

ФИЛАТОВ АЛЕКСЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

**МИКРОСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЕЩЕСТВА
ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ КЛИНИЧЕСКИХ
ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЦНС
(КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ)**

3.1.24 – Неврология

3.1.25 – Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Добрынина Лариса Анатольевна

доктор медицинских наук

Кротенкова Марина Викторовна

Официальные оппоненты:

Зиновьева Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);

Фокин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 года в ____ : ____ часов на заседании Диссертационного совета 24.1.186.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета 24.1.186.01,

кандидат медицинских наук

Кузнецова Полина Игоревна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Сосудистые и дегенеративные заболевания головного мозга являются ведущими причинами смертности и инвалидизации населения [Feigin V.L., 2019]. Большинство заболеваний из данных групп являются мультифакториальными, с длительным асимптомным периодом и постепенным прогрессированием. Их сдерживание путем контроля факторов риска имеет ограниченную эффективность. Характерные для заболеваний макроструктурные изменения, выявляемые при рутинной МРТ, как правило, отстают от клинических проявлений на несколько лет и в большинстве случаев являются необратимыми. Разработка новых подходов к лечению данных заболеваний, особенно на стадии ранних патологических изменений, требует поиска чувствительных маркеров повреждения мозга, в том числе, полученных с помощью продвинутых методов МРТ.

Одним из таких методов является диффузионная МРТ (д-МРТ). Метод основан на оценке движений молекул воды, что делает его чувствительным к микроструктурным изменениям в головном мозге. Наиболее известными являются сигнальные модели д-МРТ – диффузионно-тензорная (ДТ-МРТ) и диффузионно-куртозисная МРТ. В них воксель рассматривается как единое пространство, что сопряжено с получением усредненных данных от всех структур, входящих в его состав. Метрики сигнальных моделей – фракционная анизотропия (fractional anisotropy – FA) и средняя диффузия (mean diffusivity – MD) демонстрируют связь с потерей общей микроструктурной целостности [Basser P.J. et al., 1996], а аксиальная (axial diffusivity – AD) и радиальная диффузия (radial diffusivity – RD) – соответственно с повреждением аксонов и миелина [Aung W.Y. et al., 2013]. Получены данные о связи данных показателей с тяжестью клинических проявлений при рассеянном склерозе (РС) [Sbardella E. et al., 2013], боковом амиотрофическом склерозе (БАС) [Andica C. et al., 2020], церебральной микроангиопатии (ЦМА) [Добрынина Л.А. и др., 2019, Mascalchi M. et al., 2019]. Однако, принцип сигнальных моделей «1 воксель – 1 пространство» может приводить к неточностям оценки, например, в местах перекрещивающихся волокон [Figley C.R. et al., 2021] и не позволяет дифференцировать изменения отдельных компонентов мозга [Assaf Y., 2008].

Биофизическое (тканевое) моделирование является новым направлением д-МРТ. Оценка ткани мозга проводится с позиций условного разделения ее сложной структуры на несколько пространств (компарментов), основными из которых являются внутри- и внеаксональное. Среди тканевых моделей соответствие гистологии показали NODDI («neurite orientation dispersion and density imaging») или «модель картирования

ориентационной дисперсии пучка нейритов и их плотности») [Zhang H. et al., 2012], WMTI («white matter tract integrity» или «модель целостности трактов белого вещества») и SMT («spherical mean technique» или «модель с использованием техники сферического усреднения») [Fieremans E. et al., 2011, Kaden E. et al., 2016]. Клинические исследования при заболеваниях ЦНС с использованием данным моделей немногочисленны. Получены первые результаты использования модели NODDI в клинических исследованиях РС [Spanò B. et al., 2018, Mustafi S.M. et al., 2019], БАС [Mastropietro A. et al., 2019], ЦМА [Jiaerken Y. et al., 2021]. Авторы указывают на сложность интерпретации полученных результатов и необходимость проведения дальнейших исследований.

Значимую помощь в продвижении биофизического (тканевого) моделирования в клиническую практику может оказать совместная оценка показателей сигнальных и биофизических моделей диффузии при заболеваниях ЦНС с разными патогенетическими механизмами, в отношении которых имеются однозначные патологические данные. Подобные исследования в России и за рубежом ранее не проводились. С другой стороны, для ускоренного внедрения биофизического моделирования требуются также доступные инструменты постобработки. Особый интерес представляют программы, позволяющие осуществлять автоматическую атлас-ориентированную сегментацию трактов головного мозга [Garyfallidis E. et al., 2018] и оценивать диффузионные метрики на всем их протяжении [Yeatman J.D. et al., 2012]. Данные инструменты могут сделать методы д-MPT доступными для клиницистов, упростить проведение исследований по оценке факторов, ассоциированных с течением заболевания, и разработку новых методов лечения.

Цель работы

Оценить микроструктурные изменения вещества головного мозга с помощью сигнальных и биофизических моделей диффузионной МРТ у пациентов с заболеваниями ЦНС с разными патогенетическими механизмами.

Задачи работы

1. При первично нейродегенеративном поражении у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом в исследуемых трактах проанализировать диффузионные показатели сигнальных и тканевых моделей и сопоставить их со степенью пареза в руках и выраженностью функционального дефицита по шкале ALSFRS-R.

2. При вторичной валлеровской дегенерации у пациентов с хроническим инфарктом мозга в исследуемых трактах проанализировать диффузионные показатели

сигнальных и тканевых моделей и соотнести их с выраженностью пареза в пораженной руке и степенью ограничения жизнедеятельности по модифицированной шкале Рэнкина.

3. При преимущественно демиелинизирующем поражении головного мозга у пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза в исследуемых трактах проанализировать диффузионные метрики сигнальных и тканевых моделей и установить наличие связей с мышечной силой в правой руке и степенью инвалидизации по шкале EDSS.

4. При церебральной микроангиопатии, характеризующейся смешанными патологическими механизмами, в исследуемых трактах проанализировать диффузионные метрики сигнальных и тканевых моделей и определить связи с наличием когнитивных расстройств и степенью выраженности нарушений ходьбы.

5. Сопоставить полученные данные, соответствующие тяжести поражения мозга и его определенных компартментов, между заболеваниями с разными патогенетическими механизмами – первичной дегенерацией (БАС), вторичной валлеровской дегенерацией (хронический инфаркт мозга), демиелинизирующем поражении (РС) и смешанным механизмом поражения белого вещества (ЦМА).

Научная новизна

1. Впервые в России был использован новый алгоритм автоматической атлас-ориентированной сегментации трактов головного мозга и построения их профилей, позволяющий оценивать изменения диффузионных метрик по всей длине исследуемых трактов.

2. Впервые были определены наиболее значимые уровни поражения КСТ и мозолистого тела при заболеваниях ЦНС с разными патогенетическими механизмами: первичной дегенерацией (БАС), вторичной валлеровской дегенерацией (хронический инфаркт мозга), демиелинизацией (РС) и смешанным механизмом поражения белого вещества (ЦМА).

3. Впервые была проведена оценка микроструктурных изменений по всей длине КСТ и мозолистого тела с позиций биофизического (тканевого) моделирования с использованием моделей NODDI и SMT. Полученные данные по тканевым моделям были сопоставлены с показателями классических сигнальных моделей (FA, MD, AD, RD).

Теоретическая и практическая значимость

1. Разработан и опубликован новый алгоритм автоматической атлас-ориентированной сегментации трактов головного мозга и построения их профилей,

который может использоваться как в дальнейших научных исследованиях, так и в клинической практике (после создания графического интерфейса).

2. Показана специфичность отдельных метрик моделей NODDI и SMT (в сравнении с сигнальными моделями) к выявлению демиелинизирующего поражения и вазогенного отека.

Методология и методы исследования

Объектом изучения в настоящем исследовании являлись пациенты с ЦМА, БАС, хроническим супратенториальным инфарктом мозга, РС, а также здоровые добровольцы, без клинических и нейровизуализационных признаков патологии головного мозга.

Клиническая часть включала в себя сбор жалоб и анамнеза, оценку сосудистых факторов риска, проведение общего и неврологического осмотра, с оценкой когнитивных нарушений – с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных нарушений (MoCA), нарушений ходьбы, не связанных с гемипарезом – по предложенной оригинальной клинической шкале [Добрынина Л.А. и др., 2018], мышечной силы – по шкале MRC, выраженности функционального дефицита и вероятности 9-месячной выживаемости – с помощью пересмотренной шкалы функционального состояния (ALSFRS-R), степени ограничения жизнедеятельности – с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (The Modified Rankin Scale, 1991), степени инвалидизации – с помощью расширенной шкалы оценки инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS).

Всем обследуемым проводилась МРТ головного мозга на томографах Siemens Magnetom Verio и Siemens Magnetom Prisma (Siemens AG, Erlangen, Германия). Протокол сканирования включал в себя структурные режимы (T2, T2 FLAIR, T1 MPR, SWI, DWI) и диффузионную МРТ (д-МРТ) с получением карт сигнальных и тканевых моделей диффузии, сегментацией трактов головного мозга и построением их профилей.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Алгоритм автоматической сегментации трактов и построения их профилей позволяет оценивать микроструктурные изменения по всей длине исследуемых трактов.

2. Снижение мышечной силы в руке у пациентов с шейно-грудной и пояснично-крестцовой формами БАС связано со снижением индекса плотности нейритов и объемной доли воды внутри аксонов и повышением внеаксональной поперечной диффузии в КСТ на уровне лучистого венца.

3. Степень ограничения жизнедеятельности по шкале Рэнкина у обследуемых с хроническим инфарктом мозга в бассейне средней мозговой артерии коррелирует со

снижением объемной доли воды внутри аксонов и повышением внеаксональной поперечной диффузии в области колена мозолистого тела.

4. Наиболее протяженные изменения в супратенториальных отделах КСТ у пациентов с РС демонстрируют индекс плотности нейритов и объемная доля воды внутри аксонов, что, вероятно, связано не столько с дегенерацией аксонов, сколько с разрушением их миелиновых оболочек и увеличением внеаксонального пространства; это также согласуется с клиническими данными – у большинства пациентов не было выявлено снижения мышечной силы в конечностях.

5. У пациентов с ЦМА с ГИБВ стадии Fazekas 3 с умеренными и выраженными нарушениями ходьбы средняя диффузия, внеаксональная средняя и поперечная диффузии в супратенториальных отделах левого КСТ значимо выше, чем у больных с отсутствием и легкими нарушениями ходьбы.

6. Выраженность когнитивных расстройств у пациентов с ЦМА связана с фракционной анизотропией в стволе мозолистого тела и всеми исследуемыми метриками в валике мозолистого тела.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности обусловлена достаточным объемом когорты обследованных пациентов, применением современных методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го и 6-го неврологических отделений, отделения анестезиологии-реанимации, отдела лучевой диагностики, лабораторной диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований, клинической нейрофизиологии, многопрофильного клинко-диагностического центра ФГБНУ НЦН (протокол № 9 от 23 декабря 2022 года).

