371.
247. Huettel, S.A. Commentaries and Rejoinder to Trade-Off Aversion as an Explanation for the Attraction Effect: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study : Integrating Neural and Decision Sciences: Convergence and Constraints / S.A. Huettel, J.W. Payne // The Yale Journal of Biology and Medicine. –2009. – Vol. 46. – P. 14-17.

248. Hungerbühler, H. Leukoencephalopathy following inhalation of heroin pyrolysate / H. Hungerbühler, W. Waespe // Schweizerische medizinische Wochenschrift. – 1990. – Vol. 120. – P. 1801-1805.
249. Huo, Y. White matter hyperintensities and the progression from mild parkinsonian signs to parkinsonism and Parkinson's disease / Y. Huo // Neurobiol Aging. – 2020. – Vol. 96. – P. 267-276
250. Hutton, JL. Life expectancy in severe cerebral palsy / JL. Hutton, POD. Pharoah // Archives of disease in childhood. – 2006. - Vol. 91(3). – P. 254-258.
251. Hyman, SE. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory / SE. Hyman, RC. Malenka, EJ. Nestler // Annual review of neuroscience. – 2006. – Vol. 29. – P. 565-598.
252. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics : Version : 05/2021 [Electronic resource]. – Режим доступа: <https://icd.who.int/browse11>
253. In vivo fiber tractography using DT-MRI data / P.J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli [et al.] // Magn Reson Med. – 2000. – Vol. 44. – P.625–632.
254. Insomnia and hypertension: A systematic review / D.C. Jarrin, P.K. Alvaro, M.A. Bouchard [et al.] // Sleep Medicine Reviews. – 2018. – Vol. 41. – P. 3–38.
255. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis / C.F. Beckmann, M. DeLuca, JT. Devlin [et al.] // Philos Trans R Soc Lond. – 2005. –Vol. 360. – P. 1001–1013.
256. Jacobson, R.R. Cortical and diencephalic lesions in Korsakoff's syndrome: a clinical and CT scan study / R.R. Jacobson, W.A. Lishman // Psychological medicine. – 1990. – Vol. 20. – P. 63-75.
257. Jan, RK. Striatal volume increases in active methamphetamine-dependent individuals and correlation with cognitive performance / RK. Jan // Brain sciences. – 2012. – Vol. 2. –P. 553–572.
258. Janes, A.C. Neural substrates of attentional bias for smoking-related cues: an FMRI study / A.C. Janes // Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. – 2010. – Vol. 35. – P. 2339–2345.

259. Jankowski, M. E-Cigarettes are More Addictive than Traditional Cigarettes-A Study in Highly Educated Young People / M. Jankowski // International journal of environmental research and public health. – 2019. – Vol. 16. – P. 2279.
260. Jayaramayya, K.M. Iyer Unraveling correlative roles of dopamine transporter (DAT) and Parkin in Parkinson's disease (PD) - A road to discovery? / K.M. Jayaramayya // Brain Res Bull. – 2020. – Vol. 157. – P. 169-179.
261. Jensen, JH. Leading non-Gaussian corrections for diffusion orientation distribution function / JH. Jensen, JA. Helpern, A. Tabesh // NMR Biomed. – 2014. – Vol. 27. – P. 202–211.
262. Johnson, M. Human hallucinogen research: guidelines for safety / M. Johnson, W. Richards, R. Griffiths // Journal of psychopharmacology. – 2008. – Vol. 22. –P. 603–620.
263. Kaila, K. Postsynaptic fall in intracellular pH induced by GABA-activated bicarbonate conductance / K. Kaila, J. Voipio // Nature. – 1987. – Vol. 330. – P. 163-165.
264. Karila, L. Cocaine: from recreational use to dependence / L. Karila // La Revue du praticien. – 2009. – Vol. 59. –P. 821-825.
265. Karila, L. Sexual addiction or hypersexual disorder: different terms for the same problem? A review of the literature / L. Karila // Current pharmaceutical design. – 2014. – Vol. 20. – P. 4012-4020.
266. Kathuria, H. Utility of imaging of nigrosome-1 on 3T MRI and its comparison with 18F-DOPA PET in the diagnosis of idiopathic Parkinson disease and atypical parkinsonism / H. Kathuria // Mov. disord. clin. pract. – 2020. – Vol. 8, N 2. – P. 224-230.
267. Kelkar, A.H. An Outbreak of Synthetic Cannabinoid-Associated Coagulopathy in Illinois / A.H. Kelkar // The New England journal of medicine. – 2018. – Vol. 379. –P. 1216-1223.
268. Kellett, S. Compulsive buying: a cognitive-behavioural model / S. Kellett, JV. Bolton // Clinical psychology & psychotherapy. – 2009. – Vol. 16. – P. 83-99.

269. Koob, GF. Alcoholism: allostasis and beyond / GF. Koob // *Alcoholism, clinical and experimental research.* – 2003. – Vol. 27. –P. 232-243.
270. Kovanlikaya, I. Treatment of chronic pain: diffusion tensor imaging identification of the ventroposterolateral nucleus confirmed with successful deep brain stimulation / I. Kovanlikaya, L. Heier, M. Kaplitt // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 2014. – Vol. 92(6). –P.365-371.
271. Krageloh-Mann, IM. Platt Surveillance of Cerebral Palsy in Europe: Reference and Training Manual / IM. Krageloh-Mann // *Medical Education.* – 2009. – Vol. 43(5). – P. 495-496.
272. Kreek, MJ. Genes Associated With Addiction: Alcoholism, Opiate, and Cocaine Addiction / MJ. Kreek // *NeuroMolecular Medicine.* – 2004. – Vol. 5(1). – Режим доступа: 10.1385/NMM:5:1:085.
273. Kreek, MJ. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction / MJ. Kreek // *Nature neuroscience.* – 2005. – Vol. 8. – P. 1450-1457.
274. Kreek, MJ. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments / MJ. Kreek // *Pharmacological Reviews.* – 2005. – Vol. 57(1). – P.1-26.
275. Kroft, C.L. Brain ventricular size in female alcoholics: an MRI study / C.L. Kroft // *Alcohol (Fayetteville, N.Y.).* – 1991. – Vol. 8. – P. 31-34.
276. Kühn, S. Gallinat Resting-state brain activity in schizophrenia and major depression: a quantitative meta-analysis / S. Kühn // *Schizophrenia Bulletin.* – 2013. – Vol. 39(2). – P.358-365.
277. Kułak, W. Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in north-eastern Poland / W. Kułak, W. Sobaniec // *Brain & Development.* – 2003. – Vol. 25(7). – P. 499–506.
278. Kuo, H.C. Neurophysiological mechanisms and functional impact of mirror movements in children with unilateral spastic cerebral palsy / H.C. Kuo, K.M. Friel, A.M. Gordon // *Developmental Medicine & Child Neurology.* – 2018. – Vol. 60(2). – P. 155-161.

279. Kuss, DJ. Chaos and confusion in DSM-5 diagnosis of Internet Gaming Disorder: Issues, concerns, and recommendations for clarity in the field / DJ. Kuss, MD. Griffiths, HM. Pontes // Journal of behavioral addictions. – 2017. – Vol. 6. – P. 103–109.
280. Kwong, KL. Epilepsy in children with cerebral palsy / KL. Kwong, SK. Wong, T. Kwan // Pediatr Neurology. – 1998. – Vol. 19(1). – P. 31–36.
281. Lance, J.W. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture / J.W. Lance // Neurology. – 1980. – Vol. 30 (12). - P. 1303-13013.
282. Landolfi, E. Exercise addiction / E. Landolfi // Sports medicine. – 2013. – Vol. 43. – P. 111-119.
283. Large-scale resting state network correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease and related dopaminergic deficits / A.V. Lebedev, E. Westman A. Simmons [et al.] // Front. Syst. Neurosci. – 2014. – Vol. 8. – P. 45.
284. Lee, D. Abnormal gray matter volume and impulsivity in young adults with Internet gaming disorder / D. Lee // Addiction biology. – 2018. – Vol. 23. – P. 1160-1167.
285. Lee, M.H. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications / M.H. Lee, C.D. Smyser, J.S. Shimony // AJNR. American journal of neuroradiology. –2013. – Vol. 34. – P. 1866–1872.
286. Leeds, N.E. The radiology of drug addiction affecting the brain / N.E. Leeds, V. Malhotra, R.D. Zimmerman // Seminars in roentgenology. – 1983. – Vol. 18. – P. 227-233.
287. Leri, F. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use / F. Leri, J. Bruneau, J. Stewart // Addiction. – 2003. – Vol. 98. – P. 7-22.
288. Lewis, SA. Insights From Genetic Studies of Cerebral Palsy / SA. Lewis // Frontiers in neurology. – 2021. - Vol. 11. - 625428.
289. Li, S.J. Cocaine administration decreases functional connectivity in human primary visual and motor cortex as detected by functional MRI / S.J. Li // Magnetic resonance in medicine. – 2000. – Vol. 43. –P. 45-51.

