

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Куликова Татьяна Анатольевна

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ  
В МОНИТОРИНГЕ РАЗВИТИЯ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ  
БОЛЕЗНИ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ОБЛУЧЕНИЮ ВСЛЕДСТВИЕ  
АВАРИЙ И КАТАСТРОФ НА РАДИАЦИОННО ОПАСНЫХ ОБЪЕКТАХ**

**3.1.25 Лучевая диагностика**

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
академик РАН, д.м.н., профессор  
Солодкий Владимир Алексеевич

Москва – 2025г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ .....   | 6  |
| ВВЕДЕНИЕ .....   | 7  |
| ГЛАВА 1. РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В<br>МОНИТОРИНГЕ РАЗВИТИЯ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ<br>ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ У<br>ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ОБЛУЧЕНИЮ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИЙ И<br>КАТАСТРОФ НА РАДИАЦИОННО ОПАСНЫХ ОБЪЕКТАХ. ОБЗОР<br>ЛИТЕРАТУРЫ ..... | 16 |
| 1.1. Эпидемиологические, патогенетические и клинико-неврологические<br>аспекты цереброваскулярной болезни .....  | 16 |
| 1.2. Распространенность цереброваскулярной болезни и особенности<br>хронической ишемии головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии) у лиц,<br>подвергшихся радиационному воздействию .....   | 26 |
| 1.3. Магнитно-резонансная томография, как один из основных методов<br>структурной нейровизуализации при цереброваскулярной болезни .....   | 32 |
| 1.4. Возможности и перспективы современных методов перфузионной<br>нейровизуализации при цереброваскулярной болезни .....  | 38 |
| 1.4.1. Магнитно-резонансная перфузия .....   | 39 |
| 1.4.2. Радионуклидная ангиография .....  | 42 |
| 1.4.3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография: сравнительные<br>характеристики со структурными методами нейровизуализации .....  | 44 |
| 1.5. Терапия цереброваскулярной болезни: современное состояние проблемы и<br>нерешённые вопросы .....  | 52 |
| 1.6. Преимущества однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в<br>оценке эффективности проводимой терапии при хронической ишемии головного<br>мозга .....  | 55 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....   | 63 |
| 2.1. Дизайн исследования .....   | 63 |
| 2.2. Характеристика участников исследования .....  | 65 |

|  |     |
|--|-----|
| 2.3. Методы исследования.....  | 66  |
| 2.4. Дополнительные расчетные показатели при проведении непрямой радионуклидной ангиографии с оценкой раннего захвата РФП .....  | 79  |
| 2.5. Статистическая обработка полученных результатов.....  | 81  |
| ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ И КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛПА НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ .....   | 83  |
| 3.1. Анализ динамики частоты и структуры обращаемости ЛПА на Чернобыльской АЭС с сердечно-сосудистой патологией в отдалённом периоде .....   | 83  |
| 3.2. Сопутствующие и коморбидные заболевания у ЛПА на Чернобыльской АЭС с цереброваскулярной патологией в отдалённом периоде.....  | 97  |
| ГЛАВА 4. ОЦЕНКА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЛПА НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС И ЛИЦ, НЕ ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ, ПО ДАННЫМ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОГО МРТ-ИССЛЕДОВАНИЯ.....         | 107 |
| 4.1. Степень атрофии и микроангиопатии по данным МРТ-исследования.....   | 107 |
| 4.2. Оценка состояния церебральной гемодинамики на микроциркуляторном уровне методом МРТ-перфузии.....   | 110 |
| 4.3. Корреляционный анализ между церебральным объемом крови и церебральным кровотоком в соответствии с анатомическими ориентирами головного мозга по данным МРТ-перфузии и результатами нейропсихологического тестирования ..... | 113 |
| 4.4. Корреляционный анализ между показателями атрофии/ микроангиопатии и церебральным объемом крови (CBV)/ церебральным кровотоком (CBF) .....   | 118 |
| ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЛПА НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС И ЛИЦ, НЕ ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОФЭКТ И НЕПРЯМОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ АНГИОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ                       |     |

|   |     |
|---|-----|
| УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ МЕТОДИКИ ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ С<br>ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ<br>ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ТЕХНОГЕННОМУ ЛУЧЕВОМУ<br>ВОЗДЕЙСТВИЮ.....  | 123 |
| 5.1. Оценка регионарного мозгового кровотока и цереброваскулярного резерва<br>.....   | 123 |
| 5.2. Корреляционный анализ между регионарным мозговым кровотоком,<br>цереброваскулярным резервом в различных долях головного мозга по данным<br>ОФЭКТ и результатами нейропсихологического тестирования.....  | 132 |
| 5.3. Аорто-органный транзит (АОТ), скорректированная скорость накопления РФП<br>(КСН) и интенсивность раннего захвата (ИРЗ), как нейровизуализационные<br>маркеры системной эндотелиальной дисфункции у лиц, подвергшихся<br>техногенному радиационному воздействию в отдаленном периоде .....        | 137 |
| ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ<br>МЕТОДОМ ОФЭКТ И НЕПРЯМОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ АНГИОГРАФИИ С<br>ПРИМЕНЕНИЕМ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ МЕТОДИКИ ОБРАБОТКИ<br>РЕЗУЛЬТАТОВ У ЛПА НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС, ПОДВЕРГШИХСЯ<br>ТЕХНОГЕННОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ В ОТДАЛЕННОМ<br>ПЕРИОДЕ ..... | 144 |
| 6.1. Характеристика пациентов и методика патогенетической терапии.....  | 144 |
| 6.2. Выявление особенностей изменения регионарного мозгового кровотока и<br>цереброваскулярного резерва после проведенной патогенетической терапии по<br>данным ОФЭКТ .....   | 146 |
| 6.3. Анализ показателей аорто-органного транзита (АОТ), скорректированной<br>скорости накопления РФП (КСН) и интенсивности раннего захвата (ИРЗ) по<br>данным непрямой радионуклидной ангиографии у ЛПА после проведенной<br>патогенетической терапии.....  | 153 |
| 6.4. Оценка когнитивного статуса ЛПА после проведенной патогенетической<br>терапии по данным нейропсихологического тестирования.....  | 157 |

|   |     |
|---|-----|
| 6.5. Алгоритм диагностического обследования у больных с хронической цереброваскулярной болезнью ..... | 159 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....  | 163 |
| ВЫВОДЫ .....  | 175 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....  | 177 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ №1 .....   | 178 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ №2 .....   | 179 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ №3 .....   | 180 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ №4 .....   | 184 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 185 |

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВР - аварийно-восстановительные работы

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АОТ – аорто-органный транзит

БЦА – брахиоцефальная артерии

Гр - Грей

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИРЗ -интенсивность раннего захвата

КСН -корректированная скорость накопления

ЛПА – ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС

МРТ – магнитно–резонансная томография

НЦД - нейроциркуляторная дистония

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОФЭКТ- однофотонная эмиссионная компьютерная томография

рМК (rCBF) – регионарный мозговой кровоток

СКН – сосудистые когнитивные нарушения

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

ЦВР – цереброваскулярный резерв

ЧАЭС – Чернобыльская атомная электростанция

CBF - скорость мозгового кровотока

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) - госпитальная шкала тревоги и депрессии

MMSE (Mini Mental State Examination) - краткая шкала оценки психического статуса

MoCA-test (The Montreal Cognitive Assessment) - Монреальская шкала оценки когнитивных функций

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность работы**

Хроническая цереброваскулярная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний не только у пожилого населения старше 60-65 лет, но и у лиц трудоспособного возраста [73], которая характеризуется прогрессирующим диффузным изменением мозговой ткани при медленно нарастающем ухудшении кровоснабжения (дисциркуляции) мозга [46, 67].

В России для обозначения этой патологии используется термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП) или хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) [21, 67, 92]. Основой ДЭП являются морфологические изменения, связанные с патологией малых мозговых артерий.

Среди факторов риска ДЭП выделяют немодифицируемые и модифицируемые. К первым относятся возраст, мужской пол и генетическая предрасположенность к атеросклерозу, ко вторым – поведенческие (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность) и артериальная гипертензия [53, 61].

Выявлена связь между развитием сердечно-сосудистых заболеваний у долгожителей после рака и радиационным воздействием [96, 243]. Установлено, что риск цереброваскулярных заболеваний возрастает и при облучении в малых дозах как при профессиональном воздействии радиации, так и вследствие радиационных аварий и катастроф [96, 122, 180, 193, 240, 243, 273, 298].

Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) занимает 2-е место в структуре заболеваемости ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) [56]. ЦВБ выявлена у 87% из обследованных ЛПА с дозой облучения  $\leq 0,3$  Гр [64]. В группу риска по ЦВБ входят ЛПА 1986 года участия в аварийно-восстановительных работах, облученные в дозе более 0,15Гр [26]. Характерной особенностью этой патологии является раннее развитие ДЭП у ЛПА по

сравнению с необлучёнными мужчинами среди населения – различие достигает 13,6 лет [58].

Основой ранней диагностики ДЭП является оценка клинической картины и достоверных нейровизуализационных диагностических признаков, позволяющих выявить причинно-следственные связи между клинической симптоматикой и цереброваскулярным заболеванием, и выбрать методы лечения с учетом механизмов его развития [38, 67, 72].

Одним из основных клинических проявлений на всех стадиях развития ДЭП является психопатологический синдром, который становится одной из основных причин инвалидизации, профессиональной и социальной дезадаптации пациентов. Кроме того, в отдаленном периоде у лиц, подвергшихся комплексу воздействий факторов аварии, наблюдается прогрессирование расстройств когнитивной и эмоционально-волевой сфер [116, 178], что требует мониторинга за состоянием когнитивных функций с применением нейропсихологических тестов, которые должны учитывать различные домены когнитивной сферы, дополняя друг друга для большей информативности. Такими возможностями обладают краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE), монреальская шкала оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment - MoCA-test) и госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) [158, 287].

Широкое применение в диагностике цереброваскулярной патологии нашли нейровизуализационные методы, такие как компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), методы диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ-МРТ) [3] и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [57], позволяющие оценить состояние церебрального метаболизма и трактов головного мозга, а также метаболическую активность клеток, перфузию мозговой ткани и проводить топическую оценку состояния микроциркуляции, регионарного мозгового кровотока и функционального резерва цереброваскулярного русла [29, 35, 110, 115].



Структурные методы нейровизуализации, такие как МРТ и КТ, в первую очередь направлены на выявление церебральной атрофии и микроангиопатии, но не только эти признаки являются определяющими дифференциально-диагностическими критериями ДЭП. Необходима информация о функциональных взаимодействиях головного мозга, которую позволяют получить перфузионные методы нейровизуализации. Недостатком метода МРТ-перфузии является его относительно низкое пространственное разрешение и некоторая погрешность измерений при выборе зоны интереса, а также зависимость от программного обеспечения для постпроцессинговой обработки результатов, что увеличивает вариабельность показателей и осложняет их сравнение при мониторинге нейрососудистой недостаточности и оценке эффективности проводимой терапии. [37-39].

Первые исследования перфузии головного мозга начались более 30 лет назад, когда в 1990 году Nanyu H. et al. [174], изучались показатели гемодинамики на микроциркуляторном уровне у пациентов с ДЭП с помощью ОФЭКТ и МРТ. В ходе работы была показана эффективность ОФЭКТ при выявлении очагов гипоперфузии, которые не были зафиксированы при МРТ исследовании. Также изменение церебральной перфузии и другие структурные нарушения, выявленные при ОФЭКТ-сканировании, в большинстве случаев не были видны и при КТ-сканировании [98].

На сегодняшний день для оценки функциональных гемодинамических показателей мозгового кровообращения все чаще используется метод ОФЭКТ, основанный на вычислении относительного захвата меченого Tc-99m ГМПАО. Этот метод ядерной молекулярной нейровизуализации имеет определенные преимущества, связанные с возможностью оценки активности нейронов в каждой области мозга, что позволяет выявлять функциональные изменения до появления структурных. ОФЭКТ-визуализация основана на триангуляции местоположения РФП, который накапливается в головном мозге пропорционально его перфузии и сохраняет стабильный уровень концентрации в течение времени, достаточного для проведения исследования. Однако, используемая в настоящее время методика

посегментного анализа реконструированных объемных изображений не позволяет исследовать раннюю реакцию мозгового кровотока (первые секунды и минуты включения радиоактивной метки в мозговую ткань), что снижает диагностические возможности метода [32,62,81].

К сожалению, до настоящего времени из-за высокой вариабельности морфологических и нейровизуализационных признаков и многофакторного патогенеза ДЭП не разработан унифицированный алгоритм оценки сосудистого повреждения мозга и валидированные нейрпатологические критерии хронической цереброваскулярной болезни.

Так же в литературе недостаточно данных об эффективности перфузионных методов нейровизуализации при исследовании церебральной гемодинамики у лиц, подвергшихся техногенному радиационному воздействию вследствие аварий на радиационно опасных объектах.

Цереброваскулярная патология является одной из основных причин снижения качества жизни, инвалидности и смертности лиц, пострадавших вследствие катастрофы на ЧАЭС, а также других радиационных аварий и инцидентов.

В связи с этим, использование современных методов лучевой диагностики ЦВБ при мониторинге и оценке эффективности медикаментозного лечения этой патологии у данной когорты лиц, с целью предупреждения и/или снижения отдаленных последствий радиационного воздействия и установления причинно-следственной связи заболевания и инвалидности у пострадавших от аварий и инцидентов на радиационно опасных объектах является актуальным.

Актуальность темы исследования особенно возрастает в современных условиях вследствие повышенного риска повреждения и/или разрушения АЭС и других радиационно опасных объектов в зонах военных конфликтов и природных катастроф.

## **Цель исследования**

Выявить и обосновать показатели и биомаркеры нейровизуализационных методов исследования мозговой гемодинамики при цереброваскулярной патологии для мониторинга развития, оценки эффективности патогенетической терапии и установления причинно-следственной связи заболевания и инвалидности у лиц, подвергшихся облучению вследствие радиационных аварий и катастроф.

## **Задачи исследования**

1. Провести ретроспективный анализ развития цереброваскулярной болезни и коморбидных заболеваний и оценить влияние возраста, дозы облучения и периода участия в аварийно-восстановительных работах у ЛПА на Чернобыльской АЭС.
2. Изучить нейродегенеративные изменения головного мозга по результатам структурной МРТ и особенности изменения церебральной гемодинамики на микроциркуляторном уровне по результатам МРТ T2\*-перфузии.
3. Провести оценку возможностей ОФЭКТ нейровизуализации в диагностике нарушений церебральной гемодинамики и оценке цереброваскулярного резерва.
4. Провести корреляционный анализ между показателями молекулярной нейровизуализации головного мозга по данным ОФЭКТ, непрямой радионуклидной ангиографии и МРТ T2\*-перфузии и результатами нейропсихологического тестирования.
5. Усовершенствовать методику непрямой радионуклидной ангиографии с целью диагностики и мониторинга развития системной эндотелиальной дисфункции и установления причинно-следственной связи заболевания с воздействием техногенного облучения при авариях и катастрофах на радиационно опасных объектах в отдаленном периоде.
6. Обосновать возможность применения нейровизуализационных биомаркеров эффективности проводимой патогенетической терапии у пациентов

с системной эндотелиальной дисфункцией, развившейся в результате техногенного облучения, по данным усовершенствованной ангиосцинтиграфии головного мозга.

### **Научная новизна**

1. Впервые проведен ретроспективный анализ динамики и особенностей развития цереброваскулярной патологии и коморбидных заболеваний у ЛПА на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде. Выявлены взаимосвязи ЦВБ с дозой облучения, возрастом и годом участия в аварийно-восстановительных работах и возрастом ЛПА на момент исследования.
2. Проведена комплексная оценка показателей перфузионной нейровизуализации (МРТ-перфузии и ОФЭКТ) при хронической ишемии головного мозга у ЛПА на Чернобыльской АЭС, подвергшихся техногенному радиационному воздействию.
3. Впервые применена усовершенствованная методика обработки результатов не прямой радионуклидной ангиографии головного мозга с отдельным вычислением кинетики радиометки в магистральных артериях, микроциркуляторном русле и тканевым захватом меченого Тс-99м ГМПАО, выявившая достоверные различия в показателях АОТ, ИРЗ и КСН у ЛПА на Чернобыльской АЭС с системной постлучевой эндотелиальной дисфункцией .
4. Разработан и апробирован в клинической практике оригинальный метод дифференциальной диагностики неспецифической и радиоиндуцированной дисциркуляторной энцефалопатии.
5. Выявлено, что усовершенствованные показатели ядерной молекулярной нейровизуализации нарушения мозговой гемодинамики на экстракраниальном (АОТ) и микроциркуляторном уровне (ИРЗ, КСН) могут являться биомаркерами эффективности нейропротективной терапии, а так же служить критерием для экспертной оценки причинно-следственной связи ЦВБ у пострадавших от воздействия радиации при авариях и инцидентах на радиационно опасных объектах.

## **Практическая значимость работы**

1. Уточнены перечень и объем необходимых исследований для определения адекватной лечебной тактики и динамического наблюдения за ликвидаторами последствий радиационных аварий с цереброваскулярной патологией.
2. Предложены конкретные диагностические критерии для экспертной оценки в целях установления причинно-следственной связи ЦВБ с воздействием техногенного радиационного воздействия в сложных и конфликтных случаях, в том числе при недостоверных или утраченных дозиметрических данных.
4. Разработана методика и определены показания к проведению не прямой радионуклидной ангиографии головного мозга с определением индекса раннего захвата Tc-99m ГМПАО.

## **Положения выносимые на защиту**

1. Частота цереброваскулярной патологии, и коморбидных заболеваний (гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца) у ЛПА на Чернобыльской АЭС в отдалённом периоде имеют взаимосвязь с возрастом, годом участия в аварийно-восстановительных работах и возрастом ЛПА на момент исследования.
2. Характерными признаками радиоиндуцированной цереброваскулярной патологии по данным МРТ и ОФЭКТ являются: статистически значимое превалирование очагов церебральной микроангиопатии и атрофии, снижение скорости (CBF) и объема (CBV) мозгового кровотока в белом веществе лобных долей обоих полушарий головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии, снижение регионарного мозгового кровотока (pMK) в лобных и височных долях обоих полушарий, цереброваскулярного резерва (ЦВР) в лобных долях обоих полушарий и височной доле левого полушария при проведении радионуклидной энцефалографии.

3. По данным непрямо́й радионуклидной ангиографии головного мозга с усовершенствованной методикой обработки результатов и отдельным вычислением кинетики радиометки в магистральных артериях, микроциркуляторном русле и тканевым захватом меченого Tc-99m ГМПАО признаками наличия постлучевой системной эндотелиальной дисфункции является сохранение скорректированной скорости накопления на исходном уровне либо ее увеличение; сохранение индекса раннего захвата на прежнем уровне либо его увеличение при проведении теста с фармакологической пробой.

4. Увеличение регионарного мозгового кровотока и цереброваскулярного резерва в лобных и височных долях обоих полушарий головного мозга, достоверное увеличение индекса раннего захвата и снижение скорректированной скорости накопления РФП после проведенного курсового лечения периферическим вазодилататором (алпростадил) служит объективным критерием эффективности патогенетической терапии у лиц с дисциркуляторной энцефалопатией, развившейся в результате техногенного облучения.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты проведенного исследования внедрены в работу межведомственных экспертных советов по установлению причинно-следственной связи заболеваний, инвалидности и смерти лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварий и катастроф на радиационно-опасных объектах; внедрены в учебный процесс на кафедре онкологии и рентгенодиагностики имени академика В.П. Харченко медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и используется для проведения семинарских занятий и лекционного курса для студентов, клинических ординаторов и аспирантов по специальности «Лучевая диагностика», используются при разработке программ обучения и написания учебных пособий. Усовершенствованная методика радионуклидной ангиосцинтиграфии используется в практической деятельности диагностических

подразделений ФГБУ «РНЦРР», а также может быть использована в работе лечебных учреждений и диагностических центров, оказывающих медицинскую помощь по профилю «неврология», «радиология», «рентгенология».

### **Апробация работы**

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на: Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов, 6-8 ноября 2024 г., г. Москва; VII Международном форуме онкологии и радиотерапии «Ради жизни», 16-20 сентября 2024 г., г. Москва;

Обсуждение диссертационной работы состоялось на совместном заседании научно-практической конференции и ученого совета ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, протокол №1 от 24.02.2025г.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из которых 6 индексированы в международной системе SCOPUS.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 218 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, 4 главы, посвященные результатам собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы включающего 323 источника (из них 95 отечественных, 228 зарубежных), иллюстрирована 28 таблицами, 37 рисунками.

**ГЛАВА 1. РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В  
МОНИТОРИНГЕ РАЗВИТИЯ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ У ЛИЦ,  
ПОДВЕРГШИХСЯ ОБЛУЧЕНИЮ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИЙ И КАТАСТРОФ НА  
РАДИАЦИОННО ОПАСНЫХ ОБЪЕКТАХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**1.1. Эпидемиологические, патогенетические и клинико-неврологические  
аспекты цереброваскулярной болезни**

В настоящее время патология сердечно-сосудистой системы является ведущей причиной смертности, занимая во всем мире первое место (52–55% из всех смертельных случаев) и представляя тем самым новую эпидемию XX–XXI веков. В общей сложности, в экономически развитых странах сердечно-сосудистые заболевания в среднем составляют 230–250 на 1000 населения, т.е. поражен каждый четвертый человек [12, 293]. В Российской Федерации примерно 31 млн человек страдают болезнями сердечно-сосудистой системы, где сосудистые поражения головного мозга, а именно цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), занимают особую позицию [12].

Согласно мировым данным в 2019 году 85% смертей были вызваны неврологическими расстройствами, где 143 млн. потерянных лет жизни, скорректированные по нетрудоспособности (Disability Adjusted Life Years — DALYs), пришлось на острую форму цереброваскулярной патологии – инсульт [144]. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения, инсульт занимает 2-е место в мире среди причин смертности, только за 2013 год было зарегистрировано 6,5 млн случаев с летальным исходом [135,149,225]. В Российской Федерации в 2016 г. ЦВБ диагностирована в 950,9 случая на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше, из них примерно у 1/4 был зарегистрирован ишемический инсульт [48]. ЦВБ занимает 2-е место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (39%), доля острых нарушений мозгового кровообращения в структуре общей смертности населения составляет 21,4%. При



этом в острый период инсульта летальность достигает 35%, и к первому году с момента развития заболевания умирают 50% больных [48].

В 2017 году Самародская И.В. и соав. опубликовали стандартизированный коэффициент смертности (СКС) от ЦВБ в России (с 2000 по 2014 г.) и США (с 1999 по 2013 г.): СКС на 100 тыс. населения от всех форм ЦВБ среди мужчин в возрасте 50 лет и старше в России составил 1353, в США – 185; среди женщин соответственно – 1080 и 175. При этом, СКС от ЦВБ в процентах к СКС от всех болезней системы кровообращения в России составил 33,5 для мужчин и 39,6 для женщин, а в США – 14,6 и 19,6 соответственно [78]. Данное исследование показало, что смертность от ЦВБ в России значительно выше, чем в США. Это объясняется влиянием ряда социально-экономических факторов, в том числе недостаточным ресурсным обеспечением системы здравоохранения.

На сегодняшний день имеется огромное количество информации об эпидемиологии острой формы ЦВБ, но практически отсутствуют сведения об ее хронической форме – дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП), представляющей особый интерес из-за ее распространенности не только у пожилого населения старше 60-65 лет, но и у лиц трудоспособного возраста [73] и характеризующейся прогрессирующим диффузным изменением мозговой ткани при медленно нарастающем ухудшении кровоснабжения (дисциркуляции) мозга [46, 67]. В отечественной литературе часто встречаются такие диагнозы, как хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) и ДЭП, которые в большинстве стран уже не используются. Согласно последним источникам, во всем мире широко внедрен термин - сосудистые когнитивные нарушения (СКН – VCI: vascular cognitive impairment) [161, 270], которые расцениваются как основное клиническое проявление хронической ЦВБ [67]. В Международной классификации болезней 11 пересмотра в разделе «Болезни нервной системы» предложено выделение «Цереброваскулярного расстройства с нейрокогнитивными нарушениями», которое соответствует как ХИГМ, ДЭП, так и СКН.

Термин «сосудистые когнитивные нарушения» был введен в начале нового тысячелетия в связи с тем, что в странах Европы на тот момент было

зарегистрировано около 1,2 млн людей, страдающих сосудистой деменцией, а по прогнозу к 2050 году эта цифра могла составить до 2,8 млн [308]. Тем самым отмечен весомый вклад сосудистой патологии в развитие когнитивных нарушений любой степени тяжести — от субъективного снижения когнитивных функций и легких когнитивных нарушений до деменции. Согласно зарубежным источникам, умеренные и выраженные когнитивные нарушения цереброваскулярной природы, которые могут служить эквивалентом ДЭП, выявляются у 16,5% лиц старше 60 лет [116, 264].

За последние 10 лет доля больных, страдающих ДЭП, увеличилась в несколько раз. Это во многом обусловлено широким внедрением различных современных методов диагностики, при этом гипердиагностика создает определенные сложности в изучении распространенности ДЭП [30, 67, 269]. Так, в Российской Федерации за 2000 год число новых выявленных случаев ДЭП составляло 2483, а уже в 2019 – 5136 [89]. Имеются большие возможности в области клинико-лабораторного, нейропсихологического и инструментального обследования, но отсутствуют четкие общепризнанные критерии для дифференциальной диагностики ДЭП. Подтверждается это тем, что гипердиагностика ДЭП происходит в первую очередь за счет болезни Альцгеймера, распространенность которой, как причины когнитивных нарушений среди пожилых людей, заметно выше [46]. Однако крупных проспективных популяционных лонгитюдных исследований для определения истинной распространенности ДЭП не проводилось [204].

Таким образом, данные о распространённости ЦВБ, в особенности ДЭП, носят весьма приблизительный характер и получены благодаря исследованиям, проведенным в стационарах, куда госпитализируются больные. Поэтому необходимо дальнейшее изучение эпидемиологии ДЭП, которое позволит не только понять ведущие причины развития заболевания, но и усовершенствовать программы профилактики и лечения ДЭП.

При ДЭП в первую очередь поражаются мелкие и крупные сосуды головного мозга [120, 133], при этом в большинстве случаев чаще имеет место

поражение именно мелких сосудов головного мозга (церебральная микроангиопатия) [42, 242, 264]. Это связано с тем, что артерии малого калибра и артериолы, обеспечивающие кровоток в базальных ганглиях и стволе головного мозга, отходят непосредственно от сосудов Виллизиева круга и его проксимальных крупных ветвей [31], вследствие чего они в значительной степени подвержены изменениям при артериальной гипертензии (АГ) и при повышении жесткости стенки аорты и магистральных артерий [286]. В этих сосудах отсутствуют условия для компенсации высокого пульсового давления, вследствие чего происходит расширение периваскулярных пространств. Характерным следствием АГ является гипертоническая микроангиопатия с уменьшением просвета артерий и артериол, снижением сосудистой реактивности и уменьшением тканевого кровотока [14].

Состояние церебральной гипоперфузии возможно и в условиях стенозирующего поражения более крупных артерий, расположенных проксимальнее виллизиева круга. Система коллатерального кровообращения позволяет компенсировать даже выраженное сужение или полную окклюзию одной из магистральных артерий головы. Значительная часть вещества головного мозга кровоснабжается пенетрирующими артериями, отходящими от пиальных артерий и устремляющимися вглубь паренхимы мозга [113]. Эти сосуды крайне редко анастомозируют друг с другом, и при их стенозирующем или окклюдизирующем поражении возможности развития коллатерального кровотока являются незначительными, что создает предпосылки для ишемического поражения кровоснабжаемых ими структур [231].

Регуляция мозгового кровообращения является сложным физиологическим процессом, обеспечивающими адекватную доставку кислорода и питательных веществ, а также быструю адаптацию к колебаниям артериального давления (АД). Одним из основных показателей мозговой перфузии является скорость мозгового кровотока (СВФ). Для различных участков мозга величины минутного кровотока не являются постоянными и меняются в широких пределах. Прежде всего это касается различий между серым и белым веществом больших полушарий: уровни

кровотока соотносятся как 3,0–3,5:1. Процесс ишемии головного мозга характеризуется изменением таких показателей мозгового кровотока, как объем крови, циркулирующей в сосудах полушарий и его отдельных регионах, фракция извлечения кислорода из притекающей артериальной крови; уровень усвоения (поглощения) кислорода нейронами и клетками глии; уровень поглощения глюкозы. Величины этих показателей для серого вещества приблизительно в 4 раза превышают таковые для белого, имеются также различия и между ними в разных структурах серого вещества (кора полушарий мозга и мозжечка, подкорковые узлы, ядра ствола) [8, 9].

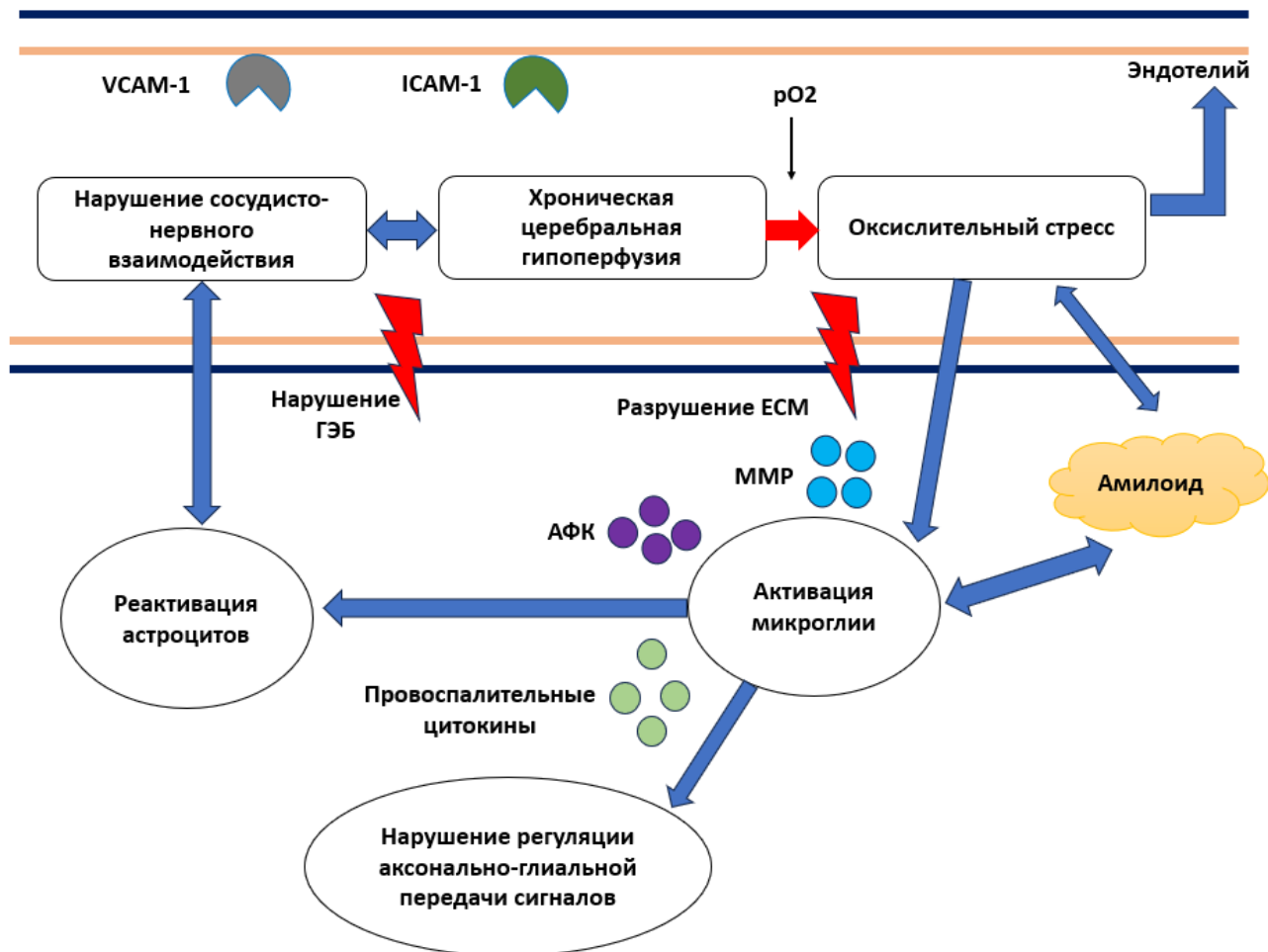
Нарушение мозгового кровообращения, первые признаки которого отмечаются еще до начала появления клинических признаков ЦВБ [183, 214, 274, 316], связано с повышенным риском развития всех типов деменции [314]. Доказана сильная корреляция между церебральным кровотоком и функцией нейронов и их метаболизмом, являющаяся клинически значимым маркером функции мозга [235]. Следовательно, измерение церебрального кровотока, в особенности СВФ, является необходимым инструментом дифференциальной диагностики ДЭП.

Сосудистые факторы риска, особенно АГ, оказывают глубокое влияние на структуру стенки сосудов головного мозга и регуляцию мозгового кровообращения. Недавние исследования с использованием МРТ с маркировкой BOLD и артериальной спиновой маркировкой (ASL) задокументировали изменение цереброваскулярной реактивности у пациентов с ДЭП [187, 284]. Однако является ли дисфункция мозгового кровообращения причиной ЦВБ, в частности ДЭП, или следствием снижения метаболических потребностей мозга при старении и нейродегенерации, неясно, и это еще предстоит доказать [195].

Одним из важных факторов, ограничивающий приток артериальной крови к головному мозгу, является увеличение жесткости артериальной стенки аорты и крупных артерий. Гемодинамические нарушения в этой ситуации обусловлены непосредственно стенозирующим (как правило, атеросклеротическим) поражением, а нарушениями регуляции просвета сосудов. Результаты

масштабного рейкьявикского исследования [127], в которое были включены 1860 пациентов, показали, что повышение жесткости стенки аорты достоверно ассоциировано с выраженностью поражения перивентрикулярного белого вещества. В результате наступающей гипоксии происходят процессы разрушения в белом веществе, которое регистрируется за счет высокой концентрации характерных маркеров гипоксии - индуцируемый гипоксией фактор 1 (HIF-1), HIF-2 и матриксная металлопротеиназа 7 (MMP)-7 [150]. Гипоксия способствует разрушению зрелых олигодендроцитов и их предшественников, нарушению целостности аксонов и глии [220] за счет потери их трофической поддержки и неправильной локализации ключевых аксональных белков. Также это может непосредственно вызывать изменения проницаемости ГЭБ [143]. Высвобождение провоспалительных цитокинов/хемокинов поддерживает процессы разрушения белого вещества головного мозга, в конечном итоге запуская фагоцитоз остатков миелина и способствуя дисфункции микроглии и активации воспалительного процесса с последующим развитием дегенеративных изменений (рис.1) [271].

При нарушении мозгового кровообращения экспрессируются молекулы адгезии (рис.1), такие как молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), представляющие собой маркеры активации эндотелиальных клеток [200, 271], приводя к прикреплению и экстравазации лейкоцитов через ГЭБ [429], тем самым начинаются первые процессы развития эндотелиальной дисфункции. Параллельно увеличивается концентрация MMP (матриксные металлопротеиназы), что также ведет к разрушению миелина [112]. Описанные процессы в итоге опосредуют выработку активных форм кислорода (АФК) микроглией (рис.1), усугубляя эндотелиальную дисфункцию из-за нарушения образования оксида азота, который синхронизирует скорость передачи нервного импульса через синапсы близлежащих нейронов [155]. Данный провоспалительный каскад приведет к дальнейшему повреждению ГЭБ через дегградацию внеклеточного матрикса, секрецию MMP и АФК.



**Рисунок 1.** Возможные механизмы развития дисциркуляторной энцефалопатии  
 Примечание: В результате церебральной гипоперфузии снижается уровень кислорода в тканях ( $pO_2$ ), что приводит к развитию окислительного стресса и повреждению эндотелия. Последующее микрососудистое воспаление (нарушение ECM, секреция MMPs и АФК – активные формы кислорода; продукция провоспалительных цитокинов) связано с активацией микроглии и астроцитов, что способствует нарушению целостности аксонов и нейроваскулярных связей. Эти взаимосвязанные пути могут привести к когнитивным нарушениям. Гипоперфузия головного мозга также может увеличить количество амилоида, что способствует дальнейшему прогрессированию дегенеративных изменений и, как следствие, когнитивным нарушениям [155].

Ни один тип клеток не несет единоличной ответственности за патофизиологию ДЭП, так как в данном ключе происходит нарушение взаимодействия между клетками сосудисто-нервного комплекса, контролирующее взаимоотношение между клетками головного мозга и его кровеносными сосудами [186, 226]. Сосудисто-нервный комплекс представляет собой сложную функциональную и анатомическую структуру, состоящую из

специализированных эндотелиальных клеток ГЭБ, окруженных базальной пластинкой, взаимодействующих нейронов, астроцитов, микроглии, перицитов и внеклеточного матрикса. Главной функцией этого комплекса является связывание нейронной активности и мозгового кровообращения. Все больше данных указывает на то, что дисфункция сосудисто-нервного комплекса вносит решающий вклад в патологию головного мозга, включая ДЭП и нейродегенеративные заболевания [185, 210].

Таким образом, для поддержания когнитивной функции регуляция мозгового кровообращения должна сохранять постоянное метаболическое обеспечение и нормальный кровоток, объем и внутричерепное давление, а также предотвращать повреждение от проникновения потока высокого давления из крупных сосудов в дистальный отдел микроциркуляторного русла для поддержания когнитивной функции [297]. В связи с чем, изучение дисфункции мозгового кровотока, лежащей в основе развития ДЭП, представляет особую актуальность. Существует огромное количество исследований, посвященных изучению особенностей механизмов нарушения мозгового кровообращения у разной когорты пациентов, но практически отсутствует информация о данных процессах у больных, подвергшихся радиационному воздействию. При этом сведения об их адекватной диагностике также достаточно ограничены. Тем самым исследование роли нарушения регуляции мозгового кровообращения в патофизиологическом каскаде ДЭП имеет решающее значение для совершенствования методов как лабораторной, так и инструментальной диагностики, позволяя в дальнейшем выбрать более корректный метод нейровизуализации для динамического наблюдения, своевременного проведения патогенетической терапии и предупреждения осложнений.

При рассмотрении особенностей клинического течения ДЭП, необходимо отметить, что когнитивные расстройства обычно проявляются поэтапно, прогрессируя медленно и влияя на скорость обработки информации, внимание и исполнительные функции, координирующиеся в лобной доле. Нарушения лобно-исполнительных функций с большей частотой присутствуют при легкой форме

ДЭП [42]. Они возникают вследствие поражения мелких сосудов головного мозга, в свою очередь способствуя нарушению структурных и функциональных связей головного мозга. Данные нейровизуализации показали, что степень нарушения структурной сети связана с тяжестью и распространенностью поражений данных сосудов и, по крайней мере частично, опосредует их связь со снижением когнитивных функций. Было обнаружено, что у пациентов преимущественно поражены функциональные сети, связанные с вниманием и исполнительными функциями [16, 44, 92, 93].

Недавние результаты исследований доказывают гораздо более гетерогенный спектр когнитивных нарушений, связанных с ДЭП. Это говорит о том, что могут быть затронуты несколько областей, что объясняется не только перекрывающимися заболеваниями, но и тесной взаимозависимостью исполнительной функции и скорости обработки данных для выполнения изменчивых когнитивных задач [43, 184, 188]. При этом выраженность нейровизуализационных изменений, отражающих наличие ЦВБ, таких как субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз, лакунарные инфаркты, часто коррелирует со снижением показателей нейропсихологического тестирования [58,59].

Также нельзя забывать и о дополнительных признаках ДЭП, подразумевающих под собой изменения личности и настроения: апатия, депрессия, эмоциональное недержание мочи [205, 295], нарушение сна, двигательные нарушения и нарушения походки (частые падения, паркинсоническая походка с мелкими шажками), раннее недержание мочи и псевдобульбарный паралич из-за нейродегенеративных изменениях в базальных ганглиях или мостах. При этом, ДЭП часто ассоциируется с психиатрическими и поведенческими симптомами, являющимися следствием поражения таламокортикальных, стриатокортикальных и префронтально-базальных ганглиозных путей [205, 295, 306].

В связи с этим необходимо при диагностике ДЭП проводить анализ результатов нейропсихологического тестирования, так как установление степени



тяжести заболевания при наличии едва заметных симптомов может быть сложной задачей. В 2001 году Американская академия неврологии рекомендовала проводить оценку и наблюдение за пациентами с когнитивными расстройствами с помощью нейропсихологических тестов [247]. Но необходимы краткие тесты, которые просты в проведении, занимают не более 10 минут, задействуют основные исполнительные функции и дают объективную оценку. Одним из таких тестов является мини-тест умственного состояния (MMSE) [125], который стал самым известным и наиболее часто используемым инструментом быстрого скрининга для обеспечения общей оценки когнитивных нарушений [230].

При выборе шкал для нейропсихологической оценки следует учитывать основной спектр когнитивных нарушений, характерных для ДЭП. В связи с этим стоит в обследование включить и MoCA-тест (Монреальская когнитивная оценка), состоящий из 11 вопросов и оценивающий различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию [250]. Следовательно, он может быть прекрасным дополнением к MMSE, так как обладает большей чувствительностью. В дополнение к ней применяются и другие тесты, например Батарея тестов для оценки лобной дисфункции, тест слежения, тест рисования часов, графомоторная проба и др. Как и при исследовании пациентов с другими когнитивными расстройствами, для оценки тяжести когнитивных нарушений при ДЭП, помимо количественных нейропсихологических методик, также применяются клинические шкалы, оценивающие и другие (поведенческие, эмоциональные, функциональные) симптомы. Одними из наиболее полных клинических шкал, весьма часто применяемых на практике, является госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [179]. С момента создания методики неоднократно производилась проверка психометрических свойств как оригинальной версии HADS, так и версий шкалы, переведенных на другие языки. Показано, что HADS достаточно эффективно проводит оценку тяжести и частоты случаев тревожных расстройств и депрессии [111].

Таким образом, клинико-неврологические данные при ДЭП не всегда имеют диагностическую ценность, поэтому их необходимо соотносить с результатами нейропсихологического тестирования для составления полноценной клинической картины пациента, что очень важно при постановке диагноза и назначения соответствующей терапии.

## **1.2. Распространенность цереброваскулярной болезни и особенности хронической ишемии головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии) у лиц, подвергшихся радиационному воздействию**

Исследование особенностей радиационного воздействия на сердечно-сосудистую систему является в последние десятилетия предметом исследований в ведущих научных центрах многих стран мира. Но именно у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на атомных электростанциях (АЭС), и, в частности, на Чернобыльской АЭС, изучение данных вопросов представляет особый интерес и актуальность и по сей день.

Выраженный рост ЦВБ наблюдался среди ЛПА на ЧАЭС в первые 5-10 лет после 1986 г. Характерно значительное «омоложение» сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии, в среднем на 10 лет, по сравнению с общей популяцией [7, 55, 57, 59, 87]. Цереброваскулярные болезни выявлены у 87% из обследованных ЛПА с дозой облучения  $\leq 0,3$  Гр [63].

Цереброваскулярная патология представляет собой одну из основных причин снижения качества жизни, инвалидности и смертности ЛПА на ЧАЭС. Показано, что основной вклад в объяснённую дисперсию заболеваемости и смертности ЛПА от ЦВБ вносят возраст, доза облучения, год въезда в зону облучения [25]. По данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра к группе риска по ЦВБ относятся ликвидаторы 1986 г. участия в аварийно-восстановительных работах, облучённые в дозе более 0,15 Гр [27]. Помимо перечисленных неустраняемых (не модифицируемых) факторов, влияние на развитие ЦВБ оказывают и модифицируемые факторы: АГ и ИБС, которые являются ведущими в развитии прогрессивных форм ЦВБ [22, 23]. В

необлучённой популяции обоего пола распространённость АГ и ИБС среди факторов риска сосудистых заболеваний головного мозга составляет соответственно 47,0% и 9,0% [59], а среди мужчин 40-59 лет – 15,6% [32]. При этом среди участников ликвидации последствий чернобыльской катастрофы доли ИБС и АГ составляют соответственно 35,5% и 19,7%.

Имеются данные и об эпидемиологической оценке уровня смертности от болезней системы кровообращения у жителей радиоактивно загрязнённых территорий Украины в результате аварии на ЧАЭС в период 1988-2010 годы, где самый высокий уровень смертности был у лиц в возрасте 40-60 лет, у них основными причинами смертности являлись ИБС, ЦВБ, АГ, болезни артерий, артериол и капилляров [4,5, 85].

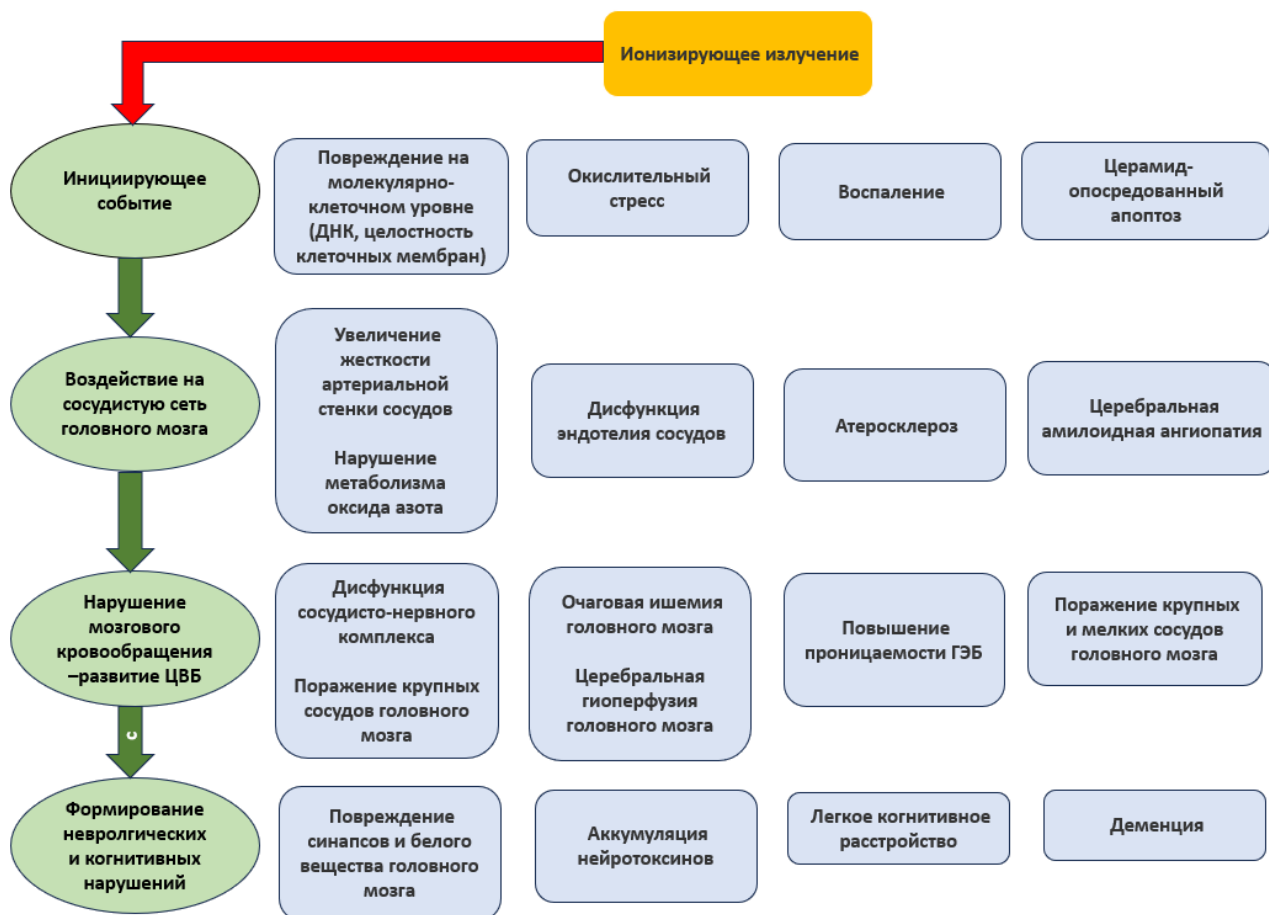
Касательно изучения факторов риска, в 2016 году Мешков Н.А. и Куликова Т.А. опубликовали результаты клинико-эпидемиологического исследования влияния факторов риска на развитие болезней системы кровообращения и ЦВБ у ЛПА на ЧАЭС, показав важность радиационного фактора в развитии ЦВБ. Также выявлены определенные зависимости между частотой заболеваний ЛПА и полиморфными вариантами генов: впервые зарегистрирована связь гена ACE (I/D) с распространенной среди ликвидаторов ДЭП [57, 59].

В патогенезе психопатологических расстройств у ЛПА определяющую роль могут играть нарушения функций диэнцефальных, диэнцефально-лимбических, диэнцефально-лобных и диэнцефально-стволовых структур головного мозга [56]. Предполагается значимое влияние малых доз радиации на филогенетически молодые структуры головного мозга, к числу которых относят кору лобных и височных долей, структуры лимбикоретикулярного комплекса [69].

На начальных стадиях заболевания большинство ЛПА указывали на общую слабость, отсутствие отдыха после сна, быструю утомляемость, снижение работоспособности, ослабление внимания и ухудшение памяти на недавние события. Также были жалобы на головокружения несистемного характера, нарушение глубины и продолжительности сна, эмоциональную неустойчивость с изменением настроения, повышенной раздражительностью, агрессивностью,

усилением беспокойства. Стоит отметить, что среди данной когорты больных распространен эмоциональный дискомфорт, угнетенность, повышенная тревожность, снижение жизненного тонуса, неуверенность в себе и нарушения обсессивно-фобического характера (радио-, канцеро-, кардиофобии). В отдаленном периоде ведущее место занимают когнитивные и эмоционально-волевые нарушения, которые являются определяющими в инвалидизации и социальной дезадаптации ЛПА [45].

Одной из возможных причин раннего и быстро прогрессирующего развития ДЭП у ЛПА в отдаленном периоде после радиационного воздействия является поражение эндотелия сосудов [3] (рис.2). Вследствие чего дисциркуляторная энцефалопатия у ЛПА отличается более тяжелым, прогрессивным течением, этапностью развития, что приводит к раннему формированию психических нарушений с выраженными аффективными расстройствами [75–77].



**Рисунок 2.** Роль ионизирующего излучения в развитии нарушений мозгового кровообращения [3].

При рассмотрении схемы возможного патогенеза ДЭП у лиц, подвергшихся радиационному воздействию (рис. 2), можно отметить, что ионизирующее излучение напрямую воздействует как на сосудистые, так и на нервные клетки через повреждение целостности их мембран и ДНК, стимуляцию окислительного стресса и воспаления, а при воздействии очень высоких доз излучения оно может вызывать керамид-опосредованный апоптоз. Это в свою очередь запускает каскад событий приводящих к дисфункции эндотелиальных клеток, изменению передачи сигналов NO, повышению ригидности артерий, развитию атеросклероза и церебральной амилоидной ангиопатии [33].

В последующем происходит нарушение функционирования крупных и мелких сосудов головного мозга, сосудисто-нервного узла, способствуя церебральной гипоперфузии. Повреждение эндотелиальных клеток сосудов головного мозга может повышать проницаемость ГЭБ [294]. В дальнейшем гипоксия также становится решающим стимулом для повышения экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который, как известно, модулирует проницаемость сосудов, воспаление и способствует повреждению ГЭБ. Модель радиационно-индуцированной миелопатии показала, что разрушение ГЭБ связано с повышением регуляции экспрессии VEGF в астроцитах без сопутствующей эндотелиальной пролиферации [317]. Прогрессирование церебральной гипоперфузии способствует повреждению синапсов нейронов и белого вещества головного мозга, что приводит к накоплению нейротоксинов, а повреждение церебральных сосудов ответственно за снижение их способности к выведению токсинов или нейтрализации повреждающих компонентов. В конечном счете, необратимые патологические изменения в нервной ткани и нарастание концентрации нейротоксинов заканчивается нейродегенеративными процессами [294].

В 2012 году были опубликованы результаты исследования отдалённых последствий влияния ионизирующего излучения на биоэлектрическую активность головного мозга при развитии ДЭП и АГ у ЛПА на Чернобыльской

АЭС, где было установлено следующее: у облученных формирование ДЭП ассоциируется в большей степени с дисфункцией диэнцефальных структур и корковых образований. Специфичность изменений ЭЭГ у ликвидаторов с ДЭП характеризуется преобладанием низкоамплитудной низкочастотной  $\alpha$ -активности, либо отсутствием  $\alpha$ -ритма и замещением его на высокочастотный  $\beta$ -ритм с наличием  $\theta$ - и  $\delta$ -активности, более значимой сглаженностью зонального распределения  $\alpha$ -ритма. Наличие радиационного фактора в анамнезе при развитии ДЭП с АГ коррелирует с нарушением биоэлектрической активности мозга в  $\alpha$ -диапазоне ( $r=0,42$ ), повышая риск формирования патологических изменений в 10 раз. Для облученных с АГ характерны большая частота асимметрии биопотенциалов между одноименными областями полушарий, чаще регистрируются патологические реакции биоэлектрической активности мозга на внешние раздражители (функциональные пробы). Все это свидетельствует о более тяжелом и диффузном поражении головного мозга у ЛПА в пострadiационном периоде при формировании ДЭП [69].

Основываясь на данной классификации Киселева М.Ф. [1, 3], возможно предположить зависимость развития ДЭП от дозы облучения, но связи между сосудистыми изменениями головного мозга у ЛПА в зависимости от продолжительности пребывания в зоне радиационной катастрофы и полученной дозы облучения не было установлено [40]. Данный факт также подтверждается и результатами проведенного наблюдения среди выживших в Хиросиме, которые родились до сентября 1932 года [221,315]. Аналогичные результаты были опубликованы Kinoshita H. et al. в 2019 году о выживших в Нагасаки [199]. В данном случае это объясняется сложными механизмами позднего отсроченного радиационного повреждения, включающими множество взаимодействующих патологических нейровоспалительных процессов [163, 164]: гибель нейронов и их предшественников, ингибирование нейрогенеза [263] и, безусловно, повреждение сосудистого эндотелия. Данные процессы в совокупности способствуют развитию позднего радиационно-индуцированного повреждения ЦНС [182, 276].

Точная патофизиология ДЭП у ЛПА неясна, но дисфункция эндотелиальных клеток может быть связана с усилением экспрессии молекул адгезии, что было показано после воздействия больших доз рентгеновского излучения на эндотелиальные клетки аорты человека и мышей [56, 320].

Несмотря на давность изучаемой проблемы, в настоящее время нельзя однозначно сформулировать патогенез развития пострадиационных осложнений. Есть мнение, что кумулятивный эффект полученных при ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС малых доз ионизирующей радиации может инициировать или, по крайней мере, ускорять развитие некоторых форм органической патологии мозга. Последствия облучения более 20 лет изучаются в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Нельзя забывать о социальных и психологических факторах, усугубляющих в отдаленном периоде сосудистые изменения церебральных структур у ЛПА. К ним относятся перенесенное профессиональное перенапряжение и последующий образ жизни пациентов, а также длительное воздействие факторов реальной угрозы для жизни и здоровья — так называемый перенесенный стресс смертельно опасных ситуаций [6, 10].

Таким образом, сочетание всех причин в отдаленном периоде способствует изменению темпов естественного старения ЛПА, приводя к раннему развитию ЦВБ. Также необходимо отметить, что негативные результаты аварии на ЧАЭС связаны не только с воздействием радиации, но и с повышенным стрессом и тревогой, вызывающими развитие и усугубление различных психосоматических проявлений, одним из которых и является ДЭП.

В настоящее время из-за применения огромного количества лучевых методов диагностики и лучевой терапии при различных онкологических заболеваниях также встал вопрос о развитии ДЭП у данной когорты пациентов. По некоторым оценкам, поздняя травма возникает более чем у трети пациентов после лучевой терапии по поводу опухолей головного мозга. Сообщалось и о более высокой частоте отсроченных когнитивных нарушений после облучения пациентов, страдающих опухолями головного мозга и шеи [124, 213, 290].

В 2024 году были опубликованы результаты исследования особенностей развития ЦВБ в отдаленном периоде после перенесенной лучевой терапии по поводу опухолей головного мозга, где доказано ее влияние на увеличение риска развития хронической ишемии головного мозга. Кроме того, из 68 пациентов, перенесших лучевую терапию 20 лет назад у 54 (79%) была диагностирована ЦВБ и/или гиперинтенсивность белого вещества (WMHs) в возрасте 27 лет, которые имели корреляцию с низкими показателями коэффициента вербального интеллекта, коэффициента интеллекта производительности (PIQ), исполнительных функций, памяти и зрительно-пространственных способностей ( $p < 0,05$ ). WMHs и тяжесть ЦВБ была ассоциирована с снижением памяти и зрительно-пространственных способностей ( $p < 0,05$ ). Тем самым маркеры ЦВБ, вызванной лучевой терапией и имеющие аддитивный эффект, а также факторы риска развития деменции могут свидетельствовать о высоком риске развития ранней формы деменции у пациентов, перенёсших лучевую терапию [261].

Ионизирующая радиация может оказывать долгосрочное воздействие как на структуру, так и на функции головного мозга. Возможно, что индуцированное ионизирующим излучением повреждение эндотелия сосудов, а также снижение плотности сосудов и нарушение ангиогенеза могут играть первичную или, по крайней мере, основополагающую роль в поздних нарушениях ЦНС при ДЭП.

### **1.3. Магнитно-резонансная томография, как один из основных методов структурной нейровизуализации при цереброваскулярной болезни**

Преимуществом МРТ является высокий контраст между разными типами тканей, который наблюдается благодаря применению импульсных последовательностей (ИП). В результате изображения получаются качественными без дополнительного введения контрастного препарата. Поэтому МР-томография в стандартных режимах наиболее часто применяется в клинической практике для выявления основных структурных изменений, характерных для ДЭП [167].



Известными признаками ДЭП, выявляемыми с помощью МРТ, являются множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах мозга, видимые расширения периваскулярных пространств (криблоры), лейкоареоз, микроинфаркты, церебральные микрокровоизлияния и церебральная атрофия [16, 169, 196, 244, 322]. Необходимо добавить, что ширина третьего желудочка [16, 44], лейкоареоз [5], лакунарные кисты [278, 309] с высокой достоверностью подтверждают риск развития когнитивных нарушений и скорой инвалидизации пациента.

Согласно данным МРТ головного мозга при легком и умеренном течении ДЭП обнаруживается расширение ликворных пространств, которое прогрессирует по мере развития заболевания. В дальнейшем отмечается увеличение размеров желудочков мозга и нарастание атрофических изменений. Также необходимо отметить, что прогрессирование внутренней гидроцефалии также считается надежным критерием наличия и прогрессирования ДЭП [17, 44]. Косвенным признаком атрофических изменений в коре является расширение борозд полушарий большого мозга и уменьшение толщины серого вещества. При этом диффузная церебральная атрофия может преобладать в височно-теменных и лобных отделах мозга. При атрофии в глубинных структурах мозга увеличивается размер боковых желудочков мозга и ширина третьего желудочка. Тем самым при данном типе атрофических процессов в наибольшей степени страдает функция лобных долей и их связей с подкорковыми и стволовыми отделами. Это предопределяет доминирующую роль когнитивных расстройств лобного типа и сложных двигательных нарушений в клинической картине ДЭП [4, 11].

При тяжелом течении ДЭП в глубинных слоях белого вещества развиваются так называемые лакунарные инфаркты, характеризующиеся демиелинизацией, гибелью олигодендроцитов, утратой аксонов. Они встречаются преимущественно в области базальных ядер, что обусловлено особенностями кровоснабжения головного мозга и чаще всего являются следствием локальной окклюзии мелких артерий. При патоморфологическом исследовании обнаруживают области некроза, кистозные полости, расширение периваскулярных пространств, отек,

валлеровскую дегенерацию, ангиоэктазии и другие изменения [71]. На МРТ выявляются мелкие (до 6-10 мм) кисты с ободком периферического глиоза и ликворным содержимым. Лакунарные очаги, выявляемые при нейровизуализации, чаще обусловлены локальной окклюзией мелких артерий, но патогенез этих инфарктов остается не до конца изученным. У части больных с множественными лакунарными инфарктами в глубинных отделах мозга без диффузного поражения белого вещества (лакунарный статус) процесс, вероятно, связан с микроатероматозом начального отдела пенетрирующих артерий, идущих вглубь мозга, или закрытием атеросклеротической бляшкой просвета крупного сосуда в месте отхождения от него пенетрирующей ветви [47]. Иногда лакунарные инфаркты протекают бессимптомно и обнаруживаются случайно на МРТ, в таких случаях они являются бессимптомными инфарктами головного мозга. В противоположность этому, по неизвестным причинам 30% пациентов имеют симптомы лакунарного инсульта без видимых изменений на МРТ, что указывает на недостаточную чувствительность МРТ методов для обнаружения таких инфарктов [138]. Ряд исследований показывает, что небольшие подкорковые инфаркты могут иметь разный исход по данным МРТ, превращаться в лакунарные полости или гиперинтенсивность белого вещества без видимых образований полостей на T2-ВИ (взвешенных изображениях), или исчезать, оставляя мало видимых последствий на МРТ [251].

При появлении на МРТ диффузных участков повышенного по T2-ВИ сигнала в белом веществе вокруг мозговых желудочков - так называемого лейкоареоза, можно говорить о патологии мелких пенетрирующих сосудов, приводящих к диффузным изменениям белого вещества. Также признаки лейкоареоза могут быть изоинтенсивными или гипоинтенсивными (но не настолько гипоинтенсивными как ликвор) на T1-ВИ. Следовательно, лучшей методикой выявления лейкоареоза является МРТ в режиме T2-ВИ (особенно в последовательности с подавлением сигнала от ликвора – FLAIR). Для количественной оценки степени выраженности данного феномена используют визуальную шкалу Fazekas: 0 - нет лейкоареоза; 1 - мягкий лейкоареоз; 2 -

умеренный сливающийся лейкоареоз; 3 - тяжелый сливной лейкоареоз [148]. Перивентрикулярное белое вещество наряду с базальными структурами представляет собой территорию смежного кровоснабжения и больше всего страдает от гипоперфузии. Повторные эпизоды церебральных гипертензивных кризов сопровождаются поражением сосудистого эндотелия, вазогенным отеком мозга, трансудацией плазменных белков, что ведет к периваскулярному энцефалолизису. Клинически наличие выраженного субкортикального лейкоареоза связано с эмоциональными нарушениями - апатией, депрессией, параноидальными расстройствами и эмоциональной лабильностью, в основе которых также лежит лобная дисфункция [16]. Наличие лейкоареоза в большей мере связано с нарушениями исполнительных (лобных) функций, чем с мнестическими расстройствами [92, 93].

