

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

- академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Солодкий Владимир Алексеевич

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук **Кудряшова Наталья Евгеньевна**, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», отделение лучевой диагностики, главный научный сотрудник

- доктор медицинских наук **Кротенкова Марина Викторовна**, Институт клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минздрава России, отделение лучевой диагностики, руководитель отделения

- член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор **Трофимова Татьяна Николаевна**, ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, лаборатория нейровизуализации, главный научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 28 » июля 2025 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. и на сайте: www.rncrr.ru

Автореферат разослан « _____ » июня 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

З.С.Цаллагова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Хроническая цереброваскулярная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний не только у пожилого населения старше 60-65 лет, но и у лиц трудоспособного возраста [Рачин А.П., 2015], которая характеризуется прогрессированием диффузных изменений мозговой ткани при медленно нарастающем ухудшении кровоснабжения (дисциркуляции) мозга [Левин О.С., 2018; Парфенов В.А., 2021].

В России для обозначения этой патологии используется термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП) или хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) [Есин Р.Г, 2016; Парфенов В.А., 2021; Яхно Н.Н., 2018]. 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 проявления (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность) и артериальную гипертензию [Машин В.В., 2014; Мороз Е.В., 2014].

Выявлена связь между развитием сердечно-сосудистых заболеваний у долгожителей после рака и радиационным воздействием [Paszat et al., 1998; Abe et al., 2005]. Установлено, что риск цереброваскулярных заболеваний возрастает и при облучении в малых дозах как при профессиональном воздействии радиации, так и вследствие радиационных аварий и катастроф [Paszat et al., 1998; Ivanov et al., 2000; Trivedi and Hannan, 2004; Abe et al., 2005; Ozasa et al., 2012; Sakata, Grant and Ozasa, 2012; Cha et al., 2020; Hinksman, Haylock and Gillies, 2022].

Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) занимает 2-е место в структуре заболеваемости ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) [Мешков Н.А. и др., 2016]. ЦВБ выявлена у 87% из обследованных ЛПА с дозой облучения $\leq 0,3$ Гр [Никифоров А.М., 2004]. В группу риска по ЦВБ входят ЛПА 1986 года участия в аварийно-восстановительных работах, облученные в дозе более 0,15 Гр [Иванов В.К. и др., 2005]. Характерной особенностью этой патологии является раннее развитие ДЭП у ЛПА по сравнению с необлучёнными мужчинами среди населения – различие достигает 13,6 лет [Мешков Н.А. и др., 2024].

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 [Кулеш А.А., 2021; Парфенов В.А. и др., 2021; Путилина М.В., 2014].

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 [Bowler, 2002; Henderson, 2012], 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) [Gluhm et al., 2013; Stott et al., 2017].

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) [Алексанин С.С., 2020] и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [Короткевич А.А. и др., 2023], 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 [Исакова Е.В., 2017; Короткевич А.А. и др., 2023].

Структурные методы нейровизуализации, такие как МРТ и КТ, в первую очередь направлены на выявление церебральной атрофии и микроангиопатии, но надо учитывать, что 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 [Кулеш А.А., 2021; Куликова Т.А. и др., 2024].

Первые исследования перфузии головного мозга начались более 30 лет назад, когда в 1990 году Hanu H. et al. [Hanu H., 1990], изучали 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 [Abu-Judeh et al., 1999].

На сегодняшний день для оценки функциональных гемодинамических показателей мозгового кровообращения все чаще используется метод ОФЭКТ, основанный на вычислении относительного захвата меченного Тс-99м ГМПАО. Этот метод ядерной 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 [Куликова Т.А. и др., 2024; Кулеш А.А., 2021; Лишманов Ю.Б. и др., 2015].

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 нейропатологические 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 также 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.

3. Разработана методика и определены показания к проведению не прямой радионуклидной ангиографии головного мозга с определением индекса раннего захвата Тс-99м 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 непрямой 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 (КСН) на исходном уровне либо ее увеличение; сохранение индекса раннего захвата (ИРЗ) 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».

Личный вклад соискателя

Автором лично проанализирована литература по изучаемой проблеме, сформулированы цель и задачи научной работы, разработаны дизайн исследования и протокол обследования пациентов. Автор лично участвовал в осуществлении всех этапов работы, в диагностике, курации и мониторинге больных, включенных в исследование, в создании электронной базы данных в соответствии с требованиями примененных методик и программ статистического анализа, в обработке, интерпретации и обсуждении полученных результатов, подготовке научных публикаций и докладов. Автором сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации

по выполненной работе, оформлены полученные результаты в законченную диссертационную работу.

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 индексируются 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы 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 пациентов, 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.

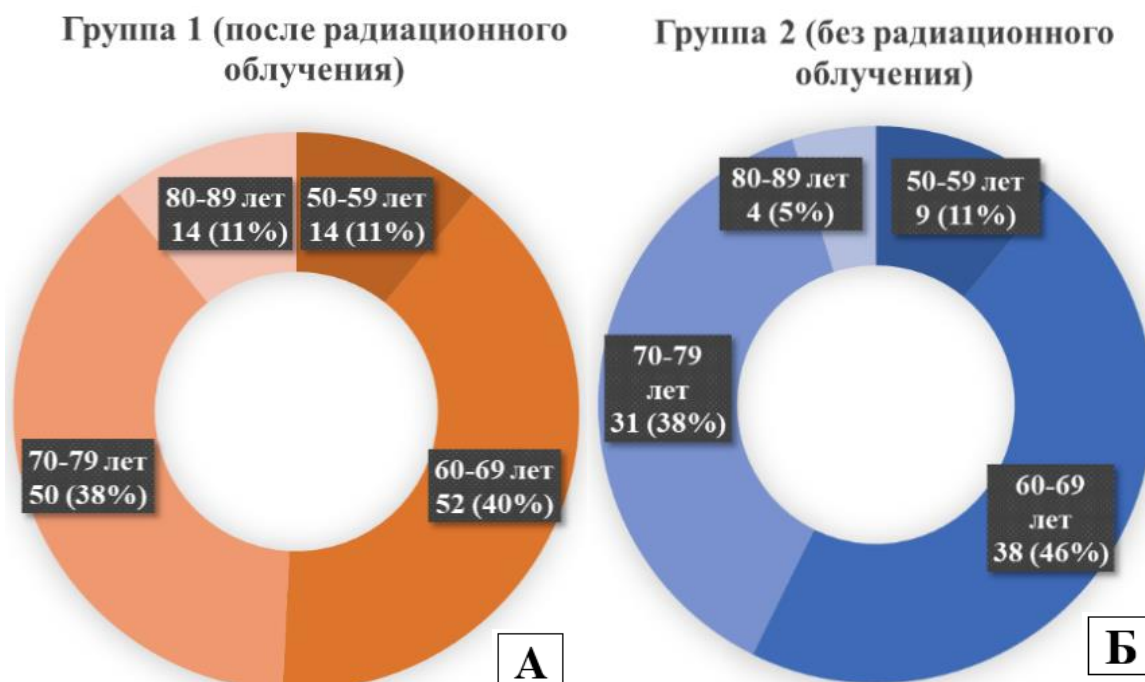
В последующем из когорты участников аварийно-восстановительных работ на Чернобыльской АЭС на основании разработанных критериев включения/исключения, было отобрано 130 ЛПА для дальнейшего исследования (табл.1).

Таблица 1. Критерии включения и исключения

Критерии	Основная группа – группа №1 130 пациентов	Группа сравнения – группа №2 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, ОНМК в анамнезе, опухоли головного мозга, 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.	

Возраст всех участников исследования варьировал от 50 до 89 лет (рис.1 А,Б). Средний возраст в основной группе (ЛПА) составлял 69.2 ± 7.81 лет, в группе сравнения – 68.8 ± 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 1.** Распределение по возрасту в исследуемых группах

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.

В ходе работы 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.

Все пациенты проходили неврологическое обследование с дальнейшим проведением нейропсихологического тестирования по трем шкалам (MMSE, MoCA, HADS). В последующем проводилось клинико-диагностическое обследование в соответствии с медико-экономическим стандартом для соответствующих нозологических форм пациентов основной группы и группы сравнения. Оценка макроструктурных морфологических изменений головного мозга осуществлялась с помощью структурных методов (МРТ, УЗДС БЦА) обследования, а перфузионных характеристик мозговой гемодинамики - с помощью МРТ-перфузии, радионуклидной ангиосцинтиграфии и ОФЭКТ.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Ретроспективный анализ особенностей развития цереброваскулярной патологии и коморбидных заболеваний у ЛПА на Чернобыльской АЭС отдалённом периоде

Выборка из архива РосМЭС, включавшая 790 историй болезни, позволила изучить динамику частоты ДЭП (рис.2), 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.

Следует отметить, что выборка проводилась из архивных данных РосМЭС по обращаемости за 2014-2023 гг. в связи с чем формулировка диагноза при направлении документов на экспертную оценку не всегда соответствовала современным требованиям международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), где термин ДЭП отсутствует, но до настоящего времени является наиболее частым цереброваскулярным диагнозом в отечественной клинической практике, так как с точки зрения ведущих неврологов нашей страны, 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. Диагноз «нейроциркуляторная дистония (НЦД)»

расценивался как один из синдромов начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения и также был выделен в отдельную нозологическую форму (рис.2).

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.

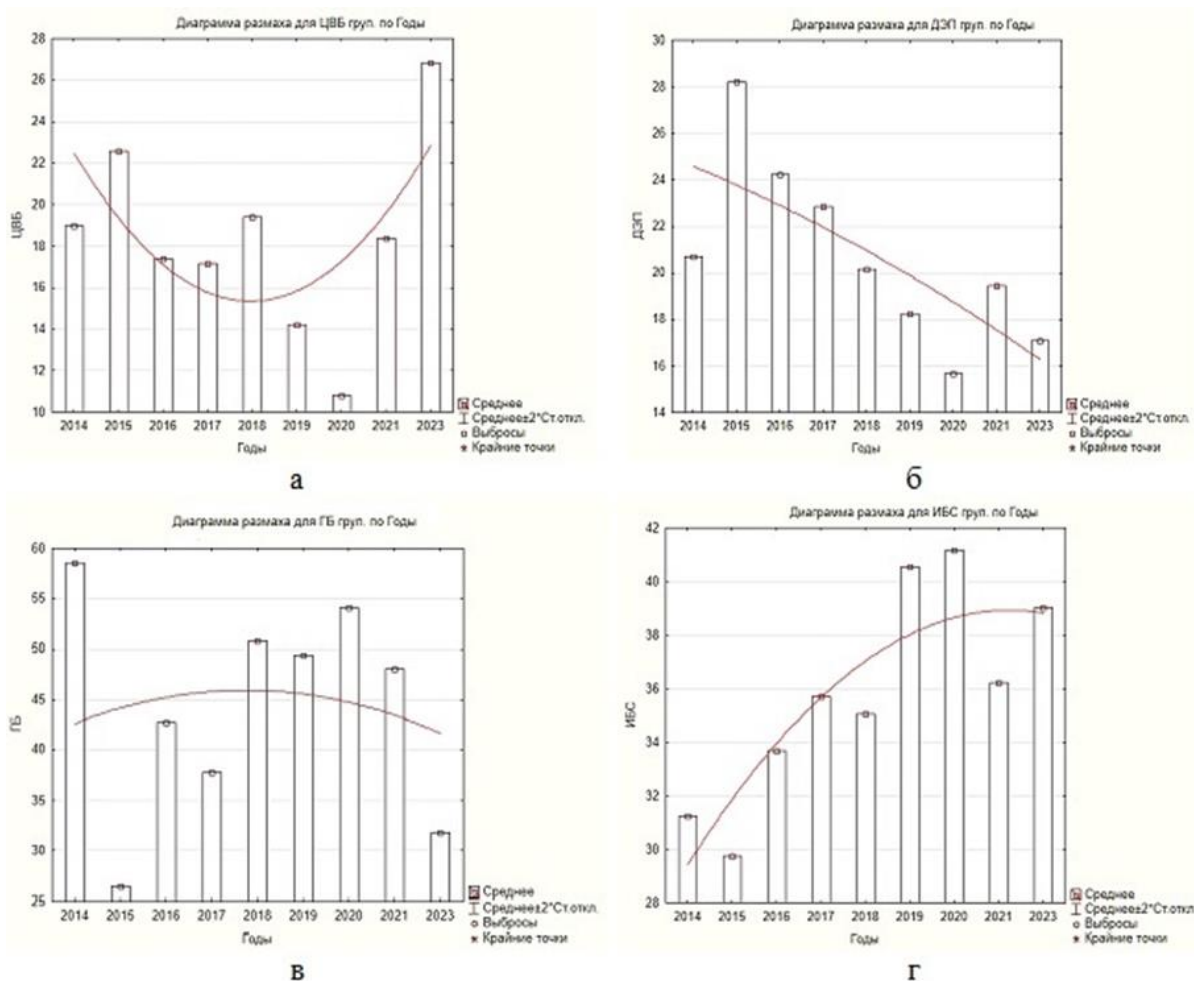


Рисунок 2. Динамика частоты ЦВБ(а), ДЭП(б), ГБ(в) и ИБС(г) в 2014-2023 гг.