290. Lin, H-M. Toluene disrupts synaptogenesis in cultured hippocampal neurons / H-M. Lin // Toxicology letters. – 2009. – Vol. 184. – P. 90-96.
291. Lin, X. Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in internet gaming disorder / X. Lin // Frontiers in psychology. – 2015. – Vol. 6. – P. 1471.
292. Longterm Outcome of Internal Tibial Derotation Osteotomies in Children with Cerebral Palsy / MS. Er, O. Abousamra, KJ. Rogers [et al.] // J Pediatr Orthop. – 2015. – Vol. 37. – P.454-459.
293. Loughead, J. Working memory-related neural activity predicts future smoking relapse / J. Loughead // Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. – 2015. – Vol. 40. – P. 1311–1320.
294. Luethi, D. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects / D. Luethi, ME. Liechti // Archives of Toxicology. – 2020. – Vol. 94. – P. 1085–1133.
295. Luijten, M. An fMRI study of cognitive control in problem gamers / M. Luijten // Psychiatry research. – 2015. – Vol. 231. – P. 262-268.
296. Lukas, SE. Extended-release naltrexone (XR-NTX) attenuates brain responses to alcohol cues in alcohol-dependent volunteers: a bold FMRI study / SE. Lukas // NeuroImage. – 2013. – Vol. 78. – P. 176-185.
297. Luke, C. Disordered gambling: a behavioral addiction / C. Luke, L.-O. Eve // Current opinion in neurobiology. – 2013. – Vol. 23. – P. 655-659.
298. Luo, Y. Multimodal neuroimaging-based prediction of adult outcomes in childhood-onset ADHD using ensemble learning techniques / Y. Luo, T.L. Alvarez, J.M. Halperin, X. Li // NeuroImage Clin. – 2020. – Vol. 26. – P. 102-238.
299. Madhyasha, T.M. Dynamic connectivity at rest predicts attention task performance / T.M. Madhyasha // Brain Connectivity. – 2015. – Vol.5(1). – P.45-59.
300. Maguire, E. Navigation-Related Structural Change in the Hippocampi of Cab Drivers / E. Maguire // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2000. – Vol. 97. – P. 4398-403.

301. Mander, A.J. NMR T1 relaxation time of the brain during alcohol withdrawal and its lack of relationship with symptom severity / A.J. Mander // British journal of addiction. – 1989. – Vol. 84. –P. 669-672.
302. Mann, K. Predicting naltrexone response in alcohol-dependent patients: the contribution of functional magnetic resonance imaging / K. Mann // Alcoholism, clinical and experimental research. – 2014. – Vol. 38. –P. 2754-2762.
303. Manza, P. Resting-state functional connectivity of the striatum in early-stage Parkinson's disease: cognitive decline and motor symptomatology / P. Manza, S. Zhang, C.S. Li, H.C. Leung // Hum. Brain Mapp. – 2016. – Vol. 37. – P. 648-662.
304. Marks, I. Behavioural (non-chemical) addictions / I. Marks // Brain Journal Addict. – 1990. – Vol. 85. – P. 1389-1394.
305. Marsden, C.D. Parkinson's disease / C.D. Marsden // Lancet. – 1990. – Vol. 335. – P. 948–952.
306. Masahiko, F. Neurochemical mechanisms for development of psychological dependence on volatile organic solvents / F. Masahiko, A. Naoya, W. Kiyoshi // Nihon shinkei seishin yakurigaku zasshi: Japanese journal of psychopharmacology. – 2008. – Vol. 28. – P. 7-10.
307. McGonigle, J. The ICCAM platform study: An experimental medicine platform for evaluating new drugs for relapse prevention in addiction. Part B: fMRI description / J. McGonigle // Journal of psychopharmacology. – 2017. – Vol. 31. –P. 3–16.
308. Meng, Y. The prefrontal dysfunction in individuals with Internet gaming disorder: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies / Y. Meng // Addiction biology. – 2015. – Vol. 20. –P. 799-808.
309. Michael, J. The International classification of sleep disorders / J. Michael // American Academy of Sleep Medicine. – 2014. – Vol 146(5).
310. Michie, D. Machine Learning, Neural and Statistical Classification / D. Michie, D. Spiegelhalter, C. Taylor // Technometrics. – 1999. – Vol. 37. – P.459.

311. Midbrain MRI assessments in progressive supranuclear palsy subtypes / M. Picillo, M.F. Tepedino, F. Abate [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psych. –2020. – Vol.9. – P. 98–103.
312. Moreno-López L. Trait impulsivity and prefrontal gray matter reductions in cocaine dependent individuals / L. Moreno-López // Drug and alcohol dependence. – 2012. – Vol. 125. – P. 208-214.
313. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy / Quattrone, A. G. Nicoletti, D. Messina [et al.] // Radiology. – 2008. – Vol. 246, N 1. – P. 214-221.
314. MRI in patients with suspected vascular parkinsonism / J.C. Zijlmans, H.O. Thijssen, O.J. Vogels [et al.] // Neurology. – 1995. – Vol. 45. – P. 2183- 2188.
315. Multitask fMRI and machine learning approach improve prediction of differential brain activity pattern in patients with insomnia disorder [Electronic resource] / MH Lee, N. Kim, J.Yoo [et al.] // Scientific Report. – 2021. – Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-88845-w>
316. Nation, M. Risk factors for serious alcohol and drug use: the role of psychosocial variables in predicting the frequency of substance use among adolescents / M. Nation, CA Heflinger // The American journal of drug and alcohol abuse. – 2006. – Vol. 32. –P. 415-433.
317. Neuroradiology can predict the development of hand function in children with unilateral cerebral palsy / M. Holmefur, A. Kits, J. Bergstrom [et al.] // Neurorehabil Neural Repair. – 2013. – Vol.27(1). – P. 72-78.
318. Nichols, DE. Psychedelics / DE. Nichols // Pharmacological reviews. – 2016. – Vol. 68. –P. 264–355.
319. Ning, M. Addiction related alteration in resting-state brain connectivity / M. Ning // NeuroImage. – 2010. – Vol. 49. – P. 738–744.
320. Olsen, CM. Natural rewards, neuroplasticity, and non-drug addictions / CM.Olsen // Neuropharmacology. – 2011. – Vol. 61. –P. 1109-1122.

321. Panova, T. Is smartphone addiction really an addiction? / T. Panova, X.Carbonell // Journal of behavioral addictions. – 2018. – Vol. 7. –P. 252-259.
322. Parkinson's disease-related network topographies characterized with resting state functional MRI / VA. Sako, W. Fujita, K. Peng [et al.] // Hum. Brain Mapp. – 2017. – Vol. 38. – P. 617-630.
323. Peiying, L. MRI assessment of cerebral oxygen metabolism in cocaine-addicted individuals: hypoactivity and dose dependence / L. Peiying // NMR in biomedicine. – 2014. – Vol. 27. – P. 726–732.
324. Perez-Lloret, S. Current concepts in the treatment of multiple system atrophy / S. Perez-Lloret // Mov. disord. clin. pract. – 2015. – Vol. 2. – P. 6-16.
325. Peters, EN. Relationship of gambling with tobacco, alcohol, and illicit drug use among adolescents in the USA: Review of the literature 2000-2014 / EN. Peters // The American journal on addictions. – 2015. – Vol. 24. –P. 206-216.
326. Petry, NM. An international consensus for assessing internet gaming disorder using the new DSM-5 approach / NM. Petry // Addiction (Abingdon, England). – 2014. – Vol. 109. – P. 1399-406.
327. Pontén, E. Contracture formation in the upper limb in cerebral palsy starts early / E.Pontén // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2019. – Vol. 61(2). – P.117-118.
328. Postuma, R.B. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease / R.B. Postuma // Mov Disord. – 2015. – V.30. – P.1591-1601.
329. Preller, KH. Functional changes of the reward system underlie blunted response to social gaze in cocaine users / KH. Preller // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2014. – Vol. 111. – P. 2842–2847.
330. Prognostic predictors for ambulation in children with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis of observational studies / O. Keeratisiroj, N. Thawinchai, W. Siritaratiwat [et al.] // Disability and Rehabilitation. – 2018. - Vol. 40(2). – P. 135-143.

331. Progressive decline in gray and white matter integrity in de novo parkinson's disease: an analysis of longitudinal parkinson progression markers initiative diffusion tensor imaging data / K.I. Taylor, F. Sambataro, F. Boess [et al.] // Front Aging Neurosci. – 2018. – Vol.10. – P.318.
332. Przemysław, B. Epigenetic regulation in drug addiction / B. Przemysław // Annals of agricultural and environmental medicine. – 2012. – Vol. 19. – P. 491-496.
333. Reduced integrity of right lateralized white matter in patients with primary Insomnia: A diffusion-tensor imaging study / S. Li, J. Tian, A. Bauer [et al.] // Radiology. – 2016. – Vol. 280. – P. 520–528.
334. Reedman, S. The efficacy of interventions to increase physical activity participation of children with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis / S. Reedman, R.N. Boyd, L. Sakzewski // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2017. – Vol. 59(10). – P. 1011-1018.
335. Refolo, V. Progressive striatonigral degeneration in a transgenic mouse model of multiple system atrophy / V. Refolo, F. Bez, A. Possidis // Acta. Neuropathol. Commun. – 2018. – Vol.6. – P. 2-9.
336. Reid, SM. Intellectual disability in cerebral palsy: a population-based retrospective study / SM. Reid, EM. Meehan, SJ. Arnup, DS. Reddihough // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2018. – Vol. 60(7). – P. 687–694.
337. Reid, SM. Relationship between characteristics on magnetic resonance imaging and motor outcomes in children with cerebral palsy and white matter injury / SM. Reid, MR. Ditchfield, J. Bracken, DS. Reddihough // Res Dev Disabil. – 2016. – Vol.45. – P. 178-187.
338. Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: tract-based spatial statistics and tract-specific analysis / K. Kamagata, Y. Motoi, H. Tomiyama [et al.] // Eur Radiol. – 2013. – Vol. 23. – P. 1946–1955.
339. Relationship between hippocampal subfields and category cued recall in AD and PDD A multimodal MRI study / F. Novellino, R. Vasta, A. Sarica, // Neuroscience. – 2018. – Vol. 371. – P. 506–517.

