

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Кондаков Антон Кириллович

**Радионуклидные методы изучения перфузии головного мозга
в диагностике и контроле качества лечения дегенеративных и
функциональных поражений нервной системы**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Знаменский И.А.**

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Патофизиологическая и клиническая характеристика дегенеративных заболеваний головного мозга.....	14
1.2. Оценка перфузии головного мозга структурными методами лучевой диагностики	24
1.3. Радионуклидные методы исследования перфузии головного мозга..	29
1.4. Применение ОФЭКТ головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. Краткая характеристика пациентов.....	47
2.2. Разработка методики мечения и контроля качества РФП (экспериментальная часть).....	50
2.3. Оценка возможностей применения комплексного метода перфузионной ОФЭКТ головного мозга в дифференциальной диагностике деменций (клиническая часть).....	57
2.4. Статистические методы обработки результатов	68
ГЛАВА 3. ПЕРФУЗИОННАЯ ОФЭКТ/КТ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ).....	71

3.1. Оптимизация методики мечения и контроля качества РФП	71
3.2. Оценка групп пациентов	79
3.3. Оптимизация методики регистрации и обработки результатов исследования.....	79
3.4. Алгоритм проведения комплексной оценки ОФЭКТ/КТ с целью оценки эффективности терапии деменций	83
3.5. Клиническая оценка эффективности ОФЭКТ/КТ с эксаметазимом в диагностике нейродегенеративных заболеваний.....	85
3.6. Возможности применения ОФЭКТ/КТ с эксаметазимом в контроле эффективности лечения нейродегенеративных заболеваний.....	95
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	98
4.1. Процедуры контроля качества РФП	98
4.2. Протоколы регистрации и реконструкции ОФЭКТ/КТ	100
4.3. Дифференциально-диагностическая значимость перфузионной ОФЭКТ/КТ головного мозга	101
4.5. Перспективы и ограничения применения перфузионной ОФЭКТ/КТ головного мозга	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AD	Alzheimer disease
APP	Amyloid precursor protein
BF	Blood flow
BV	Blood volume
CBF	Cerebral blood flow
CBV	Cerebral blood volume
CMR _{glc}	Cerebral metabolic rate of glucose
CMRO ₂	Cerebral metabolic rate of oxygen
CT	Computed tomography
CT-AC	CT-based attenuation correction
DTPA	Diethylenetriaminepentaacetic acid
EFNS	European federation of Neurologic Societies
FTD	Fronto-temporal dementia
GE	General Electric
HMPAO	Hexamethylpropylenamineoxime
MAPT	Microtubule-associated protein tau
MCI	Mild cognitive impairment
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRI	Magnetic resonance imaging
MTT	Mean transit time
NFT	Neurofibrillary tangle
NIA	National Institute of Aging
NIH	National Institute of Health
NMDA	N-метил-D-аспартат
OEF	Oxygen extraction fraction

PET	Positron emission tomography
rCBF	Regional cerebral blood flow
SPECT	Single-photon emission computed tomography
TTP	Time to peak
VD	Vascular dementia
БА	Болезнь Альцгеймера
БАС	Боковой амиотрофический склероз
ГБк	Гигабеккерель
ГМПАО	Гексаметилпропиламинооксим
ГЭБ	Гематоэнцефалический барьер
ДТЛ	Деменция с тельцами Леви
ИПГМ	Индекс перфузии головного мозга
кБк	Килобеккерель
кВ	Киловольт
КТ	Компьютерная томография
ЛВД	Лобно-височная деменция
ЛКН	Лёгкие когнитивные нарушения
мА	Миллиампер
МБк	Мегабеккерель
мЗв	Миллизиверт
МК	Мозговой кровоток
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ОМК	Объёмный мозговой кровоток
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОФЭКТ	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
рМК	Регионарный мозговой кровоток
РФП	Радиофармпрепарат
СЛД	Сосудистая деменция

ТБИ	Темпоро-базиллярный индекс
ФДГ	Фтордезоксиглюкоза
ФТД	Фронтально-темпоральная дегенерация (син. Лобно-височная)
ЭМ	Эффективность мечения
ЭЦД	Этилцистеинатдимер

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

С увеличением средней продолжительности жизни населения растёт частота заболеваний, связанных с возрастом, в том числе нейродегенеративных. В 2015 году в мире проживали около 46 млн человек с тем или иным типом деменции, причём увеличение количества таких пациентов в будущем приведёт к росту общемировых затрат на лечение нейродегенеративных заболеваний с 818 млрд долларов США в 2015 году до 1 трлн долларов в 2018 году [168]. Развитие деменции у человека проявляется нарушением целого ряда высших психических функций (памяти, речи, счёта, поведения, мышления, способности ориентироваться в пространстве и т.д.), что в конечном итоге приводит к потере возможности к самообслуживанию и стойкой инвалидизации [12, 22]. Аналогичные изменения в структуре заболеваемости фиксируются и в Российской Федерации: с увеличением среднего возраста населения неуклонно возрастает и доля пациентов различными видами деменции, и в первую очередь пациентов с болезнью Альцгеймера [2].

Продолжается получение новых знаний о патофизиологических основах нейродегенеративных заболеваний, меняется представление об их эпидемиологии и особенностях течения [2, 8]. С возрастом у пациентов начинается процесс физиологического старения мозга, проявляющийся уменьшением количества серого вещества головного мозга и количеством межнейронных связей. Головной мозг теряет пластичность, а в его ткани появляются характерные изменения в виде амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. Гистологи выявляют также участки скопления липофусцина во многих отделах головного мозга [23]. На фоне морфологической деградации происходит изменение экспрессии генов в нейронах, ответственных за высшие психические функции. Это приводит к изменению нейропсихологического профиля здоровых пожилых людей [138].

Отличие нейродегенеративных заболеваний от обычного старения головного мозга чаще всего проявляется структурными и функциональными нарушениями нейронов в специфических регионах мозга, протекающими с большей выраженностью и в более раннем возрасте [23].

Увеличение числа пациентов обуславливает появление новых лекарственных препаратов, специфично воздействующих на патофизиологические звенья развития нейродегенеративного заболевания [78, 161]. Немалое место в лечении болезни Альцгеймера, смешанных и сосудистых деменций отводится акатинола мемантину [11, 20].

Новые технологии лечения требуют разработки надёжных методов диагностики этих заболеваний для подбора максимально эффективного метода лечения, позволяющего избавиться от нежелательных последствий и увеличить качество жизни пациента. Так, например, эффективность мемантина надёжно доказана при лечении болезни Альцгеймера [20, 192], в то время как при деменции его эффективность не вполне ясна [72]. В то же время, существующие батареи нейропсихологического тестирования не позволяют надёжно различить эти два типа когнитивного снижения [33, 163], что может приводить к назначению пациентам с сосудистой деменцией дорогостоящей и неэффективной терапии [150, 151].

Другим важным вопросом, возникающим при ведении пациентов с дементными нарушениями является контроль эффективности лечения этих болезней. Нейропсихологическое тестирование, в частности по шкале MMSE является одним из самых распространённых тестов для оценки динамики изменения состояния пациентов при длительном наблюдении [31]. Одновременно с ним развиваются и альтернативные методики нейропсихологического тестирования, самой известной среди которых является монреальская шкала MoCa [49]. Все эти методики, несмотря на получаемый врачом измеряемый результат, требуют сопоставления с группой здоровых пациентов, прошедших аналогичное тестирование [49]. Однако зачастую, даже после подробного изучения результатов нейропсихологического тестирования пациента, результат

остаётся неясным, и приходится прибегать к ряду новых диагностических технологий, и в частности, к медицинской визуализации.

Среди визуализационных методик для оценки нейродегенеративных заболеваний, среди которых ведущее место занимают болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая и смешанная деменции, наиболее распространёнными являются структурные методы исследования: мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Прогресс в области МРТ обусловлен появлением новых технологий, связанных с морфометрией – измерением и сопоставлением объёмов серого и белого вещества головного мозга в различных регионах [131]. Эта технология оказывается полезной и в дифференциальной диагностике, и в оценке эффективности лечения нейродегенеративных заболеваний, с применением специального программного обеспечения [131]. Развитие технологий машинного обучения и компьютер-ассистированной диагностики позволяет предсказывать переход лёгких когнитивных нарушений в болезнь Альцгеймера и контролировать ход лечения заболевания [137, 154].

Параллельно с применением структурных методик происходит развитие более специфичных – функциональных – методов, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), в том числе совмещённых с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ, соответственно) [173]. Радионуклидная диагностика *in vivo*, называемая также молекулярной визуализацией или ядерной медициной, основана на внешней радиометрии излучения, которое испускается введённым в организм человека соединением, содержащим в своем составе радиоактивный изотоп. Такое соединение называется радиофармацевтическим препаратом (далее – РФП). Высокая специфичность РФП достигается за счёт включения вещества-носителя изотопа в различные химические процессы, протекающие в сохранных, функционирующих тканях.

Прогресс в этой области связан с появлением новых радиофармацевтических препаратов для ПЭТ, в основе которых лежат меченые красители, специфичные к

патофизиологическим звеньям нейродегенеративного процесса. Так, определение амилоидной нагрузки в головном мозге стало одним из ключевых научных вопросов в последние годы [97]. Доступность ПЭТ в Российской Федерации пока ещё остаётся на невысоком уровне, что приводит к увеличению доли других видов исследований в структуре медицинской помощи другим пациентам [10]. На этом фоне растёт применимость и информативность перфузионной ОФЭКТ головного мозга в ведении больных с различными патологиями [9].

Оценка применимости методов ядерной медицины в дифференциальной диагностике нейродегенеративных заболеваний неоднократно становилась объектом исследования [105, 155, 200], однако существуют достаточно ограниченные данные о возможности применения перфузионной ОФЭКТ головного мозга как критерия эффективности лечения нейродегенеративных заболеваний [148, 181]. Это обуславливает своевременность и актуальность проведения исследования применимости оценки перфузии головного мозга методом ОФЭКТ как инструмента для динамического контроля эффективности лечения деменций.

Цель исследования

Определение диагностической эффективности перфузионной ОФЭКТ головного мозга в диагностике и контроле качества лечения нейродегенеративных заболеваний.

Задачи исследования

1. Определить оптимальный метод контроля качества препарата эксаметазим;
2. Сравнить эффективность меченя и стабильность *in vitro* радиофармпрепарата эксаметазим различных производителей;
3. Разработать протокол регистрации и обработки ОФЭКТ-томограмм с целью динамического наблюдения пациентов;
4. Определить параметры диагностической эффективности перфузионной ОФЭКТ с эксаметазимом у пациентов с когнитивными нарушениями для дифференциальной диагностики различных типов деменций;

5. Установить сопоставимость количественных оценок мозгового кровотока, применяемых в контроле эффективности лечения, с клиническими критериями нейродегенеративных заболеваний.

Научная новизна исследования

- Определён оптимальный метод контроля качества радиофармпрепаратов (РФП) для перфузионной ОФЭКТ/КТ головного мозга перед каждым проведением процедуры.
- Разработан новый протокол перфузионной ОФЭКТ/КТ головного мозга для дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний и доказана его диагностическая эффективность.
- Предложен оригинальный дифференциально-диагностический критерий болезни Альцгеймера – теменно-базальный индекс, основанный на расчёте скорости регионарного мозгового кровотока в целевых регионах.
- Впервые осуществлено применение перфузионной ОФЭКТ головного мозга при динамических исследованиях когорты пациентов с несколькими типами деменций, проходящих лечение различными методами (антагонисты NMDA-рецепторов, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, нейрометаболические и ноотропные препараты).
- Обоснована целесообразность применения перфузионной ОФЭКТ/КТ головного мозга как методики контроля качества нейродегенеративных заболеваний.

Практическая значимость

Разработан алгоритм применения перфузионной ОФЭКТ головного мозга с целью оценки проводимой терапии нейродегенеративных заболеваний, который может быть использован врачами-неврологами, нейропсихиатрами и врачами общей практики, ведущими пациентов пожилого возраста, с целью раннего установления диагноза и оценки эффективности проводимого лечения.

Применение разработанной технологии позволит проводить качественные исследования перфузии головного мозга, что поможет в установлении окончательного диагноза и выборе тактики лечения. При этом, точная диагностика позволит избежать назначения неэффективных препаратов и снизить затраты на лечение нейродегенеративных заболеваний.

Контроль эффективности лечения, применяемый динамически, позволит корректировать лечение в ходе фармакотерапии, отменяя или заменяя неэффективные препараты.

Положения, выносимые на защиту

1. Количественное измерение регионарного мозгового кровотока в различных отделах головного мозга и расчёт теменно-базального индекса при перфузионной ОФЭКТ головного мозга позволяет достоверно дифференцировать различные типы деменции и повысить диагностическую чувствительность исследования;
2. Измерение регионарного мозгового кровотока в различных отделах головного мозга при сопоставлении первичного и повторного исследования отражает динамику когнитивного статуса пациента и позволяет определять эффективность проводимого лечения, коррелирующую со средней силой связи с результатами нейропсихологического тестирования, что способствует выработке тактики лечения у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в практическую работу диагностических и неврологических отделений Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской Академии Наук», отделения радиоизотопной диагностики Государственного бюджетного учреждения «Госпиталь для ветеранов войн №3 Департамента здравоохранения города Москвы», используются в процессе обучения на кафедре лучевой диагностики и терапии Федерального государственного бюджетного

учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский Медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы представлены на профильных конференциях: X и XI Всероссийских национальных конгрессах лучевых диагностов и терапевтов («Радиология – 2016», Москва, 24-26 мая 2016 года и «Радиология – 2017», Москва, 23-25 мая 2017 года), VII международном конгрессе «Нейрореабилитация – 2015», 30-м конгрессе Европейского общества ядерной медицины, Вена, 21-25.10.2017 г.

Апробация диссертации состоялась 09.10.2017г. на научно-практической конференции кафедры лучевой диагностики и терапии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский Медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 6 статей в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения и выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений. Представленный материал иллюстрирован 28 рисунками и 5 таблицами. Список литературы включает 223 источника, из них 23 русскоязычных и 200 англоязычных.

ГЛАВА 1. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Патофизиологическая и клиническая характеристика дегенеративных заболеваний головного мозга

Эпидемиологические данные

В западных странах распространённость деменции оценивается как 1,5%, причём более 80% всех случаев деменции составляет болезнь Альцгеймера. Сосудистая деменция составляет 20% случаев в Европе, а смешанная деменция – 40% случаев. Наибольшая распространённость деменции определяется в странах Латинской Америки. В 2015 году около 46 млн человек жили с тем или иным типом деменции в мире, а к 2050 году ожидается, что число таких людей превысит 131 млн человек [168].

Патофизиологические основы развития деменций

Болезнь Альцгеймера

Патофизиологические изменения, происходящие в головном мозге в процессе развития болезни Альцгеймера, были описаны первооткрывателем этой болезни Алоисом Альцгеймером в 1907 году [27, 189].

При аутопсии ключевыми патофизиологическими находками в головном мозге являются скопления амилоида (амилоидные бляшки, amyloid plaques) и нейрофибриллярные клубки (NFT, neurofibrillary tangles). Схожие изменения происходят и в головном мозге когнитивно-интактных пациентов. В частности, при слепом анализе патоанатомических находок, нейропатологи определили 76% образцов когнитивно-сохранных пациентов как образцы с проявлением болезни Альцгеймера [46].

Развитие болезни Альцгеймера (БА) связывают с разрушением связей между нейронами, нарушением их метаболизма и способности к восстановлению, таким образом, определённые группы клеток в головном мозге снижают свою

функциональную активность, теряют связи с другими клетками и погибают, что приводит к изменениям в поведении, снижении памяти, нарушением возможности осуществления бытовых действий.

Появление амилоидных, или сенильных бляшек, обычно предшествует развитию клинических симптомов БА. Сенильные бляшки состоят из крахмалоподобного вещества, бета-амилоида, который является фрагментом белка-предшественника (APP, amyloid precursor protein), являющегося трансмембранным белком, участвующем в процессе роста и развития нейрона и его восстановлении после повреждений. При БА APP подвергается протеолизу, причина которого пока не известна, с отсоединением его части (бета-амилоида) и её накоплением в веществе головного мозга внеклеточно. Скопление бета-амилоида окружено гало или слоем реактивных изменений глии и отростков нейронов[44]. При БА сенильные бляшки развиваются преимущественно в гиппокампе и некоторых других областях коры головного мозга, ответственных за мышление и принятие решений. Кроме того, скопление амилоида может наблюдаться и в сосудах соответствующих областей головного мозга, вызывая конгофильную ангиопатию (синонимы: дизорическая ангиопатия Мореля, друзовидная ангиопатия) [45, 190].

Нейрофибриллярные клубки развиваются в ходе прогрессирования БА, параллельно с гибелью нейронов и разрушением нейрональных связей. В нормальном нейроне частью цитоскелета являются микротрубочки, стабильность которых поддерживает специальный белок – тау-протеин (τ -protein). При БА происходит его химическое изменение, приводящее к возникновению пар с другими молекулами тау-белка и формированию клубков. Чаще всего такие клубки при БА наблюдаются в околядерной зоне больших и средних пирамидальных нейронов коры гиппокампа и средних отделов височных долей [110, 190]. Стоит отметить, что при мутациях в гене тау-белка развивается не БА, а другой тип деменции – лобно-височная [169].

В начале развития заболевания, нейрофибриллярные клубки наиболее плотно распределены в средней части и полюсе височной доли. При

прогрессировании заболевания нейрофибриллярные клубки скапливаются и в других регионах коры головного мозга, преимущественно ответственных за высшую нервную деятельность, и, реже всего, в первичной чувствительной и двигательной коре. Наличие сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков само по себе не является достаточным доказательством наличия болезни Альцгеймера. Для соответствия современным гистопатологическим критериям, эти образования должны быть распространены в характерных топографических регионах [61].

Взаимоотношение между формированием бляшек и клубков – центральный и противоречивый вопрос в теории возникновения БА. Культуры кортикальных и гипокампальных нейронов, подвергающиеся воздействию бета-амилоида, испытывают изменения, сходные с апоптотическими, в том числе конденсацию ядерного хроматина, фрагментацию ДНК и разрушение плазматической мембраны [121].

Несмотря на широкое распространение, амилоидная гипотеза БА не является единственной. При патологоанатомических исследованиях головного мозга пациентов, страдавших тяжёлыми формами БА может не обнаруживаться амилоидных бляшек, и наоборот [45, 190].

Тяжесть деменции лучше коррелирует с количеством нейрофибриллярных клубков в неокортексе. Дестабилизация микротрубочек, вызванная утратой стабилизирующей функции тау-протеина, приводит к разрушению аппарата Гольджи, что, в свою очередь, вызывает нарушения синтеза белков, в том числе бета-амилоида. Кроме того, разрушение микротрубочек приводит к снижению аксоплазматического потока, росту дистрофических отростков нервных клеток и, как следствие, снижению количества синапсов [101].

В патофизиологических изменениях важную роль играет также нарушение холинэргической нейротрансмиссии. У пациентов с болезнью Альцгеймера было выявлено, что в коре головного мозга, гиппокампе и амигдале наблюдается выраженное снижение ферментов холин-ацетилтрансферазы и

ацетилхолинэстеразы. Нарушения в системе холинергической передаче могут быть использованы как мишень для диагностики и лечения БА [110].

Среди других теорий возникновения болезни Альцгеймера отмечают также оксидативный стресс, ведущий к перекисному окислению липидов мембран, воспалительные и иммунные механизмы развития заболевания, роль кластрина и пресенилинов в развитии заболевания, а также снижение уровня эстрогенов [190].

В недавней работе Mattson et al. описаны изменения перфузии головного мозга при болезни Альцгеймера на основе сравнения концентрации бета-амилоида в головном мозге (по данным позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -флорбетапир) и величины регионарного мозгового кровотока (оцененного с использованием методики магнитно-резонансной томографии – меченых артериальных спинов). В этой работе, в частности, показано, что большее содержание бета-амилоида в головном мозге, особенно в височно-теменной области, соответствует более выраженному снижению мозгового кровотока, причём эти находки не зависят от когнитивного статуса пациента [132]. В работе Le Heron et al., выявлены схожие изменения перфузии головного мозга при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, исследованные также с использованием метода меченых артериальных спинов [87]

Сосудистая деменция

Второй по распространённости причиной снижения когнитивных функций является сосудистая деменция. Это широкий спектр синдромов, объединённых под одним названием, однако, реализующийся разными сосудистыми механизмами. Под термином «сосудистая деменция» объединены [175]:

- 1) лёгкое сосудистое когнитивное снижение;
- 2) мульти-инфарктная деменция;
- 3) сосудистая деменция после одиночного «стратегического» инфаркта;
- 4) сосудистая деменция, обусловленная лакунарными инфарктами;
- 5) сосудистая деменция, обусловленная геморрагическими изменениями;
- 6) болезнь Бинсвангера;
- 7) подкорковая сосудистая деменция;

8) смешанная деменция (сосудистая и альцгеймеровского типа).

Нарушения перфузии головного мозга при этой группе заболеваний могут быть как очаговыми, так и диффузными. Обычно когнитивное снижение наблюдается при очаговых дефектах в белом веществе полушарий головного мозга и в ядрах, чаще всего таламусах и полосатых телах [64].

Лёгкое сосудистое когнитивное снижение обычно наблюдается у пожилых людей, однако диагностические критерии не позволяют установить в этом случае диагноз «деменция». Несмотря на субъективные или объективные трудности с запоминанием, жалобами на кратковременную память, рутинная деятельность у таких пациентов не нарушена [113].

Сосудистая деменция после одиночного «стратегического» инфаркта обусловлена поражением участка мозга, ответственного за высшую нервную деятельность. Обычно такой тип деменции возникает при инфаркте в бассейне передней мозговой артерии, теменных долях, таламусах и поясной извилине [194].

Болезнь Бинсвангера, известная также как подкорковая лейкоэнцефалопатия, проявляется фиброглиозом мелких сосудов головного мозга и фибриноидным некрозом крупных сосудов, что приводит к диффузному поражению белого вещества головного мозга [51].

Смешанной деменции часто сопутствует болезнь Альцгеймера. Кроме того, ряд исследований предполагает, что фактором риска возникновения БА является гипертензия, диабет, курение и периферические ангиопатии, которые также являются фактором риска сосудистой деменции [77].