Показано, что умеренное когнитивное расстройство возникает, когда распространенность лейкоареоза превышает как минимум 10% белого вещества полушарий, а деменция — если распространенность лейкоареоза превышает 1/4 белого вещества полушарий. Важное значение на МРТ-картине имеют поражения глубинных отделов белого вещества (на расстоянии примерно 0,5—1 см от границы желудочков). У значительной части больных с одиночными и даже множественными лакунами когнитивные нарушения высокой степени отсутствуют, поскольку их выраженность зависит главным образом не от числа лакунарных очагов, а от их локализации (глубинные отделы лобных долей, головка хвостатого ядра и переднее бедро внутренней капсулы, таламус) [248, 310]. Они увеличиваются при двустороннем поражении указанных структур и при сочетании лакунарных очагов с лейкоареозом [245, 269, 307]. В отсутствие соответствующих корковых очагов на МРТ у пациентов не должны выявляться признаки афазии, апраксии и агнозии.

При нейровизуализации также фиксируются расширения периваскулярных пространств, которые могут являться следствием лейкоареоза [137], лакунарных инфарктов [203]. Периваскулярные пространства Вирхова-Робина представляют собой расширение экстрацеребральных жидкостных пространств вокруг артерий,

артериол, вен и венул. Они идут от поверхности мозга в и через паренхиму, следуя к лептоменингеальным слоям [129, 152]. Расширение периваскулярных пространств и нарушение ГЭБ являются одними из ключевых признаков ЦВБ и нейродегенеративных заболеваний, которые связаны с когнитивными нарушениями и вовлечены в систему выведения отходов жизнедеятельности головного мозга. Периваскулярные пространства, как правило, микроскопические и не видны при обычной нейровизуализации, но могут быть идентифицированы ОФЭКТ [236]. В последующем уже наибольшие пространства становятся заметными и для МРТ, особенно когда они расположены у основания мозга [165]. Интерпретация видимого расширения периваскулярных пространств остается клинически спорным вопросом. Периваскулярные пространства не имеют T2-гиперинтенсивный ободок вокруг заполненного жидкостью пространства на T2-ВИ или FLAIR, если они не пересекают область гиперинтенсивного белого вещества [167, 212].

Необходимо отметить, что чаще отмечаются расширения желудочков головного мозга, чем борозд (особенно при лейкоареозе и лакунарном статусе), так как это отражает не только уменьшение мозгового вещества в глубинных отделах мозга, но и, возможно, снижение резистентности перивентрикулярных тканей к ликвородинамическим воздействиям. На выраженность когнитивных нарушений влияет, главным образом, степень расширения передних рогов боковых желудочков. Тем самым МРТ имеет значение не только в диагностике ДЭП, но и позволяет отслеживать динамику заболевания. Как показывают результаты КТ и МРТ, поражение мозга может прогрессировать даже в тех случаях, когда внешне состояние больного кажется стабильным [46]. Согласно данным Dickie D.A. et al. у пациентов с сосудистым поражением мозга уменьшается объем белого вещества и появляется корковое истончение вокруг латеральных борозд [134].

На МРТ у пациентов, страдающих ДЭП, также визуализируются множественные очаги глиоза в виде мелких (от 2 до 8-10 мм) субкортикальных участков повышенного сигнала - T2-ВИ и тяжело взвешенные T2-ВИ.

Характерным МР-признаком очагового поражения белого вещества мозга при ДЭП является субкортикальная и перивентрикулярная локализация изменений. В тяжелых случаях отмечается вовлечение в очаговый процесс таламусов и других базальных структур. Очаги ориентированы параллельно сагиттальной плоскости (что отличает этот тип очагового поражения от других, например, при рассеянном склерозе) и имеют неправильную форму - размеры от 2 до 10-14 мм. При ДЭП принято расценивать очаговые изменения размерами <5 мм как малые, а очаги 6-14 мм - как большие. Структура дисциркуляторных очагов, как правило, неоднородная, при длительном существовании очага возможна его постепенная кистовидная перестройка (без формирования лакуны) [275].

При рассмотрении особенностей МР-картины ДЭП у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, можно выделить ведущие морфологические признаки заболевания, заключающиеся в выявлении заместительной внутренней и наружной гидроцефалии, свидетельствующей о кортикальной атрофии, атрофии глубинных структур мозга. Также обнаруживается очаговое поражение белого вещества мозга дистрофического и дисциркуляторного характера (очаги глиоза и лакунарные кисты) и диффузное двустороннее поражение перивентрикулярного вещества - лейкоареоз [2, 88]. Огромный интерес представляет и оценка дегенеративных изменений головного мозга у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде, где согласно одному из последних исследований степень морфологических изменений головного мозга у ЛПА по сравнению с контрольной группой (пациенты, не подвергавшиеся радиационному воздействию) была более выражена. Так, заместительная гидроцефалия наружного и, в большей мере, смешанного типа, последствия лакунарных инфарктов в контрольной группе визуализировались статистически реже, чем у ЛПА, а у 14,2% обследуемых контрольной группы вообще не отмечалось расширений ликворных пространств и желудочковой системы. В обеих группах отмечались последствия лакунарных инфарктов в виде наличия кист в области базальных ядер, окруженных зонами глиоза, но у ЛПА данные изменения

происходили с более выраженной частотой, чем среди пациентов контрольной группы [41].

Безусловно, МРТ более эффективна для надежного выявления функциональных и структурных изменений, произошедших в течение нескольких дней или недель. Однако по полученным результатам можно лишь предполагать вероятность риска развития когнитивной дисфункции у пациентов, в том числе у ЛПА. Количественно измерить степень поражения белого вещества мозга, также как и определить поражение каких именно структур ассоциировано с воздействием комплекса факторов аварии на ЧАЭС с помощью МРТ затруднительно. Для более точной диагностики скрытой демиелинизации проводящих путей головного мозга целесообразно использовать перфузионные методы нейровизуализации. Кроме того, атрофия при ДЭП возникает довольно поздно, поэтому МРТ не в состоянии оценить эффективность проводимого лечения на очень ранних, доклинических стадиях заболевания.

#### **1.4. Возможности и перспективы современных методов перфузионной нейровизуализации при цереброваскулярной болезни**

Методы перфузионной нейровизуализации, включая ОФЭКТ, радионуклидную ангиографию, ПЭТ, МР-перфузию и функциональную МРТ (фМРТ), дают представление о структурных и функциональных взаимодействиях головного мозга пациентов, страдающих хронической цереброваскулярной недостаточностью. Кроме того, данные методы могут быть использованы для оценки эффективности проводимой терапии и ее влияния на функции мозга. Однако, молекулярные процессы, лежащие в основе развития ДЭП и приводящие к нейродегенерации, начинают активизироваться за годы или даже десятилетия до начала атрофических изменений. На этой предсимптомной стадии терапевтические вмешательства оказали бы наибольшую пользу, обеспечив возможность максимального сохранения мозговых функций и замедление

прогрессирования нейродегенеративных процессов и когнитивной дисфункции, приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов.

#### **1.4.1. Магнитно-резонансная перфузия**

Непосредственно на физиологическом уровне термин «перфузия» означает уровень доставки крови к элементу ткани, измеряемый с помощью капиллярного кровотока. Величина перфузии зависит от объема крови и скорости кровотока. Существуют контрастные МР-технологии перфузионных исследований, к которым относятся визуализация МР-перфузии, взвешенной по магнитной восприимчивости с динамическим контрастным усилением (МВДКУ-МРТ; Dynamics susceptibility contrast -DSC) [253] и технология МР-перфузии с динамическим контрастным усилением, также известная как МРТ «проницаемости» (ДКУ МРТ; Dynamics contrast enhancement - DCE) [117], и бесконтрастный - метод спиновой маркировки артериальной крови (Arterial Spin Labeling — ASL) [106].

МР-перфузия с контрастированием широко используются для изучения мозгового кровообращения при различных видах патологии. В отличие от других способов визуализации, указанные методы уникальны тем, что не направлены на непосредственное обнаружение введенного контрастного вещества. Изменение сигнала отражает влияние контрастного вещества на локальное время релаксации воды, но его введение может приводить к двум разнородным эффектам: прямому микроскопическому взаимодействию контрастного вещества с водой и сквозному мезоскопическому эффекту, вызванному компартиментализацией контрастного вещества. Соответственно, при МВДКУ-МРТ, где прохождение болюса контрастного вещества через головной мозг отслеживается с помощью серии T2- или T2\*-взвешенных изображений, информация о полученном сигнале может быть преобразована в кривую зависимости концентрации парамагнитного вещества от времени для каждого пикселя. Полученные данные служат основой для построения параметрических карт объема и скорости церебрального

кровотока [32]. МВДКУ-МРТ при обследовании головного мозга позволяет осуществить визуализацию и количественную оценку за короткий период исследования, являясь наиболее распространенным и надежным методом диагностики опухолей головного мозга, а также хронической цереброваскулярной недостаточности.

При проведении ДКУ МРТ, основанной на получении серии T1-взвешенных изображений до, во время и после введения низкомолекулярных гадолиний содержащих препаратов, построение кривой зависимости интенсивности сигнала от времени отражает сосудистую проницаемость и объем внесосудистого пространства. Тем самым этот метод регистрирует кинетические параметры накопления, плато и вымывания парамагнетика из тканей, информируя о свойствах ткани на микрососудистом уровне. В сравнении с МВДКУ-МРТ, МР-перфузия с динамическим контрастным усилением позволяет подробнее изучить количественные показатели проницаемости ГЭБ и микрососудистой системы. Однако сложность при получении изображений, необходимость построения фармакокинетической модели, отсутствие широко распространенного и относительно простого в применении программного обеспечения для постпроцессинговой обработки результатов существенно ограничивают его применение при диагностике ДЭП [36].

Преимуществом обладает спиновая маркировка артериальной крови (Arterial Spin Labeling — ASL), являющаяся неинвазивным методом исследования и оценки CBF [192, 319]. Изучение CBF не только предоставляет прямую информацию о перфузии мозговой ткани, но и используется в качестве маркера функциональной целостности мозговой ткани [265]. Данные показывают, что изменения CBF могут присутствовать у лиц с высоким риском развития деменции [211, 292]. Это указывает на то, что измерение CBF дает возможность выявлять субклинические церебральные проявления и поражение головного мозга. Кроме того, было подтверждено, что снижение общего CBF не только присутствует у пациентов с деменцией, но также связано со структурными признаками старения мозга и снижением когнитивных способностей у лиц, не страдающих деменцией



[102, 110, 268, 304]. В отечественных источниках также подтверждается высокая прогностическая значимость данного метода, так в 2018 году Меркулов М.С. и соавт. оценили регионарный мозговой кровоток (rCBF) с использованием метода ASL у 20 пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) с/без хронической ишемией головного мозга – церебральной микроангиопатией (ЦМА). Авторы установили снижение показателей rCBF у пациентов с БА и ЦМА, в сравнении с пациентами БА без ЦМА. Наименьшие показатели rCBF были выявлены в верхней височной; средней височной; затылочно-височной; верхней лобной и угловой извилинах [54]. Также Остроумовой Т.М. и соавт. [66] проводилась оценка перфузии головного мозга у 33 нелеченых пациентов с неосложненной АГ 1–2-й степени с использованием метода ASL. У больных АГ CBF в кортикальной пластинке передних лобных отделов головного мозга оказался достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже. Также отмечено снижение церебральной перфузии у нелеченых пациентов с неосложненной АГ 1–2-й степени и при отсутствии очагов гиперинтенсивности в белом веществе [66].

Таким образом, МРТ-перфузия является перспективным методом нейровизуализации при ДЭП, что имеет большое значение для раннего выявления изменений CBF в группах высокого риска. Несмотря на технологическое совершенствование оборудования и программного обеспечения, которое обеспечивает возможность применения МРТ-перфузии в рутинной клинической практике, имеется техническая сложность организации получения достоверных результатов при проведении данного исследования. В первую очередь это связано с относительно низким пространственным разрешением и погрешностью измерений при выборе зоны интереса, а также зависимость от метода математической обработки данных, что увеличивает вариабельность результатов и существенно осложняет их сравнение при проведении мониторинга.

#### 1.4.2. Радионуклидная ангиография

Радионуклидная ангиография появилась в 1960-х годах как прямое следствие предшествующего опыта исследований перфузии сосудистого русла и клинической доступности сцинтилляционной камеры Anger. Радионуклидная ангиография неинвазивна, проста в выполнении, не имеет нежелательных побочных эффектов. Этот метод считается более физиологической процедурой, поскольку она может быть выполнена без инъекций гиперосмолярных контрастных веществ под высоким давлением, необходимых для обычной рентгеновской ангиографии [266].

В обширном обзоре, посвященном теме внутривенной и интракаротидной радионуклидной ангиографии, Rosenthal L. et al. [267] описал пять моделей перфузии, где четыре относятся к изменениям, вызванным внутримозговыми опухолями, тогда как только один, а именно уменьшение перфузии, соответствует заболеванию сосудов головного мозга. Также не было представлено никаких данных об относительной статистической точности выявления документально подтвержденных заболеваний церебральных сосудов у пациентов с транзиторной ишемической атакой или инсультом с использованием радионуклидной ангиографии. В другом исследовании Handa J. et al. подчеркивают важность радионуклидной ангиографии при выявлении пороков развития, артериовенозной мальформации или опухолей головного мозга, но не описывают результаты в отношении ЦВБ [173].

В литературных источниках был обнаружен опыт применения радионуклидной ангиографии как практического средства оценки ЦВБ. Разработан подход к анализу данного метода и определены критерии интерпретации. Численная информация, полученная в результате этого исследования, указывает на то, что радионуклидная ангиография является гораздо более чувствительным средством выявления признаков нарушения мозгового кровообращения у пациентов, страдающих ЦВБ [153].

При изучении эффективности радионуклидной ангиографии стоит обратить внимание и на радиофармпрепарат. Так количественное измерение СВФ с помощью радионуклидной ангиографии, где в качестве радиофармпрепарата используется  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО, значительно эффективнее и надёжнее других радиофармпрепаратов [123, 217]. Ранее наблюдалось снижение среднего значения СВФ у пациентов с нарушением сознания и деменцией [219]. Оценка нарушения мозгового кровообращения – сложный и трудоемкий процесс. Также имеются сведения об исследовании церебрального кровотока у ЛПА, страдающих ДЭП I-III степени, методами ультразвуковой транскраниальной доплерографии и радионуклидной церебральной ангиографии с внутривенным введением  $^{99}\text{Tc}$ -пертехнетата с последующим сопоставлением полученных данных. При анализе полученных результатов не было выявлено полного соответствия результатов исследования мозгового кровотока, что объясняется в первую очередь большой субъективностью и оператор-зависимостью доплерографии. Результаты ультразвуковой транскраниальной доплерографии зависят от акустической плотности височной кости и особенностей индивидуального анатомического расположения сосудов. Тем самым эти факторы препятствуют получению корректных данных методом ультразвуковой транскраниальной доплерографии. Радионуклидная церебральная ангиография основана на регистрации задержки транспорта РФП из венозных синусов и повышенном накоплении РФП непосредственно в синусах, поэтому данный метод дает более полное представление о кровенаполнении венозных синусов [13].

Измерение СВФ необходимо для выявления диффузного поражения головного мозга и определения тактики ведения пациентов, поэтому в настоящее время однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) представляет собой один из самых эффективных методов оценки церебральной перфузии. При этом из множества методов нейровизуализации, которые использовались при ОФЭКТ, именно сочетание с радионуклидной ангиографией имеет высокую эффективность и диагностическую точность при ЦВБ,

нейродегенеративных расстройствах, а также для объективной оценки терапевтического эффекта [218].

Безусловно, радионуклидная ангиография является неотъемлемой частью диагностики ДЭП, которая позволяет оценить нарушение мозгового кровообращения за счет своей высокой чувствительности.

### **1.4.3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография: сравнительные характеристики со структурными методами нейровизуализации**

Одним из перспективных и современных методов перфузионной нейровизуализации, предоставляющим точную информацию о топографии и тяжести сосудистых поражений является однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), которая также оценивает и реактивность мозговых сосудов [103], представляя особую значимость при оценке динамики течения заболевания и эффективности проводимой терапии. ОФЭКТ-сканирование дает трехмерную информацию о распределении РФП, излучающего гамма-лучи. ОФЭКТ-визуализация основана на триангуляции местоположения РФП, который непосредственно испускает фотон. Таким образом, разрешение потенциально соответствует точечному источнику фотонов. Используется несколько видов РФП с различной энергией гамма-фотонов, где наиболее распространённые (с соответствующими энергиями гамма-фотонов) – это технеций-99m (140 кэВ), таллий-201 (72 кэВ), йод-123 или иофетамин 123I (159 кэВ) и ксенон-133 (81 кэВ). Наиболее часто используемые РФП для исследования головного мозга - ксенон-133, 99mTc-гексаметилпропиленаминоксим (ГМПАО), димер Tc99m-этилцистеината для визуализации перфузии и DaTscan для визуализации переносчиков дофамина [256]. Йод-123 или иофетамин 123I показал свою эффективность при дифференциальной диагностике болезни Альцгеймера от мультифокальной деменции, также этот РФП применялся и при деменции типа Бинсвангера (подкорковая артериосклеротическая энцефалопатия,

лакунарная деменция, ишемическая перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия и подкорковая деменция) [145, 296].

В последних исследованиях, посвященных изучению заболеваний, в основе которых лежит изменение мозгового кровообращения, широко используется  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО. В данном случае это объясняется его способностью проникать через ГЭБ и накапливаться в головном мозге пропорционально его перфузии, сохраняя стабильный уровень концентрации РФП в течение времени, достаточного для проведения исследования (около 30 минут) [51, 52, 129, 171, 197, 222, 224, 249, 272]. После внутривенного введения  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО быстро и легко проникает через ГЭБ пропорционально току крови [208], распределяется между нейронами и вступает во взаимодействие с глутатионом-трипептидом, в результате чего претерпевает стереоизомерное изменение [206]. Этот новый стереоизомер является гидрофильным и, следовательно, не способен вымываться обратно из ткани. Весь этот процесс завершается через 1-2 минуты. Данное распределение РФП в головном мозге позволяет получить мгновенный снимок мозговой перфузии в течение короткого периода после инъекции, несмотря на тот факт, что пациент может пройти визуализацию несколько часов спустя. Области мозга, подвергающиеся повышенной нейронной активности, потребляют большее количество кислорода и метаболитов. Следовательно, эти области быстро подвергаются соответствующему увеличению перфузии. В свою очередь, области мозга, которые менее функционально активны, перфузируются меньше. Эта тесная взаимосвязь перфузии головного мозга и метаболической функции остается неизменной в большинстве физиологических и патологических ситуаций, за одним или двумя заметными исключениями [99, 218].

Изображение церебральной перфузии косвенно отражает церебральный метаболизм. Пределы разрешающей способности ОФЭКТ-сканирования зависят от физической коллимации и относительного размера фотодетекторов. ОФЭКТ-сканирование сочетает методы КТ и сцинтиграфии, в связи с этим при проведении исследования повышается контрастность изображений, позволяющая лучше выявлять повреждения и их локализацию, где реконструкция изображения

обычно осуществляется под любым углом, в том числе в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях [311].

В настоящее время оценка CBF с помощью ОФЭКТ является ведущим методом диагностики нарушений мозгового кровообращения вследствие инсульта, транзиторных ишемических атак, гипертонической болезни, атеросклеротических поражений магистральных артерий головы, эпилепсии, опухоли и травм головного мозга, деменции, психических заболеваний, при констатации смерти [50, 86, 91, 104, 201, 233]. ОФЭКТ–сканирование - широкодоступная технология для изучения функций головного мозга [132, 206, 279], так как согласно зарубежным источникам, количество ОФЭКТ-центров превышает количество ПЭТ-центров в 12 раз [132, 206].

Результаты одного из уникальных исследований, подтверждающие положение о том, что функциональные нарушения обычно предшествуют симптоматической клинической стадии заболевания, были опубликованы в 2024 году. В ходе работы идентифицированы особенности изменения церебральной перфузии, лежащие в основе перехода в деменцию с тельцами Леви при идиопатическом/изолированном расстройстве поведения в фазе быстрого сна (iRBD) [254]. Несмотря на свидетельства нарушения церебральной перфузии при iRBD, в настоящее время нет четких сведений или закономерностей, которые могли бы предсказать, разовьется ли деменция с тельцами Леви. Однако, основываясь на данных  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО ОФЭКТ, была выявлена сигнатура перфузии головного мозга, связанная с когнитивными нарушениями при iRBD и переходом к деменции с тельцами Леви. Эта сигнатура, может быть получена из отдельных сканирований и потенциально превращена в биомаркер, предсказывающий деменцию с тельцами Леви у данной когорты пациентов [254]. В продолжение о применении ОФЭКТ-сканирования в дифференциальной диагностике деменции стоит упомянуть и о последствии пандемии SARS-COV2 в виде так называемого «brain fog» («туман в голове»), основными проявлениями которого служат когнитивные нарушения (заторможенность, замедленность мышления, трудность сосредоточения, спутанность сознания, недостаточность концентрации и

забывчивость). Так было зафиксировано снижение мозгового кровотока в основном в правой затылочной доле. Более того, через 9 месяцев после патогенетического лечения результаты ОФЭКТ подтвердили улучшение церебрального кровотока, в отличие от ПЭТ, которая данные изменения не обнаружила, подтверждая более высокую точность и чувствительность ОФЭКТ [305]. Также имеется зафиксированный клинический случай, где в ходе обследования пациента, страдающего подострой формой энцефалопатии ассоциированной с COVID-19, посредством МРТ и ПЭТ не было выявлено никаких нарушений, но после 123I-ИМР (йод-123 или иофетамин 123I) – ОФЭКТ-сканирования, наконец, была выявлена гипоперфузия в двусторонних зубчатых ядрах мозжечка и затылочных долях пациента. Этот описанный случай подчеркивает преимущества проведения 123I-ИМР (йод-123 или иофетамин 123I) ОФЭКТ-сканирования при возникновении трудностей в диагностике пациентов с последствиями COVID-19 [191]. В 2023 году была опубликована статья, где представлены результаты комбинированного применения ОФЭКТ (йод-123-иомазенил (IMZ) и ОФЭКТ (123I-ИМР) у пациентов с болезнью Мойя-Мойя. Согласно полученным данным, чувствительность, специфичность, положительные и отрицательные прогностические значения относительного поглощения ОФЭКТ (IMZ/ИМР) для выявления гипоперфузии составили 100%, 92%, 81% и 100% соответственно. Специфичность и положительное прогностическое значение были значительно выше при ОФЭКТ в сочетании с IMZ и ИМР, чем при ОФЭКТ ИМР, что подтверждает его большую точность [234].

Это доказывает, насколько чувствительна и специфична ОФЭКТ, подчеркивая необходимость ее применения при скрининге пациентов с риском развития ДЭП. Кроме того, постоянное совершенствование и растущая доступность компьютерного программного обеспечения, позволяет точно регистрировать структурные и функциональные особенности, предоставляя больше возможностей для диагностики ДЭП. ОФЭКТ головного мозга не ограничивается визуализацией только перфузии головного мозга, этот метод перфузионной нейровизуализации используется для изучения нейробиохимического

и нейроанатомического субстрата снижения когнитивных функций при болезни Паркинсона. В процессе обследования дается оценка различным нейромедиаторным системам, изменениям метаболизма глюкозы в мозге, протеинопатии и нейровоспалению *in vivo*. В будущем это поможет в разработке прогностических биомаркеров для стратификации пациентов и при разработке методов лечения, нацеленных на когнитивный дефицит при болезни Паркинсона [114].

Высокую чувствительность ОФЭКТ-сканирования подтверждает и систематический обзор, опубликованный в 2014 году Raji SA. et al., который доказал эффективность ОФЭКТ-сканирования головного мозга при черепно-мозговой травме [255]. Обзор выявил 52 поперечных и 19 лонгитюдных исследований, в которых приняли участие в общей сложности 2634 человек за 30 лет, и литературу, подтверждающую этот вывод [95]. Кроме того, Abdel-Dayem HM. et al. с участием 228 пациентов, перенесших легкую или умеренную черепно-мозговую травму с/без потери сознания, выявили низкую перфузию в лобной, височной и теменной долях. Последующее исследование, проведенное AbuJudeh et al. в той же популяции, показало, что изменение церебральной перфузии и другие структурные нарушения, выявленные при ОФЭКТ-сканировании, в большинстве случаев не были видны при КТ [97]. Аналогичным образом, ОФЭКТ-сканирование более чувствительно по сравнению с МРТ. Так Shin YB. et al. обнаружили, что МРТ в 50% случаев не показала каких-либо изменений, тогда как ОФЭКТ-сканирование в 100% случаев установила структурные и функциональные изменения головного мозга [280].

В связи с уникальными возможностями ОФЭКТ, которая может предоставить информацию о перфузионных, функциональных и нейрохимических изменениях, которые происходят на ранних стадиях нейродегенеративных заболеваний, данный метод широко используется для дифференциальной диагностики деменции [139]. Поэтому последние годы были отмечены открытием новых подходов в диагностике: ОФЭКТ в сочетании с КТ или МРТ. Идея комбинирования КТ и ОФЭКТ не является революционной, но



есть диагностические преимущества касательно опухолей головного мозга. Гибридное сканирование ОФЭКТ/КТ позволяет получить как морфологические, так и функциональные изображения за одно обследование [99, 151]. При этом гибридная визуализация ОФЭКТ/МРТ имеет огромный потенциал как метод молекулярной нейровизуализации. Данная методика была впервые предложена в 2008 году Goetz С. [159], но сведения о применении ОФЭКТ/МРТ у людей отсутствуют.

Тем самым, гибридная визуализация – это новый этап в лучевой диагностике, позволяющая получить изображения с высоким пространственным разрешением и контрастностью мягких тканей, не требуя дополнительного ионизирующего излучения.

При применении  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО ОФЭКТ возможно объективно диагностировать нарушения мозговой перфузии при ДЭП, но недостаточно данных об изменении мозгового кровотока в зависимости от степени выраженности заболевания [93]. В отечественной литературе имеются данные об изучении rCBF при различных стадиях ДЭП, где по мере выраженности ДЭП мозговой кровоток существенно снижался [84].

Тем самым, структурные методы нейровизуализации не могут с такой же высокой точностью и чувствительностью детектировать функциональные нарушения головного мозга, в особенности на ранних этапах развития заболевания, как ОФЭКТ-сканирование.

Следует подчеркнуть, что развитие методов нейровизуализации установило, что у больных с очаговыми изменениями CBF, в особенности в подкорковых отделах мозга, при анатомически сохранной коре могут развиваться различные нарушения высших психических функций, что было подтверждено рядом морфологических исследований [15]. Использование ОФЭКТ у таких больных позволяет выявить изменение мозгового кровообращения в морфологически сохраненных корковых зонах при ишемических и геморрагических инсультах подкорковой локализации. Например, при подкорковой афазии выявляются 1) резко выраженная межполушарная

асимметрия мозгового кровообращения - значительное его снижение в левом полушарии; 2) локальное снижение коркового кровотока в лобных, теменных и височных долях левого полушария; 3) перекрестное снижение мозгового кровообращения в правом полушарии мозжечка. Проведение ОФЭКТ у этих больных в динамике может быть использовано в оценке адекватности проводимого лечения и необходимости его дальнейшей коррекции [34].

При рассмотрении сравнительных характеристик ОЭФКТ со структурными методами нейровизуализации необходимо подчеркнуть, что каждый метод обладает определёнными преимуществами и недостатками. Однако ОФЭКТ более информативен при оценке особенностей мозгового кровообращения, что важно при диагностике ДЭП. Также стоит отметить, что получение как функциональной, так и структурной информации является ключевой в диагностике данного заболевания. Поэтому, благодаря более тонкому выявлению изменений в перфузии головного мозга, на сегодняшний день, в большинстве случаев именно ОФЭКТ применяется в сочетании с другими методами нейровизуализации, что обеспечивает точную картину метаболической активности мозга.

ОФЭКТ используется и при проведении функциональных проб для оценки цереброваскулярного резерва, важного прогностического фактора при ДЭП. Так, одной из самых распространенных является проба с ацетазоламидом, вызывающая мощный вазодилататорный эффект. Жизнеспособность паренхимы головного мозга зависит от rCBF, поэтому у пациентов с ДЭП способность его поддерживать на нормальном уровне за счет снижения сосудистого сопротивления уменьшается. Препарат, используемый в данной пробе, является ингибитором карбоангидразы, проникающим через ГЭБ и действующим как церебральное сосудорасширяющее средство. Ингибирование карбоангидразы вызывает карбоацидоз, который способствует увеличению rCBF [101, 190]. Точная идентификация степени ауторегуляторной вазодилатации отражает цереброваскулярный резерв и может быть оценена с помощью так называемого парного анализа rCBF и/или количественной оценки, где ОФЭКТ головного мозга

проводится до и после пробы с последующим сравнением результатов [146, 147]. Снижение сосудистой реактивности в бассейне кровоснабжения внутренней сонной артерии свидетельствует об уменьшении цереброваскулярного резерва и повышенном риске развития ишемического инсульта в соименном полушарии [131].

В начале нового тысячелетия обсуждался вопрос, касающийся показаний к операции у пациентов с бессимптомным стенозом сонной артерии со степенью сужения просвета более 70%. Поэтому правильная оценка реактивности сосудов головного мозга может быть ценным критерием выбора хирургического вмешательства. Так в 2004 году Engelhardt M. et al. в 26% случаев выявили нарушение ауторегуляции у бессимптомных пациентов с помощью ОФЭКТ в сочетании с пробой с ацетазоламидом [142]. Это исследование доказало значимость ОФЭКТ в предоперационном отборе в этой группе пациентов. В 2016 году данная методика с высокой точностью идентифицировала пациентов с риском гиперперфузии до проведения каротидной эндартерэктомии [318].

Таким образом, снижение цереброваскулярного резерва, наблюдаемое при проведении ОФЭКТ, может выступать в качестве очевидного прогностического фактора риска нарушения мозгового кровообращения с последующим развитием когнитивных осложнений. Кроме того, данная методика необходима при дифференциальной диагностике между сосудистой деменцией, возникающей при ДЭП и болезнью Альцгеймера, так как у больных с сосудистой деменцией церебральный гемодинамический резерв в большинстве случаев снижен, тогда как при болезни Альцгеймера реактивность мозговых сосудов не изменяется. Если болезнь Альцгеймера развивается на фоне уже существующей цереброваскулярной патологии, что часто бывает у пожилых людей, то при ОФЭКТ могут выявляться изменения мозгового кровообращения, характерные как для болезни Альцгеймера, так и для ДЭП [94, 302].

Перфузионная нейровизуализация головного мозга с помощью ОФЭКТ является мощным клиническим и исследовательским инструментом, который обеспечивает превосходное качество изображения, при этом, продолжая

совершенствоваться и по сей день. Арсенал РФП быстро расширяется. Следует отметить, что функциональные тесты, эффективно разработанные только при ЦВБ, имеют большие перспективы в установлении степени и характера заболевания, а также в прогнозировании терапевтического ответа. Однако еще многое предстоит узнать об идеальных условиях для проведения и оценки нейровизуализации головного мозга с помощью ОФЭКТ. Наконец, молекулярная визуализация открывает огромные возможности для использования ОФЭКТ головного мозга в нейротерапии.

### **1.5. Терапия цереброваскулярной болезни: современное состояние проблемы и нерешённые вопросы**

В настоящее время существуют трудности с разработкой эффективных методов терапии ДЭП из-за отсутствия подходящих экспериментальных моделей, которые способны воспроизводить многогранные особенности патогенеза данного заболевания. Было разработано несколько моделей церебральной гипоперфузии у животных [172, 189, 207], которые продемонстрировали необходимость противодействия некоторым патогенным факторам, например, хронической ишемии, воспалению и окислению. Несмотря на положительные результаты данных исследований, не существует одобренных FDA методов лечения ДЭП [162]. Поэтому терапия ДЭП в первую очередь сосредоточена на профилактике и контроле сосудистых факторов риска.

#### *Контроль сосудистых факторов риска*

Высокое АД представляет собой основной модифицируемый фактор риска, связанный с прогрессированием ЦВБ [283]. Результаты клинических исследований подтверждают, что контроль АД и лечение АГ сопровождается уменьшением риска развития инсульта при различной степени АГ во всех возрастных группах, поэтому нормализация АД, требующая, в большинстве случаев, постоянного приема антигипертензивных средств, представляет собой одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта. В среднем,

снижение диастолического АД на 5–6 мм рт. ст. ассоциируется с 35–44% снижением частоты развития инсульта [228]. Чем значительно снижается АД на фоне антигипертензивной терапии, тем более существенно уменьшается риск развития инсульта [303]. Исследование ACCORD-MIND и исследование INFINITY также подтвердили, что контроль АД может помочь замедлить прогрессирование ЦВБ [176, 313]. Кроме того, для пациентов с ЦВБ антигипертензивную терапию следует начинать, когда АД составляет  $\geq 140/90$  мм рт.ст., и она должна быть направлена на достижение целевого уровня АД  $< 130/80$  мм рт.ст. ( $< 140/80$  мм рт.ст. у пожилых пациентов) [283, 300].

Диабет также является установленным фактором риска развития деменции в будущем [282], существуют противоречивые данные относительно того, может ли интенсивный контроль гликемии у лиц с сахарным диабетом уменьшить микро/макрососудистые поражения [177, 258]. Основное внимание должно быть уделено профилактике гипергликемии и повторяющейся гипогликемии, поскольку и то, и другое связано с деменцией.

#### *Симптоматическая терапия*

Ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин) и антагонист N-метил-D-аспартата (мемантин) могут быть рассмотрены для симптоматического лечения отдельных пациентов с ДЭП [109]. Согласно клиническим рекомендациям, целесообразность применения мемантина связана с повышением активности глутаматергической системы в условиях ишемии и гипоксии. Терапия мемантином способствует уменьшению выраженности типичных для ДЭП клинических проявлений, включая нарушение концентрации внимания и нейродинамические расстройства. Кроме того, мемантин может быть препаратом выбора у пациентов с ДЭП, учитывая токсические эффекты антихолинэстеразных средств со стороны сердечно-сосудистой системы. Наконец, сообщалось, что экстракты гинкго билоба (EGb761) оказывают некоторое положительное влияние на когнитивные способности при ДЭП [107]. Также в терапии ДЭП применяются и другие препараты с вазоактивными, метаболическими, антиоксидантными или ноотропными свойствами,

предложенные для лечения ДЭП: депротенинизированный гемодериват крови телят [166], церебролизин [130], ницерголин [152], пентоксифиллин [277], цитиколин [100, 126, 128].

### *Реваскуляризация*

Согласно патогенезу ЦВБ, увеличение регионарного мозгового кровотока посредством реваскуляризации также может способствовать улучшению течения заболевания [285, 323], что было показано в исследовании Lattanzi S. и Wang T. Однако некоторые исследования показали, что после реваскуляризации не наблюдается существенного улучшения когнитивных функций [321]. Turan et al. утверждают, что ангиопластика и стентирование не показали улучшения когнитивных функций по сравнению только с медикаментозным лечением [299]. Противоречивые результаты различных исследований могут быть объяснены различными стандартами и методами оценки, поэтому для подтверждения эффективности хирургического лечения необходимы дополнительные исследования и рандомизированные клинические испытания.

### *Нейрореабилитация*

В настоящее время нейрореабилитация стала важным методом лечения ДЭП, но существуют трудности, связанные с разработкой стандартного протокола [105]. Perng et al. провели метаанализ и обнаружили, что когнитивный тренинг является эффективным методом при ДЭП [246]. Многообещающим подходом является именно сочетание различных методов, что было доказано в исследовании Finish FINGER [257].

В заключение следует отметить, что в изучении патогенеза, оценке течения заболевания с помощью нейровизуализации и лечении ЦВБ достигнут значительный прогресс. Тем не менее, все еще существует необходимость в дальнейшем изучении механизмов, особенно в области корреляции между молекулярной биологией и многомодельной нейровизуализацией, так как имеется большой потенциал для ранней идентификации и диагностики ДЭП. Требуется больше клинических исследований, посвященных механизмам развития заболевания, для выявления потенциальных молекулярных мишеней для

таргетной терапии. Кроме того, безопасность и эффективность нейрореабилитации также должны быть подтверждены. Комбинация фармакотерапии, реваскуляризации и нейрореабилитации может стать основным терапевтическим методом при ДЭП в будущем.

### **1.6. Преимущества однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в оценке эффективности проводимой терапии при хронической ишемии головного мозга**

На сегодняшний день в мировой и отечественной литературе достаточно мало информации о применении ОФЭКТ для мониторинга эффективности проводимой терапии у пациентов с ЦВБ, в особенности при ее хронической форме - ДЭП.

В 1987 году Neirinckx RD et al. одними из первых применили ОФЭКТ с использованием  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО для исследования скорости rCBF [229] у пациентов с болезнью Альцгеймера, где каждый пациент выступал в качестве своего собственного контроля, которому внутривенно вводился физостигмин. Благодаря ОФЭКТ было зарегистрировано увеличение регионарного CBF в лобной коре, при этом больше в левой, чем в правой. Болезнь Альцгеймера с поздним дебютом существенно отличается от БА с ранним дебютом, в связи с чем в 2019 году Yukihiro Shirayama et al. описали изменения церебральной перфузии у 25 пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера с поздним дебютом, после 18 месяцев лечения донепезилом или галантамином, используя ОФЭКТ-сканирование. Авторы показали высокую чувствительность и точность ОФЭКТ при мониторинге эффективности проводимой терапии, что подтверждалось корреляционной зависимостью между данными нейровизуализации и ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale - Шкала оценки болезни Альцгеймера - Когнитивная подшкала) [281].

ОФЭКТ также использовался для изучения краткосрочного и долгосрочного воздействия такрина на когнитивные способности и церебральную перфузию в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании у 23 пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера. В течение 12-недельного периода исследования наблюдалось значительное увеличение церебральной перфузии в лобной доле на фоне применения такрина, но показатели когнитивных способностей не изменились. Через 12 недель от начала лечения ОФЭКТ выявила, что такрин приводил к резкому увеличению rCBF в верхней лобной коре и снижению rCBF в передней височной коре. Тем самым, ОФЭКТ позволила визуализировать влияние такрина на rCBF, несмотря на отсутствие изменений в когнитивных способностях, что доказывает высокую чувствительность данного метода [252]. ОФЭКТ-сканирование применялось и для определения эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с метаболическим синдромом до и через 24 недели после проведенного лечения. В ходе наблюдения было показано, что данная терапия способствовала увеличению rCBF, приводя к улучшению когнитивных функций пациентов [141].

Возможности ОФЭКТ позволяют получать срезы мозга как при рентгеновской компьютерной (РКТ) или МРТ, что имеет важное практическое значение, поскольку создает возможность наложения изображений ОФЭКТ на соответствующие РКТ или МРТ-срезы и получения комбинированного изображения анатомических образований и функциональных параметров. Совмещение изображений необходимо для более точной топографической локализации исследуемых физиологических параметров по отношению к тем или иным структурам мозга, в первую очередь функционально значимым. Такая ориентация приобретает особое значение при серийных ОФЭКТ - исследованиях с целью оценки эффективности терапии, а также при исследованиях с функциональными пробами [51, 115]. Учитывая описанные особенности ОФЭКТ, в 2016 году Taghizadeh M. Asl et al. исследовали церебральную перфузию с помощью ОФЭКТ при рассеянном склерозе и оценили влияние гипербарической



оксигенации на СВФ у этих пациентов. ОФЭКТ-сканирование обнаружило нарушение церебральной перфузии у 92% пациентов. При этом благодаря ОФЭКТ впервые было показано, что церебральная перфузия значительно улучшилась после гипербарической оксигенации. Кроме того, продемонстрирована связь между дефектами перфузии головного мозга и клиническим статусом пациента [291]. В дальнейшем Frantellizzi V. et al. [154] (2018 год) изучили возможность регистрации изменений мозгового кровообращения при церебральной форме системной красной волчанки на фоне проводимой терапии, тем самым показав эффективность данного метода нейровизуализации. ОФЭКТ головного мозга выявил характерные изменения на ранних стадиях заболевания, где единственным симптомом может быть только легкое когнитивное нарушение. Тем самым это подтверждает высокую чувствительность этого метода и перспективность его применения в дальнейшем при мониторинговании течения ДЭП на фоне лечения.

При лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) также может возникнуть нарушения церебральной перфузии, но необходимо выявить данные изменения до начала более серьезных осложнений. В ходе анализа литературных источников нами были изучены результаты исследования, где проводилось сравнение ОФЭКТ с перфузионной МРТ у пациентов с ОЛЛ после лечения. Перфузионная МРТ не выявила каких-либо очаговых дефектов перфузии, в то время как при ОФЭКТ-сканировании было обнаружено нарушение церебральной перфузии у пяти из 17 детей (29%) в базальной, лобной или височной областях слева. Тем самым при ОФЭКТ-исследовании обнаружены дефекты церебральной перфузии после лечения ОЛЛ у детей, которые не были видны при перфузионной МРТ [241].

Применение ОФЭКТ в области психиатрии также увенчалось успехом, что в первую очередь связано с трудностями обследования пациентов со сложными психическими заболеваниями и назначения соответствующего лечения. Поэтому корректный метод нейровизуализации может дополнить клиническую оценку, сузив круг предполагаемых дифференциальных диагнозов. Это особенно

актуально при тех состояниях, которые часто диагностируются методом проб и ошибок, так как точный диагноз и выбор лечения в психиатрии затруднены из-за сложности случаев и коморбидных заболеваний. Согласно исследованию, проведённому в 2022 году Best S.R.D. et al. [108], ОФЭКТ можно использовать не только как диагностический инструмент, но и проводить мониторинг и оценку эффективности новых методов лечения пациентов с психическими заболеваниями, сопровождающиеся гипоперфузией головного мозга. В исследование было включено 6 пациентов, которым было проведено ОФЭКТ-сканирование до, через 5 и 16 месяцев после окончания соответствующего лечения. Один из пациентов представляет особый интерес для нас, так как он был госпитализирован с диагнозом деменция. На ОФЭКТ была зарегистрирована обширная гипоперфузия полушарий и множественная локализованная гипоперфузия в левом полушарии. Поражение распространилось на часть дорсолатеральной префронтальной коры. Также наблюдалась значительная гипоперфузия в височных долях (более выражена слева) и в меньшей степени в орбито-фронтальных областях. После проведенной терапии ОФЭКТ зарегистрировал улучшение перфузии в медиальной височной доле, префронтальной коре, вентро-медиальной лобной, задней поясной извилине, прекунеусе и дорсальной теменной области, играющие ключевую роль в улучшении памяти, когнитивных способностей и поведения [108].

При применении  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО-ОФЭКТ при депривации сна у больных, страдающих депрессией и ответивших на проводимую терапию, был отмечен высокий уровень перфузии в передней поясной извилине по сравнению с теми, кто не ответил на патогенетическое лечение. Исходно у всех пациентов имелась гипоперфузия в левой префронтальной коре по сравнению с правой, на которую не повлияло отсутствие сна, тогда как префронтальная гипоперфузия была обратимой после ремиссии [181]. Также был опубликован интереснейший случай, где у 40-летней женщины с диагнозом «шизоаффективное расстройство» развилась кататония на фоне депрессивного эпизода. Резкое снижение перфузии нижней лобной, задней височной и теменной долей билатерально и в задних

лобных долях, соответствующих области моторной коры, было зафиксировано  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО - ОФЭКТ в острый период. Пациентке был проведен курс электросудорожной терапии, который привел к полному исчезновению кататонии и некоторому уменьшению симптомов депрессии. При повторном обследовании с использованием  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО - ОФЭКТ было показано улучшение перфузии во всех областях [156].

Таким образом, ОФЭКТ-визуализация является эффективным и высокочувствительным методом мониторинга эффективности проводимой терапии при различных заболеваниях.

Высокая информативность ОФЭКТ подтверждается и результатами исследования, проведенного Мурашко Н.К., где данная методика нейровизуализации не только использовалась с диагностической целью, но и позволила выявить увеличение объемного кровотока после терапии кавинтоном у пациентов, страдающих ДЭП [62]. В исследовании Ефимова И. и соавт. показано, что благодаря ОФЭКТ было зарегистрировано улучшение перфузии головного мозга через 6 месяцев после проведения антигипертензивной терапии [140].

Существует значительный объем работ, посвященных сравнению результатов МРТ и ОФЭКТ при исследовании поражения ЦНС у пациентов с аутоиммунным васкулитом, где описаны преимущества ОФЭКТ перед МРТ [238]. Nobili F et al. утверждают, что ОФЭКТ может выявить субклинические нарушения головного мозга у пациентов до появления психоневрологических симптомов [232], а также идентифицировать диффузное поражение ЦНС на ранних стадиях заболевания и дать представление о метаболизме головного мозга и дефектах перфузии [121, 289]. ОФЭКТ представляется более эффективным методом нейровизуализации при наблюдении за пациентами с дефектами церебральной перфузии, особенно в качестве мониторинга тяжести заболевания и эффективности терапии. Схожие результаты были получены и в других исследованиях [198, 216, 237, 288].

Стоит отметить, что у нормально стареющих людей потребление кислорода и глюкозы постепенно снижается по мере снижения СВФ, что может

быть причиной возрастных изменений когнитивных функций. Была разработана модель обработки данных с использованием ОФЭКТ, которая оказалась чувствительной для мониторинга воздействия препаратов, увеличивающих СВФ. После двух месяцев перорального лечения комбинацией пентоксифиллина и никотиновой кислоты (800 мг пентоксифиллин, 200 мг никотиновой кислоты ежедневно) результаты ОФЭКТ по программе Reel-proc показали статистически значимое увеличение СВФ, при этом более выраженное улучшение было отмечено в мозжечке и лобных долях [136]. В данном случае это исследование также подтверждает необходимость использования ОФЭКТ в качестве мониторинга эффективности длительной медикаментозной терапии при ДЭП, что может быть полезно и для выбора необходимых терапевтических тактик [239]. Представленные результаты указывают на возможность выявления с помощью ОФЭКТ головного мозга тех пациентов, которые не реагируют на терапию - церебральная перфузия не изменилась или ухудшилась после терапии в большинстве исследованных областей мозга. Можно себе представить, что означает эта возможность с точки зрения устранения побочных эффектов и распределения ресурсов. С другой стороны, требуется осторожность при оценке случаев, когда результаты исследования показывают снижение или стабильность церебральной перфузии в нескольких областях мозга. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы интерпретировать такие случаи.

Несомненно, высокая чувствительность ОФЭКТ, которая способна выявить изменения церебральной перфузии, вызванные препаратами различного действия, является перспективным направлением в медицине. Также тщательно проанализировав результаты многочисленных исследований эффективности различных диагностических инструментов при нарушении мозгового кровообращения, можно сделать вывод о том, что одно нейровизуализационное исследование не охватывает все аспекты заболевания. Современные методы предоставляют полезную информацию для оценки нарушения церебральной перфузии и повреждения мозговой ткани, но рекомендуется мультимодальный

подход, сочетающий морфологическую и функциональную методику визуализации.

### **Заключение**

Дисциркуляторная энцефалопатия включает в себя весь спектр когнитивных нарушений, начиная от клинически легких и умеренных, которые проявляются только при нейропсихологическом тестировании, и заканчивая деменцией. На пути понимания данного заболевания возникает множество проблем для клиницистов, рентгенологов и неврологов, в частности, потому, что в научно обоснованных исследованиях, которые стремятся дать определенные ответы, часто отсутствуют четкие определения и критерии заболевания. Кроме того, не существует универсальных патогенетических методов лечения ДЭП, но рекомендуются комплексные мероприятия, включающие изменение сосудистых факторов риска и образа жизни.

Несмотря на современные возможности в диагностике ДЭП, сохраняется необходимость в дальнейшем изучении и уточнении критериев и методов оценки нарушения мозгового кровообращения. Из-за высокой вариабельности морфологических и нейровизуализационных данных и многофакторного патогенеза ДЭП не установлено общепринятой схемы оценки сосудистого повреждения головного мозга и валидированных нейропатологических критериев заболевания. В свете данной проблемы огромный интерес представляет диагностика и терапия ДЭП у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, так как в литературных источниках достаточно мало сведений об этом вопросе. Кроме того, существуют сложности в дифференциальной диагностике, обусловленные наличием множества заболеваний со схожими клиническими проявлениями. Поэтому разобраться с причинами развития и определить вклад коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний и ионизирующего излучения в этиопатогенез ДЭП у лиц, подвергшихся техногенному радиационному облучению в результате участия в аварийно-восстановительных работах на Чернобыльской АЭС, является приоритетной задачей нашего исследования.

Тесная взаимосвязь между нейронами и сосудами головного мозга предполагает, что когнитивные нарушения и неврологические расстройства часто могут иметь смешанную этиологию. Поэтому ДЭП нуждается в тщательной характеристике с точки зрения структурного, микроструктурного, функционального и сосудистого компонента патологического процесса. В данном случае ОФЭКТ может быть эффективным инструментом для изучения этих характеристик с целью более точного описания сосудистого компонента при ДЭП и определения функциональных биомаркеров, объясняющих взаимосвязь нейроваскулярного дефицита с нарушением когнитивных функций. Возможность применения этих показателей в доклинической стадии заболевания имеет первостепенное значение для прогнозирования развития осложнений и выбора тактики патогенетической терапии.

Несомненно, ранняя диагностика и эффективное лечение ДЭП приобретает все большее значение, поскольку своевременное проведение адекватных лечебных мероприятий способно замедлить прогрессирование заболевания, его отдельных проявлений и привести к снижению частоты развития инсульта и деменции.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

На базе терапевтического отделения Клиники ядерной медицины ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ФГБУ «РНЦРР Минздрава РФ»), являющегося клинической базой Российского межведомственного экспертного совета (РосМЭС) по установлению причинно-следственной связи заболеваний, инвалидности и смерти лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварий и катастроф на радиационно опасных объектах, в период с 2020 по 2024 г.г. было проведено обследование и лечение 830 пациентов с ЦВБ. В исследование было включено 499 пациента, из них 417 участников исследования с диагностированной цереброваскулярной болезнью, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в период 1986, 1987, 1988-90 гг. (средняя доза облучения от 0,15 до 0,30 Гр) и 82 больных с диагностированной цереброваскулярной болезнью, не подвергшихся радиационному воздействию.

В последующем из когорты участников аварийно-восстановительных работ на Чернобыльской АЭС, на основании разработанных критериев включения/исключения (табл.1), было отобрано 130 ЛПА для дальнейшего исследования.

Работа с архивными данными РосМЭС и обследование пациентов, находящихся на стационарном лечении с диагнозом ДЭП I-III ст. или ЦВБ, также осуществлялась в терапевтическом отделении Клиники ядерной медицины ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ.

Протокол исследования от 27.01.2023. был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ. В соответствии с Хельсинской декларацией по правам человека все пациенты были ознакомлены с протоколами исследования и подписали информированное согласие на участие в нем [157].

**Таблица 1. Критерии включения и исключения**

| Критерии   | Основная группа – группа №1<br>130 пациентов  | Группа сравнения – группа №2<br>82 пациента  |
|------------|---|--|
| Включения  | Добровольное согласие пациента на участие в исследовании с подписанным информированным согласием, возраст от 55 до 89 лет, комплаентность участников исследования.  |  |
|            | Пациенты с диагностированной цереброваскулярной болезнью, принимавшие участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в период 1986, 1987, 1988-90 гг. (средняя доза облучения от 0,15 до 0,30 Гр)   | Пациенты с диагностированной цереброваскулярной болезнью, не подвергавшиеся радиационному воздействию. |
| Исключения | Женский пол, опухоли головного мозга, инсульт, черепно-мозговая травма, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность в стадии декомпенсации, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая почечная недостаточность, соматические и инфекционные заболевания с энцефалопатией, психические и соматические заболевания в стадии декомпенсации, хронический алкоголизм, гемодинамически значимые стенозы БЦА. |  |

#### Этапы исследования

**Первый этап** исследования заключался в обработке архивной документации – истории болезни всех участников исследования.

**Второй этап** – проводился сбор жалоб и анамнеза заболевания с детализацией начала развития ЦВБ, с учетом профессионального маршрута, а также вносились данные о наличии коморбидных заболеваний. Оценивались антропометрические данные и показатели кардио-респираторной системы.

**Третий этап** – осуществлялось неврологическое обследование с дальнейшим проведением нейропсихологического тестирования пациентов основной группы и группы сравнения.

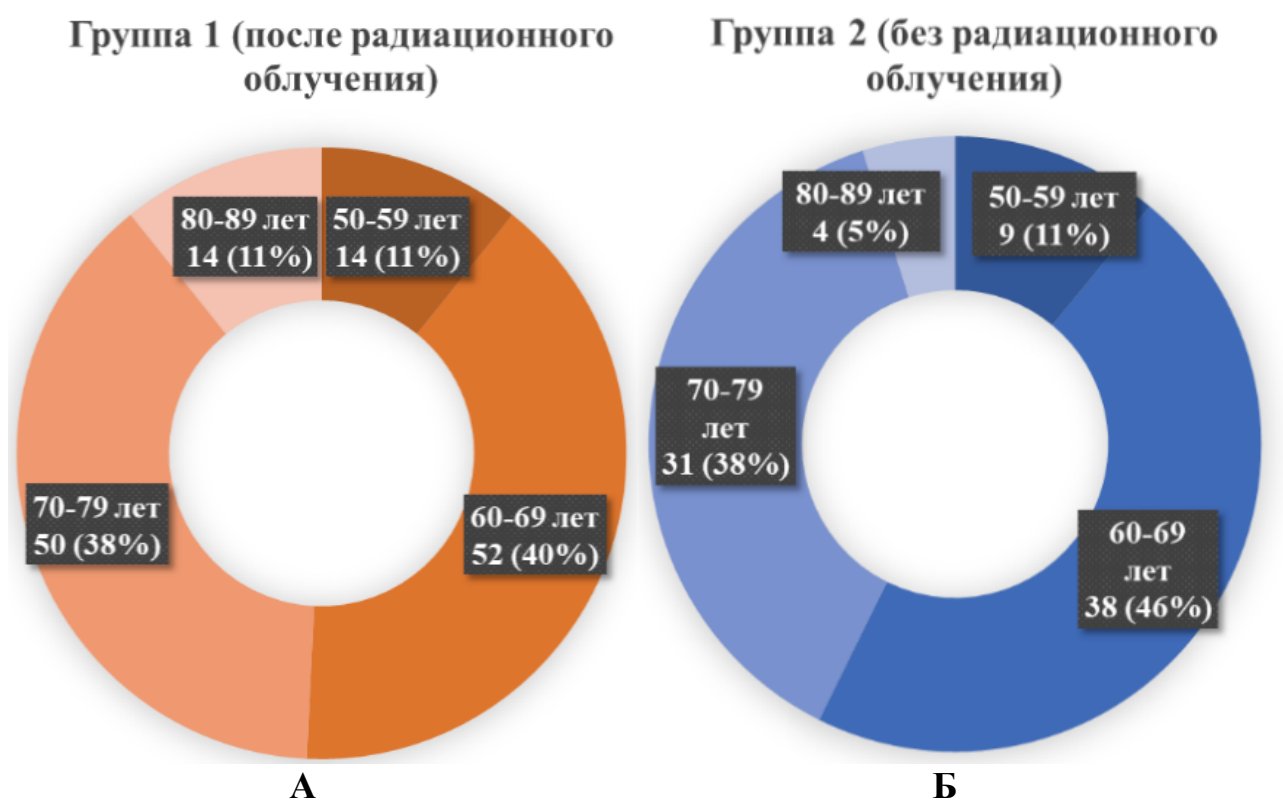
**Четвертый этап** – клинико-диагностическое обследование в соответствии с медико-экономическим стандартом для соответствующих нозологических форм пациентов основной группы и группы сравнения.



**Пятый этап** - оценка макроструктурных морфологических изменений головного мозга с помощью структурных методов (МРТ, УЗДС БЦА) обследования и перфузионных характеристик мозговой гемодинамики с помощью МРТ-перфузии, радионуклидной ангиосцинтиграфии и ОФЭКТ.

## 2.2. Характеристика участников исследования

Возраст всех участников исследования варьировал от 50 до 89 лет (рис.3 А,Б). Средний возраст в основной группе (ЛПА) составлял  $69.2 \pm 7.81$  лет, в группе сравнения –  $68.8 \pm 5.18$  года, без статистически значимых различий между группами ( $p=0.944$ ). Наиболее часто встречался возраст от 60 до 69 и от 70 до 79 лет как в основной группе (группа 1, рис.А), так и в группе сравнения (группа 2, рис.Б). Анализ сопоставимости групп при распределении по возрасту продемонстрировал статистически незначимый результат ( $p=0.468$ ).



*Рисунок 3. Распределение по возрасту в исследуемых группах*

Необходимо отметить, что на момент отправки в зону аварии все ЛПА были признаны относительно здоровыми. Все обследованные ЛПА во время участия в ликвидации последствий аварии находились в зоне отчуждения (30-километровая зона).

Также нами было выполнено исследование частоты сопутствующих и коморбидных заболеваний у ЛПА на ЧАЭС с цереброваскулярной патологией (дисциркуляторной энцефалопатией) по материалам РосМЭС при ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ.

## **2.3. Методы исследования**

### **Клинико-лабораторное обследование**

В процессе исследования у всех пациентов был собран тщательный анамнез, где особое внимание уделялось клиническим симптомам ЦВБ: наличие головных болей, головокружения, снижения памяти, раздражительности, неустойчивости при ходьбе, нарушения сна, утомляемости и эмоциональной неустойчивости. Кроме того, оценивались и синдромы заболевания, такие как: вестибулярно-атактический, пирамидный, амиостатический, псевдобульбарный (дизартрия), психопатологический. Определение стадии ДЭП, оценку выраженности когнитивных расстройств проводили с учетом клинических рекомендаций [74].

Оценивались как антропометрические данные (рост в см и вес в кг), так и показатели кардио-респираторной системы:

- Частота дыханий (ЧД), в мин;
- Частота сердечных сокращений (ЧСС), в мин;
- Артериальное давление (АД), мм.рт.ст.: систолическое (САД) и диастолическое (ДАД).

Всем пациентам проводили стандартный клинический анализ крови, биохимический анализ крови, включающий расширенный липидный профиль.

При наличии коморбидных заболеваний, требующих контроля или коррекции терапии, нами были организованы консультации смежных специалистов.

### **Нейропсихологические методы обследования**

Нарушение когнитивных функций является актуальной проблемой среди наших пациентов, при этом их выраженность может быть весьма вариабельна – от минимальной нейрокогнитивной дисфункции до деменции.

В нашей работе нейропсихологическое тестирование проводилось в первой половине дня с использованием бланков для ответов на вопросы и секундомера. В дальнейшем результаты тестирования интерпретировались при участии психолога ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ согласно утвержденным клиническим протоколам. В работу включили три нейропсихологических теста, рекомендованных клиническими рекомендациями «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» за 2022 год [74]. Кроме того, данные тесты доказали свою эффективность в многочисленных клинических рандомизированных исследованиях [227, 230, 287].

Шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE) позволяет оценивать различные когнитивные функции (ориентировку во времени, месте, восприятие, концентрацию внимания, память, речевые функции) [227]. При суммировании результатов по пунктам можно набрать максимально 30 баллов (наиболее высокие когнитивные способности); 28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций, 24 – 27 баллов – умеренные когнитивные нарушения, 20 – 23 балла – выраженные когнитивные нарушения, 11 – 19 баллов – преддементные нарушения, 0 – 10 баллов – деменция (Приложение 1).

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment - MoCA-test) была разработана как средство быстрой оценки нейропсихологического статуса при умеренных когнитивных расстройствах и оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, управляющие функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки,

абстрактное мышление, счет и ориентацию. Максимально возможное количество баллов – 30; легкая степень когнитивных нарушений – 22-27 баллов; средняя степень когнитивных нарушений – 10-21 балл; тяжелая степень когнитивных нарушений – 0-9 баллов (Приложение 2).

Как MoCA, так и MMSE имеют свои преимущества, ограничения и способы применения [158]. Однако, отражая различные домены когнитивной сферы, дополняя друг друга, все две шкалы использовались в нашем госпитальном нейропсихологическом исследовании и детализировали особенности поражения высших мозговых функций с более выраженным дефицитом одних когнитивных сфер и относительной сохранностью других.

В большинстве случаев у пациентов, страдающих ДЭП, диагностируются эмоционально-волевые расстройства и нарушение управляющих функций. Тревожно-депрессивные реакции встречаются более, чем в 30% случаев [170, 209, 262]. Поэтому в наше исследование также была включена госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) [119]. Шкала предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии. Отличается простотой применения и обработки (заполнение шкалы не требует продолжительного времени и не вызывает затруднений у пациента).

Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы (Приложение 3):

- «тревога» (нечетные пункты — 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13);
- «депрессия» (четные пункты — 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14).

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность).

0-7 баллов - «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии).

8-10 баллов - «субклинически выраженная тревога / депрессия».

11 баллов и выше - «клинически выраженная тревога / депрессия».

## **Инструментальные методы обследования**

### **1. Ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных и интракраниальных отделов брахиоцефальных артерий**

При дуплексном сканировании экстра и интракраниальных артерий (БЦА), важнейшей диагностической задачей является идентификация патогенетических механизмов нарушения мозгового кровообращения у пациентов, страдающих ЦВБ. Оцениваются проходимость сосуда (наличие стеноза/окклюзии), геометрия хода сосуда (прямолинейный ход, кинкинг - перегиб артерии под острым углом, койлинг - образование петли артерии), диаметр сосуда, степень подвижности сосудистой стенки, величина комплекса интима-медиа, состояние просвета сосудов (наличие и характеристика атеросклеротических бляшек, тромбов). Проведение дуплексного сканирования и цветного картирования БЦА предоставляет возможность получить информацию о локализации стеноза, степени поражения артерии, т.е. определить процент диаметра (площади) стеноза и гемодинамическую значимость, а также оценить характер строения атеросклеротической бляшки (структура, поверхность, распространенность) [29]. Все эти факторы имеют диагностическую ценность.