Сравнение частоты ДЭП в зависимости от стадий этой патологии показало, что наиболее часто диагностировалась II стадия этого заболевания: 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; $p<0,001$).

У ЛПА 1986 г. были зарегистрированы причинно-следственные связи между ДЭП I ст. и НЦД ($R^2=99,4\%$), между ДЭП II ст. и НЦД, АГ и ИБС ($R^2=60,0\%$); у ЛПА

1987 г. – между ДЭП I ст. и НЦД ($R^2=98,2\%$), ДЭП II ст. и НЦД, АГ и ИБС ($R^2=78,9\%$), а ДЭП III ст. – с НЦД и ИБС ($R^2=76,5\%$).

Модели регрессии адекватно описывают связи у ЛПА 1988 г. ДЭП I ст. с НЦД ($R^2=92,3\%$), АГ ($R^2=94,6\%$) и ИБС ($R^2=78,3\%$).

Тем самым нейроциркуляторная дистония, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, 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.

2. Оценка нейродегенеративных изменений и показателей перфузии головного мозга у ЛПА на Чернобыльской АЭС и лиц, не подвергшихся радиационному воздействию, по данным мультипараметрического МРТ-исследования

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 (рис.3А,Б,В). Указанные последовательности позволяли исключить острые гематомы и оценить хронические структурные изменения. Глиозные изменения (степень микроангиопатии) оценивались по шкале Fazekas (1987) от 0 до 3.

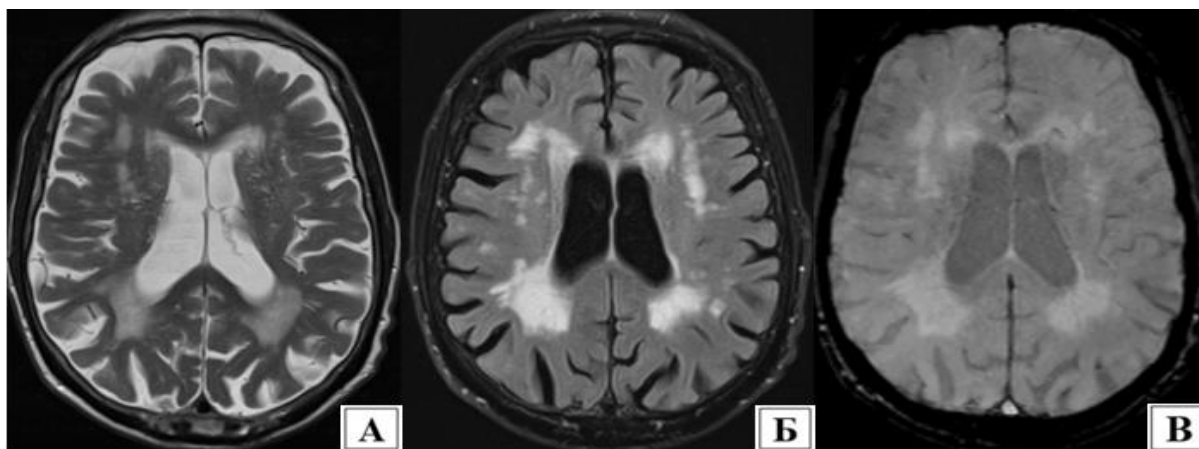


Рисунок 3. Пациент В., 1956 г.р., Основная группа.

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

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 (рис.4 А и Б).

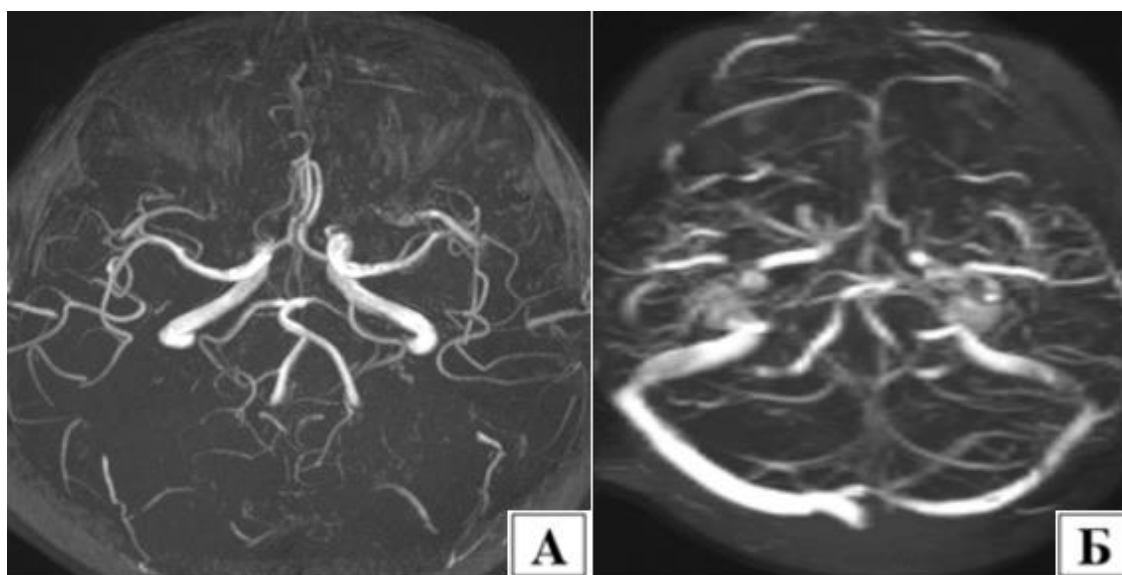


Рисунок 4. Пациент В., 1956 г.р., Основная группа.

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.

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.5), микроангиопатии – соответственно у 100,0 и 87,8% (рис.6). Однако, стоит отметить, что статистически значимо преобладала I и II степень атрофии ($p=0.001$) среди ЛПА, по сравнению с пациентами, не подвергшихся радиационному воздействию.

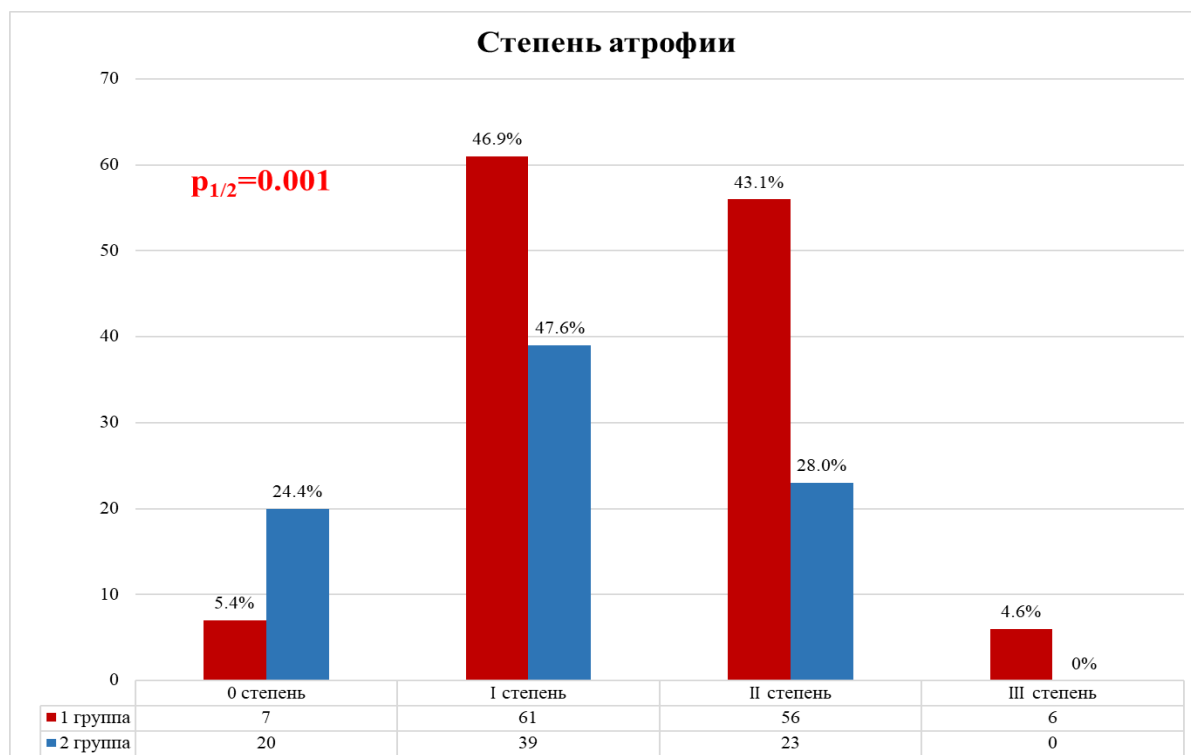


Рисунок 5. Частота встречаемости атрофии головного мозга в зависимости от степени поражения в исследуемых группах

Примечание: 1 группа – основная группа; 2 группа – группа сравнения.

Также следует отметить тот факт, что частота обследованных больных без атрофии в группе сравнения в 4,52 раза ($p=0,001$) выше, чем в основной группе, а атрофия III степени встречалась только у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС – 4.6% (рис.5).

Частота микроангиопатии I и II степени статистически значимо преобладала ($p=0.001$) среди ЛПА по отношению к группе сравнения (рис.6). Кроме того, 0 степень микроангиопатии встречалась только среди пациентов 2 группы (12.2%) (рис.6).