340. Reliability of fractional anisotropy measurement for children with cerebral palsy / K. Min, SJ. Yu, JH. Lee [et al.] // *Neuropediatrics*. – 2014. – Vol.45(2). – P.84-92.
341. Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus-motor cortex connectivity in Parkinson's disease / S. Baudrexel, T. Witte, C. Seifried [et al.] // *Neuroimage*. – 2011. – Vol.55. – P.1728–1738.
342. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks / K.A. Smitha, RK. Akhil [et al.] // *Neuroradiol J.* – 2017. – Vol. 30(4). – P. 305–317.
343. Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know / XH. Lu, XZ. Wang, XE. Tong [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2018. – Vol. 39(8). – P.1390-1399.
344. Resting-state functional reorganization in Parkinson's disease: an activation likelihood estimation meta-analysis, Cortex / M. Tahmasian, S.B. Eickhoff, K. Giehl [et al.] // *A journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. – 2017. – Vol. 92. – P. 119-138.
345. Riaz, A. DeepFMRI: End-to-end deep learning for functional connectivity and classification of ADHD using fMRI / A. Riaz, M. Asad, E. Alonso, G. Slabaugh // *J. Neurosci. Methods*. – 2020. – Vol. 335. – P. 1085-1086.
346. Robinson, TE. Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues / TE. Robinson, KC. Berridge // *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. – 2008. – Vol. 363. – P. 3137-46.
347. Robison, AJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction / AJ. Robison, EJ. Nestler // *Nature reviews. Neuroscience*. – 2011. – Vol. 12. – P. 623-637.
348. Ron, M.A. Computerized tomography of the brain in chronic alcoholism: a Survey and follow-up study / M.A. Ron // *Brain : a journal of neurology*. – 1982. – Vol. 105 (3). – P. 497-514.
349. Ron, M.A. The alcoholic brain: CT scan and psychological findings / M.A. Ron // *Psychological medicine. Monograph supplement*. – 1983. – Vol. 3. – P. 1-33.

350. Ronald, S. Duman Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets / S. Ronald // Science. – 2012. – Vol.338. – P. 68-72.
351. Rosenberg, N.L. Toluene abuse causes diffuse central nervous system white matter changes / N.L.Rosenberg // Annals of neurology. – 1988. – Vol. 23. –P. 611-614.
352. Roy, É. Patterns of cocaine and opioid co-use and polyroutes of administration among street-based cocaine users in Montréal, Canada / É. Roy // The International journal on drug policy. – 2013. – Vol. 24. – P. 142-149.
353. Ruffle, JK. Molecular neurobiology of addiction: what's all the (Δ)FosB about? / JK. Ruffle // The American journal of drug and alcohol abuse. – 2014. – Vol. 40. –P. 428-37.
354. Ryan, L. A Diagnostic Approach for Cerebral Palsy in the Genomic Era / L. Ryan, A. Poretti // NeuroMolecular Medicine. – 2014. – Vol. 16(4).
355. Saccone, NL. Multiple independent loci at chromosome 15q25.1 affect smoking quantity: a meta-analysis and comparison with lung cancer and COPD / NL. Saccone // PLoS genetics. – 2010. – Vol. 6. - e1001053.
356. Sadowska, M. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options / M. Sadowska, B. Sarecka-Hujar, I. Kopyta // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2020. – Vol.16. - P. 1505-1518.
357. Satel, S. Addiction and the brain-disease fallacy / S. Satel, SO. Lilienfeld // Frontiers in psychiatry. – 2013. – Vol. 4. – P. 141.
358. Saverio, B.F. Drops of madness? Recreational misuse of tropicamide collyrium; early warning alerts from Russia and Italy / B.F. Saverio // General hospital psychiatry. – 2013. – Vol. 35. – P. 571—573.
359. Scherfler, C. Diagnostic potential of automated subcortical volume segmentation in atypical parkinsonism / C. Scherfler // Neurology. – 2016. – Vol. 86, N 13. – P. 1242-1249

360. Schmaal, L. Effects of modafinil on neural correlates of response inhibition in alcohol-dependent patients / L. Schmaal // Biological psychiatry. – 2013. – Vol. 73. – P. 211-218.
361. Schmitt, K. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation / K. Schmitt // Annals of Medicine. – 2016. – Vol. 48(1). – P. 45-51.
362. SCPE Collaborative group. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy / C. Cans, H. Dolk, MJ. Platt [et al.] // Developmental medicine and child neurology. Supplement. – 2007. – Vol.109. – P.35–38.
363. Seidman, L.J. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history / L.J. Seidman // Circulation Research. – 2011. – Vol.108. – P. 743–750.
364. Senbil, N. Epileptic and non-epileptic cerebral palsy: EEG and cranial imaging findings / N. Senbil, B. Sonel, OF. Aydin, YK. Gürer // Brain and Development. – 2002. – Vol. 24(3). – P.166-169.
365. Sharp, CW. Substance abuse: a comprehensive textbook / CW. Sharp, N. Rosenberg, F. Beauvais // Lippincott Williams & Wilkins. – 2005.
366. Shimamura, A.P. Korsakoff's syndrome: radiological (CT) findings and neuropsychological correlates / A.P. Shimamura, T.L. Jernigan, L.R. Squire // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. – 1988. – Vol. 8. – P. 4400–4410.
367. Shoptaw, S. Bupropion hydrochloride versus placebo, in combination with cognitive behavioral therapy, for the treatment of cocaine abuse/dependence / S. Shoptaw // Journal of addictive diseases. – 2008. – Vol. 27. –P. 13-23.
368. Sinha, R. Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction / R. Sinha // Annals of the New York Academy of Sciences. –2008. – Vol. 1141. – P. 105-130.
369. Sleep changes in the disorder of insomnia: A meta-analysis of polysomnographic studies / C. Baglioni, W. Regen, A. Teghen [et al.] // Sleep Medicine Reviews. – 2014. – Vol. 18. – P. 195–213.

370. Smigielski, L. Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects / L. Smigielski // NeuroImage. – 2019. – Vol. 196. – P. 207-215.
371. Smith, M.A. Brain hydration during alcohol withdrawal in alcoholics measured by magnetic resonance imaging / M.A. Smith // Drug and alcohol dependence. – 1988. – Vol. 21. –P. 25-28.
372. Smith, M.A. Brain water in chronic alcoholic patients measured by magnetic resonance imaging / M.A. Smith // Lancet (London, England). – 1985. – Vol. 1. – P. 1273-1274.
373. Soares, J.M. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging / J.M. Soares, P. Marques, V. Alves, N. Sousa // Front Neurosci. – 2013. – Vol. 7. – P. 31.
374. Soleimani, F. Long-Term Neurodevelopmental Outcomes after Preterm Birth / F. Soleimani, F. Zaheri, F. Abdi // Iranian Red Crescent Medical Journal. – 2014. – Vol. 16. - e17965.
375. Sophia, A. Massively multiplayer online role-playing games: comparing characteristics of addict vsnon-addict online recruited gamers in a French adult population / A. Sophia // BMC Psychiatry: Springer Science and Business Media LLC. – 2011. – Vol. 11.
376. Spatio-temporal deep learning method for ADHD fMRI classification / Z. Mao, Y. Su, G. Xu // Inf. Sci. – 2019. – Vol. 499. – P. 1–11.
377. StackGAN: Text to photo-realistic image synthesis with stacked generative adversarial networks [Electronic resource] / H. Zhang, T. Xu, H. Li [et al.] // In ICCV Oral Presentation. - 2017. – Режим доступа: <https://arxiv.org/abs/1612.03242>
378. Stanton, P. People Control Their Addictions: No matter how much the "chronic" brain disease model of addiction indicates otherwise, we know that people can quit addictions - with special reference to harm reduction and mindfulness / P. Stanton // Addictive behaviors reports. – 2016. – Vol. 4. – P. 97-101.
379. Stewart, JL. Striatum and insula dysfunction during reinforcement learning differentiates abstinent and relapsed methamphetamine-dependent individuals / JL. Stewart // Addiction (Abingdon, England). – 2014. – Vol. 109. – P. 460–471.

380. Stoeckel, LE. Lower gray matter density and functional connectivity in the anterior insula in smokers compared with never smokers / LE. Stoeckel // Addiction biology. – 2016. – Vol. 21. –P. 972–981.
381. Stolerman, I. Encyclopedia of psychopharmacology / I. Stolerman // Springer. – 2015. –P. 261-264.
382. Stone, A.L. Evidence for a hallucinogen dependence syndrome developing soon after onset of hallucinogen use during adolescence / A.L. Stone, C.L. Storr, J.C. Anthony // International journal of methods in psychiatric research. – 2006. – Vol. 15. – P. 116–130.
383. Stouten-Kemperman, M.M. Neurotoxicity in breast cancer survivors \geq 10 years post-treatment is dependent on treatment type / M.M. Stouten-Kemperman // Brain Imaging and Behavior. – 2015. – Vol. 9 – P. 275–284.
384. Striatum morphometry is associated with cognitive control deficits and symptom severity in internet gaming disorder / C. Cai, K. Yuan, J. Yin [et al.] // Brain Imaging Behav. – 2016. – Vol.10(1). – P.12-20.
385. Structural neuroimaging as clinical predictor: A review of machine learning applications / J.M.Mateos-Pérez, M.Dadar, M. Lacalle-Aurioles [et al.] // NeuroImage Clinical. – 2018, – Vol. 20. – P. 506-522.
386. Study design for a multi-modal approach to understanding Parkinson's disease: the personalized Parkinson project / W. Marks, L. Evers, M. Faber [et al.] // Mov. Disord. – 2017. – Vol. 32. – P. 948.
387. Susan, A. Psychology, health and illness / A. Susan // Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine. – 2007. – Vol. 22.
388. Sussman, S. Hidden addiction: Television / S. Sussman, M.B. Moran // Journal of behavioral addictions. – 2013. – Vol. 2. –P. 125–132.
389. Sussman, S. Prevalence of the addictions: a problem of the majority or the minority? / S. Sussman, N. Lisha, M. Griffiths // Evaluation & the health professions. – 2011. – Vol. 34. –P. 3-56.