В связи с этим всем пациентам для исключения гемодинамически значимых стенозов БЦА в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ проводилось дуплексное сканирование экстра – и интракраниальных отделов брахиоцефальных артерий на ультразвуковом аппарате «My lab Twice» фирмы Esaote (Италия) по стандартной методике при положении пациента лежа на спине после пятиминутного отдыха, с головой слегка повернутой в сторону, противоположную исследуемой стороне с режимами спектрального доплеровского, цветового доплеровского, а также энергетического доплеровского картирования. Для исследования экстракраниальных отделов БЦА использовали линейный датчик с импульсным доплеровским и с цветовым доплеровским режимом (PW) с частотой 10–12 МГц на аппарате «My lab Twice» фирмы Esaote (Италия). Для исследования интракраниальных сосудов использовали секторный фазированный датчик с

частотой 2 МГц в В – режиме и в режиме цветового доплеровского картирования, а также секторный датчик с импульсным доплеровским режимом (PW) с частотой 2 МГц. У всех пациентов проводился контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений; ультразвуковое исследование синхронизировалось с работой сердца.

## **2. Магнитно-резонансная томография головного мозга**

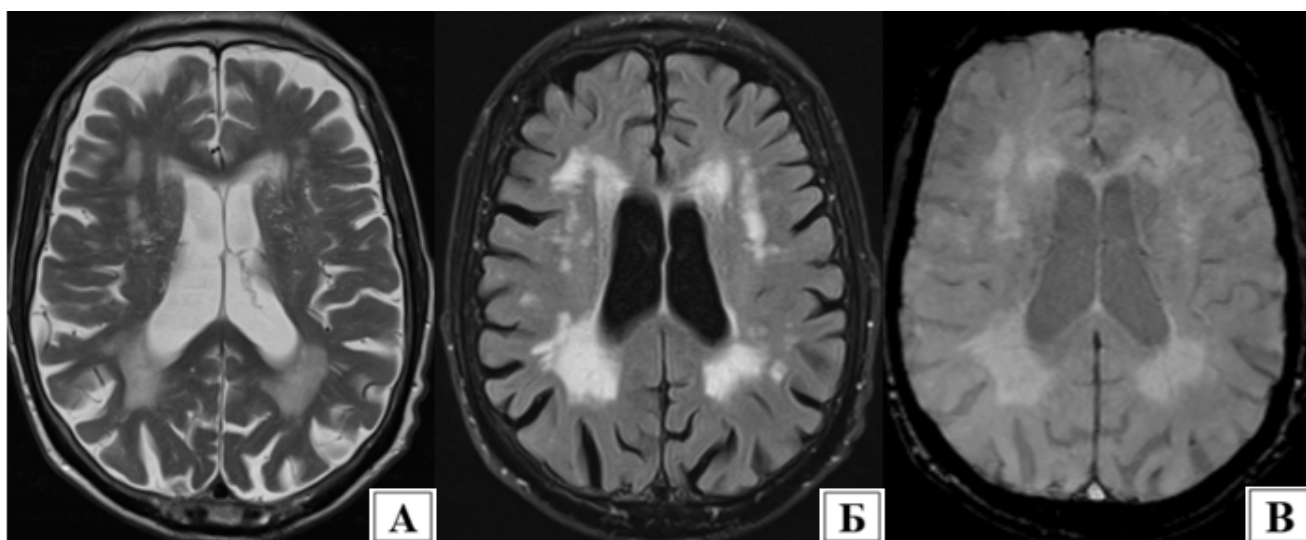
Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась на МР-томографе «Siemens Magnetom Aera 1,5 Тл» (рис.4).



*Рисунок 4. Магнитно-резонансный томограф Siemens Magnetom Aera 1,5 Тл*

Протокол магнитно-резонансной томографии включал в себя 4 этапа, у каждого из которых были следующие задачи:

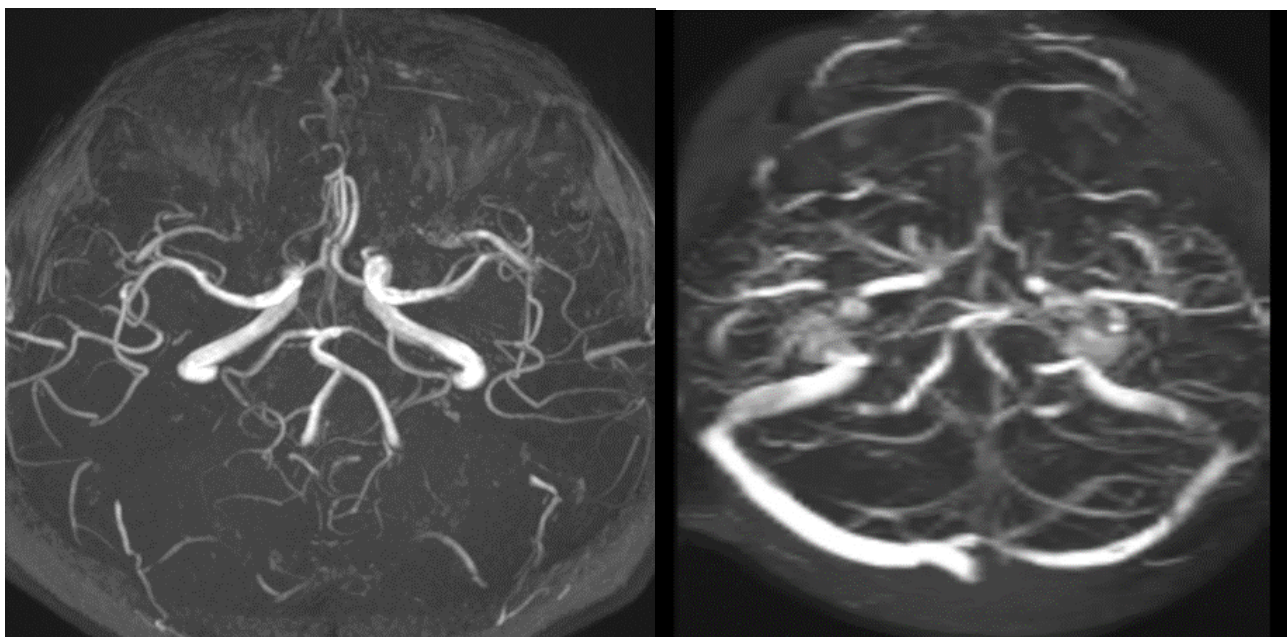
1. Структурная МРТ: «анатомическая» последовательность в аксиальной и сагиттальной проекциях – T2ВИ-AX+SAG, последовательность с подавлением сигнала от движущейся жидкости в аксиальной и корональной проекциях – FLAIRAX+COR, преконтрастная последовательность T1-AX, градиентная последовательность для визуализации скрытых микрокровоизлияний – T2\*\_hemo-ax, и диффузионно-взвешенная последовательность – DWI. Указанные последовательности позволяли исключить острые гематомы и оценить хронические структурные изменения. Глиозные изменения оценивались по шкале Fazekas (1987) с распределением на две условные подгруппы по степени выраженности: 0–1-я стадия и 2–3-я стадия. Также оценивалась степень атрофии вещества головного мозга по шкале от 1 до 3 на основании измерения индекса боковых желудочков (индекс Эванса) и степени расширения борозд в мм (рис. 5).



**Рисунок 5.** Пациент В., 1956 г.р., Основная группа.

*Примечание: МРТ головного мозга в режимах А - T2ВИ, Б - FLAIR, В - T2\*\_hemo. В режиме Flair определяются множественные сливающиеся очаги глиоза в обоих полушариях.*

Визуализация сосудистого русла: времяпролетная 3D-бесконтрастная ангиография сосудов виллизиева круга (3D-TOF) и 3D-венография венозных синусов выполнялась для исключения острых обструктивных нарушений (рис. 6).



**А**

**Б**

**Рисунок 6.** Пациент В., 1956 г.р., Основная группа.

*Примечание: МРТ головного мозга в режимах А - 3D-TOF – ангиография сосудов Виллизиева круга, Б - венография венозных синусов головного мозга. А - по данным обследования патологии не выявлено. Б - Ассиметричная визуализация поперечных венозных синусов обусловлена пульсаторными движениями.*

2. Перфузионная часть: вначале выполнялась безконтрастная ASL-перфузия в качестве дополнительного метода контроля показателей скорости мозгового кровотока (рис.7А), затем проводилась контрастная DSC-T2\*-перфузия (рис.7Б). Методика определения показателей T2\*-перфузии заключалась в выделении сопоставимых по объему зон интереса (ROI) в бассейне средней мозговой артерии отдельно для каждого полушария. Таким образом, у каждого пациента измерялось 5 зон интереса, средняя площадь одной зоны интереса составляла от 50 до 75 квадратных миллиметров. При измерении участка коры выбирался наиболее визуально кровоснабжаемый участок, соответствующий красному спектру на цветовых градиентных картах, при этом в целях более объективной оценки на периферии зоны интереса захватывались участки и меньшего кровоснабжения, что давало некоторое усреднение показателей. Общий цветовой диапазон карт был для каждого показателя различный в зависимости от получаемых значений, но на достоверность показателей не влиял, выбирался наиболее контрастный и визуально понятный фон отображения. Для повышения сопоставимости



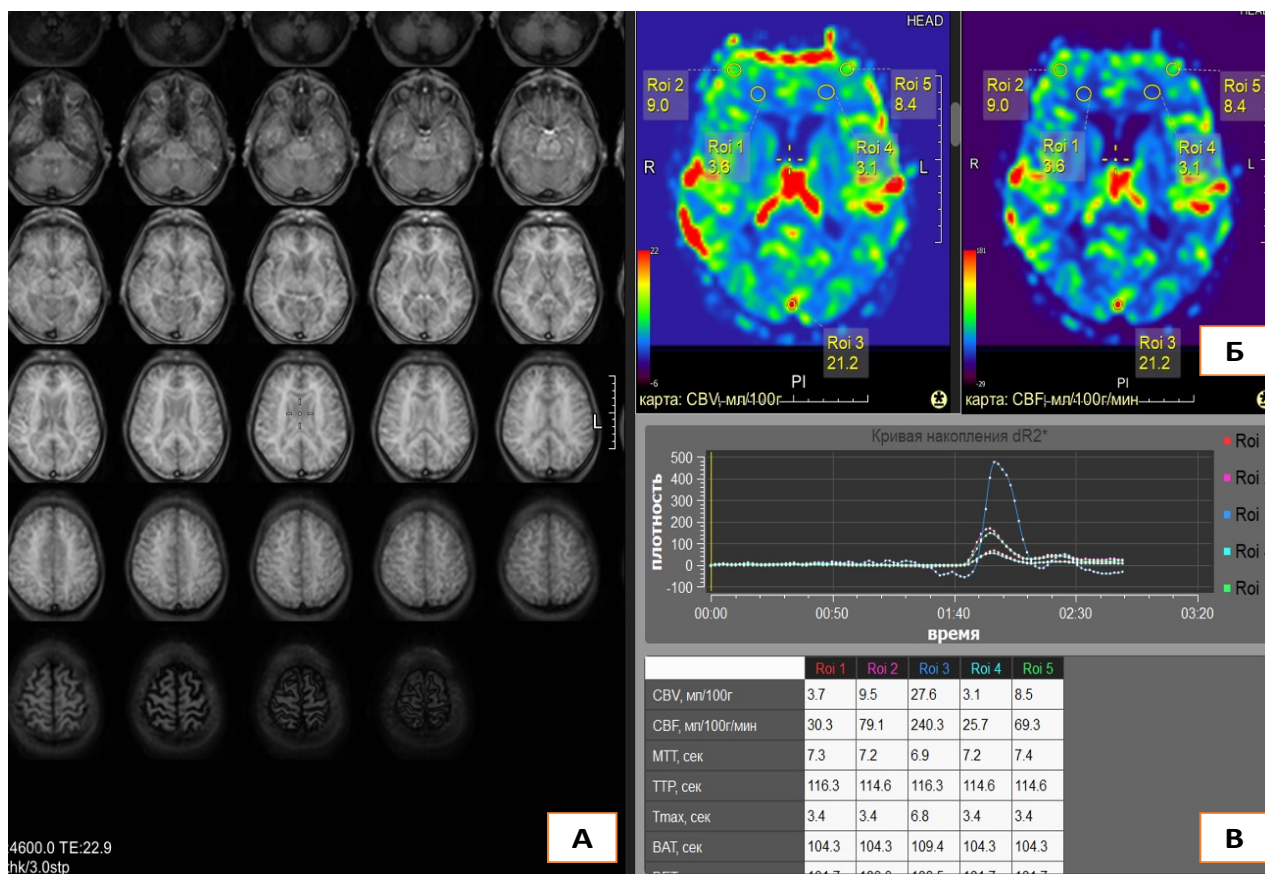
получаемых результатов важное значение имели анатомические ориентиры, на которых проводились измерения ROI. Для возможности проведения всех измерений на одном срезе был выбран уровень боковых желудочков (таблица 2.) В некоторых случаях, когда зона слияния венозных синусов за счет анатомической вариабельности, была выше или ниже, ROI- 3, вена, выделялась соответственно на выше или нижележащем скане.

**Таблица 2.** Зоны интереса для измерения показателей МР-перфузии в соответствии с анатомическими ориентирами головного мозга на уровне боковых желудочков

|                |   |
|----------------|---|
| <b>ROI – 1</b> | Белое вещество правой лобной доли в области переднего рога правого бокового желудочка |
| <b>ROI – 2</b> | Серое вещество правой лобной доли   |
| <b>ROI – 3</b> | Вена - зона слияния поперечных и сагиттального синусов                                |
| <b>ROI – 4</b> | Белое вещество левой лобной доли в области переднего рога левого бокового желудочка   |
| <b>ROI – 5</b> | Серое вещество левой лобной доли  |

С помощью указанных ROI рассчитывались следующие перфузионные показатели:

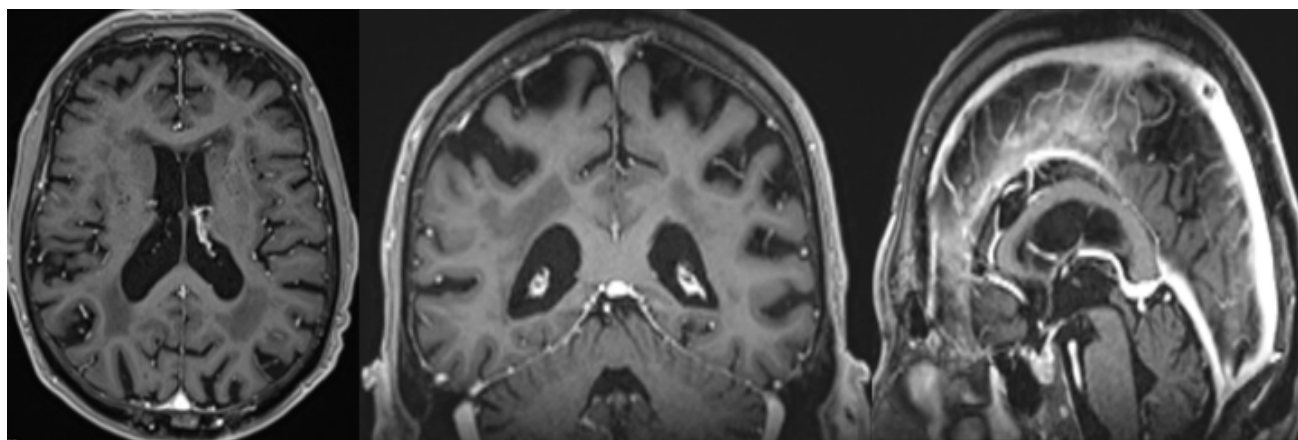
- церебральный объем крови CBV (cerebral blood volume) – общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества (мл/100 г);
- церебральный кровоток CBF (cerebral blood flow) – скорость прохождения объема крови через заданный объем ткани мозга за единицу времени в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества в минуту (мл/100 г/мин);
- среднее время прохождения МТТ (mean transit time), за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани в секундах (рис. 7В).



**Рисунок 7.** Пациент В., 1956 г.р., Основная группа.

Примечание: МРТ головного мозга в режимах А - ASL-перфузии, Б - контрастная ТВИ\*\_DSC- перфузия. В - Разметка цветowych карт CBV и CBF с помощью пяти зон интереса (ROI) – белое и серое вещество, зона слияния венозных синусов. В таблице представлены численные значения выделенных ROI.

3. Контрастное усиление: заканчивался протокол выполнением 3D T1 +C AX, для исключения новообразований головного мозга, скрытых сосудистых аномалий (рис. 8).



**Рисунок 8.** Пациент В., 1956 г.р., основная группа. МРТ головного мозга в режиме 3DT1 с контрастным усилением, в трех проекциях. По данным обследования очагов патологического контрастирования не выявлено.

Сравнение групп проводилось по параметрам церебральной перфузии (CBF, CBV), степени атрофии и церебральной микроангиопатии [160].

### **3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография**

Исследование проводилось на комбинированной ОФЭКТ-КТ системе General Electric, Healthcare Discovery NM/CT 670 Pro (рис.9).



*Рисунок 9. ОФЭКТ-КТ система General Electric, Healthcare Discovery NM/CT 670 Pro*

Для оценки состояния перфузии головного мозга, определения величины регионального мозгового кровотока (рМК), резервных возможностей церебрального русла, эффективности медикаментозной терапии всем пациентам выполнялась сцинтиграфия головного мозга с использованием  $^{99m}\text{Tc}$ -Теоксим (Российская Федерация).

Подготовка к исследованию включала в себя исключение приема кофеина, энергетических напитков, алкоголя, курения и любых лекарственных препаратов, которые оказывают влияние на мозговой кровоток. Также пациентам предлагалось держать глаза закрытыми (или использовать маску для глаз), не разговаривать, не читать и не двигаться, по крайней мере, в течение 5 мин до и 5 мин после инъекции РФП.

$^{99m}\text{Tc}$ -Теоксим готовился согласно инструкции из лиофилизата и раствора натрия пертехнетата из генератора  $^{99m}\text{Tc}$ . Он обладает способностью быстро накапливаться в тканях головного мозга пропорционально региональному мозговому кровотоку (рМК). Максимальное накопление РФП достигается уже в течение первой минуты после инъекции и сохраняется там длительное время. В готовом виде препарат хранится не более 30 минут, так как имеет невысокую стойкость и переходит в гидрофильную форму, которая не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Кроме того, при приготовлении  $^{99m}\text{Tc}$ -Теоксим соблюдались следующие условия:

- раствор натрия пертехнетата получали не позднее, чем через 24 часа после предыдущего элюирования генератора  $^{99m}\text{Tc}$ ;
- полученный раствор натрия пертехнетата  $^{99m}\text{Tc}$  использовали для приготовления препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -Теоксим в течение 2 часов;
- вводимая доза: 0,5мг d,1-ГМПАО изомера, меченного 185-740 МБк технеция-99м;
- болюсное введение радиоактивного фармацевтического препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -Теоксим или Тс-99м Церетек активностью от 370 до 740 МБк осуществляли в одну из периферических вен;

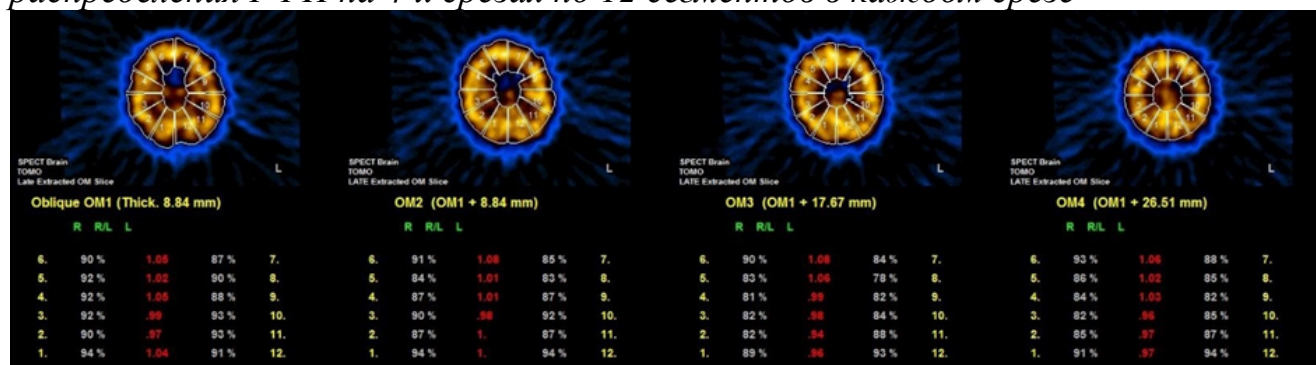
Исследование проводилось на комбинированной ОФЭКТ-КТ системе General Electric, Healthcare Discovery NM/CT 670 Pro и включало два этапа.

I этап – сразу после внутривенного введения РФП выполнялась динамическая сцинтиграфия области черепа в передней и задней проекциях в положении пациента лежа на спине с фиксацией головы в специальном удерживающем устройстве для предотвращения движения. Параметры записи: первая минута 30 кадров по 2 секунды, далее 15 кадров по 60 секунд, матрица 64x64, на коллиматорах ELEGP (Extended Low Energy General Purpose), настроенных на изотоп Tc-99m.

II этап – выполнялась ОФЭКТ головного мозга с использованием следующих параметров: матрица 128x128, zoom 1.5, с шагом сканирования 20 секунд и углом 3 градуса на коллиматорах ELEGP. Запись велась с двух детекторов, с энергетическим пиком 140,5 кэВ и окном  $\pm 10\%$ .

Полученные при ОФЭКТ изображения мозга обрабатывались в стандартной программе рабочей станции BrainSpect с расчетом % накопления РФП в 12-ти сегментах мозга (на поперечном срезе) относительно уровня накопления РФП в мозжечке. Анализ аксиальных томограмм проводился по четырем срезам (OM1, OM2, OM3, OM4), толщина среза составляла 9 мм. Каждый срез автоматически разделялся на 12 сегментов, где сегменты 1-6 составляли правую гемисферу, сегменты 7-12 – левую гемисферу (рис. 10 и табл. 3).

**Рисунок 10.** Стандартная программа BrainSpect рабочей станции с анализом распределения РФП на 4-х срезах по 12 сегментов в каждом срезе



**Таблица 3. Распределение сегментов по долям мозга**

| Срез | Лобная доля | Височная доля | Теменная доля | Затылочная доля |
|------|-------------|---------------|---------------|-----------------|
| ОМ 1 | 4,5,6,7,8,9 | 2,3,10,11     | --            | 1,12            |
| ОМ 2 | 4,5,6,7,8,9 | 2,3,10,11     | --            | 1,12            |
| ОМ 3 | 4,5,6,7,8,9 | --            | 12,3,10,11,12 | --              |
| ОМ 4 | 4,5,6,7,8,9 | --            | 12,3,10,11,12 | --              |

Согласно данным автоматической обработки, снижение уровня активности в отдельном сегменте на 20% и менее расценивалось как незначительное и считалось вариантом нормы. Умеренным считалось снижение накопления РФП на 21%-40%, снижение средней степени выраженности - 41%-60%, выраженное снижение - 61% и более.

Величина рМК в 12 сегментах мозга рассчитывалась по формуле Лассена в модификации Y.Yonekura, где за нормальную величину рМК принимают кровотоки мозжечка (50-60 мл/100 г/мин) [284, 448]. В норме рМК составляет 39-52 мл/100г/мин.

$$\text{рМК} = a \times (c/c_{\text{реф.}}) / [1 + a (c/c_{\text{реф.}})] \times A_{\text{реф.}}, \text{ где}$$

$a = 1,5$  – эмпирический множитель

$A_{\text{реф.}} = 55$  мл/100г/мин

$c$  – средний счет с зоны (не менее 100 ps)

$c_{\text{реф.}}$  – средний счет мозжечка с ипсилатеральной стороны

Так же проводился расчет цереброваскулярного резерва (ЦВР).

ЦВР — это способность церебральных сосудов к вазодилатации и, соответственно, к увеличению мозгового кровотока в ответ на сосудорасширяющее воздействие при постоянном перфузионном давлении. В качестве фармакологической нагрузки для определения ЦВР использовался тест с ацетазоламидом. Исследование проводилось по двухдневному протоколу, когда перфузионная ОФЭКТ мозга проводилась дважды - первый раз без использования ацетазоламида, повторное исследование выполнялось не ранее чем через 48 часов после первого, при этом за 2 часа до исследования пациент принимал ацетазоламид из расчета 20 мг/кг per os.

В стандартном приложении BrainSpect показатель ЦВР в 12 сегментах мозга определялся полуавтоматически в % при сравнении двух исследований (первичного и отсроченного). В норме ЦВР составляет 31-75%.

#### **2.4. Дополнительные расчетные показатели при проведении непрямой радионуклидной ангиографии с оценкой раннего захвата РФП**

В отличие от стандартной общепринятой методики сцинтиграфии головного мозга производилось измерение активности вводимого радиоактивного препарата путем записи статических сцинтиграмм со шприцем, расположенным на фиксированном расстоянии от детектора, например 15 см и фиксированной продолжительности например 10 секунд в матрицу 64\*64 или 128\*128 с использованием коллиматора низких энергий общего назначения (патент регистрационный №2025101129) (Приложение 4).

Радиоактивный фармацевтический препарат Tc99m- Теоксим активностью от 370 до 740 МБк вводили болюсно в одну из периферических вен.

Одновременно с введением радиоактивного фармацевтического препарата начинали регистрацию сцинтиграфического изображения с помощью однофотонного эмиссионного томографа в режиме 1 кадра в две секунды в течение одной минуты, далее по 1 кадру длительностью 60 секунд в течение 15 минут в матрицу 64x64 в передней и задней проекции.

Не менее чем через 24 часа, за 2 часа до начала исследования пациент перорально принимал ацетозоламид из расчета 20мг/кг веса, после чего повторяли исследование согласно вышеописанной методики.

Производился визуальный анализ серийных сцинтиграмм и кривых «активность-время» с фиксацией времени поступления радиоактивной метки в общую сонную артерию, времени начала накопления РФП в ткани головного мозга, скорректированной скорости накопления (КСН) радиофармпрепарата в ткани головного мозга и интенсивности раннего захвата (ИРЗ) головным мозгом, рассчитываемыми по формуле:

$KCH = T_{1/2 \text{ восх}} - T_{10\%}$ , где:

$T_{1/2 \text{ восх}}$  - время увеличения активности в зоне интереса «кора головного мозга» до половины от максимального в секундах;

$T_{10\%}$  - время увеличения активности в зоне интереса на 10% от максимального в секундах (используется для отстраивания от фоновой активности, источником которой является радионуклид, циркулирующий по магистральным сосудам после внутривенного введения)

$ИРЗ = A_{15 \text{ мин}} / (A_{\text{полн}} - A_{\text{пуст}}) * 30 - МИ$ , где:

$A_{15 \text{ минут}}$  – активность в тыс. импульсов собранная с зоны интереса «головной мозг» в течение 1 минуты (сумма счета в передней и задней проекции);

$A_{\text{полн.}}$  – активность в тыс. импульсов собранная с полного шприца в течение 2 секунд, расстояние от детектора до шприца составляет 15 см. При использовании иного расстояния в формулу необходимо вводить поправочный коэффициент на изменение поглощения излучения воздухом;

$A_{\text{пуст.}}$  – то же самое для шприца после инъекции РФП;

$МИ$  – активность в тысячах импульсов с места инъекции в передней и задней проекции, собранная в течение 1 минуты.

Далее производился анализ количественного накопления радиоактивного фармацевтического препарата на срезах объемных изображений, полученных в отсроченном периоде, то есть через 15 минут после введения радиометки и более, со сравнением с референсной зоной, в качестве которой использовали мозжечок с противоположной от исследуемой области стороны.

По результатам показателей непрямого ангиосцинтиграфии головного мозга, сохранение  $KCH$  при проведении теста с фармакологической пробой на исходном уровне либо ее увеличение не более чем на 7%; сохранение  $ИРЗ$  на прежнем уровне либо его увеличение являлись признаками системной эндотелиальной



дисфункции у пациентов, подвергшихся техногенному радиационному облучению.

Увеличение КСН более чем на 13%, снижение ИРЗ расценивалось, как признак неспецифической церебральной микроангиопатии.

Результат исследования, полученный вне описанных пределов, трактовался как сомнительный.

## **2.5. Статистическая обработка полученных результатов**

Формализация и формирование собранных клинических данных выполнялась с использованием электронной таблице Microsoft Excel. Обработка статистических данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS для Windows, версия 26.0 (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США) и Statistica, версия 13.

Для проверки на нормальность распределения, с целью последующего определения возможности применения параметрических или непараметрических критериев при сравнении групп, использовался критерий Шапиро-Уилка [99] для выборок с числом наблюдений 50 и менее и критерий типа Колмогорова-Смирнова [73] для выборок с числом наблюдений более 50. Количественные характеристики пациентов с нормальным распределением признаков были описаны с использованием среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. Данные, отличающиеся от нормального распределения, представлены медианой, верхним и нижним квартилями (Me [Q25%;Q75%]).

При сравнении частот встречаемости признаков двух независимых групп использовался точный критерий Фишера или критерий  $\chi^2$  с поправкой на правдоподобие в зависимости от количества сопряжённых признаков. Все количественные данные имели ненормальное распределение, поэтому применялся U-критерий Манна-Уитни. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

Различия между группами по частоте сопутствующих и коморбидных заболеваний оценивали с помощью относительного риска (ОР) и 95%

доверительных интервалов (ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0.05$  и незначимыми – при  $p > 0.10$ ; при  $p > 0.05$  до  $0.10$  рассматривали в качестве тенденций, а при  $p > 0.10$  принимали во внимание при обсуждении как требующие дальнейшего исследования.

Причинно-следственные отношения между зависимыми и независимыми переменными изучали методом статистического моделирования с использованием регрессионного анализа. Адекватность моделей оценивали по итоговым характеристикам:  $R$  – коэффициент парной корреляции,  $R^2$  – коэффициент множественной детерминации,  $F$ -критерий и  $p$ -уровень. Оценкой точности описания моделью изучаемых данных являлся коэффициент множественной детерминации  $R^2$  – модель считалась адекватной при величине  $R^2 \geq 0,5$ ,  $F_{\text{расч}} \leq F_{\text{табл}}$  и  $p \leq 0,05$ , модели при  $p > 0,05$  до  $0,10$  принимали во внимание для оценки тенденций.

Для определения взаимосвязи между результатами нейропсихологического тестирования и данным полученными во время проведения ОФЭКТ-нейровизуализации применялся корреляционный анализ. Статистически значимой корреляционной связью считалось наличие  $p < 0.05$ . Критерием оценки связи является коэффициент ранговой корреляции  $\rho$  Спирмена. Положительное значение взаимосвязи считалось прямым, отрицательное – обратным. Степень тесноты определялась по шкале Чеддока, умеренное значение корреляции (от  $0.3$  до  $0.5$ ), что было приемлемо для подтверждения взаимосвязи признаков.

### **ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ И КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛПА НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ**

#### **3.1. Анализ динамики частоты и структуры обращаемости ЛПА на Чернобыльской АЭС с сердечно-сосудистой патологией в отдалённом периоде**

Исследование выполнено по данным архива Российского межведомственного экспертного Совета (далее РосМЭС) по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиационных факторов вследствие аварий и катастроф на радиационно-опасных объектах при ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

Выборка из архива РосМЭС за 2014-2023гг. включала 790 историй болезни ЛПА с заболеваниями сердечно-сосудистой системы - цереброваскулярной болезнью (ЦВБ), дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП), гипертонической (ГБ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) . Возраст проходивших экспертизу на предмет установления причинной связи заболеваний и инвалидности с участием в аварийно-восстановительных работах (АВР) на Чернобыльской АЭС составлял от 52 до 89 лет, дозы облучения от 0,06 до 0,30 Гр.

Целью исследования было изучить особенности динамики частоты и структуры обращений в РосМЭС ЛПА на Чернобыльской АЭС с сердечно-сосудистой патологией в отдаленном периоде в зависимости от возраста и периода участия в аварийно-восстановительных работах (АВР), дозы облучения, года обращения в экспертный совет и возраста на момент исследования.

В международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра термин ДЭП (дисциркуляторная энцефалопатия) отсутствует. Среди близких по клинической картине заболеваний в МКБ-10 упоминаются «церебральный атеросклероз» (I 67.2), «прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия» (I 67.4), «другие уточненные поражения сосудов (I 67.3), «гипертензивная энцефалопатия мозга» (I 67.8), «цереброваскулярная болезнь неуточненная» (I 67.9).

Между тем необходимо отметить, что ДЭП является наиболее частым цереброваскулярным диагнозом в отечественной клинической практике. Этот термин был предложен Е.В. Шмидтом и Г.А. Максудовым в 1970-х годах и до сих пор используется в нашей стране. С точки зрения ведущих неврологов нашей страны, термин ДЭП отражает локализацию органического поражения мозга (энцефалопатия) и механизм патофизиологического процесса (дисциркуляция) и представляет собой хроническую прогрессирующую форму цереброваскулярной патологии, характеризующуюся развитием многоочагового и/или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляющуюся комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений. В отечественной и зарубежной научной литературе синонимами термина ДЭП являются «хроническая ишемическая болезнь мозга», «цереброваскулярная недостаточность», «болезнь малых артерий» и др. В нашем исследовании было решено выделить ДЭП как отдельную клиническую форму.

Выполнен дескриптивный анализ возраста участия в АВР, доз облучения и заболеваемости ЛПА по обращаемости в РосМЭС в 2014-2023 гг., полученные результаты представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Результаты дескриптивного анализа возраста участия в АВР и доз облучения по обращению в РосМЭС в 2014-2023 гг.

| Годы | Возраст участия в АВР, лет |         | Дозы облучения, Гр |             |
|------|----------------------------|---------|--------------------|-------------|
|      | Средний, М (SD)            | Min-Max | Средняя, М (SD)    | Min-Max     |
| 2014 | 33,48(8,09)                | 20-61   | 0,16(0,08)         | 0,004-0,272 |
| 2015 | 32,85(7,51)                | 19-58   | 0,17(0,09)         | 0,006-0,523 |
| 2016 | 32,67(7,18)                | 18-52   | 0,17(0,11)         | 0,003-510   |
| 2017 | 32,85(7,88)                | 19-53   | 0,17(0,12)         | 0,002-0,570 |
| 2018 | 31,52(6,44)                | 18-46   | 0,15(0,08)         | 0,009-0,420 |
| 2019 | 32,25(6,82)                | 20-51   | 0,17(0,09)         | 0,003-0,437 |
| 2020 | 31,07(6,56)                | 19-47   | 0,16(0,10)         | 0,003-0,440 |
| 2021 | 32,58(7,05)                | 19-50   | 0,16(0,09)         | 0,008-0,270 |
| 2023 | 29,77(7,43)                | 19-45   | 0,15(0,06)         | 0,033-0,250 |

Примечание: в материалах РосМЭС данные за 2022 год отсутствуют.

Сравнительный анализ возраста участия в АВР выявил статистически значимые различия между обращаемостью ЛПА в РосМЭС в 2014 г. и 2020 и 2023

гг. – соответственно  $p = 0,045$  и  $p = 0,048$ . Близкие к статистически значимому уровню различия выявлены у ЛПА 2017 и 2021 гг. с ЛПА 2023 гг. – соответственно  $p = 0,100$  и  $p = 0,097$ . Между дозами облучения ЛПА статистически значимых различий не установлено.

Результаты анализа заболеваемости по обращаемости ЛПА в РосМЭС представлены в таблице 5 и 6.

**Таблица 5.** Результаты дескриптивного анализа заболеваемости по частоте обращаемости ЛПА в РосМЭС в период 2014-2023 гг.

| Годы | Диагнозы                         |                        |                        |                        |
|------|----------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|      | ЦВБ                              | ДЭП                    | ГБ                     | ИБС                    |
|      | Частота заболеваемости (95%ДИ),% |                        |                        |                        |
| 2014 | 38,14<br>(30,65-45,62)           | 41,53<br>(34,14-48,91) | 58,47<br>(52,25-64,70) | 62,71<br>(56,92-68,50) |
| 2015 | 30,56<br>(23,03-38,08)           | 38,19<br>(30,71-45,68) | 26,39<br>(18,98-33,80) | 40,28<br>(32,85-47,71) |
| 2016 | 30,00<br>(22,49-37,51)           | 41,82<br>(34,44-49,19) | 42,73<br>(35,39-50,06) | 58,18<br>(51,93-64,43) |
| 2017 | 26,67<br>(19,24-34,09)           | 35,56<br>(28,02-43,09) | 37,78<br>(30,28-45,27) | 55,56<br>(49,06-62,05) |
| 2018 | 38,81<br>(31,33-46,28)           | 40,30<br>(32,87-47,73) | 50,75<br>(43,87-57,62) | 70,15<br>(65,25-75,05) |
| 2019 | 25,93<br>(18,53-33,32)           | 33,33<br>(25,79-40,88) | 49,38<br>(42,41-56,35) | 74,07<br>(69,70-78,45) |
| 2020 | 18,03<br>(11,21-24,86)           | 26,23<br>(18,82-33,63) | 54,10<br>(47,48-60,72) | 68,85<br>(63,79-73,92) |
| 2021 | 34,00<br>(26,46-41,54)           | 36,00<br>(28,47-43,53) | 48,00<br>(40,94-55,06) | 67,00<br>(61,71-72,29) |
| 2023 | 50,00<br>(43,07-56,93)           | 31,82<br>(24,28-39,36) | 31,82<br>(24,28-39,36) | 72,73<br>(68,17-77,29) |

Ранжирование заболеваемости по обращаемости в РосМЭС ЛПА по частоте выявило, что наиболее высокая заболеваемость ЦВБ регистрировалась в 2023 г., ДЭП – в 2016 г., ГБ и ИБС – соответственно в 2014 и 2019 гг.

При сравнении показателей установлено, что частота ИБС значительно выше частоты ЦВБ ( $p < 0,001$ ), ДЭП ( $p < 0,001$ ) и ГБ ( $p = 0,002$ ). Статистически значимых различий между частотой ДЭП и ЦВБ не обнаружено ( $p = 0,316$ ).

**Таблица 6. Результаты дескриптивного анализа заболеваемости по структуре обращаемости ЛПА в РосМЭС в период 2014-2023 гг.**

| Годы                               | Диагнозы               |                        |                        |                        |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                                    | ЦВБ                    | ДЭП                    | ГБ                     | ИБС                    |
| Структура заболеваемости (95%ДИ),% |                        |                        |                        |                        |
| 2014                               | 18,99<br>(12,07-25,91) | 20,6<br>(13,61-27,74)  | 29,11<br>(21,62-36,61) | 31,22<br>(23,69-38,76) |
| 2015                               | 22,56<br>(15,35-29,77) | 28,21<br>(21,24-35,17) | 19,49<br>(12,52-26,45) | 29,74<br>(22,23-34,25) |
| 2016                               | 17,37<br>(10,62-24,12) | 24,21<br>(16,87-31,55) | 24,74<br>(17,40-32,07) | 33,68<br>(26,14-41,23) |
| 2017                               | 17,14<br>(10,42-23,87) | 22,86<br>(15,54-30,17) | 24,29<br>(16,97-31,60) | 35,71<br>(28,18-43,24) |
| 2018                               | 19,40<br>(12,44-26,36) | 20,15<br>(11,27-27,52) | 25,37<br>(18,01-32,74) | 35,07<br>(27,54-42,61) |
| 2019                               | 14,19<br>(7,85-20,52)  | 18,24<br>(10,81-25,68) | 27,03<br>(19,59-34,46) | 40,54<br>(33,12-47,96) |
| 2020                               | 10,78<br>(5,04-16,53)  | 15,69<br>(8,14-23,23)  | 32,35<br>(24,81-38,89) | 41,18<br>(33,78-48,57) |
| 2021                               | 18,38<br>(11,52-25,24) | 19,46<br>(12,07-26,85) | 25,95<br>(18,55-33,34) | 36,22<br>(28,69-43,74) |
| 2023                               | 26,83<br>(19,40-34,26) | 17,07<br>(10,36-23,79) | 17,07<br>(10,36-23,79) | 39,02<br>(31,56-46,49) |

Примечание: в материалах РосМЭС данные за 2022 год отсутствуют.

Ранжирование по структуре заболеваемости по обращаемости в РосМЭС показало, что наиболее высокая частота ЦВБ регистрировалась в 2023 г., ДЭП – в 2015 г., ГБ и ИБС – соответственно в 2020 г.

Сравнение показателей структуры выявило, что вклад ГБ выше, чем ЦВБ и ДЭП – соответственно  $p = 0,007$  и  $p = 0,047$ , а вклад ИБС значительно превышает вклады ЦВБ, ДЭП и ГБ ( $p < 0,001$ ).

Результаты анализа заболеваемости по обращаемости в РосМЭС ЛПА по периодам участия в АВР представлены в таблице 7.

**Таблица 7** Результаты дескриптивного анализа частоты и структуры заболеваемости по обращаемости в РосМЭС по периодам участия в АВР

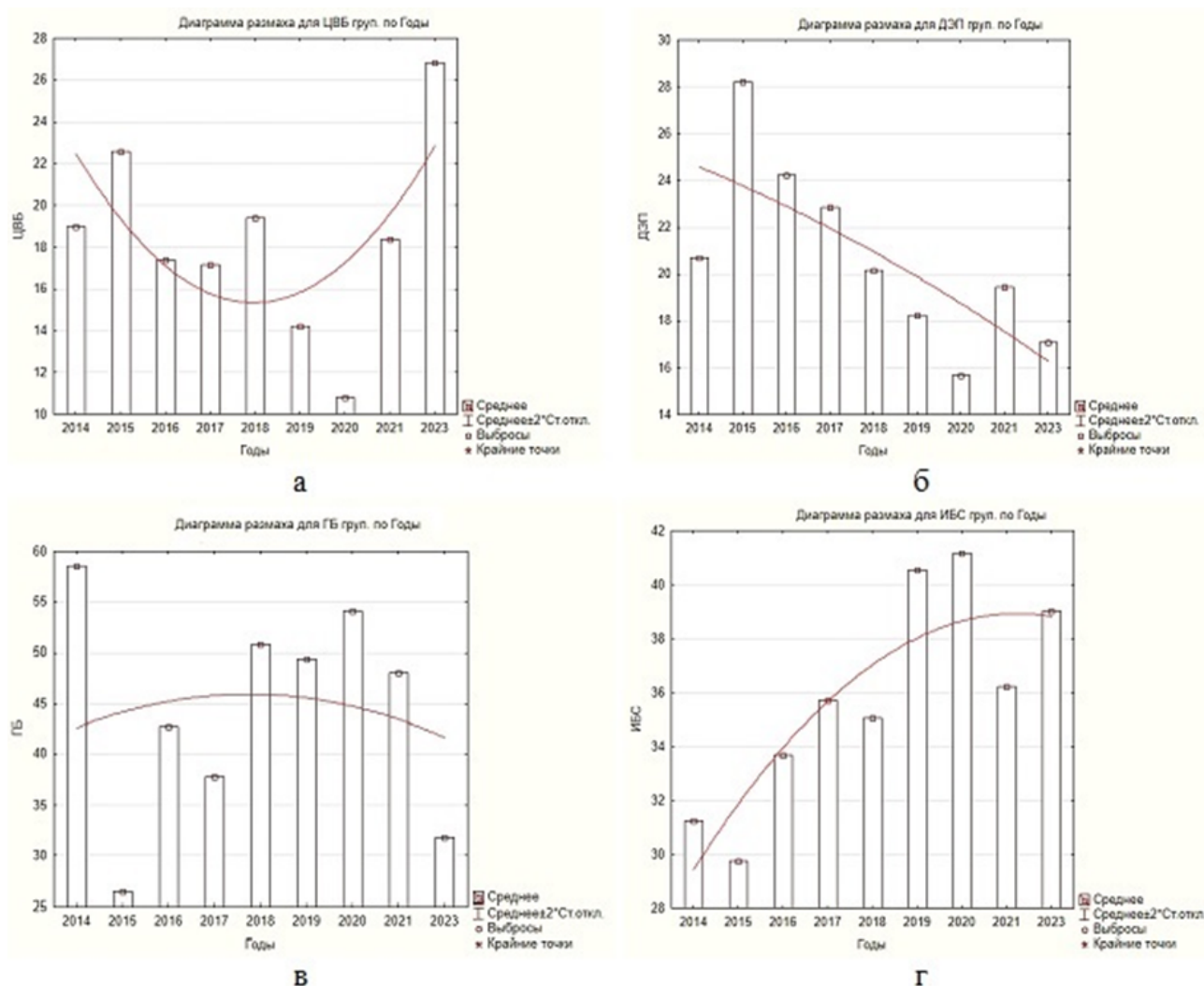
| Периоды   | Диагнозы                           |                        |                        |                        |
|-----------|------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|           | ЦВБ                                | ДЭП                    | ГБ                     | ИБС                    |
|           | Частота заболеваемости (95%ДИ),%   |                        |                        |                        |
| 1986      | 37,80<br>(30,30-45,29)             | 33,93<br>(26,39-41,47) | 40,48<br>(33,05-47,90) | 63,69<br>(58,01-69,37) |
| 1987      | 34,29<br>(26,74-41,83)             | 29,71<br>(22,20-37,22) | 35,43<br>(27,90-42,96) | 60,00<br>(53,93-66,07) |
| 1988      | 30,43<br>(22,91-37,96)             | 41,30<br>(33,91-48,70) | 45,65<br>(38,45-52,85) | 67,39<br>(62,14-72,64) |
| 1989-1990 | 18,75<br>(11,85-25,65)             | 25,00<br>(28,02-43,09) | 43,75<br>(36,46-51,04) | 62,50<br>(56,69-68,31) |
|           | Структура заболеваемости (95%ДИ),% |                        |                        |                        |
| 1986      | 21,49<br>(14,36-28,62)             | 19,29<br>(12,34-26,24) | 23,01<br>(15,77-30,25) | 36,21<br>(28,69-43,73) |
| 1987      | 21,51<br>(14,37-28,64)             | 18,64<br>(11,75-25,52) | 22,22<br>(15,04-29,41) | 37,63<br>(30,14-45,13) |
| 1988      | 16,47<br>(9,83-23,11)              | 22,35<br>(15,16-29,55) | 24,71<br>(17,37-32,04) | 36,47<br>(28,95-43,99) |
| 1989-1990 | 12,50<br>(6,44-18,56)              | 16,67<br>(10,00-23,33) | 29,17<br>(21,67-36,66) | 41,67<br>(34,29-49,05) |

Как видно из таблицы 7, у ЛПА 1986 г. 1-е место по частоте занимала ЦВБ, у ЛПА 1988 г. на 1-м месте находились ДЭП, ГБ и ИБС. Наиболее высокая доля приходилась на ЦВБ и ИБС у ЛПА 1987 г. участия, а у ЛПА 1988 г. и 1989-1990 гг. – соответственно на ДЭП и ГБ.

Сравнение показателей выявило, что частота обращений с ГБ и ИБС превышает частоту обращений с ЦВБ – соответственно  $p = 0,058$  и  $p < 0,001$ . Аналогичные различия обнаружены между показателями ГБ, ИБС и ДЭП –  $p = 0,076$  и  $p < 0,001$ .

При сравнении структуры обращений установлено, что вклады ГБ и ИБС существенно превышают вклад ЦВБ – соответственно  $p = 0,044$  и  $p < 0,001$ , и ДЭП –  $p = 0,029$  и  $p < 0,001$ .

Частота ЦВБ (а), ДЭП(б), ГБ(в) и ИБС(г) по годам обращения в РосМЭС, аппроксимированные с применением полиномиальных моделей, представлена на рисунках 11 (а,б,в,г).



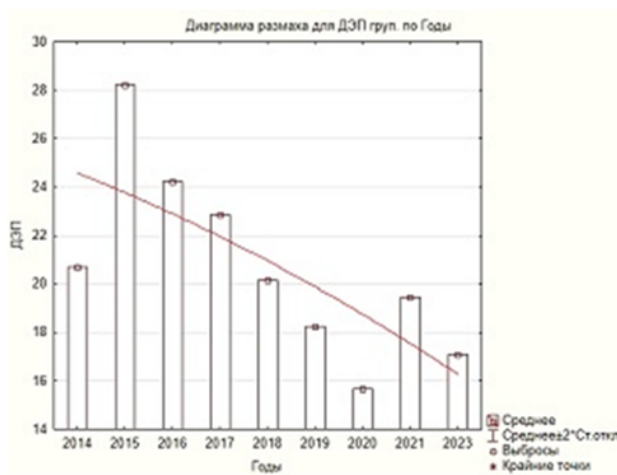
**Рисунок 11.** Динамика частоты ЦВБ(а), ДЭП(б), ГБ(в) и ИБС(г) в 2014-2023 гг.

Структура ЦВБ(а), ДЭП(б), ГБ(в) и ИБС(г) по годам обращения в РосМЭС, аппроксимированные с применением полиномиальных моделей, представлена на рисунках 12 (а,б,в,г).

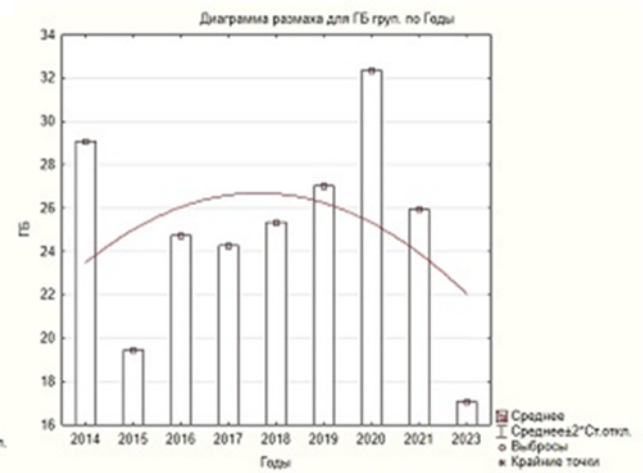




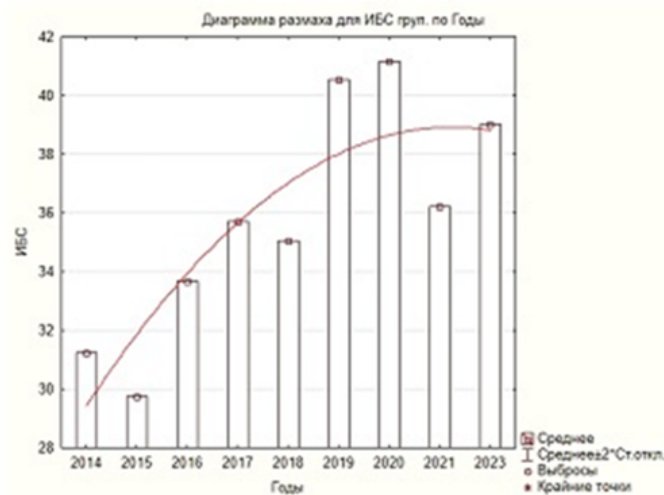
а



б



в



г

**Рисунок 12.** Динамика структуры сердечно-сосудистой патологии в 2014-2023 гг.

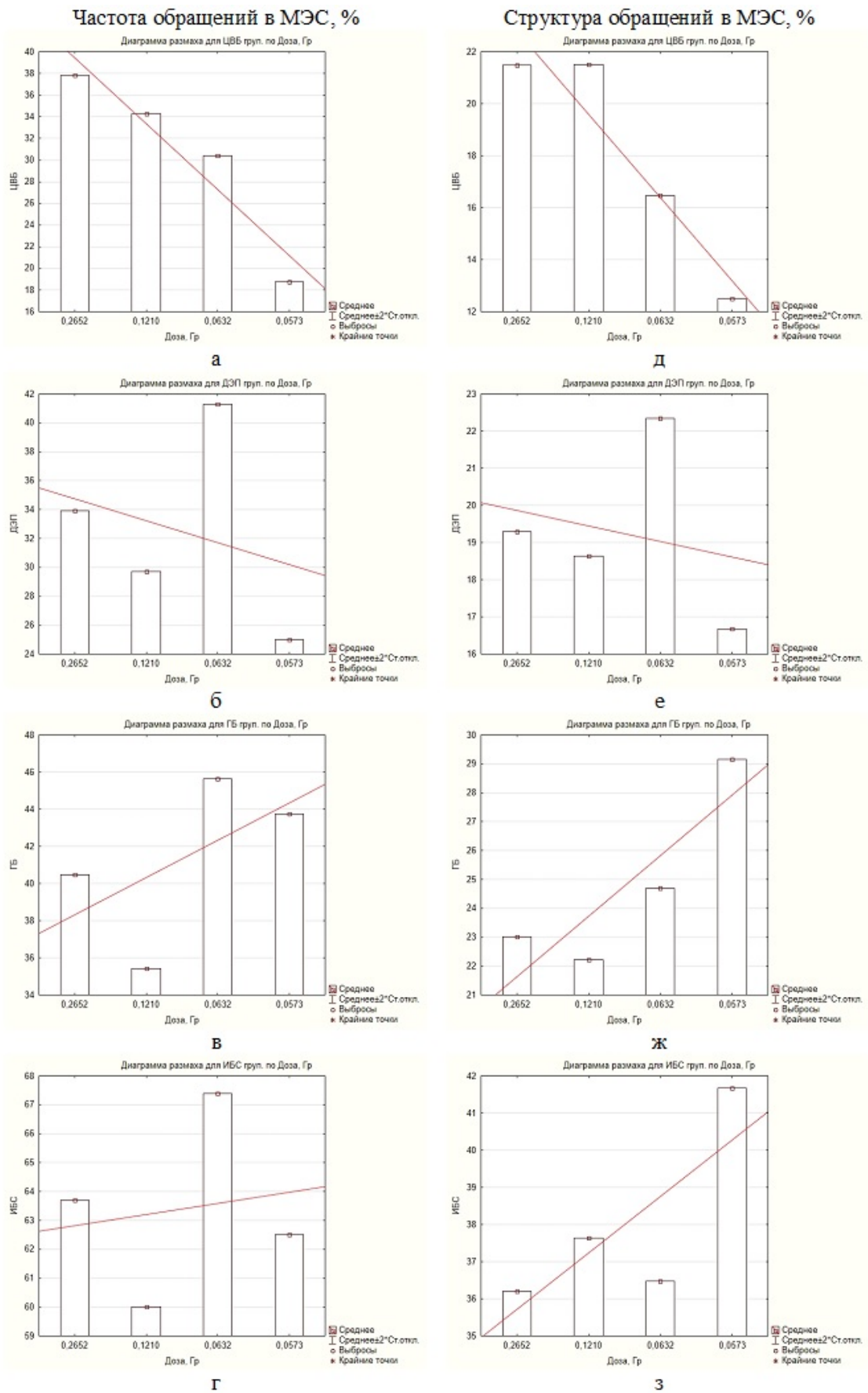
Примечание: ЦВБ (а), ДЭП (б), ГБ (в), ИБС (г).

Модели аппроксимации трендов динамики частоты и структуры обращений в РосМЭС представлены в таблице 8. Коэффициенты достоверности динамики частоты и структуры ДЭП ( $R^2=0,503$ ;  $R^2=0,544$ ), и динамики структуры ИБС ( $R^2=0,755$ ) показывают, что трендовые модели оптимально приближаются к исходным данным –, степень близости составляет соответственно 50,3; 54,4% и 75,5%.

**Таблица 8.** Модели аппроксимации трендов динамики частоты и структуры обращений в РосМЭС

| Полиномиальные модели аппроксимации трендов |                                     |
|---|-------------------------------------|
| Частота обращений                           | Структура обращений                 |
| ЦВБ = $46,8657-8,812*x+0,9364*x^2$          | ЦВБ = $26,5846-4,5389*x+0,4584*x^2$ |
| ДЭП = $43,6758-1,8711*x+0,0558*x^2$         | ДЭП = $25,3206-0,7109*x-0,0328*x^2$ |
| ГБ = $40,5883+2,2822*x-0,2406*x^2$          | ГБ = $21,4763+2,2573*x-0,2438*x^2$  |
| ИБС = $48,3586+3,5309*x-0,0863*x^2$         | ИБС = $26,6184+2,9926*x-0,1819*x^2$ |

Частота и структура обращения ЛПА в РосМЭС в зависимости от периода (дозы) участия в АВР, аппроксимированные с применением моделей линейной регрессии, представлены на рисунке 13 (а,б,в,г,д,е,ж,з).



**Рисунок 13.** Частота и структура обращения ЛПА в РосМЭС, участвовавших в АВР в 1986, 1987, 1988 и в 1989-1990 гг. Примечание: ЦВБ (а,д), ДЭП (б,е), ГБ (в,ж), ИБС (г,з).

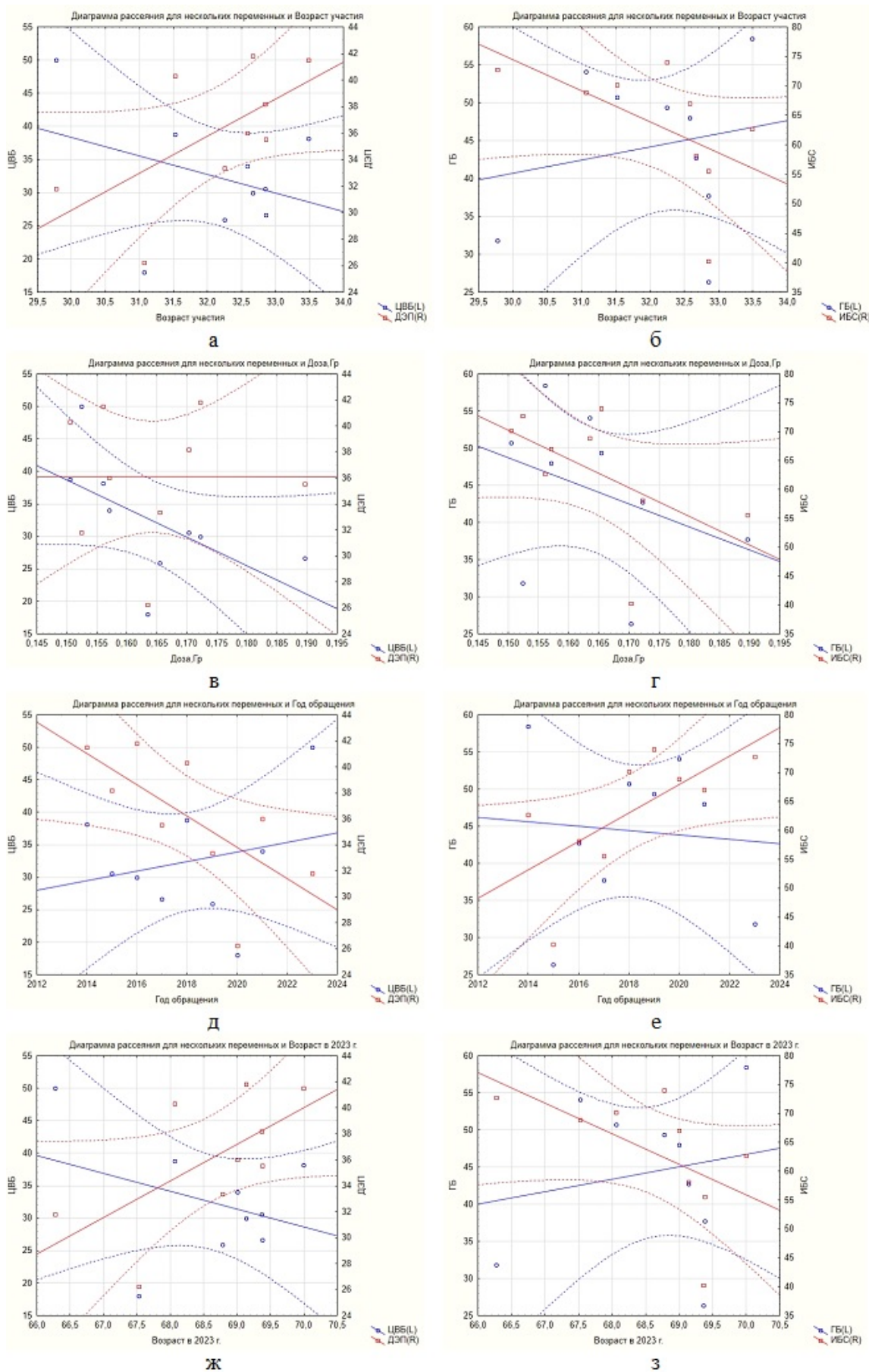
Как видно на рисунке 13 (а,б,д,е) показатели частоты ЦВБ и их доли в структуре обращений снижаются с уменьшением дозы облучения, тенденция к снижению сохраняется и у показателей ДЭП, вместе с тем в 1988 г. наблюдается выраженный рост частоты этой патологии и её доли в структуре обращений. Тренды частоты и структуры ГБ и ИБС (рис. 14 в,г, и ж,з) свидетельствуют о росте частоты этих заболеваний, которая наиболее высока в 1988 г., а их доли в структуре обращений возрастают в 1989-1990 гг.

Модели аппроксимации трендов динамики частоты и структуры обращений в МЭС по периодам АВР представлены в таблице 9.

**Таблица 9.** Модели аппроксимации трендов динамики частоты и структуры обращений в РосМЭС по периодам АВР.

| Регрессионные модели аппроксимации трендов |                              |
|--|------------------------------|
| Частота обращений                          | Структура обращений          |
| $ЦВБ = 45,5655 - 6,0994 * x$               | $ЦВБ = 25,9917 - 3,2002 * x$ |
| $ДЭП = 36,2857 - 1,5196 * x$               | $ДЭП = 20,275 - 0,4153 * x$  |
| $ГБ = 36,3155 + 2,0045 * x$                | $ГБ = 19,5396 + 2,0948 * x$  |
| $ИБС = 62,4405 + 0,382 * x$                | $ИБС = 34,1937 + 1,5207 * x$ |

Причинно-следственные отношения между частотой обращений ЛПА в РосМЭС и рассматриваемыми факторами изучали методом статистического моделирования с использованием регрессионного анализа. Регрессионные модели зависимости переменных (ЦВБ, ДЭП, ГБ и ИБС) от возраста участия в АВР, дозы облучения, года обращения и возраста в 2023 г представлены на рисунке 14 (а,б,в,г,д,е,ж,з).