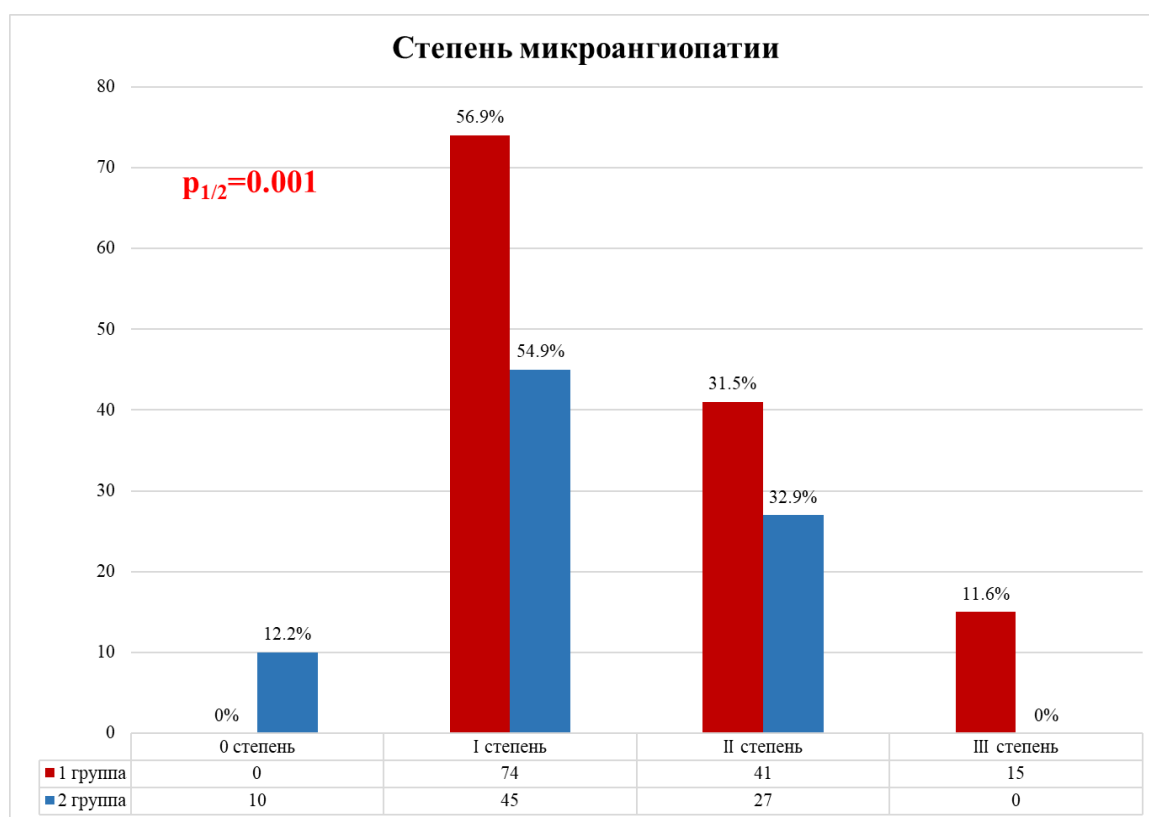


Рисунок 6. Частота встречаемости микроангиопатии в зависимости от степени поражения в исследуемых группах.

Примечание: пациенты с III степенью атрофии и микроангиопатии выявлены только среди ЛПА.

Перфузионная часть включала выполнение безконтрастной ASL-перфузии 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 (табл.2).

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

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

ROI – 5	Серое вещество левой лобной доли
----------------	----------------------------------

С помощью указанных ROI рассчитывались следующие перфузионные показатели (рис.7В):

- 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);

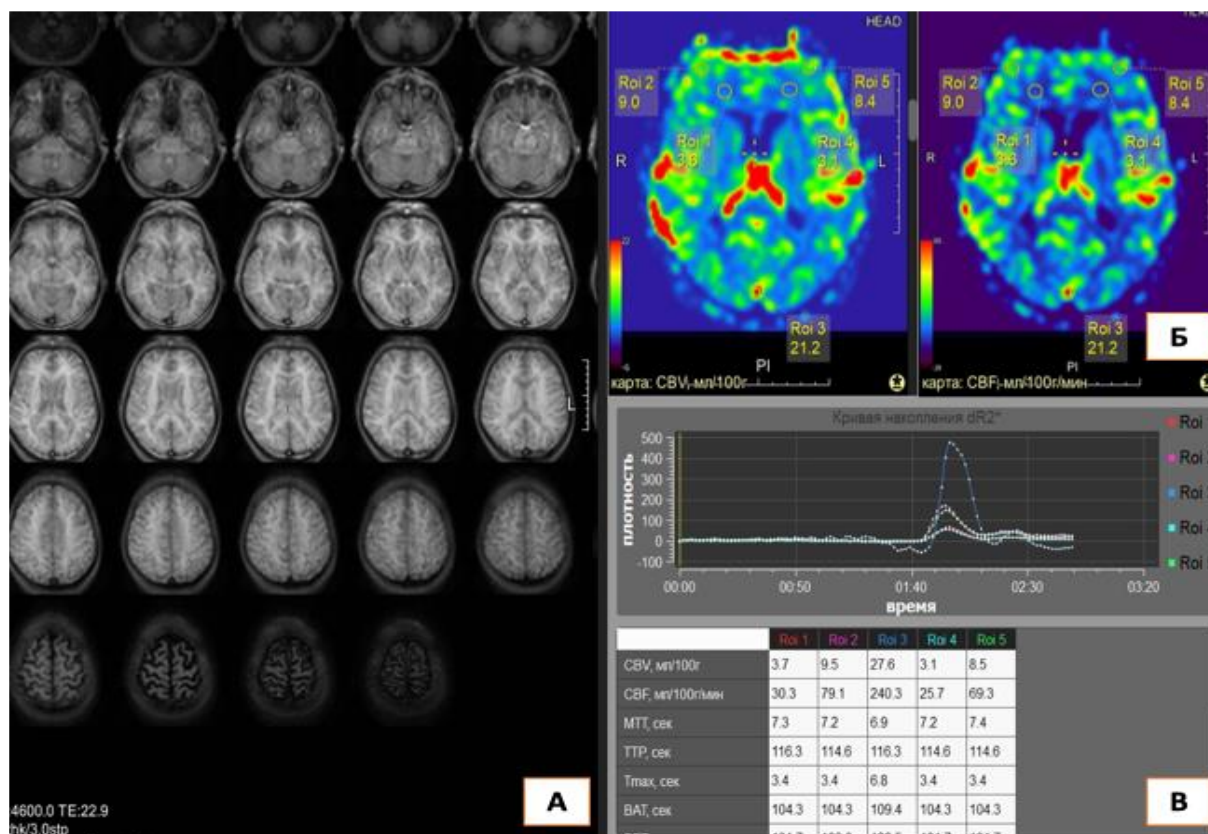


Рисунок 7. Пациент В., 1956 г.р., Основная группа.

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.

При проведении МРТ T2*-перфузии, у ЛПА по сравнению с больными, не подвергшимися радиационному воздействию, в белом веществе лобных долей головного мозга (рис.8А) было зарегистрировано статистически значимое уменьшение CBV ($p=0.010$) и CBF ($p=0.011$). В сером веществе лобных долей не выявлено статистически значимого различия между исследуемыми группами (CBV $p=0.064$, CBF $p=0.057$), но показатели приближались к значимому уровню (рис.8Б).

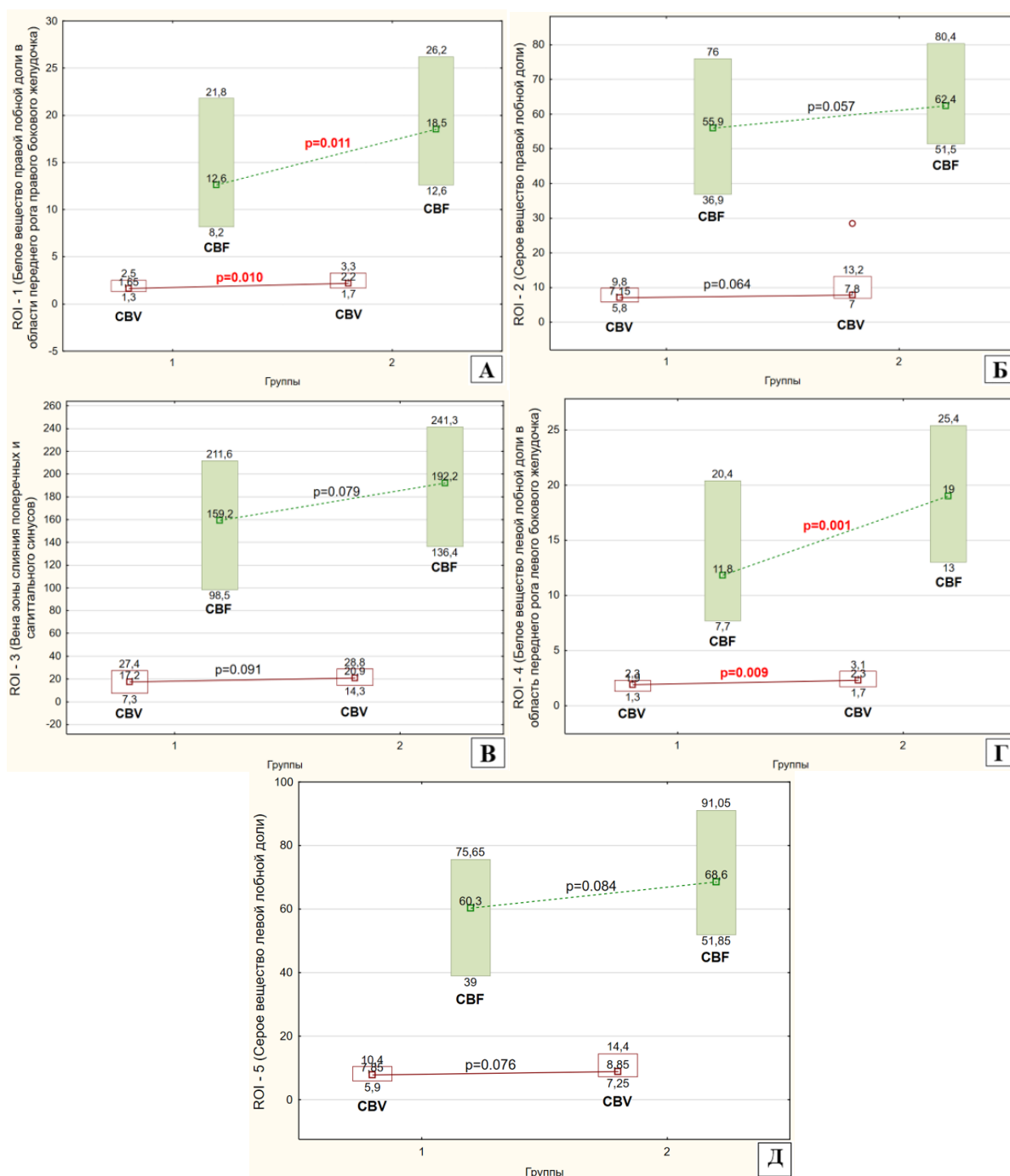


Рисунок 8. Церебральный объем крови (CBV) (мл/100 г) и церебральный кровоток мозговой ткани (CBF) (мл/100 г в минуту) А - ROI; Б - ROI-2; В - ROI-3; Г- ROI-4; Д- ROI-5 в соответствии с анатомическими ориентирами головного мозга на уровне передних рогов боковых желудочков в основной группе и группе сравнения. Примечание: данные результаты представлены в виде Me [Q25%;Q75%]. 1 группа – основная группа; 2 группа – группа сравнения.

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 не обнаружено.

При сопоставлении данных МРТ-перфузии с результатами нейропсихологического тестирования у ЛПА (табл.3) были установлены статистически

значимые прямые корреляционные связи показателя CBV в ROI-1 (белое вещество правой лобной доли) с MMSE ($p=0.050$), MoCA ($p=0.012$), HADS «тревога» ($p=0.003$), HADS «депрессия» ($p=0.046$). Также выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между показателем CBV в ROI-4 (белое вещество левой лобной доли) и MMSE ($p=0.013$), MoCA ($p=0.009$), HADS «тревога» ($p=0.041$), HADS «депрессия» ($p=0.004$).

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа между данными проведенных нейрокогнитивных тестов и церебральным объемом крови (CBV) у ЛПА

CBV (церебральный объем крови)\Тест	Мини тест умственного развития	Монреальская когнитивная оценка (MoCA)	Госпитальная шкала (HADS) тревоги	Госпитальная шкала (HADS) депрессии
ROI-1 (белое вещество правой лобной доли в области переднего рога правого бокового желудочка), мл/100 г	$\rho=0.473$;	$\rho=0.536$;	$\rho=0.512$;	$\rho=0.398$;
ROI-2 (серое вещество правой лобной доли), мл/100 г	$\rho=0.107$;	$\rho=0.144$;	$\rho=0.233$;	$\rho=0.303$;
R O I (вена зоны слияния)	$\rho=0.344$;	$\rho=0.127$;	$\rho=0.249$;	$\rho=0.103$;
ROI-4 (белое вещество левой лобной доли в области переднего рога левого бокового желудочка), мл/100 г	$\rho=0.461$;	$\rho=0.537$;	$\rho=0.423$;	$\rho=0.651$;
ROI-5 (серое вещество левой лобной доли), мл/100 г	$\rho=0.118$;	$\rho=0.225$;	$\rho=0.112$;	$\rho=0.307$;

Примечание: * - астериском обозначены статистически значимые значения корреляции.