390. Takahashi, H. Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study / H. Takahashi // The international journal of neuropsychopharmacology. – 2008. – Vol. 11. – P. 413-417.
391. Tang, D.W. Food and drug cues activate similar brain regions: a meta-analysis of functional MRI studies / D.W. Tang // Physiology & behavior. – 2012. – Vol. 106. – P. 317-324.
392. Technological solutions and main indices for the assessment of newborns' nutritive sucking: a review / E. Tamilia, F. Taffoni, D. Formica [et al.] // Sensors (Basel). – 2014. – Vol. 14(1). – P. 634–658.
393. The default mode network is disrupted in Parkinson's disease with visual hallucinations / N. Yao, R. Shek-Kwan Chang, C. Cheung [et al] // Hum. Brain Mapp. – 2014. – Vol. 35. – P. 5658-5666.
394. The Imperial College Cambridge Manchester (ICCAM) platform study: An experimental medicine platform for evaluating new drugs for relapse prevention in addiction. Part A: Study description / LM. Paterson // Journal of psychopharmacology. – 2015. – Vol. 29. – P. 943-960.
395. The relationship between the severity of periventricular leukomalacia and the fractional anisotropy values of diffusion tensor imaging / T. Suzuki, H. Kidokoro, T. Kubota [et al.] // No To Hattatsu. – 2013. – Vol. 45 (1). – P. 21-25.
396. The role of brain perivascular space burden in early-stage Parkinson's disease / Shen, T. Y. Yue, S. Zhao [et al.] // NPJ Parkinsons Dis. – 2021. – Vol. 7, N 1. – P. 12.
397. Thobois, S. What a neurologist should know about PET and SPECT functional imaging for parkinsonism: A practical perspective / S. Thobois // Parkinsonism Relat Disord. – 2019. – Vol. 59. – P. 93-100.
398. Thomas, M.J. Long-term depression in the nucleus accumbens: a neural correlate of behavioral sensitization to cocaine / M.J. Thomas // Nature neuroscience. – 2001. – Vol. 4. –P. 1217-1223.

399. Thomas, S.J. Sleep, insomnia, and hypertension: current findings and future directions / S.J. Thomas, D. Calhoun // Journal of the American Society of Hypertension (JASH). – 2017. – Vol. 11(2). – P.122–129.
400. Tiego, J. Overlapping dimensional phenotypes of impulsivity and compulsivity explain co-occurrence of addictive and related behaviors / J. Tiego // CNS spectrums. – 2019. – Vol. 24. –P. 426-440.
401. Toczyłowska, B. Hippocampal Metabolite Profiles in Two Rat Models of Autism: NMR-Based Metabolomics Studies / B. Toczyłowska // Molecular neurobiology. – 2020. – Vol. 57 – P. 3089-3105.
402. Tomczyk, Ł. Problematic internet use and protective factors related to family and free time activities among young people / Ł. Tomczyk, R. Solecki // Educational Sciences: Theory & Practice. – 2019. – Vol. 19 (3). – P.1–13.
403. Tomer, J. Addictions are not rational: A socio-economic model of addictive behavior / J.Tomer // The Journal of Socioeconomics. – 2001. – Vol. 30. – P. 243-261.
404. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data / S.M. Smith, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg [et al.] // Neuroimage. – 2006. – Vol. 31. – P. 1487–505.
405. Tuch, DS. Q-ball imagingb / DS. Tuch // Magn Reson Med. – 2004. – Vol. 52. – P.1358–1372.
406. Türkoğlu, G. Intelligence, functioning and related factors in children with cerebral palsy / G. Türkoğlu, S. Türkoğlu, C. Çelik, H. Uçan // Noro Psikiyatration Arsivi. – 2017. – Vol. 54(1). – P. 33–37.
407. Turner, JR. Translational research in nicotine dependence / JR. Turner // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. – 2013. – Vol. 3. - a012153.
408. Ulrike, A. Diagnostic instruments for behavioural addiction: an overview / A. Ulrike, N. E. Kirschner, S.M. Grüsser // Psycho-social medicine. – 2007. – Vol. 4. – P.11.
409. Usefulness of diffusion-tensor MRI in the diagnosis of Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease: a valuable tool to differentiate

between them? / B. Chen, G. Fan, W. Sun [et al.] // Clin Radiol. – 2017. – Vol. 72. – P. 610-615.

410. Using the international classification of functioning, disability, and health model to gain perspective of the benefits of yoga in stroke, multiple sclerosis, and children to inform practice for children with cerebral palsy: a meta-analysis / D. Veneri, M. Gannotti, M. Bertucco [et al.] // Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.). – 2018. - Vol. 24(5). – P. 439-457.

411. Van der Holst, H.M. White matter changes and gait decline in cerebral small vessel disease / H.M.Van der Holst // NeuroImage. Clinical. – 2018. – Vol. 17. –P. 731–738.

412. Van Houdenhove, B. Is "ergomania" a predisposing factor to chronic pain and fatigue? / B. Van Houdenhove, E. Neerinckx // Is "ergomania" a predisposing factor to chronic pain and fatigue? – 1999. – Vol. 40. –P. 529-530.

413. Viswanath, V. Children's Internet Addiction, Family-to-Work Conflict, and Job Outcomes: A Study of Parent–Child Dyads / V. Viswanath // MIS Quarterly. – 2019. – Vol. 43. – P. 903–927.

414. Volkow, N.The neuroscience of addiction / N. Volkow, T.-K. Li // Nature neuroscience. – 2005. – Vol. 8. –P. 1429-1430.

415. Wallace, SJ. Epilepsy in cerebral palsy / SJ. Wallace // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2001. – Vol. 43(10). – P. 713–717.

416. Wang, L. Abnormal gray matter volume and resting-state functional connectivity in former heroin-dependent individuals abstinent for multiple years / L. Wang // Addiction biology. – 2016. – Vol. 21. –P. 646-656.

417. Wang, Y. Decreased prefrontal lobe interhemispheric functional connectivity in adolescents with internet gaming disorder: a primary study using resting-state FMRI / Y. Wang // PloS one. – 2015. – Vol. 10. - e0118733.

418. Wang, Z. Dilated 3D Convolutional Neural Networks for Brain MRI Data Classification / Z. Wang, Y. Sun, Q. Shen, L.Cao // IEEE Access. – 2019. – Vol. 7. –P. 134388–134398.

419. White matter changes associated with cognitive visual dysfunctions in children with cerebral palsy: A diffusion tensor imaging study / J. Galli, C. Ambrosi, S. Micheletti [et al.] // Journal of Neuroscience Research. –2018. – Vol. 96(11). – P. 1766-1774.
420. White matter differences between multiple system atrophy (parkinsonian type) and Parkinson's disease: a diffusion tensor image study / L. Ji, Y. Wang, D. Zhu, [et al.] // Neuroscience. – 2015. – Vol. 305. – P. 109–116.
421. Williamson, A. The effect of persistence of cocaine use on 12-month outcomes for the treatment of heroin dependence / A. Williamson // Drug and alcohol dependence. – 2006. – Vol. 81. – P. 293-300.
422. Wohlfarth, A. Bioanalysis of new designer drugs / A. Wohlfarth, W. Weinmann // Bioanalysis. – 2010. – Vol. 2. –P. 965-979.
423. Xu, Z.J. Pavese PET Molecular Imaging in Atypical Parkinsonism / Z. J. Xu, N. Arbizu // Int. rev. neurobiol. – 2018. – Vol. 142. – P. 3-36.
424. Yao, Q. Brain Functional Connectivity Augmentation Method for Mental Disease Classification with Generative Adversarial Network / Q. Yao, H. Lu // In Proceedings of the Pattern Recognition and Computer Vision. – 2019. –P. 444–455.
425. Young Kimberly Understanding Online Gaming Addiction and Treatment Issues for Adolescents // The American Journal of Family Therapy. – 2009. – Vol. 37. – P. 355-372.
426. Young, K. Internet Addiction: Diagnosis and Treatment Considerations / K. Young // Journal of Contemporary Psychotherapy. – 2009. – Vol. 39. - P. 241–246.
427. Yuan, K. Frontostriatal circuits, resting state functional connectivity and cognitive control in internet gaming disorder / K. Yuan // Addiction biology. – 2017. – Vol. 22. – P. 813-822.
428. Yücel, M. A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: an international Delphi consensus study / M. Yücel // Addiction. – 2019. – Vol. 114. –P. 1095–1109.

429. Yun, Q. Aberrant Interhemispheric Functional Organization in Children with Dyskinetic Cerebral Palsy / Q. Yun, S. Bo, Z. Huali // BioMed Research International. – 2019. – Vol.3. – P.1-10.
430. Yun, Q. Functional Connectivity Alterations in Children with Spastic and Dyskinetic Cerebral Palsy / Q. Yun, L. Yanan // Neural Plasticity. – 2018. – Vol.2018. – P. 1-14.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Критерии диагностики болезни Паркинсона Банка головного мозга
Великобритании (Hughes A.J. et al., 1992)

Шаг 1. Диагностика синдрома паркинсонизма

Брадикинезия в сочетании не менее чем с одним из следующих симптомов

- (а) Мышечная ригидность
- (б) Тремор покоя 4-6 Гц
- (в) Постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми или проприоцептивными нарушениями.