**Рисунок 14.** Регрессионные модели зависимости частоты обращений ЛПА с ЦВБ, ДЭП, ГБ и ИБС от возраста участия в АВР (а, б), дозы облучения (в, г), года обращения в МЭС (д, е) и возраста в 2023 г (ж, з).

Оценка точности и адекватности регрессионных моделей выполнена по коэффициенту множественной детерминации  $R^2$ , F-критерию и уровню значимости  $p$ . Результаты оценки по итоговым характеристикам моделей представлены в таблице 10.

**Таблица 10.** Итоговые характеристики регрессионных моделей зависимости частоты обращений ЛПА с ЦВБ, ДЭП, ГБ и ИБС от возраста участия в АВР, дозы облучения, года обращения в РосМЭС и возраста в 2023 г.

| Нозологии             | Регрессионные модели              | Итоговые характеристики моделей |       |      |       |
|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------|------|-------|
|                       |                                   | R                               | $R^2$ | F    | p     |
| Возраст участия в АВР |                                   |                                 |       |      |       |
| ЦВБ                   | $y = 122,1185 - 2,7918 \cdot x$   | -0,347                          | 0,120 | 0,96 | 0,361 |
| ДЭП                   | $y = -53,8155 + 2,7993 \cdot x$   | 0,627                           | 0,393 | 4,54 | 0,071 |
| ГБ                    | $y = -11,4589 + 1,7387 \cdot x$   | 0,187                           | 0,035 | 0,25 | 0,630 |
| ИБС                   | $y = 232,6787 - 5,2747 \cdot x$   | -0,564                          | 0,318 | 3,26 | 0,114 |
| Доза, Гр              |                                   |                                 |       |      |       |
| ЦВБ                   | $y = 104,7991 - 440,8102 \cdot x$ | -0,586                          | 0,344 | 3,67 | 0,097 |
| ДЭП                   | $y = 36,3118 - 1,3764 \cdot x$    | -0,003                          | 0,000 | 0,00 | 0,993 |
| ГБ                    | $y = 95,4258 - 311,0516 \cdot x$  | -0,359                          | 0,129 | 1,03 | 0,343 |
| ИБС                   | $y = 145,2159 - 499,2693 \cdot x$ | -0,572                          | 0,327 | 3,40 | 0,108 |
| Год обращения в МЭС   |                                   |                                 |       |      |       |
| ЦВБ                   | $y = -1451,5686 + 0,7354 \cdot x$ | 0,235                           | 0,055 | 0,41 | 0,543 |
| ДЭП                   | $y = 2469,916 - 1,206 \cdot x$    | -0,694                          | 0,482 | 6,51 | 0,038 |
| ГБ                    | $y = 630,4667 - 0,2904 \cdot x$   | -0,080                          | 0,006 | 0,05 | 0,837 |
| ИБС                   | $y = -4903,2522 + 2,461 \cdot x$  | 0,676                           | 0,457 | 5,89 | 0,046 |
| Возраст в 2023 г.     |                                   |                                 |       |      |       |
| ЦВБ                   | $y = 220,3705 - 2,7388 \cdot x$   | -0,341                          | 0,116 | 0,92 | 0,369 |
| ДЭП                   | $y = -157,6796 + 2,8241 \cdot x$  | 0,634                           | 0,402 | 4,70 | 0,067 |
| ГБ                    | $y = -70,2455 + 1,6706 \cdot x$   | 0,180                           | 0,033 | 0,24 | 0,643 |
| ИБС                   | $y = 426,2924 - 5,2908 \cdot x$   | -0,567                          | 0,321 | 3,31 | 0,112 |

Из таблицы 10 видно, что среди построенных моделей адекватными по критерию Фишера являются только модели зависимости частоты ДЭП и ИБС от года обращения в МЭС – соответственно  $p = 0,038$  и  $p = 0,046$ , вместе с тем точность описания данных составляет 48,2 и 45,7%, что не достигает критического значения  $R^2 \geq 0,5$ . К диапазону  $p > 0,05 < 0,10$  относятся модели зависимости частоты ДЭП от возраста участия в АВР и возраста в 2023 г. – соответственно  $p = 0,071$  и  $p = 0,067$ , а также ЦВБ от дозы облучения –  $p = 0,097$ . Однако точность описания данных с помощью этих моделей – соответственно

39,3%, 40,2 и 34,4% – значительно ниже уровня  $R^2 < 0,5$ , что не позволяет использовать их для прогноза частоты изучаемой патологии при изменении факторов. Оценка влияния периода участия в аварийно-восстановительных работах на частоту изучаемой патологии выполнена методом сравнительного анализа с применением показателя относительного риска ОР. Сравнение показало, что частота ЦВБ и ДЭП в 1986 и 1987 гг. сопоставимы между собой. Частота ЦВБ в 1,3 и 1,7 раза выше по сравнению с периодами в 1988 и 1989-1990 гг. ( $p > 0,05$ ), ДЭП – в 1,2 выше показателя в 1989-1990 гг. ( $p > 0,05$ ). Частота ГБ и ИБС в 1986 г. не имеет различий с периодами 1987, 1988 и 1989-1990 гг.

Причинно-следственные отношения между частотой обращений ЛПА в РосМЭС и рассматриваемыми факторами изучали с использованием регрессионного анализа. Модели зависимости переменных (ЦВБ, ДЭП, ГБ и ИБС) от возраста участия в АВР, дозы облучения и возраста в 2023 г. по периодам ликвидации последствий аварии (1986, 1987, 1988 и 1989-1990 гг.) и их итоговые характеристики представлены в таблице 11.

**Таблица 11.** Регрессионные модели зависимости частоты обращений ЛПА с ЦВБ, ДЭП, ГБ и ИБС от возраста участия в АВР, дозы облучения и возраста в 2023 г.

| Нозологии             | Регрессионные модели         | Итоговые характеристики моделей |                |      |       |
|-----------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------|------|-------|
|                       |                              | R                               | R <sup>2</sup> | F    | p     |
| Возраст участия в АВР |                              |                                 |                |      |       |
| ЦВБ                   | $y = 25,074 + 0,1594 * x$    | 0,030                           | 0,001          | 0,00 | 0,970 |
| ДЭП                   | $y = -59,0071 + 2,7808 * x$  | 0,623                           | 0,388          | 1,27 | 0,377 |
| ГБ                    | $y = 21,4091 + 0,6054 * x$   | 0,210                           | 0,044          | 0,09 | 0,790 |
| ИБС                   | $y = 34,8127 + 0,8687 * x$   | 0,438                           | 0,192          | 0,47 | 0,562 |
| Доза, Гр              |                              |                                 |                |      |       |
| ЦВБ                   | $y = 22,1536 + 64,4356 * x$  | 0,753                           | 0,567          | 2,62 | 0,247 |
| ДЭП                   | $y = 31,6966 + 6,2372 * x$   | 0,087                           | 0,008          | 0,02 | 0,913 |
| ГБ                    | $y = 43,7052 - 18,7735 * x$  | -0,406                          | 0,165          | 0,39 | 0,594 |
| ИБС                   | $y = 63,9884 - 4,68 * x$     | -0,147                          | 0,022          | 0,04 | 0,853 |
| Возраст в 2023 г.     |                              |                                 |                |      |       |
| ЦВБ                   | $y = -203,0849 + 3,4153 * x$ | 0,758                           | 0,574          | 2,69 | 0,242 |
| ДЭП                   | $y = -167,0394 + 2,9196 * x$ | 0,775                           | 0,600          | 3,01 | 0,225 |
| ГБ                    | $y = 83,6468 - 0,6193 * x$   | -0,254                          | 0,065          | 0,14 | 0,746 |
| ИБС                   | $y = 32,4493 + 0,4528 * x$   | 0,270                           | 0,073          | 0,16 | 0,730 |

Как видно из таблицы 11, ни одна из моделей, не является адекватной по критерию Фишера. Вместе с тем обращают на себя внимание модели зависимости частоты ЦВБ от дозы облучения и зависимости частоты ЦВБ и ДЭП от возраста в 2023 г., точность описания данных этими моделями выше критического значения  $R^2 \geq 0,5$  и составляет соответственно 56,7%, 57,4 и 60,0%.

Таким образом, установлено, что в исследуемом периоде наиболее высокая частота ЦВБ при обращении в Рос МЭС отмечена в 2023 г., ДЭП, ГБ и ИБС – соответственно в 2016, 2014 и 2019 гг., при этом частота ИБС превышала аналогичные показатели по ЦВБ ( $p < 0,001$ ), ДЭП ( $p < 0,001$ ) и ГБ ( $p = 0,002$ ). Наиболее высокая доля обращений с ЦВБ в структуре обращаемости ЛПА отмечена в 2023 г., а ДЭП, ГБ и ИБС – соответственно в 2015 и 2020 г. Установлено, что вклад ГБ в общую структуру выше, чем ЦВБ и ДЭП – соответственно  $p = 0,007$  и  $p = 0,047$ , а ИБС выше вкладов ЦВБ, ДЭП и ГБ ( $p < 0,001$ ),

Анализ частоты обращений в зависимости от периода АВР выявил, что среди ЛПА 1986 г. 1-е место занимала ЦВБ, а среди ЛПА 1988 г. – ДЭП, ГБ и ИБС. Частота обращений с ГБ и ИБС выше частоты обращаемости с ЦВБ – соответственно  $p = 0,058$  и  $p < 0,001$ . Аналогичные различия обнаружены между показателями ГБ, ИБС и ДЭП –  $p = 0,076$  и  $p < 0,001$ .

В структуре обращаемости ЛПА 1987 г. участия, доли ЦВБ и ИБС превышали аналогичные показатели ДЭП и ГБ, а среди ЛПА 1988 г. и 1989-1990 гг. – соответственно ДЭП и ГБ. Сравнение показало, что вклады ГБ и ИБС превышали вклад ЦВБ – соответственно  $p = 0,044$  и  $p < 0,001$ , и ДЭП –  $p = 0,029$  и  $p < 0,001$ .

Анализ динамики частоты и структуры обращения ЛПА в РосМЭС в зависимости от периода участия в АВР выявил, частота ЦВБ и их доля в структуре обращений уменьшаются по мере снижения дозы облучения. Аналогичная тенденция сохраняется и у показателей ДЭП, вместе с тем у ЛПА 1988 г. отмечен выраженный рост частоты и доли этой патологии в структуре обращений. Аналогичная динамика наблюдалась у ЛПА 1988 г. и с частотой ГБ и ИБС, а доли



этой патологии в структуре обращений увеличились у ЛПА 1989-1990 гг. участия в аварийно-восстановительных работах.

### **3.2. Сопутствующие и коморбидные заболевания у ЛПА на Чернобыльской АЭС с цереброваскулярной патологией в отдалённом периоде**

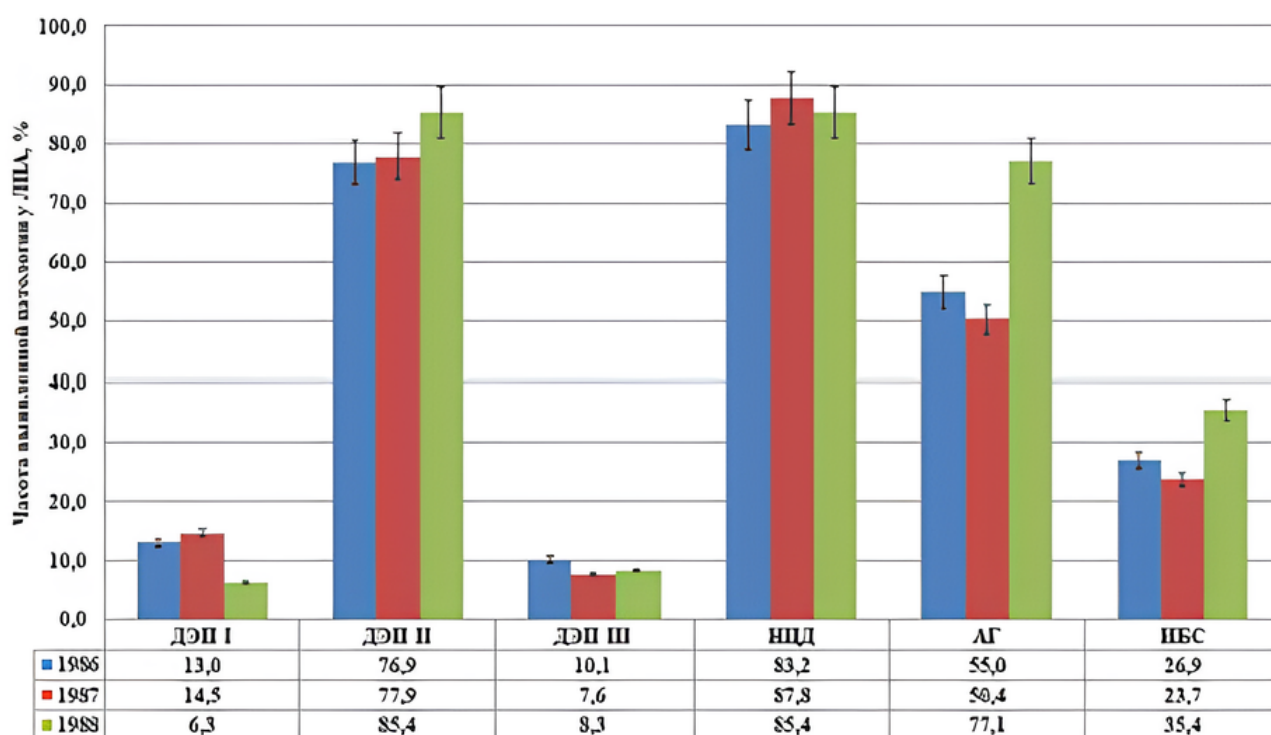
Для анализа частоты ДЭП и коморбидной патологии выборка из 417 ЛПА была распределена на группы по годам участия в АВР в 30-км зоне ЧАЭС (1986-1988 гг.) и возрасту постановки диагноза ДЭП. Среди ЛПА 1986 и 1987 гг. выделено 5 возрастных групп (30-35 лет, 36-40 лет, 41-45 лет, 46-50 и 51-60 лет), ЛПА 1988 г. – 3 группы (36-45 лет, 46-50 и 51-60 лет). В качестве основания для отнесения выявленных у ЛПА заболеваний к сопутствующим использовали понятия: «сопутствующее заболевание – заболевание, которое не имеет причинно-следственной связи с основным заболеванием» [23] и «коморбидность – это сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой» [44, 354].

Следует отметить, что выборка проводилась из архивных данных РосМЭС по обращаемости за 2014-2023гг. в связи с чем формулировка диагноза при направлении документов на экспертную оценку, не всегда соответствовала современным требованиям международной статистической классификации болезней. В связи с этим термин «нейроциркуляторная дистония (НЦД)» расценивался как один из синдромов начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения и выделялся в отдельную нозологическую форму.

По результатам ретроспективного анализа средний возраст выявления ДЭП у ЛПА 1986-1988 гг. составил соответственно  $43,66 \pm 7,30$ ;  $43,18 \pm 5,96$  и  $45,92 \pm 4,99$  года. Статистически значимые различия выявлены между средним возрастом ЛПА 1988 г. с аналогичными величинами у ЛПА 1986-1987 гг. – соответственно  $p=0,043$  и  $p=0,005$ . Дисциркуляторная энцефалопатия у ЛПА 1986 г. была впервые выявлена спустя 12,4 (12,0-12,8) лет после участия в АВР в 30-км зоне ЧАЭС, у ЛПА 1987 и 1988 гг. – соответственно спустя 14,4 (10,9-11,9) и 9,9 (9,2-10,7) лет.

Время постановки диагноза у ЛПА 1986 г. статистически значимо превышало аналогичные показатели у ЛПА 1987 и 1988 гг. –  $p=0,004$  и  $p<0,001$ , достоверные различия установлены и между ЛПА 1987 и 1988 гг. –  $p=0,003$ . Частота ДЭП I-III стадий, а также НЦД, АГ и ИБС у ЛПА 1986-1988 гг. представлена на рисунке 15.

Как показано на рисунке 15, у ЛПА 1986 г. частота ДЭП III превышала показатель у ЛПА 1987 г. (OR=1,32; 95% ДИ: 0,65-2,68;  $p=0,436$ ) и 1988 г. (OR=1,21; 95% ДИ: 0,44-3,33;  $p=0,709$ ). У ЛПА 1987 г. частота ДЭП I выше, чем у ЛПА 1986 и 1988 гг. – соответственно OR=1,11 (95% ДИ: 0,66-1,89;  $p=0,692$ ) и OR=2,31 (95% ДИ: 0,719-7,49;  $p=0,136$ ). У ЛПА 1988 г. частота ДЭП II в 1,11 раза (95% ДИ: 0,97-1,27;  $p=0,191$ ) превышала частоту этой патологии у ЛПА 1986 г. и в 1,09 раза (95% ДИ: 0,95-1,27;  $p=0,264$ ) – 1987 г.



**Рисунок 15.** Частота дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП I, II, III стадий) и коморбидных заболеваний – нейроциркуляторной дистонии (НЦД), артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) – у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по периодам участия (1986-1988 гг.).

Частота НЦД у ЛПА 1986 г. выше по сравнению с ЛПА 1987 и 1988 гг. – OR=1,06 (95% ДИ: 0,97-1,15;  $p=0,239$ ) и OR=1,03 (95% ДИ: 0,90-1,17;  $p=0,674$ ). Частота АГ у ЛПА 1988 г. статистически значимо превышала частоту АГ у ЛПА

1986-1987 гг. – соответственно  $OR=1,4$  (95% ДИ: 1,15-1,69;  $p=0,002$ ) и  $OR=3,26$  (95% ДИ: 2,31-4,59;  $p<0,001$ ). Близкое к достоверному ( $p=0,075$ ) различие выявлено между частотой ИБС у ЛПА 1988 и 1986 гг. –  $OR=1,32$  (95% ДИ: 0,85-2,04). Риск ИБС у ЛПА 1988 г. по сравнению с аналогичным показателем у ЛПА 1987 г. составил 1,5 (95% ДИ: 0,91-2,44;  $p=0,115$ ).

Частота ДЭП I-III стадий, НЦД, АГ и ИБС у ЛПА разных возрастных групп 1986-1988 гг. представлена в таблице 12.

**Таблица 12.** Частота дисциркуляторной энцефалопатии I, II, III стадий и коморбидных заболеваний (нейроциркуляторной дистонии, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в разных возрастных группах в 1986-1988 гг.

| Период аварийно-восстановительных работ | Группа ЛПА по возрасту, лет | Частота выявленной патологии, % |        |         |      |      |      |
|---|-----------------------------|---------------------------------|--------|---------|------|------|------|
|   |                             | ДЭП I                           | ДЭП II | ДЭП III | НЦД  | АГ   | ИБС  |
| 1986 год                                | 32,0                        | 4,0                             | 88,0   | 8,0     | 84,0 | 40,0 | 12,0 |
|   | 37,8                        | 18,6                            | 72,9   | 8,5     | 89,8 | 57,6 | 13,6 |
|   | 42,9                        | 17,2                            | 71,9   | 10,9    | 87,5 | 45,3 | 17,2 |
|   | 47,9                        | 8,5                             | 87,2   | 4,3     | 76,6 | 59,6 | 40,4 |
|   | 55,0                        | 9,3                             | 69,8   | 20,9    | 72,1 | 72,1 | 53,5 |
| 1987 год                                | 32,9                        | 6,7                             | 86,7   | 6,7     | 86,7 | 53,3 | 6,7  |
|   | 38,3                        | 8,9                             | 86,7   | 4,4     | 95,6 | 64,4 | 15,6 |
|   | 43,2                        | 13,2                            | 83,8   | 2,9     | 92,6 | 54,4 | 23,5 |
|   | 47,4                        | 9,8                             | 75,6   | 14,6    | 87,8 | 63,4 | 24,4 |
|   | 53,6                        | 16,0                            | 72,0   | 12,0    | 64,0 | 68,0 | 52,0 |
| 1988 год                                | 42,6                        | 7,4                             | 92,6   | 0,0     | 96,3 | 74,1 | 29,6 |
|   | 47,7                        | 7,7                             | 69,2   | 23,1    | 84,6 | 76,9 | 38,5 |
|   | 54,1                        | 0,0                             | 87,5   | 12,5    | 50,0 | 87,5 | 50,0 |

*Примечание:* ЛПА – ликвидаторы последствий аварии; ДЭП I, II, III – дисциркуляторная энцефалопатия I, II, III стадий; НЦД – нейроциркуляторная дистония; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

При сравнении частоты изучаемой патологии между периодами установлено, что средняя частота АГ у ЛПА 1988 г. в 1,4 раза ( $p=0,023$ ) и в 1,3 раза ( $p=0,008$ ) выше, чем соответственно у ЛПА 1986 и 1987 гг. ( $p=0,008$ ); средняя частота ДЭП I у ЛПА 1987 г. в 2,2 раза ( $p=0,085$ ) превышает показатель этой патологии у ЛПА 1988 г. Из таблицы 12 видно, что с увеличением возраста ЛПА

1986 и 1987 гг. снижается частота ДЭП II и возрастает частота ДЭП III, у ЛПА 1988 г. участия в АВР наблюдалось только снижение ДЭП II. Среди сопутствующих заболеваний отмечено снижение частоты НЦД и рост АГ и ИБС.

Показатели частоты заболеваний сравнивали между минимальным и максимальным возрастом в группах в каждом периоде и между периодами. У ЛПА 1986 г. высокий риск АГ и ИБС выявлен у ЛПА старшего возраста ( $55,05 \pm 3,15$ ) – соответственно  $OR=1,80$  (95% ДИ: 1,08-3,02;  $p=0,009$ ) и  $OR=4,46$  (95% ДИ: 1,48-13,36;  $p<0,001$ ). Высокий риск ИБС у ЛПА старшего возраста выявлен среди ЛПА 1987 г. –  $OR=7,8$  (95% ДИ: 1,13-53,77;  $p=0,003$ ). У ЛПА 1988 г. повышенный риск НЦД обнаружен в группе более молодого возраста ( $42,63 \pm 2,72$  года) –  $OR=1,92$  (95% ДИ: 0,95-3,86;  $p=0,001$ ).

Влияние возраста на частоту ДЭП и коморбидной патологии в каждом периоде АВР изучали с помощью парной регрессии. В табл. 13 представлены результаты оценки влияния возраста на частоту ДЭП у ЛПА, принимавших участие в 1986, 1987 и 1988 гг.

Из приведённых в таблице 13 данных видно, что критерию определения доли влияния ( $R^2 > 0,5$ ) включённого в модель фактора (возраст выявления заболевания) у ЛПА 1986 г. соответствуют только НЦД, АГ и ИБС, объяснённая возрастом частота которых составляет соответственно 68,1%, 71,8% и 87,8%, из них статистически значима только частота ИБС ( $p=0,018$ ), близка к этому уровню частота АГ ( $p=0,069$ ). У ЛПА 1987 г. частота ДЭП I, ДЭП II и ИБС, объяснённая влиянием изучаемого факторного признака, достигает соответственно 74,3% ( $p=0,060$ ), 88,0% ( $p=0,018$ ) и 89,1% ( $p=0,015$ ). У ЛПА 1988 г.  $R^2 > 0,5$  выявлен у ДЭП I (77,9%), НЦД (95,6%), АГ (93,6%) и ИБС (99,9%), из которых статистически значима только доля влияния возраста на частоту ИБС –  $p=0,003$ . Результаты оценки причинно-следственных отношений между изучаемыми переменными у ЛПА 1988 г. из-за малой статистической мощности данных следует рассматривать как тенденции.

**Таблица 13.** Оценка причинно-следственной связи частоты основного (дисциркуляторная энцефалопатия I, II, III стадий) и коморбидных заболеваний (нейроциркуляторной дистонии, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца) с возрастом постановки диагноза у участников аварийно-восстановительных работ в разные периоды (1986, 1987, 1988 гг.)

| Период аварийно-восстановительных работ | Диагноз | Возраст постановки диагноза, лет | Итоговые статистики |                |       |
|---|---------|----------------------------------|---------------------|----------------|-------|
|   |         |                                  | R                   | R <sup>2</sup> | p     |
| 1986 год                                | ДЭП I   | 43,66±7,30                       | 0,018               | 0,0003         | 0,976 |
|   | ДЭП II  |                                  | -0,434              | 0,188          | 0,465 |
|   | ДЭП III |                                  | 0,596               | 0,356          | 0,288 |
|   | НЦД     |                                  | -0,786              | 0,681          | 0,114 |
|   | АГ      |                                  | 0,847               | 0,718          | 0,069 |
|   | ИБС     |                                  | 0,937               | 0,878          | 0,018 |
| 1987 год                                | ДЭП I   | 43,18±5,96                       | 0,862               | 0,743          | 0,060 |
|   | ДЭП II  |                                  | -0,938              | 0,880          | 0,018 |
|   | ДЭП III |                                  | 0,578               | 0,345          | 0,297 |
|   | НЦД     |                                  | 0,692               | 0,479          | 0,194 |
|   | АГ      |                                  | 0,701               | 0,498          | 0,187 |
|   | ИБС     |                                  | 0,943               | 0,891          | 0,015 |
| 1988 год                                | ДЭП I   | 45,92±4,99                       | 0,882               | 0,779          | 0,311 |
|   | ДЭП II  |                                  | -0,139              | 0,019          | 0,910 |
|   | ДЭП III |                                  | 0,481               | 0,231          | 0,680 |
|   | НЦД     |                                  | -0,978              | 0,956          | 0,133 |
|   | АГ      |                                  | 0,967               | 0,936          | 0,162 |
|   | ИБС     |                                  | 0,999               | 0,999          | 0,003 |

*Примечание: ДЭП I, II, III – дисциркуляторная энцефалопатия I, II, III стадий; НЦД – нейроциркуляторная дистония; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.*

Причинно-следственные отношения между ДЭП I-III стадий и коморбидными заболеваниями (НЦД, АГ и ИБС) у ЛПА, принимавших участие в 1986 и 1987 гг., изучали с применением множественной регрессии. У ЛПА 1988 г. из-за недостаточной статистической мощности данных использовали метод парной регрессии. Результаты оценки взаимосвязи между указанными факторными признаками представлены в таблице 14 и 15.

Как видно из таблицы 14, у ЛПА 1986 г. 99,4% ( $p=0,099$ ) рассеяния частоты ДЭП I обусловлено влиянием НЦД, доля которой составляет 100%. Доли влияющих переменных НЦД, АГ и ИБС в 60,0% ( $p=0,747$ ) дисперсии ДЭП II

составляют соответственно 28,6%, 13,0% и 58,4%. Регрессионная модель причинно-следственных отношений между ДЭП III и коморбидными заболеваниями не работоспособна, так как  $R^2=0,33$  ( $p=0,910$ ), что  $< R^2_{\min}$ . У ЛПА 1987 г. все три модели адекватно отражают изучаемый процесс: объяснённая дисперсия частоты ДЭП I составляет 98,2% ( $p=0,169$ ), что обусловлено только влиянием ИБС; 78,9% ( $p=0,564$ ) объяснённой дисперсии ДЭП II – влиянием НЦД, АГ и ИБС – соответственно 21,5%, 14,1% и 64,5%, а 76,5% ( $p=0,169$ ) ДЭП III – НЦД и ИБС – соответственно 32,3% и 67,7%.

**Таблица 14.** Оценка причинно-следственной связи между дисциркуляторной энцефалопатией I-III стадий и коморбидными заболеваниями у участников аварийно-восстановительных работ в 1986 и 1987 гг. с применением множественной регрессии.

| Период аварийно-восстановительных работ | Уравнения множественной регрессии                 | Итоговые статистики |                |       | Доли влияния сопутствующих заболеваний, % |      |       |
|---|---|---------------------|----------------|-------|---|------|-------|
|   |   | R                   | R <sup>2</sup> | p     | НЦД                                       | АГ   | ИБС   |
| 1986 год                                | ДЭП I = -<br>214,73+2,51×НЦД-<br>0,06×АГ+0,89×ИБС | 0,997               | 0,994          | 0,099 | 100,0                                     | –    | –     |
|   | ДЭП II = 314,27-<br>2,48×НЦД-0,12×АГ-<br>0,95×ИБС | 0,775               | 0,600          | 0,747 | 28,6                                      | 13,0 | 58,4  |
|   | ДЭП III = 0,46-<br>0,02×НЦД+0,18×АГ+0<br>,07×ИБС  | 0,575               | 0,330          | 0,910 | 3,9                                       | 63,0 | 33,0  |
| 1987 год                                | ДЭП I =<br>4,7+0,14×НЦД-<br>0,35×АГ+0,35×ИБС      | 0,991               | 0,982          | 0,169 | –   | –    | 100,0 |
|   | ДЭП II =<br>87,0+0,117×НЦД-<br>0,17×АГ+0,23×ИБС   | 0,888               | 0,789          | 0,564 | 21,5                                      | 14,1 | 64,5  |
|   | ДЭП III = 36,73-<br>0,21×НЦД-<br>0,23×АГ+0,23×ИБС | 0,875               | 0,765          | 0,169 | 32,3                                      | –    | 67,7  |

Примечание: ДЭП I, II, III – дисциркуляторная энцефалопатия I, II, III стадий; НЦД – нейроциркуляторная дистония; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Из таблицы 15 видно, что модели регрессии адекватно описывают причинно-следственные отношения только между ДЭП I и коморбидными заболеваниями – доли объяснённой влиянием НЦД, АГ и ИБС дисперсии составляют соответственно 92,3% ( $p=0,178$ ), 94,6% ( $p=0,148$ ) и 78,3% ( $p=0,308$ ).

**Таблица 15.** Оценка причинно-следственной связи между дисциркуляторной энцефалопатией I-III стадий и коморбидными заболеваниями у участников аварийно-восстановительных работ в 1988 г. с применением парной регрессии

| Период аварийно-восстановительных работ | Уравнения парной регрессии    | Итоговые статистики |                |       |
|---|-------------------------------|---------------------|----------------|-------|
|   |                               | R                   | R <sup>2</sup> | p     |
| 1988 год                                | ДЭП I = -8,368-0,174×НЦД      | 0,961               | 0,923          | 0,178 |
|   | ДЭП I = 52,756-0,600×АГ       | -0,973              | 0,946          | 0,148 |
|   | ДЭП I = 19,889-0,377×ИБС      | -0,884              | 0,783          | 0,308 |
|   | ДЭП II =85,243-0,136×НЦД      | -0,069              | 0,005          | 0,956 |
|   | ДЭП II =74,001+0,0,07×АГ      | 0,115               | 0,013          | 0,926 |
|   | ДЭП II =48,683-0,112×ИБС      | -0,135              | 0,018          | 0,914 |
|   | ДЭП III = 84,1004 - 0,601×НЦД | -0,288              | 0,083          | 0,814 |
|   | ДЭП III = 77,728 + 0,149×АГ   | 0,244               | 0,059          | 0,843 |
|   | ДЭП III = 34,357 + 0,422×ИБС  | 0,477               | 0,228          | 0,683 |

*Примечание: ДЭП I, II, III – дисциркуляторная энцефалопатия I, II, III стадий; НЦД – нейроциркуляторная дистония; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.*

Большая часть дисперсии ДЭП II и ДЭП III объясняется другими факторами, влияние которых значительно превосходит влияние изучаемого факторного признака.

Результаты оценки причинно-следственных связей между заболеваниями (НЦД, АГ и ИБС) у ЛПА, принимавших участие в 1986, 1987 и 1988 гг., представлены в таблице 16.

Из приведённых в таблице 16 результатов моделирования причинно-следственных отношений между коморбидными заболеваниями видно, что у ЛПА 1986 г. адекватными и статистически значимыми являются модели регрессии,

описывающие взаимосвязи между ИБС и НЦД, и между ИБС и АГ, доли объяснённой дисперсии в которых составляют соответственно 89,1% и 79,8% ( $p=0,016$ ). У ЛПА 1987 г. близка к статистически значимой только модель, отражающая взаимосвязи между ИБС и НЦД – доля объяснённой дисперсии 70,3% ( $p=0,076$ ). У ЛПА 1988 г. выявлено взаимовлияние АГ и НЦД – доля объяснённой дисперсии 99,8% ( $p=0,029$ ).

**Таблица 16.** Оценка причинно-следственных связей между коморбидными заболеваниями у участников аварийно-восстановительных работ в 1986-1988 гг.

| Период аварийно-восстановительных работ | Уравнения парной регрессии | Итоговые статистики |                |       |
|---|----------------------------|---------------------|----------------|-------|
|   |                            | R                   | R <sup>2</sup> | p     |
| 1986                                    | АГ = 149,811-1,157×НЦД     | -0,682              | 0,466          | 0,204 |
|   | ИБС = 220,342-2,353×НЦД    | -0,944              | 0,891          | 0,016 |
|   | ИБС = -44,966+1,327×АГ     | 0,894               | 0,798          | 0,016 |
| 1987                                    | АГ = 145,414-0,989×НЦД     | -0,516              | 0,266          | 0,373 |
|   | ИБС = 121,951-1,142×НЦД    | -0,837              | 0,703          | 0,076 |
|   | ИБС = -85,494+1,811×АГ     | 0,693               | 0,480          | 0,194 |
| 1988                                    | АГ = 102,073-0,293×НЦД     | -0,990              | 0,998          | 0,029 |
|   | ИБС = 167,698-2,305×НЦД    | -0,979              | 0,959          | 0,130 |
|   | ИБС = -72,070+1,402×АГ     | 0,969               | 0,938          | 0,159 |

*Примечание: ДЭП I, II, III – дисциркуляторная энцефалопатия I, II, III стадий; НЦД – нейроциркуляторная дистония; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.*

Рост заболеваемости ЛПА на Чернобыльской АЭС продолжается в течение всего послеаварийного периода. В работах многих авторов обращается внимание на раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с необлучённой популяцией сопоставимого возраста [55, 56]. К приоритетной патологии относятся цереброваскулярные заболевания, нейроциркуляторная дистония, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Наиболее частой формой цереброваскулярной патологии является дисциркуляторная энцефалопатия.



В результате исследования установлено, что у ЛПА 1986 г. ДЭП впервые была выявлена через 13,0 (11,0-14,0) лет после выхода ЛПА из 30-км зоны ЧАЭС, у ЛПА 1987 и 1988 гг. – соответственно через 12,0 (10,0-13,0) и 10,0 (9,0-12,0) лет. Минимальный возраст в этих группах составил соответственно 28, 30 лет и 32 года.

Среди стадий ДЭП наиболее высокой частотой характеризуется II стадия. У ЛПА 1986 г. частота ДЭП II выше частоты ДЭП I и ДЭП III соответственно в 5,9 раза (95% ДИ: 4,2-8,3;  $p < 0,001$ ) и 7,6 раза (95% ДИ: 4,2-8,3;  $p < 0,001$ ), у ЛПА 1987 г. – в 5,4 раза (95% ДИ: 3,5-8,2;  $p < 0,001$ ) и 10,2 раза (95% ДИ: 5,6-18,6;  $p < 0,001$ ) и 1988 г. – в 13,7 раза (95% ДИ: 4,5-41,1;  $p < 0,001$ ) и 10,3 раза (95% ДИ: 4,0-26,4;  $p < 0,001$ ). Между ДЭП I и II, и между ДЭП II и III выявлена обратная связь – соответственно  $r = -0,961$  и  $r = -0,349$  ( $p > 0,05$ ).

Частота НЦД у ЛПА 1986 и 1987 гг. статистически значимо превышает показатели АГ ( $p = 0,003$  и  $p = 0,004$ ) и ИБС ( $p < 0,001$ ). У ЛПА 1988 г. близкие к значимым различия ( $p = 0,068$ ) выявлены между частотой НЦД и ИБС.

Причинно-следственные связи выявлены у ЛПА 1986 г. между ДЭП I и НЦД ( $R^2 = 99,4\%$ ), между ДЭП II и НЦД, АГ и ИБС ( $R^2 = 60,0\%$ ); у ЛПА 1987 г. – между ДЭП I и НЦД ( $R^2 = 98,2\%$ ), ДЭП II и НЦД, АГ и ИБС ( $R^2 = 78,9\%$ ), а ДЭП III – с НЦД и ИБС ( $R^2 = 76,5\%$ ). Модели регрессии адекватно описывают связи у ЛПА 1988 г. ДЭП I с НЦД ( $R^2 = 92,3\%$ ), АГ ( $R^2 = 94,6\%$ ) и ИБС ( $R^2 = 78,3\%$ ).

Обращает на себя внимание, что с увеличением возраста ЛПА 1986 и 1987 гг. снижается частота ДЭП II и возрастает частота ДЭП III, у ЛПА 1988 г. наблюдается снижение только ДЭП II. Среди сопутствующих заболеваний отмечено снижение частоты НЦД и рост АГ и ИБС. Противоположную динамику частоты II и III стадий ДЭП можно объяснить переходом ДЭП II в ДЭП III вследствие утяжеления этой патологии с возрастом.

Снижение частоты НЦД и рост АГ возможно связано с переходом НЦД в гипертоническую болезнь в связи с ослаблением реактивности системы кровообращения вследствие нарушения её нейроэндокринной регуляции. У ЛПА 1986 г. выявлена причинно-следственная связь между ДЭП I и НЦД, влиянием

которой обусловлено 99,4% ( $p=0,099$ ) частоты основного заболевания. Нарушение регуляции сердечно-сосудистой системы организма может быть составной частью патогенеза ДЭП, АГ и ИБС. Воздействие ионизирующей радиации может рассматриваться как один из пусковых механизмов соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы, способствующей развитию АГ и ИБС [96]. Выявленное у ЛПА генерализованное повреждение сосудов микроциркуляторного русла вызывает повреждение глиального компонента центральной нервной системы, вегетативного отдела нервной системы и является причиной микроваскулярной формы ИБС [4, 95].

Причинно-следственные связи между ДЭП и заболеваниями НЦД, АГ и ИБС указывают на коморбидность этой патологии. Важно отметить, что коморбидные состояния оказывают влияние на основное заболевание, приводя к его отягощению, развитию осложнений, и существенно затрудняют его диагностику.

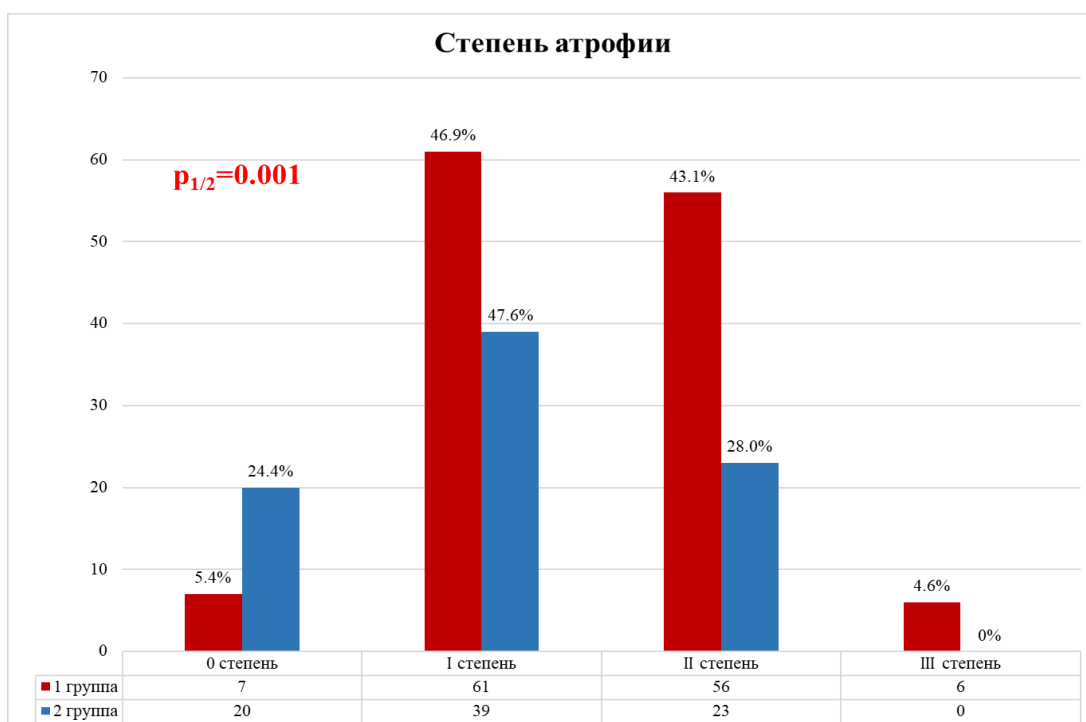
## **ГЛАВА 4. ОЦЕНКА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЛПА НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС И ЛИЦ, НЕ ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ, ПО ДАННЫМ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОГО МРТ-ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **4.1. Степень атрофии и микроангиопатии по данным МРТ-исследования**

Определение характера, локализации и выраженности поражения головного мозга у ЛПА имеет большое значение при составлении плана лечения, установлении стадии ДЭП, помогает в решении многих экспертных медико-социальных вопросов [2]. В настоящее время достигнут определенный прогресс в диагностике структурных изменений вещества головного мозга. Это обусловлено широким внедрением в клиническую практику новейших методов и методик нейровизуализации. В нашей работе метод МРТ позволил достоверно оценить степень вовлечения структур головного мозга в дегенеративный процесс. Полученные с помощью МР-нейровизуализации результаты подтвердили возможность мониторинга прогрессирования ДЭП и развития нейрокогнитивного дефицита у ЛПА, позволяющее корректировать лечение и реабилитационные мероприятия.

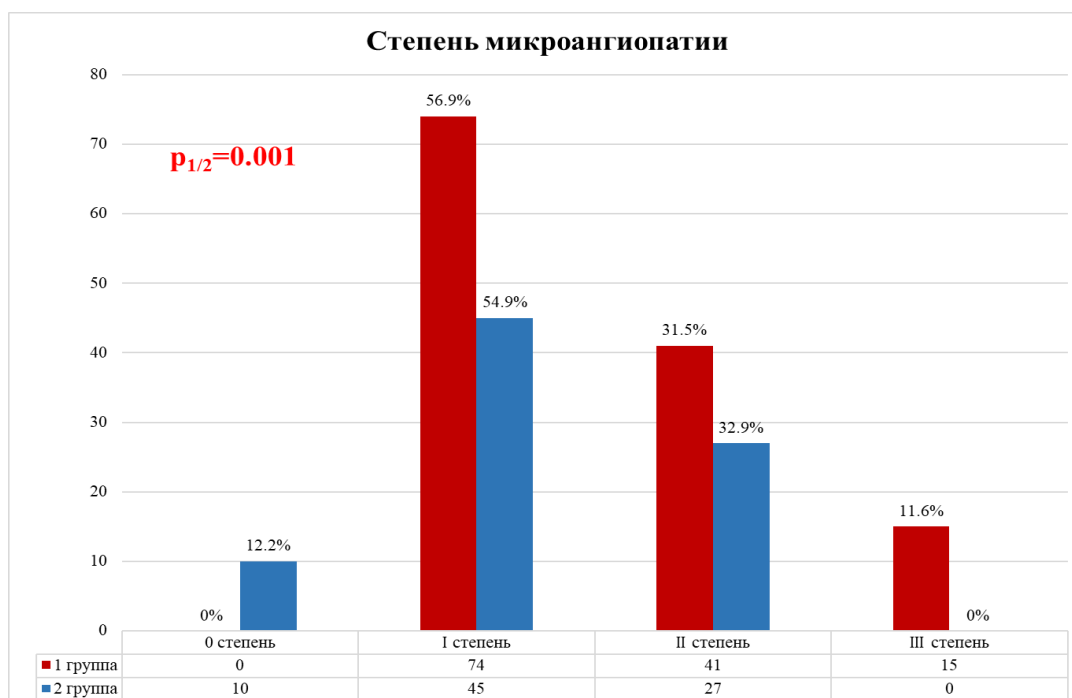
По данным МРТ-исследования нами было установлено, что признаки атрофии головного мозга встречались у 94,6% ЛПА и у 75,6% пациентов из группы сравнения (рис.16), микроангиопатии – соответственно у 100,0 и 87,8% (рис.17). Однако, стоит отметить, что статистически значимо преобладала I и II степень атрофии ( $p=0.001$ ) среди ЛПА, по сравнению с пациентами, не подвергшимися радиационному воздействию.

Также следует отметить тот факт, что частота обследованных больных без атрофии в группе сравнения выше, чем в основной группе в 4,52 (0,96-13,18;  $p = 0,001$ ) раза, а атрофия III степени встречалась только у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС.



**Рисунок 16.** Частота встречаемости атрофии головного мозга в зависимости от степени поражения в исследуемых группах.

Частота микроангиопатии I и II степени статистически значимо преобладала ( $p=0.001$ ) среди ЛПА, по отношению к группе сравнения (рис.17). Кроме того, 0 степень атрофии встречалась только среди пациентов 2 группы (12.2%) (рис.16).



**Рисунок 17.** Частота встречаемости микроангиопатии в зависимости от степени поражения в исследуемых группах. (Пациенты с III степенью атрофии и микроангиопатии выявлены только среди ЛПА).

Наши данные подтверждают результаты предшествующих исследований, где также изучались последствия радиационного воздействия для здоровья ЛПА на Чернобыльской АЭС и было отмечено раннее нарушение церебральной гемодинамики с последующим развитием хронической ишемии мозга [36, 60, 70]. Изменения в коре, подкорке и стволе мозга были выявлены у ЛПА на ЧАЭС уже через 7-8 лет после участия в аварийно-восстановительных работах [215]. Такие изменения не соответствовали календарному возрасту ЛПА [49]. Тем самым, одним из важных составляющих морфологической картины при ДЭП является атрофия, которая может отражать наличие микроинфарктов, Валлеровской дегенерации нейронов или непосредственно быть связана с гипоперфузией коры.

Согласно предшествующим исследованиям [33] уже на I стадии ДЭП обнаруживается незначительно выраженное неравномерное расширение ликворных конвексительных пространств, которое прогрессирует по мере развития заболевания. ДЭП у ЛПА отличается более прогрессивным течением, что ведет к выраженному увеличению размеров желудочков мозга, расширению базальных цистерн, нарастанию атрофических изменений коры. По мнению исследователей [33], гидроцефалия играет заметную роль в патогенезе нервных и психических расстройств при ДЭП.

Особенности клинических проявлений ДЭП определяются типом атрофических изменений, протекающих в головном мозге. Как правило, расширение желудочковой системы при ДЭП более выражено, чем расширение корковых борозд, и может отражать не только убыль мозгового вещества в глубинных отделах мозга, но и снижение резистентности перивентрикулярных тканей к ликвородинамическим воздействиям. При атрофических процессах в глубинных отделах мозга в наибольшей степени страдает функция лобных долей и их связей с подкорковыми и стволовыми отделами. Это предопределяет доминирующую роль когнитивных расстройств лобного типа и сложных нарушений двигательного контроля в клинической картине ДЭП [116]. Данное положение подтверждается нашими результатами МРТ-исследования, где

степень морфологических изменений головного мозга в группе ЛПА на ЧАЭС по отношению к группе сравнения была более выражена.

Таким образом, по данным мультимодальной структурной МР-нейровизуализации при хронической ишемии головного мозга у ЛПА отмечаются более выраженные структурные изменения, где встречается атрофия и микроангиопатия как I и II степени, так и III степени по сравнению с пациентами, не подвергшимися радиационному воздействию, что подтверждает более агрессивное течение заболевания у ЛПА на Чернобыльской АЭС.

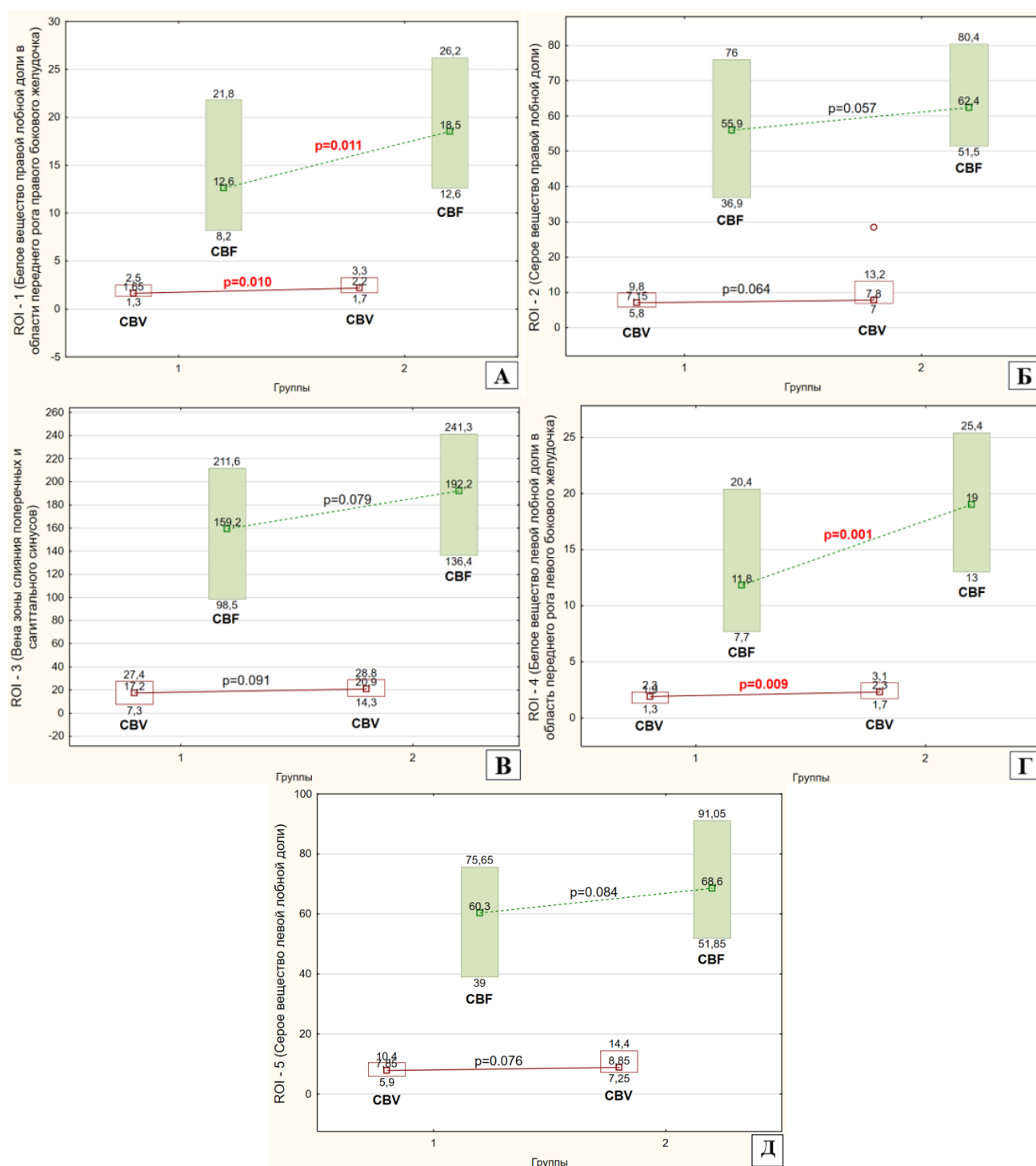
#### **4.2. Оценка состояния церебральной гемодинамики на микроциркуляторном уровне методом МРТ-перфузии**

Несмотря на эффективность обычной структурной МРТ в оценке выраженности изменений головного мозга, в ряде случаев её возможности бывают ограничены, часть исследований показывает несоответствие клинической картины и степени выраженности патологических изменений на МР-изображениях [18]. Перспективным направлением представляется использование современных методик перфузии, имеющих реализацию в рамках различных диагностических модальностей – КТ, МРТ и ОФЭКТ [79, 309].

В ходе нашей работы мы изучали CBV (мл/100 г) и CBF (мл/100 г) по данным МРТ T2\*-перфузии в ROI-1, ROI-2, ROI-3, ROI-4 и ROI-5 во всех исследуемых группах, что позволило с высокой точностью определить отличительные особенности характерные для ЛПА (рис. 18).

При анализе полученных результатов МРТ T2\*-перфузии было зарегистрировано следующее: в ROI-1 (белое вещество правой лобной доли в области переднего рога правого бокового желудочка) было установлено статистически значимое уменьшение CBV (1.65 [1.3;2.5],  $p=0.010$ ) и CBF (12.6 [8.2;21.8],  $p=0.011$ ) у пациентов основной группы (рис.18А) по отношению к группе сравнения (CBV 2.2 [1.7;3.3], CBF 18.5 [12.6;26.2]); в ROI-2 (серое вещество правой лобной доли) не было выявлено статистически значимого

различия между группами (CBV  $p=0.064$ , CBF  $p=0.057$ ), но показатели приближались к значимому уровню (рис.18Б).



**Рисунок 18.** Церебральный объем крови (CBV) (мл/100 г) и церебральный кровоток мозговой ткани (CBF) (мл/100 г в минуту) в ROI-1, ROI-2, ROI-3, ROI-4 и ROI-5 в соответствии с анатомическими ориентирами головного мозга на уровне передних рогов боковых желудочков в основной группе и группе сравнения. Примечание: данные результаты представлены в виде Me [Q25%;Q75%]. 1 группа – основная группа; 2 группа – группа сравнения.

Так, показатели перфузии в основной группе (CBV (7.15 [5.8;9.8], CBF (55.9 [36.9;76.0]) имели более низкие значения по сравнению с показателями перфузии группы сравнения (CBV 7.8 [7.0;13.2], CBF 62.4 [51.5;80.4]); в ROI-3 (вена, зона слияния поперечных и сагиттального синусов) также не было зафиксировано статистически значимого различия между группами (CBV,  $p=0.091$ , CBF,  $p=0.079$ ). Однако при рассмотрении данных было установлено, что CBV (17.2 [7.3;27.4] и CBF (159.2 [98.5;211.6]) в основной группе отличались более низкими значениями по сравнению с показателями контрольной группы (CBV 20.9 [14.3;28.8], CBF 192.2 [136.4;241.3]) (рис. 18В).

При оценке результатов МРТ-перфузии в ROI-4 (белое вещество левой лобной доли в области переднего рога бокового желудочка) было выявлено статистически значимое уменьшение скорости и объема мозгового кровотока в основной группе (рис.18Г) CBV (1.9 [1.3;2.3],  $p=0.009$ ) и CBF (11.8 [7.7;20.4],  $p=0.001$ ) по отношению к группе сравнения (CBV 2.3 [1.7;3.1], CBF 19.0 [13.0;25.4]).

При этом в ROI-5 (серое вещество левой лобной доли) статистически значимого различия между группами (CBV  $p=0.076$ , CBF  $p=0.084$ ) не было зафиксировано (рис.18Д), но CBV (7.85 [5.9;10.4]) и CBF (60.3 [39.0;75.65]) в основной группе имели более низкие значения, чем в группе сравнения - CBV 8.85 [7.25;14.4], CBF 68.6 [51.85;91.05]).

Несмотря на огромное количество опубликованных работ по исследованию МРТ-перфузии у онкологических больных, до сих пор остается неизученным вопрос использования этого метода при диагностике нейроваскулярных изменений у больных с ДЭП [37, 80, 83]. Практически отсутствуют работы по изучению этой методики у людей с отягощенным анамнезом, в частности, у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, а также не проведен сравнительный анализ этой категории лиц с общей популяцией. Поэтому значимость проведенного нами исследования в том, что было показано статистически значимое снижение церебрального объема (CBV) крови и церебрального кровотока (CBF) у ЛПА на ЧАЭС по сравнению с пациентами общей популяции.



Тем самым, МРТ T2\*- перфузия головного мозга имеет большое научно-практическое значение, позволяя разграничивать различные патологические изменения за счет оценки показателей мозгового кровотока на микрососудистом уровне.

#### **4.3. Корреляционный анализ между церебральным объемом крови и церебральным кровотоком в соответствии с анатомическими ориентирами головного мозга по данным МРТ-перфузии и результатами нейропсихологического тестирования**

Идентификация основных клинических признаков ДЭП и соотношение их с функциональными биомаркерами в значительной степени зависит от метода нейровизуализации. Поэтому в комплексное обследование больных, страдающих ДЭП, необходимо включать магнитно-резонансную томографию (МРТ), которая считается «золотым стандартом» диагностики заболевания [270, 283], однако ни один из выявленных МР-признаков не считается патогномоничным и, следовательно, должен интерпретироваться в свете клинических данных [270].

В нашей работе был произведен расчет корреляционной зависимости между CBV/CBF в ROI-1, ROI-2, ROI-3, ROI-4 и ROI-5 в соотношении с анатомическими ориентирами головного мозга по данным МРТ T2\*-перфузии и результатами нейропсихологического тестирования у ЛПА и пациентов, с диагностированной цереброваскулярной болезнью, не подвергавшихся радиационному воздействию.

При проведении корреляционного анализа были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи показателя CBV в ROI-1 (белое вещество правой лобной доли) с MMSE ( $\rho=0.473$ ;  $p=0.050$ ), MoCA ( $\rho=0.536$ ;  $p=0.012$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.512$ ;  $p=0.003$ ), HADS «депрессия» ( $\rho=0.398$ ;  $p=0.046$ ). Все выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.17).

Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между показателем CBV в ROI-4 (белое вещество левой лобной доли) и MMSE ( $\rho=0.461$ ;

$p=0.013$ ), MoCA ( $\rho=0.537$ ;  $p=0.009$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.423$ ;  $p=0.041$ ), HADS «депрессия» ( $\rho=0.651$ ;  $p=0.004$ ). Все выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.17).

**Таблица 17.** Результаты корреляционного анализа между данными проведенных нейрокогнитивных тестов и церебральным объемом крови (CBV) у ЛПА.

| CBV (церебральный объем крови)\Тест  | Мини тест умственного развития (MMSE) | Монреальская когнитивная оценка (MoCA) | Госпитальная шкала (HADS) тревоги | Госпитальная шкала (HADS) депрессии |
|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------------------|
| <b>ROI-1 (белое вещество правой лобной доли в области переднего рога правого бокового желудочка), мл/100 г</b> | $\rho=0.473$ ;<br>$p=0.050^*$         | $\rho=0.536$ ;<br>$p=0.012^*$          | $\rho=0.512$ ;<br>$p=0.003^*$     | $\rho=0.398$ ;<br>$p=0.046^*$       |
| ROI-2 (серое вещество правой лобной доли), мл/100 г  | $\rho=0.107$ ;<br>$p=0.122$           | $\rho=0.144$ ;<br>$p=0.246$            | $\rho=0.233$ ;<br>$p=0.115$       | $\rho=0.303$ ;<br>$p=0.542$         |
| ROI-3 (вена зоны слияния поперечных и сагиттального синусов), мл/100 г   | $\rho=0.344$ ;<br>$p=0.672$           | $\rho=0.127$ ;<br>$p=0.872$            | $\rho=0.249$ ;<br>$p=0.215$       | $\rho=0.103$ ;<br>$p=0.613$         |
| <b>ROI-4 (белое вещество левой лобной доли в области переднего рога левого бокового желудочка), мл/100 г</b>   | $\rho=0.461$ ;<br>$p=0.013^*$         | $\rho=0.537$ ;<br>$p=0.009^*$          | $\rho=0.423$ ;<br>$p=0.041^*$     | $\rho=0.651$ ;<br>$p=0.004^*$       |
| ROI-5 (серое вещество левой лобной доли), мл/100 г   | $\rho=0.118$ ;<br>$p=0.918$           | $\rho=0.225$ ;<br>$p=0.316$            | $\rho=0.112$ ;<br>$p=0.618$       | $\rho=0.307$ ;<br>$p=0.514$         |

*Примечание:* \* - астериском обозначены статистически значимые значения корреляции.

При рассмотрении полученных результатов были зарегистрированы статистически значимые прямые корреляционные связи показателя CBF в ROI-1 (белое вещество правой лобной доли в области переднего рога правого бокового желудочка) с MMSE ( $\rho=0.527$   $p=0.026$ ), MoCA ( $\rho=0.672$ ;  $p=0.015$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.533$ ;  $p=0.023$ ), HADS «депрессия» ( $\rho=0.325$ ;  $p=0.004$ ). Все выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.18).

Обнаружена статистически значимая прямая корреляционная связь между показателем CBF в ROI-4 (белое вещество левой лобной доли в области переднего рога левого бокового желудочка) и MMSE ( $\rho=0.492$ ;  $p=0.032$ ), MoCA ( $\rho=0.672$ ;

$p=0.017$ ), HADS «тревога» ( $p=0.562$ ;  $p=0.003$ ), HADS «депрессия» ( $p=0.473$ ;  $p=0.029$ ). Все выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.18).

**Таблица 18.** Результаты корреляционного анализа между данными проведенных нейрокогнитивных тестов и церебральным кровотоком (CBF) у ЛПА.

| CBF (церебральный кровоток) / Тест  | Мини тест умственного развития (MMSE)                      | Монреальская когнитивная оценка (MoCA)                     | Госпитальная шкала (HADS) тревоги                          | Госпитальная шкала (HADS) депрессии                        |
|---|--|--|--|--|
| <b>ROI-1 (белое вещество правой лобной доли в области переднего рога правого бокового желудочка), мл/100г/мин</b> | <b><math>\rho=0.527</math><br/><math>p=0.026^*</math></b>  | <b><math>\rho=0.672</math>;<br/><math>p=0.015^*</math></b> | <b><math>\rho=0.533</math>;<br/><math>p=0.023^*</math></b> | <b><math>\rho=0.325</math>;<br/><math>p=0.004^*</math></b> |
| ROI-2 (серое вещество правой лобной доли), мл/100г/мин  | $\rho=0.185$ ;<br>$p=0.907$                                | $\rho=0.231$ ;<br>$p=0.557$                                | $\rho=0.163$ ;<br>$p=0.683$                                | $\rho=0.173$ ;<br>$p=0.436$                                |
| ROI-3 (вена зоны слияния поперечных и сагиттального синусов), мл/100г/мин   | $\rho=0.288$ ;<br>$p=0.739$                                | $\rho=0.134$ ;<br>$p=0.537$                                | $\rho=0.214$ ;<br>$p=0.137$                                | $\rho=0.146$ ;<br>$p=0.239$                                |
| <b>ROI-4 (белое вещество левой лобной доли в области переднего рога левого бокового желудочка), мл/100г/мин</b>   | <b><math>\rho=0.492</math>;<br/><math>p=0.032^*</math></b> | <b><math>\rho=0.672</math>;<br/><math>p=0.017^*</math></b> | <b><math>\rho=0.562</math>;<br/><math>p=0.003^*</math></b> | <b><math>\rho=0.473</math>;<br/><math>p=0.029^*</math></b> |
| ROI-5 (серое вещество левой лобной доли), мл/100г/мин   | $\rho=0.234$ ;<br>$p=0.863$                                | $\rho=0.274$ ;<br>$p=0.442$                                | $\rho=0.261$ ;<br>$p=0.727$                                | $\rho=0.109$ ;<br>$p=0.377$                                |

*Примечание:* \* - астериском обозначены статистически значимые значения корреляции.