Деменция с тельцами Леви

Деменция с тельцами Леви это прогрессирующее дегенеративное заболевание, один из распространённых видов деменции неизвестной этиологии [139, 179].

Характерным признаком этого типа деменции является наличие телец Леви, описанных в 1914 году Фредериком Леви в цитоплазме клеток чёрной субстанции у пациентов с болезнью Паркинсона. Начиная с 1960-х годов патологи описывали

деменцию с тельцами Леви, однако только в 1980-х, с развитием чувствительных иммуногистохимических методов, была обнаружена широкая распространённость этого заболевания [115].

Тельца Леви преимущественно состоят из синуклеина, пресинаптического белка с неизвестной функцией. Кроме того, в их состав входят нейрофибрилярные белки и убиквитин. У пациентов с деменцией с тельцами Леви снижено количество нейротрансмиттеров, в том числе, ацетилхолина. Обычно тельца Леви располагаются в чёрной субстанции, голубом пятне, дорзальном ядре шва, безымянной субстанции и моторном ядре блуждающего нерва [139].

Симптомы деменции с тельцами Леви, по-видимому, обусловлены разрушением нейронных связей между полосатыми ядрами и неокортексом, преимущественно лобных долей головного мозга [115].

Лобно-височная (фронтотемпоральная) деменция

Очаговые дегенеративные изменения коры полушарий головного мозга являются характерным признаком лобно-височной деменции (ЛВД), иначе называемой фронтотемпоральной дегенерацией.

Этиология лобно-височной деменции связана с мутациями в нескольких генах. В 1998 году Hutton et al. и Poorkaj et al. описали мутацию в гене ассоциированного с микротрубочками тау-белка (МАРТ, microtubule-associated protein tau), расположенного в 17 хромосоме, что приводило к образованию нерастворимых отложений тау-белка [91, 166]. Тау-белок – главный компонент телец Пика и наблюдается при целом ряде других дегенеративных заболеваний, включая прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальную дегенерацию и комплекс бокового амиотрофического склероза (БАС) с болезнью Паркинсона. При этом, мутации в гене МАРТ не определяются при болезни Альцгеймера [Rademakers, Cruts, Broeckhoven van, 2004].

Кроме мутаций в гене МАРТ, ЛВД может быть обусловлена мутациями в гене програнулина, также расположенного в 17 хромосоме, что ведёт к гаплонедостаточности и потере этого белка. Мутации гена програнулина были

обнаружены как при ЛВД, так и при первичной прогрессирующей афазии и кортико-базальной дегенерации[35].

Другие типы дегенеративных заболеваний

Менее распространёнными являются другие типы дегенеративных изменений головного мозга, включая прионные заболевания, в том числе болезнь Кройтцфельда-Якоба, связанную с нарушением фолдинга белка, болезнь Хантингтона, связанную с дефектом гена НТТ и группу таупатий. Рассмотрение патогенеза этих заболеваний, несомненно, представляет высокий научный интерес, однако, лежит за границами этой работы.

Клинические протоколы диагностики и лечения

Болезнь Альцгеймера

Диагноз «болезнь Альцгеймера» основывается, в первую очередь, на клинических находках. Однако для исключения других, потенциально-излечимых причин деменции, могут быть проведены дополнительные исследования.

В соответствии с рекомендациями Европейской федерации неврологических обществ (EFNS, European Federation of Neurological Societies), диагноз болезни Альцгеймера устанавливается на основании клинических проявлений заболевания, оценке когнитивного статуса и, в сложных случаях, нейропсихологического тестирования [90]. КТ и МРТ применяются для оценки выраженности атрофии гиппокампа и подтверждения диагноза, в то время как ПЭТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой и перфузионная ОФЭКТ служат для установления диагноза в неоднозначных случаях. ОФЭКТ с визуализацией дофаминового переносчика позволяет дифференцировать болезнь Альцгеймера и деменцию с тельцами Леви. В качестве контроля прогрессирования заболевания в тех же рекомендациях обозначено МРТ головного мозга. [90]

Рекомендации Национального Института Старения (National institute of aging, NIA) и Альцгеймеровской Ассоциации (Alzheimer's Association) устанавливают схожие критерии для постановки диагноза. В качестве дополнительных модальностей для исследования болезни Альцгеймера

отмечаются также ПЭТ с флорбетапиром для оценки накопления бета-амилоида в веществе головного мозга. Ценность перфузионных ОФЭКТ и ПЭТ исследований показана при установлении стадии или степени выраженности болезни [26].

В качестве лечения при болезни Альцгеймера могут быть использованы ингибиторы холинэстеразы, в частности, донепезил, ривастигмин и галантамин. Кроме того, ряд исследований выявили положительный эффект мемантина, неконкурентного ингибитора NMDA-рецептора [90]. Кроме перечисленных лекарств, в терапии болезни Альцгеймера используется ряд других соединений, в том числе такие ноотропные средства как пирацетам, винпоцетин, церебролизин и другие, применение которых в настоящий момент не может быть рекомендовано в связи с недостаточной доказательной базой для их применения [90].

Сосудистая деменция

Характерным клиническим признаком сосудистой деменции является острое или подострое, постепенно нарастающее когнитивное снижение, возникшее после острого нарушения мозгового кровообращения. У пациентов с этим типом деменции обычно нарушена пространственная ориентация, память, внимание [53]. У пациентов с болезнью Бинсвангера достаточно рано в течение болезни развиваются нарушения походки и расстройство мочевыделительных функций [51].

Как и при болезни Альцгеймера, ведущим в установлении диагноза сосудистых деменций является осмотр, когнитивное и нейропсихологическое тестирование, анализ истории болезни и существующих факторов риска. Среди нейровизуализационных исследований чаще всего используются компьютерная и магнитно-резонансная томография, при этом отсутствие цереброваскулярного поражения исключает сосудистый генез деменции [184].

Как показало исследование Nagata et al. ПЭТ с 18F-ФДГ может оказывать существенную помощь в дифференциальной диагностике болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. При этом, для сосудистой деменции характерно снижение накопления РФП в коре лобных долей мозга, включая поясную и верхнюю

лобную извилины, в то время как при болезни Альцгеймера определяется характерный височно-теменной паттерн гипоперфузии [145].

Сходные находки были продемонстрированы как в других исследованиях [17], так и при перфузионных ОФЭКТ исследованиях [159, 162].

Лечение сосудистой деменции состоит в первую очередь в предотвращении новых ОНМК и контроле за сосудистыми факторами риска. Как показано в Европейском исследовании о применении пентоксифиллина при мультиинфарктной деменции, повышение мозгового кровотока может быть достигнуто у пациентов, применяющих пентоксифиллин. Значимые различия были выявлены при оценке когнитивных и интеллектуальных функций между группами пациентов, проходящих лечение с применением пентоксифиллина и плацебо [40].

Несмотря на то, что ряд исследований указывает на возможную вовлечённость холинергической системы в патогенез сосудистой деменции, никакие ингибиторы холинэстеразы не рекомендованы к использованию у таких пациентов в настоящее время [25].

Недавно опубликованные результаты двойного слепого, рандомизированного клинического исследования ARTEMIDA показывают, что применение препарата Актовегин (внутривенная инфузия с последующим применением таблетированной формы) позволяет улучшить состояние пациентов, при оценке их по расширенной когнитивной субшкале шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog+, Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale, extended version) в течение года после начала лечения. В том же исследовании авторы отмечают, что выявленный эффект с точки зрения улучшения клинического состояния и качества жизни пациента остаётся под вопросом и требует проведения широких проспективных исследований [80].

Деменция с тельцами Леви

В отличие от болезни Альцгеймера, у пациентов с ДТЛ определяются колебания когнитивной функции, дневная сонливость при нормальном ночном сне, эпизоды расстройства речи и долгого времени выпадения с фиксацией

взгляда на пространстве. Кроме того, ДТЛ часто сопутствуют визуальные галлюцинации и паркинсонические расстройства [115].

При постановке диагноза используется классический набор лабораторных исследований при деменции, включающий в себя общий анализ крови, гормональный профиль щитовидной железы, уровни витамина В12 и минеральных солей [135].

Среди нейровизуализационных исследований, для дифференциальной диагностики ДТЛ и сосудистой деменции чаще всего используется МРТ. В этом случае, у пациентов с ДТЛ не будут обнаруживаться характерные сосудистые очаги в белом веществе головного мозга. Атрофия гиппокампа при МРТ пациентов с ДТЛ менее выражена, чем у пациентов с болезнью Альцгеймера, но всё же превосходит контрольные уровни [184].

Для пациентов с ДТЛ основным симптомом, требующим лечения, являются галлюцинации и возбудимость. Для лечения предложены к использованию ингибиторы холинэстеразы, в частности ривастигмин. Ингибиторы холинэстеразы также способствуют лучшему прохождению нейропсихологических тестов [115, 134]. В ослепленных, плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с ДТЛ мемантин показал высокую эффективность при оценке по двум нейропсихологическим шкалам [70].

Лобно-височная (фронтотемпоральная) деменция

Клинические проявления ЛВД чаще всего включают те или иные расстройства речи, как правило, связанные с трудностью в подборе слов и названий предметов. Речь ухудшается, что может приводить к полному её отсутствию, либо сохраняется, но становится стереотипной, вплоть до эхолалии. Изменения поведения обычно связаны как с личностными, так и с социальными взаимодействиями. У таких пациентов развивается стремление к особому («лобному») чувству юмора, некоторые становятся апатичными, снижается спонтанная речь, развивается поведение с использованием мелких окружающих предметов [108, 112].

При постановке диагноза используется набор обычных лабораторных тестов, а также электрофизиологическое обследование, однако результаты этих исследований обычно не позволяют точно установить диагноз. Более специфичным инструментом является нейропсихологическое тестирование и стандартизованные батареи языковых тестов [108].

Среди нейровизуализационных методик КТ и МРТ обычно неспецифичны и могут быть полезны в случае развития атрофии головного мозга [205]. С большей чувствительностью при ПЭТ и ОФЭКТ выявляется гипометаболизм и гипоперфузия в лобных долях. В исследованиях Matías-Guiu et al. показано, что ПЭТ с 18F-ФДГ показывала снижение локального метаболизма практически во всех случаях первичной прогрессирующей афазии – одного из видов фронтотемпоральной дегенерации [126]. Паттерн накопления РФП в головном мозге, характерный для ЛВД, с преобладанием гипоперфузии или гипометаболизма в лобных долях головного мозга, значительно отличается от паттерна для БА [213].

1.2. Оценка перфузии головного мозга структурными методами лучевой диагностики

Изучение перфузии головного мозга представляет большой интерес, так как в ходе старения населения и увеличения продолжительности жизни человека увеличилась частота острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), дегенеративных заболеваний головного мозга и ряда других состояний, связанных с изменениями перфузии головного мозга. С целью исследования этих заболеваний применяются различные структурные методики визуализации, ведущими и широкодоступными среди которых являются мультиспиральная компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Оценка перфузии головного мозга с использованием компьютерной томографии

Перфузионная компьютерная томография основана на измерении изменения плотности тканей головного мозга во времени, следующего за внутривенным введением йод-содержащего рентгеноконтрастного вещества. Совокупность

временных параметров распределения этого вещества отражает васкуляризованность тканей головного мозга [178].

Распределение контрастного вещества в тканях после его внутривенного введения может быть разделено на две фазы, отражающие внутрисосудистый и экстравазальный компоненты, соответственно. В течение первой фазы изменение рентгеновской плотности тканей обусловлено в первую очередь кровотоком по сосудам головного мозга. Вторая фаза, начинающаяся с момента выхода контрастного вещества через стенки капилляров, отражает проницаемость их стенки и объём экстравазального пространства [178].

Математическое моделирование для расчёта скорости кровотока в головном мозге может быть осуществлено с использованием многокамерной фармакодинамической модели или с использованием метода Patlak, который широко применяется в практике ядерной медицины в настоящее время [178]. В ходе этого расчёта врач может получить такие величины, как мозговой кровоток (обозначается BF – blood flow, и отражает скорость потока крови через участок головного мозга), объём крови (BV – blood volume), среднее время транзита (МТТ, mean transit time, отражающее скорость прохождения контрастного вещества между артерией и веной), время до пика (ТТР – time to peak, обозначающее время от появления болюса в крупных сосудах до максимума контрастирования).

В качестве показаний к проведению перфузионной компьютерной томографии С.П. Морозов и др. указывают диагностику острой и острейшей фазы ОНМК, определение степени снижения мозгового кровотока при ишемическом инсульте, оценку снижения мозгового кровотока вследствие стеноза экстра- и интракраниальных артерий и оценку опухолей головного мозга [13]. Технические ограничения по объёму сканируемой ткани на различных КТ-системах могут препятствовать охвату всего головного мозга [13], однако разработка сканеров с 320 рядами детекторов решает эту проблему [218].

Перфузионная КТ с динамическим контрастированием, несмотря на высокую лучевую нагрузку, остаётся одним из самых широко распространённых

методов исследования кровотока в головном мозге и может превосходить МРТ с динамическим контрастированием [153]. Снижение лучевой нагрузки при этом виде исследования активно изучается различными коллективами учёных [50, 124, 193].

Исследование возможностей перфузионной МСКТ для диагностики нейродегенеративных заболеваний находится в фокусе внимания нескольких групп учёных по всему миру. В одной из первых статей, вышедших по этой теме, авторы ставили перед собой задачу дифференциальной диагностики смешанной и сосудистой деменций [220]. Как показало это исследование, при помощи перфузионной МСКТ возможно дифференцировать БА от сосудистой деменции, однако практически невозможно различать БА с деменциями смешанного и сосудистого типа [220]. В другой работе этим же коллективом авторов показано, что степень изменения показателей перфузии головного мозга коррелирует с тяжестью деменции, что делает перфузионную МСКТ одним из потенциальных маркеров прогрессирования заболевания [219]. В другой статье Yildirim et al. [214] приходят к выводу, что перфузионная МСКТ может быть полезна при оценке пациентов с болезнью Альцгеймера для оценки регионарного мозгового кровотока в целевых участках мозга (в частности, височных долях и чечевицеобразном ядре), однако эта работа имеет ряд существенных ограничений в связи с использованием 4-срезового МСКТ для проведения исследования и, как следствие, крайне ограниченной визуализируемой области.

Согласно исследованию Czarnecka et al. [59], выраженность атрофии коры головного мозга не коррелирует со снижением кровотока в соответствующих зонах, что приводит автора к выводу об отсутствии связи между структурными и функциональными изменениями головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях.

В недавней статье Zhang et al. исследовалось применение перфузионной МСКТ и ангиографии на 320-срезовом компьютерном томографе для дифференциальной диагностики лёгкого когнитивного нарушения (ЛКН) и болезни Альцгеймера [217]. В ходе этого исследования авторы выявили, что

увеличение ТТР в левом гиппокампе может являться прогностическим фактором перехода ЛКН в БА, а также что с течением времени прогрессирование заболевания приводит к снижению мозгового кровотока вплоть до мозжечка.

В систематическом обзоре экспертной группы Health Quality Ontario [85] указывается, что МСКТ, в том числе без контраста, приводит к изменению тактики лечения нейродегенеративных заболеваний в 10% случаев, что связано с обнаружением сосудистого компонента или, реже, объёмного образования головного мозга.

Оценка перфузии головного мозга с использованием магнитно-резонансной томографии

Магнитно-резонансная томография предоставляет как врачам, так и исследователям широкие возможности в изучении структуры и функционирования головного мозга с использованием множества параметров и последовательностей [164].

При нейродегенеративных заболеваниях МРТ позволяет выявить структурные изменения головного мозга, в частности атрофию серого и белого вещества головного мозга в некоторых специфичных регионах, что позволило создать и применять на практике целый ряд шкал визуальной оценки атрофии при деменции [82, 83]. Достаточно надёжной шкалой при различных условиях, по мнению Harper et al. [83] является шкала атрофии медиальных отделов височной доли, особенно в случаях болезни Альцгеймера с поздним началом. Следует также отметить, что новым направлением в изучении деменций при помощи структурной МРТ является применение нейронных сетей и искусственного интеллекта, в частности с использованием метода опорных векторов и техник отбора информационных признаков, что отражено в работе Tohka et al. [199], в которой показано, что обученная нейронная сеть способна дифференцировать болезнь Альцгеймера и минимальное когнитивное снижение у пациентов.

В области магнитно-резонансной томографии для исследования перфузии головного мозга часто применяются контрастные динамические исследования

[71] и бесконтрастная методика меченых спинов [165], имеющие свои преимущества и недостатки.

Так, недостатками динамических контрастных исследований, позволяющих оценить объёмный мозговой кровоток, является их зависимость от артефактов магнитной восприимчивости, оператор-зависимость и сложность количественного подсчёта. Методика меченых артериальных спинов, в свою очередь, имеет низкое соотношение сигнал/шум даже с использованием высоких магнитных полей [71].

При использовании технологии динамического контрастирования парамагнетиком осуществляется регистрация изменений времён релаксации T1 и T2, происходящие вслед за болюсным введением контрастного вещества. На основе полученной информации рассчитываются параметры мозгового кровотока, характеризующие прохождение контрастного вещества через капиллярное русло головного мозга [54]. Показано, что использование этой методики позволяет выявлять снижение перфузии в височно-теменной области на 17% у пациентов с болезнью Альцгеймера, что отличает их от здоровых людей [84]. Аналогичные находки обнаружены и в ряде других исследований [67, 122]. Применение методики динамического контрастирования в последнее время ограничивается сложностью выбора безопасного для здоровья пациента гадолиний-содержащего агента [60].

Методика меченых спинов позволяет измерять мозговой кровоток на основании данных о молекулах воды, которые используются как эндогенный контрастный агент, поступающих по сосудам в определённую область мозга [54]. Эта методика позволила выявить снижение перфузии в лобных, теменных и височных долях при болезни Альцгеймера, причём этому снижению перфузии не обязательно сопутствует атрофии [54]. К аналогичным выводам приходят в своей статье Gao et al. [74], которые дополнительно показали, что функциональная проба с вдыханием углекислого газа для оценки церебро-васкулярной реактивности при МРТ методом меченых спинов позволяет дифференцировать БА от сосудистой деменции.

В статье Steketee et al. [188] была исследована возможность применения метода меченых спинов для дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера и лобно-височной дегенерации. Согласно результатам работы, было обнаружено, что дифференциально-диагностическим критерием между этими деменциями является гипоперфузия задней поясной коры, а достигаемая площадь под ROC-кривой с этим критерием составила – 0,74. При этом, дифференцирование болезни Альцгеймера и лобно-височной дегенерации от здоровых контролей имело площадь под ROC-кривой 0,85 и 0,75, соответственно [188].

Wolk и Detre в своей статье [212] отмечают, что технология меченых спинов позволяет получать информацию, сходную с ПЭТ с фтордезоксиглюкозой, однако, ещё не достаточно изучена, в частности в комбинации с фармакологическими и когнитивными пробами. Применение методики меченых спинов продолжает активно исследоваться у пациентов с различными заболеваниями, в том числе деменциями [79, 81].

В целом, методики перфузионной МРТ и перфузионной ОФЭКТ показывают сходные результаты, с учётом оговоренных выше недостатков, при прямом сравнении в эксперименте [39, 99, 183]. Возможно, прогресс в этой области будет достигнут при совместном использовании аппаратов ПЭТ/МРТ [38].

1.3. Радионуклидные методы исследования перфузии головного мозга

Радионуклидная диагностика, связанная с введением в организм человека небольших количеств радиоактивного вещества с последующей его регистрацией внешним датчиком, предоставляет уникальную возможность для выявления функциональных изменений головного мозга. Эти изменения часто разделяют на метаболические, если речь идёт о включении радиофармпрепарата (РФП) в обмен веществ, перфузионные, отражающие изменения кровотока, и рецепторные, если РФП является лигандом к определённому типу рецепторов.

Одной из методик, длительное время используемых в радионуклидной диагностике, является изучение перфузии головного мозга. Во многом радионуклидные исследования предвосхитили развитие перфузионных исследований с использованием магнитно-резонансной и компьютерной томографии. Методики радионуклидных перфузионных исследований опираются на математическое моделирование. Одну из первых математических моделей перфузии головного мозга, основанную на изучении поглощения закиси азота в головном мозге предложили в своей работе, опубликованной в 1945 и, с модификациями, в 1948 годах, Kety и Schmidt [106]. Опираясь на полученные в этой работе данные, исследователи применили открытые источники излучения, распределение которых в головном мозге можно было зафиксировать при помощи внешнего датчика, с целью изучить перфузию головного мозга. До настоящего момента применяются различные радионуклидные методы оценки мозгового кровотока, развившиеся из этой работы, включающие ПЭТ и ОФЭКТ с различными радионуклидными метками.

ПЭТ с РФП на основе кислорода-15

В 1969 году группа исследователей из Сент-Луиса впервые применила кислород-15 как средство оценки регионарной перфузии и экстракции кислорода в головном мозге человека [198]. ПЭТ-исследования проводились после однократного вдыхания газовой смеси, содержащей меченый кислород, следом за которым парой детекторов регистрировалось время прохождения радиоактивного вещества через мозг. Была сформулирована модель кинетических параметров кровотока, включающих в себя скорость и объём кровотока, однако, оценить таким методом фракцию экстракции кислорода (OEF, oxygen extraction fraction), количественно характеризующую потребление кислорода тканями, было невозможно.

Для уточнения этого параметра мозгового кровообращения в 1970 году той же группой учёных был разработан метод внутриартериального введения меченых кислородом-15 эритроцитов с последующей регистрацией мозгового

кровотока тремя парами детекторов, расположенных над полушариями головного мозга пациента [196]. В новой модели было обнаружено два компонента: быстрый и медленный. Предполагалось, что после внутриартериального введения меченых эритроцитов фракция кислорода, поглощённая тканями из крови, метаболизируется путём связывания с ионами водорода, возникающими при работе системы цитохрома, и превращается в воду. Медленное вымывание поглощённой тканями и включенной в метаболизм части кислорода (в виде ^{15}O -воды) и создаёт «медленный» компонент кинетики РФП, в то время как непоглощённая фракция кислорода, остающаяся в эритроцитах в капиллярах, покидает головной мозг гораздо быстрее. Это позволяет оценивать фракцию экстракции кислорода в соответствующем положении детектора объёме мозга.