Шаг 2. Критерии исключения болезни Паркинсона

- Повторные инсульты в анамнезе со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма
- Повторные черепно-мозговые травмы в анамнезе
- Энцефалит в анамнезе
- Окулогирные кризы
- Лечение нейролептиками на момент появления симптомов
- Семейный характер заболевания (более 1 родственника с аналогичным заболеванием)
- Наличие длительной ремиссии
- Строго односторонняя симптоматика более 3 лет
- Паралич взора вниз
- Ранняя быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность
- Мозжечковые знаки
- Рано развивающаяся деменция с нарушениями памяти, речи и праксиса
- Симптом Бабинского
- Наличие атрофии мозжечка или сообщающейся гидроцефалии на КТ

- Отсутствие реакции на высокие дозы леводопы (при исключении мальабсорбции)

- Контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм

Шаг 3. Критерии, подтверждающие диагноз болезни Паркинсона (не менее 3)

- Одностороннее начало

- Тремор покоя

- Прогрессирующее течение

•Сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне

•Высокая эффективность препаратов леводопы (уменьшение симптомов на 70-100%)

- Выраженные хореiformные дискинезии, индуцированные леводопой

•Сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и более •Течение заболевания в течение 10 лет и более

Приложение 2

Краткая шкала оценки психического статуса (mini-mental state examination - MMSE) (Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., 1975).

Ф.И.О.

КОГНИТИВНАЯ СФЕРА	ОЦЕНКА (баллы)	РЕЗУЛЬТАТ (баллы)
1. Ориентировка во времени: Назовите (год, время года, число, день недели, месяц)	0 - 5	
2. Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника)	0 - 5	
3. Восприятие: Повторение трёх слов: яблоко, стол, монета	0 - 3	
4. Концентрация внимания и счет: Серийный счёт («от 100 отнять 7») — пять раз либо: либо: Произнесите слово «земля» наоборот	0 - 5	
5. Память: Припомните 3 слова (см. п.3)	0 - 3	
6. Речевые функции: а). Название предметов (ручка, часы) б). Повторение сложного предложения: «Ни каких едени и или но» в). 3-этапная команда: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол» г). Прочтите и выполните: «Закройте глаза»	0 - 2 0 - 1 0 - 3 0 - 1 0 - 1	
Общий балл	0-30	

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результат теста получается путём суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит. По данным разных исследователей, результаты теста могут иметь следующее значение.

28 — 30 баллов — нет нарушений когнитивных функций

24 — 27 баллов — лёгкие (преддементные) когнитивные нарушения

20—23 балла — деменция лёгкой степени выраженности

11 - 19 баллов — деменция умеренной степени выраженности

0 - 10 баллов — тяжёлая деменция

Приложение 3

Батарея лобной дисфункции (P.Dubois et al., 2000)

1. Концептуализация. Пациента спрашивают: "Что общего между яблоком и грушей?"Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение ("Это фрукты"). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему говорят правильный ответ. Потом спрашивают: "Что общего между пальто и курткой?" ... "Что общего между столом и стулом?". Каждое категориальное обобщение оценивается в 1 балл. Максимальный балл - 3, минимальный - 0.

2. Беглость речи. Просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву "с". При этом имена собственные не засчитываются. Результат: более 9 слов за минуту - 3 балла, от 7 до 9 - 2 балла, от 4 до 6 - 1 балл, менее 4 - 0 баллов.

3. Динамический праксис. Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений: кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) - ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край) - ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз. При первом предъявлении серии больной только следит за врачом, при втором предъявлении - повторяет движения врача, наконец последующие две серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы. Результат: правильное выполнение трех серий движений - 3 балла, двух серий - 2 балла, одной серии (совместно с врачом)- 1 балл.

4. Простая реакция выбора. Даётся инструкция: "Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выступать ритм. Если я ударю один раз, Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз". Выступивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата: правильное выполнение - 3 балла, не более 2 ошибок - 2 балла, много ошибок - 1 балл, персеверативное повторение ритма за врачом - 0 баллов.

5. Усложненная реакция выбора. Даётся инструкция: "Теперь если я ударю один раз, то Вы ничего не должны делать. Если я ударю два раза подряд, Вы

должны ударить только один раз." Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Оценка результата аналогично п.3.

6. Исследование хватательных рефлексов. Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует ставится 1, в противном случае - 0 баллов.

Оценка результатов:

16 – 18 – нормальная лобная функция;

12 – 15 – умеренная лобная дисфункция;

менее 12 – выраженная лобная

Приложение 4

Шкала депрессии Бека (Beck et al., 1961)

Этот опросник состоит из 21 групп утверждений. Прочтите внимательно и обведите кружком номер (0,1,2 или 3) утверждения, наилучшим образом отражающего Ваше самочувствие в течение ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ, включая СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ. Если подходящими Вам кажутся несколько утверждений в группе, обведите каждое из них. Убедитесь, что Вы прочитали все утверждения в каждой группе, прежде, чем сделать выбор.

- 1) 0 Я не чувствую себя расстроенным, печальным.
1 Я расстроен.
2 Я все время расстроен и не могу от этого отключиться.
3 Я настолько расстроен и несчастлив, что не могу это выдержать.
- 2) 0 Я не тревожусь о своем будущем.
1 Я чувствую, что озадачен будущим.
2 Я чувствую, что меня ничего не ждет в будущем.
3 Мое будущее безнадежно, и ничто не может измениться к лучшему.
- 3) 0 Я не чувствую себя неудачником.
1 Я чувствую, что терпел больше неудач, чем другие люди.
2 Когда я оглядываюсь на свою жизнь, я вижу в ней очень много неудач.
3 Я чувствую, что как личность, я - полный неудачник.
- 4) 0 Я получаю столько же удовлетворения от жизни, как и раньше.
1 Я не получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.
2 Я больше не получаю удовлетворения ни от чего.
3 Я полностью не удовлетворен жизнью, и мне все надоело.
- 5) 0 Я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым.
1 Достаточно часто я чувствую себя виноватым.
2 Большую часть времени я чувствую себя виноватым.
3 Я постоянно испытываю чувство вины.
- 6) 0 Я не чувствую, что могу быть наказанным за что-либо.
1 Я чувствую, что могу быть наказан.
2 Я ожидаю, что я буду наказан.

3 Я чувствую себя уже наказанным.

7) 0 Я не разочаровался в себе.

1 Я разочаровался в себе.

2 Я себе противен.

3 Я ненавижу себя.

8) 0 Я знаю, что я не хуже других.

1 Я критикую себя за ошибки и слабости.

2 Я все время обвиняю себя за свои поступки.

3 Я виню себя во всем плохом, что происходит.

9) 0 Я никогда не думал покончить с собой.

1 Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять.

2 Я хотел бы покончить с собой.

3 Я бы убил себя, если бы представился случай.

10) 0 Я плачу не больше, чем обычно.

1 Сейчас я плачу чаще, чем раньше.

2 Теперь я все время плачу.

3 Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется.

11) 0 Сейчас я раздражителен не более, чем обычно.

1 Я более легко раздражаюсь, чем раньше.

2 Теперь я постоянно чувствую, что раздражен.

3 Я стал равнодушен к вещам, которые меня раньше раздражали.

12) 0 Я не утратил интереса к другим людям.

1 Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше.

2 Я почти потерял интерес к другим людям.

3 Я полностью утратил интерес к другим людям.

13) 0 Я откладывают принятие решения иногда, как и раньше.

1 Я чаще, чем раньше, откладывают принятие решения.

2 Мне труднее принимать решения, чем раньше.

3 Я больше не могу принимать решения.

14) 0 Я не чувствую, что выгляжу хуже, чем обычно.

1 Меня тревожит, что я выгляжу старым или непривлекательным.

2 Я знаю, что в моей внешности произошли существенные изменения, делающие меня непривлекательным.

3 Я знаю, что выгляжу безобразно.

15) 0 Я могу работать так же хорошо, как и раньше.

1 Мне необходимо сделать дополнительное усилие, чтобы начать делать что-нибудь.

2 Я с трудом заставляю себя делать что-либо.

3 Я совсем не могу выполнять никакую работу.

16) 0 Я сплю так же хорошо, как и раньше.

1 Сейчас я сплю хуже, чем раньше.

2 Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, и мне трудно заснуть опять.

3 Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и больше не могу заснуть.

17) 0 Я устаю не больше, чем обычно.

1 Теперь я устаю быстрее, чем раньше.

2 Я устаю почти от всего, что я делаю.

3 Я не могу ничего делать из-за усталости.

18) 0 Мой аппетит не хуже, чем обычно.

1 Мой аппетит стал хуже, чем раньше.

2 Мой аппетит теперь значительно хуже.

3 У меня вообще нет аппетита.

19) 0 В последнее время я не похудел или потеря веса была незначительной.

1 За последнее время я потерял более 2 кг.

2 Я потерял более 5 кг.

3 Я потерял более 7 кг.

Я намеренно стараюсь похудеть и ем меньше ДА НЕТ

20) 0 Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно.

1 Меня тревожат проблемы моего физического здоровья, такие, как боли, расстройство желудка, запоры и т. д.

2 Я очень обеспокоен своим физическим состоянием и мне трудно думать о чем-либо другом.

3 Я настолько обеспокоен своим физическим состоянием, что больше ни о чем не могу думать.

21) 0 В последнее время я не замечал изменения своего интереса к сексу.

1 Меня меньше занимают проблемы секса, чем раньше.