Также была произведена оценка результатов корреляционного анализа между данными проведенных нейрокогнитивных тестов и CBV/CBF у пациентов, не подвергшихся радиационному воздействию.

Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи показателя CBV в ROI-1 (белое вещество правой лобной доли в области переднего рога правого бокового желудочка) с MMSE ( $\rho=0.534$ ;  $p=0.042$ ), MoCA ( $\rho=0.432$ ;  $p=0.023$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.593$ ;  $p=0.014$ ), HAD «депрессия» ( $\rho=0.638$ ;  $p=0.006$ ). Все выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.19).

**Таблица 19.** Результаты корреляционного анализа между данными проведенных нейрокогнитивных тестов и церебральным объемом крови (CBV) у пациентов, не подвергшихся радиационному воздействию.

| CBV (церебральный объем крови) / Тест  | Мини тест умственного развития (MMSE)                      | Монреальская когнитивная оценка (MoCA)                     | Госпитальная шкала (HADS) тревоги                          | Госпитальная шкала (HADS) депрессии                        |
|--|--|--|--|--|
| <b>ROI-1 (белое вещество правой лобной доли в области переднего рога правого бокового желудочка), мл/100 г</b> | <b><math>\rho=0.534</math>;<br/><math>p=0.042^*</math></b> | <b><math>\rho=0.432</math>;<br/><math>p=0.023^*</math></b> | <b><math>\rho=0.593</math>;<br/><math>p=0.014^*</math></b> | <b><math>\rho=0.638</math>;<br/><math>p=0.006^*</math></b> |
| ROI-2 (серое вещество правой лобной доли), мл/100 г  | $\rho=-0.102$ ;<br>$p=0.812$                               | $\rho=0.215$ ;<br>$p=0.642$                                | $\rho=0.132$ ;<br>$p=0.513$                                | $\rho=-0.254$ ;<br>$p=0.425$                               |
| ROI-3 (вена зоны слияния поперечных и сагиттального синусов), мл/100 г   | $\rho=0.231$ ;<br>$p=0.786$                                | $\rho=-0.271$ ;<br>$p=0.728$                               | $\rho=-0.142$ ;<br>$p=0.561$                               | $\rho=0.231$ ;<br>$p=0.731$                                |
| <b>ROI-4 (белое вещество левой лобной доли в области переднего рога левого бокового желудочка), мл/100 г</b>   | <b><math>\rho=0.614</math>;<br/><math>p=0.038^*</math></b> | <b><math>\rho=0.471</math>;<br/><math>p=0.019^*</math></b> | <b><math>\rho=0.634</math>;<br/><math>p=0.028^*</math></b> | <b><math>\rho=0.541</math>;<br/><math>p=0.034^*</math></b> |
| ROI-5 (серое вещество левой лобной доли), мл/100 г   | $\rho=-0.281$ ;<br>$p=0.891$                               | $\rho=-0.152$ ;<br>$p=0.631$                               | $\rho=0.212$ ;<br>$p=0.916$                                | $\rho=0.227$ ;<br>$p=0.461$                                |

Примечание: \* - астериском обозначены статистически значимые значения корреляции.

Установлена статистически значимая прямая корреляционная связь между показателем CBV в ROI-4 (белое вещество левой лобной доли в области переднего рога левого бокового желудочка) и MMSE ( $\rho=0.614$ ;  $p=0.038$ ), MoCA ( $\rho=0.471$ ;  $p=0.019$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.634$ ;  $p=0.028$ ), HADS «депрессия» ( $\rho=0.541$ ;  $p=0.034$ ). Все выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.19).

При изучении корреляционных зависимостей между показателем CBF и данными нейропсихологического тестирования были зафиксированы статистически значимые прямые корреляционные связи показателя CBF в ROI-1 (белое вещество правой лобной доли в области переднего рога правого бокового желудочка) с MMSE ( $\rho=0.462$ ;  $p=0.032$ ), MoCA ( $\rho=0.561$ ;  $p=0.018$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.653$ ;  $p=0.046$ ), HADS «депрессия» ( $\rho=0.592$ ;  $p=0.024$ ). Все

выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.20).

**Таблица 20.** Результаты корреляционного анализа между данными проведенных нейкогнитивных тестов и церебральным кровотоком (CBF) у пациентов, не подвергшихся радиационному воздействию.

| CBF (церебральный кровоток) / Тест  | Мини тест умственного развития (MMSE)                      | Монреальская когнитивная оценка (MoCA)                     | Госпитальная шкала (HADS) тревоги                          | Госпитальная шкала (HADS) депрессии                        |
|---|--|--|--|--|
| <b>ROI-1 (белое вещество правой лобной доли в области переднего рога правого бокового желудочка), мл/100г/мин</b> | <b><math>\rho=0.462</math>;<br/><math>p=0.032^*</math></b> | <b><math>\rho=0.561</math>;<br/><math>p=0.018^*</math></b> | <b><math>\rho=0.653</math>;<br/><math>p=0.046^*</math></b> | <b><math>\rho=0.592</math>;<br/><math>p=0.024^*</math></b> |
| ROI-2 (серое вещество правой лобной доли), мл/100г/мин  | $\rho=-0.258$ ;<br>$p=0.792$                               | $\rho=0.113$ ;<br>$p=0.754$                                | $\rho=0.236$ ;<br>$p=0.863$                                | $\rho=-0.217$ ;<br>$p=0.643$                               |
| ROI-3 (вена зоны слияния поперечных и сагиттального синусов), мл/100г/мин   | $\rho=0.181$ ;<br>$p=0.397$                                | $\rho=-0.243$ ;<br>$p=0.735$                               | $\rho=-0.142$ ;<br>$p=0.371$                               | $\rho=0.264$ ;<br>$p=0.932$                                |
| ROI-4 (белое вещество левой лобной доли в области переднего рога левого бокового желудочка), мл/100г/мин          | $\rho=-0.249$ ;<br>$p=0.324$                               | $\rho=-0.276$ ;<br>$p=0.713$                               | $\rho=0.265$ ;<br>$p=0.356$                                | $\rho=0.273$ ;<br>$p=0.924$                                |
| ROI-5 (серое вещество левой лобной доли), мл/100г/мин   | $\rho=0.143$ ;<br>$p=0.638$                                | $\rho=0.143$ ;<br>$p=0.842$                                | $\rho=-0.162$ ;<br>$p=0.273$                               | $\rho=0.219$ ;<br>$p=0.737$                                |

*Примечание:* \* - астериском обозначены статистически значимые значения корреляции.

Результаты корреляционного анализа показателей перфузии головного мозга в соотношении с данными нейропсихологического тестирования наглядно показывают, что CBF и CBV являются достоверными маркерами нейрососудистого дефицита и, как следствие, нейрональной активности. Психопатологическая симптоматика является прямым следствием гипоперфузии, нейрососудистой недостаточности тканей головного мозга, в большей степени субкортикальных структур, ответственных за корково-подкорковые связи и нарушение функций диэнцефальных, диэнцефально-лимбических, диэнцефально-лобных и диэнцефально-стволовых структур головного мозга. Применение МРТ T2\*-перфузии с целью оценки нейроваскулярной недостаточности способно выявить ранние признаки развивающейся деменции.

#### 4.4. Корреляционный анализ между показателями атрофии/ микроангиопатии и церебральным объемом крови (CBV)/ церебральным кровотоком (CBF)

По результатам корреляционного анализа показателей CBV и CBF по данным МРТ-перфузии в соотношении с наличием или отсутствием атрофии и микроангиопатии, статистической корреляционной зависимости выявлено не было (табл.21), но показатели были приближены к значимым.

**Таблица 21.** Результаты корреляционного анализа между показателями атрофии/микроангиопатии по данным МРТ и CBV/CBF по данным МР-перфузии у ЛПА.

| Кровоток / Тест   | CBV (церебральный объем крови) |                           | CBF (церебральный кровоток)  |                           |
|---|--------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
|   | атрофия                        | микроангиопатия           | атрофия                      | микроангиопатия           |
| ROI-1 (белое вещество правой лобной доли в области переднего рога правого бокового желудочка), мл/100 г | $\rho=-0.234$ ;<br>$p=0.856$   | $\rho=0.128$ ; $p=0.332$  | $\rho=0.295$ ;<br>$p=0.419$  | $\rho=-0.183$ ; $p=0.680$ |
| ROI-2 (серое вещество правой лобной доли), мл/100 г   | $\rho=0.201$ ;<br>$p=0.912$    | $\rho=0.152$ ; $p=0.472$  | $\rho=-0.231$ ;<br>$p=0.315$ | $\rho=0.125$ ; $p=0.524$  |
| ROI-3 (вена зоны слияния поперечных и сагиттального синусов), мл/100 г                                  | $\rho=-0.132$ ;<br>$p=0.687$   | $\rho=0.176$ ; $p=0.872$  | $\rho=0.241$ ;<br>$p=0.651$  | $\rho=0.123$ ; $p=0.371$  |
| ROI-4 (белое вещество левой лобной доли в области переднего рога левого бокового желудочка), мл/100 г   | $\rho=0.164$ ;<br>$p=0.830$    | $\rho=-0.174$ ; $p=0.910$ | $\rho=0.264$ ;<br>$p=0.824$  | $\rho=-0.145$ ; $p=0.439$ |
| ROI-5 (серое вещество левой лобной доли), мл/100 г  | $\rho=0.182$ ;<br>$p=0.972$    | $\rho=-0.251$ ; $p=0.361$ | $\rho=-0.112$ ;<br>$p=0.691$ | $\rho=0.172$ ; $p=0.651$  |

Существующие сложности диагностики хронических ишемических изменений с помощью МРТ-перфузии заключаются в относительно низком пространственном разрешении перфузионных карт и высокочувствительном инструменте ROI, который реагирует даже на незначительные смещения в

паренхиме мозга, из-за чего наблюдается определённая вариабельность показателей [39, 79, 301].

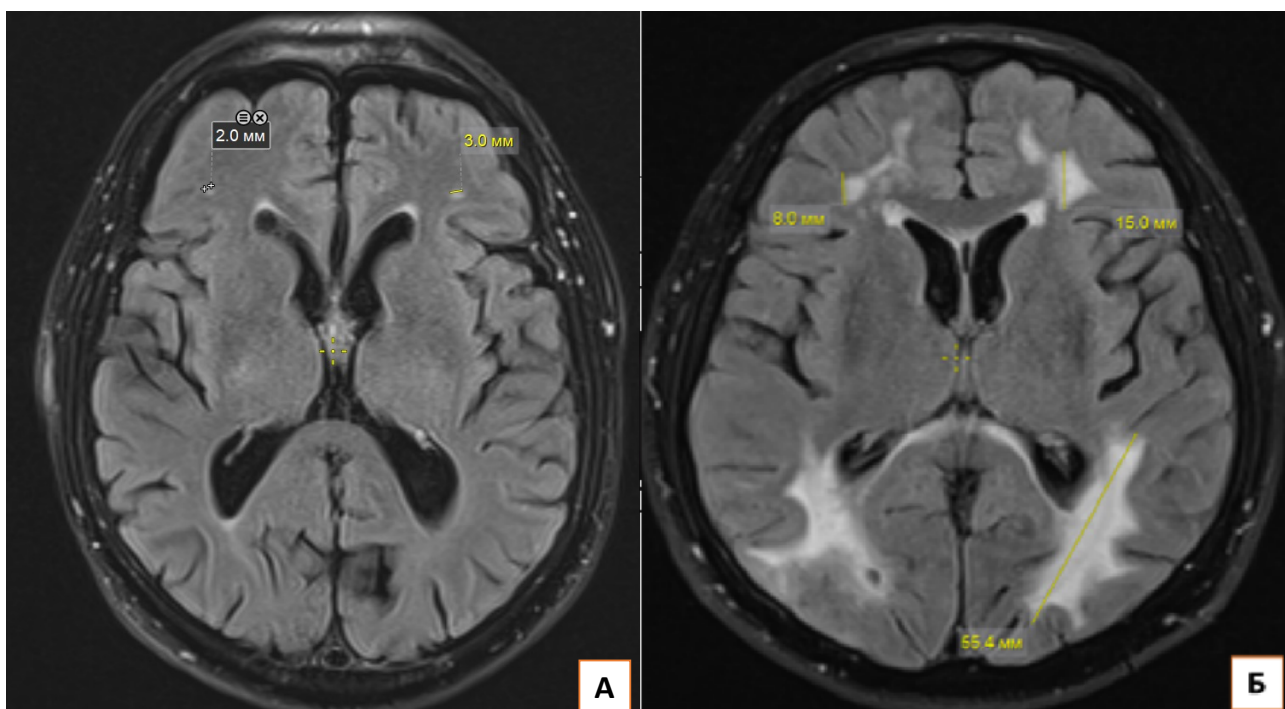
При анализе показателей CBV и CBF по данным МРТ-перфузии с наличием или отсутствием атрофии и микроангиопатии у лиц, не подвергшихся радиационному воздействию, мы также не отметили статистически значимой корреляционной зависимости (табл.22).

**Таблица 22.** Результаты корреляционного анализа между показателями атрофии/микроангиопатии по данным МРТ и CBV/CBF по данным МР-перфузии у лиц, не подвергшихся радиационному воздействию.

| Кровоток/Тест   | CBV (церебральный объем крови) |                           | CBF (церебральный кровоток)  |                           |
|---|--------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
|   | атрофия                        | микроангиопатия           | атрофия                      | микроангиопатия           |
| ROI-1 (белое вещество правой лобной доли в области переднего рога правого бокового желудочка), мл/100 г | $\rho=0.134$ ;<br>$p=0.420$    | $\rho=-0.243$ ; $p=0.329$ | $\rho=0.159$ ;<br>$p=0.413$  | $\rho=-0.186$ $p=0.643$   |
| ROI-2 (серое вещество правой лобной доли), мл/100 г   | $\rho=0.210$ ;<br>$p=0.218$    | $\rho=0.152$ ; $p=0.462$  | $\rho=-0.213$ ;<br>$p=0.351$ | $\rho=0.125$ ; $p=0.524$  |
| ROI-3 (вена зоны слияния поперечных и сагиттального синусов), мл/100 г                                  | $\rho=-0.132$ ;<br>$p=0.867$   | $\rho=0.127$ ; $p=0.827$  | $\rho=0.241$ ;<br>$p=0.615$  | $\rho=0.132$ ; $p=0.317$  |
| ROI-4 (белое вещество левой лобной доли в области переднего рога левого бокового желудочка), мл/100 г   | $\rho=0.164$ ;<br>$p=0.831$    | $\rho=-0.147$ ; $p=0.910$ | $\rho=-0.264$ ;<br>$p=0.823$ | $\rho=0.254$ ; $p=0.542$  |
| ROI-5 (серое вещество левой лобной доли), мл/100 г  | $\rho=-0.128$ ;<br>$p=0.981$   | $\rho=0.251$ ; $p=0.861$  | $\rho=0.112$ ;<br>$p=0.691$  | $\rho=-0.272$ ; $p=0.642$ |

Несмотря на полученные нами результаты, следует отметить, что в основной группе, согласно результатам структурной МРТ, имелись более выраженные признаки атрофии и микроангиопатии. Это подтверждает сложность механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и многофакторность патогенеза развития нейродегенеративных изменений ткани мозга и требует дальнейшего изучения.

В качестве демонстрации приводим пример диагностической визуализации исследуемых групп (рис.19).



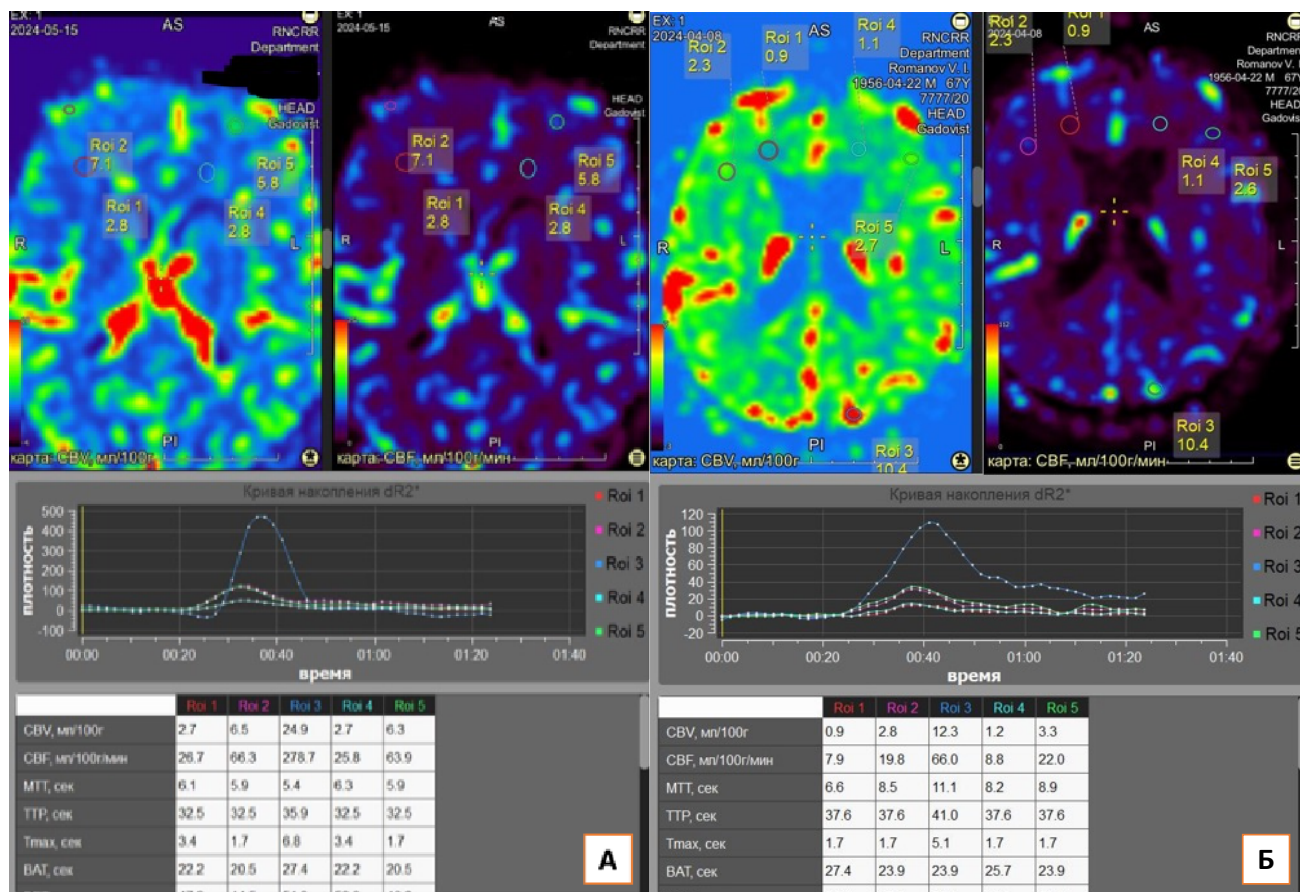
**Рисунок 19.** МРТ головного мозга пациентов из группы сравнения (А) и основной группы (Б), аксиальная проекция в режиме FLAIR. У пациента основной группы определяются выраженные сливающиеся перивентрикулярные глиозные изменения в то время, как у пациента из группы сравнения визуализируются отдельные очаги субкортикального глиоза.

Необходимо отметить, что результаты проведенного корреляционного анализа подтверждают, что сосудисто-нервный комплекс представляет собой сложную функциональную и анатомическую структуру. Главной функцией этого комплекса является связывание нейронной активности и мозгового кровообращения. Все больше данных указывает на то, что дисфункция сосудисто-нервного комплекса, приводя к хронической ишемии, вносит решающий вклад в развитие морфологических изменений головного мозга, включая нейродегенеративные заболевания [185, 210]. Эффективная коммуникация между клетками внутри сосудисто-нервного комплекса обеспечивает точную настройку диаметра сосудов головного мозга в соответствии с активностью нейронов для поддержания церебральной перфузии и удовлетворения метаболических потребностей. Однако при нарушении регуляции мозгового кровообращения



параметры перфузии, которые взаимозависимы, начинают меняться. При снижении парциального перфузионного давления происходит компенсаторное расширение церебральных артериол и снижение сосудистого сопротивления. В последующем при продолжающемся снижении парциального перфузионного давления механизмы ауторегуляции перестают функционировать, расширение церебральных сосудов уже не в состоянии обеспечить адекватную перфузию, приводя к снижению CBV и CBF, что мы наблюдаем у наших пациентов по данным структурной МРТ и МРТ-перфузии, но в более выраженной степени – у ЛПА.

Также приводим пример разницы показателей перфузии у пациентов исследуемых групп (рис.20).



**Рисунок 20.** МРТ головного мозга пациентов из группы сравнения (А) и основной группы (Б), МРТ-T2\*-перфузия. У пациента основной группы определяются сниженные показатели всех параметров перфузии в сравнении с пациентом из группы сравнения.

Контраст-зависимая T2\*-перфузия позволяет достоверно дифференцировать хронические ишемические изменения головного мозга у лиц различных групп наблюдения. Наиболее коррелирующим параметром между органическими и перфузионными изменениями является CBF.

Таким образом, можно утверждать, что метод обладает высокой диагностической информативностью в первичной диагностике ишемических изменений, однако ввиду сложности прецизионного позиционирования ROI, может вызывать сложности при повторной оценке тех же пациентов на фоне лечения. Однако необходимо отметить, что в настоящий момент ведутся методические разработки для решения этой задачи, в том числе, проводится сравнительное исследование с перфузионной сцинтиграфией и ОФЭКТ/КТ головного мозга для определения эффективности указанных методов.

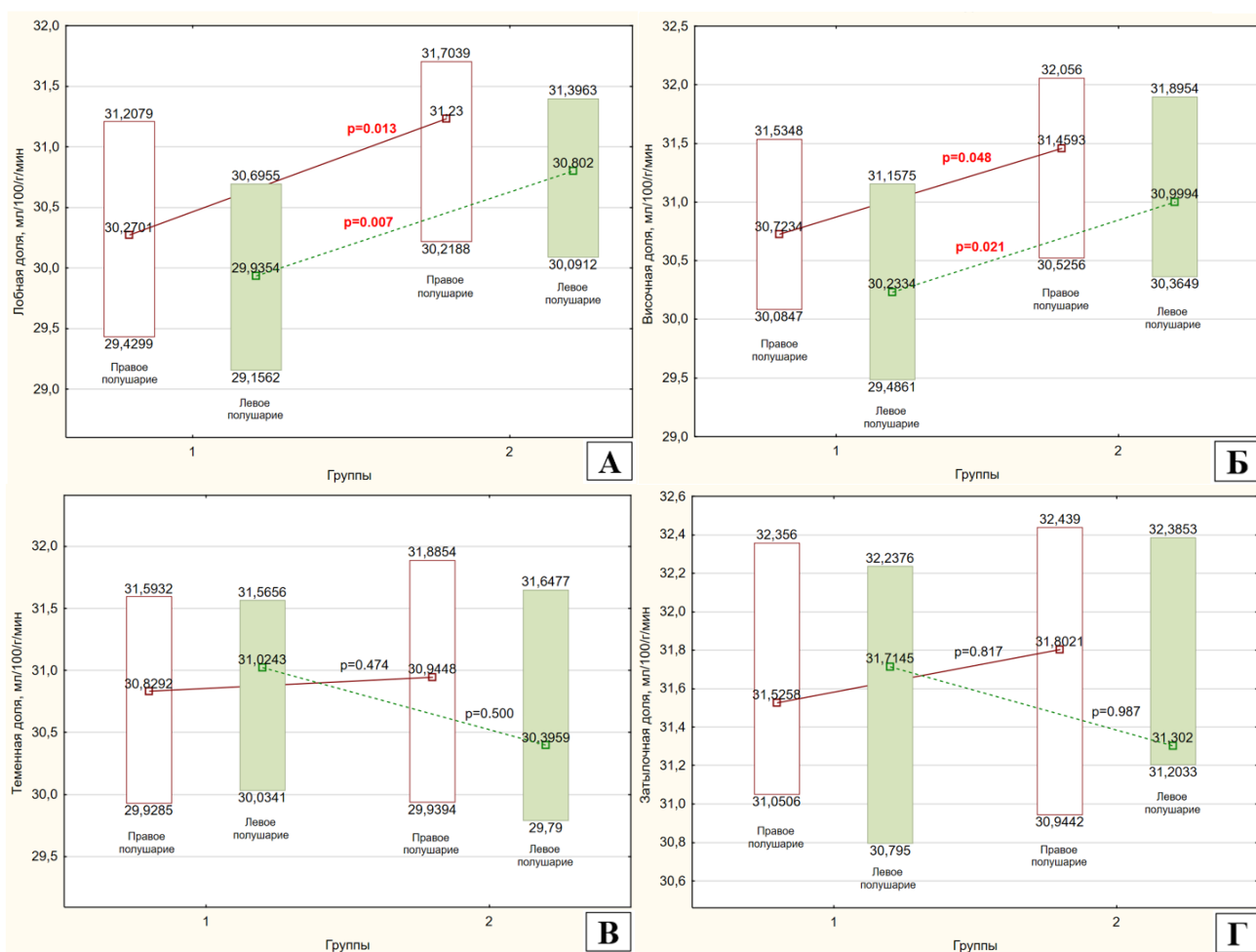
**ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЛПА НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС И ЛИЦ, НЕ ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОФЭКТ И НЕПРЯМОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ АНГИОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ МЕТОДИКИ ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ТЕХНОГЕННОМУ ЛУЧЕВОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ**

**5.1. Оценка регионарного мозгового кровотока и цереброваскулярного резерва**

Высокая точность перфузионных методик позволяет оценить уровень кровотока в различных участках мозга и определить характер нарушений мозгового кровообращения. Количественные данные об объеме поражения и выраженности нарушений перфузии ткани мозга необходимы для обоснования патогенетической терапии и выбора лечебных мероприятий [79]. Для этого используется такой метод молекулярной нейровизуализации, как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), который способен зафиксировать изменения нейро-сосудистого комплекса на ранней доклинической стадии.

При анализе показателей рМК (мл/100 г/мин) в лобных долях между группами сравнения, отмечалось статистически значимое различие в правом полушарии (31.23 [30.23;31.7] во 2 группе, против 30.27 [29.42;31.21] в 1 группе,  $p=0.013$ ) и левом полушарии (30.8 [30.09;31.39] во 2 группе, против 29.93 [29.16;30.69] в 1 группе,  $p=0.007$ , где пациенты основной группы имели более низкие значения рМК, чем в группе сравнения (рис. 21А). Схожая тенденция наблюдалась и при исследовании рМК в височных долях, где между основной и группой сравнения зафиксировано статистически значимое различие в правом полушарии (31.45 [30.52;32.06] во 2 группе, против 30.72 [30.08;31.53] в 1 группе,  $p=0.048$ ) и левом полушарии (30.99 [30.36;31.89] во 2 группе, против 30.23 [29.49;31.16] в 1 группе,  $p=0.021$ ). Пациенты основной группы имели более низкие значения рМК в отличие от группы сравнения (рис.21Б).

При анализе показателей ОФЭКТ теменной и затылочной долей статистически значимых изменений  $pMK$  между исследуемыми группами выявлено не было (рис.21В и Г).



**Рисунок 21.** Регионарный мозговой кровоток ( $pMK$ ) в лобной, височной, теменной и затылочной долях головного мозга в основной группе и группе сравнения.

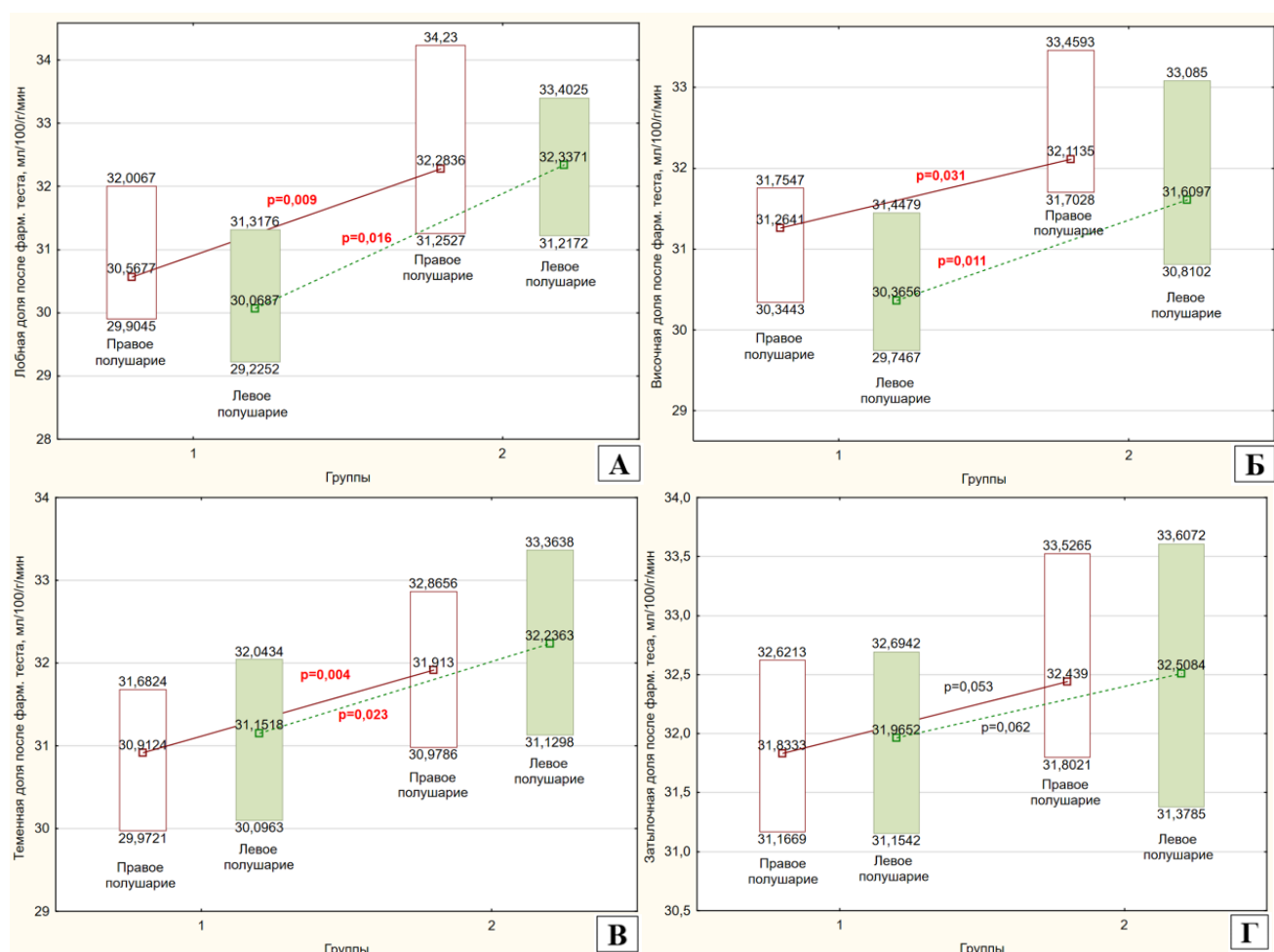
Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q25%;Q75%].

1 группа – основная группа, 2 группа – группа сравнения.

А –  $pMK$  в лобной доле головного мозга; Б –  $pMK$  в височной доле головного мозга; В –  $pMK$  в теменной доле головного мозга; Г –  $pMK$  в затылочной доле головного мозга.

После нагрузочного фармакологического теста с ацетазоламидом, было зарегистрировано статистически значимое различие в лобных долях правого полушария головного мозга (32.28 [31.25;34.23] во 2 группе, против 30.56 [29.90;32.01] в 1 группе,  $p=0.009$ ) и левого полушария головного мозга (32.34 [31.22;33.40] во 2 группе, против 30.07 [29.23;31.32] в 1 группе,  $p=0.016$ ), что

показало больший прирост рМК у пациентов группы сравнения по отношению к основной группе (рис. 22А).



**Рисунок 22.** Регионарный мозговой кровоток (рМК) в лобной, височной, теменной и затылочной долях головного мозга после фармакологического теста с ацетазоламидом в основной группе и группе сравнения.

Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q25%;Q75%].

1 группа – основная группа, 2 группа – группа сравнения.

А – рМК в лобной доле головного мозга; Б – рМК в височной доле головного мозга; В – рМК в теменной доле головного мозга; Г – рМК в затылочной доле головного мозга.

Аналогичная картина отмечалась и при оценке рМК в височной доле: зарегистрировано статистически значимое различие в правом полушарии (32.11 [31.70;33.46] во 2 группе, против 31.26 [30.34;31.75] в 1 группе,  $p=0.031$ ) и левом полушарии (31.61 [30.81;33.09] во 2 группе, против 30.37 [29.75;31.45] в 1 группе,  $p=0.011$ ), где пациенты группы сравнения также имели больший прирост рМК по сравнению с основной группой (рис.22Б).

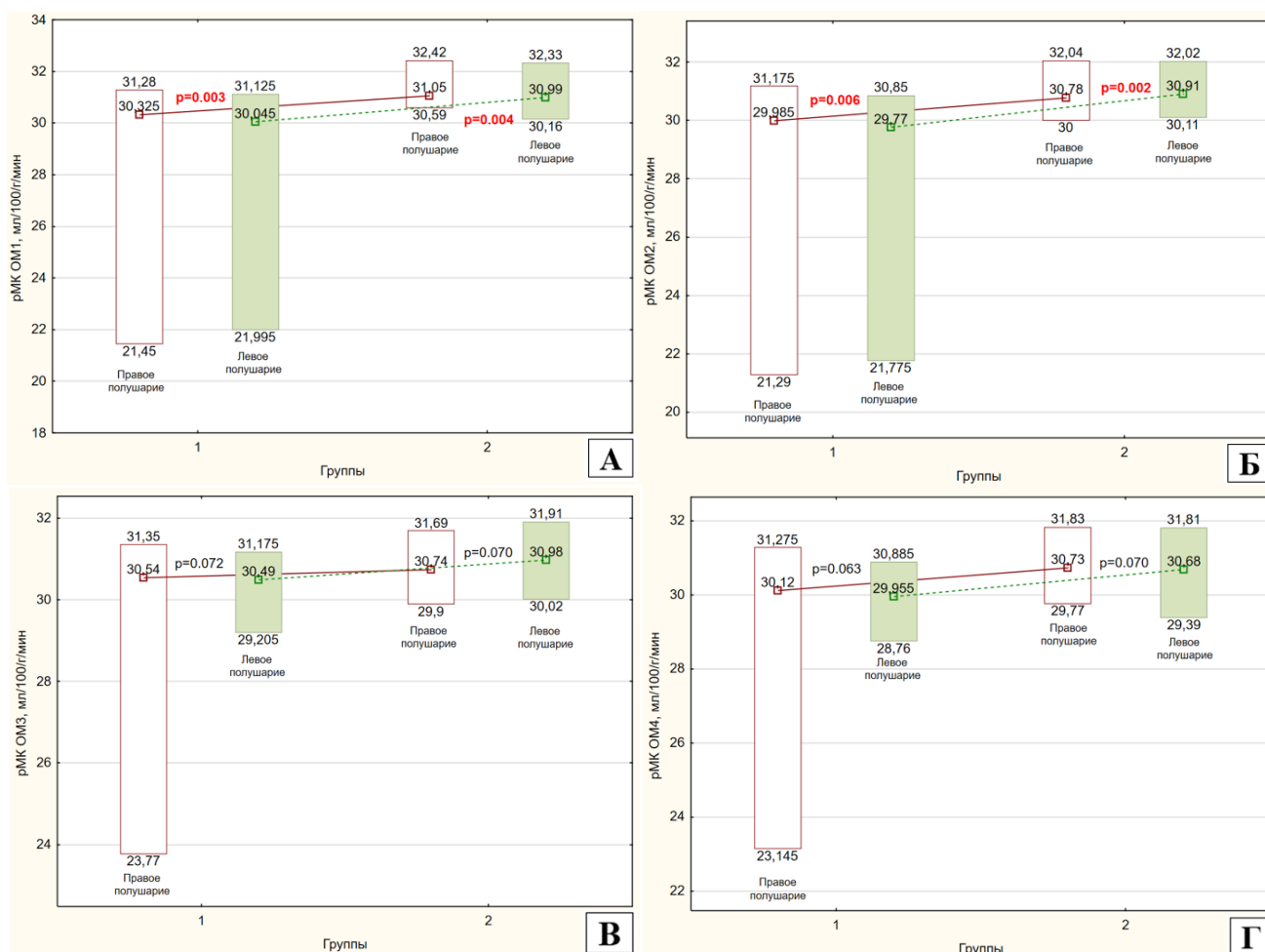
В теменных долях так же зафиксировано статистически значимое различие показателей рМК в правом (31.91 [30.98;32.87] во 2 группе, против 30.91 [29.97;31.68] в 1 группе,  $p=0.004$ ) и левом (32.24 [31.13;33.36] во 2 группе, против 31.15 [30.09;32.04] в 1 группе,  $p=0.023$ ) полушариях. При оценке показателей ОФЭКТ затылочной доли статистически значимых изменений рМК между группами выявлено не было (рис.22В и Г).

Исследование показателей рМК после стресс-теста с ацетозаломидом показало, что у лиц, перенесших техногенное лучевое воздействие, регистрируется более выраженное снижение сосудистой реактивности в ответ на вазодилатирующее воздействие, чем в популяции, что соответствует данным Емелина Ю.А. [19, 20] и Кондакова Ю.К. [33].

Таким образом, рМК у пациентов обеих исследуемых групп характеризуется снижением в лобных и височных долях обоих полушарий, но рМК у ЛПА отличается более выраженным статистически значимым снижением по сравнению с пациентами, не подвергшимися радиационному воздействию. Кроме того, после введения ацетазоламида у пациентов группы сравнения отмечалось увеличение рМК в лобной, височной и теменной долях по сравнению с ЛПА, что подтверждает снижение цереброваскулярного резерва и обуславливает более агрессивное течение заболевания в данной когорте. Полученные данные свидетельствуют о наличии у ЛПА системной эндотелиальной дисфункции и, как следствие, сниженной сосудистой реактивности. Тем самым, рМК является важным диагностическим нейровизуализационным маркером тяжести течения хронической ишемии головного мозга у ЛПА, так как именно этот показатель перфузии может косвенно отражать активность нейронов в каждой области мозга и позволяет выявлять функциональные изменения на более ранней стадии заболевания [259].

В работе был проведен анализ показателей рМК в ОМ1, ОМ2, ОМ3, ОМ4 до стресс-теста с ацетазоламидом, где в ОМ1 между основной и группой сравнения отмечается статистически значимое различие в правом (31.05 [30.59;32.42] во 2 группе, против 30.32 [21.45;31.28] в 1 группе,  $p=0.003$ ) и левом (30.99 [30.16;32.33]

во 2 группе, против 30.04 [21.99;31.12] в 1 группе,  $p=0.004$ ) полушариях, где пациенты группы сравнения имели больший прирост рМК в ОМ1 по сравнению с основной группой (рис. 23А).



**Рисунок 23.** Оценка регионарного мозгового кровотока в ОМ1, ОМ2, ОМ3 и ОМ4 до фармакологического теста с ацетазоламидом в основной группе и группе сравнения.

Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q25%;Q75%].

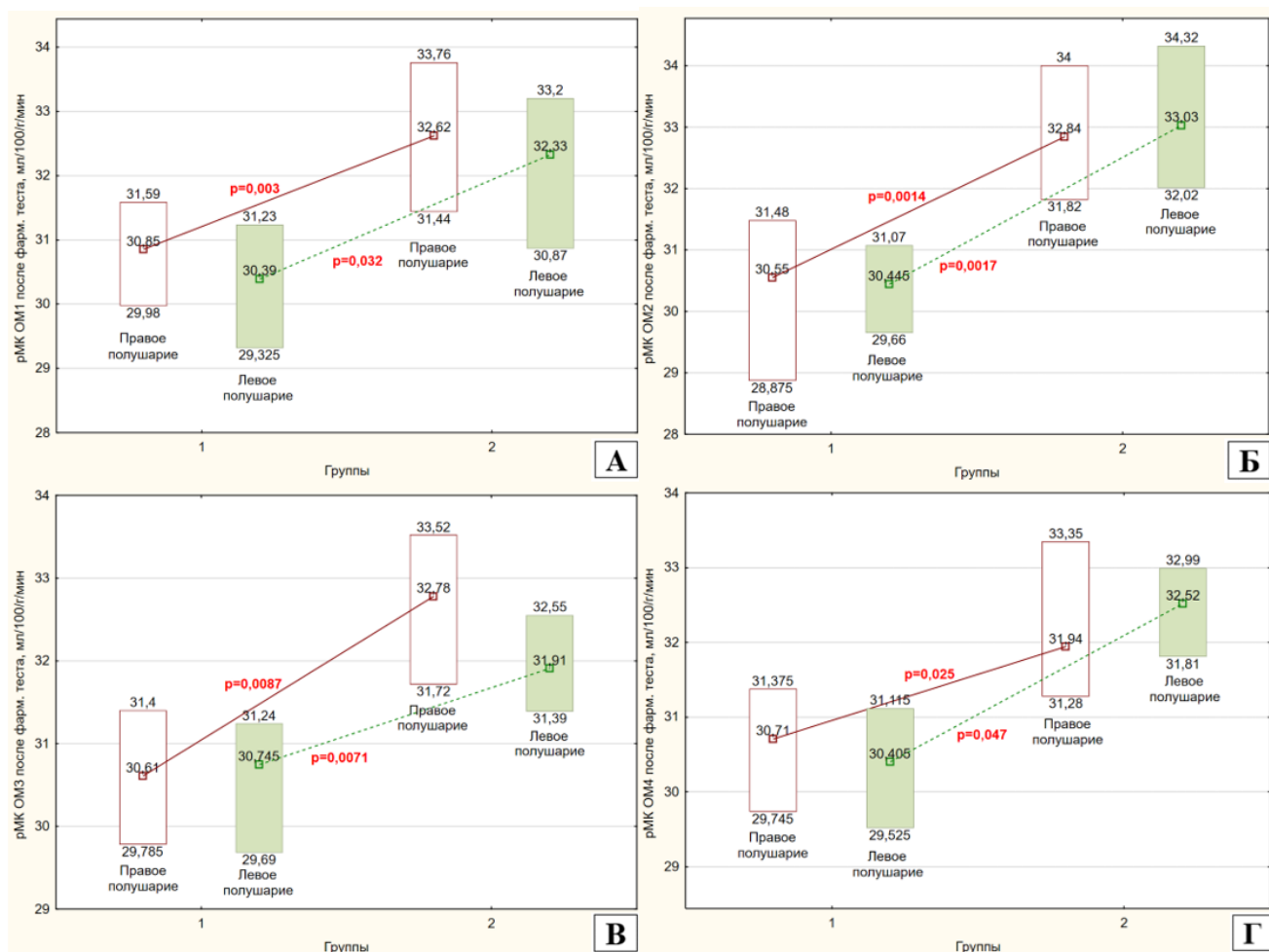
1 группа – основная группа, 2 группа – группа сравнения.

А – ОМ1; Б – ОМ2; В – ОМ3; Г – ОМ4.

Аналогичная картина отмечалась и при сравнении показателей рМК в ОМ2, где между основной и группой сравнения зарегистрировано статистически значимое различие в правом (30.78 [30;32.04] во 2 группе, против 29.98 [21.29;31.17] в 1 группе,  $p=0.006$ ) и левом (30.91 [30.11;32.02] во 2 группе, против 29.77 [21.77;30.85] в 1 группе,  $p=0.002$ ) полушариях, где пациенты группы сравнения также имели больший прирост рМК в ОМ2 по сравнению с основной

группой (рис.23Б). При этом, в ОМ3 и ОМ4 не было выявлено статистически значимых изменений рМК между исследуемыми группами (рис.23В и Г).

Проведена оценка регионарного мозгового кровотока в ОМ1, ОМ2, ОМ3 и ОМ4 после фармакологического теста с ацетазоламидом в основной группе и группе сравнения (рис.24 А, Б, В, Г).



**Рисунок 24.** Оценка регионарного мозгового кровотока в ОМ1, ОМ2, ОМ3 и ОМ4 после фармакологического теста с ацетазоламидом в основной группе и группе сравнения.

Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q25%;Q75%].

1 группа – основная группа, 2 группа – группа сравнения.

А – ОМ1; Б – ОМ2; В – ОМ3; Г – ОМ4.

После введения ацетазоламида по данным ОФЭКТ в ОМ1, ОМ2, ОМ3 и ОМ4 были зарегистрированы статистически значимые различия: ОМ1 - в правом (32.62 [31.44;33.76] во 2 группе, против 30.85 [29.98;31.59] в 1 группе, p=0.003) и левом (32.33 [30.87;33.2] во 2 группе, против 30.39 [29.32;31.23] в 1 группе, p=0.032) полушариях (рис.24А); ОМ2 - в правом (32.84 [31.82;34] во 2 группе,



против 30.55 [28.87;31.48] в 1 группе,  $p=0.0014$ ) и левом (33.03 [32.02;34.32] во 2 группе, против 30.44 [29.66;31.07] в 1 группе,  $p=0.0017$ ) полушариях (рис.24Б); ОМ3 - в правом (32.78 [31.72;33.52] во 2 группе, против 30.61 [29.78;31.4] в 1 группе,  $p=0.0087$ ) и левом (31.91 [31.39;32.55] во 2 группе, против 30.74 [29.69;31.24] в 1 группе,  $p=0.0071$ ) полушариях (рис.24В); ОМ4 - в правом (31.94 [31.28;33.35] во 2 группе, против 30.71 [29.74;31.37] в 1 группе,  $p=0.025$ ) и левом (32.52 [31.81;32.99] во 2 группе, против 30.40 [29.52;31.11] в 1 группе,  $p=0.047$ ) полушариях (рис.24Г).

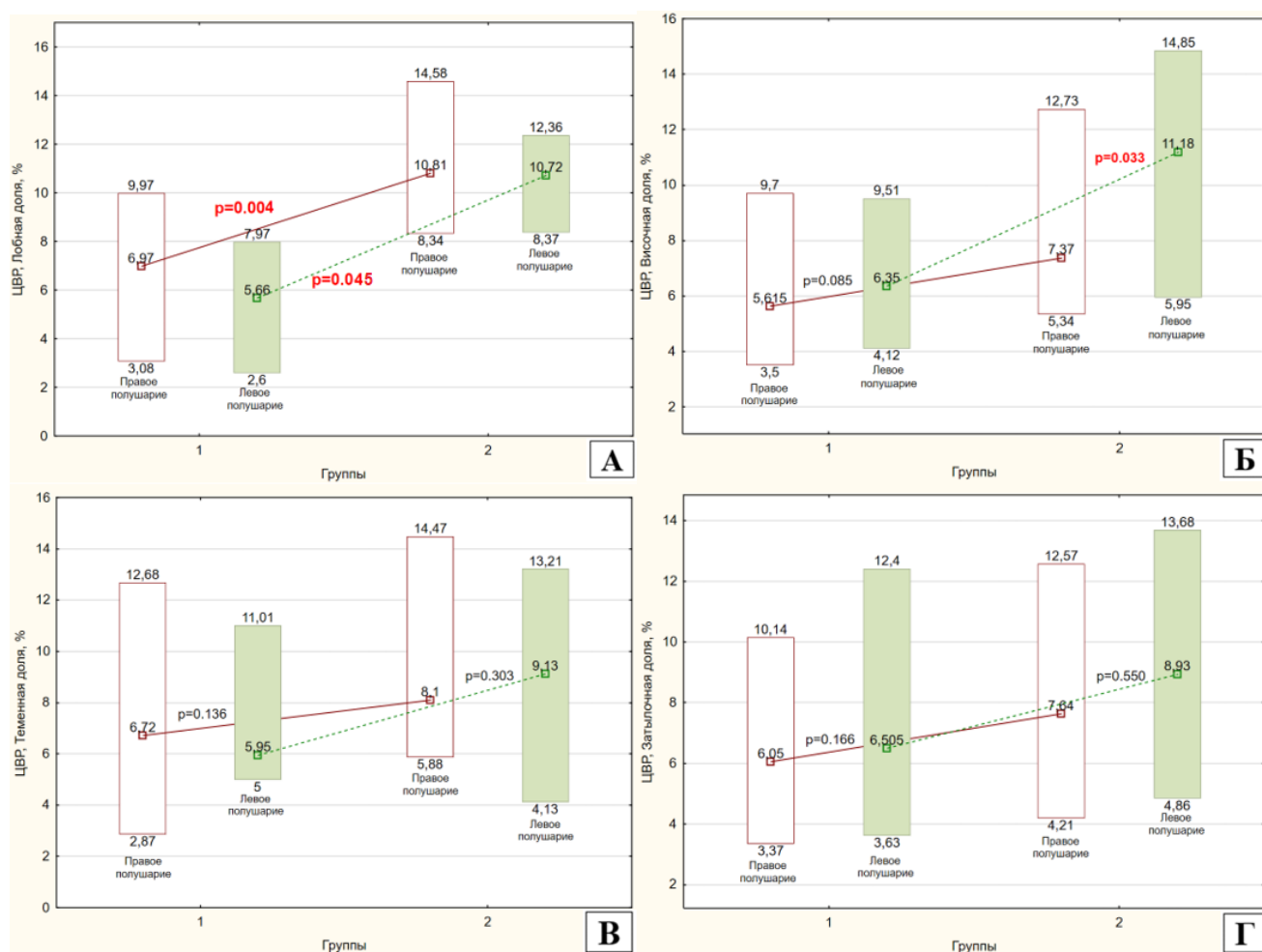
Исследование рМК после фармакологической нагрузки ацетазоламидом выявило более существенный прирост рМК в группе сравнения по отношению к основной группе, что говорит о более значимых нарушениях перфузии и снижении цереброваскулярного резерва у ЛПА, что также подтверждают данные Кондакова А.К. [33].

Цереброваскулярный резерв (ЦВР) или способность церебральных сосудов к вазодилатации, которое определяется как увеличение мозгового кровотока в ответ на сосудорасширяющее воздействие при постоянном перфузионном давлении, является одним из важных нейровизуализационных параметров, представляющих особый интерес.

Тест с ацетазоламидом является наиболее часто используемым для оценки ЦВР, он основан на феномене внутримозгового обкрадывания, т.е. на фоне введения препарата отмечается увеличение перфузии в областях с сохраненным церебральным перфузионным резервом, тогда как в областях со сниженным резервом показатели перфузии либо снижаются, либо остаются на прежнем уровне. У пациентов с нарушением перфузии чрезмерное падение артериального давления и системные гемодинамические нарушения могут привести к гемодинамическому ишемическому инсульту. Одним из возможных механизмов действия ацетазоламида является его прямое дилатирующее действие на гладкую мускулатуру сосудов мозга [175]. Кроме того, ацетазоламид вызывает расширение мозговых сосудов за счет тканевого ацидоза, связанного с ингибированием

карбоангидразы [202, 312]. Эффективность использования теста с ацетазоламидом составляет 80%. [206, 219].

В процессе исследования были получены следующие результаты: при сравнении ЦВР в лобной доле между основной и группой сравнения отмечается статистически значимое различие в правом (6.97 [3.08;9.97] в 1 группе, против 10.81 [8.34;14.58] во 2 группе,  $p=0.004$ ) и левом (5,66 [2,6;7,97] в 1 группе, против 10.72 [8.37;12.36] во 2 группе,  $p=0.045$ ) полушариях, где пациенты основной группы имели более низкий ЦВР, чем группа сравнения (рис.25А).



**Рисунок 25.** Цереброваскулярный резерв в лобной, височной, теменной и затылочной долях головного мозга в основной группе и группе сравнения.

Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q25%;Q75%].

1 группа – основная группа, 2 группа – группа сравнения.

А – ЦВР в лобной доле головного мозга; Б – ЦВР в височной доле головного мозга; В – ЦВР в теменной доле головного мозга; Г – ЦВР в затылочной доле головного мозга

Схожая картина наблюдалась и при оценке ЦВР в височной доле, где между основной группой и группой сравнения было установлено статистически

значимое различие между показателями ЦВР левого полушария (6.35 [4.12;9.51] в 1 группе, против 11.18 [5.95;14.85] во 2 группе,  $p=0.033$ ) (рис.25Б). В свою очередь, показатели ЦВР височной доли правого полушария между 1 группой (5.615 [3.5;9.7]) и 2 группой (7.37 [5.34;12.73]) не имели статистически значимого различия ( $p=0.085$ ), но показатели были приближены к статистической значимости (рис.25Б).

При рассмотрении данных о состоянии ЦВР в теменных ( $p=0.136$  в правом полушарии,  $p=0.303$  в левом полушарии) и затылочной долях ( $p=0.166$  в правом полушарии,  $p=0.550$  в левом полушарии) статистически значимых различий между исследуемыми группами не было выявлено (рис.25В и Г).

Безусловно, высокая частота выявляемости ДЭП на поздней стадии, когда нейродегенеративные процессы уже запущены и лечение в большинстве случаев не в силах остановить или обратить их вспять, а только замедлить прогрессирование когнитивного расстройства, потенцирует на поиск эффективного способа ранней диагностики данной патологии, что имеет решающее значение, так как выявление первых признаков повреждения нейронов может отсрочить начало и, возможно, предотвратить возникновение деменции.

В связи с этим перфузионная нейровизуализация головного мозга с помощью ОФЭКТ – это мощный клинический и исследовательский инструмент для диагностики хронической ишемии головного мозга у ЛПА в отдаленном периоде, который благодаря превосходному качеству изображения и высокой чувствительности способен регистрировать все отличительные особенности перфузионных нарушений головного мозга у лиц с системной эндотелиальной дисфункцией, развившейся в результате техногенного облучения всего тела в отдаленном периоде. Следует отметить, что появляются некоторые стандарты, касающиеся техники проведения ОФЭКТ головного мозга и представления изображения. Однако еще многое предстоит узнать об идеальных условиях для осуществления данного метода нейровизуализации и его оценки. Наконец, молекулярная визуализация открывает огромные возможности для использования ОФЭКТ-визуализации головного мозга в нейротерапии.

## 5.2. Корреляционный анализ между регионарным мозговым кровотоком, цереброваскулярным резервом в различных долях головного мозга по данным ОФЭКТ и результатами нейропсихологического тестирования

В ходе нашей работы мы провели более углубленное исследование и зарегистрировали статистически значимые прямые корреляционные связи рМК лобной доли левого полушария у ЛПА с результатами MMSE ( $\rho=0.656$ ;  $p=0.042$ ), MoCA ( $\rho=0.541$ ;  $p=0.036$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.642$ ;  $p=0.015$ ), HADS «депрессия» ( $\rho=0.439$ ;  $p=0.023$ ). Все выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.23).

**Таблица 23.** Результаты корреляционного анализа между данными проведенных нейрокognитивных тестов и показателями регионарного мозгового кровотока в исследуемых долях головного мозга у ЛПА.

| Регионарный мозговой кровоток, % /Тест | Мини тест умственного развития (MMSE)                            | Монреальская когнитивная оценка (MoCA)                           | Госпитальная шкала (HADS) тревоги                                | Госпитальная шкала (HADS) депрессии                              |
|--|--|--|--|--|
| Лобная доля, правое полушарие          | $\rho=0.234$ ;<br>$p=0.249$                                      | $\rho=0.148$ ;<br>$p=0.546$                                      | $\rho=0.123$ ;<br>$p=0.213$                                      | $\rho=0.298$ ;<br>$p=0.697$                                      |
| <b>Лобная доля, левое полушарие,</b>   | <b><math>\rho=0.656</math>;</b><br><b><math>p=0.042^*</math></b> | <b><math>\rho=0.541</math>;</b><br><b><math>p=0.036^*</math></b> | <b><math>\rho=0.642</math>;</b><br><b><math>p=0.015^*</math></b> | <b><math>\rho=0.439</math>;</b><br><b><math>p=0.023^*</math></b> |
| Височная доля, правое полушарие        | $\rho=0.301$ ;<br>$p=0.582$                                      | $\rho=0.199$ ;<br>$p=0.923$                                      | $\rho=0.148$ ;<br>$p=0.459$                                      | $\rho=0.352$ ;<br>$p=0.690$                                      |
| Височная доля, левое полушарие         | $\rho=0.208$ ;<br>$p=0.243$                                      | $\rho=0.142$ ;<br>$p=0.472$                                      | $\rho=0.187$ ;<br>$p=0.349$                                      | $\rho=0.128$ ;<br>$p=0.482$                                      |
| Теменная доля, правое полушарие        | $\rho=0.281$ ;<br>$p=0.984$                                      | $\rho=0.232$ ;<br>$p=0.542$                                      | $\rho=0.341$ ;<br>$p=0.937$                                      | $\rho=0.221$ ;<br>$p=0.201$                                      |
| Теменная доля, левое полушарие         | $\rho=0.128$ ;<br>$p=0.783$                                      | $\rho=0.300$ ;<br>$p=0.105$                                      | $\rho=0.109$ ;<br>$p=0.651$                                      | $\rho=0.231$ ;<br>$p=0.642$                                      |
| Затылочная доля, правое полушарие,     | $\rho=0.251$ ;<br>$p=0.614$                                      | $\rho=0.246$ ;<br>$p=0.564$                                      | $\rho=0.183$ ;<br>$p=0.722$                                      | $\rho=0.184$ ;<br>$p=0.762$                                      |
| Затылочная доля, левое полушарие       | $\rho=0.213$ ;<br>$p=0.426$                                      | $\rho=0.281$ ;<br>$p=0.326$                                      | $\rho=0.125$ ;<br>$p=0.477$                                      | $\rho=0.216$ ;<br>$p=0.139$                                      |

Примечание: \* - астериском обозначены статистически значимые значения корреляции.

У пациентов 2 группы не было выявлено статистически значимых корреляционных связей между регионарным мозговым кровотоком и результатами нейропсихологического тестирования (табл.24). Но, отмечались приближенные к значимости показатели между рМК лобной доли правого полушария с результатами MMSE ( $\rho=0.305$ ;  $p=0.062$ ), MoCA ( $\rho=0.298$ ;  $p=0.057$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.311$ ;  $p=0.055$ ), HADS «депрессия» ( $\rho=0.288$ ;  $p=0.069$ ); также между рМК лобной доли левого полушария с результатами MMSE ( $\rho=0.254$ ;  $p=0.074$ ), MoCA ( $\rho=0.274$ ;  $p=0.063$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.314$ ;  $p=0.061$ ), HADS «депрессия» ( $\rho=0.308$ ;  $p=0.056$ ).

**Таблица 24.** Результаты корреляционного анализа между данными проведенных нейрокогнитивных тестов и показателями регионарного мозгового кровотока в исследуемых долях головного мозга в группе лиц, не подвергшихся радиационному воздействию.

| Регионарный мозговой кровоток, % /Тест | Мини тест умственного развития (MMSE) | Монреальская когнитивная оценка (MoCA) | Госпитальная шкала (HADS) тревоги | Госпитальная шкала (HADS) депрессии |
|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Лобная доля, правое полушарие          | $\rho=0.305$ ;<br>$p=0.062$           | $\rho=0.298$ ;<br>$p=0.057$            | $\rho=0.311$ ;<br>$p=0.055$       | $\rho=0.288$ ;<br>$p=0.069$         |
| Лобная доля, левое полушарие           | $\rho=0.254$ ;<br>$p=0.074$           | $\rho=0.274$ ;<br>$p=0.063$            | $\rho=0.314$ ;<br>$p=0.061$       | $\rho=0.308$ ;<br>$p=0.056$         |
| Височная доля, правое полушарие        | $\rho=0.108$ ;<br>$p=0.285$           | $\rho=0.157$ ;<br>$p=0.329$            | $\rho=0.214$ ;<br>$p=0.594$       | $\rho=0.253$ ;<br>$p=0.960$         |
| Височная доля, левое полушарие         | $\rho=0.189$ ;<br>$p=0.462$           | $\rho=0.248$ ;<br>$p=0.742$            | $\rho=0.274$ ;<br>$p=0.493$       | $\rho=0.282$ ;<br>$p=0.842$         |
| Теменная доля, правое полушарие        | $\rho=0.182$ ;<br>$p=0.894$           | $\rho=0.132$ ;<br>$p=0.452$            | $\rho=0.134$ ;<br>$p=0.739$       | $\rho=0.122$ ;<br>$p=0.920$         |
| Теменная доля, левое полушарие         | $\rho=0.281$ ;<br>$p=0.837$           | $\rho=0.230$ ;<br>$p=0.510$            | $\rho=0.195$ ;<br>$p=0.561$       | $\rho=0.133$ ;<br>$p=0.462$         |
| Затылочная доля, правое полушарие      | $\rho=0.152$ ;<br>$p=0.461$           | $\rho=0.162$ ;<br>$p=0.645$            | $\rho=0.231$ ;<br>$p=0.277$       | $\rho=0.248$ ;<br>$p=0.627$         |
| Затылочная доля, левое полушарие       | $\rho=0.123$ ;<br>$p=0.624$           | $\rho=0.128$ ;<br>$p=0.623$            | $\rho=0.251$ ;<br>$p=0.744$       | $\rho=0.162$ ;<br>$p=0.931$         |

Примечание: \* - астериском обозначены статистически значимые значения корреляции.

По сравнению с другими методами структурной и перфузионной нейровизуализации ОФЭКТ имеет определенные преимущества, связанные с возможностью оценки церебральной перфузии, ЦВР и активности нейронов в каждой области мозга, что позволяет выявлять функциональные изменения до появления структурных. При этом функциональные нарушения обычно предшествуют симптоматической клинической стадии заболевания, что подтверждается данными исследования, проведенными Соколовой Л.П., где изучалось состояние перфузии головного мозга при додементных когнитивных расстройствах различного генеза [82].