При рассмотрении полученных результатов (табл.4) 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 ($p=0.026$), MoCA ($p=0.015$), HADS «тревога» ($p=0.023$), HADS «депрессия» ($p=0.004$). Установлена также статистически значимая прямая корреляционная связь между показателем CBF в ROI-4 (белое вещество левой лобной доли) и MMSE ($p=0.032$), MoCA ($p=0.017$), HADS «тревога» ($p=0.003$), HADS «депрессия» ($p=0.029$).

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа между данными проведенных нейрокогнитивных тестов и церебральным кровотоком (CBF) у ЛПА

CBF (церебральный кровоток) / Тест	Мини тест умственного развития	Монреальская когнитивная оценка (MoCA)	Госпитальная шкала (HADS) тревоги	Госпитальная шкала (HADS) депрессии
ROI-1 (белое вещество правой лобной доли в области переднего рога правого бокового желудочка), мл/100г/мин	$\rho=0.527$	$\rho=0.672$;	$\rho=0.533$;	$\rho=0.325$;
ROI-2 (серое вещество правой лобной доли), мл/100г/мин	$\rho=0.185$;	$\rho=0.231$;	$\rho=0.163$;	$\rho=0.173$;
ROI-3 (вена зоны слияния поперечных и сагиттального синусов), мл/100г/мин	$\rho=0.288$;	$\rho=0.134$;	$\rho=0.214$;	$\rho=0.146$;
ROI-4 (белое вещество левой лобной доли в области переднего рога левого бокового желудочка), мл/100г/мин	$\rho=0.492$;	$\rho=0.672$;	$\rho=0.562$;	$\rho=0.473$;
ROI-5 (серое вещество левой лобной доли), мл/100г/мин	$\rho=0.234$;	$\rho=0.274$;	$\rho=0.261$;	$\rho=0.109$;

Примечание: * - астериском обозначены статистически значимые значения корреляции.

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.

3. Анализ показателей перфузии головного мозга у ЛПА на Чернобыльской АЭС и лиц, не подвергшихся радиационному воздействию, по результатам ОФЭКТ и не прямой радионуклидной ангиографии с применением усовершенствованной методики обработки результатов с целью диагностики системной эндотелиальной дисфункции у лиц, подвергшихся техногенному лучевому воздействию

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}Tc -ГМПАО (Теоксим). Полученные при ОФЭКТ изображения мозга

обрабатывались в стандартной программе рабочей станции BrainSpect с расчетом % накопления радиофармпрепарата (РФП) в 12-ти сегментах мозга (на поперечном срезе) относительно уровня накопления РФП в мозжечке (рис.9).

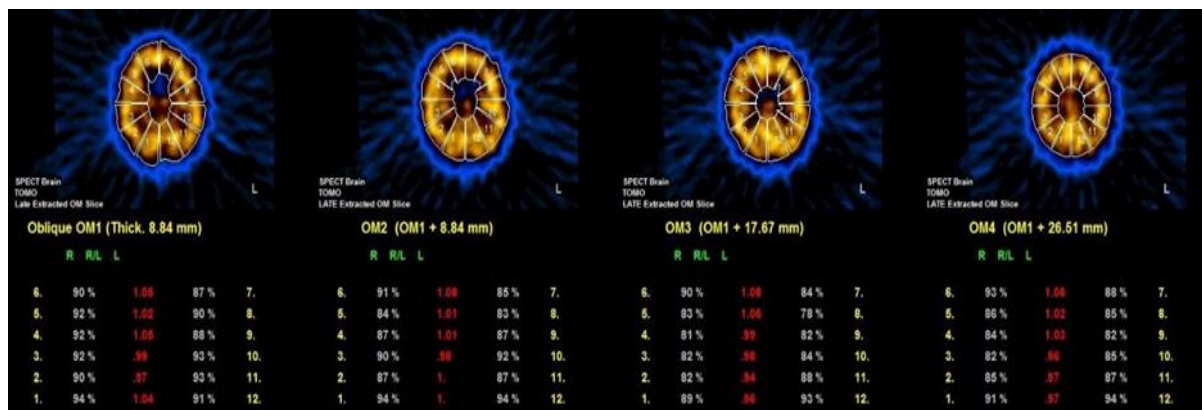


Рисунок 9. Стандартная программа BrainSpect рабочей станции с анализом распределения РФП на 4-х срезах по 12 сегментов в каждом срезе

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 (табл.5).

Таблица 5. Распределение сегментов по долям мозга

Срез	Лобная доля	Височная доля	Теменная доля	Затылочная доля
ОМ 1				
ОМ 2				
ОМ 3				
ОМ 4				

Оценка величины регионального мозгового кровотока (рМК) проводилась в 12 сегментах мозга, которая рассчитывалась по формуле Лассена в модификации Y.Yonekura, где за нормальную величину рМК принимают кровоток мозжечка (50-60 мл/100 г/мин) [Yonekura Y., 1988].

Также производился расчет цереброваскулярного резерва (ЦВР) 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%.

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 (рис.10А). 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 (рис.10Б).

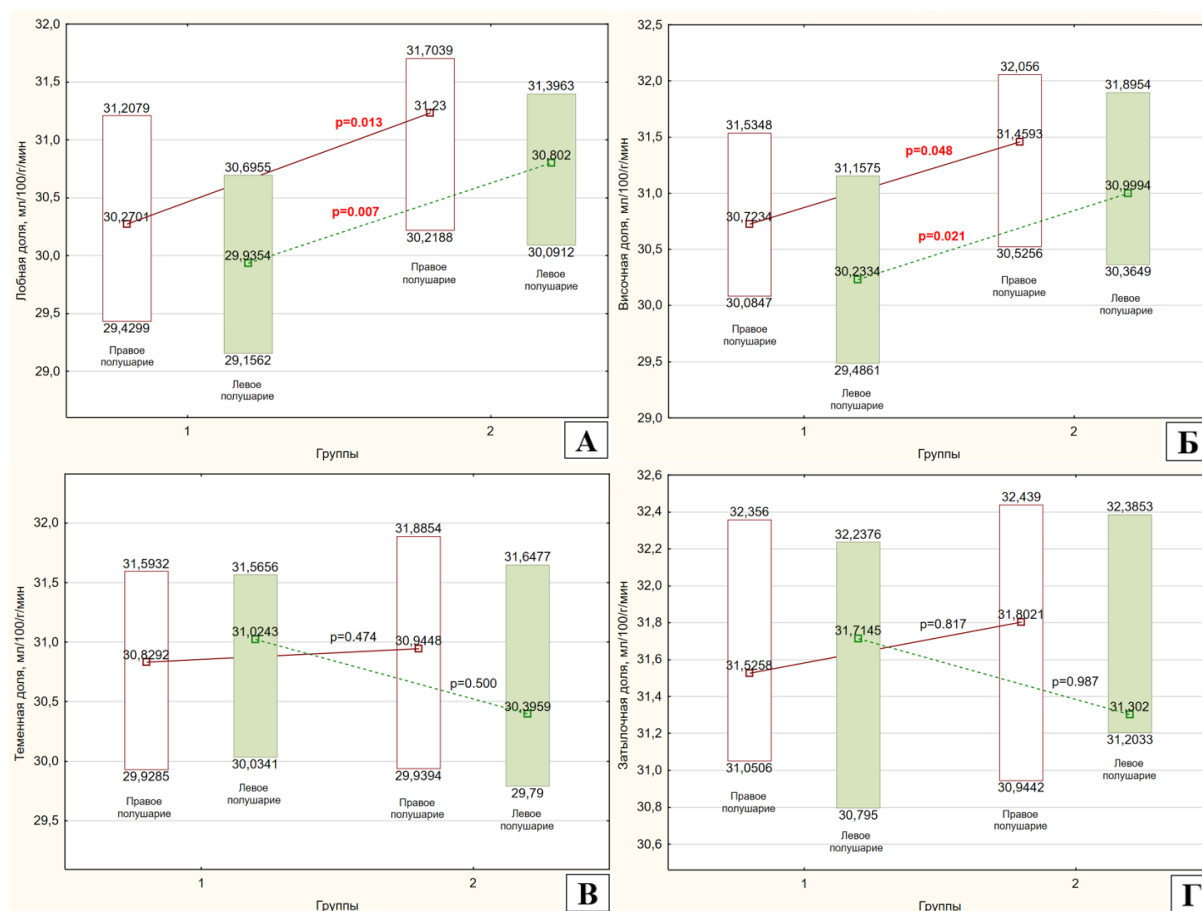


Рисунок 10. Регионарный мозговой кровоток (рМК) в лобной, височной, теменной и затылочной долях головного мозга до фармакологического теста с ацетазоламидом в основной группе и группе сравнения

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

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

А – 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.

Оценка рМК после проведения фармакологического теста с ацетазоламидом продемонстрировала более заметный прирост этого показателя у пациентов группы сравнения по отношению к основной группе (рис.11А). Отмечалось статистически значимое различие в лобных долях правого ($p=0.009$) и левого ($p=0.016$) полушарий головного мозга у пациентов основной группы 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 (рис.11Б). 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 (рис.11В).

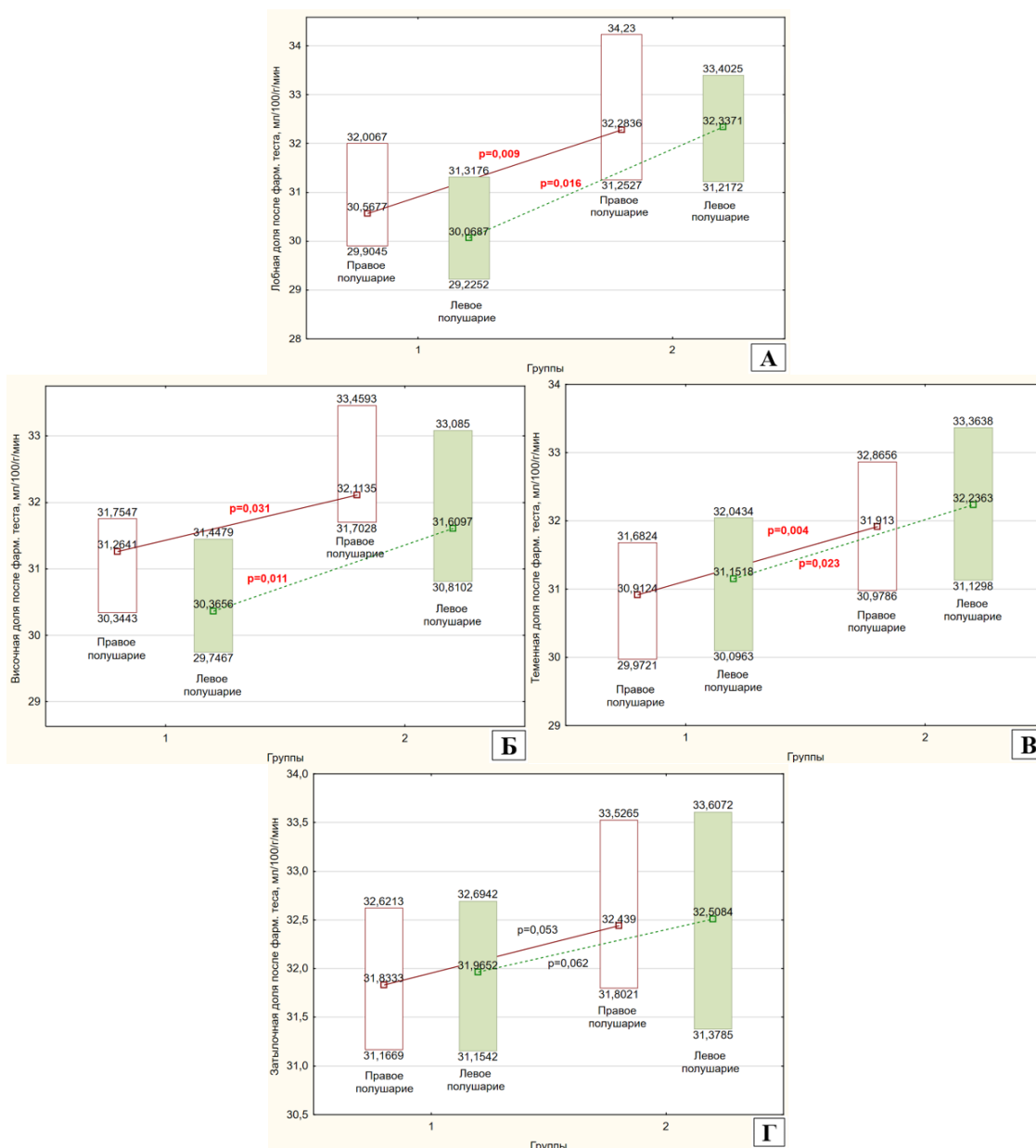


Рисунок 11. Регионарный мозговой кровоток (pMK) в лобной, височной, теменной и затылочной долях головного мозга после фармакологического теста с ацетазоламидом в основной группе и группе сравнения

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

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

А – 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.