Материалы диссертации представлены в виде постерных и устных докладов на следующих конференциях: XVI Всероссийский национальных конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022» (г. Москва, Россия, 24-26 мая 2022 г.), Нейрофорум-2022 и V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (г. Москва, Россия, 23-24 июня 2022 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в научных журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в работу неврологических отделений и отдела лучевой диагностики, используются в учебном процессе для подготовки ординаторов, аспирантов, врачей-неврологов и рентгенологов, создании обучающих циклов повышения квалификации.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач, оптимизации алгоритма обработки диффузионных данных, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно проведен отбор пациентов по разным нозологиям, анализ медицинской документации (амбулаторных карт, историй болезни), полное МРТ-исследование каждого участника исследования, структуризация, обработка и статистический анализ полученных данных. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, подготовлены и опубликованы статьи в научных журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц и 35 рисунков. Работа состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 23 отечественных и 175 зарубежных источников литературы, а также 4 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) с 2019 по 2022 гг. Клиническая часть работы проводилась на базе 3 и 6 неврологических отделений, МРТ – в отделении лучевой диагностики.

Исследование и его протокол были одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 2-3/20 от 18 марта 2020 года).

Общая характеристика участников исследования

В исследование включено 190 человек, соответствующих критериям включения и исключения. Испытуемые подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Группы исследования:

- **ЦМА:** 87 пациентов с ЦМА (STRIVE, 2013) с гиперинтенсивностью белого вещества (ГИБВ) стадии Fazekas 3, из которых в дальнейшее исследование было включено 20 пациентов (3 мужчин и 17 женщин, средний возраст – $65,75 \pm 4,89$ лет) без лакун в области кортикоспинальных трактов (КСТ) и мозолистого тела, чтобы исключить ошибки тканевого моделирования в местах полного разрушения мозговой ткани;
- **БАС:** 15 пациентов с клинически достоверным БАС согласно критериям El Escorial (11 мужчин и 4 женщины, средний возраст – $52,47 \pm 12,31$ лет);
- **Инфаркты мозга:** 15 пациентов с хроническим супратенториальным инфарктом средних или больших размеров в бассейне средней мозговой артерии и МРТ-признаками валлеровской дегенерации КСТ (9 мужчин и 6 женщин, средний возраст – $49,40 \pm 11,92$ лет);
- **РС:** 15 пациентов с ремиттирующим течением РС без выраженных двигательных нарушений (3 мужчины и 12 женщин, средний возраст – $43,40 \pm 6,20$ лет);
- **Контроль:** 58 человек без клинических и МРТ-признаков патологии головного мозга (19 мужчин и 39 женщин, средний возраст – $55,53 \pm 8,44$ лет).

Общие критерии исключения для всех групп:

1. Отказ пациента от участия в исследовании;
2. Наличие противопоказаний к проведению МРТ;
3. Обнаружение любой другой сопутствующей структурной патологии головного мозга, помимо ЦМА, БАС, РС, хронических инфарктов мозга;
4. Повреждение МРТ-данных, наличие некорректируемых артефактов или неудовлетворительная сегментация исследуемых трактов.

На втором этапе проводилась сегментация и построение профилей трактов. Часть пациентов была исключена из-за неудовлетворительного качества данных. На Рисунке 1 представлен алгоритм отбора и характеристика исследуемых групп пациентов и контроля.

Клиническое обследование

Клиническое обследование включало сбор жалоб и анамнеза, оценку классических сосудистых факторов риска, общий и неврологический осмотр. Неврологический дефицит оценивался с использованием стандартизированных клинических шкал.

- В группе ЦМА применялась шкала MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) [Nasreddine Z.S. et al., 2005] и оригинальная шкала оценки нарушений ходьбы, не связанных с гемипарезом [Добрынина Л.А. и др., 2018];
- В группе БАС – шкала MRC (Medical Research Council Weakness Scale) [Dyck P.J. et al., 2005] для оценки мышечной силы в руках; шкала функционального состояния («Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised» – «ALSFRS-R») [Cedarbaum J.M. et al., 1999] для оценки функционального дефицита и вероятности 9-месячной выживаемости;
- В группе инфарктов мозга – шкала MRC для оценки мышечной силы в руках; модифицированная шкала Рэнкина [Farrell B. et al., 1991, Супонева Н.А. и др., 2018] для оценки степени ограничения жизнедеятельности;
- В группе РС – шкала MRC для оценки силы в руках; расширенная шкала оценки инвалидизации («Expanded Disability Status Scale» – «EDSS») [Kurtzke J.F., 1983].

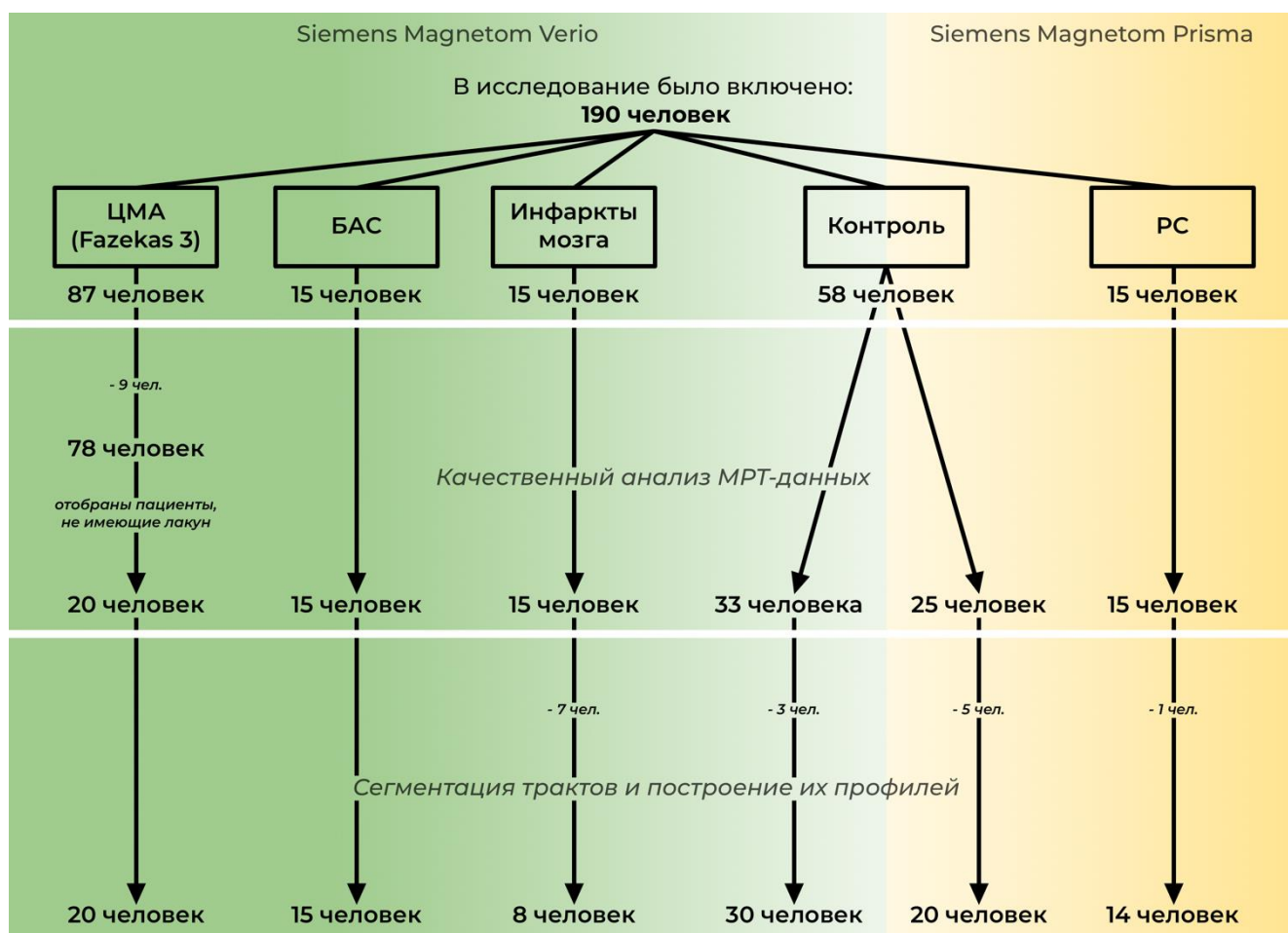


Рисунок 1. Общая характеристика групп с указанием МР-томографа, на котором проводилось обследование.

МРТ-исследование головного мозга

МРТ головного мозга проводилось на МР-томографах Siemens Magnetom Verio (3 Тесла) и Siemens Magnetom Prisma (3 Тесла) (Siemens AG, Erlangen, Германия). Протокол сканирования включал структурные режимы – T2, T2 FLAIR, T1 MPR, SWI, DWI; диффузионную МРТ – на основе эхо-планарной импульсной последовательности с тремя b-факторами (0, 1000, 2500 с/мм²) для 64 непараллельных направлений диффузионных градиентов.

У обследуемых с ЦМА проводился качественный анализ МРТ-признаков ЦМА в соответствии с критериями STRIVE [Wardlaw J.M., 2013]. Изображения анализировались в программе для работы с медицинскими изображениями – RadiAnt DICOM Viewer, ver. 2021.2 (<https://www.radiantviewer.com>).

Применялся оптимизированный протокол предобработки диффузионных данных, его основные этапы представлены на Рисунке 2.

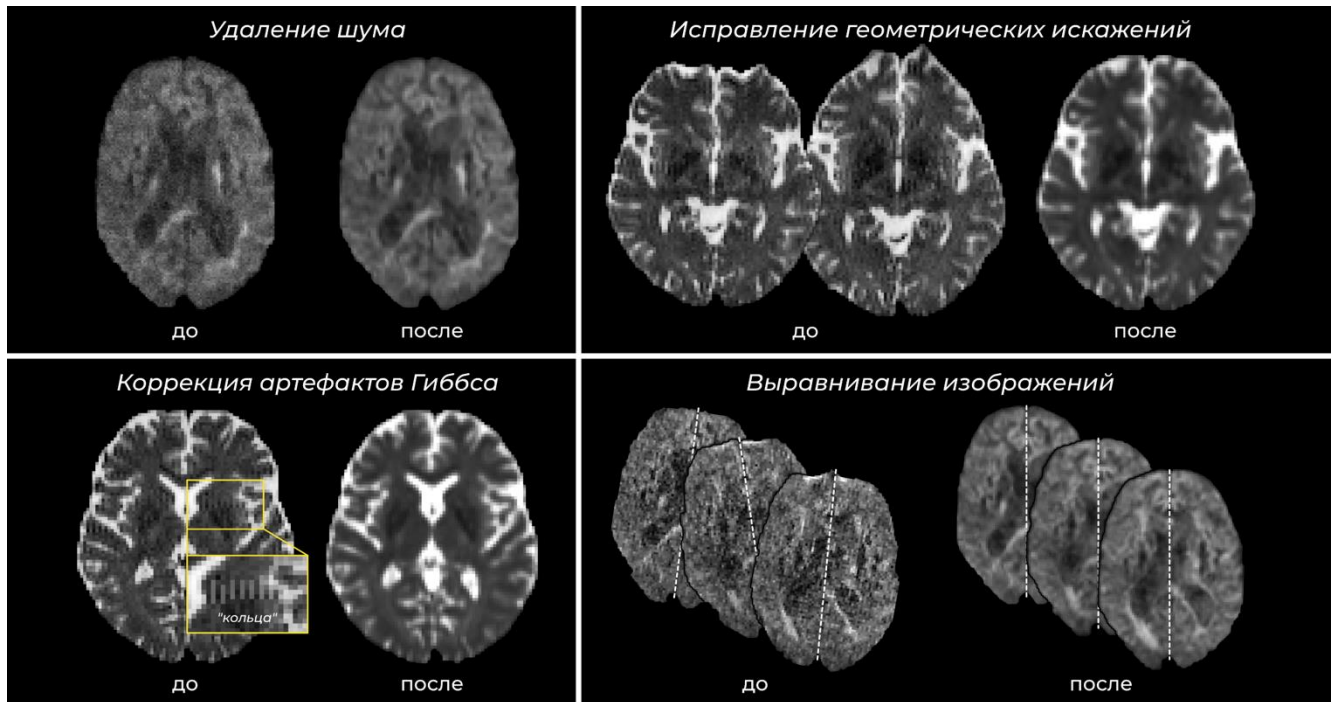


Рисунок 2. Основные этапы предобработки диффузионных данных.