Поэтому анализ ЦВР и данных нейропсихологического тестирования у ЛПА представляет не меньшую значимость, так как были обнаружены значимые прямые корреляционные связи показателей MMSE с ЦВР лобной доли правого полушария ( $\rho=0.528$ ;  $p=0.017$ ), ЦВР лобной доли левого полушария ( $\rho=0.715$ ;  $p=0.010$ ), ЦВР височной доли левого полушария ( $\rho=0.394$ ;  $p=0.024$ ). Все выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.25).

Установлена статистически значимая прямая корреляционная связь между результатами MoCA и ЦВР лобной доли правого полушария ( $\rho=0.626$ ;  $p=0.003$ ), ЦВР лобной доли левого полушария ( $\rho=0.342$ ;  $p=0.006$ ), ЦВР височной доли левого полушария ( $\rho=0.516$ ;  $p=0.042$ ). Все выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.25).

Также зарегистрированы статистически значимые прямые корреляционные связи HADS «тревога» с ЦВР лобной доли правого полушария ( $\rho=0.556$ ;  $p=0.011$ ), ЦВР лобной доли левого полушария ( $\rho=0.437$ ;  $p=0.015$ ), ЦВР височной доли левого полушария ( $\rho=0.424$ ;  $p=0.002$ ). Все выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.25).

В завершении была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между данными HADS «депрессия» и ЦВР лобной доли правого полушария ( $\rho=0.479$ ;  $p=0.027$ ), ЦВР лобной доли левого полушария ( $\rho=0.684$ ;  $p=0.032$ ), ЦВР височной доли левого полушария ( $\rho=0.382$ ;  $p=0.050$ ). Все

выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.25).

**Таблица 25.** Результаты корреляционного анализа между цереброваскулярным резервом в различных долях головного мозга по данным ОФЭКТ и результатами нейропсихологического тестирования у ЛПА.

| ЦВР (цереброваскулярный резерв), %\Тест | Мини тест умственного развития (MMSE)                      | Монреальская когнитивная оценка (MoCA)                     | Госпитальная шкала тревоги (HADS)                          | Госпитальная шкала депрессии (HADS)                        |
|---|--|--|--|--|
| <b>Лобная доля, правое полушарие</b>    | <b><math>\rho=0.528</math>;<br/><math>p=0.017^*</math></b> | <b><math>\rho=0.626</math>;<br/><math>p=0.003^*</math></b> | <b><math>\rho=0.556</math>;<br/><math>p=0.011^*</math></b> | <b><math>\rho=0.479</math>;<br/><math>p=0.027^*</math></b> |
| <b>Лобная доля, левое полушарие</b>     | <b><math>\rho=0.715</math>;<br/><math>p=0.010^*</math></b> | <b><math>\rho=0.342</math>;<br/><math>p=0.006^*</math></b> | <b><math>\rho=0.437</math>;<br/><math>p=0.015^*</math></b> | <b><math>\rho=0.684</math>;<br/><math>p=0.032^*</math></b> |
| Височная доля, правое полушарие         | $\rho=0.272$ ;<br>$p=0.527$                                | $\rho=0.113$ ;<br>$p=0.672$                                | $\rho=0.297$ ;<br>$p=0.213$                                | $\rho=0.101$ ;<br>$p=0.415$                                |
| <b>Височная доля, левое полушарие</b>   | <b><math>\rho=0.394</math>;<br/><math>p=0.024^*</math></b> | <b><math>\rho=0.516</math>;<br/><math>p=0.042^*</math></b> | <b><math>\rho=0.424</math>;<br/><math>p=0.002^*</math></b> | <b><math>\rho=0.382</math>;<br/><math>p=0.050^*</math></b> |
| Теменная доля, правое полушарие         | $\rho=0.266$ ;<br>$p=0.152$                                | $\rho=0.154$ ;<br>$p=0.825$                                | $\rho=0.174$ ;<br>$p=0.716$                                | $\rho=0.201$ ;<br>$p=0.421$                                |
| Теменная доля, левое полушарие          | $\rho=0.283$ ;<br>$p=0.982$                                | $\rho=0.197$ ;<br>$p=0.653$                                | $\rho=0.236$ ;<br>$p=0.461$                                | $\rho=0.174$ ;<br>$p=0.586$                                |
| Затылочная доля, правое полушарие       | $\rho=0.105$ ;<br>$p=0.146$                                | $\rho=0.164$ ;<br>$p=0.456$                                | $\rho=0.280$ ;<br>$p=0.272$                                | $\rho=0.288$ ;<br>$p=0.576$                                |
| Затылочная доля, левое полушарие        | $\rho=0.137$ ;<br>$p=0.546$                                | $\rho=0.178$ ;<br>$p=0.632$                                | $\rho=0.260$ ;<br>$p=0.747$                                | $\rho=0.167$ ;<br>$p=0.331$                                |

*Примечание:* \* - астериском обозначены статистически значимые значения корреляции.

При анализе данных пациентов, не подвергшихся радиационному воздействию, было выявлено, что показатели корреляции ЦВР лобной доли правого полушария не имели статистически значимой связи с MMSE ( $\rho=0.326$ ;  $p=0.052$ ), MoCA ( $\rho=0.451$ ;  $p=0.067$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.313$ ;  $p=0.062$ ), HADS «депрессия» ( $\rho=0.345$ ;  $p=0.072$ ), но были приближены к значимым (табл.26). Однако, установлена статистически значимая прямая корреляционная связь между результатами ЦВР лобной доли левого полушария с MMSE ( $\rho=0.571$ ;  $p=0.014$ ), MoCA ( $\rho=0.423$ ;  $p=0.042$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.574$ ;  $p=0.011$ ), HADS

«депрессия» ( $\rho=0.486$ ;  $p=0.023$ ). Все выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.26).

Продемонстрирована высокая эффективность ОФЭКТ в диагностике хронической церебральной ишемии у ЛПА, которая характеризуется системной эндотелиальной дисфункцией в результате антропогенного облучения всего тела в отдаленном периоде. ОФЭКТ способна с высокой точностью прогнозировать нейрокогнитивные нарушения у пациентов с хронической церебральной ишемией благодаря детальной оценке регионального мозгового кровотока и ЦВР.

**Таблица 26.** Результаты корреляционного анализа между данными проведенных когнитивных тестов и цереброваскулярным резервом по данным ОФЭКТ у лиц, не подвергшихся радиационному воздействию.

| ЦВР (цереброваскулярный резерв),% \Тест | Мини тест умственного развития (MMSE)                            | Монреальская когнитивная оценка (MoCA)                           | Госпитальная шкала тревоги (HADS)                                | Госпитальная шкала депрессии (HADS)                              |
|---|--|--|--|--|
| Лобная доля, правое полушарие           | $\rho=0.326$ ;<br>$p=0.052$                                      | $\rho=0.451$ ;<br>$p=0.067$                                      | $\rho=0.313$ ;<br>$p=0.062$                                      | $\rho=0.345$ ;<br>$p=0.072$                                      |
| <b>Лобная доля, левое полушарие</b>     | <b><math>\rho=0.571</math>;</b><br><b><math>p=0.014^*</math></b> | <b><math>\rho=0.423</math>;</b><br><b><math>p=0.042^*</math></b> | <b><math>\rho=0.574</math>;</b><br><b><math>p=0.011^*</math></b> | <b><math>\rho=0.686</math>;</b><br><b><math>p=0.023^*</math></b> |
| Височная доля, правое полушарие         | $\rho=0.275$ ;<br>$p=0.672$                                      | $\rho=0.109$ ;<br>$p=0.276$                                      | $\rho=0.129$ ;<br>$p=0.316$                                      | $\rho=0.203$ ;<br>$p=0.514$                                      |
| Височная доля, левое полушарие          | $\rho=0.249$ ;<br>$p=0.427$                                      | $\rho=0.156$ ;<br>$p=0.429$                                      | $\rho=0.297$ ;<br>$p=0.765$                                      | $\rho=0.187$ ;<br>$p=0.592$                                      |
| Теменная доля, правое полушарие         | $\rho=0.162$ ;<br>$p=0.259$                                      | $\rho=0.196$ ;<br>$p=0.528$                                      | $\rho=0.247$ ;<br>$p=0.617$                                      | $\rho=0.102$ ;<br>$p=0.214$                                      |
| Теменная доля, левое полушарие          | $\rho=0.233$ ;<br>$p=0.829$                                      | $\rho=0.271$ ;<br>$p=0.356$                                      | $\rho=0.246$ ;<br>$p=0.164$                                      | $\rho=0.263$ ;<br>$p=0.685$                                      |
| Затылочная доля, правое полушарие       | $\rho=0.241$ ;<br>$p=0.642$                                      | $\rho=0.146$ ;<br>$p=0.654$                                      | $\rho=0.128$ ;<br>$p=0.712$                                      | $\rho=0.182$ ;<br>$p=0.792$                                      |
| Затылочная доля, левое полушарие        | $\rho=0.372$ ;<br>$p=0.654$                                      | $\rho=0.287$ ;<br>$p=0.362$                                      | $\rho=0.160$ ;<br>$p=0.477$                                      | $\rho=0.216$ ;<br>$p=0.433$                                      |

Примечание: \* - астериском обозначены статистически значимые значения корреляции.

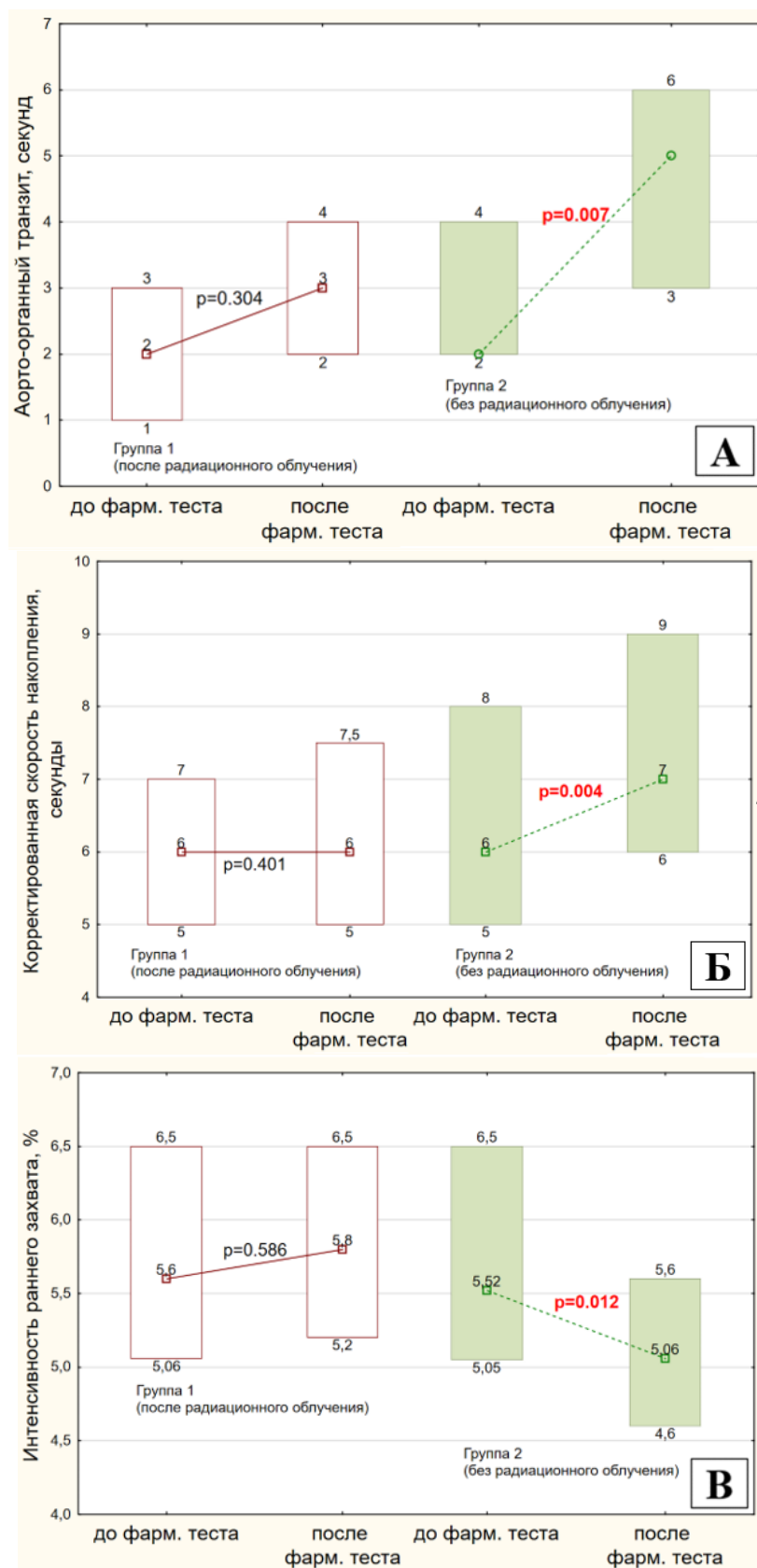
В свете данной проблемы наше исследование представляет значимость для диагностики и терапии хронической ишемии головного мозга у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, так как в литературных источниках



достаточно мало сведений, освещающих эту проблематику. Определение ЦВР методом ОФЭКТ с последующим построением корреляционной зависимости с данными нейропсихологического тестирования позволило более точно оценить резервные возможности церебрального сосудистого русла у ЛПА, что дает возможность, с диагностической точки зрения прогнозировать развитие деменции, и с клинической точки зрения – подобрать персонализированную патогенетическую нейропротективную терапию.

**5.3. Аорто-органный транзит (АОТ), скорректированная скорость накопления РФП (КСН) и интенсивность раннего захвата (ИРЗ), как нейровизуализационные маркеры системной эндотелиальной дисфункции у лиц, подвергшихся техногенному радиационному воздействию в отдаленном периоде**

При хронической ишемии головного мозга в большинстве случаев поражаются именно мелкие сосуды головного мозга (церебральная микроангиопатия) [42, 242, 264]. Имеющиеся анатомические особенности и нюансы кровоснабжения головного мозга показывают, насколько сложна эта система, нарушение функционирования, одного из элементов которой неуклонно ведет к ее полной и/или частичной дестабилизации, что еще раз было подтверждено и в нашем исследовании. При проведении непрямой радионуклидной ангиографии с усовершенствованной методикой обработки результатов и отдельным вычислением кинетики РФП в магистральных артериях, микроциркуляторном русле и тканевого захвата меченого Тс-99м ГМПАО до/после фарм. теста с ацетазоламидом, в основной группе не отмечалось статистически значимых различий ( $p=0.304$ ), по отношению к группе сравнения, но после фармакологического теста зарегистрировано увеличение времени АОТ ( $p=0.007$ ) (рис. 26А). Схожая тенденция наблюдалась и при сравнении показателей КСН и ИРЗ, где в основной группе не было зарегистрировано статистически значимых различий (рис.26Б и В).



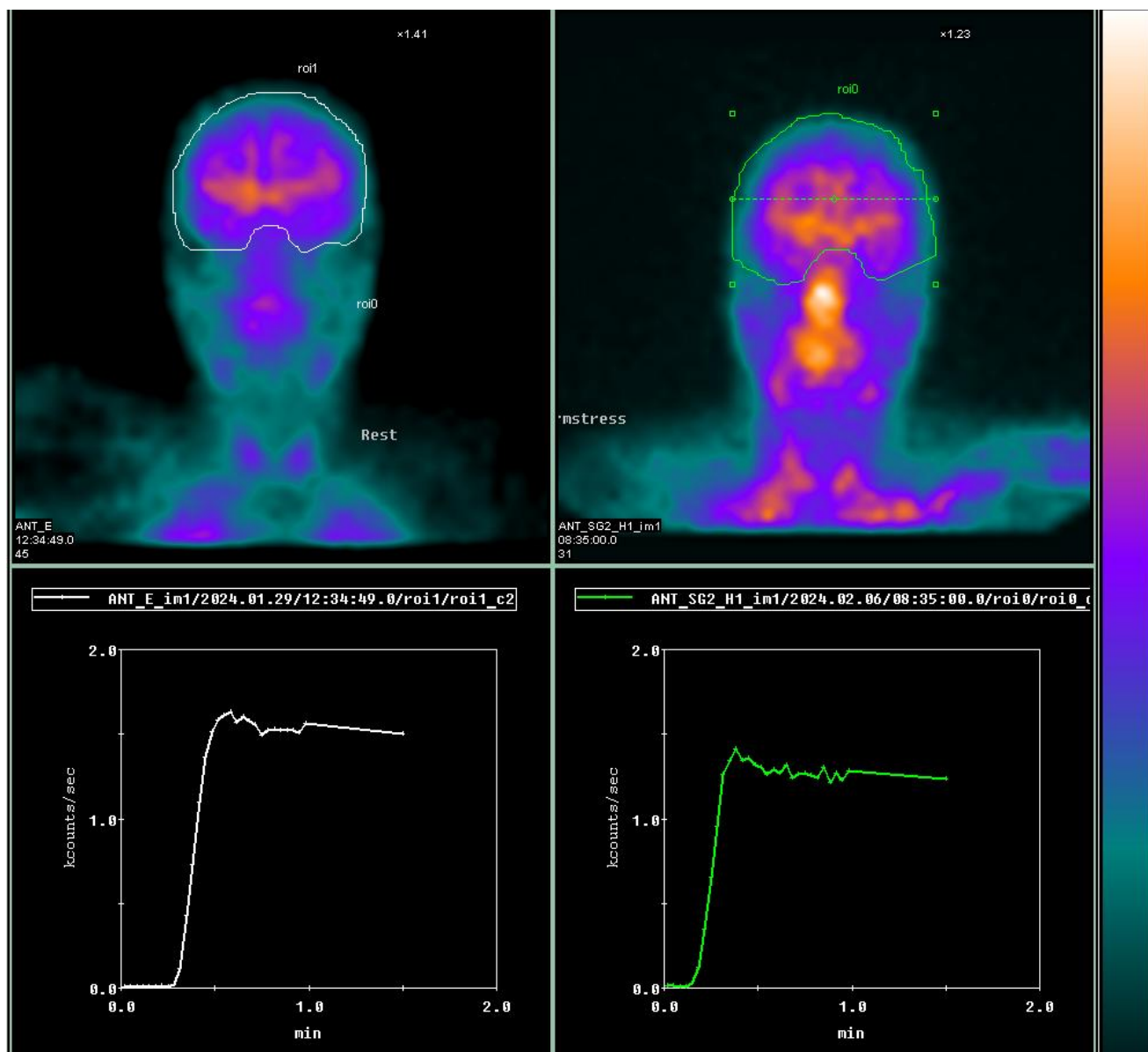
**Рисунок 26.** Аорто-органный транзит (АОТ), скорректированная скорость накопления РФП (КСН) и интенсивность раннего захвата (ИРЗ) до/после фармакологического теста с ацетазоламидом в основной группе и группе сравнения.

Примечание: данные результаты представлены в виде Me [Q25%;Q75%].  
1 группа – основная группа, 2 группа – группа сравнения.

При этом, после проведения фармакологической пробы с ацетазоламидом в группе сравнения достоверно снизилась скорректированная скорость накопления РФП (КСН) ( $p=0.004$ ) и ИРЗ ( $p=0.012$ ) по сравнению с пациентами основной группы (ЛПА), имеющими системную эндотелиальную дисфункцию, что свидетельствует о снижении сосудистой реактивности как экстракраниального, так и интракраниального сосудистого русла у лиц, перенесших техногенное облучение всего тела в отдаленном периоде.

Следует отметить, что наши данные доказывают наличие системной эндотелиальной дисфункции, так как главной функцией эндотелия является поддержание гемоваскулярного гомеостаза, модуляция воспаления, регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов. В эндотелии имеется собственная ренин-ангиотензиновая система. Эндотелий секретирует митогены, участвует в ангиогенезе, балансе жидкости, обмене компонентов межклеточного матрикса. Эти функции эндотелий сосудов осуществляет путём синтеза и выделения большого количества различных биологически активных веществ [5, 38]. Поэтому причиной раннего и быстро прогрессирующего развития хронической ишемии головного мозга у ЛПА в отдаленном периоде после радиационного воздействия является именно системное поражение эндотелия сосудов [3]. Это объясняется прямым воздействием ионизирующего излучения как на сосудистые, так и на нервные клетки за счет повреждения целостности их мембран и ДНК, стимуляции окислительного стресса и воспаления, а при воздействии очень высоких доз излучения оно может вызывать церамид-опосредованный апоптоз. Это в свою очередь запускает каскад событий приводящих к дисфункции эндотелиальных клеток, повышению ригидности артерий, развитию атеросклероза и церебральной амилоидной ангиопатии [294]. В последующем происходит нарушение функционирования крупных и мелких сосудов головного мозга, сосудисто-нервного комплекса, способствуя церебральной гипоперфузии. Тем самым у ЛПА развивается системная эндотелиальная дисфункция, что и объясняет ранний дебют и агрессивное течение патологии в отличие от пациентов с ДЭП, не подвергавшихся техногенному радиационному воздействию.

При анализе полученных данных мы также решили привести результаты двух клинических случаев, чтобы показать большую точность и информативность ОФЭКТ с применением усовершенствованной методики обработки результатов непрямои радионуклидной ангиографии (рис.27).



*Рисунок 27. Сцинтиграмма в покое и после проведения фармакологического теста с ацетазоламидом (Больной Ц., 1964 г.р.)*

В первом клиническом случае - Больной Ц., 1964 г.р., участник ЛПА на ЧАЭС в 1986 г. Согласно данным истории болезни выставлен диагноз - I67.9 цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия II ст, прогрессирующее течение. Вестибуло-атактический синдром с умеренными

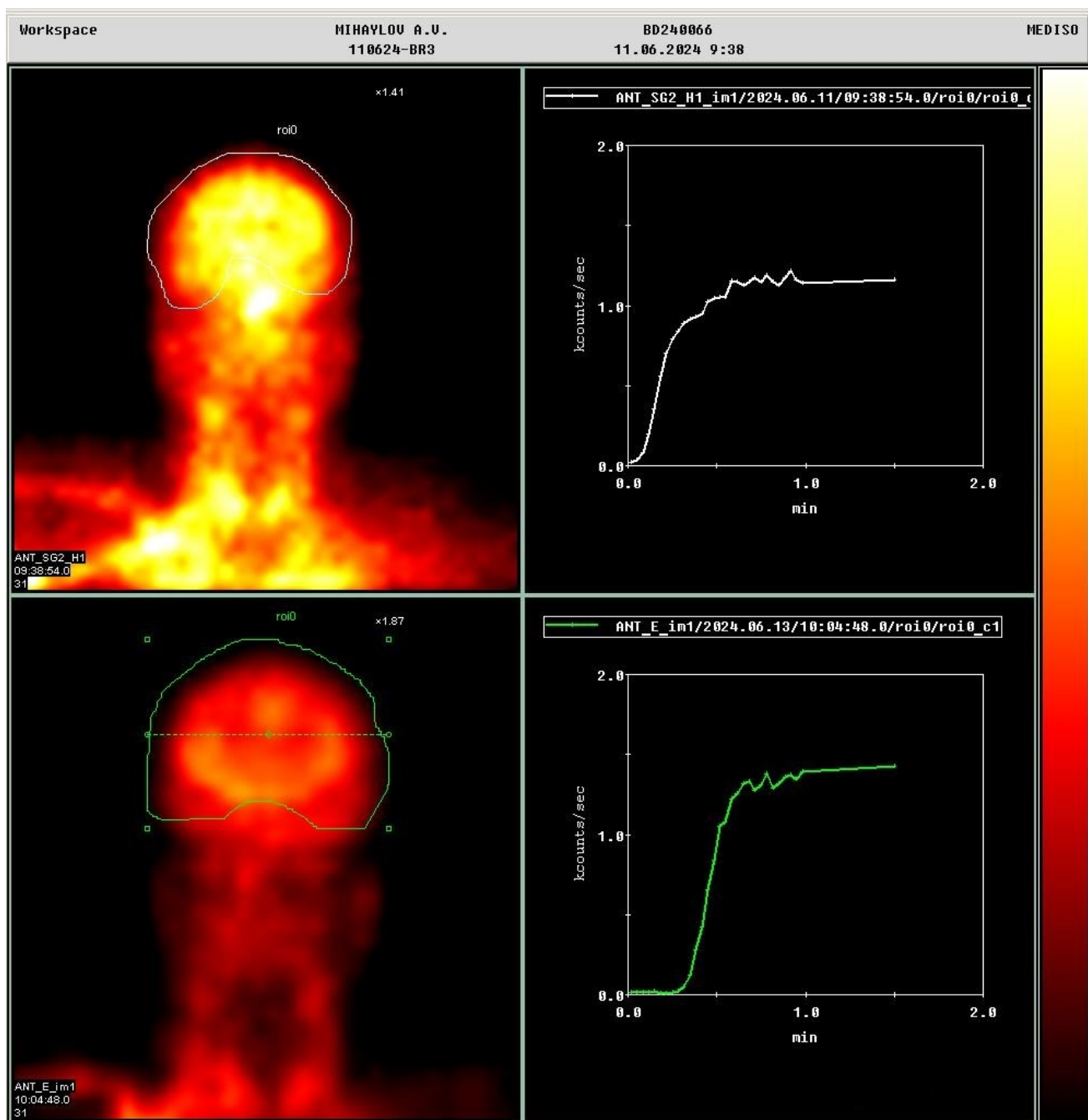
нарушениями функций статики и ходьбы. Психопатологический синдром с умеренными когнитивным снижением. Время постановки диагноза: 1999 г. По данным структурной МРТ головного мозга была выявлена МР-картина церебральной микроангиопатии 2 ст., атрофии 1 ст. При дуплексном сканировании БЦА - стеноз правой ОСА 25%, стеноз левой ОСА 29%. Выраженное утолщение комплекса интима-медиа внутренней сонной артерии с обеих сторон. Результаты проведенного ОФЭКТ исследования представлены на (рис.27).

На сцинтиграммах в покое и после проведения фармакологического теста: КСН: в покое - 7 секунд, в нагрузке – 7 секунд, ИРЗ в покое 5,1%, в нагрузке – 6,4%. Данный пример демонстрирует возможности предлагаемого способа у больного с системной эндотелиальной дисфункцией, обусловленной воздействием техногенного ионизирующего излучения. Системный характер поражения сосудистого русла не был выявлен иными примененными методами исследования, в том числе способа – аналога.

В следующем клиническом случае (Больной М. 1951 г.р.).

Пациенту был выставлен диагноз - I67.9 Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия II ст. Вестибуло-атактический синдром с умеренными стато-координаторными расстройствами, умеренным нарушением функций статики и ходьбы. Стойкая ангиодистоническая цефалгия. Психопатологический синдром в виде УКР. Время постановки диагноза: 1996 г. Согласно данным МРТ головного мозга установлена МР-картина церебральной микроангиопатии 2 ст., атрофии 2 ст.; дуплексного сканирования БЦА - стеноз ОСА справа 35%, стеноз внутренней СА слева 25% (рис.28).

На сцинтиграммах в покое и после проведения фармакологического теста: КСН: в покое - 7 секунд, в нагрузке – 10 секунд, ИРЗ в покое 5,2%, в нагрузке – 4,1%. Данный пример также демонстрирует диагностические возможности предлагаемого способа непрямой радионуклидной ангиографии у больного с неспецифической церебральной микроангиопатией.



**Рисунок 28.** Сцинтиграмма в покое и после проведения фармакологического теста с ацетазоламидом (Больной М. 1951 г.р.)

Таким образом, применение непрямой радионуклидной ангиографии с усовершенствованной методикой обработки результатов с отдельным вычислением кинетики радиометки в магистральных артериях, микроциркуляторном русле и тканевого захвата меченого Тс-99м ГМПАО дало возможность выявить и обосновать новые нейровизуализационные биомаркеры, которые подтверждают наличие системной эндотелиальной дисфункции, играющей главную роль в патогенезе развития ЦВБ у ЛПА, и способствующей

более агрессивному течению заболевания и раннему развитию осложнений в виде сосудистых катастроф, нейрокогнитивного дефицита и дементных расстройств, приводящей к ранней социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов. Нейровизуализационные биомаркеры хронической ишемии головного мозга (АОТ, КСН, ИРЗ) необходимо учитывать при диагностике дисциркуляторной энцефалопатии и подборе терапии у ЛПА, так как в данном случае имеет место системное поражение эндотелия сосудов в связи с воздействием техногенного радиационного облучения в отдаленном периоде.

При проведении экспертизы лицам, подвергшимся воздействию ионизирующего излучения в связи с авариями и катастрофами на радиационно опасных объектах и не имеющим тяжелых структурных изменений головного мозга при МРТ – исследовании, методом, позволяющим окончательно установить связь заболевания с радиационным инцидентом следует считать непрямую радионуклидную ангиографию с определением индекса раннего тканевого захвата меченого Tc-99m ГМПАО.

**ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
МЕТОДОМ ОФЭКТ И НЕПРЯМОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ АНГИОГРАФИИ С  
ПРИМЕНЕНИЕМ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ МЕТОДИКИ ОБРАБОТКИ  
РЕЗУЛЬТАТОВ У ЛПА НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС, ПОДВЕРГШИХСЯ  
ТЕХНОГЕННОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ В ОТДАЛЕННОМ  
ПЕРИОДЕ**

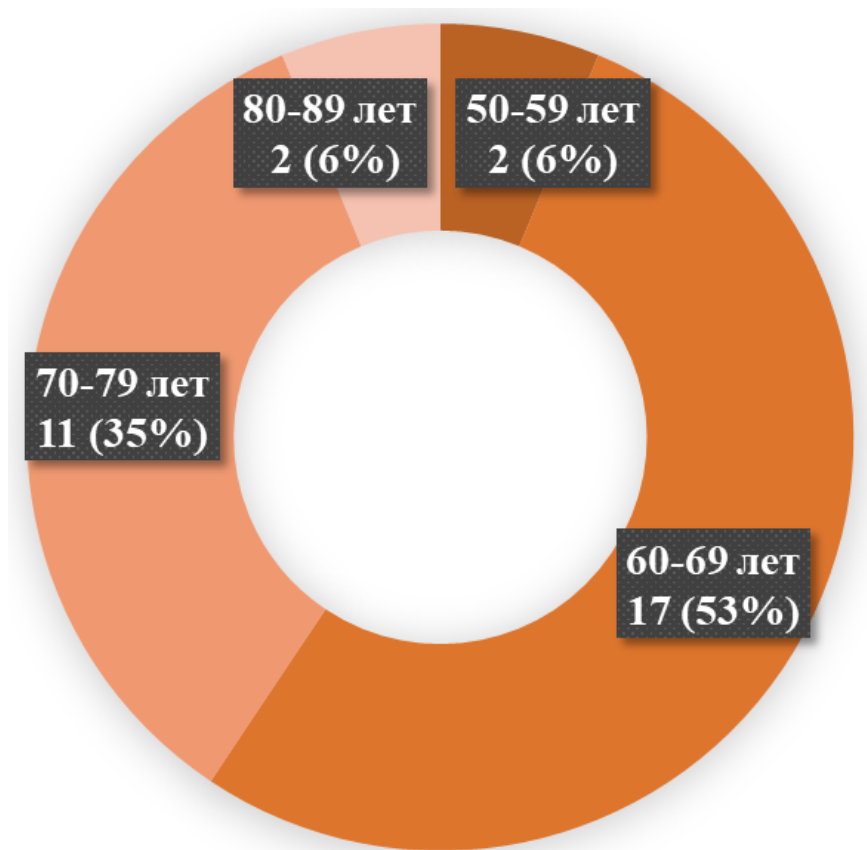
**6.1. Характеристика пациентов и методика патогенетической терапии**

Терапия ДЭП, в первую очередь, направлена на нормализацию перфузии мозга за счет воздействия на разные уровни церебрального сосудистого русла и влияния на тромбоцитарное звено гемостаза. Это способствует нормализации мозгового кровотока, параллельно выполняя и нейропротективную функцию. Лечение и вторичная профилактика ДЭП также включают максимально полное устранение факторов сердечно-сосудистого риска, строгий контроль артериального давления, уровня глюкозы крови, коррекцию нарушений ритма сердца, систематическое применение (как правило, пожизненное) антиагрегантов, статинов [68].

В нашем исследовании, в соответствии с поставленными задачами, для оценки эффективности курсовой патогенетической терапии методом ОФЭКТ из основной группы было отобрано 32 пациента. Данная выборка прошла специализированное патогенетическое лечение препаратом алпростадил.

Средний возраст ЛПА в данной когорте составил  $68.3 \pm 6.64$  лет. Наиболее часто встречался возраст от 60 до 69 и от 70 до 79 лет (рис.29).





**Рисунок 29.** Распределение по возрасту в группе пациентов, получавших курсовую патогенетическую терапию.

Исследование проводилось в период стационарного лечения ликвидаторов в терапевтическом отделении Клиники ядерной медицины ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. В течение 15 дней осуществлялись в\в инфузии периферического вазодилатора (алпростадил) в дозе 60 мг. Препарат представляет собой синтетический аналог простагландина E1, обладающий системным сосудорасширяющим действием. Он увеличивает кровоток путем расслабления гладкой мускулатуры артерий и прекапиллярных сфинктеров, улучшает микроциркуляцию, реологические свойства крови, ингибирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов и обладает вазопротекторным действием, а также улучшает клеточный метаболизм путем повышения экстракции кислорода и глюкозы и использования их в ишемизированных тканях. Данный препарат был выбран нами в связи с его системным вазодилатирующим и вазопротекторным действием и минимальной

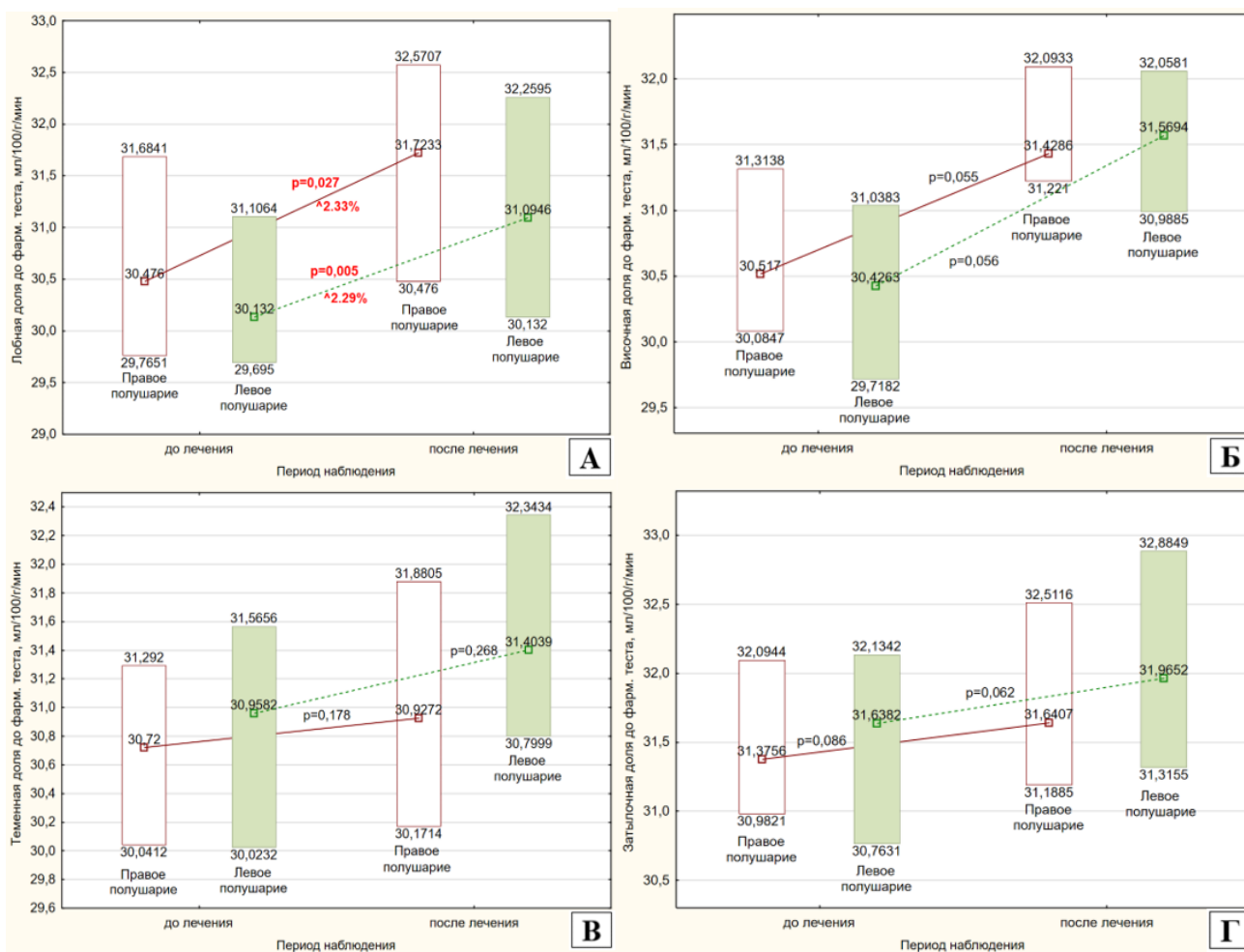
вероятностью возникновения побочных эффектов. Повторное ОФЭКТ обследование проводилось через 6 месяцев после окончания курсовой терапии.

## **6.2. Выявление особенностей изменения регионарного мозгового кровотока и цереброваскулярного резерва после проведенной патогенетической терапии по данным ОФЭКТ**

ОФЭКТ-визуализация недостаточно широко используется в клинической практике, в особенности для контроля эффективности проводимой терапии среди пациентов с ЦВБ несмотря на то, что ядерная молекулярная визуализация является простой в выполнении, неинвазивной процедурой и остаётся одним из самых доступных методов нейровизуализации [168, 178].

В нашем исследовании при повторном проведении ОФЭКТ головного мозга через 6 месяцев после проведенного курса патогенетической нейропротективной терапии, было установлено статистически значимое увеличение регионарного мозгового кровотока у ЛПА в лобной доле правого полушария на 2.33%: 31.72 [30.47;32.57] после лечения,  $p=0.027$ ), против (30.47 [29.76;31.68] до лечения, а так же в лобной доле левого полушария на 2.29%: 31.09 [30.13;32.25] после лечения,  $p=0.005$ ) против (30.13 [29.69;31.1] до лечения вазодилататором (алпростадил) (рис.30А).

Показатели прироста регионарного мозгового кровотока после проведенной терапии в височной доле, имели приближенные к статистической значимости различия в правом полушарии (30.51 [30.08;31.31] до лечения, против 31.42 [31.22;32.09] после лечения,  $p=0.055$ ) и левом полушарии (30.42 [29.71;31.03] до лечения, против 31.56 [30.98;32.05] после лечения,  $p=0.056$ ), указывая на возможность регресса нейропатологической симптоматики (рис.30Б). Статистически значимых отличий показателей регионарного мозгового кровотока в правой и левой теменных и затылочных долях до/ после проведенного лечения выявлено не было (рис.30В, 30Г).



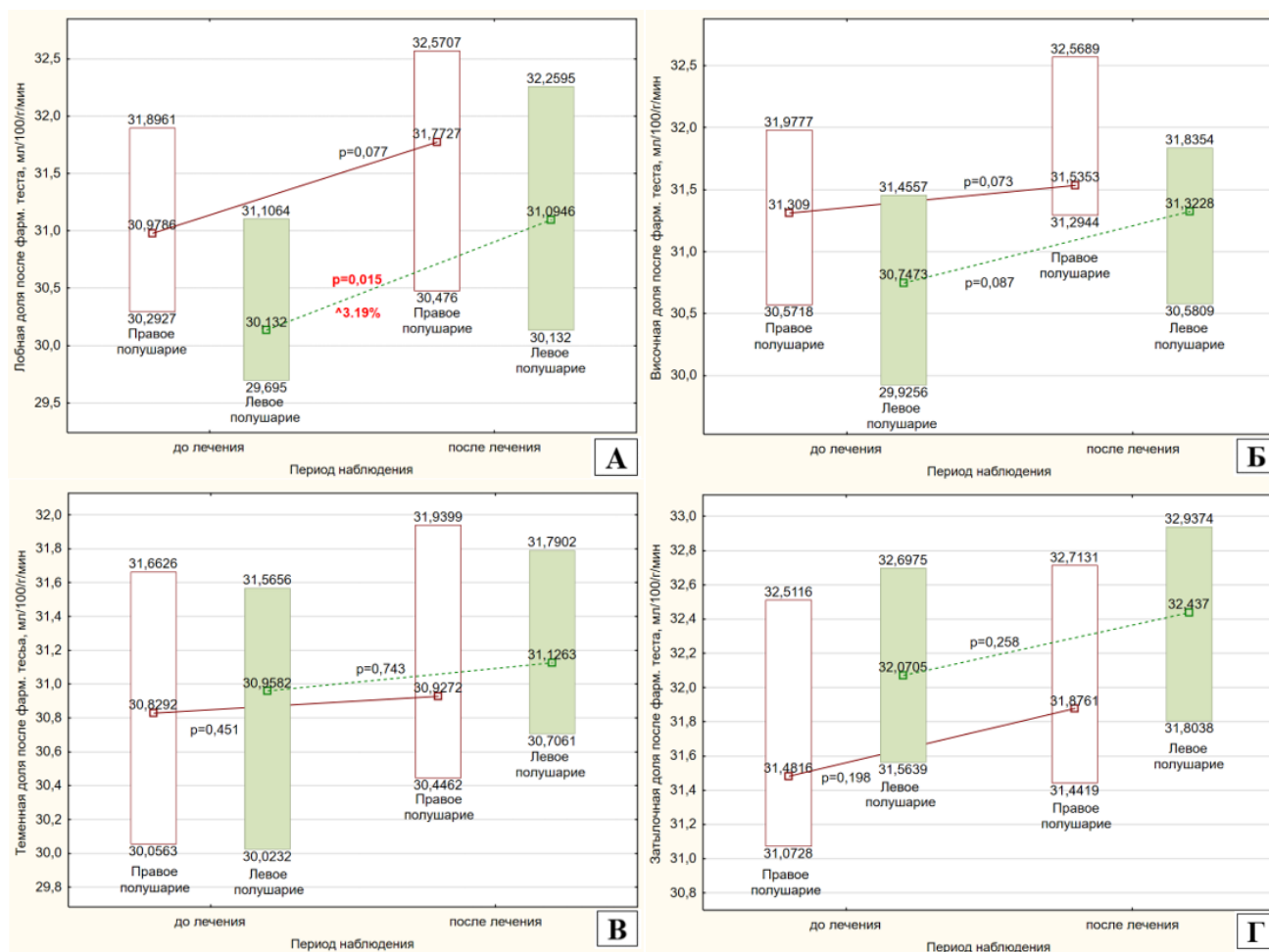
**Рисунок 30.** Регионарный мозговой кровоток (рМК) в лобной, височной, теменной и затылочной долях головного мозга до фармакологического теста с ацетазоламидом после курсовой патогенетической терапии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q25%; Q75%].

А – рМК в лобной доле головного мозга; Б – рМК в височной доле головного мозга; В – рМК в теменной доле головного мозга; Г – рМК в затылочной доле головного мозга;  $\Delta$  – увеличение рМК на %.

После проведения нагрузочной фармакологической пробы с ацетазоламидом было выявлено статистически значимое увеличение регионарного мозгового кровотока в лобной доле левого полушария на 3.19%: 31.09 [30.13;32.25] после лечения,  $p=0.015$ ), против (30.13 [29.69;31.10] до лечения. В лобной доле правого полушария статистически значимого различия между данными выявлено не было ( $p=0.077$ ), но приближалось к значимому уровню (рис. 31А).

Показатели регионарного мозгового кровотока в височной доле правого полушария после пробы с ацетазоламидом были приближены к статистической значимости ( $p=0.073$ ) (рис.31Б). Статистически значимых отличий показателей регионарного мозгового кровотока в теменных и затылочных долях обоих полушарий до/после проведенного лечения на фоне фармакологической нагрузки ацетазоламидом у ЛПА выявлено не было (рис.31В и Г).



**Рисунок 31.** Регионарный мозговой кровоток (рМК) в лобной, височной, теменной и затылочной долях головного мозга на фоне фармакологического теста с ацетазоламидом после курсовой патогенетической терапии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q25%;Q75%].

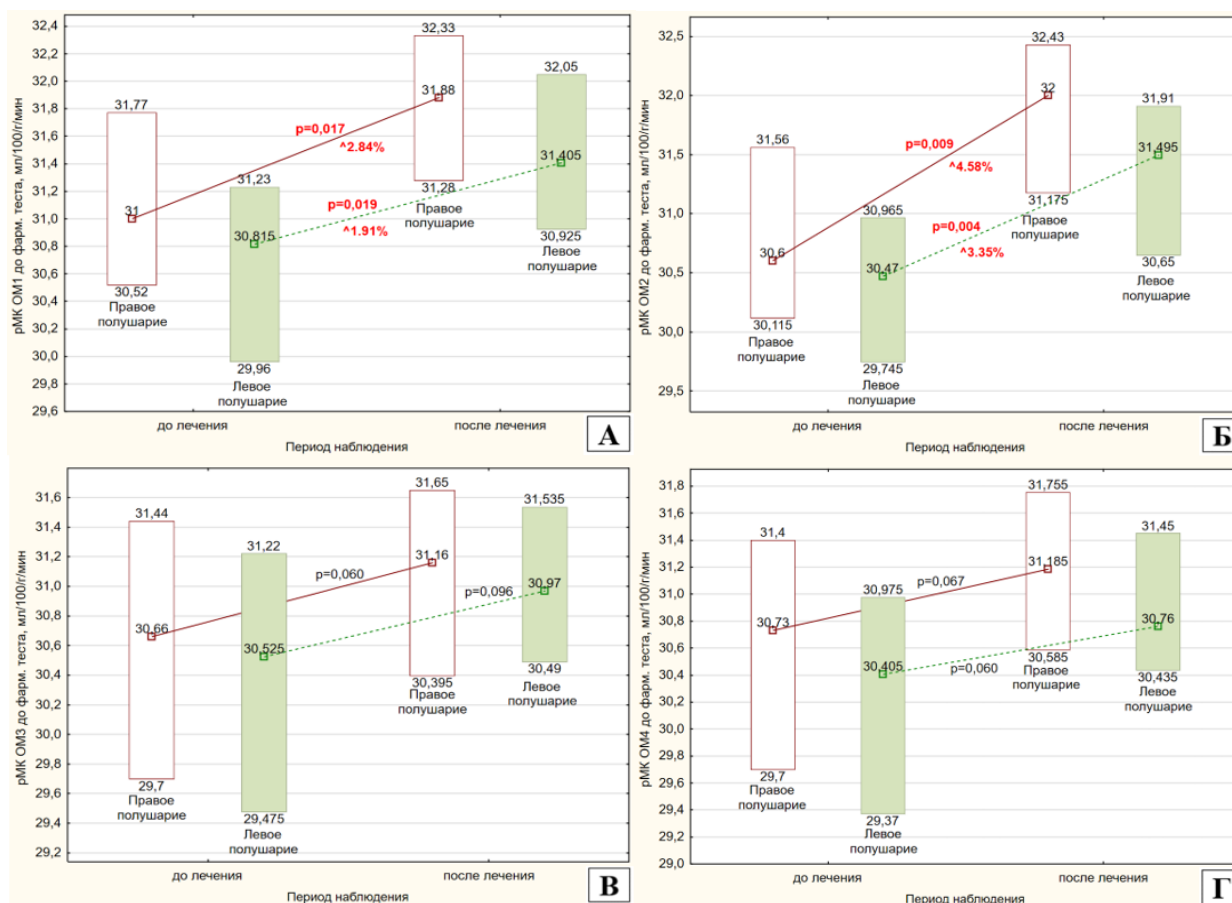
1 группа – основная группа, 2 группа – группа сравнения.

А – рМК в лобной доле головного мозга; Б – рМК в височной доле головного мозга;

В – рМК в теменной доле головного мозга; Г – рМК в затылочной доле головного

мозга.  $\Delta$  – увеличение рМК на %.

Оценка показателей рМК в ОМ1, ОМ2, ОМ3, ОМ4 до/после проведенного лечения методом ОФЭКТ до пробы с ацетазоламидом у ЛПА показала статистически значимое увеличение рМК в ОМ1 на 2.84% в правом (31 [30.52;31.77] до лечения, против 30.88 [31.28;32.33] после лечения,  $p=0.017$ ) и на 1.91% левом (30.81 [29.96;31.23] до лечения, против 31.40 [30.92;32.05] после лечения,  $p=0.019$ ) полушариях (рис.32А).



**Рисунок 32.** Оценка регионарного мозгового кровотока в ОМ1, ОМ2, ОМ3 и ОМ4 до фармакологического теста с ацетазоламидом после курсовой патогенетической терапии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q25%; Q75%]. 1 группа – основная группа, 2 группа – группа сравнения. А – ОМ1; Б – ОМ2; В – ОМ3; Г – ОМ4.  $\Delta$  – увеличение рМК на %.

При сравнении данных до/после лечения показателей рМК в ОМ2 методом ОФЭКТ до пробы с ацетазоламидом у ЛПА отмечается статистически значимое увеличение на 4.58% в правом (30.6 [30.11;31.56] до лечения, против 32 [31.17;32.43] после лечения,  $p=0.009$ ) и на 3.35% в левом (30.47 [29.74;30.96] до

лечения, против 31.49 [30.65;31.91] после лечения,  $p=0.004$ ) полушариях (рис.32Б). Тем самым, пациенты после лечения имели более высокие показатели рМК, чем на старте лечения.

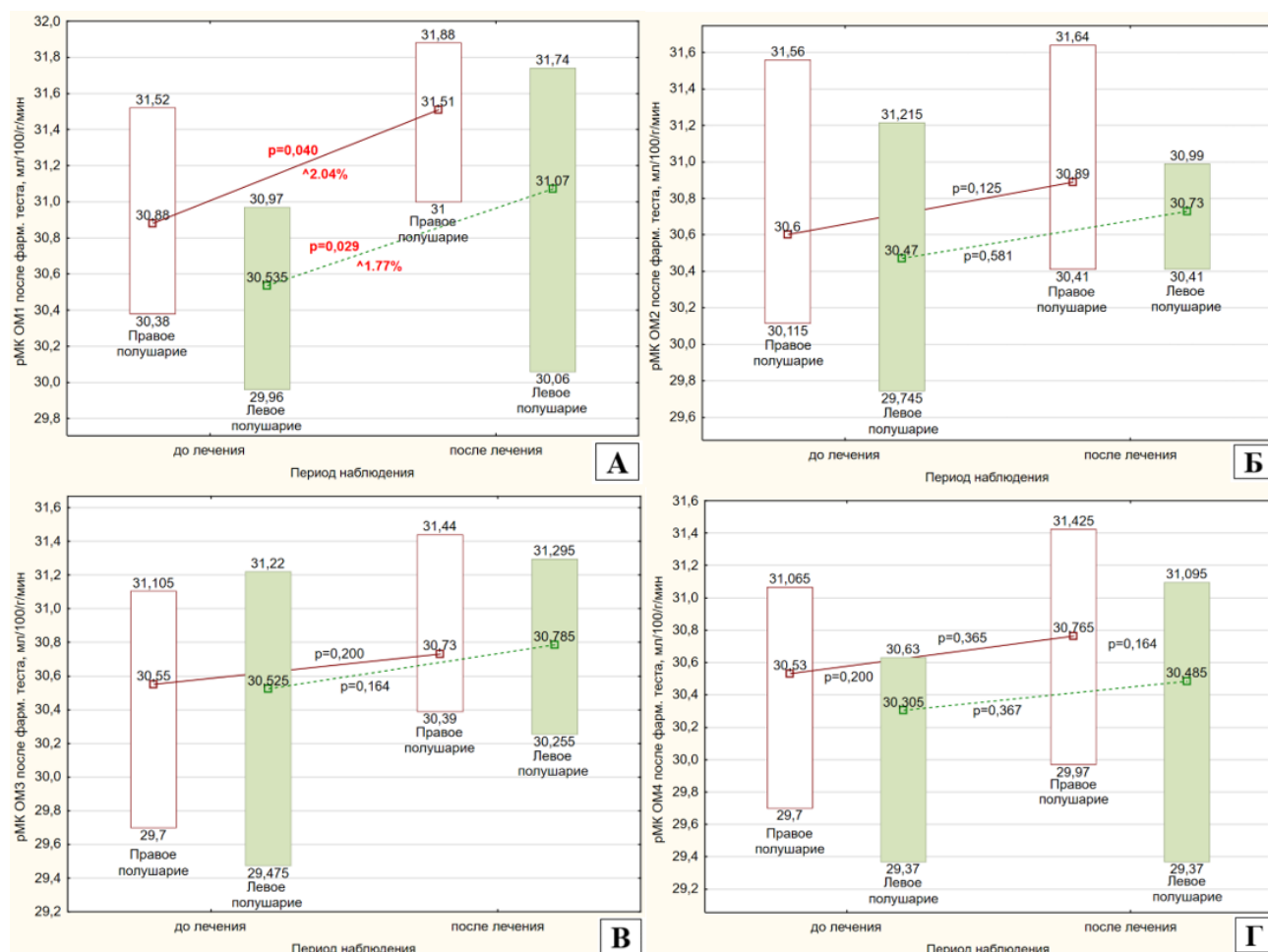
Однако, статистически значимых различий до/после проведенного лечения в показателях рМК в ОМ3 до пробы с ацетазоламидом у ЛПА не обнаружено, но полученные данные близки к значимым результатам ( $p=0.060$  в правом полушарии,  $p=0.096$  в левом полушарии) (рис.32В). Также статистически значимых различий показателей рМК в ОМ4 между до/после лечения не было выявлено, как в правом полушарии ( $p=0.067$ ), так и в левом полушарии ( $p=0.060$ ), но данные значения приближены к статистической значимости (рис.32Г).

Наши данные согласуются с результатами исследования Кондакова А.К., который доказал обоснованность и целесообразность применения ОФЭКТ головного мозга как методики контроля эффективности лечения нейродегенеративных заболеваний головного мозга [33]. Сергуладзе Т.Н. также описывал эффективность и преимущества ОФЭКТ головного мозга в оценке регионарного мозгового кровотока и ЦВР [81].

Из-за высокой вариабельности морфологических и нейровизуализационных данных, отражающих функциональные динамические показатели мозгового кровотока на микрососудистом уровне, до настоящего времени не установлено общепринятой схемы оценки сосудистого повреждения и валидированных нейропатологических критериев нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга. Это приводит к снижению понимания важных биологических механизмов заболеваний [223], без которых трудно выявить значимые биомаркеры для диагностики, прогнозирования развития осложнений, что особенно актуально для ЛПА, отличающихся более ранним и агрессивным течением ДЭП.

Анализ показателей рМК в ОМ1, ОМ2, ОМ3, ОМ4 до/после проведенного лечения методом ОФЭКТ после пробы с ацетазоламидом у ЛПА выявил статистически значимое увеличение рМК в ОМ1 на 2.04% в правом (30.88 [30.38;31.52] до лечения, против 31.51 [31;31.88] после лечения,  $p=0.040$ ) и на

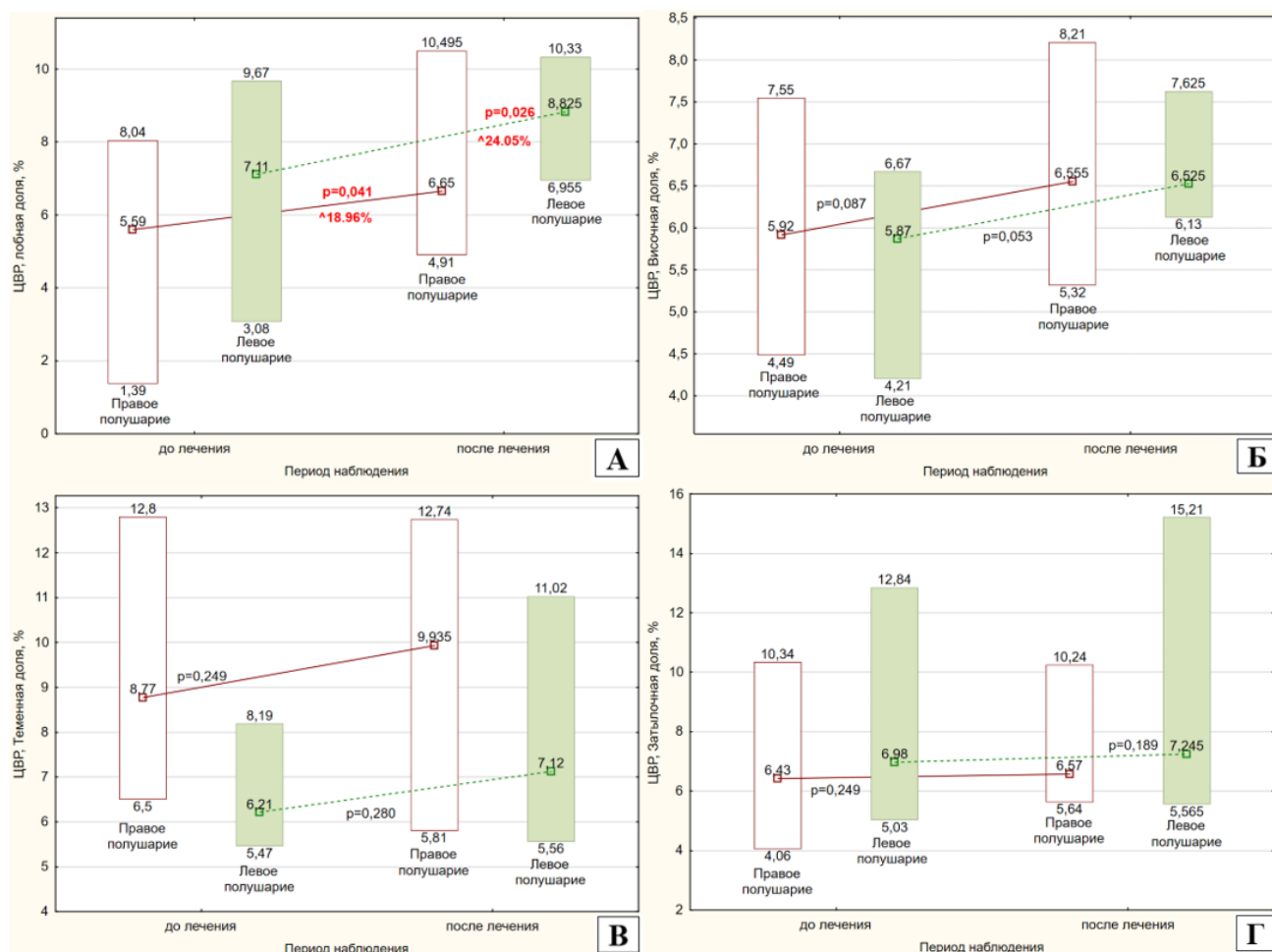
1.77% в левом (30.53 [29.96;30.97] до лечения, против 31.07 [30.06;31.74] после лечения,  $p=0.029$ ) полушариях (рис.33А). При этом, статистически значимых различий до/после проведенного лечения в показателях рМК в ОМ2, ОМ3 и ОМ4 после фармакологической нагрузки у ЛПА не обнаружено (рис.33Б,В,Г).



**Рисунок 33.** Оценка регионарного мозгового кровотока в ОМ1, ОМ2, ОМ3 и ОМ4 на фоне фармакологического теста с ацетазоламидом после курсовой патогенетической терапии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q25%;Q75%]. 1 группа – основная группа, 2 группа – группа сравнения. А – ОМ1; Б – ОМ2; В – ОМ3; Г – ОМ4.  $\Delta$  – увеличение рМК на %.

При сравнении показателей ЦВР в лобной доле до/после терапии отмечается статистически значимое различие ЦВР в правом (5.59 [1.39;8.04] до лечения, против 6.65 [4.91;10.49] после лечения,  $p=0.041$ ) и левом (7.11 [3.08;9.67] до лечения, против 8.82 [6.95;10.33] после лечения,  $p=0.026$ ) полушариях (рис.34А). После курсовой патогенетической терапии ЦВР в лобной доле правого

и левого полушария увеличился на 18.96% и 24.05% соответственно. Не выявлено статистически значимых различий ЦВР в височной, теменной и затылочной долях (рис.34Б,В,Г).



**Рисунок 34.** Цереброваскулярный резерв в лобной, височной, теменной и затылочной долях головного мозга после курсовой патогенетической терапии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q25%;Q75%].

1 группа – основная группа, 2 группа – группа сравнения.

А – ЦВР в лобной доле головного мозга; Б – ЦВР в височной доле головного мозга; В – ЦВР в теменной доле головного мозга; Г – ЦВР в затылочной доле головного мозга.  $\Delta$  – увеличение рМК на %.