2 Сейчас я значительно меньше интересуюсь сексуальными проблемами, чем раньше.

3 Я полностью утратил сексуальный интерес.

Результаты теста интерпретируются следующим образом:

- 0-9 — отсутствие депрессивных симптомов
- 10-15 — легкая депрессия (субдепрессия)
- 16-19 — умеренная депрессия
- 20-29 — выраженная депрессия (средней тяжести)
- 30-63 — тяжёлая депрессия

Также в методике выделяются две субшкалы:

- когнитивно-аффективная субшкала (С-А)

субшкала соматических проявлений депрессии (S-P)

Приложение 5

Критерии деменции вследствие болезни Паркинсона (Emre m. et al., 2007)

I. Основные критерии:

1. Диагноз БП соответствует критериям Британского Банка Мозга.

2. Синдром деменции характеризуется постепенным началом и медленным прогрессированием, согласно установленным данным диагноза БП, а так же на основании анамнестических, клинических данных и результатов нейропсихологического тестирования, где:

- ухудшение наблюдается более чем в одной из когнитивных функций (доменов);
- имеющийся уровень когнитивного дефицита является результатом ухудшения исходного преморбидного уровня когнитивных функций;
- когнитивные нарушения являются причиной ухудшения повседневной жизнедеятельности пациента (в социальной, профессиональной сфере, а так же в самообслуживании) и не зависят от имеющихся двигательных или вегетативных нарушений.

II. Дополнительные клинические признаки.

1. Когнитивные нарушения:

-Внимание: Нарушенено. Нарушение непроизвольного и произвольного внимания, неправильное выполнение тестовых заданий на внимание; выраженность нарушений может варьировать как в течение суток, так и в течение нескольких дней.

-Регуляторные функции: Нарушенены. Нарушения в тестах, требующих инициации, планирование, концептуализации, поиск оптимального решения, переключение и поддержание программы действия; нарушение скорости мышления (брadiфрения);

-Зрительно-пространственные нарушения: Нарушенены. Нарушения в тестах, требующих зрительно-пространственной ориентации, ее восприятия или конструкции;

-Память: Нарушена. Трудности при попытке воспроизвести недавние события, а так же при выполнении тестов, требующих заучивание нового материала; однако обычно помогают подсказки.

-Речь: Основные функции, в большей степени, сохранены. Могут отмечаться трудности в поиске и подборе нужных слов, ухудшение понимания сложных предложений и логико-грамматических конструкций.

2. Поведенческие расстройства:

-Апатия: уменьшение спонтанности действий; потеря мотивации, интереса.

-Изменения личностных особенностей и настроения, включая признаки депрессивного расстройства и тревоги.

-Галлюцинации: преимущественно зрительные, сложные (в виде людей, животных или предметов).

-Бред: обычно параноидального характера. Например, уверенность в неверности супруга/супруги, в существовании несуществующего сожителя.

-Чрезмерная дневная сонливость.

III. Критерии, которые не могут исключить деменцию, вследствие БП и делают диагноз сомнительным:

-наличие сопутствующих патологических изменений, которые сами по себе могут способствовать развитию когнитивных нарушений, но степень их выраженности не достаточна, чтобы явиться причиной деменции. Например, наличие цереброваскулярного заболевания, выявленного методом нейровизуализации.

-когда не известен временной промежуток между развитием моторного и когнитивного симптомов.

IV. Критерии, свидетельствующие о наличии прочих заболеваний, способных явиться причиной когнитивного дефицита, что делает достоверность диагноза БП сомнительным:

-Когнитивные и поведенческие расстройства, развивающиеся в контексте с другими состояниями как:

1. Острые состояния вследствие:

а. Системных заболеваний или критических состояний

б. Лекарственной интоксикации

2. Тяжелой депрессии, диагноз которой соответствует критериям DSM IV.

-Признаки, совпадающие с критериями «Возможная сосудистая деменция» классификации NINDS-AIREN (деменция, вследствие церебрального сосудистого заболевания, характеризуется наличием очаговых неврологических симптомов, например, гемипарез, нарушение чувствительности и подтвержденных с помощью методов нейровизуализации (признаки сосудистого заболевания головного мозга), а также на основании их связи, характеризующейся следующими данными: развитие деменции в течение 3 месяцев после перенесенного инсульта, резкого ухудшения когнитивных функций, ступенчатым прогрессированием когнитивного дефицита).

Диагностические критерии вероятной и возможной деменции, ассоциированной с БП.

Критерии вероятной деменции, развившейся вследствие БП.

А. Основные критерии: Оба критерия должны присутствовать

В. Дополнительные клинические критерии:

-Профиль когнитивного дефицита включает нарушение двух из четырех основных когнитивных функций (нарушение внимания, которое может флюктуировать; нарушение регуляторных функций; нарушение зрительно-пространственных функций; нарушение памяти, выявленной при повторе слов, при этом помогают подсказки).

-Наличие одного из следующих симптомов поведенческих расстройств: апатия, подавленность настроения или тревога, галлюцинации, бред, чрезмерная дневная сонливость.

С. Отсутствие признаков, рассмотренных в III разделе.

Д. Отсутствие признаков, рассмотренных в IV разделе.

Критерии, возможной деменции, связанной с БП.

А. Основные критерии: Обязательное наличие обоих критериев.

В. Дополнительные клинические критерии:

-атипичный профиль когнитивных нарушений, наблюдаемый в одной или более когнитивных функциях, как афазия или истинный тип амнезии, характеризующейся нарушением процессов хранения информации (не помогают подсказки) при сохранной функции внимания;

-поведенческие нарушения могут отсутствовать

ИЛИ

С. Наличие одного и более признаков, рассматриваемых в разделе III.

В. Отсутствие симптомов, рассмотренных в разделе IV.

Приложение 6

Шкала Хен/Яра (Hoehn M. M., Yahr M. D., 1967)

Стадия 0.0 — нет признаков паркинсонизма.

Стадия 1.0 — только односторонние проявления.

Стадия 1.5 — односторонние проявления с вовлечением аксиальной мускулатуры.

Стадия 2.0 — двухсторонние проявления без признаков нарушения равновесия.

Стадия 2.5 — мягкие двухсторонние проявления. Сохранена способность преодолевать вызванную ретропульсию.

Стадия 3.0 — умеренные или средней тяжести двухсторонние проявления.

Небольшая постуральная неустойчивость. Но больной не нуждается в посторонней помощи.

Стадия 4.0 — тяжёлая обездвиженность; однако ещё может ходить или стоять без поддержки.

Стадия 5.0 — без посторонней помощи прикован к креслу или кровати.

Приложение 7

Шкала нарушения ходьбы и равновесия (Gait and balance scale)

(Thomas m., et. al., 2004)

	Показатели	ценка						
	Уровень независимости:							
	0=полная независимость							
	1=требуется минимальная помощь только при отдельных видах деятельности							
	2=требуется умеренная помощь при нескольких видах деятельности							
	3=часто требуется помощь в выполнении большинства дел							
	4=полная зависимость, необходима посторонняя помощь							
	Сфера передвижения:							
	0=сфера передвижения не ограничена							
	1=передвигается вблизи дома в пределах ближайшего микрорайона							
	2=прогулки только по асфальтированной дороге, избегая неровной поверхности							
	3=передвигается только в пределах дома							
	4=не способен ходить даже в пределах дома(квартиры)							
	Передвижение:							
	0=нормальное							
	1=незначительные трудности, не требующие помощи							
	2= с помощью палки или ходунков, но независимое							
	3=выраженные ограничения, требующие помощи помимо палки и ходунков							
	4=не способен передвигаться даже с посторонней помощью, прикован к инвалидному креслу или к постели							
	Падения							
	0=нет падений							
	1=редкие падения (менее 1 в месяц)							
	2=одно или более падений в месяц							
	3=одно или более падений в неделю							
	4=одно или более падений в день							
	Ограничение подвижности из-за страха падений:							
	0=нет ограничений							
	1=способен передвигаться самостоятельно, но с осторожностью							
	2=обычно придерживается во время ходьбы, купания или							

	одевания						
	3=редко удается выйти из дома из-за страха падений						
	4=не делает даже попыток встать и пойти из-за страха падения						
	Застывания:						
	0=нет застываний						
	1=эпизодические стартовые застывания						
	2=одно или более застываний в неделю						
	3=одно или более застываний в день, иногда- падения						
	4=неспособен передвигаться из-за наличия застываний и частых падений						
	Застывания (приводящие факторы):						
	0=нет застываний						
	1=случайные застывания при инициации ходьбы, поворотах, прохождении через узкий проход или при достижении цели						
	2= застывания в более чем в 25% случаев при инициации ходьбы, поворотах, прохождении через узкий проем или достижении цели						
	3= застывания в более чем в 50% случаев						
	4=в большинстве случаев (более 75%)						
	Вставание со стула (пациент пытается встать с деревянного или металлического стула с прямой спинкой, скрестив руки на груди):						
	0= нормальное вставание						
	1=медленное, иногда- не с первой попытки						
	2=встает, держась за поручни стула						
	3=вставание не с первой попытки, тенденция к падению назад, но может встать без посторонней помощи						
	4= не способен подняться без посторонней помощи						
	Осанка:						
	0=нормальная						
	1=не полностью выпрямлен, легкая склонность, которая может быть нормальной для пожилых людей						
	2=склонность средней степени выраженности, может быть слегка наклонен в какую-либо сторону						
	3= выраженное нарушение осанки с кифозом, средне выраженный наклон в сторону						
	4=Выраженное сгибание спины с грубым нарушением осанки						
	Постуральная устойчивость:						
	0=нормальная						
	1=ретропульсия, но восстанавливает равновесие самостоятельно						
	2=отсутствие постурального ответа, падает без поддержки						
	3=очень неустойчив, тенденция к спонтанным нарушениям						
0							