С помощью программы «MatlabR2017a» и оригинальных скриптов были построены следующие карты диффузионных метрик:

- **ДТ-МРТ:** FA (фракционная анизотропия), MD (средняя диффузия), AD (аксиальная диффузия), RD (радиальная диффузия);
- **NODDI:** NDI (индекс плотности нейритов), ODI (индекс ориентационной дисперсии), ISO (объемная доля свободной воды);

- **SMT:** Intra (измеряемая объемная доля воды внутри аксонов), Extramd (внеаксональная микроскопическая средняя диффузия), Extratrans (внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия).

С помощью оригинального алгоритма, созданного на основе скриптов *Diru* [Garyfallidis E. et al., 2014], осуществлялась сегментация КСТ и 3 частей мозолистого тела (малых щипцов (колени), центральных отделов (ствол), больших щипцов (валик)) с построением профилей метрик сигнальных и тканевых моделей диффузии.

Обработка данных включала в себя этапы, представленные на Рисунках 3-6.

Диффузионные метрики анализировались на всем протяжении обоих КСТ во всех группах, кроме группы инфарктов мозга, где КСТ оценивался только на уровне ствола мозга (от 0 до 52 точки), т.к. у 10/15 пациентов постинфарктная псевдокиста затрагивала семиовальный центр и заднее бедро внутренней капсулы.

Мозолистое тело во всех группах оценивалось в парасагиттальных отделах (от 40 до 60 точки), где отсутствуют пересечения с другими трактами, т.е. в области колена, ствола и валика мозолистого тела.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 23.0 (IBM), StatTech v.3.0.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Описательная статистика категориальных переменных осуществлялась с использованием частоты и процентных долей, количественных переменных – с помощью среднего и стандартного отклонения или медианы и квартилей. Для проверки нулевой гипотезы применялись двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Учитывая небольшой размер групп, предпочтение отдавалось непараметрическим методам анализа.

Для сравнения двух групп по количественному показателю использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение по количественному показателю трех и более групп осуществлялось с применением критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Направление и сила корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

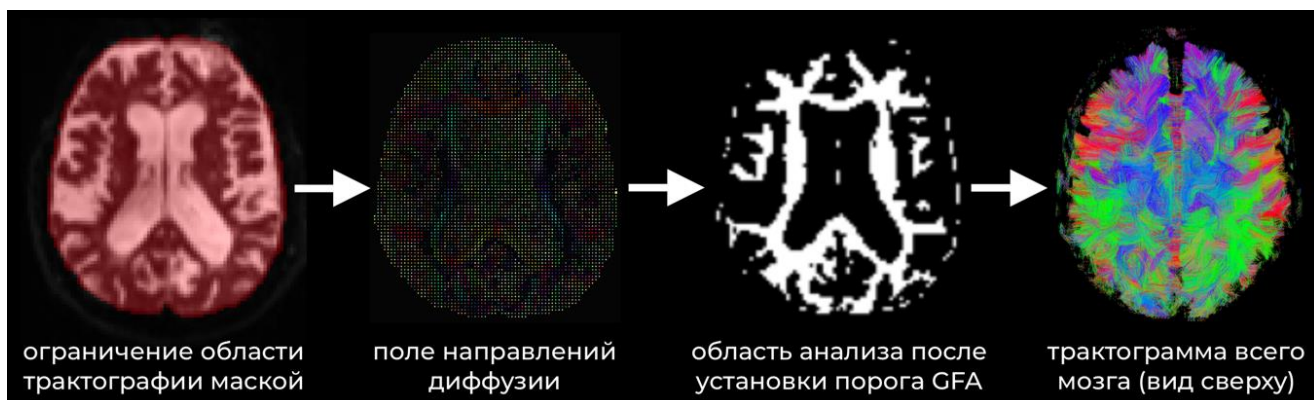


Рисунок 3. Построение трактограмм обследуемых с помощью алгоритма EuDX.

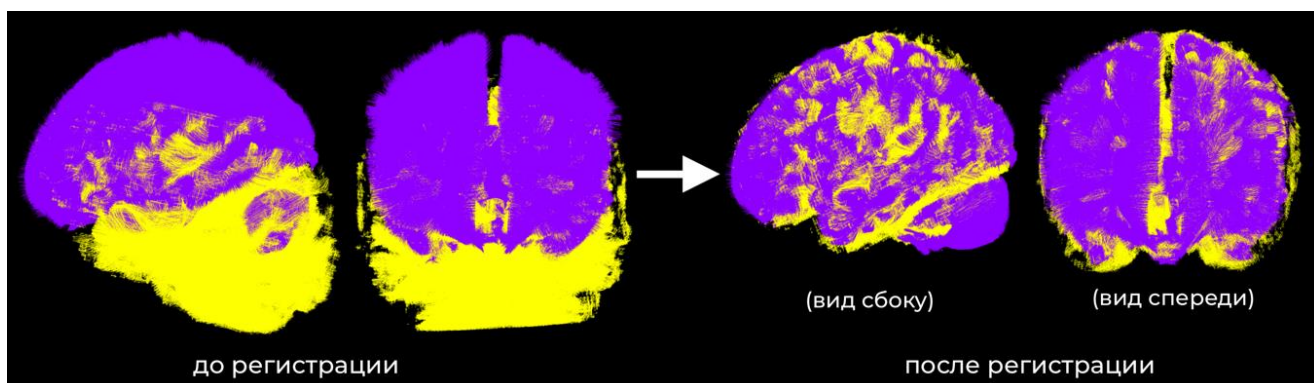


Рисунок 4. Регистрация трактограмм с атласом HCP842 методом SLR.

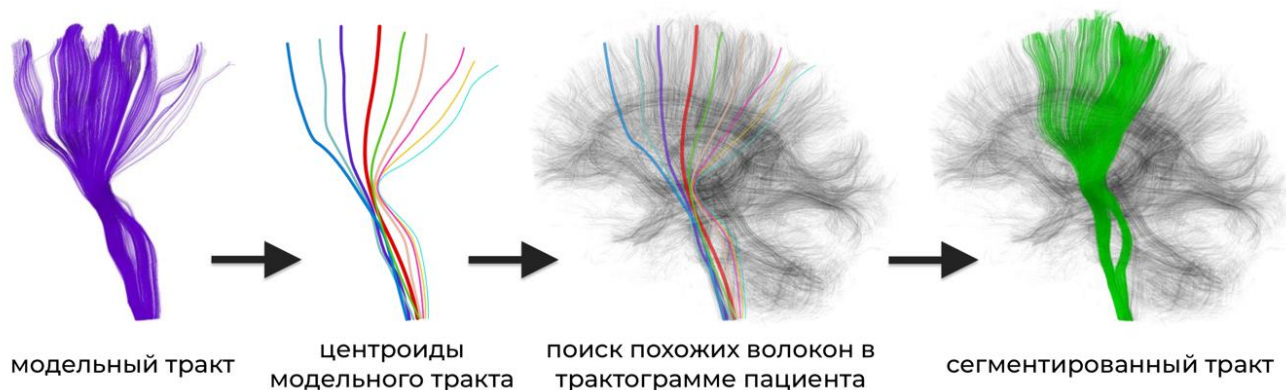


Рисунок 5. Сегментация трактов с помощью модифицированного алгоритма RecoBundles (показана на примере КСТ).

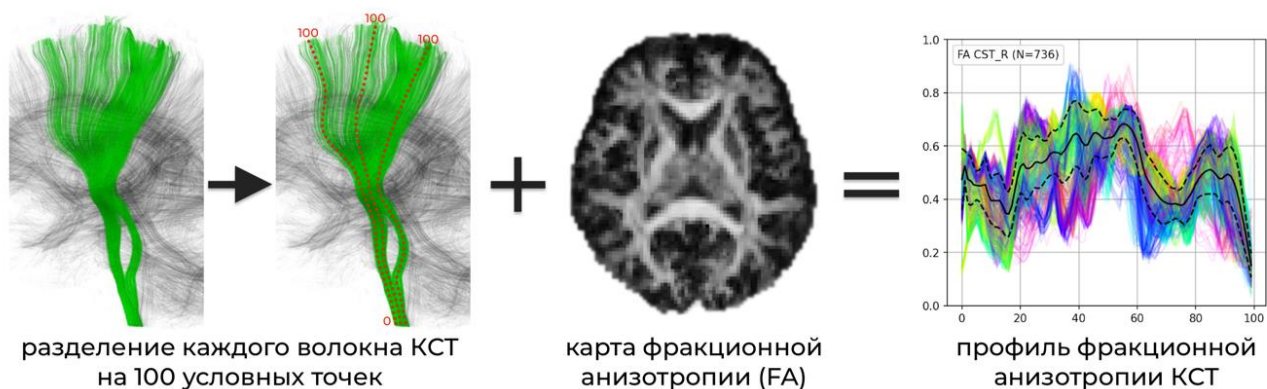


Рисунок 6. Построение профилей трактов (показано на примере КСТ).

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группа пациентов с боковым амиотрофическим склерозом

Характеристика пациентов с БАС представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов с БАС.

Показатели	БАС (n = 15)
Возраст (полных лет), Me [Q1–Q3]	54,0 [44,5–61,5]
Пол мужской/женский, n (%)	11 (73,3%) / 4 (26,7%)
Форма БАС, n (%) шейно-грудная/бульбарная/пояснично-крестцовая	7 (46,6%) / 4 (26,7%) / 4 (26,7%)
Длительность заболевания (месяцы), Me [Q1–Q3]	14 [9–19]
Парез в левой руке, n (%) нет/легкий/умеренный/выраженный/грубый	4 (26,7%) / 5 (33,3%) / 3 (20,0%) / 2 (13,3%) / 1 (6,7%)
Парез в правой руке, n (%) нет/легкий/умеренный/выраженный/грубый	6 (40%) / 3 (20,0%) / 3 (20,0%) / 3 (20,0%) / 0
Функциональный дефицит (по шкале ALSFRS-R), Me [Q1–Q3]	43,0 [41,0–44,5]

Микроструктурные изменения в КСТ у пациентов с БАС (Рисунок 7) выявлялись практически на всем протяжении трактов, без значимых различий между сторонами.