Таким образом, применение ОФЭКТ позволило зарегистрировать значимые изменения показателей рМК и ЦВР в различных долях головного мозга после проведенной патогенетической терапии у ЛПА. На сегодняшний день, с расширением терапевтических возможностей в лечении ДЭП, диагностика и

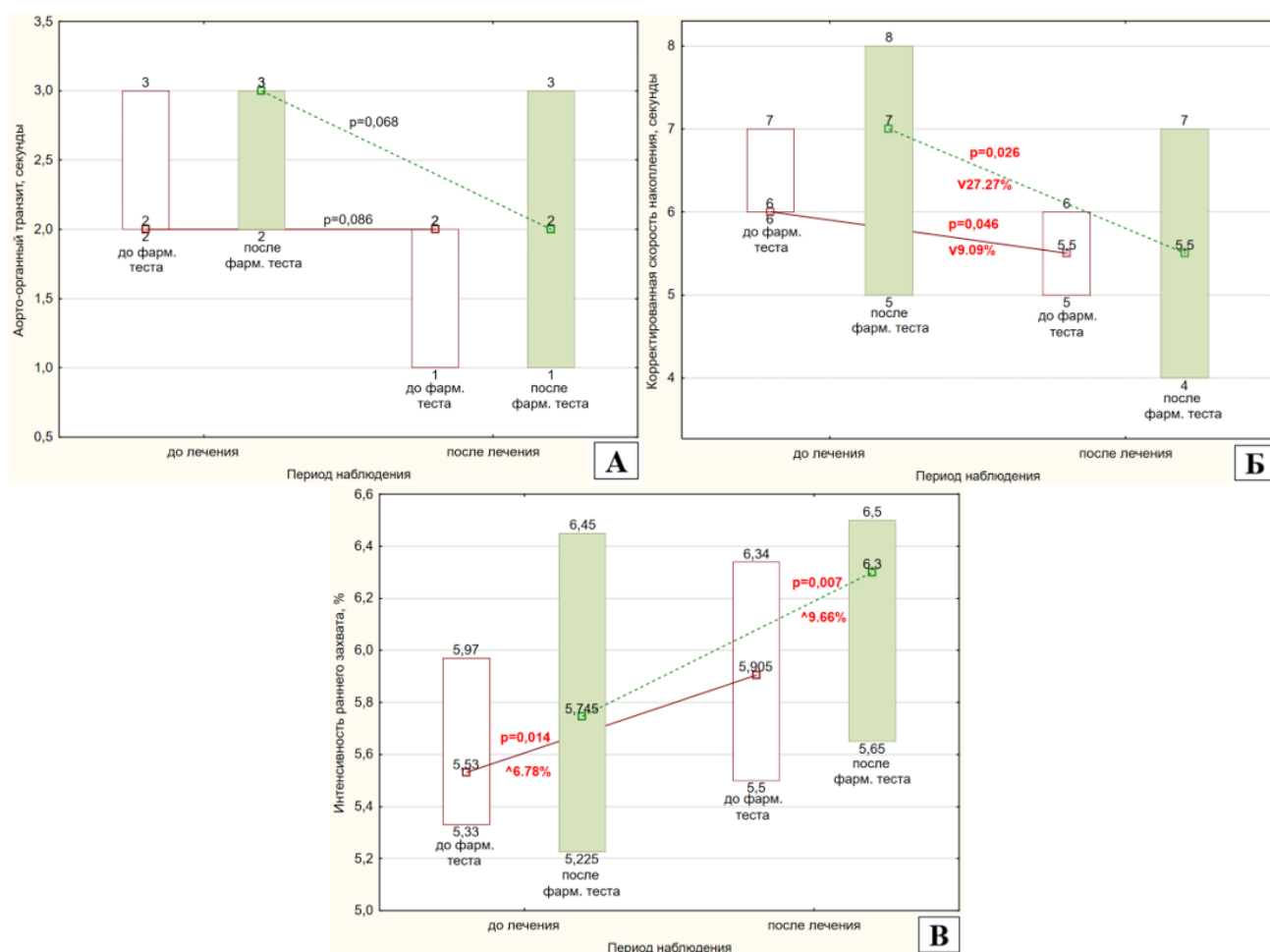


дифференциация заболевания, особенно на ее ранних стадиях, являются основополагающими для установления корректного диагноза, мониторинга течения ДЭП и эффективности проводимой патогенетической терапии [194]. Методы молекулярной ядерной нейровизуализации вносят важный вклад и выступают в качестве приоритетного диагностического инструмента в оценке эффективности лечения хронической ишемии головного мозга.

### **6.3. Анализ показателей аорто-органного транзита (АОТ), корректированной скорости накопления РФП (КСН) и интенсивности раннего захвата (ИРЗ) по данным непрямой радионуклидной ангиографии у ЛПА после проведенной патогенетической терапии**

В литературных источниках практически отсутствует информация о применении непрямой радионуклидной ангиографии головного мозга у пациентов, подвергшихся техногенному радиационному облучению в результате аварий и катастроф на радиационно опасных объектах, для оценки эффективности патогенетической терапии.

При сравнении показателей АОТ в основной группе не отмечалось статистически значимого различия до ( $p=0.086$ ) и после ( $p=0.068$ ) проведения курсовой патогенетической терапии (рис. 35А). Однако, при анализе показателей КСН было зафиксировано его статистически значимое снижение (рис.35Б) после курсовой патогенетической терапии на 9.09% и 27.27% соответственно (до фарм.нагрузки ацетазоламидом:  $p=0.046$ ; после фарм.нагрузки ацетазоламидом:  $p=0.026$ ). Также после курсовой патогенетической терапии достоверно увеличилась ИРЗ на 6.78% и 9.66% соответственно (до фарм.нагрузки с ацетазоламидом:  $p=0.014$ ; после фарм. нагрузки с ацетазоламидом:  $p=0.007$ ) (рис.35В).



**Рисунок 35.** Аорто-органный транзит (АОТ), скорректированная скорость накопления РФП (КСН) и интенсивность раннего захвата (ИРЗ) до/после фармакологического теста с ацетазоламидом после курсовой патогенетической терапии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q25%;Q75%].

Λ – увеличение на %; v – снижение на %.

Так же был проведен корреляционный анализ данных показателей перфузии головного мозга (АОТ, ИРЗ, КСН) в соотношении с результатами нейропсихологического тестирования до и после проведенной курсовой патогенетической терапии (табл.27 и 28).

Наши данные подтверждают результаты исследований, доказывающих преимущества использования ОФЭКТ при оценке церебральной перфузии как на фоне, так и без проведения терапии [154, 289], улучшающей кровообращение головного мозга и реальных преимуществах применения ОФЭКТ при ДЭП по сравнению с другими структурными и перфузионными методами нейровизуализации. Высокая информативность ОФЭКТ подтверждается и

результатами исследования, проведенного Мурашко Н.К., где данная методика нейровизуализации не только использовалась с диагностической целью, но и позволила выявить увеличение объемного кровотока после терапии кавинтоном у пациентов, страдающих ДЭП [62].

Полученные результаты также соотносятся с данными исследования, проведенного Ефимовым И. и соавт., где на ОФЭКТ регистрировалось улучшение перфузии головного мозга через 6 месяцев после проведения антигипертензивной терапии [140].

Анализ показал, что у ЛПА до проведения курсовой патогенетической терапии не было выявлено статистически значимых корреляционных связей между результатами непрямо́й радионуклидной ангиографии головного мозга - АОР, ИРЗ, КСН и данными нейропсихологического тестирования (табл.27).

**Таблица 27.** Результаты корреляционного анализа между показателями нейропсихологического тестирования и результатами непрямо́й радионуклидной ангиографии головного мозга в группе ЛПА до проведения курсовой патогенетической терапии.

| Данные ОФЭКТ /Тест                            | Мини тест умственного развития (MMSE) | Монреальская когнитивная оценка (MoCA) | Госпитальн ая шкала (HADS) тревоги | Госпитальн ая шкала (HADS) депрессии |
|---|---------------------------------------|--|------------------------------------|--------------------------------------|
| Аорто-органный транзит, секунды               | $\rho=0.217$ ;<br>$p=0.827$           | $\rho=0.129$ ;<br>$p=0.924$            | $\rho=0.174$ ;<br>$p=0.564$        | $\rho=0.118$ ;<br>$p=0.725$          |
| Интенсивность раннего захвата, %              | $\rho=0.298$ ;<br>$p=0.638$           | $\rho=0.231$ ;<br>$p=0.742$            | $\rho=0.143$ ;<br>$p=0.452$        | $\rho=0.124$ ;<br>$p=0.754$          |
| Корректированная скорость накопления, секунды | $\rho=0.197$ ;<br>$p=0.538$           | $\rho=0.282$ ;<br>$p=0.894$            | $\rho=0.152$ ;<br>$p=0.872$        | $\rho=0.283$ ;<br>$p=0.672$          |

Однако при оценке данных после проведенной терапии были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи значений ИРЗ с MMSE ( $\rho=0.537$ ;  $p=0.038$ ), MoCA ( $\rho=0.413$ ;  $p=0.042$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.541$ ;  $p=0.045$ ), HADS «депрессия» ( $\rho=0.672$ ;  $p=0.033$ ). Все выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.28).

**Таблица 28.** Результаты корреляционного анализа между показателями нейropsychологического тестирования и результатами непрямо́й радионуклидной ангиографии головного мозга в группе ЛПА после проведения курсовой патогенетической терапии.

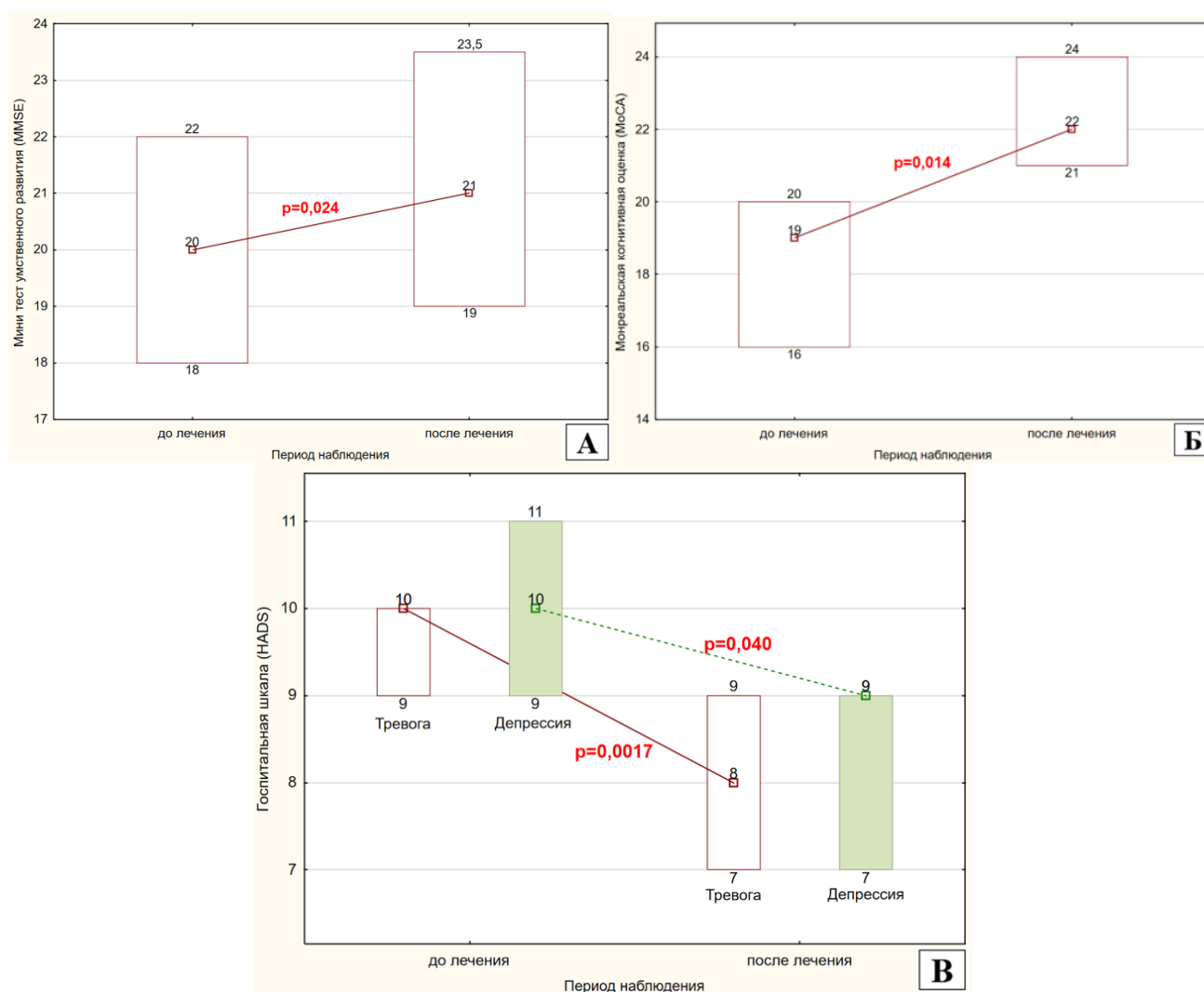
| Данные ОФЭКТ /Тест                                   | Мини тест умственного развития (MMSE) | Монреальская когнитивная оценка (MoCA) | Госпитальная шкала (HADS) тревоги | Госпитальная шкала (HADS) депрессии |
|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Аорто-органный транзит, секунды                      | $\rho=0.192$ ;<br>$p=0.653$           | $\rho=0.291$ ;<br>$p=0.453$            | $\rho=0.231$ ;<br>$p=0.571$       | $\rho=0.181$ ;<br>$p=0.537$         |
| <b>Интенсивность раннего захвата, %</b>              | $\rho=0.537$ ;<br>$p=0.038^*$         | $\rho=0.413$ ;<br>$p=0.042^*$          | $\rho=0.541$ ;<br>$p=0.045^*$     | $\rho=0.672$ ;<br>$p=0.033^*$       |
| <b>Корректированная скорость накопления, секунды</b> | $\rho=0.623$ ;<br>$p=0.028^*$         | $\rho=0.391$ ;<br>$p=0.015^*$          | $\rho=0.532$ ;<br>$p=0.019^*$     | $\rho=0.483$ ;<br>$p=0.027^*$       |

Также зарегистрирована статистически значимая прямая корреляционная связь между результатами КСН и MMSE ( $\rho=0.623$ ;  $p=0.028$ ), MoCA ( $\rho=0.391$ ;  $p=0.015$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.532$ ;  $p=0.019$ ), HADS «депрессия» ( $\rho=0.483$ ;  $p=0.027$ ). Все выявленные связи имели умеренную (0.3 – 0.5), либо заметную (0.5 – 0.7) тесноту по шкале Чеддока (табл.28).

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что АОТ, ИРЗ и КСН являются высокочувствительными нейровизуализационными биомаркерами, показывающими приоритетность выбора периферических вазодилататоров в лечении ДЭП у пациентов с системной эндотелиальной дисфункцией в отдаленном периоде после техногенного радиационного воздействия и позволяющими оценить эффективность проводимой патогенетической терапии.

## 6.4. Оценка когнитивного статуса ЛПА после проведенной патогенетической терапии по данным нейропсихологического тестирования

Анализ состояния когнитивных функций по шкалам MMSE, MoCA, HADS до\после проведения патогенетической терапии среди ЛПА, показал следующее: после курса в\в инфузий алпростадилла в дозе 60 мг у ЛПА отмечалась умеренная положительная динамика в регрессе когнитивной дисфункции (рис.36).



**Рисунок 36.** Данные нейропсихологического тестирования: MMSE, MoCA и HADS до\после курсовой патогенетической терапии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Примечание: данные результаты представлены в виде Me [Q25%;Q75%].  
 В – HADS; Б – MoCA; А – MMSE.

После проведенной терапии у ЛПА показатели психического статуса по шкале MMSE статистически значимо (20.0 [18.0;22.0],  $p=0.024$ ) улучшились (рис.36А) по отношению к данным до начала лечения (21.0 [19.0;23.5]). Это подтверждается и данными MoCA, где было отмечено статистически значимое (рис. 36Б) увеличение показателя ( $p=0.014$ ) после курсовой патогенетической терапии (22.0 [21.0;24.0]).

При оценке тестирования по шкале HADS у ЛПА до лечения, были зафиксированы высокие показатели депрессии и чувство тревоги (рис.37А), что подтверждает результаты ранее проведенных исследований, где у ЛПА также отмечались нарушения когнитивных функций и эмоционально-волевой сферы, астено-невротические и фобические изменения психики, неадекватное реагирование на стресс, снижение памяти, внимания, нарушения сна, а также депрессивные расстройства – как одна из частых форм психической патологии в условиях длительной чрезвычайной ситуации [69]. Все это свидетельствует о диффузном поражении вещества головного мозга у этих пациентов, что значительно снижает их социальную адаптацию и качество жизни [28].

При этом, после проведенной терапии результаты оценки по шкале HADS продемонстрировали статистически значимое снижение показателей (рис. 36Б) у ЛПА как в разделе «тревога» ( $p=0.0017$ ), так и в разделе «депрессия» ( $p=0.040$ ) по сравнению результатами до лечения.

Безусловно, ОФЭКТ-исследование особенно актуально в случае выявления ранних нарушений, при которых единственным симптомом может быть лёгкое когнитивное расстройство. Кроме того, снижение перфузии головного мозга может предшествовать клиническим проявлениям ДЭП на много лет. При этом, своевременная диагностика и правильно подобранная патогенетическая терапия могут значительно затормозить прогрессирование, облегчить неврологические симптомы и улучшить прогноз.

Необходимо отметить, что наиболее часто применяемые методы визуализации, такие как КТ и МРТ, недостаточно чувствительны, чтобы отразить патофизиологические изменения, происходящие в ЦНС при хронической ишемии

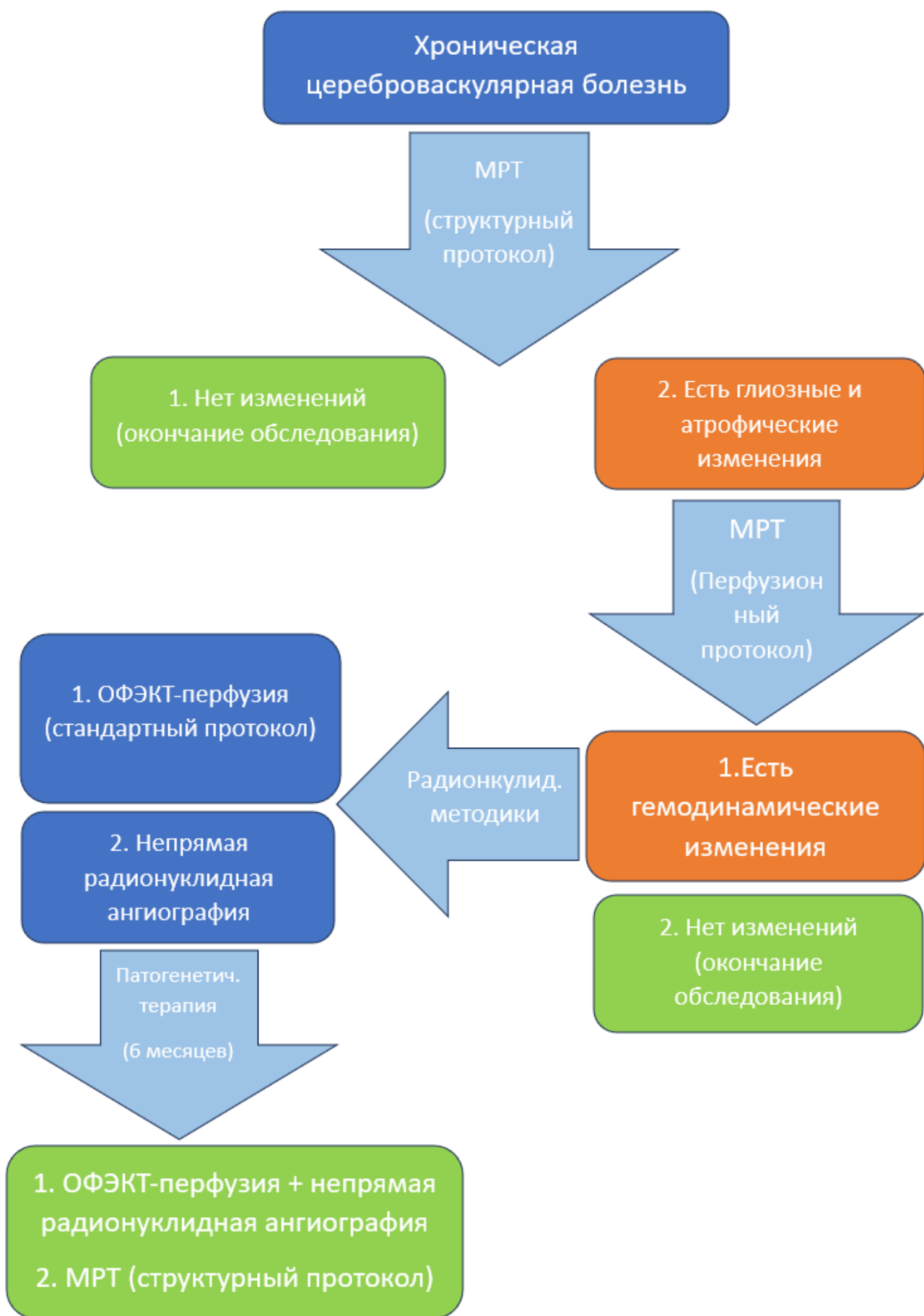
головного мозга, развившейся в результате техногенного радиационного воздействия, как было показано у ЛПА. Поэтому необходимо включать в план обследования лиц с системной эндотелиальной дисфункцией различной этиопатогенетической принадлежности ОФЭКТ-исследование с проведением не прямой радионуклидной ангиосцинтиграфии и определением АОТ, ИРЗ, КСН для своевременного мониторинга и коррекции проводимого лечения и определения функционального резерва цереброваскулярного русла.

### **6.5. Алгоритм диагностического обследования у больных с хронической цереброваскулярной болезнью**

После проведенного клинического обследования, в том числе с использованием нейропсихологического тестирования для оценки когнитивного статуса пациента, возникает необходимость подтверждения клинической картины методами объективного контроля.

Использование мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), в том числе КТ-перфузии, по мнению большинства авторов и нашим собственным данным, не вошедшим в эту работу, рекомендуется только при подозрении на острое нарушение мозгового кровообращения. Для оценки хронических цереброваскулярных изменений преимущество быстрого сканирования при МСКТ нивелируется относительно низкой разрешающей способностью метода, не позволяющей достоверно дифференцировать глиозные изменения. Мультипараметрическая МРТ с T2\*-перфузией является ведущим методом нейровизуализации в первичной диагностике больных с хронической цереброваскулярной болезнью, позволяющей оценивать гемодинамические изменения на структурном и микрососудистом уровне.

В связи с этим в рамках исследования на основании полученных данных был предложен алгоритм диагностического обследования у больных с хронической цереброваскулярной болезнью (рис.37).



**Рисунок 37.** Алгоритм диагностического обследования у больных с хронической цереброваскулярной болезнью.



Для оценки структурных изменений на первом этапе рекомендуется выполнение последовательностей T2ВИ и FLAIR в аксиальной проекции, что является минимально необходимым объемом и позволяет оценить степень глиозных изменений и церебральной атрофии (рис.37). Для получения более полной картины показано выполнение расширенного протокола с использованием градиентной последовательности T2\*\_Hemo (SWI), позволяющей исключить гематомы и сосудистые мальформации, сосудистый режим 3D\_TOF, для оценки Виллизиева круга, а также последовательность FLAIR во фронтальной проекции, позволяющей более точно локализовать положение и форму глиозных очагов. Если выявленные изменения классифицируются по шкале глиоза в диапазоне 1-3 ст и, аналогично, по шкале церебральной атрофии 1-3 ст, рекомендуется выполнение второго этапа исследования для оценки перфузионных показателей. Если по результатам исследования структурных изменений вещества головного мозга не выявлено (0 ст. по шкале глиоза и атрофии), обследование может быть на этом закончено.

На втором этапе (рис.37), при наличии атрофических и глиозных изменений, рекомендуется проведение аксиальной контрастной МРТ-T2\*-перфузии с дифференцированной оценкой показателей скорости, объема и среднего времени мозгового кровотока для белого и серого вещества в лобных и височных долях.

При наличии гемодинамических изменений алгоритм обследования предусматривает выполнение радионуклидных исследований ОФЭКТ-перфузии и непрямой радионуклидной ангиографии (рис.37). Указанные методики позволяют оценить уровень регионарного кровотока по сегментам мозга, скорость притока крови к мозгу (аорто-органный транзит), скорректированную скорость накопления радиометки в паренхиме головного мозга (КСН), индекс раннего захвата (ИРЗ), а также цереброваскулярный резерв с проведением стресс-теста, позволяющий при динамическом наблюдении оценивать эффект назначенного лечения.

После проведения патогенетической терапии, в сроки до 6 месяцев от начала лечения, для объективной оценки состояния артериального и венозного церебрального русла, возможно повторение указанных радионуклидных методик. Так же рекомендуется повторение МРТ головного мозга по стандартному протоколу для оценки динамики глиозных изменений. Выполнение МРТ-перфузии на данном этапе для оценки динамики гемодинамических показателей представляется необязательным ввиду сложности технического сопоставления зон исследования, обусловленной высокой чувствительностью метода, и рекомендуется только при наличии значимых изменений на посттерапевтическом этапе, полученных по данным повторной структурной МРТ по стандартному или расширенному протоколу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия, болезнь малых артерий, сосудистая деменция) – это серьезная социально-экономическая проблема, так в 2018 году во всем мире было зафиксировано 50 миллионов человек, страдающих деменцией. По расчетам к 2050 году этот прирост может составить уже 152 миллиона человек. Экономический вес в том же году составлял около триллиона долларов США в год, а, по имеющимся прогнозам, к 2030 году он удвоится [131, 140, 152, 160].

Несмотря на актуальность проблемы, необходимо отметить, что отсутствуют четкие общепризнанные критерии для дифференциальной диагностики хронической ишемии головного мозга. В литературе достаточно мало сведений об эпидемиологии и особенностях нейровизуализационного обследования у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Кроме того, хроническая цереброваскулярная недостаточность является не только эпифеноменом атрофии мозговой ткани, но и активно способствует, инициирует или ускоряет нейродегенерацию посредством множества механизмов, включая индукцию окислительного стресса, накопление и агрегацию бета-амилоида (A $\beta$ ), гиперфосфорилирование pTau (тау-белок), синаптическую дисфункцию, потерю нейронов, гиперинтенсивность белого вещества (WMH) и нейровоспаление [297].

В связи этим за последнее десятилетие значительно возрос интерес к выявлению эффективных диагностических инструментов, которые позволили бы выявлять дисциркуляторную энцефалопатию на ранней стадии, а также провести дифференциальную диагностику между сосудистой и нейродегенеративной этиопатогенетической принадлежностью когнитивных дисфункций и дементных расстройств, что в конечном счете позволит разработать эффективные стратегии профилактики и лечения. Появляется все большее количество доказательств того, что имеется связь между церебральной гипоперфузией и нейродегенерацией, в особенности при ДЭП [360].

Неоспорим тот факт, что успехи в области аутопсии и усовершенствования методов нейровизуализации расширили представление о болезни малых артерий,

но вопросы диагностики остаются открытыми, в особенности у ЛПА на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде, так как развитие этой патологии у данной когорты отличается более ранним развитием, агрессивным течением и сочетается с системной эндотелиальной дисфункцией, развившейся в результате техногенного облучения всего тела.

Современные методы нейровизуализации, одним из которых является ОФЭКТ, существенным образом изменили подход к диагностике ЦВБ. Проведение ядерной нейровизуализации позволяет получить важную для клиницистов информацию о метаболической активности клеток, перфузии мозговой ткани, экспрессии рецепторов. Также ОФЭКТ точно отражает изменения регионального мозгового кровотока (рМК) [243], который является достоверным маркером нейрональной активности, поскольку в большинстве случаев он тесно связан с метаболизмом нейронов [216]. Тем самым ОФЭКТ головного мозга способна выявить ранние признаки развивающейся деменции, что характерно для ЛПА, а также корректно провести дифференциальную диагностику различных форм додементных расстройств, в основе которых может лежать как сосудистый, так и нейрональный компонент.

Таким образом, целью нашего исследования явилось выявление и обоснование наиболее эффективных функциональных показателей и нейровизуализационных биомаркеров оценки состояния мозговой гемодинамики на микроциркуляторном уровне у пациентов, подвергшихся облучению вследствие аварий и катастроф на радиационно опасных объектах.

Для реализации данной цели нами были поставлены и решены следующие задачи: 1. Провести ретроспективный анализ развития цереброваскулярной болезни и коморбидных заболеваний и оценить влияние возраста, дозы облучения и периода участия в аварийно-восстановительных работах у ЛПА на Чернобыльской АЭС. 2. Изучить нейродегенеративные изменения головного мозга по результатам структурной МРТ и особенности изменения церебральной гемодинамики на микроциркуляторном уровне по результатам МРТ T2\*-перфузии. 3. Провести оценку возможностей ОФЭКТ нейровизуализации в

диагностике нарушений церебральной гемодинамики и оценке цереброваскулярного резерва. 4. Провести корреляционный анализ между показателями молекулярной нейровизуализации головного мозга по данным ОФЭКТ, непрямой радионуклидной ангиографии и МРТ T2\*-перфузии и результатами нейропсихологического тестирования. 5. Усовершенствовать методику непрямой радионуклидной ангиографии с целью диагностики и мониторинга развития системной эндотелиальной дисфункции и установления причинно-следственной связи заболевания с воздействием техногенного облучения при авариях и катастрофах на радиационно опасных объектах в отдаленном периоде. 6. Обосновать возможность применения нейровизуализационных биомаркеров эффективности проводимой патогенетической терапии у пациентов с системной эндотелиальной дисфункцией, развившейся в результате техногенного облучения, по данным усовершенствованной ангиосцинтиграфии головного мозга.

Для решения первой задачи была использована выборка из архива РосМЭС, включавшая 790 историй болезни, позволившая провести ретроспективный анализ особенностей развития цереброваскулярной патологии у ЛПА на ЧАЭС и проанализировать зависимость частоты ДЭП и коморбидной патологии у ЛПА на ЧАЭС от возраста, периода участия в АВР и времени выявления заболевания после выхода ЛПА из зоны аварии. Выявлено наличие взаимосвязи частоты ДЭП с возрастом участия в аварийно-восстановительных работах ( $p=0,071$ ), возрастом ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС на момент исследования ( $p = 0,067$ ) и дозы облучения ( $p = 0,097$ ). ДЭП у ликвидаторов манифестирует, в среднем, на 12,8 лет раньше, чем у мужчин из популяции. В отдаленном периоде после ликвидации последствий аварии на ЧАЭС первое место по частоте обращений занимают ишемическая болезнь сердца (63,3 [24,9-40,0]) и гипертоническая болезнь (44,4 [37,1-51,6]). Выявленные причинно-следственные связи между ДЭП, АГ и ИБС указывают на их коморбидность и взаимное отягощение, что затрудняет диагностику цереброваскулярной болезни.

Сравнение частоты ДЭП в зависимости от стадий этой патологии показало, что наиболее высоким уровнем отличается II стадия: у ЛПА 1986 г. частота ДЭП IIст. выше частоты ДЭП Iст. и ДЭП IIIст. соответственно в 5,9 раза (95% ДИ: 4,2-8,3;  $p < 0,001$ ) и 7,6 раза (95% ДИ: 4,2-8,3;  $p < 0,001$ ); у ЛПА 1987 г. – в 5,4 раза (95% ДИ: 3,5-8,2;  $p < 0,001$ ) и 10,2 раза (95% ДИ: 5,6-18,6;  $p < 0,001$ ) и 1988 г. – в 13,7 раза (95% ДИ: 4,5-41,1;  $p < 0,001$ ) и 10,3 раза (95% ДИ: 4,0-26,4;  $p < 0,001$ ).

Были зарегистрированы причинно-следственные связи у ЛПА 1986 г. между ДЭП Iст. и НЦД ( $R^2=99,4\%$ ), между ДЭП IIст. и НЦД, АГ и ИБС ( $R^2=60,0\%$ ); у ЛПА 1987 г. – между ДЭП Iст. и НЦД ( $R^2=98,2\%$ ), ДЭП IIст. и НЦД, АГ и ИБС ( $R^2=78,9\%$ ), а ДЭП IIIст. – с НЦД и ИБС ( $R^2=76,5\%$ ). Модели регрессии адекватно описывают связи у ЛПА 1988 г. ДЭП Iст. с НЦД ( $R^2=92,3\%$ ), АГ ( $R^2=94,6\%$ ) и ИБС ( $R^2=78,3\%$ ). Тем самым НЦД, АГ и ИБС, указанные в базе данных РосМЭС как сопутствующие заболевания, имеют причинно-следственные взаимосвязи с ДЭП и должны рассматриваться как коморбидные. Наличие коморбидной патологии повышает риск взаимного отягощения заболеваний и развития осложнений основного заболевания.

Осуществление последующих пяти задач проводилось на базе терапевтического отделения клиники ядерной медицины ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (РНЦРР). В период с 2020 по 2024 г.г. было пролечено 830 пациентов с ЦВБ. В исследование включили 499 пациентов, из них 417 ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с диагностированной цереброваскулярной болезнью, принимавших участие в аварийно-восстановительных работах на Чернобыльской АЭС в период 1986, 1987, 1988-90 гг. (средняя доза облучения от 0,15 до 0,30 Гр) и 82 больных с диагностированной цереброваскулярной болезнью, не подвергавшихся радиационному воздействию. Дизайн исследования: из когорты ЛПА на основании разработанных критериев включения/исключения было отобрано 130 пациентов с диагностированной цереброваскулярной болезнью для дальнейшего исследования, которые составили первую (1) – основную группу и 82 больных с

диагностированной цереброваскулярной болезнью, не подвергшихся радиационному воздействию, которые составили группу сравнения – 2 группа.

Атрофия и микроангиопатия являются одними из составляющих морфологической картины ДЭП. Поэтому для оценки степени нейродегенеративных изменений мозговой ткани использовался структурный метод МРТ: T2ВИ-AX+SAG, FLAIR AX+COR, T1-AX, T2\*\_hemo-ax, DWI. Указанные последовательности позволяли исключить острые гематомы и оценить хронические структурные изменения. Глиозные изменения (степень микроангиопатии) оценивались по шкале Fazekas (1987) от 0 до 3. Атрофия коры оценивалась по степени расширения субарахноидальных пространств, расчета индекса боковых желудочков (индекс Эванса) и степени расширения конвекситальных борозд в мм. Времяпролетная 3D-бесконтрастная ангиография сосудов Виллизиева круга (3D-TOF) и 3D-венография венозных синусов выполнялась для исключения острых обструктивных нарушений. На последнем этапе выполнялась 3D-T1 контрастная последовательность для исключения других новообразований головного мозга. Признаки атрофии головного мозга встречались у 94,6% ЛПА и у 75,6% пациентов из группы сравнения, микроангиопатии – соответственно у 100,0 и 87,8%. Однако статистически значимо преобладали ( $p=0.001$ ) I и II степени атрофии среди ЛПА, по сравнению с больными, не подвергшимся радиационному воздействию. Частота микроангиопатии I и II степени статистически значимо преобладала ( $p=0.001$ ) среди ЛПА, по отношению к группе сравнения. Кроме того, нулевая (0) степень атрофии встречалась только среди пациентов группы сравнения (12.2%). Пациенты с III степенью атрофии и микроангиопатии выявлены только среди ЛПА.

При проведении МРТ T2\*-перфузии, у ЛПА по сравнению с больными, не подвергшимися радиационному воздействию, в белом веществе лобных долей головного мозга, что анатомически соответствует субкортикальным структурам, было зарегистрировано статистически значимое уменьшение CBV ( $p=0.010$ ) и CBF ( $p=0.011$ ). В сером веществе лобных долей исследуемых не отмечено

статистически значимого различия между группами (CBV  $p=0.064$ , CBF  $p=0.057$ ), но показатели приближались к значимому уровню.

Также в рамках исследования нами был проведен корреляционный анализ между показателями атрофии/микроангиопатии и церебральным объемом крови (CBV)/церебральным кровотоком (CBF). При сравнении показателей CBV и CBF по данным МРТ-перфузии с наличием или отсутствием атрофии и микроангиопатии, статистически значимой корреляционной зависимости обнаружено не было.

Таким образом, наши данные доказывают, что ЛПА имеют нейровизуализационные, характерные для них биомаркеры, которые возможно выявить благодаря МРТ-перфузии, но они не всегда специфичны. Кроме того, несмотря на возможности современных структурных и перфузионных методов нейровизуализации, до настоящего времени существуют трудности в диагностике ДЭП. Применение ядерных технологий открывает огромные прогностические перспективы, которые необходимы при диагностике хронической ишемии головного мозга и оценке особенностей церебральной перфузии у ЛПА.

Для оценки состояния перфузии головного мозга, определения величины регионарного мозгового кровотока (рМК), резервных возможностей церебрального русла всем пациентам выполнялась сцинтиграфия головного мозга с использованием меченого  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО (Теоксим). Полученные при ОФЭКТ изображения мозга обрабатывались в стандартной программе рабочей станции BrainSpect с расчетом % накопления РФП в 12-ти сегментах мозга (на поперечном срезе) относительно уровня накопления РФП в мозжечке. Анализ аксиальных томограмм проводился по четырем срезам (ОМ1, ОМ2, ОМ3, ОМ4), толщина среза составляла 9 мм. Каждый срез автоматически разделялся на 12 сегментов, где сегменты 1-6 составляли правую гемисферу, сегменты 7-12 – левую гемисферу.

При сравнении показателей рМК (мл/100 г/мин) в лобных долях между основной и группой сравнения отмечалось статистически значимое различие в правом ( $p=0.013$ ) и левом ( $p=0.007$ ) полушариях, пациенты основной группы



имели более низкий рМК по отношению к группе сравнения. Схожая тенденция в обеих группах наблюдалась и среди показателей рМК височных долей. Между основной и группой сравнения зафиксировано статистически значимое различие в правом ( $p=0.048$ ) и левом ( $p=0.021$ ) полушариях, где у ЛПА отмечались более низкие показатели рМК по сравнению с пациентами, не подвергшимся радиационному воздействию.

Оценка рМК после проведения фармакологического теста с ацетазоламидом продемонстрировала больший прирост этого показателя у пациентов группы сравнения по отношению к основной группе. Отмечалось статистически значимое различие в лобных долях правого ( $p=0.009$ ) и левого ( $p=0.016$ ) полушарий головного мозга у пациентов основной и группы сравнения. Аналогичная картина наблюдалась и при оценке показателей рМК височных долей, когда регистрировалось статистически значимое различие в правом ( $p=0.031$ ) и левом ( $p=0.011$ ) полушариях. Показатели рМК в теменной доле также имели статистически значимое различие в правом ( $p=0.004$ ) и левом ( $p=0.023$ ) полушариях. Как следует из выше приведенных данных, пациенты группы сравнения имели больший прирост рМК по отношению к основной группе.

Изучение показателей рМК и ЦВР способствуют получению информации о метаболической активности сосудисто-нервного комплекса, перфузии мозговой ткани, а также возможности проведения топической оценки состояния микроциркуляции и функционального резерва цереброваскулярного русла.

После проведения фармакологического теста с вазодилататором ацетазоламид у пациентов двух сравниваемых групп показатель ЦВР статистически значимо был снижен у ликвидаторов последствий аварии по отношению к группе сравнения как в лобных долях правого ( $p=0.004$ ) и левого ( $p=0.045$ ) полушарий головного мозга исследуемых, так и в левой височной доле ( $p=0,033$ ).

Системная эндотелиальная дисфункция является одной из возможных причин раннего и быстро прогрессирующего развития хронической ишемии головного мозга у ЛПА в отдаленном периоде после радиационного воздействия.

С целью дифференциальной диагностики был впервые разработан и применен усовершенствованный метод непрямой радионуклидной ангиографии с вычислением раннего захвата радиометки и расчетом аорто-органного транзита (АОТ), скорректированной скорости накопления РФП (КСН) и интенсивности раннего захвата (ИРЗ) РФП. Эти показатели рассматривались как нейровизуализационные биомаркеры системной эндотелиальной дисфункции у лиц, подвергшихся техногенному радиационному воздействию в отдаленном периоде. Полученные данные доказали, что эти параметры можно считать надежными, перспективными прогностическими факторами определения системной эндотелиальной дисфункции. При сравнении показателей АОТ, КСН и ИРЗ до/после применения фармакологической нагрузки ацетазоламидом, в основной группе не отмечалось статистически значимых различий ( $p=0.304$ ), тогда как в группе сравнения, после фармакологической нагрузки зарегистрировано увеличение времени аорто-органного транзита ( $p=0.007$ ), снижение скорректированной скорости накопления РФП ( $p=0.004$ ) и увеличение ИРЗ ( $p=0.012$ ) по сравнению с пациентами основной группы (ЛПА), имеющими системную эндотелиальную дисфункцию.

Безусловно, перфузионная нейровизуализация головного мозга с помощью ОФЭКТ – это мощный клинический и исследовательский инструмент для диагностики хронической ишемии головного мозга у ЛПА в отдаленном периоде, который благодаря превосходному качеству изображения и высокой чувствительности способен регистрировать у ЛПА все отличительные особенности перфузионных нарушений в связи с развитием системной эндотелиальной дисфункции после техногенного облучения всего тела в отдаленном периоде. Однако еще многое предстоит узнать об идеальных условиях использования данного метода нейровизуализации и его оценки. Кроме того, ядерная молекулярная визуализация позволила оценить цереброваскулярный резерв головного мозга, прогнозировать развитие дементных расстройств и своевременно выбрать тактику патогенетической терапии.

Следует отметить, что психопатологический синдром с развитием дефицита когнитивных функций является одним из основных клинических проявлений на всех этапах развития цереброваскулярной болезни [37]. Поэтому в нашем исследовании мы рассматривали данные нейропсихологического тестирования через призму различных методов нейровизуализации.

При проведении нейропсихологического тестирования по шкалам MMSE и MoCA было установлено статистически значимое снижение результатов в основной группе по отношению к группе сравнения ( $p=0.01$ ;  $p=0.01$  соответственно). По данным HADS было зафиксировано увеличение значений в разделе «тревога» ( $p=0.024$ ) и «депрессия» ( $p=0.027$ ) у ЛПА по отношению к группе сравнения, подтверждая более выраженные изменения в нейропсихологическом статусе у лиц, участвовавших в аварийно-восстановительных работах на ЧАЭС.

При сопоставлении данных МРТ-перфузии с результатами нейропсихологического тестирования у ЛПА были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи показателя CBV в ROI-1 (белое вещество правой лобной доли) с MMSE ( $p=0.042$ ), MoCA ( $p=0.023$ ), HADS «тревога» ( $p=0.014$ ), HADS «депрессия» ( $p=0.006$ ). Также выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между показателем CBV в ROI-4 (белое вещество левой лобной доли) и MMSE ( $p=0.038$ ), MoCA ( $p=0.019$ ), HADS «тревога» ( $p=0.028$ ), HADS «депрессия» ( $p=0.034$ ).

По данным ОФЭКТ были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи показателей rMK лобной доли левого полушария у ЛПА с результатами MMSE ( $p=0.042$ ), MoCA ( $p=0.036$ ), HADS «тревога» ( $p=0.015$ ), HADS «депрессия» ( $p=0.023$ ), в отличие от пациентов группы сравнения.

При анализе ЦВР и данных нейропсихологического тестирования у ЛПА были зарегистрированы значимые прямые корреляционные связи MMSE с ЦВР лобных долей правого ( $p=0.017$ ) и левого ( $p=0.010$ ) полушарий, височной доли левого полушария ( $p=0.024$ ); MoCA и ЦВР лобных долей правого ( $p=0.003$ ) и левого ( $p=0.006$ ) полушарий, височной доли левого полушария ( $p=0.042$ ); HADS

«тревога» с ЦВР лобных долей правого ( $p=0.011$ ) и левого ( $p=0.015$ ) полушарий, височной доли левого полушария ( $p=0.002$ ); HADS «депрессия» и ЦВР лобных долей правого ( $p=0.027$ ) и левого ( $p=0.032$ ) полушарий, височной доли левого полушария ( $p=0.050$ ). При этом, при оценке данных корреляционного анализа у лиц, не подвергшихся радиационному воздействию, была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь только между результатами ЦВР лобной доли левого полушария с MMSE ( $p=0.014$ ), MoCA ( $p=0.042$ ), HADS «тревога» ( $p=0.011$ ), HADS «депрессия» ( $p=0.023$ ).

Тем самым данные о корреляции и сопоставимости между ЦВР/рМК методом ОФЭКТ и результатами нейропсихологического тестирования показывают большую информативность ОФЭКТ, так как это дает возможность оценить резервные возможности головного мозга у ЛПА, прогнозируя развитие деменции.

Оценка эффективности патогенетической терапии методом ОФЭКТ среди лиц, подвергшихся техногенному радиационному воздействию в отдаленном периоде, является завершающей частью нашего исследования, которая позволила выявить значимость использования данного метода нейровизуализации не только в диагностике, но и в оценке эффективности проводимой патогенетической нейропротективной терапии. 32 пациентам из основной группы была проведена курсовая патогенетическая терапия периферическим вазодилататором алпростадил. Пациенты получали внутривенные инфузии алпростадил в дозе 60 мг в течение 15 дней. Контрольное обследование методом ОФЭКТ с меченым Tc-99m ГМПАО проводилось через 6 месяцев после лечения.

По данным ОФЭКТ при сравнении показателей рМК после лечения в различных долях головного мозга было зафиксировано следующее: рМК в лобной доле у ЛПА статистически значимо увеличился на 2.33% в правом ( $p=0.027$ ) и на 2.29% в левом ( $p=0.005$ ) полушариях; в височной долях отмечались приближенные к статистической значимости различия в правом ( $p=0.055$ ) и левом ( $p=0.056$ ) полушариях, где рМК после лечения имел более высокие показатели.

После проведения фармакологического теста с ацетазоламидом до/после проведенного лечения было отмечено статистически значимое увеличение рМК у ЛПА на 3.19% в лобной доле левого полушария ( $p=0.015$ ). При этом, в правом полушарии различия между данными до и после терапии ( $p=0.077$ ) отсутствовали, но показатели приближались к значимому уровню.

Статистически значимое увеличение ЦВР на 18,96% после проведения курсовой терапии алпростадиллом отмечалось в лобной доле правого ( $p=0.041$ ) и на 25.05% в лобной доле левого ( $p=0.026$ ) полушарий головного мозга .

При сравнении показателей АОТ до/после применения ацетазоламида в основной группе не отмечалось статистически значимого различия до ( $p=0.086$ ) и после ( $p=0.068$ ) применения фармакологической пробы на фоне патогенетической терапии , но при анализе показателей КСН после проведенной терапии было зафиксировано его статистически значимое снижение на 9.09% ( $p=0.046$ ). Также после проведения курсовой патогенетической терапии достоверно увеличилась ИПЗ на 6.78% ( $p=0.014$ ).

При анализе корреляционной зависимости между АОТ, ИПЗ, КСН и данными нейропсихологического тестирования до/после курсового патогенетического лечения установлены статистически значимые прямые корреляционные связи ИПЗ с MMSE ( $\rho=0.537$ ;  $p=0.038$ ), MoCA ( $\rho=0.413$ ;  $p=0.042$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.541$ ;  $p=0.045$ ), HADS «депрессия» ( $\rho=0.672$ ;  $p=0.033$ ). Также зарегистрирована статистически значимая прямая корреляционная связь между результатами КСН и MMSE ( $\rho=0.623$ ;  $p=0.028$ ), MoCA ( $\rho=0.391$ ;  $p=0.015$ ), HADS «тревога» ( $\rho=0.532$ ;  $p=0.019$ ), HADS «депрессия» ( $\rho=0.483$ ;  $p=0.027$ ).

Анализ состояния когнитивных функций по шкалам MMSE, MoCA, HADS до\после проведения патогенетической терапии участникам ЛПА, показал наличие умеренной положительной динамики в регрессе когнитивной дисфункции.

Таким образом, достоверное увеличение индекса раннего захвата (ИПЗ) и снижение скорректированной скорости накопления (КСН) после проведенного курсового патогенетического лечения периферическим вазодилататором

алпростадил, подтвердило эффективность патогенетической терапии у ЛПА, имеющих системную эндотелиальную дисфункцию в отдаленном периоде после техногенного облучения.

Применение новых нейровизуализационных биомаркеров (АОТ, ИРЗ, КСН) с целью оценки и диагностики нейроваскулярной недостаточности при ДЭП у лиц, пострадавших от техногенного радиационного облучения в результате аварий и катастроф на радиационно опасных объектах, позволило дифференцировать наличие системной эндотелиальной дисфункции в отдаленном периоде, что несомненно имеет существенное значение для определения прогноза, выбора тактики лечения пациентов, осуществления контроля эффективности проводимой терапии, а так же для установления причинно-следственной связи ЦВБ с воздействием радиационных факторов.

В рамках исследования на основании полученных данных был предложен алгоритм диагностического обследования у больных с хронической цереброваскулярной болезнью, включающий оценку как структурных, так и перфузионных изменений при хронической цереброваскулярной недостаточности и позволяющий эффективно проводить дифференциальную диагностику нейрональной и сосудистой причин когнитивных расстройств, планировать персонализированную нейропротективную терапию, а так же осуществлять мониторинг её эффективности.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлены тенденции к наличию взаимосвязи частоты ДЭП с возрастом ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС на момент участия в аварийно-восстановительных работах ( $p=0,071$ ), возрастом на момент исследования ( $p = 0,067$ ) и дозой облучения ( $p = 0,097$ ). ДЭП у ликвидаторов манифестирует, в среднем, на 12,8 лет раньше, чем у мужчин из популяции. Коморбидность и взаимное отягощение дисциркуляторной энцефалопатии, артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца затрудняют диагностику цереброваскулярной патологии у данной когорты.
2. По результатам структурной магнитно-резонансной томографии очаги церебральной микроангиопатии выявлены у 100,0% пациентов основной группы и 87,8% пациентов группы сравнения, атрофии – у 94,6% лиц основной группы и 75,6% - группы сравнения. При этом, пациенты с III степенью атрофии и микроангиопатии выявлены только среди ЛПА, что подтверждает более агрессивное течения заболевания у данной когорты. При анализе данных МРТ-перфузии установлено, что у больных с радиоиндуцированной микроангиопатией достоверно снижены скорость (CBF) и объем (CBV) мозгового кровотока в белом веществе лобных долей обоих полушарий головного мозга ( $p=0.010$ ,  $p=0.009$ ,  $p=0.011$ ,  $p=0.001$  соответственно). Статистически значимой корреляционной зависимости в скоростных и объемных показателях церебрального кровотока с наличием или отсутствием атрофии и микроангиопатии по данным структурной МРТ, в исследуемых группах обнаружено не было.
3. По результатам ОФЭКТ выявлено статистически значимое снижение регионарного мозгового кровотока (pМК) в лобных и височных долях обоих полушарий ( $p=0,0013$ ,  $p=0,007$ ); ( $p=0,048$ ,  $p=0,021$ ) у пациентов основной группы в отличие от группы сравнения. По результатам ОФЭКТ с фармакологическим тестом установлены характерные семиотические признаки радиоиндуцированной системной эндотелиальной дисфункции, а именно – статистически значимое снижение цереброваскулярного резерва (ЦВР) в лобных долях обоих полушарий

( $p=0,004$ ,  $p=0,045$ ) и височной доле левого полушария ( $p=0,033$ ) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по отношению к группе сравнения .

4. Выявлена корреляция между выраженностью цереброваскулярной недостаточности по данным количественной обработки результатов ОФЭКТ (церебро-васкулярный резерв лобных долей обоих полушарий и височной доли левого полушария; регионарный мозговой кровоток лобной доли левого полушария), а так же с показателями МРТ T2\*-перфузии (церебральный объем крови и скорость мозгового кровотока в субкортикальных структурах лобных долей обоих полушарий) и степенью нарушения когнитивных функций по результатам нейропсихологического тестирования (MMSE, MoCA, HADS тревога и депрессия).

5. По данным усовершенствованной методики непрямой радионуклидной ангиографии с вычислением раннего захвата меченого Tc-99m ГМПАО выявлены достоверные различия в показателях интенсивности раннего захвата (ИРЗ) и скорректированной скорости накопления (КСН) у ликвидаторов последствий аварии ( $p=0.012$ ,  $p=0.004$ ) соответственно по отношению к группе сравнения. Увеличение, либо сохранение на прежнем уровне скорректированной скорости накопления ГМПАО и увеличение, либо сохранение на прежнем уровне индекса раннего захвата ГМПАО при проведении теста с фармакологической пробой, являются признаками наличия системной эндотелиальной дисфункции и основанием для установления причинно-следственной связи цереброваскулярной патологии с перенесенным техногенным радиационным воздействием при экспертной оценке.

6. Нейровизуализационными показателями эффективности проводимой патогенетической терапии у лиц с системной эндотелиальной дисфункцией, развившейся в результате техногенного радиационного воздействия, являются достоверное увеличение индекса раннего захвата ( $p=0,007$ ) и снижение скорректированной скорости накопления ( $p=0.026$ ) после фармакологического теста с ацетазоламидом.

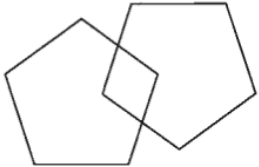


## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ранее и более агрессивное течение дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов, подвергшихся техногенному облучению, требует внесения ОФЭКТ с использованием меченого Тс-99м ГМПАО в алгоритм обследования и наблюдения этого контингента.
2. Ликвидаторам аварии на ЧАЭС следует проводить ОФЭКТ с определением таких показателей, как: АОТ, ИРЗ, КСН с целью дифференциальной диагностики системной эндотелиальной дисфункции и своевременной оценки тяжести нейроваскулярной недостаточности, когнитивных нарушений, выявления осложнений, коррекции патогенетической терапии.
3. Выявление выраженных нарушений перфузии головного мозга по данным ОФЭКТ и МРТ, а именно: снижение СВV и СВF, рМК и ЦВР в лобных и височных областях обоих полушарий головного мозга, увеличение, либо сохранение на прежнем уровне КСН и увеличение, либо сохранение на прежнем уровне ИРЗ при проведении теста с фармакологической пробой, должно служить основанием в работе межведомственных экспертных советов (МЭС) для экспертной оценки наличия причинно-следственной связи заболевания с перенесенным облучением при противоречивых анамнестических и дозиметрических данных .
4. При проведении экспертизы лицам, не имеющим тяжелых структурных изменений на МРТ, а также выраженных гемодинамических нарушений при МРТ T2\*-перфузии, методом, позволяющим окончательно установить связь заболевания с радиационным инцидентом следует считать непрямую радионуклидную ангиографию с определением индекса раннего захвата ГМПАО.
5. Комплексное радионуклидное исследование головного мозга является объективным маркером эффективности терапии цереброваскулярной недостаточности и должно применяться при оценке эффективности вновь вводимых в оборот лекарственных средств, предназначенных для лечения системной эндотелиальной дисфункции.

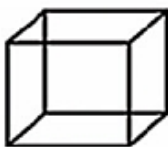
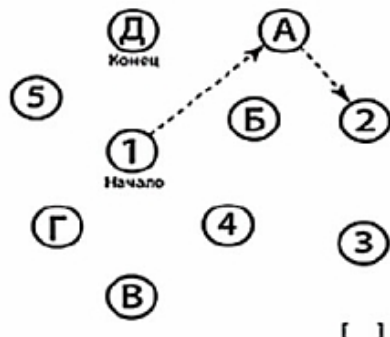

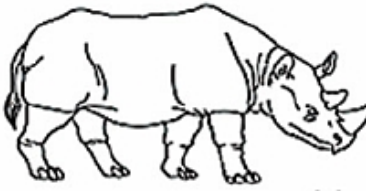
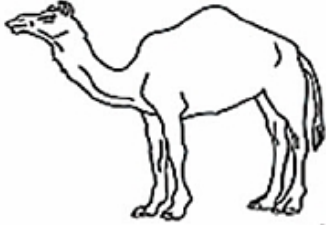
## ПРИЛОЖЕНИЕ №1

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE)

| ФИО _____   | Дата _____ |               |             |
|---|------------|---------------|-------------|
| <b>Проба</b>  |            | <b>Оценка</b> | <b>Балл</b> |
| 1.Ориентировка во времени:<br>Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)  |            | 0 - 5         |             |
| 2.Ориентировка в месте:<br>Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)  |            | 0 - 5         |             |
| 3.Восприятие:<br>Повторите три слова: карандаш, дом, копейка  |            | 0 - 3         |             |
| 4.Концентрация внимания и счет:<br>Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз либо:<br>Произнесите слово «земля», наоборот,   |            | 0 - 5         |             |
| 5.Память<br>Припомните 3 слова (см. пункт 3)  |            | 0 - 3         |             |
| 6.Речь:<br>Показываем ручку и часы, спрашиваем: "как это называется?"<br>Просим повторить предложение: "Никаких если, и или но" |            | 0 - 3         |             |
| Выполнение 3-этапной команды:<br>"Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол"                      |            | 0 - 3         |             |
| Чтение: "Прочтите и выполните"<br>1. Закройте глаза<br>2. Напишите предложение  |            | 0 - 2         |             |
| 3. Срисуйте рисунок<br>                     |            | 0 - 1         |             |
| <b>Общий балл:</b>  |            | <b>0-30</b>   |             |

## ПРИЛОЖЕНИЕ №2

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment - MoCA-test)

|  |  |   |  |  |            |                   |                    |                 |                                     |                     |  |       |
|--|--|---|--|--|------------|-------------------|--------------------|-----------------|-------------------------------------|---------------------|--|-------|
| <b>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</b>                              |  |  Скопируйте куб                    |  | Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)                                 |            |                   | БАЛЛЫ              |                 |                                     |                     |  |       |
|   |  | [ ]   |  | [ ]  |            |                   | [ ]                |                 |                                     |                     |  |       |
|  |  | [ ]   |  | [ ]  | [ ]        | [ ]               | ___/5              |                 |                                     |                     |  |       |
| <b>НАЗЫВАНИЕ</b>   |  |   |  |  |            |                   |                    | ___/3           |                                     |                     |  |       |
|  |  |                                  |  |  |            |                   | [ ]                |                 |                                     |                     |  |       |
|  |  | [ ]   |  | [ ]  |            |                   | ___/3              |                 |                                     |                     |  |       |
| <b>ПАМЯТЬ</b>  |  | Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.   |  | ЛИЦО   | БАРХАТ     | ЦЕРКОВЬ           | ФИАЛКА             | КРАСНЫЙ         | нет баллов                          |                     |  |       |
|  |  | Попытка 1   |  |  |            |                   |                    |                 |                                     |                     |  |       |
|  |  | Попытка 2   |  |  |            |                   |                    |                 |                                     |                     |  |       |
| <b>ВНИМАНИЕ</b>  |  | Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке.                                |  | [ ] 2 1 8 5 4  |            |                   | [ ] 7 4 2          |                 | ___/2                               |                     |  |       |
|  |  | Испытуемый должен повторить их в обратном порядке.  |  |  |            |                   |                    |                 |                                     |                     |  |       |
| <b>ПАМЯТЬ</b>  |  | Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.                   |  | [ ] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ   |            |                   |                    |                 | ___/1                               |                     |  |       |
| <b>ПАМЯТЬ</b>  |  | Серийное вычитание по 7 из 100.   |  | [ ] 93   | [ ] 86     | [ ] 79            | [ ] 72             | [ ] 65          | ___/3                               |                     |  |       |
|  |  | 4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов. |  |  |            |                   |                    |                 |                                     |                     |  |       |
| <b>РЕЧЬ</b>  |  | Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь.  |  | [ ]  |            |                   |                    |                 | ___/2                               |                     |  |       |
|  |  | Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате.  |  | [ ]  |            |                   |                    |                 |                                     |                     |  |       |
| <b>РЕЧЬ</b>  |  | Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л                        |  | [ ] _____ (N ≥ 11 слов)  |            |                   |                    |                 | ___/1                               |                     |  |       |
| <b>АБСТРАКЦИЯ</b>  |  | Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты   |  | [ ] поезд - велосипед  |            |                   | [ ] часы - линейка |                 | ___/2                               |                     |  |       |
| <b>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</b>   |  | Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ  |  | ЛИЦО [ ]   | БАРХАТ [ ] | ЦЕРКОВЬ [ ]       | ФИАЛКА [ ]         | КРАСНЫЙ [ ]     | Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ | ___/5               |  |       |
| <b>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</b>  |  | Подсказка категории   |  |  |            |                   |                    |                 |                                     |                     |  |       |
|  |  | Множественный выбор   |  |  |            |                   |                    |                 |                                     |                     |  |       |
| <b>ОРИЕНТАЦИЯ</b>  |  | [ ] Дата  |  | [ ] Месяц  |            | [ ] Год           |                    | [ ] День недели |                                     | [ ] Место [ ] Город |  | ___/6 |
| © Z.Nasreddine MD Version 7.1  |  | www.mocatest.org  |  | Норма 26 / 30  |            | количество баллов |                    | ___/30          |                                     |                     |  |       |
| Проведено: _____   |  | перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.  |  | Добавить 1 балл, если изображение ≤ 12   |            |                   |                    |                 |                                     |                     |  |       |

### ПРИЛОЖЕНИЕ №3

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS)

|          |  |  |
|----------|--|--|
| <b>Т</b> | <b>1. Я напряжен. Мне не по себе</b>   |  |
| 3        |  | все время                                  |
| 2        |  | часто                                      |
| 1        |  | время от времени, иногда                   |
| 0        |  | совсем не испытываю                        |
| <b>Д</b> | <b>2. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство</b> |  |
| 0        |  | определенно это так                        |
| 1        |  | наверное, это так                          |
| 2        |  | лишь в очень малой степени это так         |
| 3        |  | это совсем не так                          |
| <b>Т</b> | <b>3. Мне страшно. Кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться</b>             |  |
| 3        |  | определенно это так, и страх очень сильный |
| 2        |  | да, это так, но страх не очень сильный     |
| 1        |  | иногда, но это меня не беспокоит           |
| 0        |  | совсем не испытываю                        |
| <b>Д</b> | <b>4. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное</b>                |  |
| 0        |  | определенно, это так                       |
| 1        |  | наверное, это так                          |

|          |   |                                    |
|----------|---|------------------------------------|
| 2        |   | лишь в очень малой степени это так |
| 3        |   | совсем не способен                 |
| <b>Т</b> | <b>5. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове</b>        |                                    |
| 3        |   | постоянно                          |
| 2        |   | большую часть времени              |
| 1        |   | время от времени                   |
| 0        |   | только иногда                      |
| <b>Д</b> | <b>6. Я чувствую себя бодрым</b>                            |                                    |
| 3        |   | совсем не чувствую                 |
| 2        |   | очень редко                        |
| 1        |   | иногда                             |
| 0        |   | практически все время              |
| <b>Т</b> | <b>7. Я легко могу сесть и расслабиться</b>                 |                                    |
| 0        |   | определенно, это так               |
| 1        |   | наверное, это так                  |
| 2        |   | лишь изредка это так               |
| 3        |   | совсем не могу                     |
| <b>Д</b> | <b>8. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно</b> |                                    |
| 3        |   | практически все время              |
| 2        |   | часто                              |
| 1        |   | иногда                             |
| 0        |   | совсем нет                         |

|          |  |  |
|----------|--|--|
| <b>Т</b> | <b>9. Я испытываю внутренне напряжение или дрожь</b>   |  |
| 0        |  | совсем не испытываю                              |
| 1        |  | иногда   |
| 2        |  | часто  |
| 3        |  | очень часто                                      |
| <b>Д</b> | <b>10. Я не слежу за своей внешностью</b>  |  |
| 3        |  | определенно это так                              |
| 2        |  | я не уделяю этому столько времени, сколько нужно |
| 1        |  | может быть, я стал меньше уделять этому внимания |
| 0        |  | я слежу за собой так же, как и раньше            |
| <b>Т</b> | <b>11. Я не могу усидеть на месте, словно мне постоянно нужно двигаться</b>                      |  |
| 0        |  | определенно, это так                             |
| 1        |  | наверное, это так                                |
| 2        |  | лишь в очень малой степени это так               |
| 3        |  | совсем не способен                               |
| <b>Д</b> | <b>12. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения</b> |  |
| 0        |  | точно так, как и обычно                          |
| 1        |  | да, но не в той степени, как раньше              |
| 2        |  | значительно меньше, чем раньше                   |
| 3        |  | совсем не считаю                                 |
| <b>Т</b> | <b>13. У меня бывает внезапное чувство паники</b>  |  |

|          |  |                            |
|----------|--|----------------------------|
| 3        |  | действительно, очень часто |
| 2        |  | довольно часто             |
| 1        |  | не так уж часто            |
| 0        |  | совсем не бывает           |
| <b>Д</b> | <b>14. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма, радио- или телепрограммы</b> |                            |
| 0        |  | часто                      |
| 1        |  | иногда                     |
| 2        |  | редко                      |
| 3        |  | очень редко                |

# ПРИЛОЖЕНИЕ №4

## Уведомление о приеме и регистрации заявки

Форма № 94 ИЗ, ПМ, ПО-2016

**Федеральная служба по интеллектуальной собственности**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение

**«Федеральный институт промышленной собственности»**  
**(ФИПС)**

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993

Телефон (8-499) 240-60-15 Факс (8-495) 531-63-18

### УВЕДОМЛЕНИЕ О ПРИЕМЕ И РЕГИСТРАЦИИ ЗАЯВКИ

|                         |                   |                          |
|-------------------------|-------------------|--------------------------|
| <b>21.01.2025</b>       | <b>002750</b>     | <b>2025101129</b>        |
| <i>Дата поступления</i> | <i>Входящий №</i> | <i>Регистрационный №</i> |

| Заявление о выдаче патента Российской Федерации на изобретение   |   |  |
|--|---|--|
| ДАТА ПОСТУПЛЕНИЯ<br><small>(дата поступления заявки в ФИПС)</small>  | (21) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ №  | ВХОДЯЩИЙ №   |
| 21 янв 2025  |   |  |
| <small>(85) ДАТА ПЕРЕВОДА международной заявки на национальную фазу</small>  |   |  |
| <input type="checkbox"/> (86) ФИПС ОТД 17<br><small>(регистрационный номер международной заявки и дата международной публикации)</small><br><input type="checkbox"/> (87)<br><small>(номер и дата международной публикации международной заявки)</small><br><input type="checkbox"/> (96)<br><small>(номер европейской заявки и дата ее подачи)</small><br><input type="checkbox"/> (97)<br><small>(номер и дата публикации европейской заявки)</small>  | <b>АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ</b><br><small>(полный адрес, фамилия и инициалы или наименование организации)</small><br>124498, Москва, Зеленоград а/я 58 Зеленовой<br>Элaine Владимировне<br><br>Телефон: +7(915)2628705      Факс:<br>Адрес электронной почты:<br><b>АДРЕС ДЛЯ СЕКРЕТНОЙ ПЕРЕПИСКИ</b><br><small>(заполняется при подаче заявки на секретные изобретения)</small> |  |
| <b>ЗАЯВЛЕНИЕ</b><br>о выдаче патента Российской Федерации на изобретение   |   | В Федеральную службу по интеллектуальной собственности<br>Бережковская наб., д. 30, корп. 1, г. Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация                          |
| <b>(54) НАЗВАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ</b><br>Способ диагностики системной эндотелиальной дисфункции у больных с дисциркуляторной энцефалопатией   |   |  |
| <b>(71) ЗАЯВИТЕЛЬ</b> (физическое или юридическое лицо - при подаче) / физическое лицо или наименование юридического лица (согласно учредительному документу), место жительства или место нахождения, название страны и почтовый индекс)<br><br>Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенодиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России)   |   | <b>ИДЕНТИФИКАТОРЫ ЗАЯВИТЕЛЯ</b><br><br>ОГРН 1037739664929<br>КПП 772801001<br>ИНН 7728065856<br><br>СНИЛС<br>ДОКУМЕНТ <small>(серия, номер)</small><br><br>КОД СТРАНЫ (RU) |
| <input type="checkbox"/> изобретение создано за счет средств федерального бюджета<br>Заявитель является:<br><input type="checkbox"/> государственным заказчиком <input type="checkbox"/> муниципальным заказчиком<br>исполнитель работ <small>(указать наименование)</small><br><br><input type="checkbox"/> исполнителем работ по:<br><input type="checkbox"/> государственному контракту <input type="checkbox"/> муниципальному контракту<br>заказчик работ <small>(указать наименование)</small> |   | <input checked="" type="checkbox"/> патентный поверенный<br><input type="checkbox"/> представитель по доверенности<br><input type="checkbox"/> представитель по закону     |
| <b>(74) ПРЕДСТАВИТЕЛЬ(И) ЗАЯВИТЕЛЯ</b> <small>(указывается фамилия, имя, отчество (последнее - при наличии) инициалы заявителя или наименование организации, место жительства или место нахождения для ведения дела по существу патента от его имени в Федеральной службе по интеллектуальной собственности или выполняющего полномочия в силу закона)</small>   |   |  |

|  |    |                                    |
|--|----|------------------------------------|
| Общее количество документов в листах   | 42 | Лицо, зарегистрировавшее документы |
| Из них:<br>- количество листов комплекта изображений изделия<br>(для промышленного образца)  | 0  | Бажанова М.В.<br>                  |
| Количество платежных документов  | 1  |                                    |
| Сведения о состоянии делопроизводства по заявкам размещаются в Открытых реестрах на сайте ФИПС по адресу: <a href="http://www.fips.ru/registers-web">www.fips.ru/registers-web</a> |    |                                    |



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексанин С.С. 30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: монография / Алексанин С.С, СПб.: Политехника-принт, 2016. 1–506 с.
2. Алексанин С.С., Маматова Н.Т. Особенности функционального состояния центральной нервной системы участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007. № 5 (52). С. 5–11.
3. Алексанин С.С., Серебрякова С. В., Левашкина И. М. Дисциркуляторное поражение неокортекса лобных и височных долей у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде (по данным диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. № 4 (65). С. 43–47.
4. Араблинский А.В., Макотрова Т.А., Трусова Н.А. и др. МРТ-оценка лейкоареоза и церебральных микрокровоизлияний при цереброваскулярных заболеваниях и болезни Альцгеймера // Медицинский алфавит. Диагностическая радиология. 2012. № 4. С. 10–12.
5. Араблинский А.В., Макотрова Т.А., Трусова Н.А. и др. нейровизуализационные маркёры церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2014. № 1 (4). С. 24–34.
6. Бугрова С.Г. Концепция диснейрорегуляции в формировании умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Современные наукоемкие технологии. 2008. № 5. С. 16–20.
7. Бычковская И.Б. Гильяно Н. Я., Федорцева Р. Ф. и др. Об особой форме радиационной нестабильности // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. № 6 (47). С. 688–693.