Разработанный Davis et al. метод для анализа регионарного мозгового кровотока с использованием меченой кислородом-15 воды позволил независимо количественно оценивать скорость мозгового кровотока при её внутриартериальном введении в мл/г/мин, исходя из времени транзита воды [62]. Вода, меченная кислородом-15, в тканях головного мозга распространяется пропорционально скорости кровотока, а также быстрее вымывается из тех участков головного мозга, перфузия которых высока [136, 171].

Производное количественных оценок перфузии, фракции экстракции кислорода и содержания кислорода в крови (на основе серии взятия образцов венозной крови пациента во время исследования) было использовано для оценки величины CMRO₂ (cerebral metabolic rate of oxygen, скорость метаболизма кислорода в головном мозге) [196].

Исследования, устанавливающие взаимосвязь между объёмом мозгового кровотока (ОМК, CBV, cerebral blood volume) и мозговым кровотоком (МК, CBF, cerebral blood flow), были проведены на лабораторных животных с использованием внешних методов детектирования излучения [69], а затем перенесены на человека [170].

Применяя математические преобразования к статистически небогатому материалу, исследователи обнаружили, что получившийся результат подвержен

большому влиянию «шума». Кроме того, требовалось внесение поправок для анализа рециркулирующей меченой воды, обуславливающих необходимость взятия крови для анализа содержания РФП в течение некоторого времени [36].

Для преодоления этих препятствий был разработан метод, при котором концентрация кислорода в тканях достигала равновесного состояния путём постоянного вдыхания меченого кислорода в составе газовой смеси [98]. Принимая во внимание период полураспада кислорода, равный 2,1 мин, стабильное состояние достигалось через 8-9 минут, когда наступало динамическое равновесие между процессами доставки кислорода в головной мозг, его экстракцией, метаболизмом в меченую воду и вымыванием её из головного мозга. Преимуществом такого вида записи является возможность получения достаточного сигнала для формирования картины распределения радиоактивного изотопа кислорода в тканях головного мозга даже с использованием относительно-нечувствительных устройств [37, 116].

Такой метод подходит для анализа распределения радионуклида в зависимости от степени использования кислорода тканями. В качестве дополнения был предложен метод оценки перфузионно-опосредованного распределения радиоиндикатора в тканях с использованием меченого кислородом углекислого газа. Математические модели для анализа этих методов опубликованы в 1976 году [98]. Предложенный метод значительно упрощал количественную оценку CBF, CBV, OEF (oxygen extraction fraction – фракция экстракции кислорода) и CMRO₂ (cerebral metabolic rate of oxygen, скорость метаболизма кислорода в головном мозге), а его применимость была продемонстрирована в исследованиях на приматах. Это, в конечном итоге, привело к разработке планарной позитронной камеры [48], использованной для получения первых метаболических изображений головного мозга человека [98].

Объёмная визуализация распределения активности радиофармпрепарата в головном мозге стала возможной после изобретения метода позитронно-эмиссионной томографии в 1975 году [197]. Внедрение этого метода позволило напрямую количественно оценивать регионарные показатели фракции экстракции

кислорода, утилизации кислорода тканями головного мозга и мозгового кровотока.

Лучевая нагрузка при проведении таких исследований составляет 0,0011 мЗв/МБк для меченой воды [133], 3,0 мЗв для меченого кислорода, 4,0 мЗв для меченого углекислого газа, 3,2 мЗв для меченого угарного газа (для газов доза рассчитана исходя из предположения, что исследование проведено в течение часа, при этом газ подаётся с активностью 37 МБк в литре воздуха) [42].

Основным параметром перфузии, часто используемым в клинической практике, является мозговой кровоток (CBF, cerebral blood flow), отражающий объём крови, перфузирующий определённую часть мозгового вещества в течение некоторого времени и выражаемый, обычно, в мл/(100 г × мин). Объём крови, находящейся в сосудистом русле определённого участка головного мозга в определённый момент времени, обозначают как объём мозгового кровотока (CBV, cerebral blood volume) и измеряется в мл/100 г. Среднее время транзита (МТТ, mean transit time) это то время, в течение которого болюс введённого вещества (РФП или контрастного вещества) проходит по сосудистому руслу внутри определённого участка мозга. Под средним временем транзита понимают отношение объёма мозгового кровотока к мозговому кровотоку ($MTT = CBV / CBF$).

При использовании ПЭТ можно определить более специфичные параметры мозгового кровотока: фракцию экстракции кислорода (OEF, oxygen extraction fraction, то есть часть кислорода, метаболизируемого тканью головного мозга) и скорость утилизации кислорода в головном мозге ($CMRO_2$ cerebral metabolic rate of oxygen). Последняя величина, введённая в 1948 году в работе Kety и Schmidt [106], является производной величиной от мозгового кровотока и фракции экстракции кислорода, и, в настоящее время, может быть рассчитана при ПЭТ с РФП на основе кислорода-15 различными методами, как с использованием образцов крови пациента [109], так и без них [92]. При позитронно-эмиссионной томографии нормальная величина CBF составляет 48 мл/(100 г × мин), $CMRO_2$ – 2,8мл/(100 г × мин), CBV– 3,7мл/100 г и МТТ–4,7 с [167].

ПЭТ с фтордезоксиглюкозой

Наиболее распространённым РФП для ПЭТ является ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ). Попадая в клетку с использованием специального переносчика для глюкозы, ФДГ фосфорелируется гексокиназой, однако не следует в дальнейшем гликолизу и не покидает клетку, что позволяет оценить изменения метаболизма глюкозы в разных органах и тканях, включая головной мозг [208].

Дифференциальная диагностика нейродегенеративных заболеваний при этом виде исследования происходит, преимущественно, за счёт оценки паттернов снижения перфузии, характерных для каждого типа деменции [41]. Основным исследуемым количественным параметром при этом является уровень утилизации глюкозы в головном мозге (CMRglc, cerebral metabolic rate of glucose), применение которого позволяет не только визуально оценить снимки, но и пролить свет на фундаментальные основы развития нейродегенеративных заболеваний [138].

Поскольку метаболизм глюкозы и регионарная перфузия головного мозга связаны между собой [47, 186], ПЭТ с ^{18}F -ФДГ может представлять собой полезный метод для оценки перфузии, однако меньшая доступность и дороговизна в настоящий момент являются препятствиями к его внедрению [63].

Перфузионная сцинтиграфия головного мозга с гидрофильными препаратами

Одним из долго существующих методов изучения перфузии головного мозга является радионуклидная ангиография и энцефалосцинтиграфия с гидрофильными радиофармпрепаратами, не проходящими через интактный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), такими как $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -диэтилентриаминопентауксусная кислота (ДТРА), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -глюкогептонат и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат. Применение этих РФП началось в конце 60-х годов XX-го века с целью верификации состояния «смерти мозга», введённого комиссией ad hoc при Гарвардской медицинской школе в 1968 году и по настоящее время вызывающего дискуссии [176, 223]. При этом, препараты для исследования почек обладают преимуществом, так как обладают высокой скоростью клиренса из крови, что

позволяет делать повторные исследования так часто, как это необходимо [223]. Отсутствие перфузии в головном мозге при этом типе исследования указывает на «смерть мозга», в то время как наличие кровотока в бассейнах кровоснабжения передней или средней мозговой артерий исключает это состояние [223].

Количественное определение мозгового кровотока при применении не проникающих через ГЭБ препаратов практически не проводилось. Литературных данных о применении гидрофильных РФП для диагностики нейродегенеративных заболеваний при анализе литературных источников не найдено. И.Г. Ашихмина и В.Ф. Гордеев сообщали о возможности оценки капиллярного кровотока головного мозга с использованием пертехнетата у пациентов с нарушениями кровообращения, обусловленного дегенеративными изменениями позвоночника [1].

Перфузионная сцинтиграфия и ОФЭКТ головного мозга с липофильными препаратами

Для сцинтиграфии и ОФЭКТ в настоящий момент в повседневной клинической практике используются два основных перфузионных агента – эксаметазим и этилцистеинатдимер, оба меченые технецием-99м. Меньшей распространённостью обладает йодоамфетамин, меченый йодом-123 [6].

Эксаметазим

Эксаметазим, также известный как гексаметилпропиламинооксим (ГМПАО), является одним из наиболее широко используемых РФП для оценки перфузии головного мозга. Набор для мечения представляет собой многодозовый флакон, содержащий лиофилизированный раствор действующего вещества, при добавлении к которому элюата из генератора технеция можно получить готовый РФП [221, с. 251–259].

Мечение РФП осуществляется с использованием 5 мл элюата, содержащего пертехнетат натрия с активностью 0,37-1,11 ГБк. Готовый РФП представляет собой прозрачный, бесцветный раствор с рН 9,0-9,8, готовый к внутривенному введению [221, с. 251–259].

Приготовление готового РФП должно производиться с использованием элюата, полученного не более 2 часов назад из регулярно элюируемого генератора технеция-99м. Появление окисляющих агентов в растворе пертехнетата натрия ограничивает время его использования после элюирования для приготовления раствора эксаметазима [204]. При этом готовый препарат сохраняет стабильность в течение 30 минут после приготовления [221, с. 251–259]. *In vitro*, с течением времени происходит преобразование липофильного комплекса ^{99m}Tc -ГМПАО во второй, гидрофильный комплекс, не проникающий через ГЭБ.

Эффективность меченая РФП является центральным вопросом, рассматриваемым в статье Viglietti et al., в которой, в частности, показано что тип и рН физиологического раствора, используемого для разведения элюата из генератора технеция не влияют на стабильность готового раствора РФП в течение 30 минут после разведения, однако, малые (менее 2 мл) объёмы растворов пертехнетата натрия могут приводить к снижению стабильности РФП. В работе отмечается также, что рН готового раствора был меньше, чем заявленный производителем [206].

Среднее содержание липофильного комплекса в готовом РФП варьирует в пределах 80,8 – 88% [114, 140]. В качестве методов контроля качества рекомендуется тонкослойная хроматография, однако сходную эффективность показывает и метод экстракции растворителями [221, с. 251–260].

Эксаметазим показал сходные значения с инертным радиоактивным газом ксеноном-133 при оценке регионарной перфузии головного мозга через 10 минут после внутривенного введения РФП [28].

Фиксация РФП в клетках, по-видимому, связана с его захватом в митохондриях. В частности, к такому выводу приходят Lo et al., исследование которых с использованием мозга крыс показало, что комплексы ^{99m}Tc -эксаметазим активно связываются с митохондриями жизнеспособных клеток в головном мозге и, постепенно, подвергаются ферментативной деградации, в частности под воздействием кислой гидралазы [120].

По данным других исследований, в захвате РФП тканями головного мозга участвует внутриклеточный трипептид глутатион [88]. Потенциальное влияние на получаемый результат может оказать то, что при сохранном мозговом кровотоке снижение жизнеспособности клеток, проявляющееся, в том числе, снижением уровня глутатиона, может привести к снижению захвата эксаметазима нейронами и астроцитами [43]. В работе Zerarka et al. в качестве главного места фиксации РФП указываются астроциты, а не нейроны, однако также показывается связь с захватом РФП и концентрацией глутатиона [216].

Исследование перфузии головного мозга может быть использовано при различных состояниях, включая ОНМК [95], лёгкие когнитивные расстройства [3], деменции, болезнь Бехчета [56], смерть мозга [182] и ряд других [7, 96, 107]. Кроме того, радиофармпрепарат ^{99m}Tc -ГМПАО может применяться для мечения лейкоцитов [57, 207] и стволовых клеток [16].

Этилцистеинатдимер

Этилцистеинатдимер (ЭЦД) – второй наиболее распространённый РФП на основе технеция-99м, используемый для оценки перфузии головного мозга. ЭЦД также представляет собой липофильное соединение, проходящее гематоэнцефалический барьер путём пассивной диффузии и проникающее в клетки. Однако механизм захвата ЭЦД, особенности его распределения в мозжечке и таламусах и большая скорость вымывания из клеток головного мозга отличают его от ГМПАО [221, с. 260–269].

Набор для мечения ЭЦД, известный под торговым названием Neurolite, состоит из двух флаконов А и Б. К содержимому флакона А добавляют 3 мл физиологического раствора, а к содержимому флакона Б – 2 мл элюата из генератора технеция-99м с активностью 900-1300 МБк и 1 мл полученного раствора из флакона А. Получившийся прозрачный раствор РФП имеет рН 6,6-7,8 и подходит для внутривенного введения [221, с. 260–269].

Через 5 минут после введения около 6,5% введённой дозы фиксируются в головном мозге [89, 117]. Это происходит во многом благодаря внутриклеточному

стереоспецифичному гидролизу левовращающего ЭЦД в эфир. При этом правовращающий изомер после захвата может покидать клетку [209].

Сравнение перфузионной ОФЭКТ с РФП ЭЦД и ПЭТ с ^{15}O -кислородом и ^{15}O -углекислым газом показало, что этот метод эффективно оценивает рМК [202]. Сравнение с распределением ксенона-133 показало, что рМК, оцененные с помощью этого радиоактивного газа и ЭЦД связаны между собой линейно [65].

Количественная оценка рМК

Незаменимой в первичной диагностике и при повторных исследованиях является возможность оценить регионарный мозговой кровоток с использованием перфузионной ОФЭКТ с эксаметазимом либо этилцистеинатдимером [21]. Такая количественная оценка делает возможным повторное проведение исследования у одного и того же пациента с точной количественной оценкой изменения перфузии, и, как следствие, характера течения заболевания.

В 1992 году группа учёных разработала [127], а несколько позже модифицировала [128, 129] метод для неинвазивной оценки мозгового кровотока, который используется и в настоящее время. В отличие от камерных моделей переноса веществ через гематоэнцефалический барьер, разработанный метод использует графический анализ по методу Patlak-Gjedde [160].

Метод позволяет определить рМК через определение индекса перфузии головного мозга (ИПГМ). При этом сам индекс перфузии определяется на основании данных динамической сцинтиграфии в прямой передней проекции, начинающейся сразу после введения РФП в течение 100 секунд с регистрацией 1 кадра в секунду в матрицу 128×128 пикселей. После этого выделяются области интереса в проекции аорты и полушарий головного мозга, и в каждой из областей интереса производят построение динамической кривой. Путём преобразования кривых в соответствии с приведённым ниже уравнением определяют k_u – коэффициент скорости захвата РФП в головном мозге.

$$\frac{B(t)}{A(t)} = k_u \times \frac{\int_0^t A(\tau) d\tau}{A(t)} + V_n$$

Где $V(t)$ – функция измеренного счёта в области интереса, соответствующей полушариям головного мозга;

$A(t)$ – функция измеренного счёта в области интереса, соответствующей аорте;

τ – переменная времени, по которой производится интегрирование;

V_n – начальный объём распределения РФП, включающий в себя объём крови и объём ткани мозга.

Нанеся на график соотношение $V(t)/A(t)$ можно определить k_u как уклон полученной кривой, а V_n как уровень её пересечения с осью ординат.

Исходя из полученного значения k_u можно определить ИПГМ, учитывая размеры областей интереса, по следующей формуле:

$$\text{ИПГМ} = 100 \times k_u \times \frac{10 \times S_a}{S_b}$$

где S_a и S_b означают площади областей интереса (в пикселях) над аортой и полушарием головного мозга соответственно [130].

Вариабельность построения областей интереса может оказать влияние на оцениваемую величину ИПГМ, однако исследователи сообщают, что такая вариабельность находится в пределах 4,0 – 7,9% [111, 127, 215]

Альтернативным методом расчёта ИПГМ является предложенный Murase et al. метод спектрального анализа, не зависящий от скоростей экстракции РФП из крови [141, 142] и отличающийся меньшей оператор-зависимой вариабельностью [191], однако, в силу сложности применяемого математического аппарата и отсутствия специальных программ обработки, этот метод не получил широкого распространения [130].

В качестве другого, более простого подхода, в 1988 году Lassen et al. предложили алгоритм для линейризации непрямолинейных взаимоотношений между захватом РФП и рМК [114] следующего вида:

$$F_i = \frac{F_r \times \alpha \times (C_i/C_r)}{[1 + \alpha - (C_i/C_r)]}$$

В этой формуле F_i и F_r обозначают рМК в i -ом регионе и в референсной области, соответственно, C_i и C_r обозначают счёт в i -ом регионе и в референсной области, а α является корректирующим фактором для линеаризации.

Оптимальная величина корректирующего коэффициента α оценивалась в разных работах. Для рМК в пределах 20-60 мл/100 г/мин оптимальная величина этого коэффициента варьирует в пределах 1,2-3,2 для эксмаетазима и 2,1-6,3 для этилцистеинатдимера [130]. В недавней работе Kameyama et al. оптимальная величина коэффициента α предлагается значительно меньшей – 0,5, что, по мнению авторов, позволит снизить влияние статистического шума при обработке изображений и усилить контраст между гипер- и гипоперфузируемыми областями [103]. Эти результаты были получены автором, в том числе, на основании оценки кинетических моделей проницаемости гематоэнцефалического барьера, проведённой в более ранних работах [102]. На сегодняшний день чаще всего в клинической практике при ОФЭКТ головного мозга с эксаметазимом используют коэффициент α равный 1,5 [29, 93].

Количественная оценка рМК может быть полезна при выявлении диффузных поражений головного мозга, связанным с клиническим синдромом так называемой «дисциркуляторной энцефалопатии» [19]. Также количественная оценка рМК возможна с применением фармакологической пробы с ацетазоламидом для оценки цереброваскулярного резерва [55]. У пациентов, перенесших коронарное шунтирование с применением экстракорпорального кровообращения, нарушения перфузии головного мозга, выявляемые при ОФЭКТ, могут привести к когнитивным нарушениям [5].

В работе Hellman et al. акцент делается на исследование совпадений в интерпретации исследований, связанных с измерением рМК по данным ОФЭКТ. В работе показано, что в интерпретации исследований существует высокая межоператорная согласованность [86].

Существуют работы, в которых предлагаются новые методы количественной оценки накопления РФП в головном мозге, в частности при лёгком когнитивном снижении и деменциях, однако они не вошли в клиническую

практику в связи с отсутствием коммерчески-доступных программ для их реализации [146, 147].

Технические параметры проведения ОФЭКТ головного мозга

Согласно методическим рекомендациям «Методики радионуклидной диагностики» исследование осуществляется в виде планарного скинтиграфического исследования как минимум в двух проекциях, фронтальной и сагиттальной, либо с использованием ОФЭКТ (ОФЭКТ/КТ) через 20 мин – 4 часа после внутривенного введения РФП. При этом отмечается высокая нестойкость готового раствора РФП [18].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества ядерной медицины, следует обеспечить максимальную неподвижность головы пациента, что должно достигаться максимальной комфортностью положения исследуемого [104]. Упомянутые рекомендации также уточняют, что стоит использовать лёгкие удерживающие устройства, а не жёсткую фиксацию [104]. В качестве параметров для ОФЭКТ рекомендуется использовать многодетекторную гамма-камеру, сбор информации проводить при обороте 360 градусов в матрицу 128 x 128 пикселей [143].

В разделе, посвящённом техническим особенностям ОФЭКТ, в работе Weih et al. указывается на возможную полезность дополнительной информации, которую возможно получить с использованием совмещённых систем анатомической визуализации, в частности КТ. Такое совмещение позволяет корректировать изображения на поглощение излучения в тканях. Кроме того, авторы отмечают необходимость итеративных методов реконструкции полученных изображений [211].

1.4. Применение ОФЭКТ головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях

Применение ОФЭКТ головного мозга для дифференциальной диагностики деменций

В систематическом обзоре Dougall при анализе данных 1082 пациентов общая чувствительность ОФЭКТ в диагностике БА составила 66%, а специфичность 79%, по сравнению с пациентами без деменции. В том же обзоре, чувствительность и специфичность ОФЭКТ в дифференциальной диагностике БА и сосудистой деменции составили 71,3% и 75,9% соответственно, а в дифференциальной диагностике БА и фронтотемпоральной дегенерации – 71,5% и 78,2% соответственно [66]. Авторы делают вывод, что несмотря на более высокую чувствительность клинических критериев в выявлении БА, перфузионная ОФЭКТ головного мозга может применяться в дифференциальной диагностике БА в силу своей более высокой специфичности, а также отмечает необходимость проведения контрольных исследований для оценки течения деменции [66]. Сходные выводы сделаны и в обзорной работе Weih et al. [211].

Исследование Trollor et al. называет гипоперфузию в теменной области основным отличием между БА и здоровыми субъектами [201]. Кроме того, у пациентов с БА снижена перфузия в префронтальной коре, задних отделах височных долей и правой задней теменной доле. Отличий в перфузии гиппокампа, затылочных долей и базальных ядер у пациентов с БА и здоровых контролей с использованием ОФЭКТ с эксаметазимом не выявлено.

В систематическом обзоре 2013 года Yeo et al. сообщается, что взвешенная общая чувствительность и специфичность перфузионной ОФЭКТ с эксаметазимом в дифференциальной диагностике БА и ЛВД составляет 79,7% и 79,9%, соответственно, БА и сосудистой деменции – 74,5% и 72,4%, БА и ДТЛ – 70,2% и 76,2%, и БА и здоровых контрольных пациентов – 76,1% и 85,4% [213]. Таким образом, заключают авторы обзора, перфузионная ОФЭКТ имеет диагностическое значение как вспомогательная методика при дифференциальной

диагностике типа заболевания, с учётом клинических данных и результатов параклинических методов [213].

В работе Schmidt et al. указывается более высокая специфичность ОФЭКТ в дифференциальной диагностике БА от других типов деменций – 90% [180].

В специальном систематическом обзоре 2015 года, посвящённом дифференциальной диагностике ЛВД и других типов деменции с использованием ОФЭКТ с расчётом рМК исследователи не нашли достаточных оснований для рекомендации этой диагностической методики в качестве рутинной и указывают на необходимость проведения проспективных когортных исследований с верификацией диагноза и стандартизации критериев включения в исследование [30]. К сходным результатам приходила ранее и другая группа авторов [156].

В систематическом обзоре Davison et al., посвящённом сравнению ПЭТ с 18F-ФДГ и ОФЭКТ с эксаметазимом в дифференциальной диагностике деменций показано, что чувствительность и специфичность достигают 85% и 87% соответственно для ОФЭКТ с эксаметазимом и 99% 93% для ПЭТ с 18F-ФДГ. Однако, авторы отмечают недостаточное количество работ, подтверждающих эффективность этих методик, и указывают на необходимость прямых проспективных сравнительных исследований [63]. Как ПЭТ с 18F-ФДГ, так и ОФЭКТ с эксаметазимом в областях гипометаболизма и гипоперфузии предшествуют структурным изменениям [24].