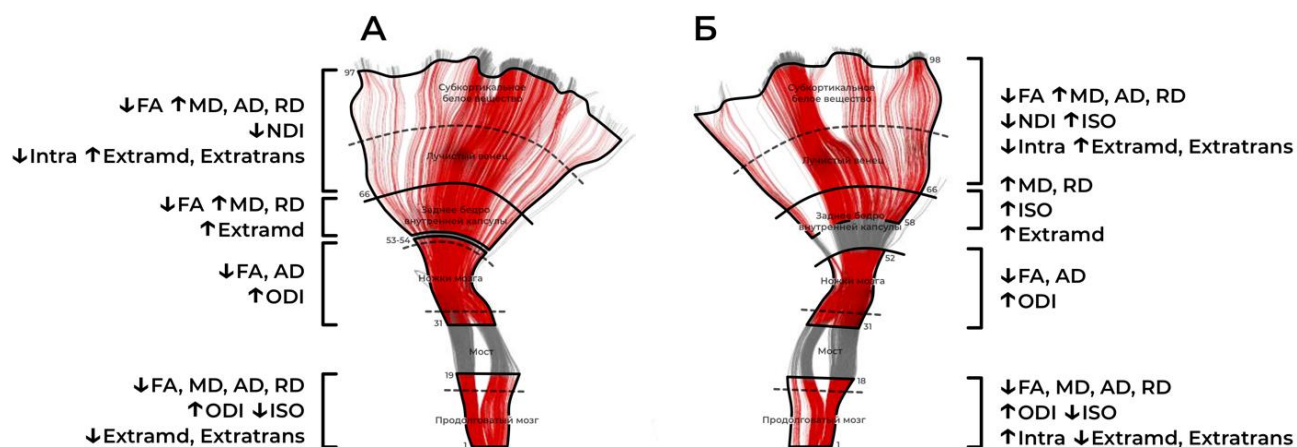


Рисунок 7. Схематичное изображение КСТ (А – левый, Б – правый), уровней поражения (выделены красным) и направленности значимых изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей у пациентов с БАС по сравнению с контролем.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

При оценке профилей метрик сигнальных моделей диффузии в обоих КСТ отмечалось снижение FA (интегративный маркер микроструктурной целостности), а также повышение MD, AD, RD на супратенториальном уровне и снижение – на уровне ствола мозга (признак дегенерации и демиелинизации аксонов). Разнонаправленность

изменений на разных уровнях ранее описывалась в литературе [Devan S.P. et al., 2020] и объяснялась сложной геометрией КСТ, в частности, наличием или отсутствием пересечений с другими трактами и степенью компактности залегания волокон, что непосредственно влияет на параметры диффузии. При анализе профилей тканевых моделей на уровне лучистого венца, где волокна КСТ располагаются достаточно диффузно и пересекаются с другими трактами, определялось снижение NDI и Intra (уменьшение объемной доли аксонов), повышение Extramd и Extratrans (увеличение внеаксональной диффузии). На уровне ствола мозга, где волокна КСТ располагаются более компактно и практически не имеют пересечений с другими трактами, отмечалось снижение MD, AD, RD, ISO, Extramd и Extratrans. Вышеописанные изменения говорят об ограничении диффузии на данном уровне, что может быть связано с накоплением во внеаксональном пространстве фрагментов аксонов и клеточных элементов, описываемых при проведении патоморфологических исследований [Chou S.M., 1979]. Этим же может объясняться отсутствие изменений NDI и Intra, т.к. данные показатели напрямую зависят от скорости диффузии во внеаксональном пространстве. На Рисунке 8 представлены профили некоторых наиболее чувствительных метрик тканевых моделей.

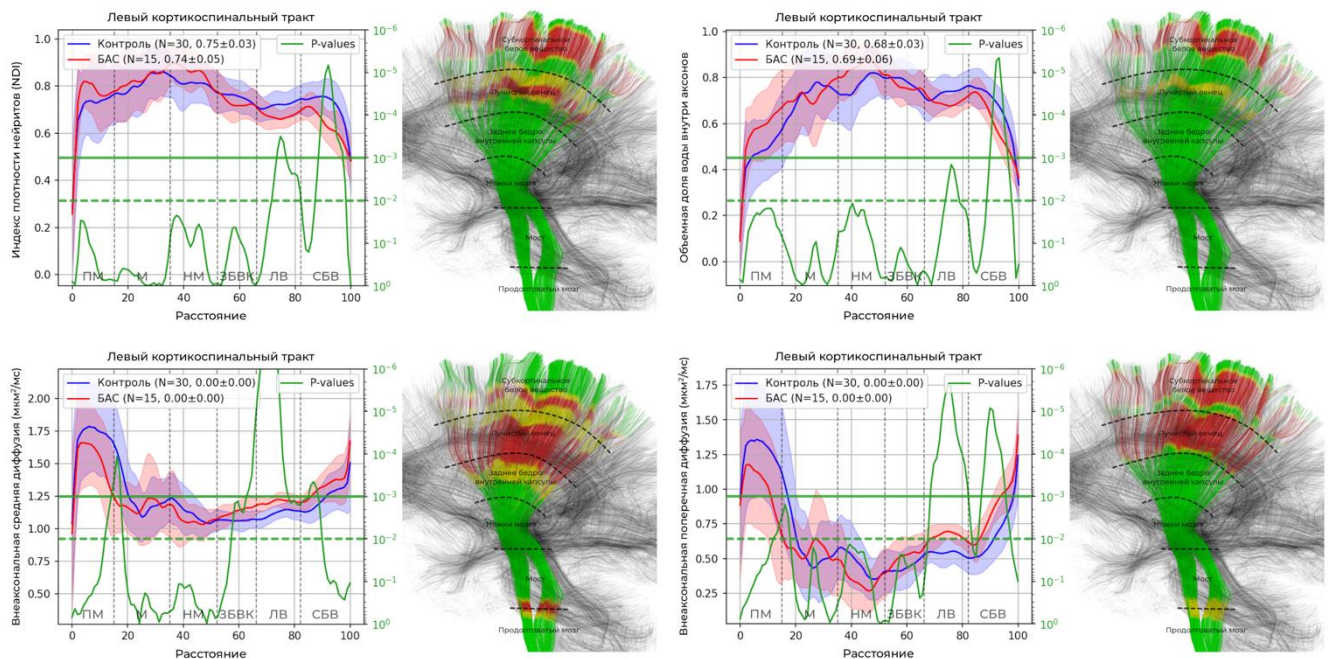


Рисунок 8. На графиках (профилях) показана динамика изменения значений индекса плотности нейритов (NDI), объемной доли воды внутри аксонов (Intra), внеаксональной средней (Extramd) и поперечной (Extratrans) диффузии по всей длине левого КСТ у пациентов с БАС (красная линия) и группы контроля (синяя линия). Значимость различий между группами определялась с помощью графика p-value (зеленая кривая линия). Горизонтальные зеленые линии обозначают уровень значимости (сплошная линия: $p = 0,001$, пунктирная линия: $p = 0,05$). Справа от графиков представлены изображения КСТ,

на которых цветом обозначена локализация выявленных изменений: красным ($p < 0,001$), желтым (p в диапазоне от 0,001 до 0,05), зеленым ($p > 0,05$) – незначимые различия.

Микроструктурные изменения в мозолистом теле у пациентов с БАС (Рисунок 9) определялись в области ствола (снижение FA, повышение ODI) и валика (снижение AD), что, вероятно, говорит о дезорганизации трансколлозальных волокон вследствие их дегенерации.

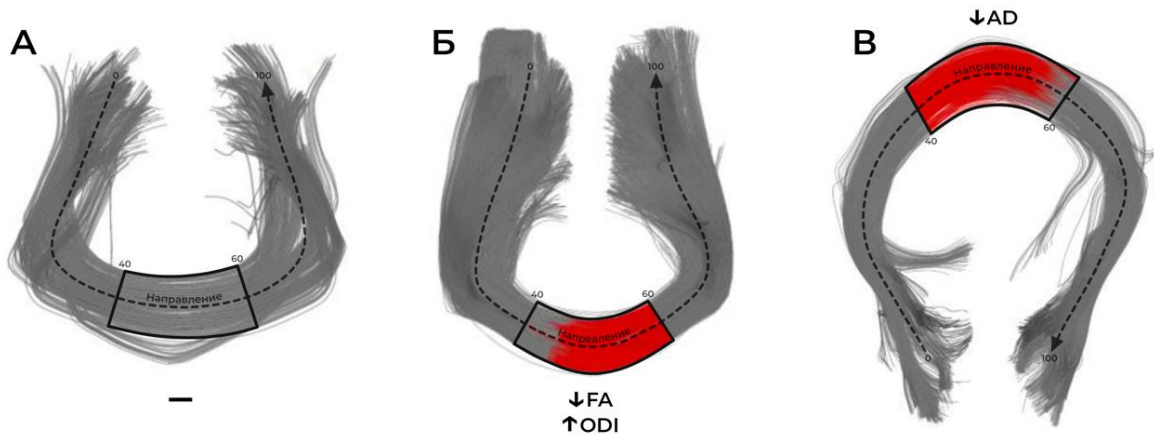


Рисунок 9. Схематичное изображение 3 отделов мозолистого тела (А – малые щипцы (колени), Б – центральные отделы (ствол), В – большие щипцы (валик)), уровней поражения (выделены красным) и направленности значимых изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей у пациентов с БАС по сравнению с контролем.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, AD – аксиальная диффузия, ODI – индекс ориентационной дисперсии.

У пациентов с шейно-грудной и пояснично-крестцовой формами БАС выявлена связь между мышечной силой в правой руке и метриками левого КСТ на уровне лучистого венца (Рисунок 10): положительная с NDI ($\rho = 0,787$, $p = 0,004$) и Intra ($\rho = 0,614$, $p = 0,045$), отрицательная с Extratrans ($\rho = -0,740$, $p = 0,009$).

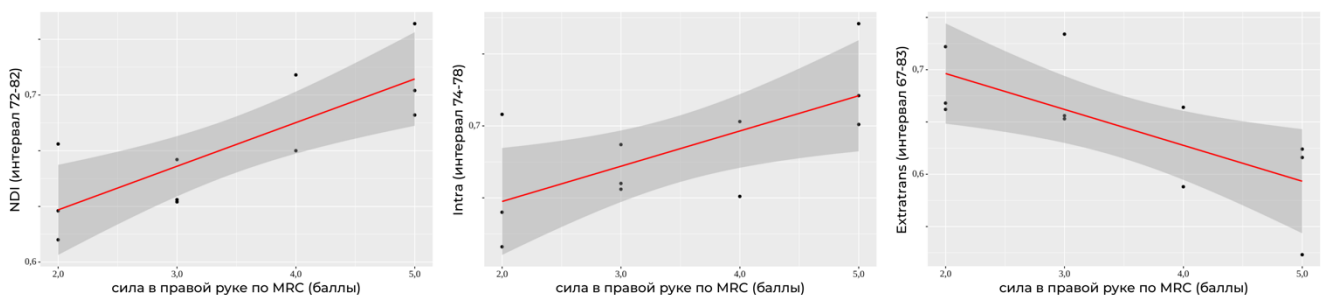


Рисунок 10. Графики корреляции выраженности пареза в правой руке с диффузионными метриками левого КСТ у пациентов с БАС.

Сокращения: NDI – индекс плотности нейритов, Intra – объемная доля воды внутри аксонов, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Группа пациентов с хроническим инфарктом мозга

Характеристика пациентов с хроническим инфарктом мозга представлена в Таблице 2.