	равновесия						
	4= не способен стоять без поддержки						
	Устойчивость во время стояния (ноги вместе, глаза открыты):						
	0=не нарушена						
	1=усиленные колебания, но может стоять при узкой опоре (стопы вместе)						
1	2=не может стоять, сведя стопы друг к другу, но может стоять при широкой опоре						
	3=слабая устойчивость независимо от позы и положения стоп						
	4=не может стоять более 10 сек без помощи или поддержки						
	Тест Ромберга (глаза закрыты):						
	0=без затруднений (более 20сек)						
	1=незначительные затруднения (10-20 сек)						
2	2=затруднения средней степени выраженности (5-10 сек)						
	3=выраженные трудности (менее 5 сек)						
	4=не способен стоять без поддержки						
	Стояние на одной ноге (лучшее из двух):						
	0=без затруднений (более 20 сек)						
	1=незначительные затруднения (10-20 сек)						
3	2=затруднения средней степени выраженности (5-10 сек)						
	3=выраженные трудности (менее 5 сек)						
	4=не способен стоять на одной ноге						
	Тандемная поза:						
	0=устойчив (более 20 сек)						
	1=слегка неустойчив (10-20 сек)						
4	2=неустойчивость средней степени (5-10 сек)						
	3=выраженная неустойчивость (менее 5 сек)						
	4=не способен стоять в tandemной позе						
	Ходьба (на дистанцию 5 м)						
	0=нормальная						
	1=медленная походка, мелкими шагами, шаркающая, снижена амплитуда движения рук						
5	2=ходит с трудом, но помощь не требуется или минимальная, может наблюдаться семенящая походка, короткие шаги или пропульсии						
	3=выраженное нарушение ходьбы, требующее помощи						
	4=не может ходить, даже с поддержкой						
	Поворот на 180 градусов при ходьбе:						
	0=не нарушен						
	1=требуется дополнительный шаг или два, чтобы повернуться, но без застываний или потери равновесия						
6	2= поворот с застываниями						
	3=способен повернуться, но требуется минимальная помощь						

	4=не способен повернуться без помощи							
	Поворот на 360 градусов: (поворот кругом единым движением, фиксация, поворот в другую сторону:							
	0=способен повернуться на 360 градусов в обе стороны в течение 4 сек за один поворот.							
7	1=способен повернуться на 360 град. только в одну сторону в течение 4 сек.							
	2=способен повернуться на 360 град., но медленно, в течение более 4 сек							
	3=нуждается в страховке исследователя или вербальной поддержке							
	4=нуждается в помощи при повороте							
8	Ходьба на пятках: 0=нормальная, 1=нарушена, 2=не способен							
9	Ходьба на носках: 0=нормальная, 1=нарушена, 2=не способен							
0	Тандемная ходьба: 0=нормальная, 1=нарушена, 2=не способен							
1	Размахивание руками: 0=нормальная, 1=нарушена, 2=не способен							
2	Провоцирующий тест на застывания, моторный блок : (подняться со стула и пройти 5 м, между двумя креслами на расстоянии 24 дюйма (61 см), повернуться на 180 градусов, вернуться назад и сесть: стартовые застывания:0=нет, 1=есть неожиданный преходящий блок, нарушающий ходьбу:0=нет, 1=есть застывания при поворотах:0=нет, 1=есть застывание при достижении цели (стула):0=нет, 1=есть застывания при прохождении через узкое пространство (24 дюйма или 61 см): 0=нет,1=есть							
3	Функциональное дотягивание (пациент стоит спиной к стене и его просят дотянуться вперед насколько возможно, вытянув вперед одну руку, сохранив равновесие. Расстояние измеряется с помощью линейки, расположенной на уровне акромиона пациента и упирающейся в стену. Функциональное дотягивание – это расстояние от стартовой точки до точки дотягивания): 0=нормальное (не менее 10 дюймов или 25, 4 см) 1= ограниченное (менее 10 дюймов или 25, 4 см)							

Приложение 8

Шкала сонливости Эпвортса (Johns M.W., 1991)

Насколько велика вероятность, что Вы можете задремать или заснуть в следующих ситуациях? (При этом не следует учитывать те случаи когда Вы просто очень устали.) Вы должны проанализировать свое состояние за последние 4 недели. Если в течение этого времени Вы не оказывались в подобных ситуациях, попробуйте представить себе, что произошло бы, если бы Вы в них оказались.

Используйте следующую шкалу, чтобы выбрать оценку, наиболее подходящую к каждой ситуации.

- 1- Никогда не дремлю и не засыпаю
- 2- Очень редко могу задремать или заснуть
- 3- Иногда могу задремать или заснуть
- 4- Очень часто могу задремать или заснуть

№	Ситуации:	Вероятность заснуть
		дата
1.	Чтение в положении сидя	
2.	Просмотр телепередач	
3.	Нхождение в положении сидя в общественном месте (например, в театре или кино, на собрании и т.д.) в отсутствие физической активности	
4.	Поездка в автомобиле в качестве пассажира длительностью до 1 ч	
5.	Отдых днем в положении лёжа	
6.	Разговор с кем-либо в положении сидя	
7.	Отдых в положении сидя после обеда	
8.	Во время короткой обстановки (например, перед светофором или в пробке) при поездке в автомобиле в качестве водителя	
ОБЩИЙ БАЛЛ:		

Приложение 9

Шкала равновесия Берга (Berg Balance Scale – BBS)

Содержание шкалы:

1. Способность вставать из положения «сидя» (пациенту необходимо встать, при возможности, не использовать руки для поддержки):

4 балла – способность независимо встать, не используя руки и сохранять устойчивость;

3 балла – способность независимо встать, используя руки;

2 балла – способность после нескольких попыток независимо встать, используя руки;

1 балл – потребность в легкой помощи, для того чтобы встать или сохранять равновесие;

0 баллов – потребность в средней или максимальной помощи, для того чтобы встать.

2. Способность стоять без поддержки (пациенту необходимо простоять две минуты без поддержки):

4 балла – способность стоять 2 минуты без поддержки;

3 балла – способность стоять 2 минуты под контролем;

2 балла – способность стоять 30 секунд без поддержки;

1 балл – требуется несколько попыток, чтобы стоять 30 секунд без поддержки;

0 баллов – невозможность выдерживать 30 секунд стоя без помощи.

Если исследуемый в состоянии выдержать 2 минуты стоя без поддержки, то пункт № 3 оценивается в 4 балла.

3. Способность сидеть без поддержки спины и опорой стопами на пол или на табурет. Пациент должен сидеть, не используя руки в течение 2 минут.

4 балла – способность уверенно сидеть 2 минуты;

3 балла – способность сидеть 2 минуты при контроле;

2 балла – способность сидеть 30 секунд;

1 балл – способность сидеть 10 секунд;

0 баллов – невозможность сидеть без поддержки 10 секунд.

4. Способность сесть из положения стоя.

4 балла – способность уверенно садиться с минимальным использованием рук;

3 балла – способность садиться с помощью рук;

2 балла – способность садиться с опорой икроножной области о стул;

1 балл – садиться независимо, но движение вниз не контролирует;

0 баллов – потребность в помощи, для того чтобы сесть.

5. Пересаживание. Пациенту необходимо пересесть с одного стула на другой, стоящий рядом двумя путями: используя подлокотники, и без использования подлокотников.

4 балла – способность уверенно пересаживаться с незначительным использованием рук;

3 балла – способность уверенно пересаживаться с использованием рук;

2 балла – способность пересаживаться с устными советами и/или контролем;

1 балл – потребность помощи одного человека;

0 баллов – потребность помощи двух человек, для помощи или контроля.

6. Способность стоять без поддержки с закрытыми глазами. Пациент должен стоять с закрытыми глазами в течение 10 секунд.

4 балла – способность уверенно стоять 10 секунд;

3 балла – способность стоять 10 секунд с контролем;

2 балла – способность стоять 3 секунды;

1 балл – невозможность закрыть глаза на 3 секунды, но уверенное выполнение;

0 баллов – потребность в помощи, для того чтобы избежать падения;

7. Способность стоять без поддержки со стопами, сведенными вместе.

4 балла – способность стоять уверенно 1 минуту;

3 балла – способность стоять 1 минуту с контролем;

2 балла – способность стоять в течение 30 секунд;

1 балл – потребность в помощи, для того чтобы поставить вместе стопы, но способность устоять 15 секунд в требуемом положении;

0 баллов – потребность в помощи, для того чтобы поставить вместе стопы и невозможность устоять 15 секунд в требуемом положении.

8. Наклон вперед с вытянутой рукой в положении стоя. Рука пациента должна быть поднята на 90°, затем необходимо вытянуть пальцы и дотянуться вперед насколько возможно. Исследователь размещает линейку у кончиков пальцев, когда рука – поднята вперед. Пальцы не должны касаться линейки, при наклоне вперед. Регистрируется расстояние, – на которое, при наклоне вперед, переместились кончики пальцев пациента. Если возможно, то попросите, чтобы исследуемый выполнил тест, используя обе руки, чтобы избежать ротации позвоночника.

4 балла – может уверенно наклониться вперед более чем на 25 см (10 дюймов);

3 балла – может наклониться вперед более чем на 12.5 см (5 дюймов);

2 балла – может наклониться вперед более чем на 5 см (2 дюйма);

1 балл – наклоняется вперед, но требует контроля;

0 баллов – падение при попытке выполнить тест / требуется поддержка постороннего лица.