Изучение показателей pMK и ЦВР способствовало 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 ацетазоламидом у пациентов двух сравниваемых групп показатель ЦВР статистически значимо был снижен у ликвидаторов последствий аварии (рис.12) 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 ($p=0,033$).

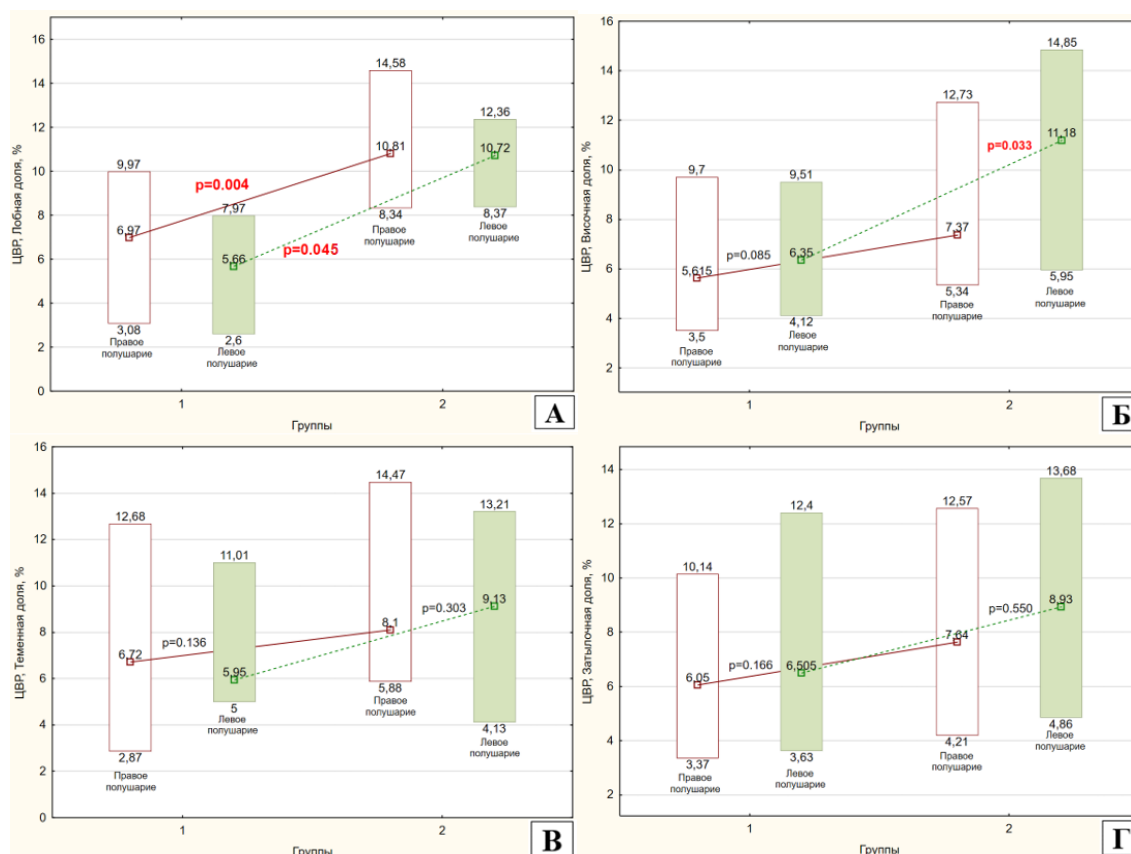


Рисунок 12. Цереброваскулярный резерв в лобной, височной, теменной и затылочной долях головного мозга в основной группе и группе сравнения
Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q25%;Q75%].
1 группа – основная группа, 2 группа – группа сравнения.
А – ЦВР в лобной доле головного мозга; Б – ЦВР в височной доле головного мозга;
В – ЦВР в теменной доле головного мозга; Г – ЦВР в затылочной доле головного мозга.

С целью дифференциальной диагностики системной эндотелиальной дисфункции, являющейся одной из возможных причин раннего и быстро прогрессирующего развития хронической ишемии головного мозга у ЛПА в отдаленном периоде после радиационного воздействия, был впервые разработан и применен усовершенствованный метод непрямой радионуклидной ангиографии для определения нарушения микроциркуляции на экстракраниальном и интракраниальном уровне 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.

Производилось измерение активности вводимого радиоактивного препарата путем записи статических скинтиграмм 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 (подана заявка на патент, регистрационный №2025101129).

Радиоактивный фармацевтический препарат Тс99м- Теоксим активностью от 370 до 740 МБк вводили болюсно в одну из периферических вен. Одновременно с введением радиоактивного фармацевтического препарата начинали регистрацию скинтиграфического 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 64х64 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 скинтиграмм и кривых «активность-время» с фиксацией времени поступления радиоактивной метки в общую сонную артерию, времени начала накопления РФП в ткани головного мозга (КСН) радиофармпрепарата в ткани головного мозга и ИРЗ головным мозгом, рассчитываемых по формуле:

$КСН = T_{1/2\text{ восх}} - T_{10\%}$, 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 10 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, в сравнении с референсной зоной, в качестве которой использовали мозжечок с противоположной от исследуемой области стороны.

По результатам показателей не прямой ангиосцинтиграфии головного мозга, сохранение КСН при проведении теста с фармакологической пробой на исходном уровне либо ее увеличение; сохранение ИРЗ на прежнем уровне либо его увеличение являлись признаками системной эндотелиальной дисфункции у пациентов, подвергшихся техногенному радиационному облучению.

Увеличение КСН и снижение ИРЗ расценивалось, как признак неспецифической церебральной микроангиопатии.

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

Полученные данные доказали, что эти параметры можно считать надежными, перспективными прогностическими факторами определения системной эндотелиальной дисфункции.

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 непрямой радионуклидной ангиографии (рис.13 и рис.14).

В первом клиническом случае (рис.13) - 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 когнитивными расстройствами. 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.13А,Б).

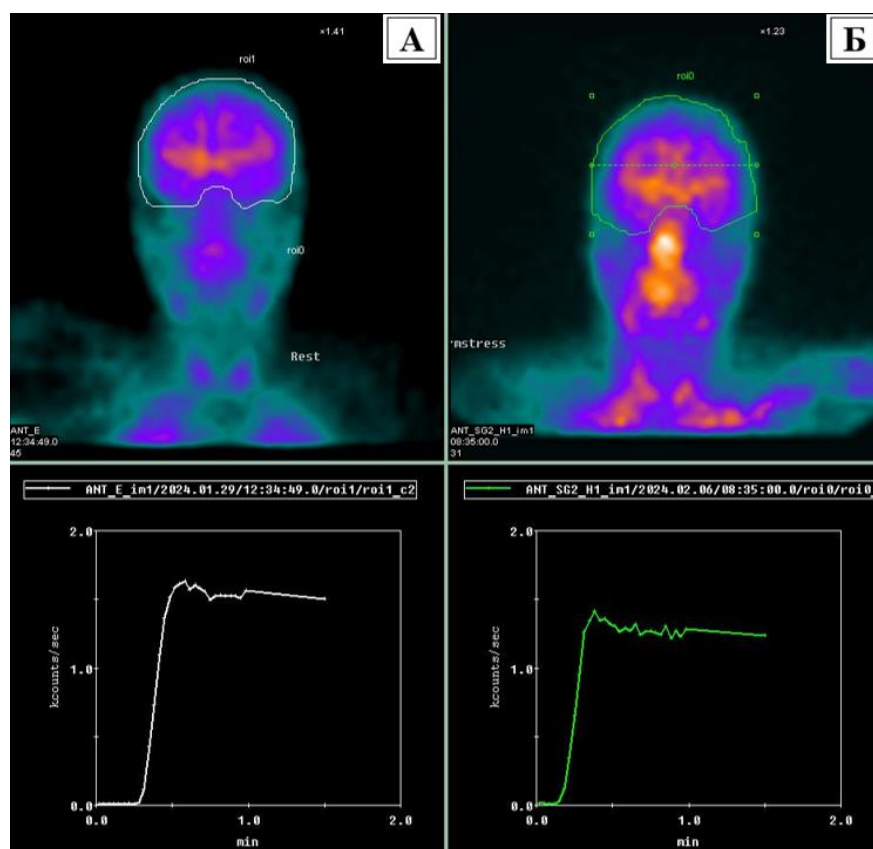


Рисунок 13. Сцинтиграмма (Больной Ц., 1964 г.р.)

Примечание: А - сцинтиграмма до проведения фармакологического теста с ацетазоламидом; Б - сцинтиграмма после проведения фармакологического теста с ацетазоламидом.

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 диагностические 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 статико-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.; по результатам дуплексного сканирования БЦА - стеноз ОСА справа 35%, стеноз внутренней СА слева 25% (рис.14А,Б).

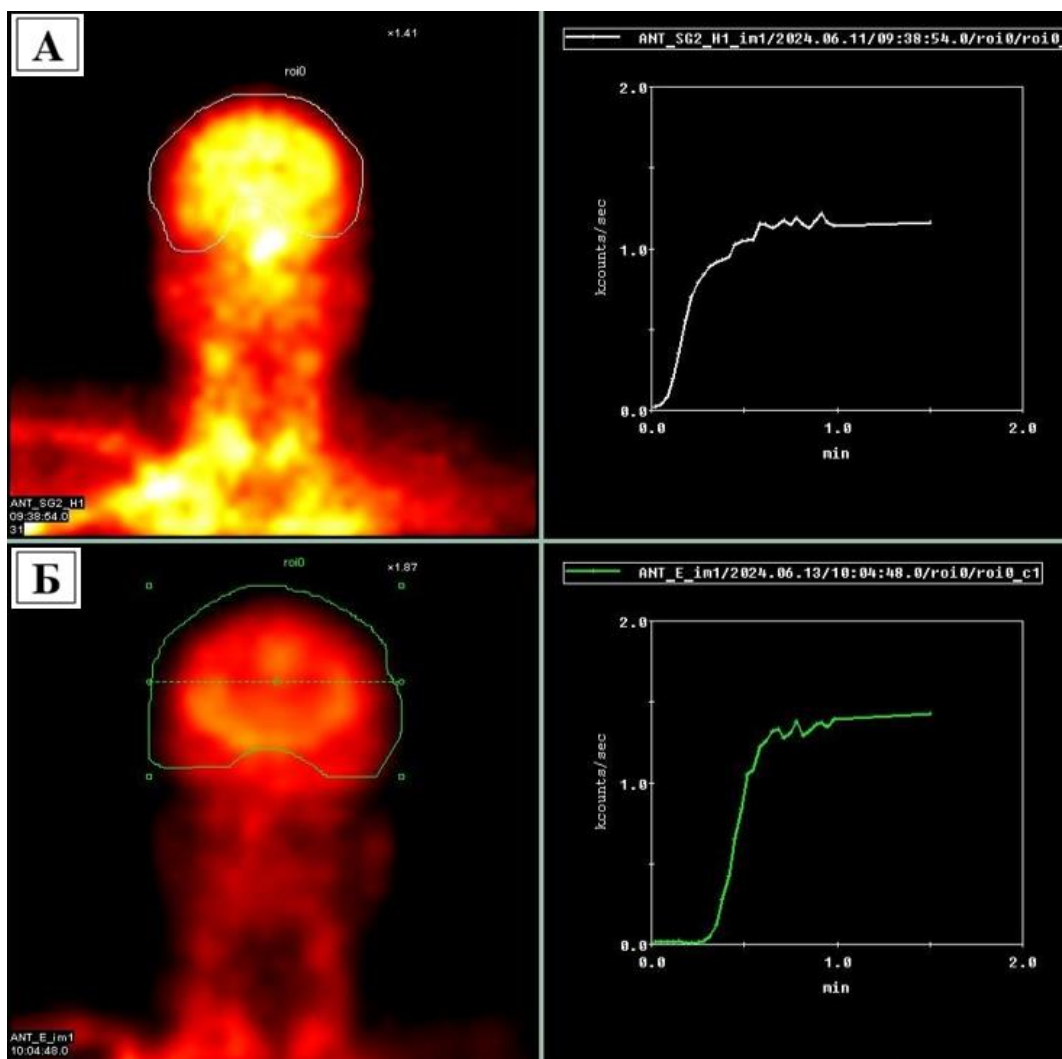


Рисунок 14. Сцинтиграмма (Больной М. 1951 г.р.)