Таблица 2. Характеристика пациентов с хроническим инфарктом мозга.

Показатели	n = 8
Возраст (полных лет), Me [Q1–Q3]	53,5 [43,0–59,5]
Пол: мужской/женский, n (%)	4 (50,0%) / 4 (50,0%)
Время после инсульта (годы), Me [Q1–Q3]	2 [0,83–3,00]
Локализация очага: правое/левое полушарие, n (%)	3 (37,5%) / 5 (62,5%)
Генез ишемического инсульта, n (%) кардиоэмболия/атеротромбоз/диссекция артерии	3 (37,5%) / 4 (50,0%) / 1 (12,5%)
Парез пораженной руке (баллы), n (%) выраженный/грубый	4 (50,0%) / 4 (50,0%)
Степень инвалидизации по шкале Рэнкина (в баллах), n (%) незначительная/умеренная/выраженная	1 (12,5%) / 3 (37,5%) / 4 (50,0%)

Микроструктурные изменения в КСТ у пациентов с хроническим инфарктом мозга представлены на Рисунке 11.

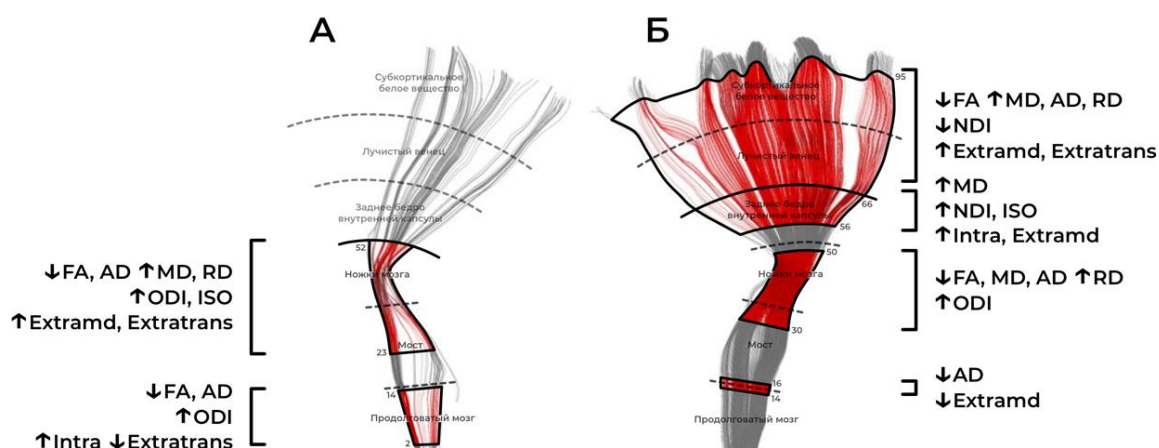


Рисунок 11. Схематичное изображение КСТ (А – пораженный, Б – контрлатеральный), уровней поражения (выделены красным) и направленности значимых изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей у пациентов с хроническим инфарктом мозга по сравнению с контролем.

Сокращения: *FA* – фракционная анизотропия, *MD* – средняя диффузия, *AD* – аксиальная диффузия, *RD* – радиальная диффузия, *NDI* – индекс плотности нейритов, *ODI* – индекс ориентационной дисперсии, *ISO* – объемная доля свободной воды, *Intra* – объемная доля воды внутри аксонов, *Extramd* – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, *Extratrans* – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Изменения сигнальных метрик, также как и у пациентов с БАС, соответствовали дегенерации и демиелинизации волокон КСТ (снижение *FA* и *AD*, повышение *MD* и *RD*). При оценке показателей тканевых моделей диффузии на уровне ножек мозга отмечалось повышение *ODI*, *ISO*, *Extramd* и *Extratrans*, что свидетельствует о дезорганизации аксонов

и увеличении объема внеаксонального пространства. При этом на уровне продолговатого мозга наблюдалось повышение Intra и снижение Extratrans, что, вероятно, может быть связано с ограничением диффузии вследствие накопления во внеклеточном пространстве фрагментов разрушенных аксонов и клеточных элементов. На Рисунке 12 представлены профили некоторых наиболее чувствительных метрик сигнальных и тканевых моделей.

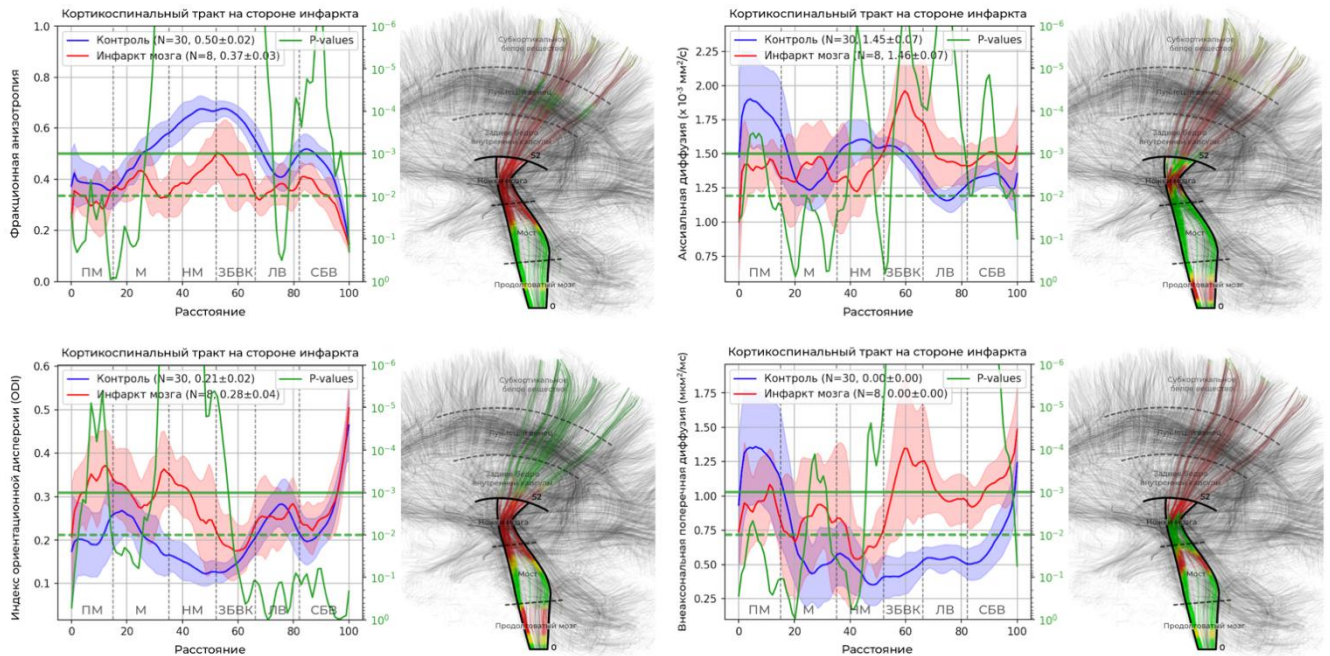


Рисунок 12. На графиках (профилях) показана динамика изменения значений фракционной анизотропии (FA), аксиальной диффузии (AD), индекса ориентационной дисперсии (ODI) и внеаксональной поперечной диффузии (Extratrans) по всей длине пораженного/левого КСТ у пациентов с хроническим инфарктом мозга (красная линия) и группы контроля (синяя линия). Значимость различий между группами определялась с помощью графика p-value (зеленая кривая линия). Горизонтальные зеленые линии обозначают уровень значимости (сплошная линия: $p = 0,001$, пунктирная линия: $p = 0,05$). Справа от графиков представлены изображения КСТ, на которых цветом обозначена локализация выявленных изменений: красным ($p < 0,001$), желтым (p в диапазоне от 0,001 до 0,05), зеленым ($p > 0,05$) – незначимые различия.

Микроструктурные изменения в мозолистом теле у пациентов с хроническим инфарктом мозга представлены на Рисунке 13. Самые выраженные изменения были выявлены в области ствола мозолистого тела, что объясняется крупным размером и локализацией инфаркта, затрагивающего практически весь бассейн кровоснабжения средней мозговой артерии. При оценке метрик сигнальных моделей диффузии в стволе мозолистого тела отмечалось снижение FA, повышение RD и MD, а в колене – снижение FA, повышение RD и статистически не значимая тенденция к повышению MD. При анализе метрик тканевых моделей диффузии в стволе и колене мозолистого тела определялось снижение Intra, повышение Extramd и Extratrans. В стволе мозолистого тела

также отмечалось снижение NDI и повышение ISO, что свидетельствует о дегенерации трансколлозальных волокон и увеличении фракции свободной воды. Во всех частях мозолистого тела наблюдалось повышение ODI, что является признаком дезорганизации аксонов [Mastropietro A. et al., 2019].

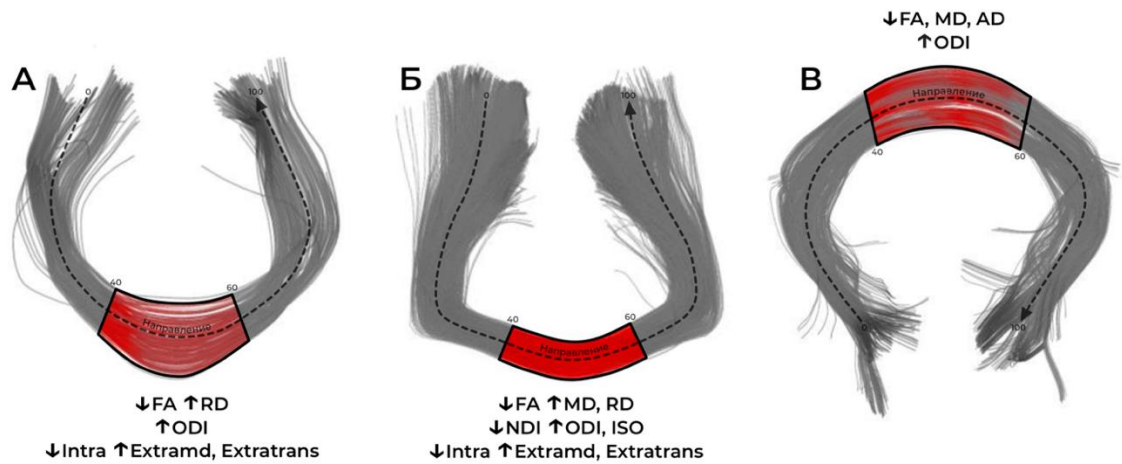


Рисунок 13. Схематичное изображение 3 отделов мозолистого тела (А – малые щипцы (колени), Б – центральные отделы (ствол), В – большие щипцы (валик)), уровней поражения (выделены красным) и направленности значимых изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей у пациентов с хроническим инфарктом мозга по сравнению с контролем.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Ни одна из метрик пораженного кортикоспинального тракта не показала значимых корреляций с силой в руке на контрлатеральной стороне, что может быть обусловлено малым размером выборки и/или отсутствием пациентов с легкой и умеренной степенью пареза. При этом была выявлена сильная корреляционная связь между баллами по шкале Рэнкина и метриками Intra ($\rho = -0,913$, $p = 0,002$) и Extratrans ($\rho = 0,822$, $p = 0,012$) в колени мозолистого тела (Рисунок 14).