9. Поднять объект с пола из положения стоя.

4 балла – способность уверенно поднять тапок;

3 балла – способность поднять тапок, под контролем;

2 балла – невозможность поднять обувь, остается расстояние - 2-5см (1-2 дюйма) и при этом сохраняется равновесие без поддержки;

1 балл – невозможность поднять обувь, при попытках выполнения теста требуется контроль;

0 баллов – невозможность попытки поднять обувь /требуется помочь, чтобы избежать падения.

10. Способность оглянуться и посмотреть назад, через правое и через левое плечо в положении стоя. Пациенту необходимо повернуться через левое плечо так, чтобы увидеть то, что находится непосредственно позади него. Затем повторить поворот через правое плечо. Исследователь может выбрать объект, на который нужно смотреть, непосредственно позади обследуемого.

4 балла – уверенный взгляд кзади с обеих сторон и вес тела перемещается;

3 балла – уверенный взгляд кзади с одной стороны, с другой меньшее смещение веса;

2 балла – поворот только боком, равновесие сохраняется;

1 балл – при повороте требуется контроль;

0 баллов – требуется помощь, чтобы избежать падения.

11. Поворот на 360°. Повернитесь кругом. Пауза. Теперь повернитесь в обратном направлении.

4 балла – способность уверенно поворачиваться 360° за 4 секунды или меньше;

3 балла – способность уверенно поворачиваться 360° за 4 секунды или меньше только в одну сторону;

2 балла – способность успешно поворачиваться 360°, но медленно;

1 балл – потребность в контроле или устном совете;

0 – потребность в помощи, при повороте.

12. Способность стоять одной ногой на стуле без поддержки. Пациенту необходимо поместить поочередно каждую ногу на стул/табурет, повторить четыре раза.

4 балла – способность уверенно сделать 8 шагов за 20 секунд;

3 балла – способность уверенно сделать 8 шагов, но более чем за 20 секунд;

2 балла – способность сделать 4 шага без помощи, но под контролем;

1 балл – способность сделать более 2 шагов, но с минимальной помощью;

0 балла – потребность в помощи, чтобы избежать падения / невозможность выполнить попытку.

13. Способность стоять при тандемном расположении стоп. Пациенту необходимо поставить одну стопу непосредственно перед другой. Если это невозможно, то попробуйте отступить достаточно далеко вперед. Чтобы оценка составила 3 балла, длина шага должна превысить длину стопы, при расположении стоп на ширине плеч.

4 балла – способность помещать стопы в тандемное положение и без поддержки стоять 30 секунд;

3 балла – способность помещать одну стопу перед другой без поддержки и стоять 30 секунд;

2 балла – способность сделать маленький шаг без поддержки и держать 30 секунд;

1 балл – нуждается в помощи, чтобы сделать шаг, но может устоять 15 секунд;

0 баллов – падение, при шаге или стоя.

14. Способность стоять на одной ноге.

4 балла – способность без поддержки поднять ногу и стоять более 10 секунд;

3 балла – способность без поддержки поднять ногу и стоять 5-10 секунд;

2 балла – способность без поддержки поднять ногу и стоять 3 секунды или более;

1 балл – попытка поднять ногу, неспособность ее удержать 3 секунды, равновесие сохраняется;

0 баллов – невозможность попытки или потребность в помощи, чтобы избежать падения.

Расшифровка шкалы:

I группа – оценка составляет от 0 до 20 баллов и соответствует передвижению с помощью инвалидного кресла.

II группа – оценка составляет от 21 до 40 баллов и соответствует ходьбе с опорой

III группа – оценка составляет от 41 до 56 баллов и соответствует полной независимости при передвижении.

Суммарный балл ≥ 45 баллов – низкий риск падений.

Суммарный балл < 45 баллов – высокий риск падений.

Приложение 10

Шкала FMS (функциональная моторная шакала)

FMS разработана американскими физиотерапевтами Греем Куком (Gray Cook) и Ли Бартоном (Lee Burton) и широко применяется в системе спортивной медицины США.

Тесты FMS:

1. Приседание (Deep Squat)
2. Перешагивание через барьер ((Hurdle Step))
3. Выпад (In-Line Lung)
4. Подвижность плечевого пояса (Shoulder Mobility)
5. Подъем прямой ноги (Active Straight Leg Raise)
6. Отжимание (Trunk Stability Push-Up)
7. Ротационная стабильность (Rotary Stability)

Оборудование:

- Измерительная доска 150x10x3 см
- Бодибар
- Рулетка
- Барьер с меняющейся высотой

Оценочная система:

- Оценка 3 – абсолютно правильное выполнение движений, без компенсаторных движений, потери равновесия и т.д.
- Оценка 2 – тест выполняется с компенсаторными движениями или в облегченном варианте (см. дальше)
- Оценка 1 – тест не выполнен или выполнен не полностью
- Оценка 0 – боль при выполнении теста
- Спортсмен выполняет по три попытки в каждом тесте и записывается лучший результат
- Если возникают сомнения в оценке, записывается меньший результат
- В системе FMS есть три проверочных теста, которые оцениваются по двоичной системе «положительный/отрицательный» (+/-).
- Если проверочный тест положительный (спортсмен чувствует боль), соответствующий ему тест оценивается как ноль (0).

Общая оценка и интерпретация результатов

- В каждом тесте спортсмен выполняет по три попытки, учитывается лучшая оценка. Если тест сразу оценивается как 3, можно не выполнять оставшиеся две попытки.
- Для тестов, где отдельно оценивается правая и левая сторона, в общий результат вносится наименьшая оценка.
- Максимально возможный результат – 21.

- Первоначально обращают внимание на тесты, которые оцениваются как ноль (0). Этот регион должен быть осмотрен врачом, потом проведен повторный тест FMS.
- Далее обращают внимание на любую асимметрию, где оценка одной из сторон 1. Наиболее важна разница в сторонах 1-3. Такой асимметрии надо уделять внимание в первую очередь.
- Если асимметрии 1-3 или 1-2 не обнаружено, переходят к тестам, где оценка 1 с обеих сторон.
- После исправления всех оценок 1 следующим этапом исправляется дисбаланс 2-3, потом регионы с оценкой 2.
- Цель исследования – выявить слабые места и исправить их.
- По мере необходимости выполняется повторное тестирование

Приложение 11

Шкала Эшвотра

Шкала Эшвотра (Ashworth Scale), используется для измерения спастичности и эффекта ее лечения, а также для измерения степени тяжести и частоты сопротивления пассивным движениям по пятибалльной оценке (от 0 до 4). Для оценки врач перемещает конечности пациента в полном диапазоне движения и субъективно оценивает мышечный тонус.

Системы Хабилект применимы во всех случаях по Шкале Эшвотра, в том числе в комбинации с инъекциями миорелаксантов. В некоторых случаях требует дополнительная настройка критериев в H.Clinic для исключения из анализа спастичных конечностей.

Данные получают в ходе сгибания по порядку: локтя, запястья, пальцев. Пациент должен находиться в положении сидя.

0. Тонус не повышен.
1. Легкое повышение мышечного тонуса, проявляющееся в начальном напряжении и быстром последующем облегчении.
2. Умеренное повышение тонуса по всему объему движения, однако конечность сгибается или разгибается достаточно легко.
3. Значительное повышение мышечного тонуса — пассивные движения затруднены.
4. Невозможность полностью согнуть или разогнуть паретическую часть конечности.

Приложение 12

«Системы оценки глобальных моторных функций» (Gross Motor Function Classification System, GMFCS)

Согласно GMFCS, выделяют 5 уровней развития больших моторных функций:

- Уровень I – ходьба без ограничений;
- Уровень II – ходьба с ограничениями;
- Уровень III – ходьба с использованием ручных приспособлений для передвижения;
- Уровень IV – самостоятельное передвижение ограничено, могут использоваться моторизированные средства передвижения.
- Уровень V – полная зависимость ребёнка от окружающих – перевозка в коляске/инвалидном кресле.

Акт о внедрении результатов научно-квалификационной работы

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель Генерального директора по научной работе

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

Член-корреспондент РАН

Конради А.О.

«_____» _____ 20____ г.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
В ПРАКТИКУ НАУЧНОЙ РАБОТЫ**

№_____

1. Наименование предложения: Разработка методики комбинированной магнитно-резонансной томографии и глубоких нейросетей в диагностике и прогнозировании течения некоторых неопухолевых заболеваний и состояний головного мозга

2. Краткая аннотация: Предоставление разработанной и оптимизированной методики МРТ-протокола с применением различных импульсных последовательностей и современного программного обеспечения при обследовании пациентов с различными неопухолевыми заболеваниями и состояниями головного мозга

3. Эффект от внедрения: Данные, полученные в результате настоящего исследования, позволяют выработать алгоритм повышения точности диагностики структурных и функциональных изменений головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и синдромом паркинсонизма, ДЦП, нарушениями сна, различных аддиктивных расстройств.

4. Место и время использования предложения: Отделение магнитно-резонансной томографии главного клинического комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

5. Форма внедрения: Разработан алгоритм обследования пациентов с болезнью Паркинсона и синдромом паркинсонизма, ДЦП, нарушениями сна, различных аддиктивных расстройств с применением комплексной МРТ и современного программного обеспечения.

6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): «Комбинированная магнитно-резонансная томография и глубокие нейросети в диагностике и прогнозировании течения некоторых неопухолевых заболеваний и состояний головного мозга»

Автор:

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

Кандидат медицинских наук

 Ефимцев А.Ю.

Руководитель подразделения – базы внедрения:

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

 Рыжков А.В.