Примечание: А - сцинтиграмма до проведения фармакологического теста с ацетазоламидом; Б - сцинтиграмма после проведения фармакологического теста с ацетазоламидом.

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.

В последующем при статистической обработке данных было показано, что АОТ, КСН, ИРЗ можно рассматривать как нейровизуализационные биомаркеры и считать надежными, перспективными прогностическими факторами определения системной эндотелиальной дисфункции (рис.15).

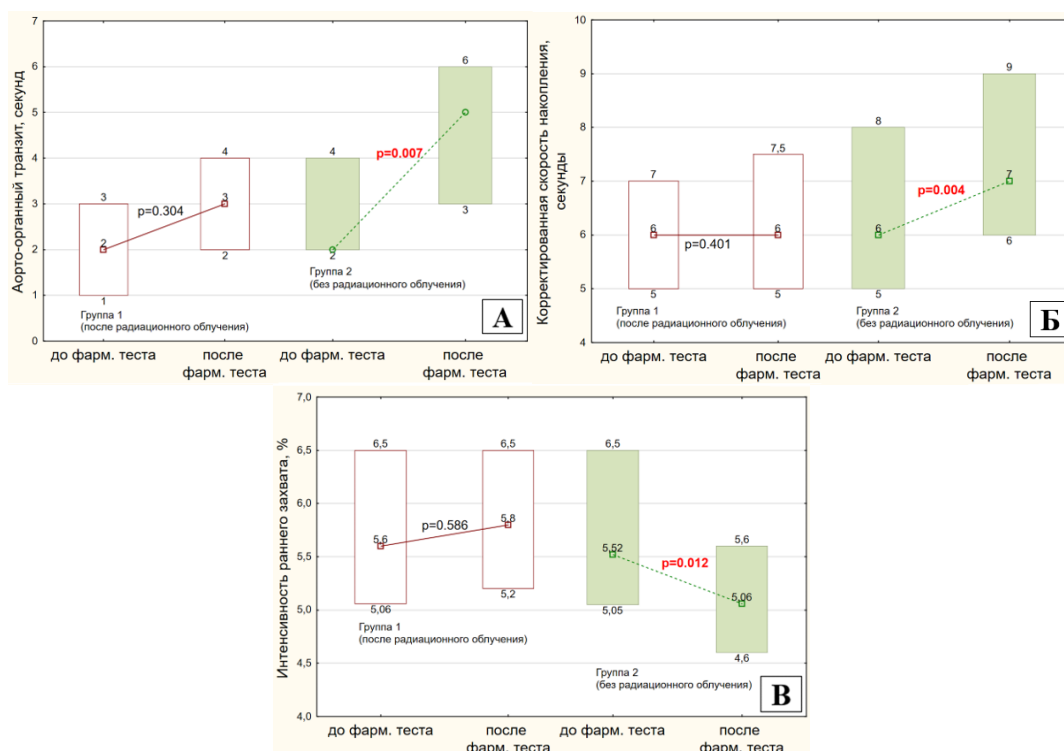


Рисунок 15. Аорто-органный транзит (АОТ), скорректированная скорость накопления РФП (КСН) и интенсивность раннего захвата (ИРЗ) до/после фармакологического теста с ацетазоламидом в основной группе и группе сравнения

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

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

При 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 ($p=0.007$), скорректированной скорости накопления РФП ($p=0.004$) и снижение ИРЗ ($p=0.012$) по сравнению с пациентами основной группы (ЛПА), имеющими системную эндотелиальную дисфункцию (рис.15).

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, метод, 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 отделенном периоде. Кроме того, полученные данные показывают, что ядерная молекулярная визуализация позволяет оценить цереброваскулярный резерв головного мозга, прогнозировать развитие дементных расстройств и своевременно корректировать тактику патогенетической терапии.

Следует отметить, что психопатологический синдром с развитием дефицита когнитивных функций является ведущим клиническим проявлением на всех этапах развития цереброваскулярной болезни [Куликова Т.А. и др., 2024]. 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 когнитивных функций 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.

По данным ОФЭКТ были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи показателей рМК 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 (табл.6).

Таблица 6. Результаты корреляционного анализа между данными проведенных нейрокогнитивных тестов и показателями регионарного мозгового кровотока в исследуемых долях головного мозга у ЛПА

Регионарный мозговой кровоток, % /Тест	Мини тест умственного развития	Монреальская когнитивная оценка (MoCA)	Госпитальная шкала (HADS) тревоги	Госпитальная шкала (HADS) депрессии
Лобная доля, правое полушарие	$\rho=0.234$;	$\rho=0.148$; $p=0.546$	$\rho=0.123$;	$\rho=0.298$;
Лобная доля, левое полушарие,	$\rho=0.656$;	$\rho=0.541$; $p=0.036^*$	$\rho=0.642$;	$\rho=0.439$;
Височная доля, правое полушарие	$\rho=0.301$;	$\rho=0.199$; $p=0.923$	$\rho=0.148$;	$\rho=0.352$;
Височная доля, левое полушарие	$\rho=0.208$;	$\rho=0.142$; $p=0.472$	$\rho=0.187$;	$\rho=0.128$;
Теменная доля, правое полушарие	$\rho=0.281$;	$\rho=0.232$; $p=0.542$	$\rho=0.341$;	$\rho=0.221$;
Теменная доля, левое полушарие	$\rho=0.128$;	$\rho=0.300$; $p=0.105$	$\rho=0.109$;	$\rho=0.231$;
Затылочная доля, правое полушарие,	$\rho=0.251$;	$\rho=0.246$; $p=0.564$	$\rho=0.183$;	$\rho=0.184$;
Затылочная доля, левое полушарие	$\rho=0.213$;	$\rho=0.281$; $p=0.326$	$\rho=0.125$;	$\rho=0.216$;

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.

При анализе ЦВР и данных нейропсихологического тестирования у ЛПА (табл.7) 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 ($p=0.050$).

Таблица 7. 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	Монреальская когнитивная оценка (MoCA)	Госпитальная шкала (HADS) тревоги	Госпитальная шкала (HADS) депрессии
Лобная доля, правое полушарие	$\rho=0.528$;	$\rho=0.626$;	$\rho=0.556$;	$\rho=0.479$;
Лобная доля, левое полушарие	$\rho=0.715$;	$\rho=0.342$;	$\rho=0.437$;	$\rho=0.684$;
Височная доля, правое полушарие	$\rho=0.272$;	$\rho=0.113$;	$\rho=0.297$;	$\rho=0.101$;
Височная доля, левое полушарие	$\rho=0.394$;	$\rho=0.516$;	$\rho=0.424$;	$\rho=0.382$;
Теменная доля, правое полушарие	$\rho=0.266$;	$\rho=0.154$;	$\rho=0.174$;	$\rho=0.201$;
Теменная доля, левое полушарие	$\rho=0.283$;	$\rho=0.197$;	$\rho=0.236$;	$\rho=0.174$;
Затылочная доля, правое полушарие	$\rho=0.105$;	$\rho=0.164$;	$\rho=0.280$;	$\rho=0.288$;
Затылочная доля, левое полушарие	$\rho=0.137$;	$\rho=0.178$;	$\rho=0.260$;	$\rho=0.167$;

Примечание: * - астериском обозначены статистически значимые значения корреляции.

При этом, при оценке данных корреляционного анализа у лиц, не подвергшихся радиационному воздействию, была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь только между показателями 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 результаты корреляции и сопоставимости между ЦВР/рМК методом ОФЭКТ и результатами нейропсихологического тестирования показывают большую информативность ОФЭКТ, так как этот метод позволяет оценить резервные возможности головного мозга у ЛПА, прогнозируя развитие деменции.

Безусловно, 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, приводящих 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 Тс-99м ГМПАО.

4. 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

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 Тс-99м 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 (рис.16А); 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 (рис.16Б).

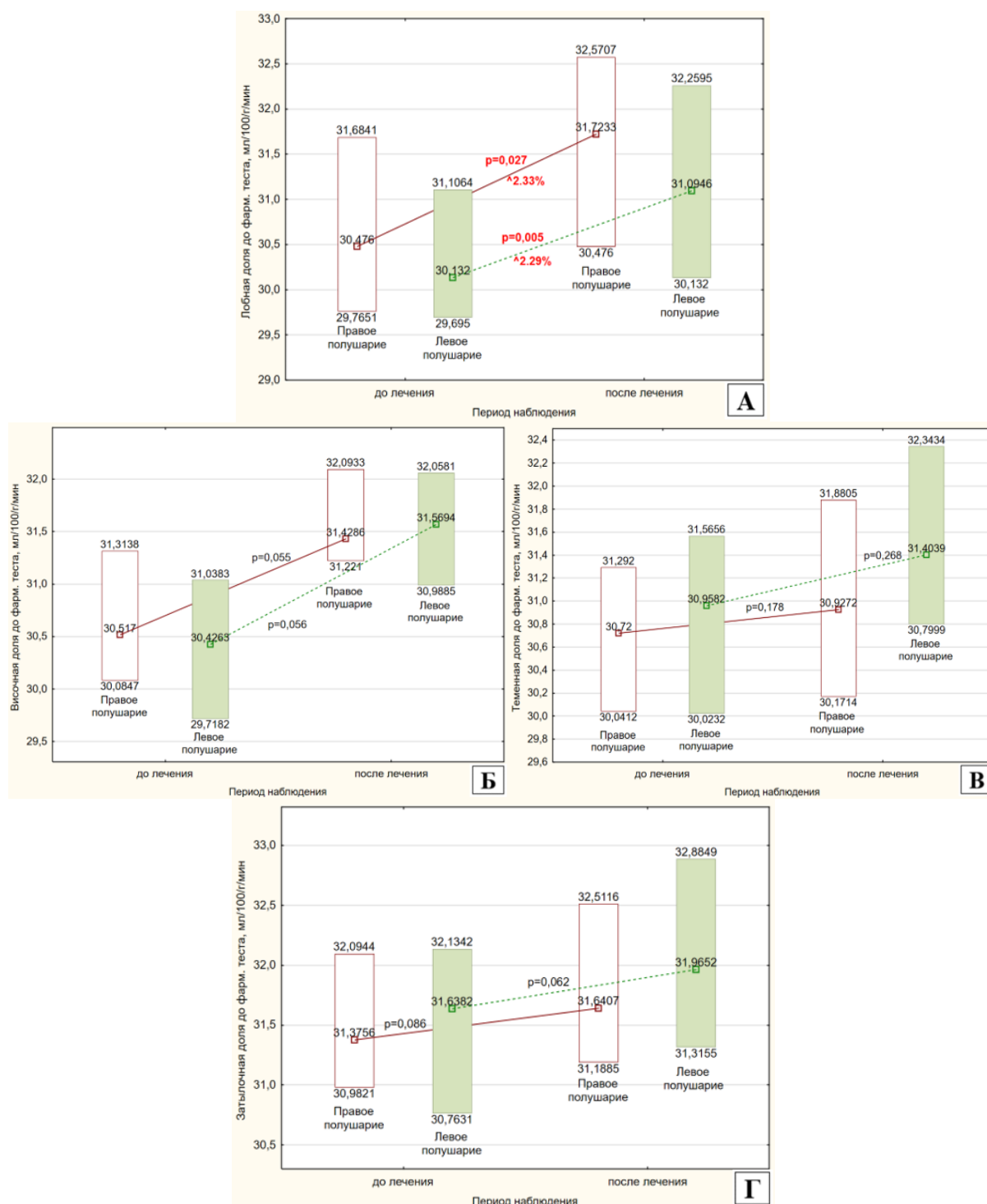


Рисунок 16. Регионарный мозговой кровоток (рМК) в лобной, височной, теменной и затылочной долях головного мозга до фармакологического теста с ацетазоламидом после курсовой патогенетической терапии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

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; Δ – увеличение рМК на %.