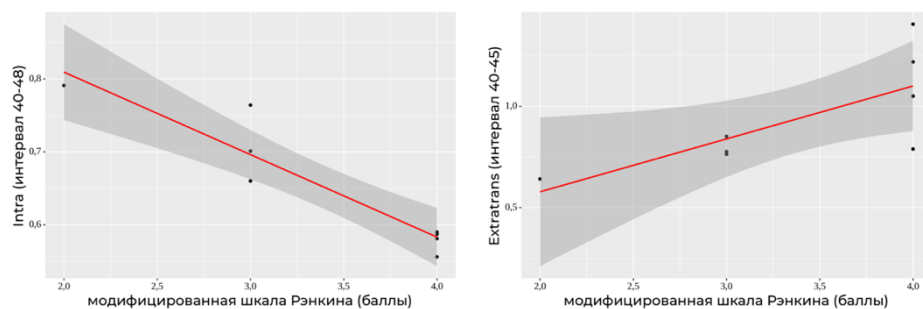


Рисунок 14. Графики корреляции степени инвалидизации с диффузионными метриками малых щипцов (колени) мозолистого тела у пациентов с хроническим инфарктом мозга.

Сокращения: Intra – объемная доля воды внутри аксонов, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

В ранее опубликованных работах Mang C.S. и соавт. (2015), Pinter D. и соавт. (2020) у пациентов с хроническим инфарктом мозга также была выявлена связь между выраженностью функционального дефицита и диффузионными метриками в колоне мозолистого тела. Авторами сделано предположение, что префронтальная кора может играть важную роль в компенсации двигательных нарушений после инсульта.

Группа пациентов с рассеянным склерозом

Характеристика пациентов с РС представлена в Таблице 3.

Таблица 3. Характеристика пациентов с РС.

Показатели	n = 14
Возраст (полных лет), Ме [Q1–Q3]	44,00 [39,25–48,00]
Пол: мужской/женский, n (%)	2 (14,3%) / 12 (85,7%)
Тип течения РС, n (%) ремиттирующий	14 (100,0%)
Длительность заболевания (годы), Ме [Q1–Q3]	9 [3–12]
Активность процесса: есть/нет, n (%)	7 (100,0%) / 7 (100,0%)
Парез в правой руке, n (%) нет/легкий	11 (78,6%) / 3 (21,4%)
Степень инвалидизации по шкале EDSS (в баллах), Ме [Q1–Q3]	2,0 [1,1–3,9]

Микроструктурные изменения в КСТ у пациентов с РС показаны на Рисунке 15.

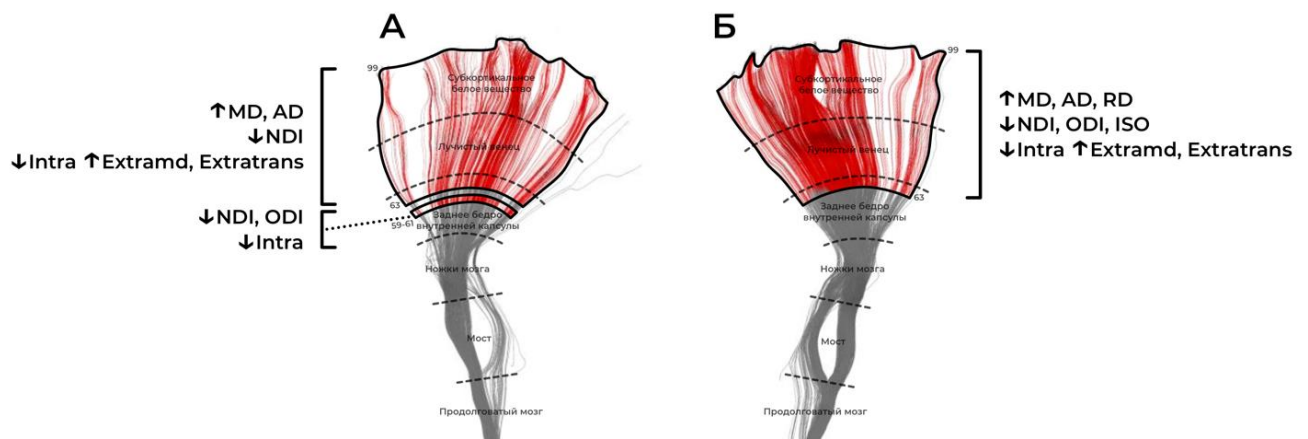


Рисунок 15. Схематичное изображение КСТ (А – левый, Б – правый), уровней поражения (выделены красным) и направленности значимых изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей у пациентов с РС по сравнению с контролем.

Сокращения: MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

При анализе профилей метрик сигнальных моделей диффузии в обоих КСТ на уровне лучистого венца выявлены непротяженные зоны повышения MD, AD и RD (повышение RD было статистически значимым только в правом КСТ), при этом значимых изменений FA выявлено не было. Возможным объяснением этого феномена может быть пропорциональное повышение AD и RD, которое нивелирует изменения FA, но приводит к повышению MD [Daams M. et al., 2015]. Это необходимо учитывать, особенно при оценке изменений в области перекрещивающихся волокон. MD в таких случаях будет обладать большей чувствительностью, чем FA, которой обычно уделяют больше внимания в ДТ-МРТ. По данным тканевых моделей диффузии в обоих КСТ практически на всем протяжении от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества отмечалось снижение NDI и Intra (Рисунок 16), с наличием локальных участков снижения ODI и ISO, повышения Extramd и Extratrans. Важно отметить, что у пациентов с РС снижение NDI и Intra было самым протяженным среди всех исследуемых групп, но в данном случае их снижение, вероятно, связано не с дегенерацией, а с демиелинизацией аксонов. Дело в том, что данные метрики не являются абсолютными, а рассчитываются как отношение внутриаксонального пространства к внеаксональному. Следовательно, при увеличении внеаксонального пространства, например, в результате разрушения миелиновых оболочек, NDI и Intra будут снижаться [Devan S. P. et al., 2020]. В пользу преобладания демиелинизации говорит также тот факт, что у большинства пациентов мышечная сила в конечностях была не изменена и лишь у 3 из 14 человек наблюдался легкий парез в руках.

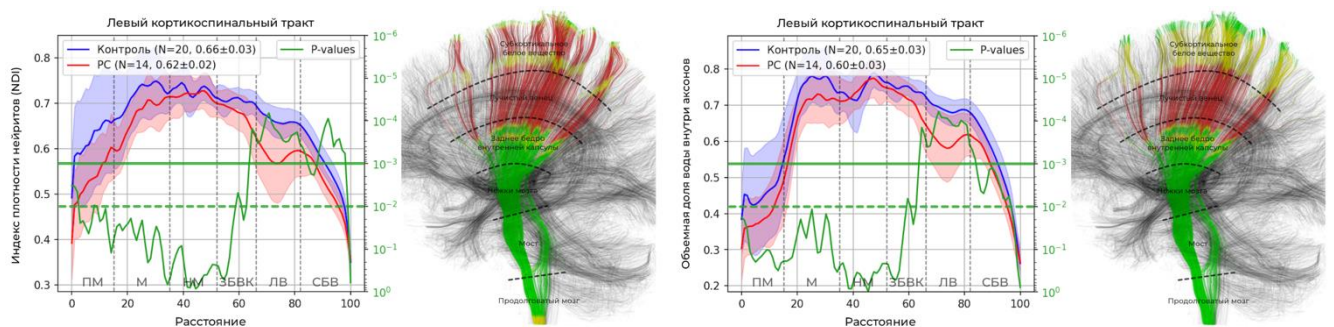


Рисунок 16. На графиках (профилях) показана динамика изменения значений индекса плотности нейритов (NDI) и объемной доли воды внутри аксонов (Intra) по всей длине левого КСТ у пациентов с РС (красная линия) и группы контроля (синяя линия). Значимость различий между группами определялась с помощью графика p-value (зеленая кривая линия). Горизонтальные зеленые линии обозначают уровень значимости (сплошная линия: $p = 0,001$, пунктирная линия: $p = 0,05$). Справа от графиков представлены изображения КСТ, на которых цветом обозначена локализация выявленных изменений: красным ($p < 0,001$), желтым (p в диапазоне от 0,001 до 0,05), зеленым ($p > 0,05$) – незначимые различия.

Микроструктурные изменения в мозолистом теле у пациентов с РС (Рисунок 17) определялись в области ствола и валика, тогда как колено было интактным. В стволе и валике мозолистого тела отмечалось снижение NDI и Intra, повышение MD, RD, Extramd и Extratrans, а также повышение ISO (только в валике). Наблюдаемые изменения по аналогии с КСТ могут быть связаны с увеличением внеаксонального пространства вследствие разрушения миелиновых оболочек, хотя и определенный вклад аксональной дегенерации (снижение NDI и Intra) исключать нельзя.

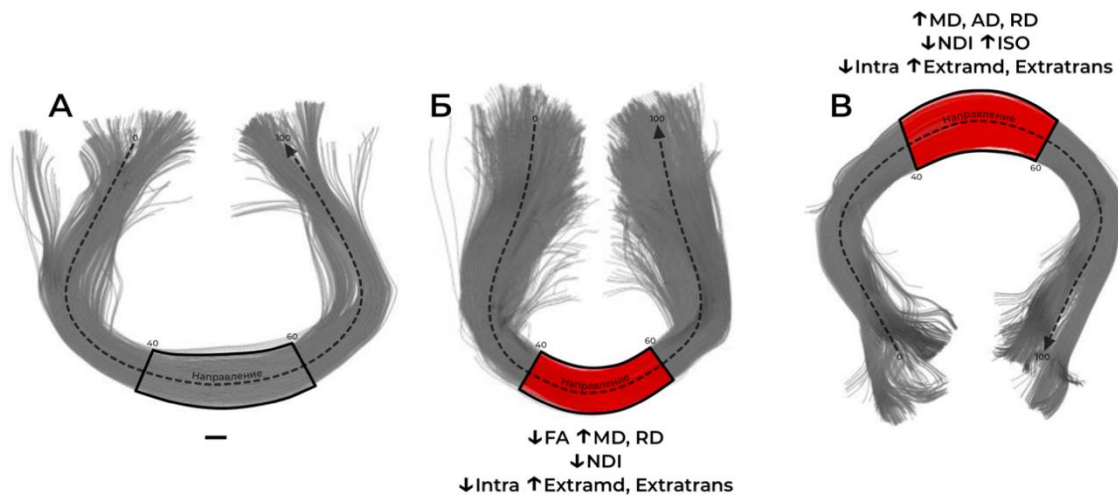


Рисунок 17. Схематичное изображение 3 отделов мозолистого тела (А – малые щипцы (колени), Б – центральные отделы (ствол), В – большие щипцы (валик) мозолистого тела), уровней поражения (выделены красным) и направленности значимых изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей у пациентов с РС по сравнению с контролем.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Ни одна из метрик сигнальных и тканевых моделей диффузии в обоих КСТ и мозолистом теле не показала значимых корреляций с мышечной силой в руках и баллами по шкале EDSS. Этому есть несколько возможных объяснений: во-первых, при РС двигательные нарушения часто бывают связаны с очаговыми изменениями не в головном, а в спинном мозге, который находится за пределами области сканирования и наличие изменений в котором зачастую никак не учитывается [Reich D.S. et al., 2008]. Во-вторых, повреждение миелиновых оболочек не всегда приводит к полной дегенерации аксонов, они могут полноценно функционировать даже несмотря на наличие в них структурных изменений [Sbardella E. et al., 2013]. При этом нами были выявлены положительные связи между длительностью заболевания и MD ($\rho = 0,610$, $p = 0,021$), RD ($\rho = 0,659$, $p = 0,010$), Extramd ($\rho = 0,539$, $p = 0,047$) и Extratrans ($\rho = 0,661$, $p = 0,010$) в стволе мозолистого тела.