В работе Waragai et al. приведён пример использования программного средства обработки eZIS для дифференциальной диагностики БА и других типов деменций. По данным этого исследования оцененная рМК в специфичных для БА регионах головного мозга может оказать существенное влияние на постановку диагноза и выбор лечения вместе с клиническим осмотром и нейропсихологическим тестированием [210].

ОФЭКТ или ПЭТ сканирование у пациентов с ДТЛ обычно выявляют сниженную перфузию или метаболизм в затылочных долях головного мозга, что не наблюдается при болезни Альцгеймера. ОФЭКТ с использованием лигандов к переносчикам дофамина показывают чувствительность более 70% и

специфичность более 90% в диагностике ДТЛ [34, 195]. В исследовании Lim et al. показано, что относительная сохранность средней и задней частей поясной извилины (знак «поясного островка») с высокой специфичностью подтверждает ДТЛ [119].

Nagahama et al. с использованием перфузионной ОФЭКТ обнаружили, что разные типы сопутствующих заболеванию психотических синдромов связаны с изменениями перфузии разных участков мозга. Так, зрительные галлюцинации связаны с гипоперфузией теменных и затылочных ассоциативных центров коры, нарушение идентификации – гипоперфузией структур лимбической системы, а бред с гипоперфузией лобных долей [144].

В исследовании Palumbo et al. производится дифференциальная диагностика между различными дегенеративными заболеваниями и болезнью Паркинсона с использованием картирования полей Бродманна по данным ОФЭКТ с эксаметазимом. Авторы работы делают вывод, что специфическими регионами гипоперфузии при болезни Альцгеймера является височно-теменная область, а при фронтотемпоральной дегенерации – лобные доли, в то время как при минимальном когнитивном снижении и болезни Паркинсона достоверных паттернов гипоперфузии не выявлено. Кроме того, в исследовании отмечается, что при болезни Паркинсона не выявляются и зоны гиперперфузии [158].

Снижение когнитивных функций при болезни Паркинсона отмечено также в работе Song et al., в котором показано, снижение перфузии по данным ОФЭКТ с эксаметазимом в лобных, нижних височных долях, передней части поясной извилины, однако полученные данные требуют валидации в широких проспективных исследованиях [187].

Возможности применения ОФЭКТ в качестве метода контроля качества лечения

Возможности перфузионной ОФЭКТ в области контроля качества лечения заболеваний исследованы достаточно слабо.

Ефимова и др. показали, что перфузия головного мозга и когнитивная функция улучшаются у пациентов на фоне антигипертензивной терапии при обследовании до лечения и через 6 месяцев после его начала [68]. Исследование перфузии головного мозга на фоне гипертонической энцефалопатии, проведенное Мурашко, показало, что на фоне терапии кавинтоном перфузия головного мозга улучшается, однако результаты этого исследования ограничены объемом выборки и отсутствием контрольной группы [14].

Среди исследований контроля качества лечения болезни Альцгеймера следует отметить работы группы учёных Nobili et al., в которых повторная ОФЭКТ головного мозга производилась через некоторое время после начала лечения ингибиторами ацетилхолинэстеразы [149], в том числе донепезилом [181]. В этих работах показано, что при сохранении когнитивного статуса паттерн перфузии головного мозга значимо не изменяется, в то время как у пациентов со снижением когнитивных возможностей на фоне терапии, падает и рМК в головном мозге.

В работе Shimitzu et al. также проведено исследование пациентов на фоне терапии донепезилом с использованием повторной ОФЭКТ. На фоне лечения этим ингибитором холинэстеразы увеличивалась в лобных долях и лимбической области, причём в большей мере у пациентов, отвечающих на терапию [181].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что перфузионная ОФЭКТ-томография головного мозга является эффективной методикой для количественной оценки регионарного мозгового кровотока. Результаты диагностики пациентов с дегенеративными заболеваниями головного мозга оказывают влияние на лечение, в частности при дифференциальной диагностике болезни Альцгеймера и сосудистой деменции, а также деменции, вызванной депрессивными расстройствами, что значимо влияет на выбор лечения. С учётом роста количества фармацевтических препаратов для лечения деменций, требуется разработать надёжный механизм для оценки и прогноза эффективности такой фармацевтической терапии.

Сохраняющейся проблемой остаётся недостаточная валидированность метода в оценке качества проводимого лечения при различных типах деменции, отсутствие стандартизованных критериев нормы и отклонения от нормы.

Таким образом, оценка применимости радионуклидных методов, в частности перфузионной ОФЭКТ с эксаметазимом, в дифференциальной диагностике и контроле качества лечения различных типов деменций представляет собой своевременную и актуальную задачу, требующую решения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Краткая характеристика пациентов

Всего в исследование вошло 68 пациентов со средним возрастом 70,7 (72; 67-79), из них 31 мужчина и 37 женщин (соотношение мужчины : женщины составило 1:1,19).

Из них в экспериментальной группе наблюдалось 58 пациентов со средним возрастом 72,7 (73; 69-81), из них 26 мужчин и 25 женщин (соотношение мужчины : женщины составило 1:0,96).

В группу контроля (группа К) вошло 10 пациентов в возрасте 56,1 года (57,5; 46-61), из них 5 мужчин и 5 женщин (соотношение мужчины : женщины составило 1:1), средний балл по шкале MMSE составил 28,7 (29; 27-30).

В целях объективизации результатов исследования пациенты были распределены на следующие группы, согласно диагнозу, установленному по результатам клинического наблюдения (без учёта данных ОФЭКТ/КТ):

- Лёгкие когнитивные нарушения (группа ЛКН);
- Болезнь Альцгеймера (группа БА);
- Сосудистая деменция (группа СД);
- Лобно-височная деменция (группа ЛВД).

В группу пациентов с лёгкими когнитивными нарушениями (группа ЛКН) вошло 15 пациентов в среднем возрасте 73,3 лет (71; 67-80), из них 6 мужчин и 9 женщин (соотношение мужчины : женщины составило 1:1,33), средний балл по шкале MMSE составил 25,2 (26; 25-27).

В группу пациентов с болезнью Альцгеймера (группа БА) вошло 20 пациентов в среднем возрасте 74,0 года (75; 70-77), из них 10 мужчин и 10 женщин (соотношение мужчины : женщины составило 1:1), средний балл по шкале MMSE составил 22,3 (23; 19-24).

В группу пациентов с сосудистой деменцией (группа СД) вошло 18 пациентов в возрасте 74,2 года (72; 70-79), из них 7 мужчин и 11 женщин (соотношение мужчины : женщины составило 1:1,57), средний балл по шкале MMSE составил 25,1 (25; 24-27).

В группу пациентов с лобно-височной деменцией (группа ЛВД) вошло 5 пациентов в возрасте 72,8 года (67; 67-79), из них 3 мужчин и 2 женщины (соотношение мужчины : женщины составило 1:0,66), средний балл по шкале MMSE составил 21,4 (19; 19-24).

Распределение возраста пациентов в группах представлено на рисунке 1, а распределение по среднему баллу MMSE – на рисунке 2.

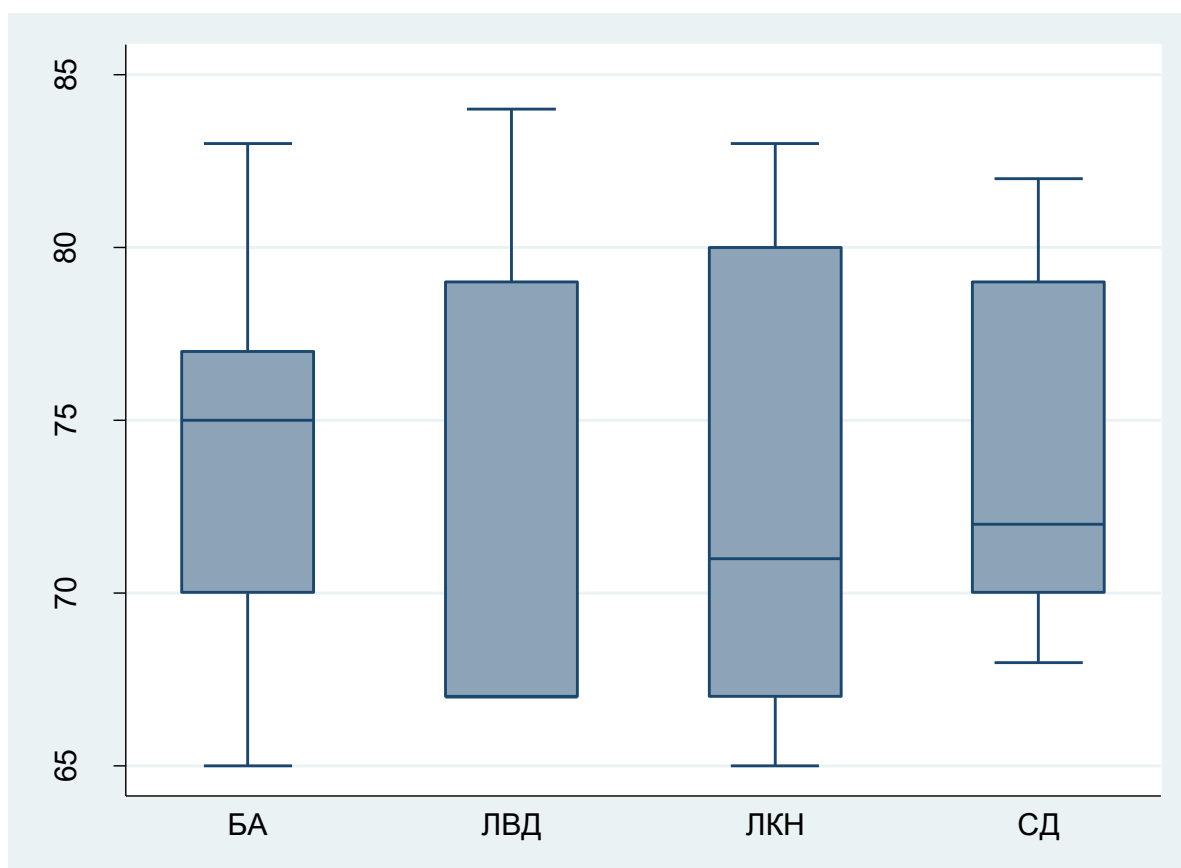


Рисунок 1. Распределение возраста в группах пациентов с различными типами деменций. Сокращения на горизонтальной оси указывают группу пациентов: БА – болезнь Альцгеймера, ЛВД – лобно-височная деменция, ЛКН – лёгкие когнитивные нарушения, СД – сосудистая деменция. Группа К (контроль) на графике не указана.

Пациенты также были разделены на группы в зависимости от назначенной терапии между первичным и повторным приёмом:

- отсутствие специализированной терапии. (Группа терапии 0);
- терапия с использованием ноотропных и нейрометаболических препаратов (Группа терапии 1);
- терапия с использованием акатинола мемантина (Группа терапии 2);
- группа с использованием ингибиторов ацетилхолинэстеразы (Группа терапии 3).

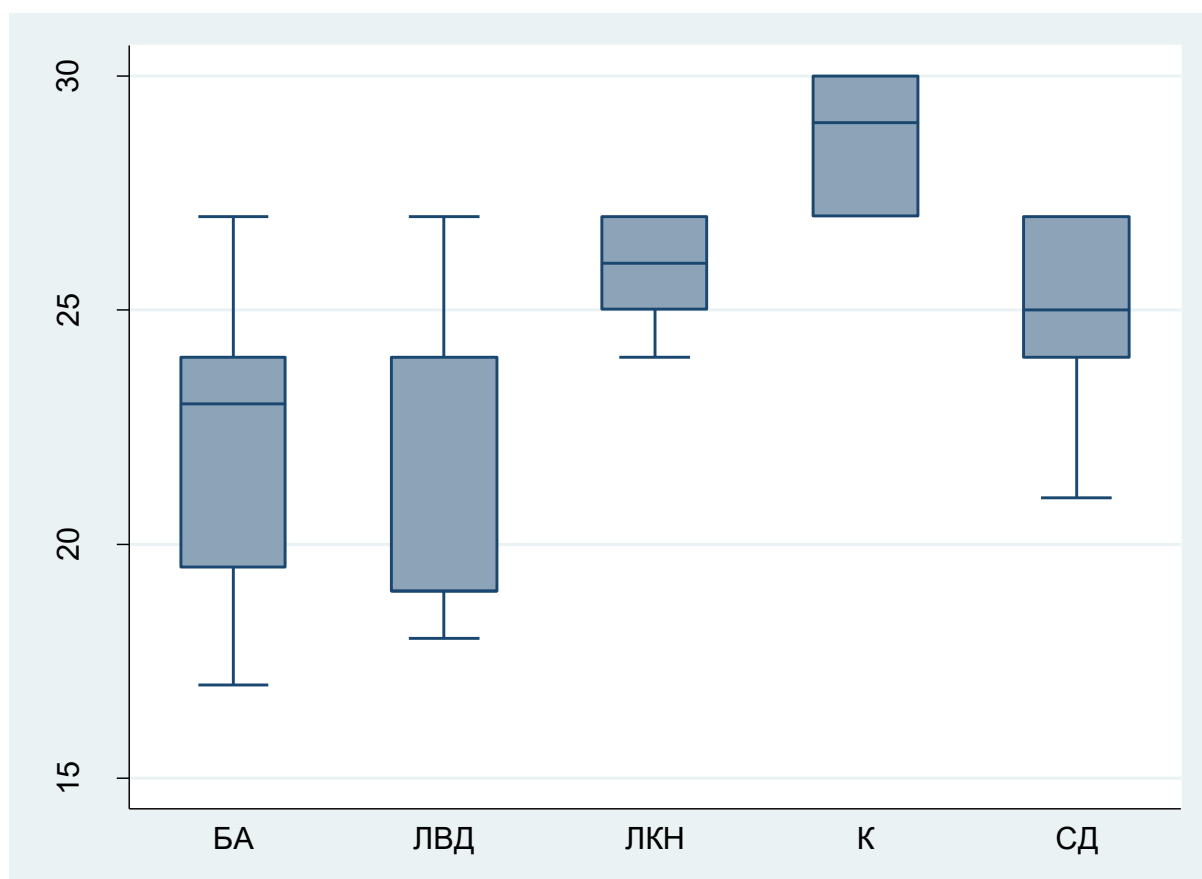


Рисунок 2. Распределение балла по шкале MMSE в группах пациентов с различными типами деменций. Сокращения на горизонтальной оси указывают группу пациентов: БА – болезнь Альцгеймера, ЛВД – лобно-височная деменция, ЛКН – лёгкие когнитивные нарушения, СД – сосудистая деменция, К – контрольная группа.

Пациенты, принимающие комбинации указанных препаратов включались в группу с большим номером, то есть пациенты принимающие акатинол параллельно с ноотропными средствами включались в группу терапии 2, а принимающие акатинол и/или ноотропные средства совместно с ингибиторами ацетилхолинэстеразы – в группу терапии 3.

В группу терапии 0 вошло 18 пациентов, в группу терапии 1 – 14 пациентов, в группу терапии 2 – 30 пациентов и в группу терапии 3 – 6 пациентов.

С целью наглядного представления распределения пациентов по группам была построена суммарная таблица (Таблица 1).

Таблица 1. Распределение пациентов по группам заболеваний и применяемым препаратам на момент повторного исследования через 3-6 месяцев после начала исследования.

Группа терапии	0 (без терапии)	1 (ноотропные средства)	2 (акатинол мемантин)	3 (ингибиторы АХЭ)	Итого
Контрольная группа	9	0	1	0	10
Группа ЛКН	1	3	10	1	15
Группа БА	1	2	14	3	20
Группа СД	7	9	1	1	18
Группа ЛВД	0	0	4	1	5
Итого:	18	14	30	6	68

2.2. Разработка методики мечения и контроля качества РФП

(экспериментальная часть)

Оборудование и материалы

Для решения задачи определения предпочтительного РФП и времени его введения от момента приготовления необходимо оценить эффективность мечения РФП разных производителей немедленно после разведения и в течение 60 минут после него.

В экспериментальной части было использовано перечисленное ниже оборудование:

- Центрифуга настольная ЭКРОС ПЭ-6910 (Экрос-Аналитика, Россия)
- Колодезный счетчик Gamma тип. NZ138/A с блоком обработки NK350A/B (Gamma, Венгрия)
- Дозкалибратор РИС-А1 (ООО «НТЦ Амплитуда», Россия)

- Шкаф вытяжной с радиационной защитой ШВР-100 (ООО «НТЦ Амплитуда», Россия)
- Генератор ^{99}Mo – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ГТ-4К (НИФХИ им. Карпова, Россия)
- ОФЭКТ/КТ Infinia Hawkeye 4 (General Electric, США)
- Система обработки изображений Xeleris 2.1 (General Electric, США)

В экспериментальной части были использованы перечисленные ниже расходные материалы:

- Набор-лиофилизат «Теоксим, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » (Диамед, Россия)
- Набор-лиофилизат «Церетек» (GE Healthcare, Великобритания)
- Этилацетат 99,8% (Sigma-Aldrich, Германия)
- Полоски хроматографической бумаги Whatman 17 (Biodex Medical Systems, USA)
- Микропипетки Колор (Ленпипет, Россия), ВЮНИТ (ООО «Биохит», Россия)

Радиофармпрепараты и процедура их приготовления

Сравниваемые РФП: «Теоксим, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » (Диамед, Россия) и «Церетек» (GE Healthcare Ltd., США). Приготовление рабочего раствора РФП для проведения исследования производилось из регулярно элюируемого генератора, не более чем через 24 часа после предыдущего промывания колонки, при этом полученный элюат использовался в течение часа для приготовления РФП.

Приготовление РФП, регламентированное инструкцией по применению, происходило следующим образом: пользуясь 5 мл шприцем, в закрытый флакон переносили 5 мл элюата, с объёмной активностью 1000-1500 МБк, отобранного из генератора $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ГТ-4К (НИФХИ им. Карпова, Россия). Перед извлечением иглы из флакона отбирали 5 мл газа из пространства над раствором, чтобы нормализовать давление во флаконе. Закрытый флакон встряхивался в течение 60 секунд до полного растворения порошка [4].

Сравнение методов контроля качества

Исследуемыми методами контроля качества РФП приняты метод экстракции растворителями и метод восходящей тонкослойной (бумажной) хроматографии [221, с. 251–259].

Жидкостная экстракция — процесс распределения растворенного вещества между двумя несмешивающимися жидкими фазами, одной из которых в большинстве случаев является вода, а второй — несмешивающийся с водой органический растворитель.

Переход экстрагируемого вещества из одного растворителя в другой происходит в результате разности концентраций и неодинаковой растворимости этого вещества в обоих растворителях. Этот процесс происходит до тех пор, пока не наступит равновесие концентраций извлекаемого вещества в одном и другом растворителях.

Метод основан на жирорастворимости готового препарата. В центрифужной пробирке смешивали 2,9 мл этилацетата (99,8%, Sigma-Aldrich, Германия), 3 мл физиологического раствора (Натрия хлорид 0,9%, буфус, ЗАО ПФК Обновление, Россия) и 0,1 мл готового препарата с активностью 30-50 МБк. Полученную смесь перемешивали в течении 1 минуты, центрифугировали 1 минуту при 300 об/минуту в центрифуге настольной ЭКРОС ПЭ-6910 (Экрос-Аналитика, Россия). После центрифугирования отбирали верхнюю фракцию, в которой содержалась липофильная фракция готового радиофармпрепарата и этилацетат. В нижней фракции содержался раствор хлорида натрия и гидрофильных примесей. Проводили радиометрию каждой из частей отдельно с использованием радиометра РИС-А1 (ООО «НПФ Амплитуда», Россия). Эффективность мечения по данным метода экстракции растворителями (ЭМЭ) определяли как соотношение счёта в масляной фазе (C_p) по отношению к суммарному счёту масляной (C_p) и водной фазы (C_ϕ) и выражалась в процентах.

$$\text{ЭМЭ} = \frac{C_p}{C_p + C_\phi} \times 100\%$$

Хроматография – универсальный и эффективный физико-химический метод разделения, обнаружения и определения соединений в их смеси. Хроматографические методы основаны на распределении вещества между двумя фазами, одна из которых, неподвижная (стационарная), а другая (подвижная) перемещается относительно первой. Нами была выбрана восходящая тонкослойная (бумажная) хроматография. Тонкослойная хроматография (ТСХ) по механизму разделения относится к распределительной хроматографии, по технике выполнения – к плоскостной.

Разделение обеспечивается движением подвижной фазы через нанесённый на подложку тонкий слой сорбента. В качестве сорбентов чаще всего применяют диоксид кремния – силикагель SiO_2 и оксид алюминия – Al_2O_3 , а также другие материалы. Продвижение органического растворителя по пластине обеспечивается капиллярными силами.

Разделение проводили в закрытых хроматографических камерах (Лабтех, Россия), так как необходимо было избегать испарения растворителя с полоски бумаги. Этилацетат (99,8%, Sigma-Aldrich, Германия) вносили в камеру заранее (за 15-20 минут до начала анализа) для насыщения атмосферы камеры парами растворителя. Исходя из качеств исследуемых веществ, в качестве сорбента использовали бумагу Whatmann 17 (тип GoldStripes, Biodex, США).

Из микропипетки (Ленпипет, Россия) в середину стартовой линии, отмеченной на хроматографической бумаге Whatmann 17 (тип Gold Stripes, Biodex, США), наносили каплю (10 мкл, 100-300 кБк) анализируемого препарата. При этом прижимали микропипетку к бумаге для достижения минимального размытия стартового пятна (чем меньше диаметр капли, тем более чёткой является хроматограмма). Диаметр пятна обычно составлял 2-3 мм.

Полоску хроматографической бумаги с нанесенной каплей анализируемого препарата немедленно опускали вертикально в хроматографическую камеру так, чтобы ее конец был погружен в растворитель не более, чем на 0,5 см. Проверили, что стартовое пятно не погружено в растворитель, а бумажная полоска не касается стенок камеры. Время хроматографирования составляло 5 минут. После

этого бумажную полосу вынимали, отмечали на ней положение фронта растворителя и тщательно высушивали.