8. Бокерия Л.А., Асландини И.П., Сергуладзе Т.Н. и др. Методы диагностики мозговой гемодинамики и уровня церебральной перфузии у больных с окклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2012; 13 (1): 5-17.
9. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Пирадов М.А. Принципы диагностики и лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Нервные болезни. 2010. №1. С. 8-13.
10. Вятлева О.А., Катаргина Т.А., Пучинская Л.М. и др. Электрофизиологическая характеристика функционального состояния мозга при психических расстройствах у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1996. № 3. С. 41–46.
11. Гайкова О.Н., Трофимова Т.Н., Онищенко Л.С. и др. Морфологические особенности нейронов коры головного мозга при деменции альцгеймеровского типа и сосудистой деменции // Вестник российской военно-медицинской академии. 2012. № 3 (39). С. 193–200.
12. Глущенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения // Медицина и организация здравоохранения. 2019. № 1 (4). С. 56–63.
13. Гулевич Е.В., Каплан М. А., Круглова О. В. Исследование мозгового кровотока у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС методами ультразвуковой транскраниальной доплерографии и радионуклидной церебральной ангиографии с внутривенным введением  $^{99}\text{Tc}$ -пертехнетата // Радиация и риск. 2002. (13). С. 53–55.
14. Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л., Евдокименко А.Н. Современное состояние проблемы церебральной микроангиопатии при артериальной гипертензии // Архив патологии. 2021. №6 (83). С. 45-53.
15. Дамбинова С.А., Алиев К.Т., Бондаренко Е.В. и др. Биомаркеры ишемии головного мозга как новый метод доказательства эффективности

нейроцитопротекторов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. № 5 (117). С. 62–67.

16. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия // Справочник поликлинического врача. 2002. № 3. С. 21–24.

17. Дамулин И.В., Екушева Е. В. Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 4. С. 94–100.

18. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К. В. и др. Связь нарушений кровотока и ликворотока с повреждением стратегических для когнитивных расстройств зон мозга при церебральной микроангиопатии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2022. № 2 (16). С. 25–35.

19. Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. (4). С. 11–18.

20. Емелин А.Ю. Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. № 5 (12). С. 78–83.

21. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хайруллин И.Х. Дисциркуляторная энцефалопатия и болезнь мелких сосудов // Журнал неврологии и психиатрии. 2016. № 8. С. 109–116.

22. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения // Фарматека. 2012. № 7. С. 87–94.

23. Зволинская Е.Ю., Александрова А. А. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста // Кардиология. 2010. № 8 (50). С. 37–47.

24. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Рыбина А. Н. и др. Современные методы радионуклидной диагностики опухолей и неопухоловой патологии головного мозга // Бюллетень сибирской медицины. 2021. № 4 (20). С. 131–142.

25. Иванов В.К., Горский А.И., Чекин С.Ю. и др. Радиационно-эпидемиологическая классификация заболеваемости и смертности ликвидаторов

- от цереброваскулярных заболеваний методами кластерного анализа и главных компонент // Радиация и риск. 2014. № 48 (23). С. 8–21.
26. Иванов В.К., Максюттов М.А., Чекин С.Ю. и др. Риски цереброваскулярных заболеваний среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. № 3 (45). С. 261–270.
27. Иванов В.К. 35-летний опыт функционирования НРЭР как государственной информационной системы мониторинга радиологических последствий чернобыльской катастрофы // Радиация и риск (НРЭР) 2021. № 1 (30). С. 7–39.
28. Идрисов К.А., Краснов В.Н. Клинико-динамические и эпидемиологические аспекты депрессивных расстройств в условиях длительной чрезвычайной ситуации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. (4). С. 65–69.
29. Исакова Е.В. Алгоритм диагностики и терапии цереброваскулярных болезней в практике амбулаторного врача // Consilium Medicum. 2017. № 2 (19). С. 84–89.
30. Куликова Т.А., Мешков Н.А. Ретроспективный эпидемиологический анализ динамики сердечно-сосудистой патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдалённом периоде // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2025. №2. С. 26-33.
31. Куликова Т.А., Мешков Н.А., Солодкий В.А. и др. Сопутствующие и коморбидные заболевания у ликвидаторов последствий аварии на чернобыльской АЭС с цереброваскулярной патологией в отдалённом периоде // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2024. №2 (33). С. 145-157.
32. Куликова Т.А., Мешков Н.А., Солодкий В.А. и др. Оценка и сравнительный анализ параметров перфузионной ОФЭКТ головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с дисциркуляторной энцефалопатией в отдаленном периоде после облучения // Медицинская визуализация. 2024. №4 (28). С. 11-25.

33. Кондаков А.К. Радионуклидные методы изучения перфузии головного мозга в диагностике и контроле качества лечения дегенеративных и функциональных поражений нервной системы: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.13 / Кондаков Антон Кириллович; [Место защиты: Рос. науч. центр рентгенорадиологии МЗ РФ]. Москва 2018. С. 22.
34. Куликова Т.А., Солодкий В.А., Сергеев Н.И. и др. Современные методы перфузионной визуализации в диагностике нейродегенеративных изменений у лиц с цереброваскулярной болезнью. обзор литературы и опыт ФГБУ "РНЦРР" // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2024. №2 (24). С. 36-47.
35. Короткевич А.А., Семенов С.Е., Малева О.В. и др. Связь результатов нейропсихологического тестирования и показателей регионарного мозгового кровотока по данным ОФЭКТ у пациентов кардиохирургического профиля // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023. №1. С. 49-57.
36. Куликова Т.А., Мешков Н.А., Солодкий В.А. и др. МРТ-признаки структурных и перфузионных изменений при хронической ишемии головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде // Медицинская визуализация. 2024. №3 (28). С. 65-76.
37. Куликова Т.А., Солодкий В.А., Фомин Д.К. и др. Взаимосвязь между нейровизуализационными биомаркерами ОФЭКТ и данными нейропсихологического тестирования при хронической ишемии головного мозга у пациентов, подвергшихся техногенному радиационному воздействию в отдаленном периоде // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2024. №4 (24). С. 24-37.
38. Кулеш А.А. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. № 1 (13). С. 4–12.
39. Куликова Т.А. Солодкий В.А., Сергеев Н.И. и др. Возможности T2\*-перфузии в оценке нейродегенеративных изменений у лиц, подвергшихся радиационному

облучению // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2024. № 2 (24). С. 48–58.

40. Куликова Т.А., Мешков Н.А. Когнитивные нарушения и аффективные расстройства у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции с дисциркуляторной энцефалопатией в отдаленном периоде // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2025. № 1. С. 21-30.

41. Левашкина И.М., Серебрякова С.В. Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии в оценке дегенеративных изменений головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на чернобыльской АЭС в отдаленном периоде // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 4. С. 98–103.

42. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечения // Consilium medicum. 2007. № 8. С. 72–79.

43. Левин О.С., Цыганенко Е.В., Чесалин П.В. Нейропсихологические нарушения у лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, в отдаленном периоде // Неврологический журнал. 2007. № 4. С. 25–32.

44. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 3. С. 40–46.

45. Левин О.С., Юнищенко Н.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Consilium medicum. 2007. № 8. С. 47–53.

46. Левин О.С., Чимагомедова А. Ш., Полякова Т. А. и др. 60 лет концепции дисциркуляторной энцефалопатии - можно ли в старые мехи налить молодое вино? // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. № 6–2 (118). С. 13–26.

47. Левин О.С. Подходы к диагностике и лечению когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврология. 2008. № 6 (11). С. 14–20.

48. Лемнев В.Л., Лукьянчиков В.А., Беляев А.А. Цереброваскулярные заболевания и стенотическое поражение брахиоцефальных артерий:

эпидемиология, клиническая картина, лечение // Consilium Medicum. 2019. № 9 (21). С. 29–32.

49. Литовченко Т.А. Особенности течения цереброваскулярных нарушений у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2017. № 1. С. 69–74.

50. Лишманов Ю.Б., Сазонова С.И. Ильюшенкова Ю.Н. и др. Определение эффективности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с лейкоцитами, мечеными  $^{99m}\text{Tc}$ -НМРАО, в диагностике миокардитов: сопоставление результатов сцинтиграфии и данных гистологического исследования // Вестник рентгенологии и радиологии. 2015. № 4. С. 29–34.

51. Лясс Ф.М. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография головного мозга с мечеными аминами при визуализации мозговой микроциркуляции // Мед. радиология. 1990. № 7 (35). С. 23–27.

52. Лясс Ф.М. Радиоанатомия мозговой перфузии при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с мечеными  $^{99m}\text{Tc}$  аминами // Мед. радиология. 1989. № 12 (34). С. 3–7.

53. Машин В.В., Белова Л. А., Сапрыгина Л. В. и др. Факторы риска сосудистых заболеваний головного мозга по данным скрининга популяции среднего возраста г. Ульяновска // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014. № 1 (8). С. 4–9.

54. Мешков Н.А., Куликова Т.А., Солодкий В.А. и др. Цереброваскулярные последствия радиационного воздействия при внешнем локальном и тотальном облучении // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2024. №3 (23). С. 123-131.

55. Мешков Н.А., Солодкий В.А., Куликова Т.А. Факторы риска цереброваскулярных осложнений у онкологических больных в отдаленном периоде после лучевой терапии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2024. №1 (23). С. 194-202.

56. Мешков Н.А., Куликова Т.А., Вальцева Е.А. Клинико-эпидемиологическая оценка влияния факторов риска на развитие болезней системы кровообращения у ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы // Радиация и риск (Бюллетень НРЭР). 2016. № 1 (25). С. 94–107.
57. Мешков Н.А., Куликова Т.А., Фокеева М.В. Эффективность лечения сердечно-сосудистой патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции // Радиация и риск. 2011. № 3 (20). С. 47–57.
58. Мешков Н.А., Куликова Т.А., Солодкий В.А. Состояние церебрального кровотока у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде // Вестник Российского центра рентгенодиагностики. 2024. № 3 (24). С. 45-57.
59. Мешков Н.А., Куликова Т.А., Фокеева М.В. Оценка эффективности лечения цереброваскулярной болезни у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Вестник Российского Научного Центра рентгенодиагностики. 2011. № 11. С. 1-11.
60. Мироненко Т.В. Дисциркуляторная энцефалопатия и ее сочетание с другими заболеваниями (диагностические и терапевтические подходы) // Международный неврологический журнал. 2010. № 4. С. 30–40.
61. Мороз Е. В. Нейровизуализация этиологии и факторов риска при дисциркуляторной энцефалопатии III стадии или хронической ишемии мозга у лиц пожилого возраста // БМИК. 2014. № 2 (4). С. 104–105.
62. Мурашко Н.К. Однофотонная эмиссионная томография при хронической гипертонической энцефалопатии // Клиническая геронтология. 2007. № 8. С. 26–29.
63. Никулин А.В. Клинические и нейровизуализационные особенности дисциркуляторной энцефалопатии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдалённом периоде // Консилиум. 2004. № 9. С. 28–33.
64. Никифоров А.М. Соматическая патология у ликвидаторов в отдалённом периоде // Актуальные вопросы радиационной гигиены: сб. тезисов Научно-практической конференции. СПб., 2004. С. 185-186.



65. Одинак М.М. Современные возможности нейровизуализации в диагностике деменций // Психиатрия. 2009. (1). С. 57–61.
66. Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. и др. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. № 1 (10). С. 17–23.
67. Парфенов В.А., Кулеш А. А. Цереброваскулярное заболевание с когнитивными нарушениями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. № 9 (121). С. 121–130.
68. Пизова Н.В. Хронические цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, клинические проявления и подходы к терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. № 1 (10). С. 83–89.
69. Подсонная И.В., Ефремушкин Г.Г., Желобецкая Е.Д. Биоэлектрическая активность головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией и артериальной гипертензией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. (10). С. 33–38.
70. Подсонная И.В., Шумахер Г.И., Головин В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (результаты двадцатилетнего наблюдения). // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. № 2 (109). С. 10–13.
71. Поровский Я.В. Феномен полиморбидности и причины преждевременного старения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Клиническая геронтология. 2017. № 5–6 (23). С. 29–37.
72. Путилина М.В. Современные принципы диагностики и фармакотерапии дисциркуляторной энцефалопатии // Справочник поликлинического врача. 2014. № 7. С. 50–53.
73. Рачин А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б. и др. Хроническая ишемия головного мозга – от правильной диагностики к адекватной терапии // РМЖ. 2015. (12). С. 694–698.

74. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2022. ID: 617. Клинические рекомендации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Общественная организация «Российское общество психиатров», Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617_1) (дата обращения – 01.03.2025).
75. Румянцева Г. М. Психосоматические и сомато-психические аспекты развития психических нарушений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Междунар. журн. радиац. медицины. 2003. № 2 (5). С. 139–146.
76. Румянцева Г. М. , С. А. Л. Посттравматическое стрессовое расстройство при разных типах стрессового воздействия (особенности клиники и лечения) // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2006. № 12 (106). С. 4–10.
77. Румянцева Г.М. Особенности психолого-психиатрических последствий радиационных аварий // Экология человека. 2007. № 9. С. 42–47.
78. Самородская И.В. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. № 2 (9). С. 15–24.
79. Сергеев Н.И., Куликова Т.А., Нуднов Н.В. и др. Сопоставимость нейровизуализационных биомаркеров МРТ-перфузии с данными нейропсихологического тестирования при хронической ишемии головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская визуализация. 2025. № 1 (29). С. 2–14.
80. Сергеев Н.И., Куликова Т.А., Мешков Н.А., Котляров П.М. Взаимосвязь органических и гемодинамических изменений головного мозга при хронической цереброваскулярной болезни. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2024; 2024 (4):104-115.
81. Сергуладзе Т.Н., Асланиди И.П. Клиническая значимость однофотонной эмиссионной компьютерной томографии головного мозга// Клиническая физиология кровообращения. 2012. №2. С. 22–29.

82. Соколова Л.П. Особенности кровообращения головного мозга при додементных когнитивных расстройствах различного генеза // Современные проблемы науки и образования. 2011. № 4. С.8.
83. Талыбов Р.С. Достоверность диффузионно-взвешенных изображений и 57 перфузионных показателей в дифференциальной диагностике злокачественных и условно доброкачественных интракраниальных образований: одноцентровое исследование // Лучевая диагностика и терапия. 2023. № 2 (14). С. 48–63.
84. Томашевский И.О. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с  $^{99m}\text{Tc}$ ГМПАО в оценке кровотока коры головного мозга при дисциркуляторной энцефалопатии // Радиология – практика. 2003. (4). С. 25–29.
85. Туков А.Р., Шафранский И. Л., Прохорова О.Н. и др. Риск смерти от гипертонической болезни у ликвидаторов последствий аварии на чернобыльской АЭС – работников атомной промышленности // Медицина катастроф. 2021. № 3. С. 47–51.
86. Усов В.Ю. Сравнение методов оценки объема церебрального повреждения при ишемическом инфаркте мозга по данным T2-взвешенной магнитно-резонансной томографии и перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с  $^{99m}\text{Tc}$ -теоксимом // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4 (27). С. 44–50.
87. Ушаков И.Б. Отдалённые последствия при условно малых дозах облучения // Медицина труда и промышленная экология. 2000. № 1. С. 15.
88. Фокин В.А. Возможности количественной диффузионной тензорной магнитно-резонансной трактографии в диагностике неопухолевых заболеваний головного мозга // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2009. № 3. С. 145–150.
89. Харченко В.П., Снигирёва Г.П., Зотов В.К., Куликова Т.А. Некоторые аспекты медицинской деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. № 3 (56). С. 293-299.
90. Чернов В.И., Дудникова Е. А., Зельчан Р.В. и др.  $^{99m}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза у больных лимфомами: безопасность применения, фармакокинетика и

- дозиметрические характеристики // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022. № 4 (5). С. 18–30.
91. Шестаков В.В., Кулеш А.А., Дробаха В.Е. и др. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2015. Спецвыпуск. С. 4–17.
92. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захарова В.В. и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на лёгкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте // Неврологический журнал. 2018. № 6 (23). С. 309–315.
93. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства // Рос. мед. журн. 2015. №12. С. 5–7.
94. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захарова В.В. и др. Влияние возрастного фактора на «доумеренное» когнитивное снижение // Российский неврологический журнал. 2019. № 5 (24). С. 32–37.
95. Яхно Н.Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // Неврологический журнал. 2001. № 3 (6). С. 10–19.
96. Abe O. [и др.]. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // Lancet (London, England). 2005. № 9503 (366). С. 2087–2106.
97. Abu-Judeh H. [и др.]. SPECT brain perfusion findings in mild or moderate traumatic brain injury // Nucl Med Rev Cent East Eur. 2020. №3 (1). P. 5-11.
98. Abu-judeh H. H. [и др.]. SPET brain perfusion imaging in mild traumatic brain injury without loss of consciousness and normal computed tomography // Nuclear Medicine Communications. 1999. № 6 (20). P. 505–510.
99. Alqahtani F. F. SPECT/CT and PET/CT, related radiopharmaceuticals, and areas of application and comparison // Saudi Pharmaceutical Journal. 2023. № 2 (31). P. 312–328.

100. Alvarez-Sabín J. [и др.]. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment // *Cerebrovascular diseases* (Basel, Switzerland). 2013. № 2 (35). P. 146–154.
101. Andaluz N. [и др.]. Patient selection for revascularization procedures in adult Moyamoya disease based on dynamic perfusion computerized tomography with acetazolamide challenge (PCTA) // *Neurosurgical review*. 2010. № 2 (33). P. 225–233.
102. Appelman A. P. A. [и др.]. Total cerebral blood flow, white matter lesions and brain atrophy: the SMART-MR study // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2008. № 3 (28). P. 633–639.
103. Aso K. [и др.]. Preoperative cerebrovascular reactivity to acetazolamide measured by brain perfusion SPECT predicts development of cerebral ischemic lesions caused by microemboli during carotid endarterectomy // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009. № 2 (36). P. 294–301.
104. Athanasio B. S. [и др.]. The role of brain perfusion SPECT in the diagnosis of frontotemporal dementia: A systematic review // *Journal of Neuroimaging*. 2024.
105. Balea M. [и др.]. VaD - An Integrated Framework for Cognitive Rehabilitation // *CNS & neurological disorders drug targets*. 2018. № 1 (17). P. 22–33.
106. Bambach S. [и др.]. Arterial Spin Labeling Applications in Pediatric and Adult Neurologic Disorders // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 2022. № 3 (55). P. 698–719.
107. Beeldman E. [и др.]. The cognitive profile of behavioural variant FTD and its similarities with ALS: a systematic review and meta-analysis // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2018. № 9 (89). P. 995–1002.
108. Best S. R. D. [и др.]. Brain SPECT as an Imaging Biomarker for Evaluating Effects of Novel Treatments in Psychiatry-A Case Series // *Frontiers in psychiatry*. 2022. (12). P.713141.
109. Biessels G. J. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications // *Nature reviews. Endocrinology*. 2018. № 10 (14). P. 591–604.

110. Bisschops R. H. C. [и др.]. High total cerebral blood flow is associated with a decrease of white matter lesions // *Journal of neurology*. 2004. № 12 (251). P. 1481–1485.
111. Bjelland I. [и др.]. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review // *Journal of Psychosomatic Research*. 2002. № 2 (52). P. 69–77.
112. Bjerke M. [и др.]. Cerebrospinal fluid matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in combination with subcortical and cortical biomarkers in vascular dementia and Alzheimer’s disease // *Journal of Alzheimer’s disease: JAD*. 2011. № 3 (27). P. 665–676.
113. Blinder P. [и др.]. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow // *Nature neuroscience*. 2013. № 7 (16). P. 889–897.
114. Booth S. [и др.]. Radionuclide Imaging of the Neuroanatomical and Neurochemical Substrate of Cognitive Decline in Parkinson’s Disease // *Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2024*. 2024. P. 1–14.
115. Borbély K. Role of SPECT scans in the diagnosis of cerebrovascular diseases // *Orvosi hetilap*. 2002. № 41 (143). P. 2317–2326.
116. Bowler J. V. The concept of vascular cognitive impairment // *Journal of the Neurological Sciences*. 2002. (203–204). P. 11–15.
117. Brink H. van den, Doubal F. N., Duering M. Advanced MRI in cerebral small vessel disease // *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. 2023. № 1 (18). P. 28–35.
118. Calvo W. [и др.]. Time- and dose-related changes in the white matter of the rat brain after single doses of X rays // *The British journal of radiology*. 1988. №731 (61). P. 1043–1052.
119. Carmichael J. [и др.]. Bifactor analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in individuals with traumatic brain injury // *Scientific reports*. 2023. № 1 (13). P.8017.

120. Caruso P., Signori R., Moretti R. Small vessel disease to subcortical dementia: a dynamic model, which interfaces aging, cholinergic dysregulation and the neurovascular unit // *Vascular health and risk management*. 2019. (15). P. 259–281.
121. Castellino G. [и др.]. Repeated brain conventional MRI and SPECT evaluation in systemic lupus erythematosus patients with and without neuropsychiatric involvement: a follow up study // *Lupus*. 2011. № 13 (20). P. 1387–1395.
122. Cha E. S. [и др.]. Occupational radiation exposure and morbidity of circulatory disease among diagnostic medical radiation workers in South Korea // *Occupational and environmental medicine*. 2020. № 11 (77). P. 752–760.
123. Chang C. C. [и др.]. Cerebral blood flow measurement in patients with impaired consciousness: usefulness of 99mTc-HMPAO single-photon emission tomography in clinical practice // *European journal of nuclear medicine*. 1998. № 9 (25). P. 1330–1332.
124. Chow J. C. H. [и др.]. Multi-domain neurocognitive impairment following definitive intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal cancer: A cross-sectional study // *Radiotherapy and Oncology*. 2024. (193). P. 110143.
125. Ciesielska N. [и др.]. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis // *Psychiatria polska*. 2016. № 5 (50). P. 1039–1052.
126. Cohen R. A. [и др.]. Long-term citicoline (cytidine diphosphate choline) use in patients with vascular dementia: neuroimaging and neuropsychological outcomes // *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2003. № 3 (16). P. 199–204.
127. Cooper L. L. [и др.]. Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory // *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 2016. № 1 (67). P. 176–182.
128. Cotroneo A. M. [и др.]. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study // *Clinical interventions in aging*. 2013. (8). P. 131–137.

129. Crişan G. [и др.]. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: A Literature Review over the Last Decade // International journal of molecular sciences. 2022. № 9 (23). P.5023.
130. Cui S. [и др.]. Cerebrolysin for vascular dementia // The Cochrane database of systematic reviews. 2019. № 11 (2019). P. CD008900.
131. Démolis P. [и др.]. Is the acetazolamide test valid for quantitative assessment of maximal cerebral autoregulatory vasodilation? An experimental study // Stroke. 2000. № 2 (31). P. 508–515.
132. Devous M. D. SPECT Functional Brain Imaging // Brain Mapping: The Methods. 2002. P. 513–536.
133. Dichgans M. [и др.]. Vascular Cognitive Impairment // Circulation research. 2017. № 3 (120). P. 573–591.
134. Dickie D. A. [и др.]. The Whole Picture: From Isolated to Global MRI Measures of Neurovascular and Neurodegenerative Disease // Advances in experimental medicine and biology. 2019. (1205). P. 25–53.
135. Ding Q. [и др.]. Global, Regional, and National Burden of Ischemic Stroke, 1990-2019 // Neurology. 2022. № 3 (98). P. E279–E290.
136. Dormehl I. C. [и др.]. SPECT monitoring of improved cerebral blood flow during long-term treatment of elderly patients with nootropic drugs // Clinical nuclear medicine. 1999. № 1 (24). P. 29–34.
137. Doubal F. N. [и др.]. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease // Stroke. 2010. № 3 (41). C. 450–454.
138. Doubal F. N. [и др.]. Characteristics of patients with minor ischaemic strokes and negative MRI: a cross-sectional study // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2011. № 5 (82). P. 540–542.
139. Dubroff J. [и др.]. State of Art of Molecular Imaging in the Diagnosis and Treatment of Dementia // The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2024. № 4 (32). P. S31.



140. Efimova I. [и др.]. Cerebral blood flow and cognitive function in patients with metabolic syndrome: effect of antihypertensive therapy // *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2014. № 12 (16). P. 900–906.
141. Efimova N. Y. [и др.]. Influence of antihypertensive therapy on cerebral perfusion in patients with metabolic syndrome: relationship with cognitive function and 24-h arterial blood pressure monitoring // *Cardiovascular therapeutics*. 2015. № 4 (33). P. 209–215.
142. Engelhardt M. [и др.]. [Impaired cerebral autoregulation in asymptomatic patients with carotid artery stenosis: comparison of acetazolamide-SPECT and transcranial CO(2)-dopplersonography] // *Zentralblatt fur Chirurgie*. 2004. № 3 (129). P. 178–182.
143. Engelhardt S. [и др.]. Hypoxia selectively disrupts brain microvascular endothelial tight junction complexes through a hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) dependent mechanism // *Journal of cellular physiology*. 2014. № 8 (229). P. 1096–1105.
144. ERA-NET Neuron 2022. Call for proposals for multinational and translational research projects on cerebrovascular diseases including small vessels and brain barriers dysfunction. // Electronic proposal submission. <https://www.neuron-eranet.eu/joint-calls/bio-medical/2022-cerebrovascular-diseases/call-text/>(Дата обращения: 03.03.2025).
145. Erkinjuntti T. [и др.]. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials // *Journal of Neural Transmission, Supplement*. 2000. № 59. P. 23–30.
146. Farid K. [и др.]. Postprandial recurrent hemiplegia // *Clinical nuclear medicine*. 2010. № 2 (35). P. 80–82.
147. Farid K. [и др.]. Normal cerebrovascular reactivity in Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy syndrome // *Clinical nuclear medicine*. 2010. № 8 (35). P. 583–585.
148. Fazekas F. [и др.]. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities // *Neurology*. 1993. № 9 (43). P. 1683–1689.
149. Feigin V. L. [и др.]. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *The Lancet. Neurology*. 2021. № 10 (20). P. 1–26.

150. Fernando M. S. [и др.]. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury // *Stroke*. 2006. № 6 (37). P. 1391–1398.
151. Filippi L. [и др.]. Usefulness of SPECT/CT with a Hybrid Camera for the Functional Anatomical Mapping of Primary Brain Tumors by [Tc99m] Tetrofosmin // <https://home.liebertpub.com/cbr>. 2006. № 1 (21). P. 41–48.
152. Fioravanti M. [и др.]. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2001. № 4 (2001). P. CD003159.
153. Fischer R. J., Miale A. Evaluation of cerebral vascular disease with radionuclide angiography // *Stroke*. 1972. № 1 (3). P. 1–9.
154. Frantellizzi V. [и др.]. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO brain SPECT in the monitoring of cerebral vasculitis therapy // *Revista espanola de medicina nuclear e imagen molecular*. 2018. № 4 (37). P. 211–217.
155. Freeman L. R. [и др.]. Oxidative stress and cerebral endothelial cells: regulation of the blood-brain-barrier and antioxidant-based interventions // *Biochimica et biophysica acta*. 2012. № 5 (1822). P. 822–829.
156. Galynker II. W. [и др.]. ECT treatment and cerebral perfusion in Catatonia // *J Nucl Med*. 1997. № 2 (38). P. 251–254.
157. General Assembly of the World Medical Association World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // *J Am Coll Dent*. 2014. № 3 (81). P. 14–18.
158. Gluhm S. [и др.]. Cognitive performance on the mini-mental state examination and the montreal cognitive assessment across the healthy adult lifespan // *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. 2013. № 1 (26). P. 1–5.
159. Goetz C. [и др.]. SPECT low-field MRI system for small-animal imaging // *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2008. № 1 (49). P. 88–93.

160. González R. G. [и др.]. Acute ischemic stroke: Imaging and intervention // *Acute Ischemic Stroke: Imaging and Intervention*. 2006. P. 1–297.
161. Gorelick P. B. [и др.]. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association // *Stroke*. 2011. № 9 (42). P. 2672–2713.
162. Gorelick P. B. [и др.]. Understanding and treating vascular cognitive impairment // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2013. № 2 Dementia (19). P. 425–437.
163. Greene-Schloesser D. [и др.]. Radiation-induced brain injury: A review // *Frontiers in oncology*. 2012. (2). P. 73.
164. Greene-Schloesser D. M. [и др.]. Molecular pathways: radiation-induced cognitive impairment // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013. № 9 (19). P. 2294–2300.
165. Groeschel S. [и др.]. Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature // *Neuroradiology*. 2006. № 10 (48). P. 745–754.
166. Guekht A. [и др.]. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment // *Stroke*. 2017. № 5 (48). P. 1262–1270.
167. Guez D. [и др.]. Radiation-induced vascular malformations in the brain, mimicking tumor in MRI-based treatment response assessment maps (TRAMs) // *Clinical and translational radiation oncology*. 2018. (15). P. 1–6.
168. Guinane J. Clinical utility of MRI and SPECT in the diagnosis of cognitive impairment referred to memory clinic // *International Psychogeriatrics*. 2018. № 5 (30). P. 611–617.
169. Hachinski V. [и др.]. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards // *Stroke*. 2006. № 9 (37). P. 2220–2241.
170. Hackett M. L. [и др.]. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies // *Stroke*. 2005. № 6 (36). P. 1330–1340.

171. Hage Z. A. [и др.]. Novel imaging approaches to cerebrovascular disease // *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*. 2016. (175). P. 54–75.
172. Hainsworth A. H., Brittain J. F., Khatun H. Pre-clinical models of human cerebral small vessel disease: utility for clinical application // *Journal of the neurological sciences*. 2012. № 1–2 (322). P. 237–240.
173. Handa J. [и др.]. Serial brain scanning with radioactive xenon and scintillation camera // *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*. 1970. № 4 (109). P. 701–706.
174. Hanyu H. A. [и др.]. A comparison study of SPECT and MRI in remote effects of chronic cerebrovascular disease // *Rinsho Hoshasen*. 1990. № 8 (35). P. 909–913.
175. Hauge A. [и др.]. Acute effects of acetazolamide on cerebral blood flow in man // *Acta physiologica Scandinavica*. 1983. № 2 (117). P. 233–239.
176. Havenon A. De [и др.]. Blood pressure, glycemic control, and white matter hyperintensity progression in type 2 diabetics // *Neurology*. 2019. № 11 (92). P. E1168–E1175.
177. HC G. [и др.]. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes // *The New England journal of medicine*. 2011. № 9 (364). P. 818–828.
178. Henderson T. A. The diagnosis and evaluation of dementia and mild cognitive impairment with emphasis on SPECT perfusion neuroimaging // *CNS spectrums*. 2012. № 4 (17). P. 176–206.
179. Herrmann C. International experiences with the hospital anxiety and depression scale - A review of validation data and clinical results // *Journal of Psychosomatic Research*. 1997. № 1 (42). P. 17–41.
180. Hinksman C. A., Haylock R. G. E., Gillies M. Cerebrovascular Disease Mortality after occupational Radiation Exposure among the UK National Registry for Radiation Workers Cohort // *Radiation research*. 2022. № 5 (197). P. 459–470.
181. Holthoff V. A. [и др.]. [Changes in regional cerebral perfusion in depression. SPECT monitoring of response to treatment] // *Der Nervenarzt*. 1999. № 7 (70). P. 620–626.

182. Hopewell JW Radiation injury to the central nervous system // *Med Pediatr Oncol*. 1998. № 1. P. 1–9.
183. Huang D. [и др.]. Recent advances in arterial spin labeling perfusion MRI in patients with vascular cognitive impairment // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2023. № 2 (43). P. 173.
184. Hugo J., Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment // *Clinics in geriatric medicine*. 2014. № 3 (30). P. 421–442.
185. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia // *Acta neuropathologica*. 2010. № 3 (120). P. 287–296.
186. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease // *Neuron*. 2017. № 1 (96). P. 17–42.
187. Iadecola C. [и др.]. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. № 25 (73). P. 3326–3344.
188. Iadecola C. [и др.]. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. № 25 (73). P. 3326–3344.
189. Ihara M., Tomimoto H. Lessons from a mouse model characterizing features of vascular cognitive impairment with white matter changes // *Journal of aging research*. 2011. (2011). P. 978761.
190. Iida H. [и др.]. Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose <sup>123</sup>I-iodoamphetamine // *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2010. № 10 (51). P. 1624–1631.
191. Ikemizu Y. [и др.]. Cerebellar and Occipital Alterations in Brain Perfusion in a Patient With Post-acute COVID-19 Encephalopathy Misdiagnosed As Primary Psychotic Disorder // *Cureus*. 2024. №16 (1). P. e52953

192. Iturria-Medina Y. [и др.]. Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis // *Nature communications*. 2016. (7). P. 11934.
193. Ivanov V. K. [и др.]. Radiation-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators // *Health physics*. 2000. № 5 (78). P. 495–501.
194. Jagust W. J. Neuroimaging in dementia // *Neurologic clinics*. 2000. № 4 (18). P. 885–901.
195. Joutel A., Chabriat H. Pathogenesis of white matter changes in cerebral small vessel diseases: beyond vessel-intrinsic mechanisms // *Clinical science (London, England: 1979)*. 2017. № 8 (131). P. 635–651.
196. Kearney P. M. [и др.]. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet (London, England)*. 2005. № 9455 (365). P. 217–223.
197. Képes Z. [и др.]. Initial clinical experience with dedicated multi-pinhole (MPH) collimator for  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO brain perfusion SPECT // *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2022. № 2 (25). P. 143–147.
198. Kikukawa K. [и др.]. Early and delayed  $\text{Tc-}^{99\text{m}}$  ECD brain SPECT in SLE patients with CNS involvement // *Annals of nuclear medicine*. 2000. № 1 (14). P. 25–32.
199. Kinoshita H. [и др.]. Comparison of mental cognitive function of A-bomb survivors and non-A-bomb survivors in Nagasaki // *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2019. № 9 (73). P. 594.
200. Kitamura A. [и др.]. Long-term cilostazol treatment reduces gliovascular damage and memory impairment in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion // *Scientific reports*. 2017. № 1 (7). P. 4299.
201. Kobayashi R. [и др.]. Application of Suggestive Biomarkers in Dementia With Lewy Bodies With Masking of Typical Clinical Symptoms by Alzheimer Disease-type Pathology // *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2024. № 1 (38). P. 95–97.
202. Kuroda H. [и др.]. Accuracy of central benzodiazepine receptor binding potential/cerebral blood flow SPECT imaging for detecting misery perfusion in patients with unilateral major cerebral artery occlusive diseases: comparison with

- cerebrovascular reactivity to acetazolamide and cerebral blood flow SPECT imaging // *Clinical nuclear medicine*. 2012. № 3 (37). P. 235–240.
203. Kwee R. M. [и др.]. Virchow-Robin spaces at MR imaging // *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2007. № 4 (27). P. 1071–1086.
204. Lam B. Y. K. [и др.]. The global burden of cerebral small vessel disease in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis // *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. 2023. № 1 (18). P. 15–27.
205. Lanna M. E. [и др.]. Cognitive disconnective syndrome by single strategic strokes in vascular dementia // *Journal of the neurological sciences*. 2012. № 1–2 (322). P. 176–183.
206. Lassen A. [и др.]. Neuro-SPECT: On the development and function of brain emission tomography in the Copenhagen area // *Clinical physiology and functional imaging*. 2021. № 1 (41). P. 10–24.
207. Lee J. H. [и др.]. Genetic animal models of cerebral vasculopathies // *Progress in molecular biology and translational science*. 2012. (105). P. 25–55.
208. Leonard JP. Technetium-99m-d, 1-HM-PAO: a new radiopharmaceutical for imaging regional brain perfusion using SPECT--a comparison with iodine-123 HIPDM // *J Nucl Med*. 1986. № 12 (27). P. 1819–1823.
209. Lin F. H. [и др.]. Effect of social support and health education on depression scale scores of chronic stroke patients // *Medicine*. 2019. № 44 (98). P. e17667.
210. Lo E. H., Rosenberg G. A. The neurovascular unit in health and disease: introduction // *Stroke*. 2009. № 3 (40). P. S2-3.
211. Lunau L. [и др.]. Presymptomatic cerebral blood flow changes in CHMP2B mutation carriers of familial frontotemporal dementia (FTD-3), measured with MRI // *BMJ open*. 2012. № 2 (2). P. e000368.
212. Macdonald M. E., Frayne R. Cerebrovascular MRI: a review of state-of-the-art approaches, methods and techniques // *NMR in biomedicine*. 2015. № 7 (28). P. 767–791.

213. Makale M. T. [и др.]. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours // *Nature reviews. Neurology*. 2017. № 1 (13). P. 52–64.
214. Malojcic B. [и др.]. Ultrasound and dynamic functional imaging in vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease // *BMC medicine*. 2017. № 1 (15). P. 27.
215. Martsynkevych O.O. Viddaleni nevrolohichni naslidky oprominennia u likvidatorov avarii na ChAES [The late neurological radiation sequelae in participants in the cleanup of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station]. // *Lik Sprava*. 1997. № 6. P. 29–31.
216. Mathieu A. [и др.]. Sustained normalization of cerebral blood-flow after iloprost therapy in a patient with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus // *Lupus*. 2002. № 1 (11). P. 52–56.
217. Matsuda H. [и др.]. A quantitative approach to technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime // *European journal of nuclear medicine*. 1992. № 3 (19). P. 195–200.
218. Matsuda H. Quantification in Brain SPECT: Noninvasive Cerebral Blood Flow Measurements Using 99mTc-Labeled Tracers // *PET and SPECT in Neurology*. 2020. P. 53–72.
219. McArthur C. [и др.]. Applications of cerebral SPECT // *Clinical radiology*. 2011. № 7 (66). P. 651–661.
220. McQueen J. [и др.]. Restoration of oligodendrocyte pools in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion // *PloS one*. 2014. № 2 (9). P. e87227.
221. Michiko Yamada H. S. [и др.]. Study of cognitive function among the Adult Health Study (AHS) population in Hiroshima and Nagasaki // *Radiat Res*. 2002. № 2 (158). P. 236–240.
222. Michopoulou S. K. [и др.]. Brain PET and SPECT imaging and quantification: a survey of the current status in the UK // *Nuclear medicine communications*. 2023. № 10 (44). P. 834–842.
223. Milham M. P., Craddock R. C., Klein A. Clinically useful brain imaging for neuropsychiatry: How can we get there? // *Depression and anxiety*. 2017. № 7 (34). P. 578–587.



224. Mountz JM. Functional deficits in autistic disorder: characterization by technetium-99m-HMPAO and SPECT // *J Nucl Med*. 1995. № 7 (36). P. 1156–1162.
225. Naghavi M. [и др.]. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet* (London, England). 2015. № 9963 (385). P. 117–171.
226. Naranjo O. [и др.]. In Vivo Targeting of the Neurovascular Unit: Challenges and Advancements // *Cellular and molecular neurobiology*. 2022. № 7 (42). P. 2131–2146.
227. Nasreddine Z. S. [и др.]. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005. № 4 (53). P. 695–699.
228. Neal B. [и др.]. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials // *Lancet*. 2000. № 9246 (356). P. 1955–1964.
229. Neirinckx R. D. Evaluation of regional cerebral blood flow with 99mTc-d, 1 HM-PAO and SPECT // *Neurosurgical review*. 1987. № 3 (10). P. 181–184.
230. Nieuwenhuis-Mark R. E. The death knoll for the MMSE: has it outlived its purpose? // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2010. № 3 (23). P. 151–157.
231. Nishimura N. [и др.]. Limitations of collateral flow after occlusion of a single cortical penetrating arteriole // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2010. № 12 (30). P. 1914–1927.
232. Nobili F. [и др.]. Brain functional involvement by perfusion SPECT in systemic sclerosis and Behçet's disease // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002. №966. P. 409–414.
233. Odano I. [и др.]. Diagnostic approach with Z-score mapping to reduce artifacts caused by cerebral atrophy in regional CBF assessment of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease by [99mTc]-ECD and SPECT // *Japanese Journal of Radiology*. 2024. №42 (5). P. 508–518.

234. Ogasawara K. [и др.]. Effect of the addition of <sup>123</sup>I-iomazenil single-photon emission computed tomography to brain perfusion single-photon emission computed tomography on the detection accuracy of misery perfusion in adult patients with ischemic moyamoya disease // *Annals of Nuclear Medicine*. 2023. № 5 (37). P. 280–288.
235. Ogoh S. Relationship between cognitive function and regulation of cerebral blood flow // *The journal of physiological sciences: JPS*. 2017. № 3 (67). P. 345–351.
236. Ohta H. [и др.]. MR and Tc-99m HMPAO SPECT images in a case of unusual widening of perivascular spaces (Virchow-Robin spaces) // *Annals of nuclear medicine*. 1999. № 6 (13). P. 437–439.
237. Okamoto M., Ashida K. I., Imaizumi M. Hypoperfusion following encephalitis: SPECT with acetazolamide // *European journal of neurology*. 2001. № 5 (8). P. 471–474.
238. Oku K. [и др.]. Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement // *Rheumatology (Oxford, England)*. 2003. № 6 (42). P. 773–777.
239. Oliver J. [и др.]. Non-human primate SPECT model for determining cerebral perfusion effects of cerebrovasoactive drugs acting via multiple modes of pharmacological action // *Journal of the neurological sciences*. 2005. № 4 (229–230). P. 255–266.
240. Ozasa K. [и др.]. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases // *Radiation research*. 2012. № 3 (177). P. 229–243.
241. Pääkkö E. [и др.]. Perfusion MRI and SPECT of brain after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia // *Medical and pediatric oncology*. 2003. № 2 (40). P. 88–92.
242. Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition // *Current opinion in neurology*. 2007. № 4 (20). P. 390–397.

243. Paszat L. F. [и др.]. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998. № 8 (16). P. 2625–2631.
244. Pereira M. [и др.]. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries // *Journal of hypertension*. 2009. № 5 (27). P. 963–975.
245. Perneczky R. [и др.]. Is the time ripe for new diagnostic criteria of cognitive impairment due to cerebrovascular disease? Consensus report of the International Congress on Vascular Dementia working group // *BMC medicine*. 2016. № 1 (14). P. 162.
246. Perng C. H., Chang Y. C., Tzang R. F. The treatment of cognitive dysfunction in dementia: a multiple treatments meta-analysis // *Psychopharmacology*. 2018. № 5 (235). P. 1571–1580.
247. Petersen R. C. [и др.]. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. 2001. № 9 (56). P. 1133–1142.
248. Petersen R. T. J. Consensus on mild cognitive impairment: EADC - ADCS // *Research and Practice in Alzheimer's Disease*. 2005. (10). P. 38–46.
249. Podreka I. S. E. [и др.]. Initial experience with technetium-99m HM-PAO brain SPECT // *J Nucl Med*. 1987. № 11 (28). P. 1657–1666.
250. Potocnik J., Ovcar Stante K., Rakusa M. The validity of the Montreal cognitive assessment (MoCA) for the screening of vascular cognitive impairment after ischemic stroke // *Acta neurologica Belgica*. 2020. № 3 (120). P. 681–685.
251. Potter G. M. [и др.]. Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction // *Stroke*. 2010. № 2 (41). P. 267–272.
252. Prentice N. [и др.]. A double-blind, placebo-controlled study of tacrine in patients with Alzheimer's disease using SPET // *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 1996. № 3 (10). P. 175–181.

253. Quarles C. C., Bell L. C., Stokes A. M. Imaging vascular and hemodynamic features of the brain using dynamic susceptibility contrast and dynamic contrast enhanced MRI // *NeuroImage*. 2019. (187). P. 32–55.
254. Rahayel S. [и др.]. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT Perfusion Signatures Associated With Clinical Progression in Patients With Isolated REM Sleep Behavior Disorder // *Neurology*. 2024. № 4 (102). P. e208015.
255. Raji C. A. [и др.]. Clinical Utility of SPECT Neuroimaging in the Diagnosis and Treatment of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review // *PLOS ONE*. 2014. № 3 (9). P. e91088.
256. Raji C. A., Henderson T. A. PET and Single-Photon Emission Computed Tomography in Brain Concussion // *Neuroimaging clinics of North America*. 2018. № 1 (28). P. 67–82.
257. Ravaglia G. [и др.]. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study // *Neurology*. 2008. № 19 (70). P. 1786–1794.
258. Reaven P. D. [и др.]. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes - 15-Year Follow-up // *The New England journal of medicine*. 2019. № 23 (380). P. 2215–2224.
259. Reiman E. M. Focus on Alzheimer’s disease and related disorders // *The Journal of clinical psychiatry*. 2005. № 7 (66). P. 816–817.
260. Reinhold H. S. [и др.]. Development of blood vessel-related radiation damage in the fimbria of the central nervous system // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1990. № 1 (18). P. 37–42.
261. Remes T. M. [и др.]. Radiotherapy-induced vascular cognitive impairment 20 years after childhood brain tumor // *Neuro-oncology*. 2024. № 2 (26). P. 362–373.
262. Robinson R. G. [и др.]. Poststroke Depression: An Update // <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.21090231>. 2023. № 1 (36). P. 22–35.
263. Rola R. [и др.]. Indicators of hippocampal neurogenesis are altered by <sup>56</sup>Fe-particle irradiation in a dose-dependent manner // *Radiation research*. 2004. № 4 (162). P. 442–446.

264. Román G. C. [и др.]. Subcortical ischaemic vascular dementia // *Lancet Neurology*. 2002. № 7 (1). P. 426–436.
265. Román G., Pascual B. Contribution of neuroimaging to the diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia // *Archives of medical research*. 2012. № 8 (43). P. 671–676.
266. Romero-Farina G., Aguadé-Bruix S. Equilibrium radionuclide angiography: Present and future // *Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2021. № 4 (28). P. 1315–1322.
267. Rosenthal L. Intravenous and intracarotid radionuclide cerebral angiography // *Seminars in nuclear medicine*. 1971. № 1 (1). P. 70–84.
268. Ruitenbergh A. [и др.]. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study // *Annals of neurology*. 2005. № 6 (57). P. 789–794.
269. Rundek T. [и др.]. Vascular Cognitive Impairment (VCI) // *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2022. № 1 (19). P. 68–88.
270. Sachdev P. [и др.]. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement // *Alzheimer disease and associated disorders*. 2014. № 3 (28). P. 206–218.
271. Safaiyan S. [и др.]. Age-related myelin degradation burdens the clearance function of microglia during aging // *Nature neuroscience*. 2016. № 8 (19). P. 995–998.
272. Saha G. B. [и др.]. Radiopharmaceuticals for brain imaging // *Seminars in nuclear medicine*. 2001. № 4 (24). P. 324–349.
273. Sakata R. [и др.]. Long-term follow-up of atomic bomb survivors // *Maturitas*. 2012. № 2 (72). P. 99–103.
274. Sanchez D. L. [и др.]. Regional Hypoperfusion Predicts Decline in Everyday Functioning at Three-Year Follow-Up in Older Adults without Dementia // *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2020. № 3 (77). P. 1291–1304.
275. Saposnik G. [и др.]. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Scientific Statement from the American Heart Association // *Stroke*. 2024. № 3 (55). P. E77–E90.

276. Schultheiss T. E. [и др.]. Radiation response of the central nervous system // International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995. № 5 (31). P. 1093–1112.
277. Sha M. C., Callahan C. M. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review // Alzheimer disease and associated disorders. 2003. № 1 (17). P. 46–54.
278. Shi Y., Wardlaw J. M. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease // Stroke and vascular neurology. 2016. № 3 (1). P. 83–92.
279. Shin S. S. [и др.]. Structural imaging of mild traumatic brain injury may not be enough: overview of functional and metabolic imaging of mild traumatic brain injury // Brain Imaging and Behavior. 2017. № 2 (11). P. 591–610.
280. Shin Y. B. [и др.]. Voxel-based statistical analysis of cerebral blood flow using Tc-99m ECD brain SPECT in patients with traumatic brain injury: Group and individual analyses // Brain Injury. 2006. № 6 (20). P. 661–667.
281. Shirayama Y. [и др.]. rCBF and cognitive impairment changes assessed by SPECT and ADAS-cog in late-onset Alzheimer's disease after 18 months of treatment with the cholinesterase inhibitors donepezil or galantamine // Brain imaging and behavior. 2019. № 1 (13). P. 75–86.
282. Sloten T. T. van [и др.]. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression // The lancet. Diabetes & endocrinology. 2020. № 4 (8). P. 325–336.
283. Smith E. E. [и др.]. Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD)5: Guidelines for management of vascular cognitive impairment // Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.). 2020. № 1 (6). P. e12056.
284. Smith E. E., Beaudin A. E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI // Current opinion in neurology. 2018. № 1 (31). P. 36–43.
285. Soman S. [и др.]. Brain structural connectivity distinguishes patients at risk for cognitive decline after carotid interventions // Human brain mapping. 2016. № 6 (37). P. 2185–2194.

286. Sörös P. [и др.]. Antihypertensive treatment can prevent stroke and cognitive decline // *Nature reviews. Neurology*. 2013. № 3 (9). P. 174–178.
287. Stott J. [и др.]. Limited validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in dementia: evidence from a confirmatory factor analysis // *International journal of geriatric psychiatry*. 2017. № 7 (32). P. 805–813.
288. Suh J. S. [и др.]. A rare case of cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura with emphasis on the diagnostic value of magnetic resonance angiography (MRA) and single-photon emission computed tomography (SPECT) given normal magnetic resonance imaging (MRI) // *International journal of dermatology*. 2010. № 7 (49). P. 803–805.
289. Sun S. S. [и др.]. Evaluation of the effects of methylprednisolone pulse therapy in patients with systemic lupus erythematosus with brain involvement by Tc-99m HMPAO brain SPECT // *European radiology*. 2004. № 7 (14). P. 1311–1315.
290. Surendran H. P. [и др.]. Preservation of cognitive function after brain irradiation // *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2022. № 5 (28). P. 1182–1188.
291. Taghizadeh Asl M. [и др.]. Brain perfusion imaging with voxel-based analysis in secondary progressive multiple sclerosis patients with a moderate to severe stage of disease: a boon for the workforce // *BMC neurology*. 2016. № 1 (16). P. 79.
292. Thambisetty M. [и др.]. APOE epsilon4 genotype and longitudinal changes in cerebral blood flow in normal aging // *Archives of neurology*. 2010. № 1 (67). P. 93–98.
293. Thygesen K. [и др.]. Third universal definition of myocardial infarction // *European heart journal*. 2012. № 20 (33). P. 2551–2567.
294. Tian Z., Ji X., Liu J. Neuroinflammation in Vascular Cognitive Impairment and Dementia: Current Evidence, Advances, and Prospects // *International journal of molecular sciences*. 2022. № 11 (23). P. 6224.
295. Tiel C. [и др.]. Neuropsychiatric symptoms in Vascular Cognitive Impairment: a systematic review // *Dementia & neuropsychologia*. 2015. № 3 (9). P. 230–236.

296. Tohgi H. [и др.]. Cerebral perfusion patterns in vascular dementia of Binswanger type compared with senile dementia of Alzheimer type: a SPECT study // *Journal of neurology*. 1991. № 7 (238). P. 365–370.
297. Toth P. [и др.]. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2017. № 1 (312). P. H1–H20.
298. Trivedi A., Hannan M. A. Radiation and cardiovascular diseases // *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology: official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*. 2004. № 2 (23). P. 99–106.
299. Turan T. N. [и др.]. Is There Benefit from Stenting on Cognitive Function in Intracranial Atherosclerosis? // *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2017. № 1–2 (43). P. 31–35.
300. Unger T. [и др.]. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines // *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 2020. № 6 (75). P. 1334–1357.
301. Uwano I., Sasaki M. [Imaging Techniques to Assess Cerebral Perfusion and Metabolism in Chronic Cerebral Ischemia] // *No shinkei geka. Neurological surgery*. 2022. № 4 (50). P. 719–726.
302. Varrone A. [и др.]. Comparison between cortical distribution of I-123 iomazenil and Tc-99m HMPAO in patients with Alzheimer’s disease using SPECT // *Clinical nuclear medicine*. 1999. № 9 (24). P. 660–665.
303. Verdecchia P. [и др.]. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial // *Lancet (London, England)*. 2009. № 9689 (374). P. 525–533.
304. Vernooij M. W. [и др.]. Total cerebral blood flow and total brain perfusion in the general population: the Rotterdam Scan Study // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2008. № 2 (28). P. 412–419.
305. Vyas A. [и др.]. Mild cognitive impairment in COVID-19 survivors: Measuring the brain fog // *International Journal of Mental Health*. 2022. № 2 (51). P. 142–151.



306. Wallin A. [и др.]. Update on Vascular Cognitive Impairment Associated with Subcortical Small-Vessel Disease // *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2018. № 3 (62). P. 1417–1441.
307. Wallin A. [и др.]. Update on Vascular Cognitive Impairment Associated with Subcortical Small-Vessel Disease // *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2018. № 3 (62). P. 1417–1441.
308. Wancata J. [и др.]. Number of dementia sufferers in Europe between the years 2000 and 2050 // *European Psychiatry*. 2003. № 6 (18). P. 306–313.
309. Wardlaw J. M. [и др.]. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // *The Lancet. Neurology*. 2013. № 8 (12). P. 822–838.
310. Wardlaw J. M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging // *The Lancet. Neurology*. 2013. № 5 (12). P. 483–497.
311. Warwick J. M. Imaging of brain function using SPECT // *Metabolic brain disease*. 2004. № 1–2 (19). P. 113–123.
312. Webb A. J. S., Werring D. J. New Insights into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension // *Stroke*. 2022. № 4 (53). P. 1054–1064.
313. White W. B. [и др.]. Effects of Intensive Versus Standard Ambulatory Blood Pressure Control on Cerebrovascular Outcomes in Older People (INFINITY) // *Circulation*. 2019. № 20 (140). P. 1626–1635.
314. Wolters F. J. [и др.]. Cerebral Perfusion and the Risk of Dementia: A Population-Based Study // *Circulation*. 2017. № 8 (136). P. 719–728.
315. Yamada M. [и др.]. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003. № 3 (51). P. 410–414.
316. Ye Q., Bai F. Contribution of diffusion, perfusion and functional MRI to the disconnection hypothesis in subcortical vascular cognitive impairment // *Stroke and vascular neurology*. 2018. № 3 (3). P. 131–139.

317. Yin Q. [и др.]. Spatiotemporal variations of vascular endothelial growth factor in the brain of diabetic cognitive impairment // *Pharmacological research*. 2021. (163). P. 105234.
318. Yoshida J. [и др.]. Preoperative prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using middle cerebral artery signal intensity in 1.5-tesla magnetic resonance angiography followed by cerebrovascular reactivity to acetazolamide using brain perfusion single-photon emission computed tomography // *Neurological research*. 2016. № 1 (38). P. 1–9.
319. Yoshiura T. [и др.]. Arterial spin labelling at 3-T MR imaging for detection of individuals with Alzheimer's disease // *European radiology*. 2009. № 12 (19). P. 2819–2825.
320. Yuan H. [и др.]. Radiation-induced up-regulation of adhesion molecules in brain microvasculature and their modulation by dexamethasone // *Radiation research*. 2005. № 5 (163). P. 544–551.
321. Zeifert P. D. [и др.]. Neurocognitive Performance After Cerebral Revascularization in Adult Moyamoya Disease // *Stroke*. 2017. № 6 (48). P. 1514–1517.
322. Zhu Y. C. [и др.]. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study // *Stroke*. 2010. № 11 (41). P. 2483–2490.
323. Zuniga M. C. [и др.]. A Prospective Evaluation of Systemic Biomarkers and Cognitive Function Associated with Carotid Revascularization // *Annals of surgery*. 2016. № 4 (264). P. 659–665.