Группа пациентов с церебральной микроангиопатией

Характеристика пациентов с ЦМА представлена в Таблице 4.

Таблица 4. Характеристика пациентов с ЦМА.

Показатели	n = 20
Возраст (полных лет), Me [Q1–Q3]	67,0 [64,5–69,0]
Пол: мужской/женский, n (%)	3 (15,0%) / 17 (85,0%)
Наличие и тяжесть артериальной гипертензии, n (%) 1 степень/2 степень/3 степень	3 (15,0%) / 4 (20,0%) / 13 (65,0%)
Ожирение: есть/отсутствует, n (%)	11 (55,0%) / 9 (45,0%)
Сахарный диабет: есть/отсутствует, n (%)	5 (25,0%) / 15 (75,0%)
Курение: есть/отсутствует, n (%)	3 (15,0%) / 17 (85,0%)
Гиперхолестеринемия: есть/отсутствует, n (%)	9 (45,0%) / 11 (55,0%)
Нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом, n (%) нет/легкие/умеренные/выраженные	4 (20,0%) / 10 (50,0%) / 3 (15,0%) / 3 (15,0%)
Когнитивные нарушения: есть/отсутствует, n (%)	15 (75,0%) / 5 (25,0%)

Микроструктурные изменения КСТ у пациентов с ЦМА показаны на Рисунке 18.

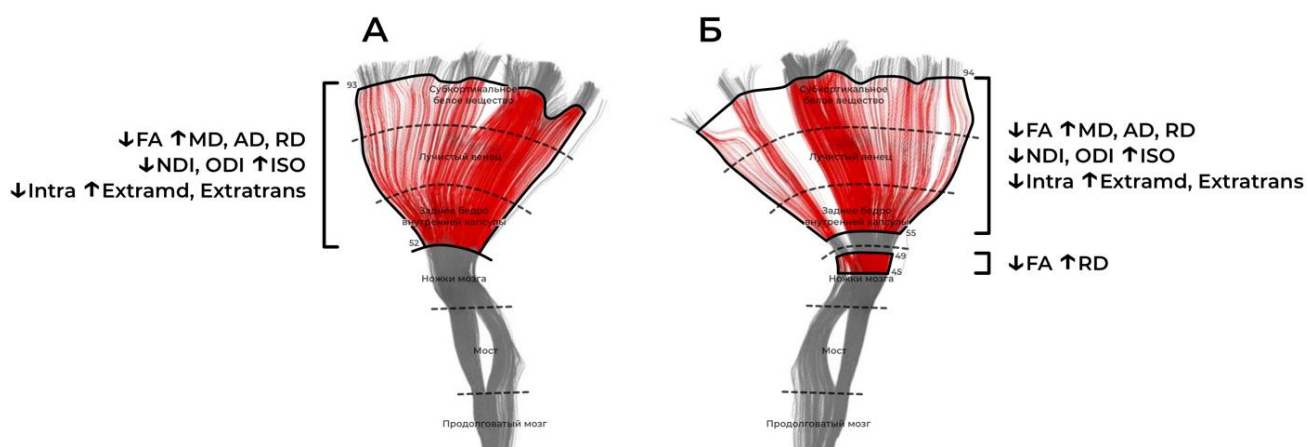


Рисунок 18. Схематическое изображение КСТ (А – левый, Б – правый), уровней поражения (выделены красным) и направленности значимых изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей у пациентов с ЦМА по сравнению с контролем.

Сокращения: *FA* – фракционная анизотропия, *MD* – средняя диффузия, *AD* – аксиальная диффузия, *RD* – радиальная диффузия, *NDI* – индекс плотности нейритов, *ODI* – индекс ориентационной дисперсии, *ISO* – объемная доля свободной воды, *Intra* – объемная доля воды внутри аксонов, *Extramd* – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, *Extratrans* – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

При сравнении с группой контроля у пациентов с ЦМА в обоих КСТ на уровне от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества определялись протяженные зоны повышения *MD*, *AD*, *RD* и более локальные – снижения *FA*, которые, вероятно, являются признаком ишемической демиелинизации, выявляемой по данным морфологических исследований [Гулевская Т.С. и др., 2022]. Однако, изменения метрик

сигнальных моделей в КСТ едва ли можно назвать специфичными – схожий паттерн изменений мы наблюдали при РС и БАС.

При оценке профилей тканевых моделей диффузии (Рисунок 19) в обоих КСТ были выявлены протяженные зоны снижения NDI, Intra, повышения ISO, Extramd, Extratrans и более ограниченные зоны снижения ODI. В данном случае ключевым изменением, на наш взгляд, является повышение ISO (показателя, отражающего объемную долю свободной воды), которое было самым протяженным среди всех исследуемых групп. Существует как минимум два возможных объяснения его повышения: во-первых, оно может быть связано с развитием персистирующего вазогенного отека, возникающего вследствие дисфункции периваскулярных пространств, эндотелия, повреждения ГЭБ [Гулевская Т.С. и др., 2022], а во-вторых, с вакуолизацией миелина, описываемой при изучении модельных животных с CADASIL [Cognat E. et al., 2014].

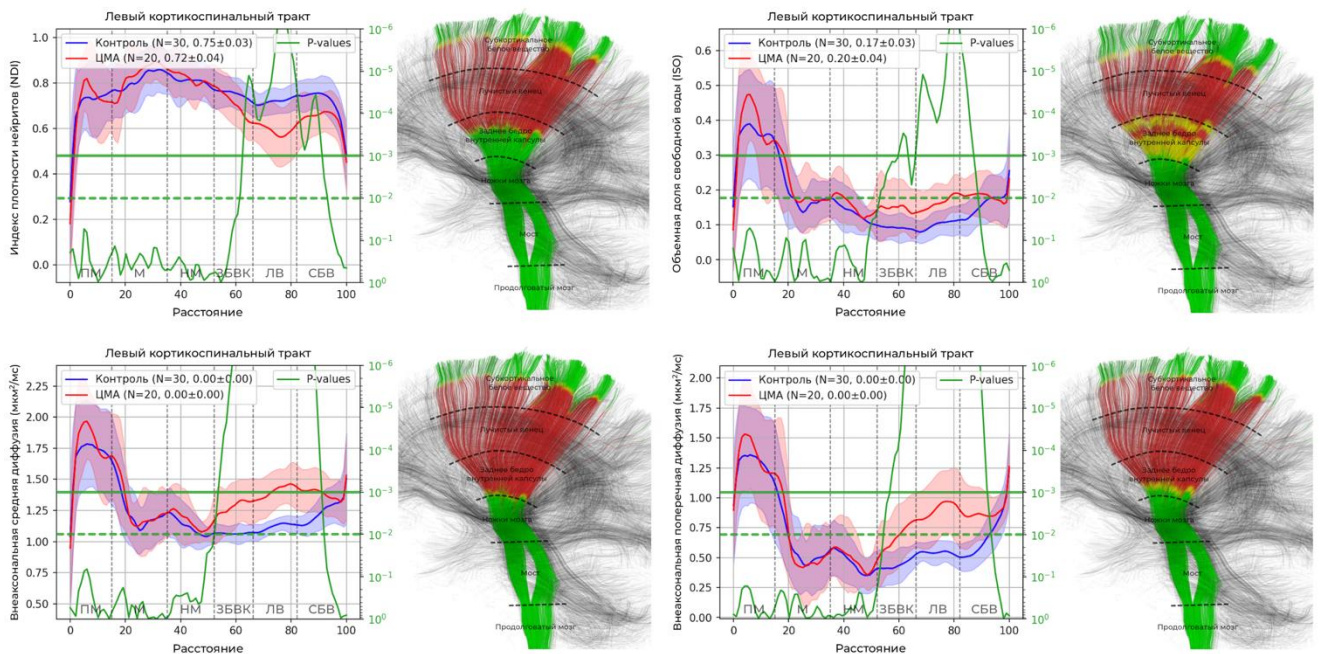


Рисунок 19. На графиках (профилях) показана динамика изменения значений индекса плотности нейритов (NDI), объемной доли свободной воды (ISO), внеаксональной средней (Extramd) и поперечной (Extratrans) диффузии по всей длине левого КСТ у пациентов с ЦМА (красная линия) и группы контроля (синяя линия). Значимость различий между группами определялась с помощью графика p-value (зеленая кривая линия). Горизонтальные зеленые линии обозначают уровень значимости (сплошная линия: $p = 0,001$, пунктирная линия: $p = 0,05$). Справа от графиков представлены изображения КСТ, на которых цветом обозначена локализация выявленных изменений: красным ($p < 0,001$), желтым (p в диапазоне от 0,001 до 0,05), зеленым ($p > 0,05$) – незначимые различия.

Микроструктурные изменения в мозолистом теле у пациентов с ЦМА показаны на Рисунке 20.

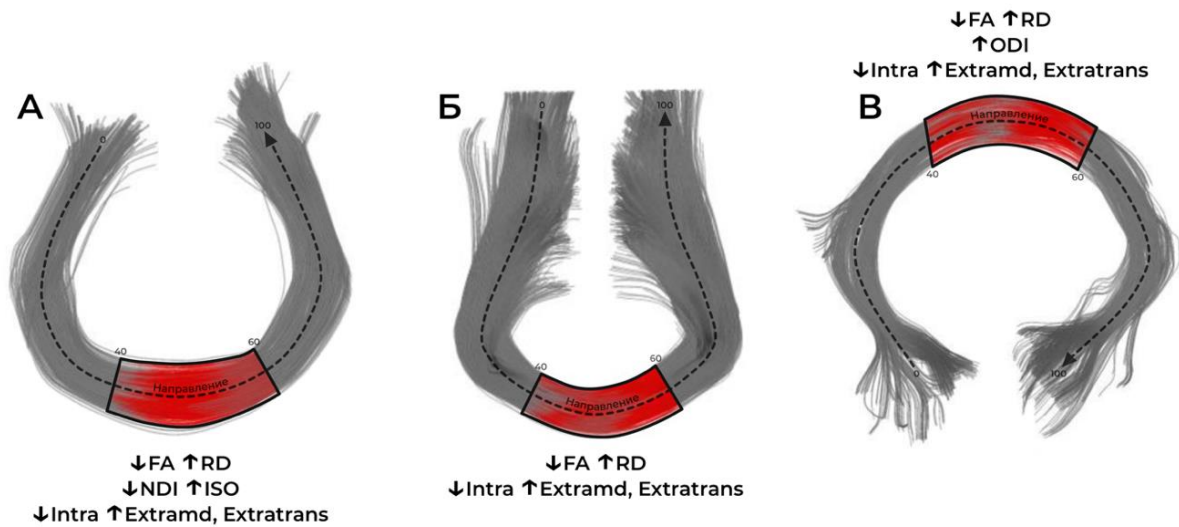


Рисунок 20. Схематичное изображение 3 отделов мозолистого тела (А – малые щипцы (колено), Б – центральные отделы (ствол), В – большие щипцы (валик)), уровней поражения (выделены красным) и направленности значимых изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей у пациентов с ЦМА по сравнению с контролем.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Во всех отделах мозолистого тела отмечалось снижение FA, повышение RD при отсутствии значимых изменений MD и AD. По литературным данным изменения в мозолистом теле при ЦМА мало чем отличаются от изменений в других отделах белого вещества полушарий большого мозга, при этом встречаются отдельные исследования, где так же, как и в нашей работе, в мозолистом теле описывалось изолированное снижение FA и повышение RD [Parma J.M. et al., 2014]. В нашем случае это можно объяснить особенностями выборки, а именно, отсутствием лакун в области трактов интереса и, соответственно, меньшим вкладом аксональной дегенерации. При оценке профилей тканевых моделей диффузии во всех отделах мозолистого тела определялись локальные зоны снижения Intra, повышения Extramd и Extratrans, кроме того, в колене мозолистого тела были выявлены небольшие участки снижения NDI и повышения ISO, а в валике – повышения ODI. Тот факт, что изменения показателей сигнальных и тканевых моделей диффузии в мозолистом теле имели меньшую выраженность и протяженность, чем в супратенториальных отделах КСТ позволяет предполагать, что наблюдаемые здесь изменения могут иметь вторичный характер и связаны в первую очередь с поражением белого вещества полушарий большого мозга.