Положение хроматографируемого компонента устанавливали по величине коэффициента R_f , равного отношению скорости его движения к скорости движения фронта растворителя, который необходим для оценки движения препарата. При постоянстве всех параметров хроматографирования значение коэффициента R_f определяется только индивидуальными свойствами каждого компонента.

На практике величину R_f рассчитывали как отношение расстояния l , пройденного веществом, к расстоянию L , пройденному растворителем:

$$R_f = \frac{l}{L}$$

Для расчета выбирали точку в центре пятна. В наших экспериментах R_f был всегда больше 0,95. Из-за R_f близкого к 1,0 применили «метод отсечки», при котором полосу разделяли пополам, считая те компоненты, что находятся ниже отсечки – примеси и свободный ^{99m}Tc , а выше – липофильная фракция препарата. Схема хроматографии приведена на рисунке 3. Проводили радиометрию каждой из половин отдельно с использованием колодезного счётчика Gamma typ. NZ138/A с блоком обработки NK350A/B (Gamma, Венгрия). Эффективность мечения по данным хроматографии (ЭМХ) определяли как соотношение счёта в верхней части полоски (C_B) по отношению к суммарному счёту верхней (C_B) и нижней частей (C_H) и выражали в процентах.

$$\text{ЭМХ} = \frac{C_B}{C_B + C_H} \times 100\%$$

Также, проводили сцинтиграфическую регистрацию разделения РФП на хроматограмме с использованием ОФЭКТ/КТ томографа Infinia 4 Hawkeye (General Electric, США), при этом изображение от полосок, расположенных на поверхности плоскопараллельного коллиматора высокого разрешения для низких энергий, регистрировали в матрицу 64x64 пикселей с увеличением в 3 раза, в

течение 5 минут. Сбор информации производили в энергетическом окне 135-145 кэВ.

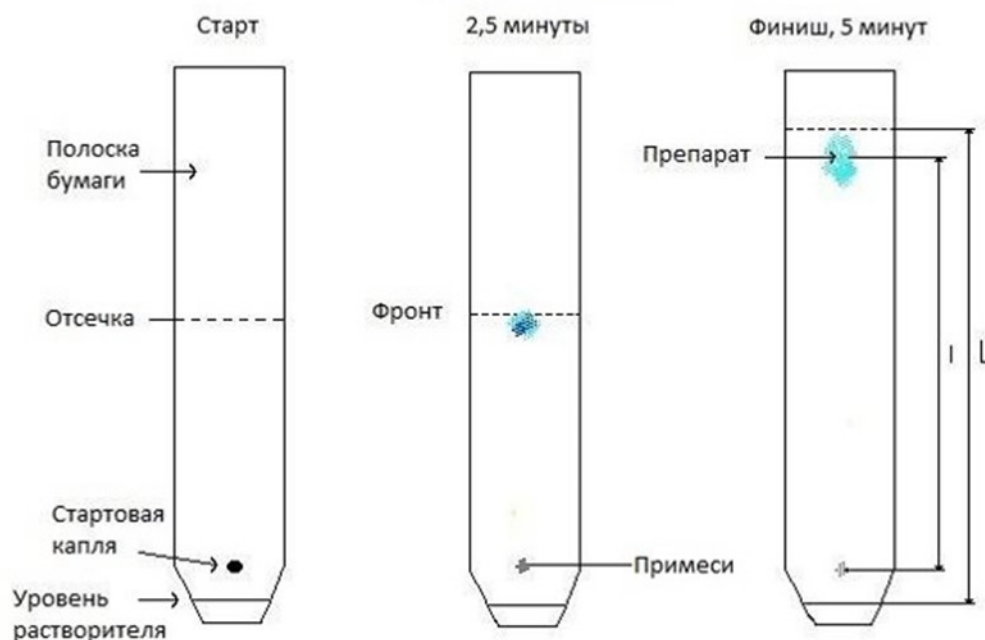


Рисунок 3. Схематическое представление процедуры восходящей бумажной хроматографии. На старте (крайнее левое изображение), выше уровня растворителя, размещается капля готового РФП. В процессе «разгонки» липофильная фракция РФП распространяется с фронтом растворителя, а нерастворимые примеси остаются на линии старта. На крайнем правом изображении представлено измерение коэффициента Rf.

Обработку полученных результатов производили с использованием стандартных программ рабочей станции Xeleris 2.1 (GE, Израиль) с расчётом эффективности мечения. Эффективность мечения по данным сцинтиграфии (ЭМ) определяли как соотношение счёта в зоне интереса, соответствующей верхней части полоски (C_B) по отношению к суммарному счёту в зонах интереса, соответствующих верхней (C_B) и нижней частям (C_H), и выражали в процентах.

$$\text{ЭМС} = \frac{C_B}{C_B + C_H} \times 100\%$$

Для 20 серий измерений использовано 20 флаконов РФП «Теоксим» и 20 флаконов РФП «Церетек». Для одного флакона каждым из методов трёхкратно производили определение эффективности мечения РФП. Полученные результаты

заносяли в рабочую таблицу, структурированную по препарату и методу измерения, и сравнивали между собой с целью определения корреляционной зависимости между результатами и максимальной средней эффективности меченя РФП.

Стабильность РФП *in vitro*

С целью определения стабильности РФП *in vitro* в течение 60 минут после приготовления каждым из перечисленных выше методов, трёхкратно, проводили оценку эффективности меченя каждого из флаконов с РФП через 5, 10, 15, 30, 45 и 60 минут после разведения. На основании полученных данных строили графические зависимости эффективности меченя от времени хранения препарата.

Визуальная оценка качества томограмм

При проведении перфузионной ОФЭКТ с каждой из используемых серий препаратов визуально оценивалось качество полученных изображений. Оценку выполненных томосцинтиграмм осуществляли независимо два врача-радиолога, основываясь на соотношении накопления РФП в головном мозге, слюнных железах и мягких тканях области головы и шеи вне мозга. На основании собственной оценки исследования каждый из врачей выставлял независимо балл по 10-балльной шкале, в которой 0 соответствовал неинтерпретируемому исследованию в связи с отсутствием захвата РФП в головном мозге, а 10 – максимальному качеству исследования, позволяющему чётко визуализировать все необходимые структуры.

Для сравнения с результатами лабораторных методов контроля качества, было рассчитано среднее арифметическое оценки радиологов, и проведён корреляционный анализ по методу Спирмена с результатами хроматографического анализа и эффективностью меченя по данным метода экстракции растворителем.

2.3. Оценка возможностей применения комплексного метода перфузионной ОФЭКТ головного мозга в дифференциальной диагностике деменций (клиническая часть)

Критерии включения и невключения в исследование

Дизайн проведённого исследования являлся проспективным. В исследование были включены пациенты, которым по направлению лечащего врача была назначена перфузионная ОФЭКТ головного мозга. Критериями включения в исследование были следующие параметры:

- Возраст не менее 18 и не более 90 лет;
- Балл по шкале MMSE 27 или менее;
- Наличие информированного добровольного согласия пациента или его представителя;
- Проведённая перфузионная ОФЭКТ головного мозга.

В исследование не включались пациенты, страдающие хроническим алкоголизмом, находящиеся в состоянии клинической депрессии (согласно заключению невролога или психиатра), находящиеся на постоянной терапии седативными препаратами или наркотическими анальгетиками. Пациенты, страдающие деменцией с тельцами Леви, также не были включены в исследование.

Кроме того, была сформирована контрольная группа пациентов, направленных на перфузионную ОФЭКТ головного мозга только для исключения возможных когнитивных нарушений вследствие отягощённого семейного анамнеза (группа К).

Методика исследования

Первичный приём врача-невролога

В ходе консультативного приёма врача-невролога у пациента выявлялось наличие когнитивного снижения, оценка выраженности этого снижения по шкале MMSE, установление предварительного диагноза и назначение лечения, в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями. При соответствии

пациента критериям включения, отсутствии противопоказаний и наличии согласия пациента или его законного представителя, пациент направлялся на процедуру перфузионной ОФЭКТ/КТ.

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)

В качестве оптимального скринингового метода для оценки когнитивного статуса пациента в настоящем исследовании была использована шкала MMSE (Mini-Mental State Examination), валидированная для применения в практике первичной медицинской помощи [58].

Шкала представляет собой опросник из 30 пунктов, вопросы которого оценивают ориентированность пациента во времени и пространстве, способность к запоминанию и воспроизведению запомненных данных, изменения речи, способность к арифметическому счёту и выполнению сложных команд.

В общем случае для интерпретации результатов опроса используются категории «сохранная когнитивная функция» при балле выше 24, «лёгкое когнитивное снижение» при балле 18-23, «умеренное когнитивное снижение» - при балле 9-18 и «тяжёлое когнитивное снижение» при балле меньшем или равном 9. Однако, с учётом высокого уровня образованности пациентов, включенных в исследование, были использованы скорректированные границы лёгкого когнитивного снижения, рекомендованные по результатам специального исследования [152]. На основании этого исследования верхняя граница категории «лёгкое когнитивное снижение» была установлена на уровне 26 баллов.

Опрос пациентов производился в день проведения исследования, в тихом помещении, без посторонних людей (или в присутствии сопровождающих), в спокойной обстановке и комфортных для пациента условиях.

Приготовление РФП и контроль качества

Приготовление рабочего раствора РФП для проведения исследования производилось из регулярно элюируемого генератора, не более чем через 24 часа после предыдущего промывания колонки, при этом полученный элюат использовался в течение часа для приготовления РФП. Приготовление РФП, регламентированное инструкцией по применению, происходило следующим

образом: пользуясь 5 мл шприцем, в закрытый флакон переносили 5 мл элюата, с объёмной активностью 1000-1500 МБк, отобранного из генератора ^{99m}Tc ГТ-4К (НИФХИ им. Карпова, Россия). Перед извлечением иглы из флакона отбирали 5 мл газа из пространства над раствором, чтобы нормализовать давление во флаконе. Закрытый флакон встряхивался в течение 60 с до полного растворения порошка.

Контроль качества РФП производился перед каждым введением, методом восходящей тонкослойной (бумажной) хроматографии, описанным выше. Для введения пациенту допускались только РФП с эффективностью мечения не менее 70%. Перерыв между завершением процедуры контроля качества и началом введения РФП составлял не более 10 минут.

За 15 минут до начала введения пациент располагался в кресле для инъекций, в процедурном кабинете с приглушённым светом. Инъекция РФП производилась внутривенно, болюсно, с закрытыми глазами пациента (по возможности). Вводимая активность РФП составляла 600-750 МБк, в зависимости от веса пациента (9,4 МБк на 1 килограмм веса), лучевая нагрузка – 5,64-7,05 мЗв (0,0094 мЗв/МБк).

Укладка пациента и регистрация ОФЭКТ/КТ

Регистрация ОФЭКТ томограмм происходила по представленному ниже протоколу. Голова пациента располагалась на подголовнике и надёжно фиксировалась при помощи рентгенопрозрачных эластичных ремней. Регистрация изображения происходила через 15-30 минут после введения РФП с использованием совмещённого ОФЭКТ/КТ томографа Infinia 4 Hawkeye (General Electric, США) с установленными плоскопанельными коллиматорами высокого разрешения для низких энергий. Регистрация проекционных изображений производилась в матрицу 128x128 пикселей, в 120 проекциях (по 60 на каждый детектор), с оборотом детекторов 360 градусов (дуга каждого из детекторов составила 180 градусов). Вращение детекторов производилось по минимально возможной эллиптической орбите, время сбора каждой проекции составляло 30

секунд, сбор производился в окне 135-145 кэВ и 125-135 кэВ (с целью последующей коррекции рассеяния).

По завершении сбора эмиссионных изображений, не изменяя положения головы пациента, производилась регистрация низкодозовых трансмиссионных томографических изображений (КТ). При этом ток трубки составлял 2,5 мА, напряжение 120 кВ, а сбор данных производился в спиральном режиме с питчем 1,9.

Полученные изображения реконструировались на рабочей станции Xeleris 2.1 (General Electric, США, Израиль) с использованием итеративного алгоритма OSEM/MLEM и пилообразного фильтра Butterworth (с пороговой частотой 0,4) и корректировались с учётом возможных движений головы пациента. Кроме того, производилась автоматическая коррекция рассеяния. Для каждого пациента изображения реконструировались трижды: без коррекции ослабления, с неоднородной коррекцией аттенуации на основании карты плотностей ткани, полученной при трансмиссионном сканировании (СТ-АС) и с использованием однородной эллиптической коррекции поглощения по методу Chang.

Постобработка и расчёт регионарного мозгового кровотока

После завершения реконструкции на срезах выбирались зоны интереса, соответствующие области мозжечка, височных (на уровне области гипофиксации, соответствующей межножковой цистерне и цистерне перекреста), теменных (на уровне тел боковых желудочков), лобных и затылочных долей головного мозга (на уровне третьего желудочка и передних рогов боковых желудочков), а также базальных ядер (на уровне третьего желудочка и передних рогов боковых желудочков). Расположение областей интереса и сопоставление их с анатомическими регионами представлено на рисунке 4.

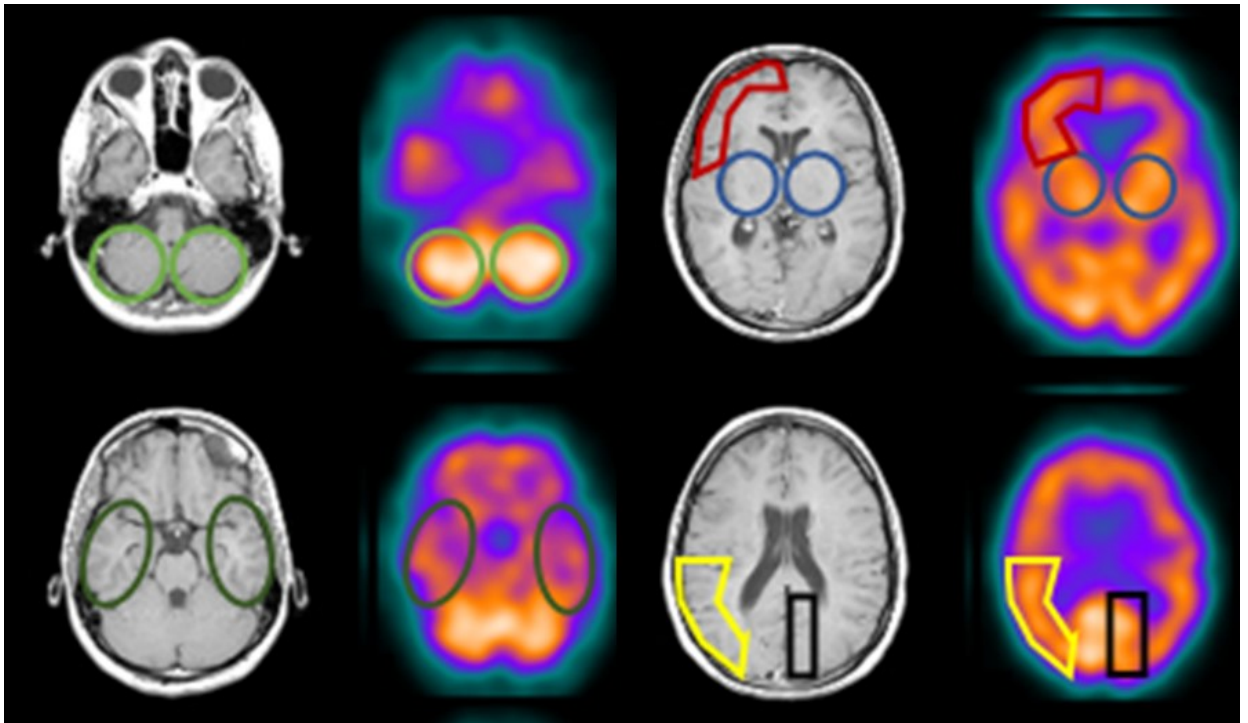


Рисунок 4. Расположение областей интереса для оценки рМК при нейродегенеративных заболеваниях. В левом столбце - МР-томограммы головного мозга в аксиальной плоскости, в правом столбце - соответствующие им по уровню перфузионные ОФЭКТ-томограммы. Салатовым цветом указана область интереса, соответствующая мозжечку, тёмно-зелёным – височным долям, красным – лобным долям, жёлтым – теменным долям, чёрным – затылочным долям, синим – базальным ядрам.

После завершения обработки изображений для каждой из реконструкций производился подсчёт импульсов в зонах интереса, соответствующих мозжечку, лобным, височным, теменным и затылочным долям головного мозга в срезах одного уровня с использованием идентичных и нормированных по площади областей интереса. На основании зарегистрированного числа импульсов для каждой зоны интереса рассчитывалось значение рМК (F_i) с использованием уравнения Лассена, причём коэффициент линеаризации α устанавливался на уровне 1,5, а референсный кровоток в мозжечке – 60 мл/100 г в минуту.

$$F_i = \frac{F_r \times \alpha \times (C_i/C_r)}{[1 + \alpha - (C_i/C_r)]}$$

В этой формуле F_i и F_r обозначают рМК в i -ом (исследуемом) регионе и в референсной области, соответственно, C_i и C_r обозначают счёт в i -ом регионе и в референсной области, а α является корректирующим фактором для линейаризации.

Таким образом, очевидно, что рМК в i -ом регионе рассчитывается по формуле:

$$F_i = \frac{60 \times 1,5 \times (C_i/C_r)}{[2,5 - (C_i/C_r)]}$$

В ходе анализа опубликованных исследований было выявлено, что специфичным регионом снижения кровотока при болезни Альцгеймера являются теменные доли с двух сторон. Сохранный кровоток при этом, помимо референсного региона (мозжечок) определяется в области базальных ядер. Из этой информации был сделан вывод, что для дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера как от здоровых субъектов, так и от других типов деменций, может быть использовано абсолютное усреднённое снижение кровотока в теменных долях по отношению к базальным ядрам. Таким образом, было введено значение параметра, обозначенного как теменно-базальный индекс (ТБИ), и определяемого как разность усреднённого рМК между областями интереса, соответствующим базальным ядрам и теменным долям, в соответствии с формулой:

$$\text{ТБИ} = \frac{F_{lbg} + F_{rbg}}{2} - \frac{F_{lpt} + F_{rpt}}{2}$$

В этом уравнении F_{lbg} и F_{rbg} обозначают рассчитанный рМК в области базальных ядер слева и справа, соответственно, а F_{lpt} и F_{rpt} – рМК в левой и правой теменных долях, соответственно. Теменно-базальный индекс, как и рМК имеет размерность мл/100 г ткани в минуту.

Рассчитанный рМК и усреднённый ТБИ был использован для проведения ROC-анализа с целью установления оптимальной граничной величины, позволяющей идентифицировать снижение перфузии, характерное для болезни Альцгеймера. С этой целью были определены заключительные диагнозы,

установленные при повторном посещении врача-невролога через 6-8 месяцев и использованные как «золотой стандарт», а ТБИ оценивался как диагностический критерий. ROC-анализ производился в программной среде Stata 13 MP (StataCorp., США) при помощи программы непараметрического ROC-анализа с расчётом чувствительности и специфичности и площади под ROC-кривой. Аналогичные расчёты рМК и ТБИ были произведены для контрольной группы пациентов.

Интерпретация результатов исследования – дифференциальная диагностика деменций

В целях стандартизации, на основании проведённого обзора литературы, были выбраны следующие группы диагнозов и критерии их постановки:

- Лёгкие когнитивные нарушения – равномерное, достаточное накопление РФП в головном мозге, при снижении балла MMSE менее 27;
- Болезнь Альцгеймера – паттерн симметричного теменно-височного или лобно-теменно-височного снижения перфузии при сохранности ткани головного мозга по данным совмещённой КТ;
- Лобно-височная деменция – паттерн, характеризующийся несимметричным или симметричным снижением перфузии лобных или лобных и височных долей, с сопутствующим снижением балла по шкале MMSE менее 27;
- Сосудистая деменция – паттерн в виде очагового снижения перфузии, в том числе обусловленный кистозно-глиозными изменениями ткани мозга, либо умеренное снижение кровотока в бассейне одной из артерий головного мозга, либо диффузное снижение накопления РФП в головном мозге, с сопутствующим снижением балла по шкале MMSE менее 27.

Установленные диагнозы сравнивались с результатами проведённого клинического исследования и нейропсихологического тестирования с целью определения чувствительности, специфичности, общей точности, положительной

и отрицательной прогностической ценности для каждого вида заболевания в отдельности.

Повторная консультация врача-невролога

Для каждого пациента, включенного в исследование, через 4-6 месяцев после проведения перфузионной ОФЭКТ проводился приём невролога с повторным определением балла по шкале MMSE и повторным установлением клинического диагноза. После установления заключительного клинического диагноза, врач-невролог направлял пациента на повторную перфузионную ОФЭКТ головного мозга с целью оценки динамики изменений рМК на фоне лечения.

Повторная перфузионная ОФЭКТ/КТ головного мозга – контроль качества лечения

В качестве прототипа дизайна исследования перфузионной ОФЭКТ головного мозга для оценки эффективности терапии деменций были использованы работы Nobili et al. [Nobili и др., 2002b; Nobili и др., 2002c].

Повторная перфузионная ОФЭКТ/КТ головного мозга пациентов производилась в той же последовательности и в том же режиме, что и первичная. В ходе реконструкции использовались фильтры, идентичные первичному исследованию. Расчёт рМК и ТБИ производился в зонах, максимально приближенных к тем, что использовались при стартовом исследовании.

Для контроля качества лечения использовались такие параметры, как разность рМК и разность ТБИ при первичном и повторном исследованиях, а также визуальный анализ полученных ОФЭКТ/КТ томограмм.

Определение заключительного диагноза

После получения результатов повторного исследования, врачом-неврологом устанавливался заключительный диагноз:

- Лёгкие когнитивные нарушения (группа ЛКН);
- Болезнь Альцгеймера (группа БА);
- Сосудистая деменция (группа СД);

- Лобно-височная деменция (группа ЛВД).

Повторное исследование, в среднем, проводилось через 4,14 месяца (4; 3-5). При этом сохранялась методология проведения перфузионного исследования ОФЭКТ, протоколы реконструкции и расчёта регионарного мозгового кровотока. С целью оценки эффективности лечения рассчитывалась разность среднего рМК между первичным и повторным исследованием в целевых регионах. В качестве целевых регионов были выбраны:

- при болезни Альцгеймера – височные и теменные доли;
- при сосудистой деменции – вовлечённые участки головного мозга;
- при лобно-височной деменции – лобные и височные доли с поражённой стороны;
- при лёгком когнитивном снижении и у пациентов группы контроля – теменные и височные доли.