После проведения фармакологического теста с ацетазоламидом до/после проведенного лечения было отмечено статистически значимое увеличение рМК на 3.19% у ЛПА 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 (рис.17).

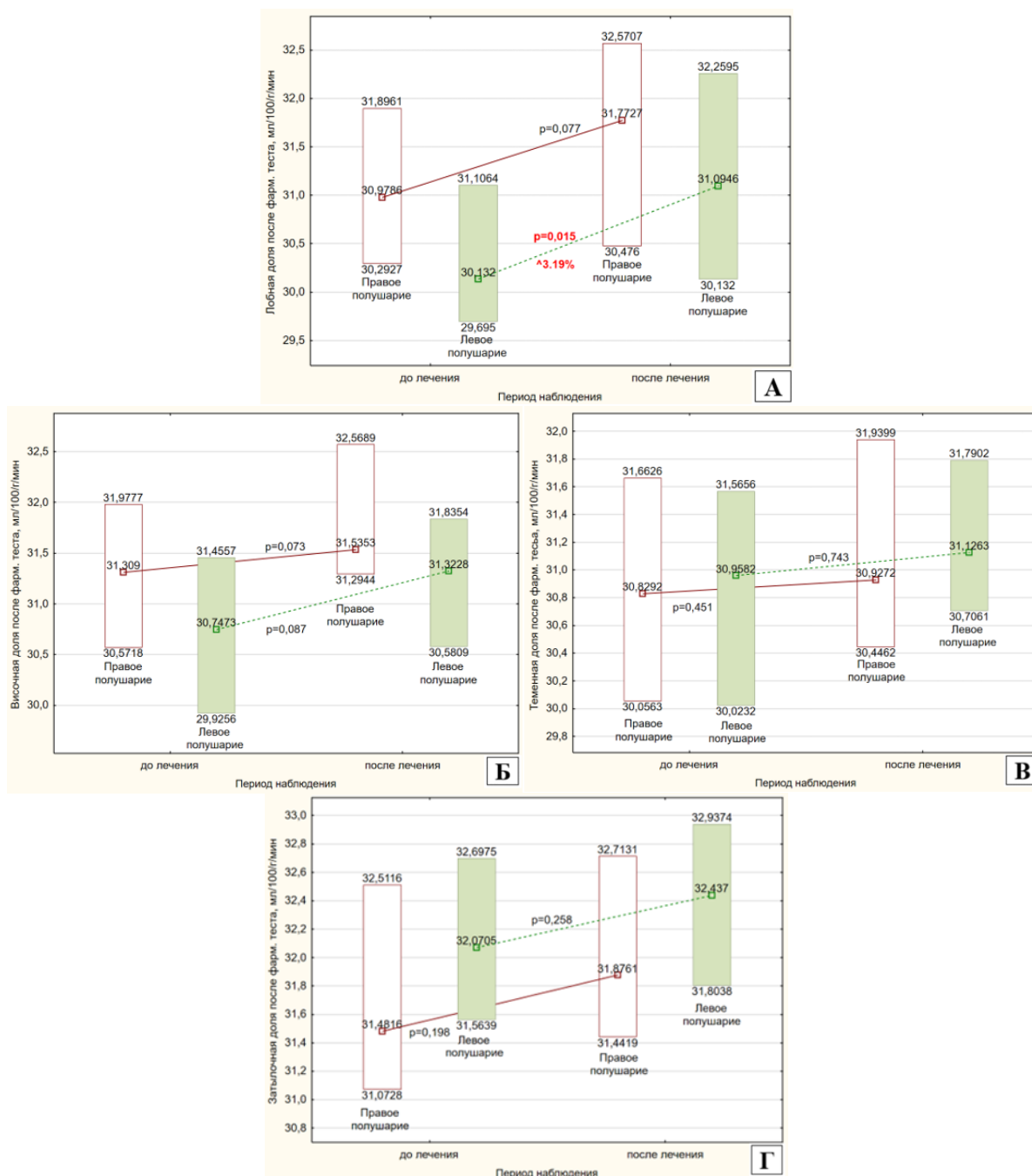


Рисунок 17. Регионарный мозговой кровоток (рМК) в лобной, височной, теменной и затылочной долях головного мозга на фоне фармакологического теста с ацетазоламидом после курсовой патогенетической терапии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

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. Δ – увеличение рМК на %.

Статистически значимое увеличение ЦВР на 18,96% после проведения курсовой терапии алпростадиллом отмечалось в лобной доле правого ($p=0.041$) и на 24.05% в лобной доле левого ($p=0.026$) полушарий головного мозга (рис.18А).

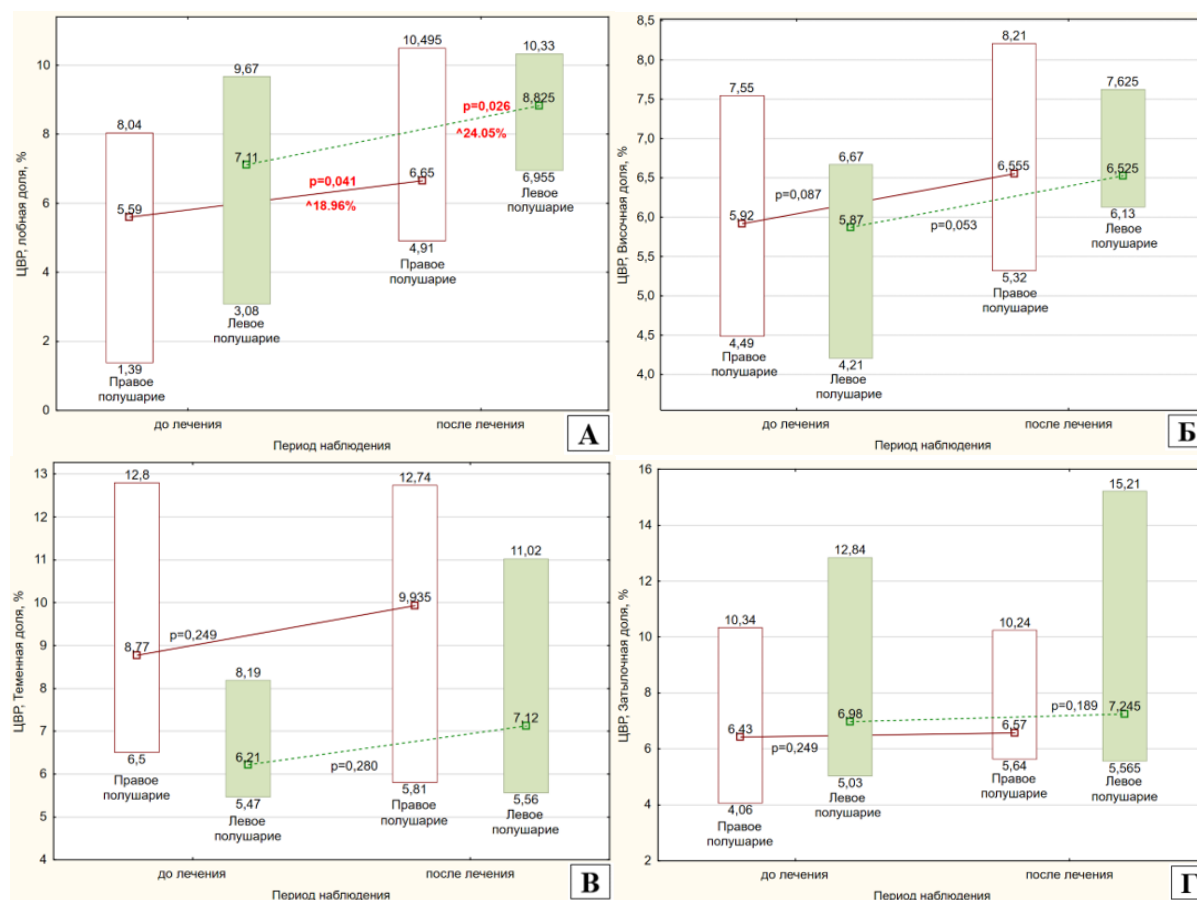


Рисунок 18. Цереброваскулярный резерв в лобной, височной, теменной и затылочной долях головного мозга после курсовой патогенетической терапии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

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. Δ – увеличение рМК на %.

При сравнении показателей АОТ до/после применения ацетазоламида в основной группе (рис.19А) не отмечено статистически значимого различия до ($p=0.086$) и после ($p=0.068$) применения фармакологической пробы на фоне патогенетической терапии, но при анализе показателей КСН (рис.19Б) было зафиксировано его статистически значимое снижение до/после применения ацетазоламида (на 9.09%, $p=0.046$; на 27.27%, $p=0.026$, соответственно). Также после проведения курсовой патогенетической терапии ИРЗ достоверно увеличился (рис.19В) до/после применения ацетазоламида (на 6.78%, $p=0.014$; на 9.66%, $p=0.007$, соответственно).

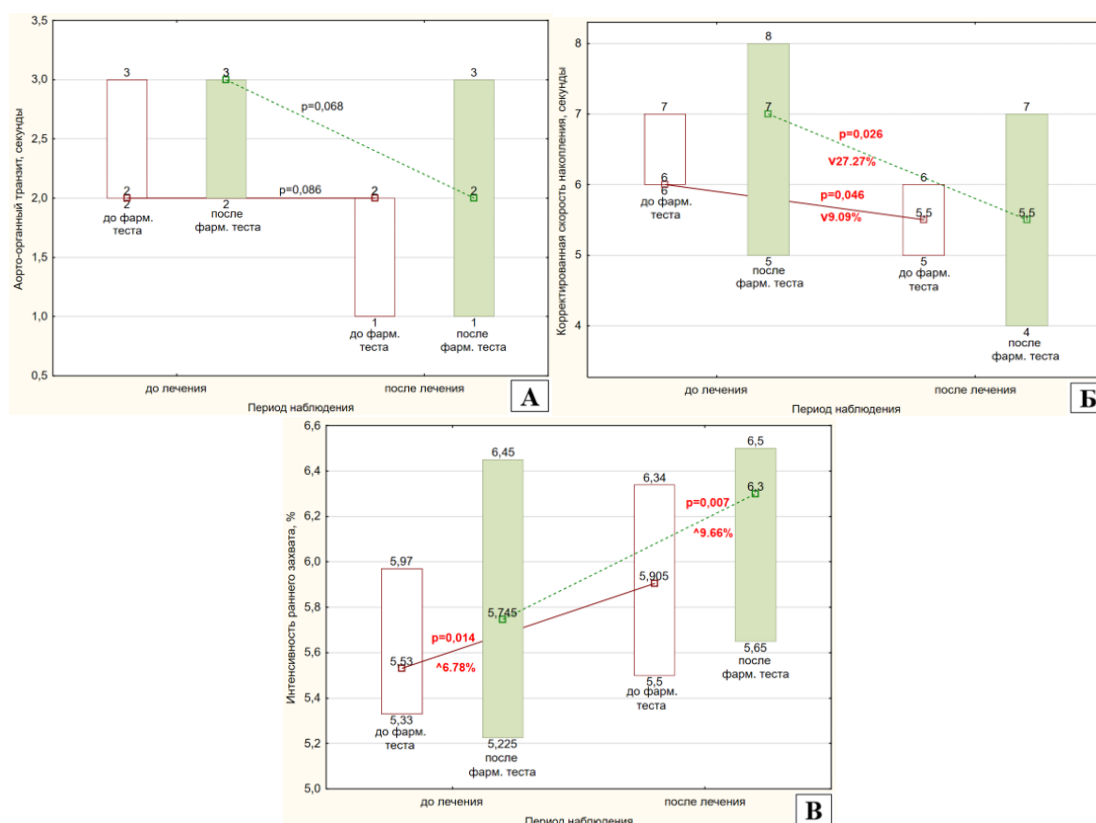


Рисунок 19. Аорто-органный транзит (АОТ), корректированная скорость накопления РФП (КСН) и интенсивность раннего захвата (ИРЗ) до/после фармакологического теста с ацетазоламидом после курсовой патогенетической терапии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

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

$\wedge$ – увеличение на %; $\vee$ – снижение на %.