В нашей работе также было показано, что нарастание выраженности нарушений ходьбы связано с повышением MD ($p = 0,050$), Extramd ($p = 0,035$) и Extratrans ($p = 0,047$) в левом КСТ на уровне от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества (Рисунок 21). Другие метрики правого и левого КСТ хоть и не показали значимых различий между группами, но имели тенденцию к нарастанию выраженности изменений по мере увеличения степени нарушений ходьбы.

Мы выявили корреляции между баллами по шкале MoCA и изменениями метрик в валике (FA, RD, ODI, Intra, Extramd, Extratrans) и стволе (FA) мозолистого тела. Связь когнитивных нарушений с микроструктурными изменениями в мозолистом теле и в целом ряде других трактов также была продемонстрирована в исследованиях Mascialchi М. и соавт. (2019), Ну А. и соавт. (2022), Добрынина Л.А. и соавт. (2022).

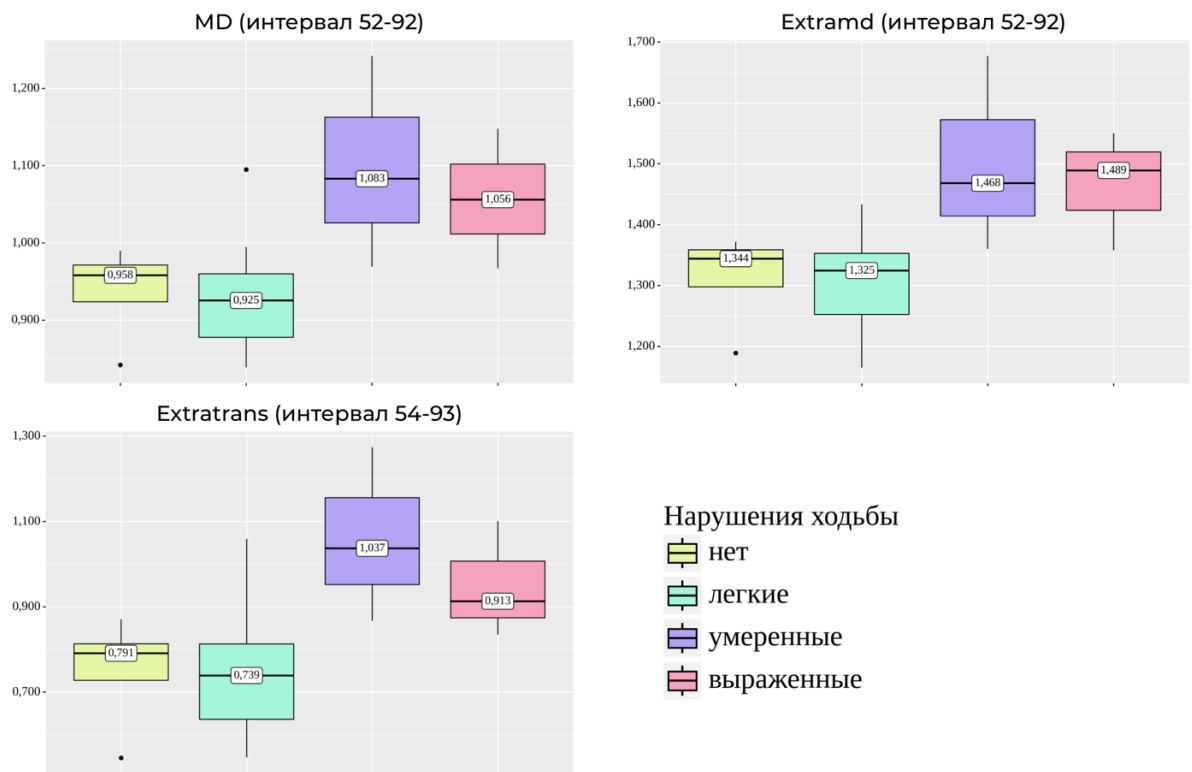


Рисунок 21. Диффузионные метрики левого КСТ, которые показали статистически значимые различия при разной степени нарушений ходьбы у пациентов с ЦМА.

ВЫВОДЫ

1. При заболеваниях ЦНС, характеризующихся различными патогенетическими механизмами (первичный дегенеративный процесс, вторичная валлеровская дегенерация, демиелинизация, смешанное повреждение белого вещества) предложен эффективный метод оценки микроструктурных изменений головного мозга, основанный на новом алгоритме автоматической атлас-ориентированной сегментации трактов и построения их профилей.

2. У пациентов с БАС наиболее характерные признаки дегенерации КСТ (снижение фракционной анизотропии и аксиальной диффузии, повышение индекса ориентационной дисперсии) определяются в стволе головного мозга. При оценке клиничко-нейровизуализационных корреляций установлено, что парез в руке связан со снижением индекса плотности нейритов и объемной доли воды внутри аксонов и повышением внеаксональной микроскопической поперечной диффузии в КСТ на уровне лучистого венца; это соответствует распространенности дегенеративного процесса у пациентов с шейно-грудной и пояснично-крестцовой формами БАС.

3. У пациентов с хроническим супратенториальным инфарктом мозга в бассейне средней мозговой артерии в КСТ на уровне ствола мозга наблюдаются изменения диффузионных показателей, сходные с таковыми у пациентов с БАС. Наличие более выраженных изменений на уровне ножек мозга и верхних отделов моста косвенно свидетельствует в пользу механизма антеградной (валлеровской) дегенерации КСТ. Степень ограничения жизнедеятельности по шкале Рэнкина коррелирует со снижением объемной доли воды внутри аксонов ($\rho = -0,913$) и повышением внеаксональной поперечной диффузии ($\rho = 0,822$) в области колена мозолистого тела.

4. У пациентов с РС выявляются обширные зоны снижения индекса плотности нейритов и объемной доли воды внутри аксонов (при достаточно ограниченных изменениях средней, аксиальной и радиальной диффузии), характерные для демиелинизирующего поражения. Микроструктурные изменения в КСТ ограничиваются уровнем полушарий большого мозга, а в мозолистом теле – уровнем ствола и валика. Увеличение средней и радиальной диффузии, внеаксональной средней и поперечной диффузии в области ствола мозолистого тела напрямую связано с длительностью заболевания.

5. При ЦМА с ГИБВ стадии Fazekas 3 в супратенториальных отделах КСТ отмечаются выраженные изменения всех диффузионных метрик. Ключевым признаком, отличающим ЦМА от других патологий, является повышение объемной доли свободной воды, что может говорить о характерном для данного заболевания персистирующем

вазогенном отеке. У больных с умеренными и выраженными нарушениями ходьбы средняя диффузия, а также внеаксональная средняя и поперечная диффузии в супратенториальных отделах левого КСТ значимо выше, чем у больных с отсутствием и легкими нарушениями ходьбы. Фракционная анизотропия в стволе мозолистого тела и все исследуемые метрики в валике мозолистого тела взаимосвязаны с тяжестью когнитивных расстройств.

6. При аксональной дегенерации (БАС), демиелинизирующем поражении (РС) и заболевании со смешанным механизмом поражения белого вещества (ЦМА) в области перекрещивающихся волокон отмечаются сходные изменения показателей сигнальных моделей диффузии: снижение фракционной анизотропии, повышение средней, аксиальной и радиальной диффузии, что ограничивает их интерпретацию в терминах аксональной дегенерации и демиелинизации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с различными заболеваниями ЦНС при необходимости определения уровня и/или протяженности поражения исследуемых проводящих путей рекомендуется использовать метод построения профилей трактов.

2. Признаки дегенерации КСТ целесообразно оценивать на уровне ствола мозга, где его волокна расположены наиболее компактно и не имеют пересечений с другими трактами.

3. Метрики NDI (индекс плотности нейритов) и Intra (объемная доля воды внутри аксонов) рекомендуется использовать для уточнения распространенности демиелинизирующего поражения и в качестве потенциального маркера для оценки эффективности лечения.

4. Показатель ISO (объемная доля свободной воды) может использоваться для выявления отека в диффузно-очаговых изменениях белого вещества неясного генеза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Добрынина, Л.А. Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, А.С. Филатов и др. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2022. – Т. 16. – № 4. – С. 18–28.

2. Добрынина, Л.А. Кластеризация диагностических МРТ-признаков церебральной микроангиопатии и ее связь с маркерами воспаления и ангиогенеза / Л.А.

Добрынина, Е.В. Гнедовская, А.С. Филатов и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. Спецвыпуски. – 2020. – Т. 120. – № 12-2. – С. 22–31.

3. Добрынина, Л.А. Предикторы и интегративный показатель тяжести когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, А.С. Филатов и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2022. – Т. 122. – № 4. – С. 52–60.

4. Филатов, А.С. Нормальная анатомия проводящих путей головного мозга: что нужно знать нейрорентгенологу (обзор литературы) / А.С. Филатов, Е.И. Кремнева, М.С. Матросова и др. // **Радиология – практика**. – 2021. – № 4. – С. 95–115.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БАС – боковой амиотрофический склероз

ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

д-MPT – диффузионная магнитно-резонансная томография

ДТ-MPT – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

КСТ – кортикоспинальный тракт

РС – рассеянный склероз

ЦМА – церебральная микроангиопатия

AD – axial diffusivity (аксиальная диффузия)

CADASIL – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией)

Extramd – extra-axonal microscopic mean diffusivity (внеаксональная микроскопическая средняя диффузия)

Extratrans – extra-axonal transverse microscopic diffusivity (внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия)

FA – fractional anisotropy (фракционная анизотропия)

Intra – apparent intra-axonal volume fraction (измеряемая объемная доля воды внутри аксонов)

ISO – free water fraction (объемная доля свободной воды)

MD – mean diffusivity (средняя диффузия)

NDI – neurite density index (индекс плотности нейритов)

ODI – orientation dispersion index (индекс ориентационной дисперсии)

RD – radial diffusivity (радиальная диффузия)