Полученные разности были сопоставлены между собой для различных типов лечения и оценена их корреляция с показателями MMSE как в общем, так и для отдельных групп терапии.

Схема проведённого исследования представлена на рисунке 5.

Оптимизация используемой диагностической методики

Влияние параметра «коэффициент линеаризации α » на результаты расчёта рМК с использованием уравнения Лассена

С целью выявления влияния значения параметра линеаризации α на результирующую скорость регионарного мозгового кровотока был произведён расчёт рМК (F_i) по формуле Лассена в характерных регионах, как было указано выше:

$$F_i = \frac{F_r \times \alpha \times (C_i/C_r)}{[1 + \alpha - (C_i/C_r)]}$$

В этой формуле F_i и F_r обозначают рМК в i -ом регионе и в референсной области, соответственно, C_i и C_r обозначают счёт в i -ом регионе и в референсной области, а α является корректирующим фактором для линеаризации.

Для каждого возможного значения соотношения C_i/C_r от 0 до 1 с шагом 0,01, с использованием коэффициента α 0,5; 0,8; 1; 1,5; 2 или 3 и референсного рМК 60 мл/ 100 г в минуту были рассчитаны результирующие значения рМК.

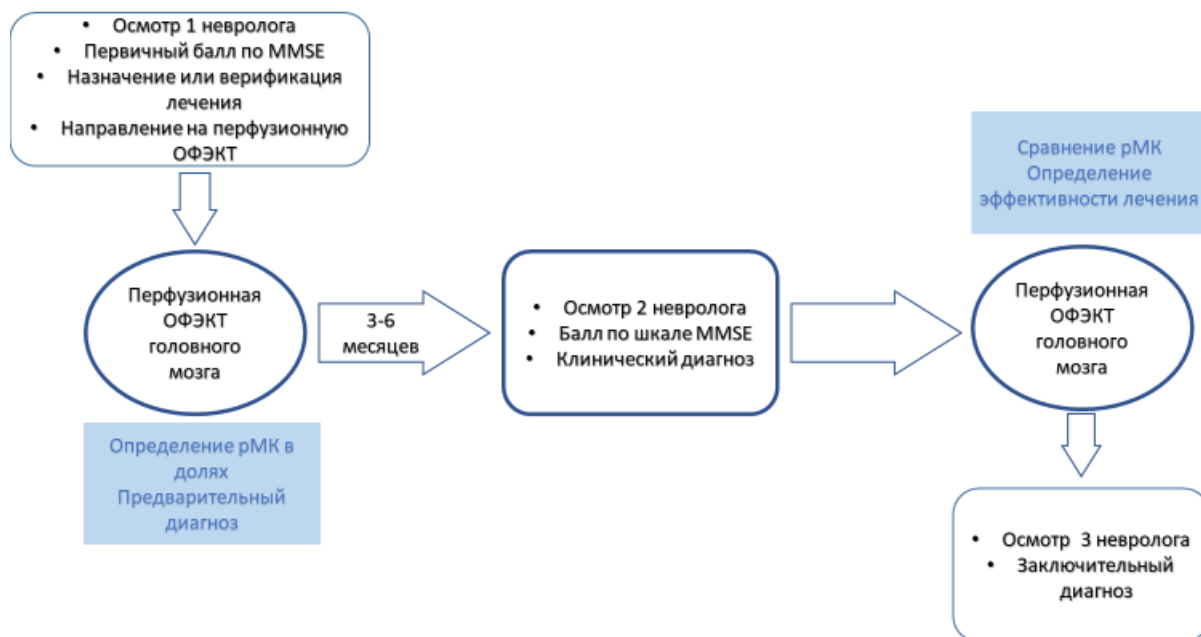


Рисунок 5. Схема проведения исследования с целью дифференциальной диагностики деменций и контроля качества их лечения на основе динамики изменения рМК.

Полученные данные заносились в единую рабочую таблицу с указанием рассчитанного мозгового кровотока, используемых значений соотношения C_i/C_r и коэффициента α , после чего производилось попарное сравнение рМК для каждого из значений коэффициента α с использованием медианного теста, предполагающего в качестве нулевой гипотезы равенство медиан выборок.

Влияние параметра «коэффициент линеаризации α » на результаты перфузионной ОФЭКТ головного мозга

С целью оценки влияния выбранного параметра α на окончательное заключение по результатам исследования был проведён анализ ОФЭКТ-

томограмм, полученных по стандартной методике, с использованием коррекции поглощения на основе данных трансмиссионного низкодозного сканирования, у 10 пациентов контрольной группы и 10 сопоставимых по возрасту пациентов группы БА.

В каждой из областей интереса определялся суммарный счёт, после чего производился расчёт соотношения C_i/C_r и рМК (F_i), согласно формуле Лассена.

$$F_i = \frac{F_r \times \alpha \times (C_i/C_r)}{[1 + \alpha - (C_i/C_r)]}$$

В качестве референсного региона был выбран мозжечок, F_r в котором составлял 60 мл/100 г в минуту. Расчёты были проведены с использованием коэффициента α 0,5; 0,8; 1; 1,5; 2 или 3 и занесены в единую рабочую таблицу.

Полученные значения рМК сопоставлялись между собой внутри каждой группы пациентов для определения различий по уровню рМК в разных отделах головного мозга, и для каждой из зон интереса при различных значениях коэффициента линеаризации α .

Подбор параметров коррекции ослабления

Коррекция ослабления по методу Chang предполагает, что исследуемый объект однороден на всём протяжении и имеет эллипсоидную форму [52].

Коррекция ослабления на основании данных низкодозового КТ-сканирования позволяет построить карту распределения рентгеновских плотностей ткани, что делает возможным скорректировать количество аттенуированных гамма-квантов в тканях, пропорционально их поглощающей способности [94].

Для уточнения влияния коррекции ослабления, полученной по методу Chang и на основании данных низкодозного трансмиссионного сканирования с составлением карты плотностей ткани, было предпринято дополнительное исследование – расчёт рМК с использованием различных вариантов реконструкции изображений.

Регистрация ОФЭКТ томограмм происходила по представленному выше протоколу. Полученные изображения реконструировались с использованием итеративного алгоритма OSEM/MLEM и пилообразного фильтра Butterworth (с пороговой частотой 0,4) и корректировались с учётом возможных движений головы пациента. Кроме того, производилась автоматическая коррекция рассеяния. Выравнивание границ реконструкции изображения производилось по орбито-меатальной линии.

Для определения влияния применяемой методики коррекции ослабления на рМК производилось три варианта реконструкции изображения: без коррекции ослабления, с однородной коррекцией методом Chang и с применением неоднородной коррекции на основании карты плотностей, полученной из результатов трансмиссионного КТ сканирования.

После завершения обработки изображений для каждой из реконструкций производился подсчёт импульсов в зонах интереса, соответствующих мозжечку, лобным, височным, теменным и затылочным долям головного мозга в идентичных срезах с использованием идентичных и нормированных по площади областей интереса, как было представлено выше.

С использованием описанной методики были рассчитаны рМК в указанных зонах для пациентов группы контроля (n=10) и для 10 пациентов из группы пациентов с болезнью Альцгеймера, сопоставимых по возрасту. Для каждой из зон интереса регистрировалось количество импульсов при применении различных методов коррекции ослабления, а также рассчитывалась рМК, после чего производилось попарное сравнение этих параметров с использованием теста Вилкоксона для парных сравнений в каждой из зон интереса.

2.4. Статистические методы обработки результатов

Статистическая обработка результатов исследования производилась с применением различных пакетов программ для работы с данными с учётом рекомендаций по работе с биомедицинскими данными [15, 76].

Для первичного набора данных, их регистрации и произведения математических операций, а также для расчёта показателей диагностической эффективности методики (чувствительность, специфичность, общая точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность) использовалась программа Microsoft Excel 2016 MSO (Microsoft Corp., США). Кроме того, в этой программе подготовлена часть кривых и графиков для наглядного представления полученных результатов.

Для статистической обработки данных использовалась специализированная статистическая программа Stata 13 MP (Stata Corp., США). В этой программе осуществлялось получение описательной статистики для всех исследуемых переменных, включая среднее арифметическое, медиану, стандартное отклонение, межквартильный (25%-75%) размах и разброс. Анализ таблиц 2x2 для оценки бинарных переменных производился по методу χ^2 и с использованием точного критерия Фишера (в случае, если значение ячейки составляло менее пяти). Кроме того, с использованием этой программы производилось определение характера распределения переменной (параметрическое или непараметрическое) с использованием теста Шапиро-Уилка, сравнение полученных значений для независимых и зависимых выборок с использованием U-теста Манна-Уитни (и непараметрического медианного теста) и теста Вилкоксона (в случае непараметрического распределения). С использованием Stata 13 MP также были построены описательные диаграммы распределения признаков (тип диаграмм «ящик с усами») и проведён ROC-анализ диагностической эффективности методик с построением ROC-кривых. В программе Stata 13 MP производилась также оценка корреляционных взаимоотношений между переменными с использованием теста Спирмана.

Уровень значимости α в настоящей работе установлен на уровне 0,05. Для каждого результата указан рассчитанный достигаемый уровень значимости (р-величина, p-value), а также метод, с применением которого он был рассчитан, и вывод о статистической значимости выявленных различий. При оценке корреляции дополнительно указывается корреляционный коэффициент r^2 .

Количественные данные представлены в виде $M (m; q_{25}-q_{75})$, где M – среднее арифметическое, m – медиана распределения, q_{25} – значение 25% квартиля, q_{75} – значение 75% квартиля.

После проведения измерений значения усреднялись и переносились в таблицу, созданную в среде Microsoft Excel 2016 MSO с целью расчёта средних значений и их стандартных отклонений в выборке для каждой из временных точек и построения графика. Результаты для каждой из временных точек попарно сравнивались между собой с целью определения наличия различий.

ГЛАВА 3. ПЕРФУЗИОННАЯ ОФЭКТ/КТ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)

3.1. Оптимизация методики мечения и контроля качества РФП

В ходе экспериментальной части работы выявлено, что при применении метода экстракции растворителем эффективность мечения РФП «Церетек» составила 74,6% (73,3; 67,5-80,1), а РФП «Теоксим» - 66,4% (63,0; 58,6-76,2). При этом обнаружено, что распределение значений эффективности мечения внутри выборок отлично от нормального.

При сравнении полученных результатов между собой установлено, что эффективность мечения РФП «Церетек» статистически значимо превосходит эффективность мечения РФП «Теоксим» ($p=0.0001$, U-тест Манна-Уитни, $p=0,01$, непараметрический медианный тест). Распределения ЭМ и их отличия наглядно представлены на рисунке 6.

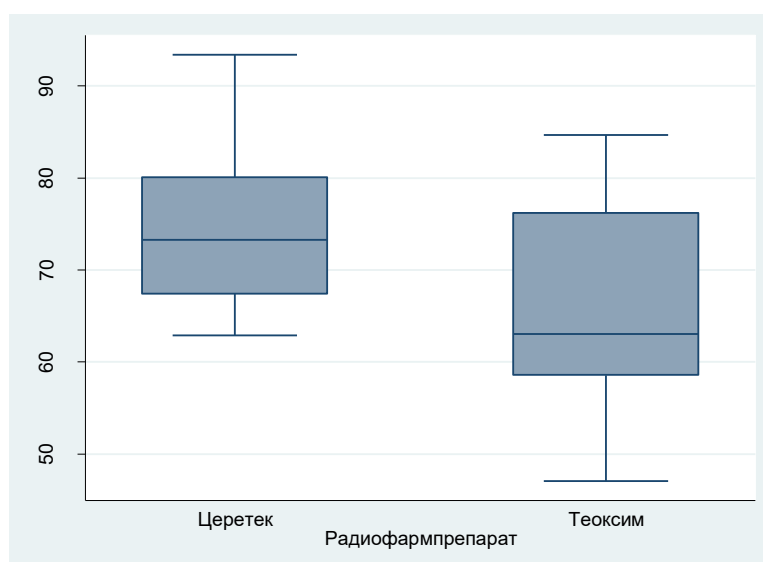


Рисунок 6. Эффективность мечения РФП, определённая методом экстракции растворителем. Центральной линией указана медиана распределения, верхняя и нижняя граница прямоугольника соответствуют 75% и 25% квартилям распределения, «усы» указывают разбросы.

В ходе дальнейших исследований выявлено, что при применении метода хроматографии с количественной оценкой по данным радиометрии с колодезным счётчиком эффективность мечения РФП «Церетек» составила 84,8% (83,9; 79,5-89,0), а РФП «Теоксим» - 75,1% (73,7; 68,2-84,5), а при применении метода хроматографии с количественной оценкой по данным сцинтиграфии – эффективность мечения РФП «Церетек» составила 81,4% (81,3; 75,1-88,1), а РФП «Теоксим» - 69,4% (66,3; 59,9-83,4). При этом показано, что распределение значений эффективности мечения внутри выборок отлично от нормального. На рисунке 7 представлена пример типичной сцинтиграммы хроматографической полоски, используемой для проведения процедуры контроля качества РФП.

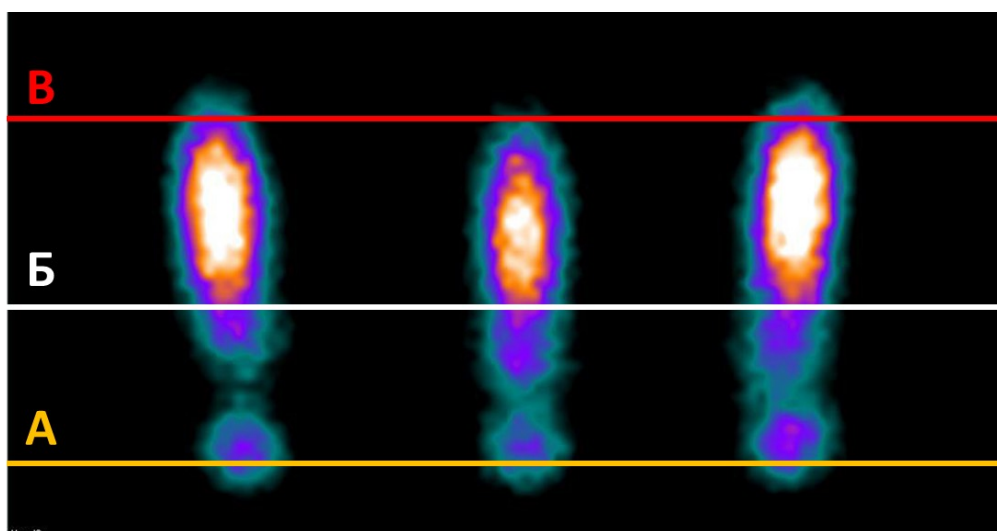


Рисунок 7. Сцинтиграмма хроматографической полоски с тремя треками, выполненной с целью контроля качества РФП на основе ^{99m}Tc -эксаметазим. Линия А (жёлтая) - линия старта, линия Б (белая) - линия отсечки, линия В (красная) - линия фронта растворителя. В качестве эффективности мечения РФП использовалось соотношение количества импульсов между зоной, расположенной над линией Б и суммарным числом импульсов.

При сравнении полученных результатов между собой выявлено, что эффективность мечения РФП «Церетек» статистически значимо превосходит эффективность мечения РФП «Теоксим» при использовании метода хроматографии с количественной оценкой по данным радиометрии с колодезным счётчиком ($p=0.0001$, U-тест Манна-Уитни, $p=0,001$, непараметрический медианный тест). Кроме того, эффективность мечения РФП «Церетек» статистически значимо превосходит эффективность мечения РФП «Теоксим» при

использовании метода хроматографии с количественной оценкой по данным сцинтиграфии ($p=0.0001$, U-тест Манна-Уитни, $p=0,03$, непараметрический медианный тест). Распределения ЭМ и их отличия наглядно представлены на рисунке 8.

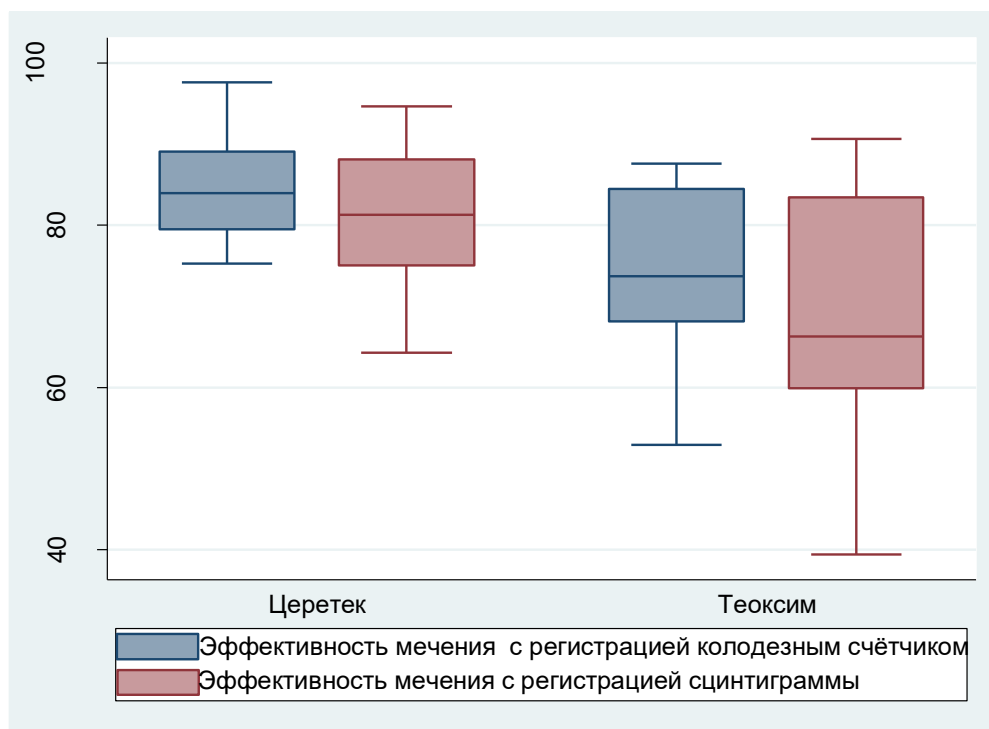


Рисунок 8. Эффективность мечения РФП, определённая методом хроматографии с количественной оценкой результатов при помощи колодезного счётчика (отмечен синим) и гамма-сцинтиграмм (отмечен красным). Центральной линией указана медиана распределения, верхняя и нижняя граница прямоугольника соответствуют 75% и 25% квартилям распределения, «усы» указывают разбросы.

Результаты различных методов контроля качества для каждого из препаратов значимо коррелировали между собой с высокими значениями корреляционного коэффициента и сильной степенью связи. Результаты для наглядного представления сведены в таблицу (таблица 2) с указанием корреляционного коэффициента, при этом астериском обозначены значимые корреляции ($p<0,05$, тест Спирмена).

Из таблицы видно, что все методы контроля качества связаны между собой связями высокой и средней силы, что объясняется схожими физико-химическими механизмами, лежащими в их основе.

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа результатов оценки эффективности мечения РФП различными методами. Для каждой пары методов указан коэффициент корреляционной связи по Спирмену. Астериском обозначены значимые корреляции ($p < 0,05$).

ТЕОКСИМ		
	Экстракция растворителем	Хроматография + колодезный счётчик
Хроматография + колодезный счётчик	0,89*	
Хроматография + сцинтиграфия	0,94*	0,91*
ЦЕРЕТЕК		
	Экстракция растворителем	Хроматография + колодезный счётчик
Хроматография + колодезный счётчик	0,78*	
Хроматография + сцинтиграфия	0,97*	0,84*

При определении стабильности РФП *in vitro* было выявлено, что оба РФП деградируют со временем, со схожими скоростями распада. При этом, к 30-й минуте после приготовления эффективность мечения РФП «Церетек», определённая методом экстракции растворителем, составила 48,7% (48,0; 42,1-55,4), а РФП «Теоксим» - 37,6% (35,6; 29,2-48,1).

В каждой из точек распределение значений эффективности мечения отлично от нормального. При этом, при попарных сравнениях смежных точек, статистически значимая разница присутствует во всех случаях, за исключением точек 0-й и 5-й минуты. В последнем случае, статистически значимой разницы не выявлено ($p > 0,05$, U-тест Манна-Уитни). В остальных случаях различия между выборками, представленными двумя смежными точками, обладают статистически-значимой разницей при оценке методом Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Для наглядности представления средние эффективности мечения, определённые методом экстракции растворителем, приведены на графике распада, представленном на рисунке 9.

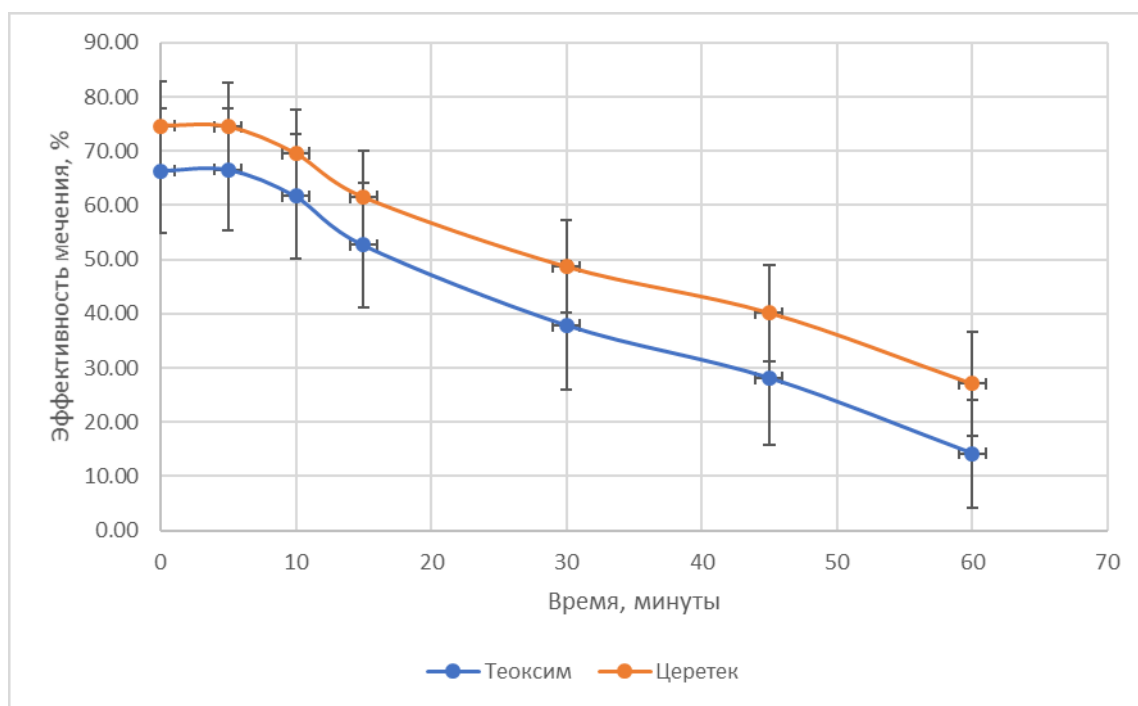


Рисунок 9. График снижения эффективности мечения РФП invitro течение 60 минут после приготовления рабочего раствора. Эффективность мечения определена методом экстракции растворителем.