До проведения курсовой патогенетической терапии у ЛПА не отмечено статистически значимых корреляционных связей между результатами непрямо́й радионуклидной ангиографии головного мозга - АОТ, ИРЗ, КСН и данными нейропсихологического тестирования (табл.8). Однако, после курсового патогенетического лечения были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи ИРЗ с MMSE ($p=0.038$), MoCA ($p=0.042$), HADS «тревога» ($p=0.045$), HADS «депрессия» ($p=0.033$) (табл.9).

Таблица 8. 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)	Госпитальная шкала (HADS) тревоги	Госпитальная шкала (HADS) депрессии
Аорто-органный транзит, секунды	$\rho=0.217$; $p=0.827$	$\rho=0.129$; $p=0.924$	$\rho=0.174$; $p=0.564$	$\rho=0.118$; $p=0.725$
Интенсивность раннего захвата, %	$\rho=0.298$; $p=0.638$	$\rho=0.231$; $p=0.742$	$\rho=0.143$; $p=0.452$	$\rho=0.124$; $p=0.754$
Корректированная скорость накопления, секунды	$\rho=0.197$; $p=0.538$	$\rho=0.282$; $p=0.894$	$\rho=0.152$; $p=0.872$	$\rho=0.283$; $p=0.672$

Также зарегистрирована статистически значимая прямая корреляционная связь (табл.9) между результатами КСН и MMSE ($p=0.028$), MoCA ($p=0.015$), HADS «тревога» ($p=0.019$), HADS «депрессия» ($p=0.027$).

Таблица 9. Результаты корреляционного анализа между показателями нейропсихологического тестирования и результатами неинвазивной 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	$\rho=0.192$; $p=0.653$	$\rho=0.291$; $p=0.453$	$\rho=0.231$; $p=0.571$	$\rho=0.181$; $p=0.537$
Интенсивность раннего захвата, %	$\rho=0.537$; $p=0.038^*$	$\rho=0.413$; $p=0.042^*$	$\rho=0.541$; $p=0.045^*$	$\rho=0.672$; $p=0.033^*$
Корректированная скорость накопления, секунды	$\rho=0.623$; $p=0.028^*$	$\rho=0.391$; $p=0.015^*$	$\rho=0.532$; $p=0.019^*$	$\rho=0.483$; $p=0.027^*$

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 (рис.20).

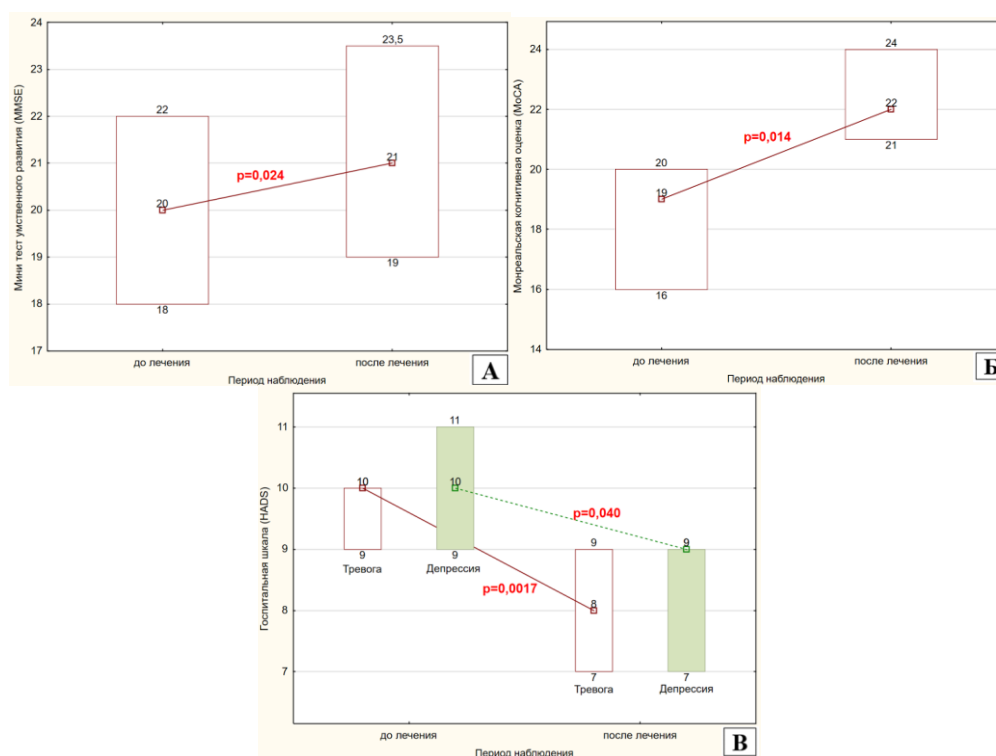


Рисунок 20. Данные нейропсихологического тестирования: MMSE, MoCA и HADS до/после курсовой патогенетической терапии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

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

А – MMSE; Б – MoCA; В – HADS;

Таким образом, достоверное увеличение индекса раннего захвата (ИРЗ) 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.

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. Для получения более полной картины показано выполнение расширенного протокола с использованием градиентной последовательности T2*_Немо (SWI), позволяющей исключить гематомы и сосудистые мальформации, сосудистый режим 3D_TOF для оценки Виллизиева круга, а также последовательность FLAIR во фронтальной проекции, позволяющая 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, 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.21). 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.

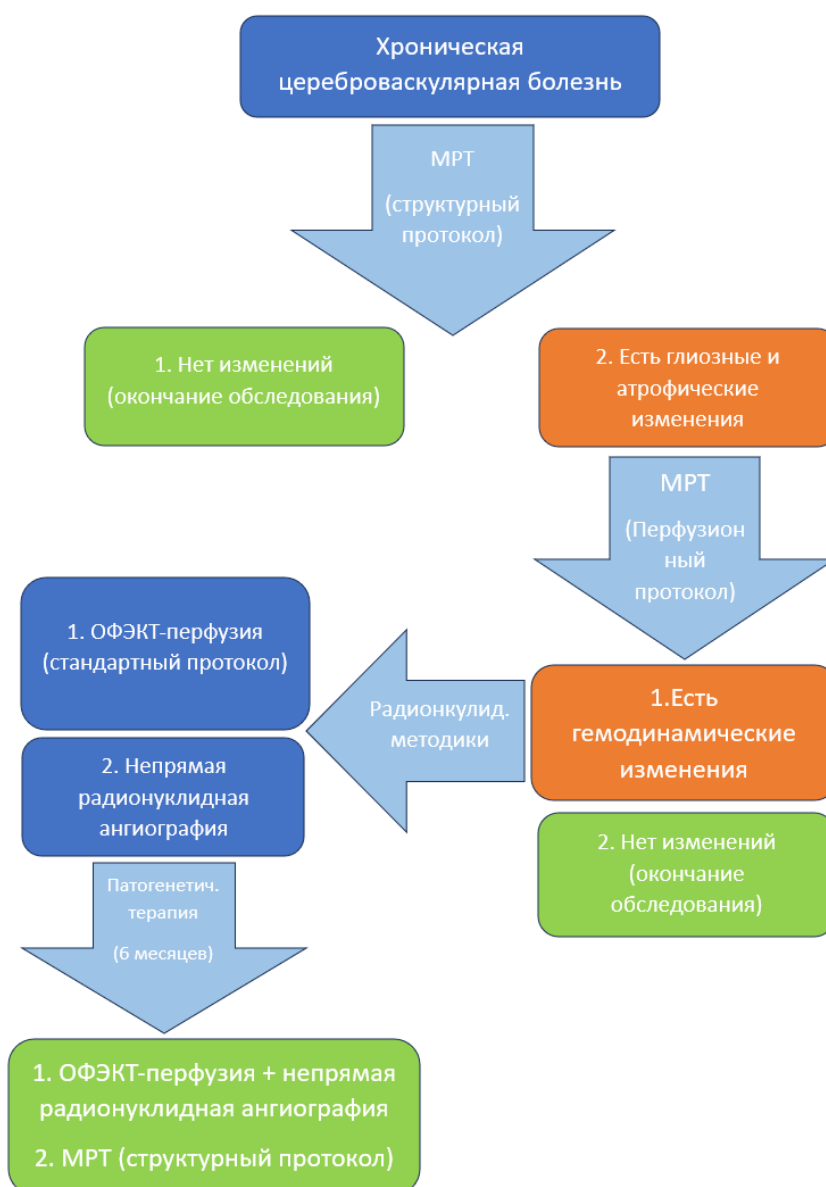


Рисунок 21. Алгоритм диагностического обследования у больных с хронической цереброваскулярной болезнью

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.

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 гипертензии 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 течение 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 (рМК) 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 (цереброваскулярный 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 СВВ и СВФ, 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. 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 (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2011. Т. 20, № 3. С. 47-57.
2. Мешков Н.А., Куликова Т.А., Фокеева М.В. Оценка эффективности лечения цереброваскулярной болезни у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Вестник Российского Научного Центра рентгенорадиологии. 2011. № 11. С. 1-11.

3. 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.
4. 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.
5. Куликова Т.А., Мешков Н.А., Солодкий В.А., Нуднов Н.В., Вальцева Е.А. 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.
6. Куликова Т.А., Мешков Н.А., Солодкий В.А., Фомин Д.К., Борисова О.А., Нуднов Н.В. 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.
7. Куликова Т.А., Солодкий В.А., Сергеев Н.И., Котляров П.М., Лагкуева И.Д., Фомин Д.К. 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.
8. Куликова Т.А., Мешков Н.А., Солодкий В.А., Нуднов Н.В., Сергеев Н.И. 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.
9. Куликова Т.А., Солодкий В.А., Фомин Д.К., Борисова О.А., Мешков Н.А., Нуднов Н.В., Сергеев Н.И. Взаимосвязь между нейровизуализационными биомаркерами ОФЭКТ и данными нейropsychологического 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.
10. Куликова Т.А. Солодкий В.А., Сергеев Н.И., Нуднов Н.В., Ребрикова В.А. Возможности T2*-перфузии в оценке нейродегенеративных изменений у лиц, подвергшихся радиационному облучению // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2024. № 2 (24). С. 48–58.
11. Мешков Н.А., Куликова Т.А., Солодкий В.А., Вальцева Е.А. Цереброваскулярные последствия радиационного воздействия при внешнем локальном и тотальном облучении // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2024. №3 (23). С. 123-131.
12. 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.
13. 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 рентгенорадиологии. 2024. № 3 (24). С. 45-57.

14. 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.
15. 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.
16. Сергеев Н.И., Куликова Т.А., Нуднов Н.В., Солодкий В.А. 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.
17. 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.
18. Заявка на патент № 2025101129, 21.01.2025 Способ диагностики системной эндотелиальной дисфункции у больных с дисциркуляторной энцефалопатией /Фомин Д.К., Куликова Т.А., Борисова О.А., Солодкий В.А., Мешков Н.А./ Уведомление о приеме и регистрации заявки № 002750

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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
pMK (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