К 30-й минуте после приготовления эффективность мечения РФП «Церетек», определённая методом хроматографии с количественной оценкой с использованием колодезного счётчика, составила 58,6% (58,6; 52,8-62,5), а РФП «Теоксим» - 44,3% (43,1; 37,7-53,1).

В каждой из точек распределение значений эффективности мечения отлично от нормального. При этом, при попарных сравнениях смежных точек, статистически значимая разница присутствует во всех случаях, за исключением точек 0-й и 5-й минуты. В последнем случае, статистически значимой разницы не выявлено ($p > 0,05$, U-тест Манна-Уитни). В остальных случаях различия между выборками, представленными двумя смежными точками, обладают статистически-значимой разницей при оценке методом Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Для наглядности представления средние эффективности мечения, определённые методом хроматографии с количественной оценкой с использованием колодезного счётчика, приведены на графике распада, представленном на рисунке 10.

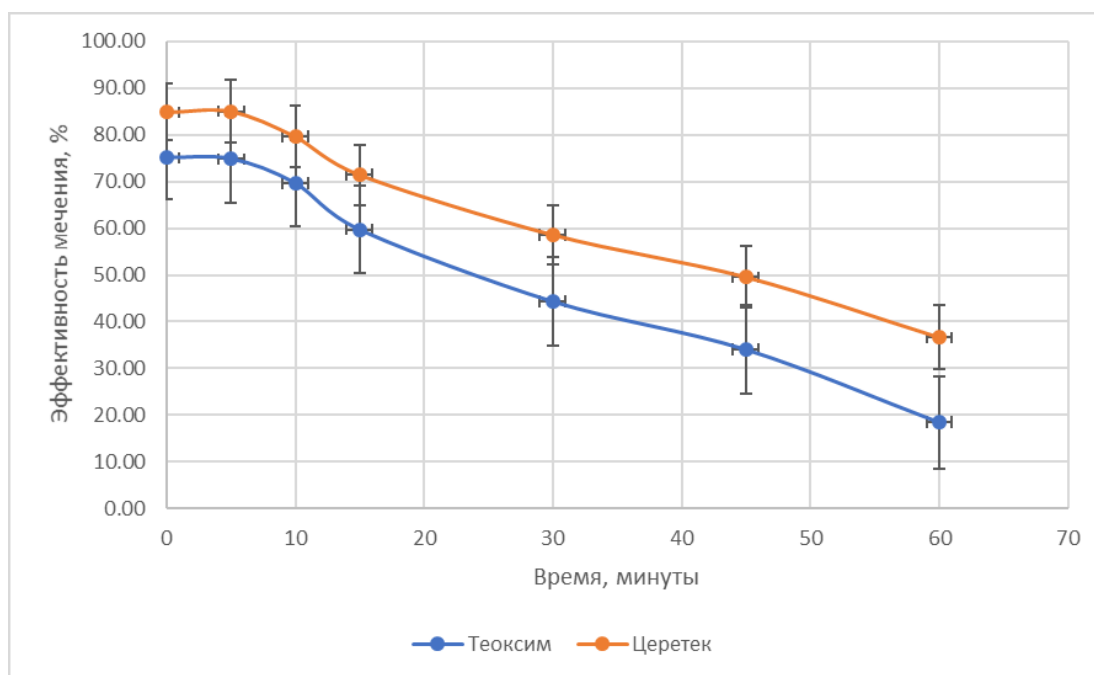


Рисунок 10. График снижения эффективности мечения РФП invitro в течение 60 минут после приготовления рабочего раствора. Эффективность мечения определена методом хроматографии с количественной оценкой при помощи колодезного счётчика.

К 30-й минуте после приготовления эффективность мечения РФП «Церетек», определённая методом хроматографии с количественной оценкой с использованием сцинтиграмм хроматографических полосок, составила 53,3% (53,0; 46,8-59,4), а РФП «Теоксим» - 39,5% (38,4; 29,8-52,3).

В каждой из точек распределение значений эффективности мечения отлично от нормального. При этом, при попарных сравнениях смежных точек, статистически значимая разница присутствует во всех случаях, за исключением точек 0-й и 5-й минуты. В последнем случае, статистически значимой разницы не выявлено ($p > 0,05$, U-тест Манна-Уитни). В остальных случаях различия между выборками, представленными двумя смежными точками, обладают статистически-значимой разницей при оценке методом Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Определённые средние эффективности мечения, полученные с использованием метода хроматографии с количественной оценкой по результатам сцинтиграфии хроматографических полосок, приведены на графике распада, представленном на рисунке 11.

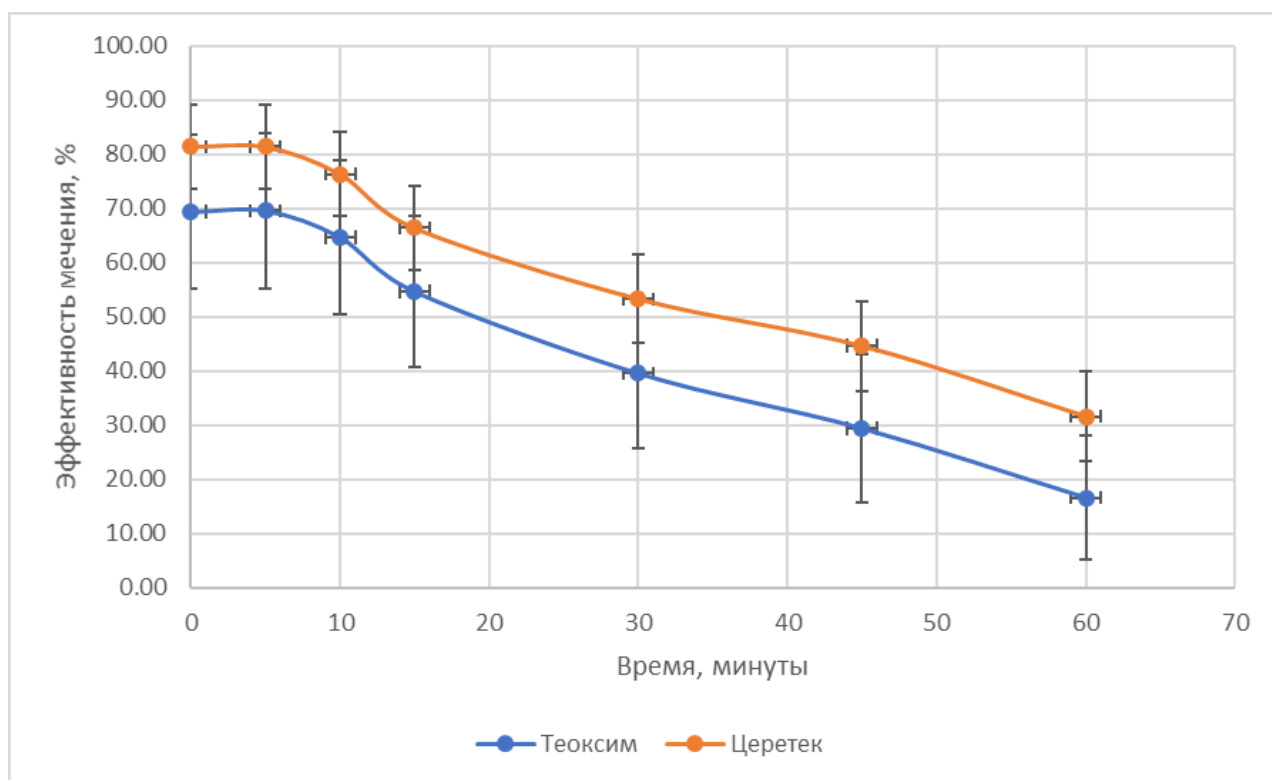


Рисунок 11. График снижения эффективности мечения РФП *in vitro* в течение 60 минут после приготовления рабочего раствора. Эффективность мечения определена методом хроматографии с количественной оценкой при помощи скинтиграмм хроматографических пластин.

При корреляционном анализе выявлено, что для каждого РФП и для каждой из точек 0 минут, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут и 60 минут результаты определения эффективности мечения РФП коррелируют между собой, при этом корреляция имеет среднюю и высокую силу (коэффициент r^2 колеблется в пределах 0,62-0,98), при этом все выявленные корреляции статистически значимы. В качестве примера в таблице 3 приведены корреляционные коэффициенты для точек 10-я и 30-я минуты для препарата «Церетек».

Из представленной таблицы видно, что на разных этапах после разведения РФП сохраняется высокая конкордантность результатов методов контролей качества, что может служить основой для вывода об их взаимозаменяемости.

Всего проведено 68 процедур визуальной оценки качества томограмм. Все используемые препараты в этом сравнении показали эффективность мечения свыше 70% на момент введения, поскольку использовались для клинической оценки реальных пациентов. Оценки врачей-радиологов статистически-значимо

не отличались между собой ($p > 0,05$, метод Вилкоксона для парных сравнений). Средний балл по шкале составил 8,3 (8, 7-9).

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа результатов оценки эффективности мечения РФП «Церетек» различными методами на 10-й и 30-й миутах после приготовления рабочего раствора РФП.. Для каждой пары методов указан коэффициент корреляционной связи по Спирмену. Астериском обозначены значимые корреляции ($p < 0,05$).

10 минута		
	Экстракция растворителем	Хроматография + колодезный счётчик
Хроматография + колодезный счётчик	0,92*	
Хроматография + сцинтиграфия	0,73*	0,75*
30 минута		
	Экстракция растворителем	Хроматография + колодезный счётчик
Хроматография + колодезный счётчик	0,89*	
Хроматография + сцинтиграфия	0,86*	0,90*

В ходе сравнения методов визуальной оценки и методов контроля качества РФП проведено 68 процедур независимой оценки качества томограмм врачами-радиологами. При корреляционном анализе выявлено, что для каждого из вариантов процедур контроля качества и визуальной шкалой оценки качества томограмм результаты определения эффективности мечения РФП коррелируют между собой, при этом корреляция имеет высокую силу (коэффициент r^2 составляет 0,81 для экстракцией растворителями, 0,85 для хроматографии с оценкой с использованием гамма-камеры и 0,87 для хроматографии с использованием колодезного счётчика для расчёта эффективности мечения), при этом все выявленные корреляции статистически значимы.

3.2. Оценка групп пациентов

При попарном сравнении групп пациентов с деменцией (группы БА, ЛКН, ЛВД и СД) значимых отличий в поло-возрастной структуре и балле по шкале MMSE выявлено не было (U-тест Манна-Уитни, $p > 0.05$). При сравнении между собой групп пациентов с деменцией и пациентов группы контроля выявлено значимое различие в среднем возрасте пациентов (73,8 года и 56,1 года, соответственно, U-тест Манна-Уитни, $p = 0.0001$) и в среднем балле по шкале MMSE (23,8 и 28,7, соответственно, U-тест Манна-Уитни, $p = 0.0001$).

В исследуемой когорте пациентов с деменцией ($n = 58$) наибольшую распространённость имела болезнь Альцгеймера (20 человек, 34,5%), а второй по распространённости была сосудистая деменция (18 человек, 31,0%). Распространённость лёгких когнитивных нарушений была несколько ниже (15 человек, 25,9%), а распространённость лобно-височной дегенерации составила 5,8% (5 человек). Выявленные процентные взаимоотношения примерно отражают заболеваемость по эпидемиологическим данным, что позволяет предполагать, что результаты настоящего исследования могут быть аппроксимированы на генеральную популяцию.

3.3. Оптимизация методики регистрации и обработки результатов исследования

Определение оптимального коэффициента линеаризации

В ходе попарного сравнения рассчитанных значений рМК для всех возможных значений соотношения между областью интереса и референсным регионом выявлено, что определяются статистически значимые различия между рассчитанными рМК с использованием коэффициента линеаризации $\alpha = 0,5$ и $\alpha = 3$ ($p = 0,02$; непараметрический медианный тест). В остальных случаях при попарном сравнении значимых различий выявлено не было. В таблице 4 приведены характеристики распределения рассчитанных рМК.

Значения, приведённые в таблице для каждого из параметров коэффициента линеаризации α несколько отличаются между собой, однако статистически-

значимым является только отличие медианы рМК при $\alpha=0,5$ и $\alpha=3$. Это подтверждает, что коэффициент линейаризации, колеблющийся в пределах от 1 до 3 включительно не играет решающей роли в расчёте рМК при деменциях.

Таблица 4. Среднее, медиана и межквартильный размах для рМК, рассчитанной при различных значениях коэффициента линейаризации при помощи уравнения Лассена. Астериском обозначены статистически значимые отличия медианы от медианы распределения рМК при $\alpha=0,5$

	Среднее	Медиана	Межквартильный размах
$\alpha=0,5$	20.4	15.7	6.5-31.4
$\alpha=0,8$	23.0	19.4	8.2-35.7
$\alpha=1,0$	23.9	20.6	8.9-37.0
$\alpha=1,5$	25.5	23.0	10.3-39.4
$\alpha=2$	26.5	24.7	11.3-40.83
$\alpha=3$	27.6	26.2*	12.3-42.1

На рисунке 12 показано распределение рМК в зависимости от используемого коэффициента линейаризации.

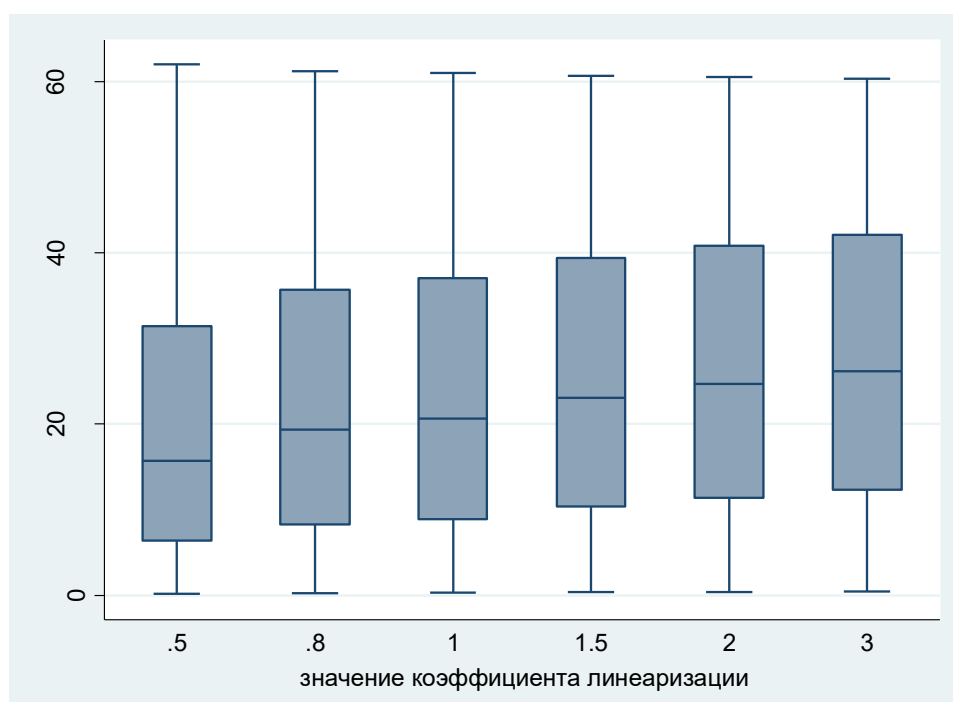


Рисунок 12. Регионарный мозговой кровоток, рассчитанный для всех возможных соотношений счёта в регионе интереса и референсном регионе в зависимости от выбранного коэффициента линейаризации α . График распределения представлен в виде медианы (центральная линия), границ 25% и 75% квартилей (верхняя и нижняя границы «ящика») и разбросов («усы»).

При анализе результатов реконструкции и подсчёта параметров рМК в характерных зонах перфузии у пациентов группы контроля и группы с болезнью Альцгеймера, выявлено, что, как и было описано ранее, при деменции альцгеймеровского типа происходит значимое снижение рМК в проекции височных и теменных долей, что приводит к уменьшению накопления РФП в этих отделах головного мозга. Рассчитанный рМК был статистически значимо ниже в областях интереса, соответствующих височным и теменным долям относительно других отделов головного мозга у пациентов группы БА. При этом у пациентов группы контроля величины рМК находились примерно на одном уровне с другими отделами головного мозга и значимо от них не отличались.

Наглядное представление распределения значений рМК в зависимости от выбранного коэффициента линейаризации представлено на рисунке 13.

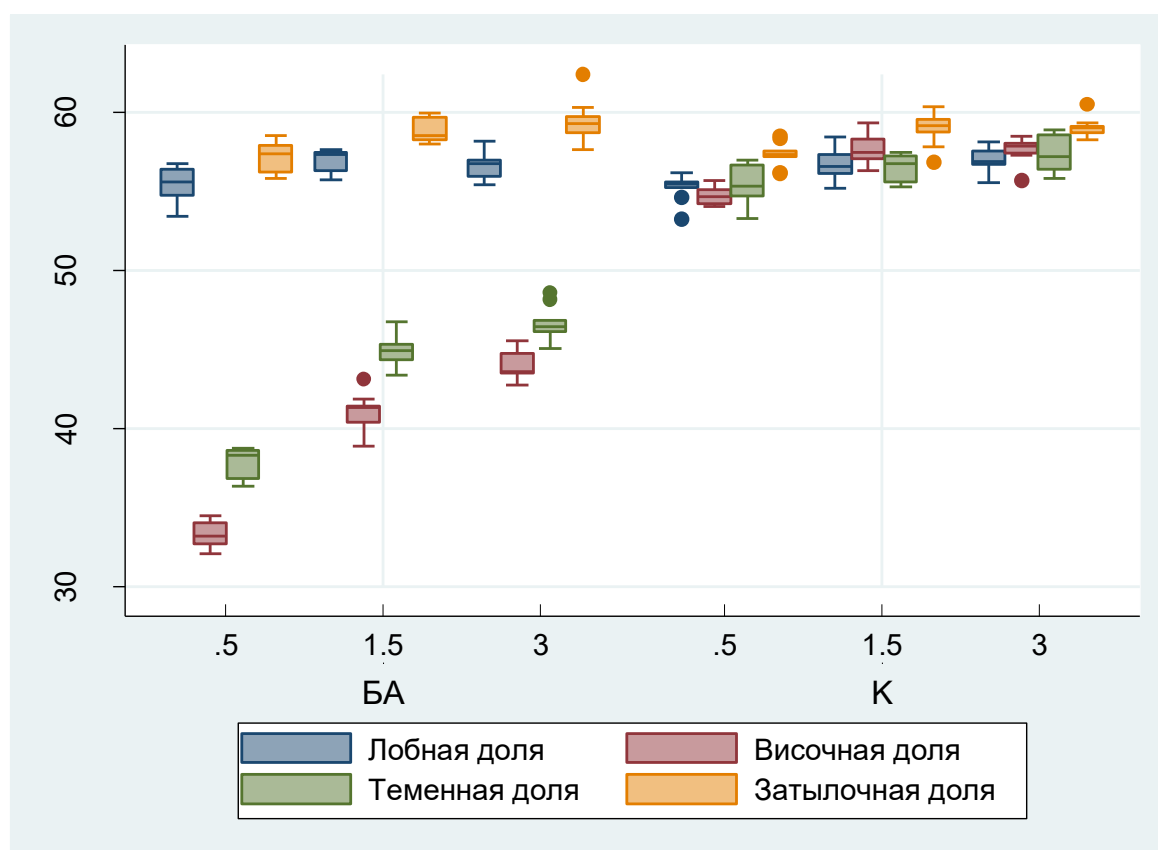


Рисунок 13. Регионарный мозговой кровоток, рассчитанный в зонах интереса, соответствующих лобным, теменным, височным и затылочным долям у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и в группе контроля (К) с использованием различных коэффициентов линейаризации α (0,5, 1,5, 3).

При применении любого из коэффициентов линеаризации в пределах 0,5 – 3 сохранялись выявленные значимые различия в рМК между височными, теменными долями и другими отделами головного мозга. Несмотря на убывание такой разности в абсолютных числах, статистически значимые различия сохранялись. На приведённом графике распределения обращает на себя внимание увеличивающаяся с уменьшением коэффициента линеаризации разница между областями с высоким и низким кровотоком.

Определение влияния метода коррекции ослабления

Абсолютное зарегистрированное количество импульсов в областях интереса и рассчитанный рМК сравнивались парными методами для каждого из видов коррекции ослабления. В результате, было выявлено, что регистрируемый счёт статистически значимо меньше при анализе изображений без коррекции ослабления, чем при применении коррекции методом Chang (парный критерий Вилкоксона, $p=0.006$) и при применении коррекции поглощения на основании карты распределения плотностей тканей, полученных на основании низкодозового КТ (парный критерий Вилкоксона, $p=0.0048$). При этом статистически значимых различий между методами коррекции ослабления выявлено не было (парный критерий Вилкоксона, $p>0,05$).

Среднее значение рМК в сером веществе интактных полушарий составило 55,3 мл/100 г в минуту (54,3, 43,1 – 57,3) при анализе изображений, реконструированных без коррекции ослабления, 48,2 мл/100 г в минуту (46,2, 43,1 – 51,7) при анализе изображений, реконструированных с коррекцией ослабления по методу Chang, и 47,9 мл/100 г в минуту (46,8, 43,3 – 50,9) при анализе изображений, реконструированных с применением коррекции поглощения на основании карты распределения плотностей тканей, по данным низкодозового КТ, отмечено, что существуют значимые различия между рассчитанным рМК на некорректированных изображениях и при применении коррекции аттенуации, как по методу Chang (парный критерий Вилкоксона, $p=0.0088$), так и основанной на КТ-данных (парный критерий Вилкоксона, $p=0.01$).

Отмечается субъективное улучшение качества изображения при применении методов коррекции ослабления. Пример реконструированных томосцинтиграмм с различными способами коррекции ослабления представлен на рисунке 14.

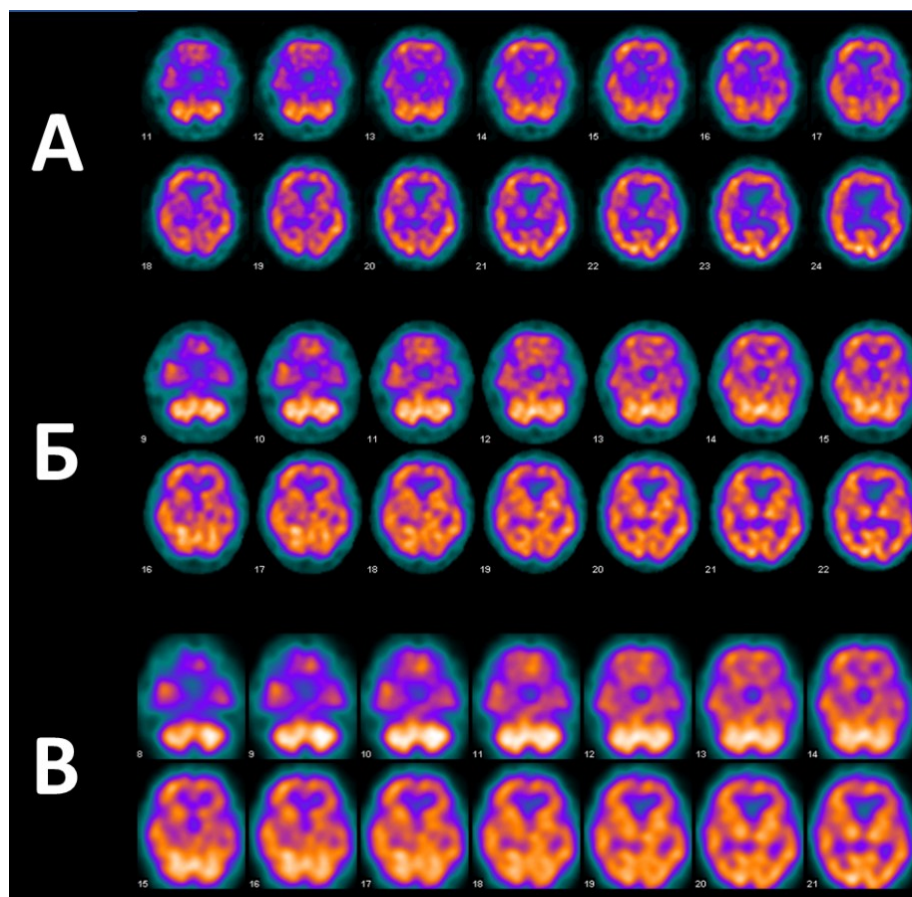


Рисунок 14. Перфузионная ОФЭКТ головного мозга, аксиальные срезы. Мужчина, 67 лет, ЛКН. Срезы линии А выполнены без коррекции ослабления, срезы линии Б - с коррекцией ослабления по методу Chang, срезы линии В - с коррекцией ослабления по данным совмещённого низкодозового исследования.

3.4. Алгоритм проведения комплексной оценки ОФЭКТ/КТ с целью оценки эффективности терапии деменций

В ходе нашего исследования, с опорой на данные предыдущих исследований других авторов, разработана и оптимизирована представленная ниже методика проведения перфузионной ОФЭКТ головного мозга с целью дифференциальной диагностики дегенеративных заболеваний головного мозга.

Перед первичным исследованием врач-невролог или врач-радиолог определяет балл по шкале MMSE. При полученном балле свыше 27 проведение исследования требует взвешивания рисков облучения и диагностических выгод.

При снижении балла по MMSE ниже 27 принимается решение о проведении перфузионной ОФЭКТ головного мозга. При этом, методом восходящей тонкослойной хроматографии, согласно описанному выше алгоритму, проводится процедура контроля качества РФП перед его внутривенным введением, с регистрацией статической сцинтиграммы хроматографической полоски и расчётом эффективности мечения. При снижении эффективности мечения ниже 70% проводить исследование не рекомендуется. Для достижения максимальной эффективности мечения рекомендуется вводить во флакон не более 1,5 ГБк элюата, разбавленного предварительно в 5 мл физиологического раствора. Этого количества достаточно для исследования 2-х пациентов.

Регистрация ОФЭКТ томограмм происходит при надёжной фиксации головы пациента на подголовнике при помощи рентгенопрозрачных, эластичных ремней. Получение изображения происходит через 15-30 минут после введения РФП с использованием одно- или двухдетекторного ОФЭКТ-томографа с установленными плоскопанельными коллиматорами высокого разрешения для низких энергий. Регистрация проекционных изображений производится с оборотом детекторов 360 градусов, рекомендуемый угол сдвига между проекциями - 3°. Вращение детекторов производится по минимально возможной эллиптической орбите, сбор производился в окне 135-145 кэВ и 125-135 кэВ (с целью последующей коррекции рассеяния).

Полученные изображения реконструируются с использованием итеративного алгоритма и корректируются с учётом возможных движений головы пациента. Реконструкция изображений происходит с использованием однородной эллиптической коррекции поглощения по методу Chang.

При интерпретации исследования ориентируются, в первую очередь, на видимое, визуальное снижение накопления РФП в характеристических областях. Исходя из этой информации и оценки рМК и ТБИ по представленным выше

алгоритмам, делают вывод о наличии определённого типа когнитивного нарушения.

С целью контроля качества назначенной терапии повторное исследование назначается не ранее чем через 6 месяцев и должно проводиться строго по идентичному протоколу. Показателем эффективности назначенного лечения является сохранение рМК и ТБИ (в случае болезни Альцгеймера) на прежнем уровне, при сохранении балла по MMSE. Схема рекомендуемого алгоритма исследования представлена на рисунке 15.

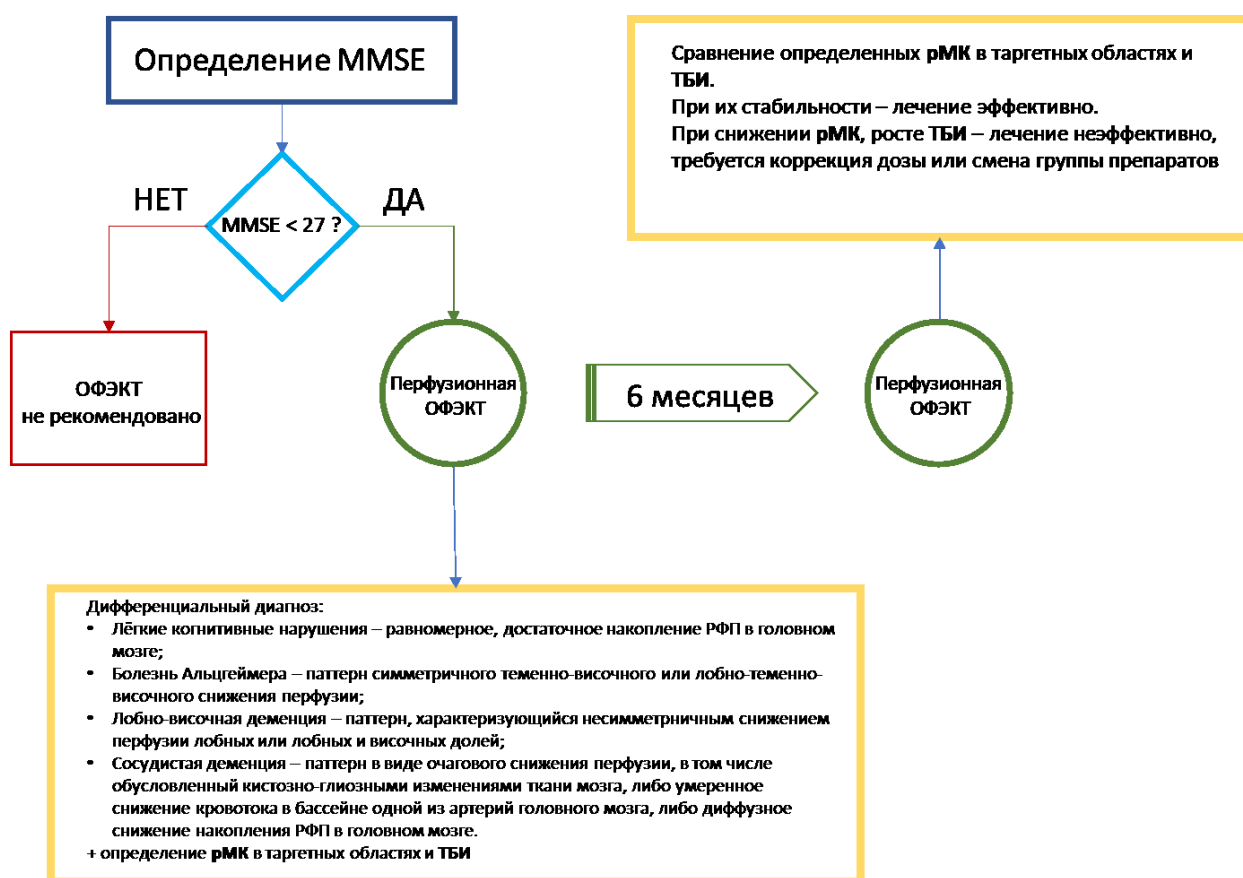


Рисунок 15. Схема рекомендуемой методики перфузионной ОФЭКТ с целью оценки эффективности лечения нейродегенеративных заболеваний. рМК - регионарный мозговой кровоток, ТБИ - теменно-базальный индекс.

3.5. Клиническая оценка эффективности ОФЭКТ/КТ с эксаметазимом в диагностике нейродегенеративных заболеваний

В ходе визуальной оценки томосцинтиграмм выявлено, что у пациентов выявлялись специфичные, описанные в литературе, паттерны снижения

накопления РФП, являющиеся характерными семиотическими признаками того или иного нейродегенеративного заболевания.

При исследовании пациентов группы контроля распределение РФП было равномерным по всему веществу головного мозга. Рассчитанный рМК в сером веществе составил 47,9 мл/100 г в минуту (46,8, 43,3 – 50,9). В 70% случаев (n=7) отмечалась физиологическая гиперфиксация РФП в проекции затылочных долей, обусловленная недостаточным ограничением воздействия зрительных раздражителей (рисунки 16,17).

При болезни Альцгеймера определялся «классический» паттерн снижения перфузии в височных и теменных долях головного мозга. При этом базальные ядра и затылочные доли остаются интактными, а перфузия лобных долей снижается только на поздних стадиях развития заболевания. При сопоставлении с данными КТ в 40% случаев (у 8 пациентов) наблюдалась сопутствующая атрофия вещества головного мозга (рисунки 18-22).

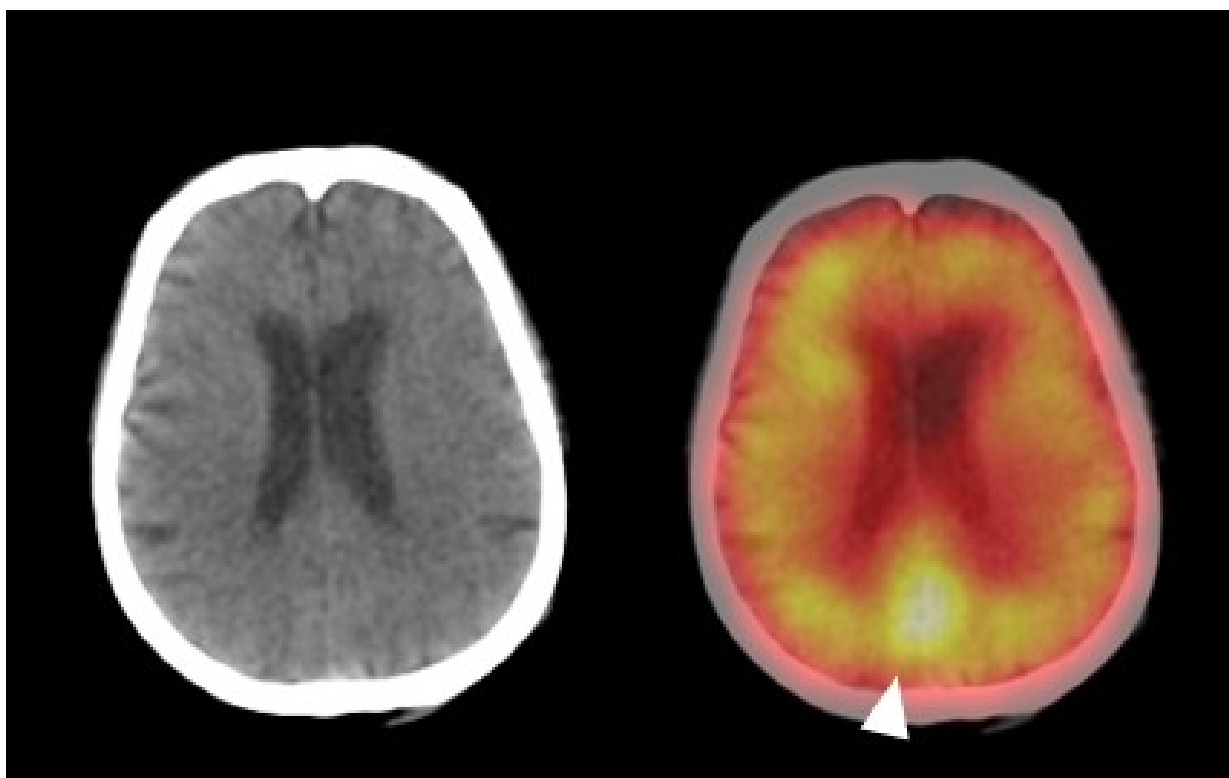


Рисунок 16. Перфузионная ОФЭКТ/КТ головного мозга (слева – низкодозная КТ, справа – совмещённое изображение), аксиальный срез на уровне тел боковых желудочков. Мужчина, 57 лет, балл по MMSE29. Белой стрелкой указана физиологическая гиперфиксация РФП в проекции затылочных долей

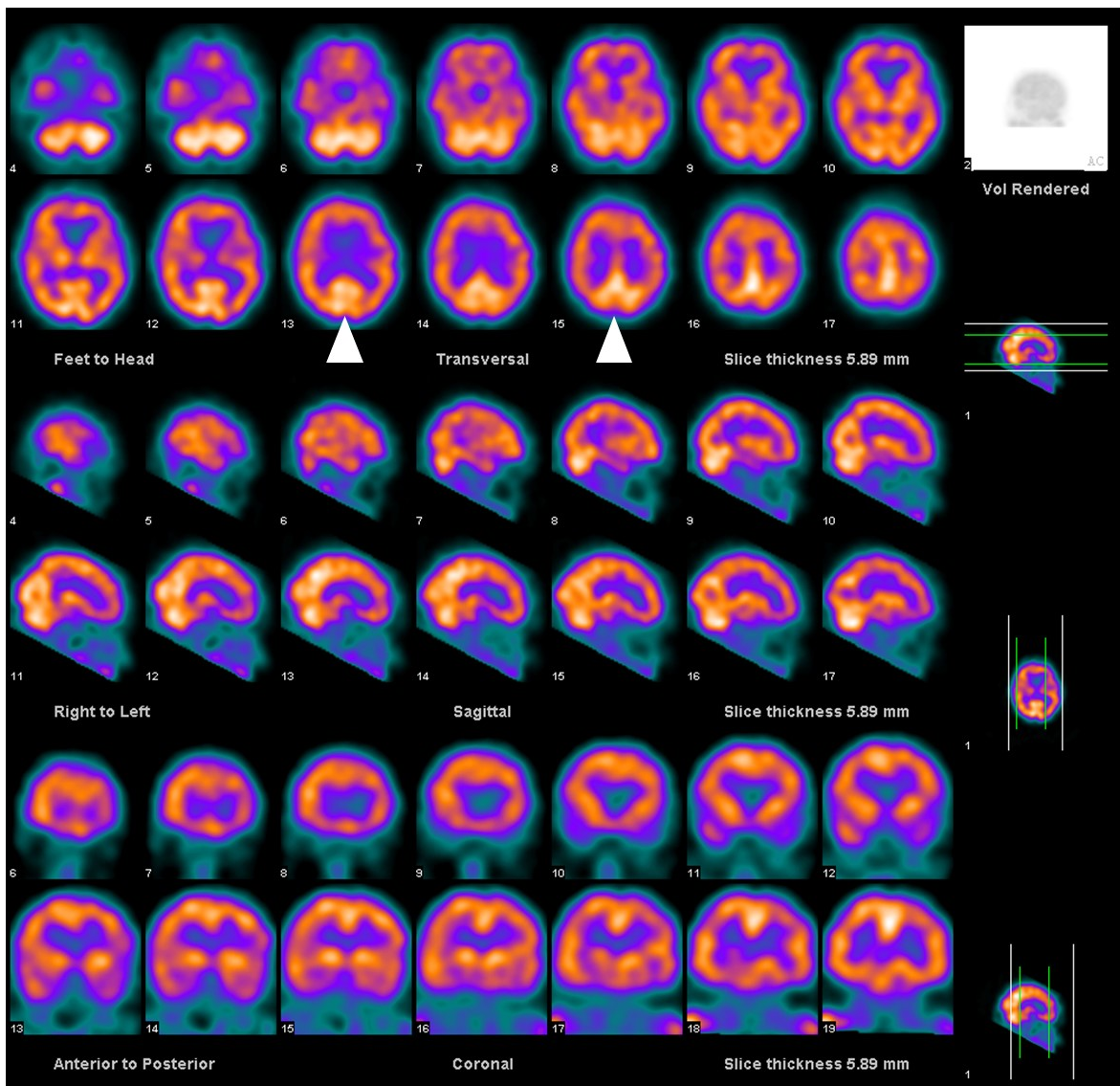


Рисунок 17. Перфузионная ОФЭКТ головного мозга, аксиальные, фронтальные и корональные срезы. Мужчина, 57 лет, балл по MMSE 29. Белыми стрелками указана физиологическая гиперфиксация РФП в проекции затылочных долей.

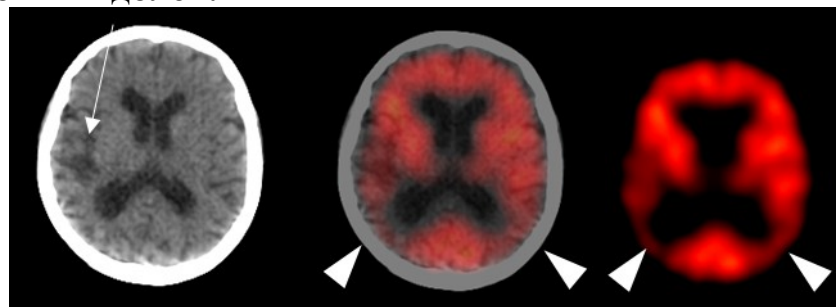


Рисунок 18. Перфузионная ОФЭКТ/КТ головного мозга (слева – низкодозная КТ, справа – томосцинтиграмма, посередине – совмещённое изображение), аксиальный срез на уровне рогов боковых желудочков. Женщина, 77 лет, балл по MMSE 19. Белыми треугольными стрелками указана гипофиксация РФП в теменных долях, белой тонкой стрелкой – зона атрофии вещества головного мозга.



Рисунок 19. Перфузионная ОФЭКТ головного мозга. Результаты расчёта соотношений в стандартизованных зонах интереса и мозжечке по аксиальным срезам в программе Brain SPECT рабочей станции Xeleris 2.1.

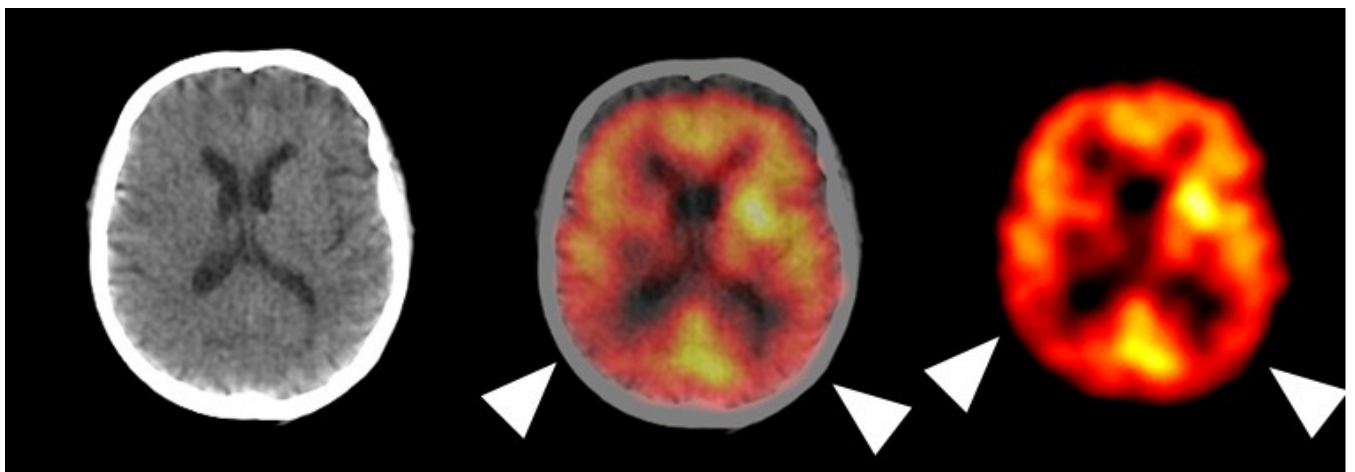


Рисунок 20. Перфузионная ОФЭКТ/КТ головного мозга (слева – низкодозная КТ, справа – томосцинтиграмма, посередине – совмещённое изображение), аксиальный срез на уровне рогов боковых желудочков. Мужчина, 68 лет, балл по MMSE 25. Белыми треугольными стрелками указана гипофиксация РФП в теменных долях.

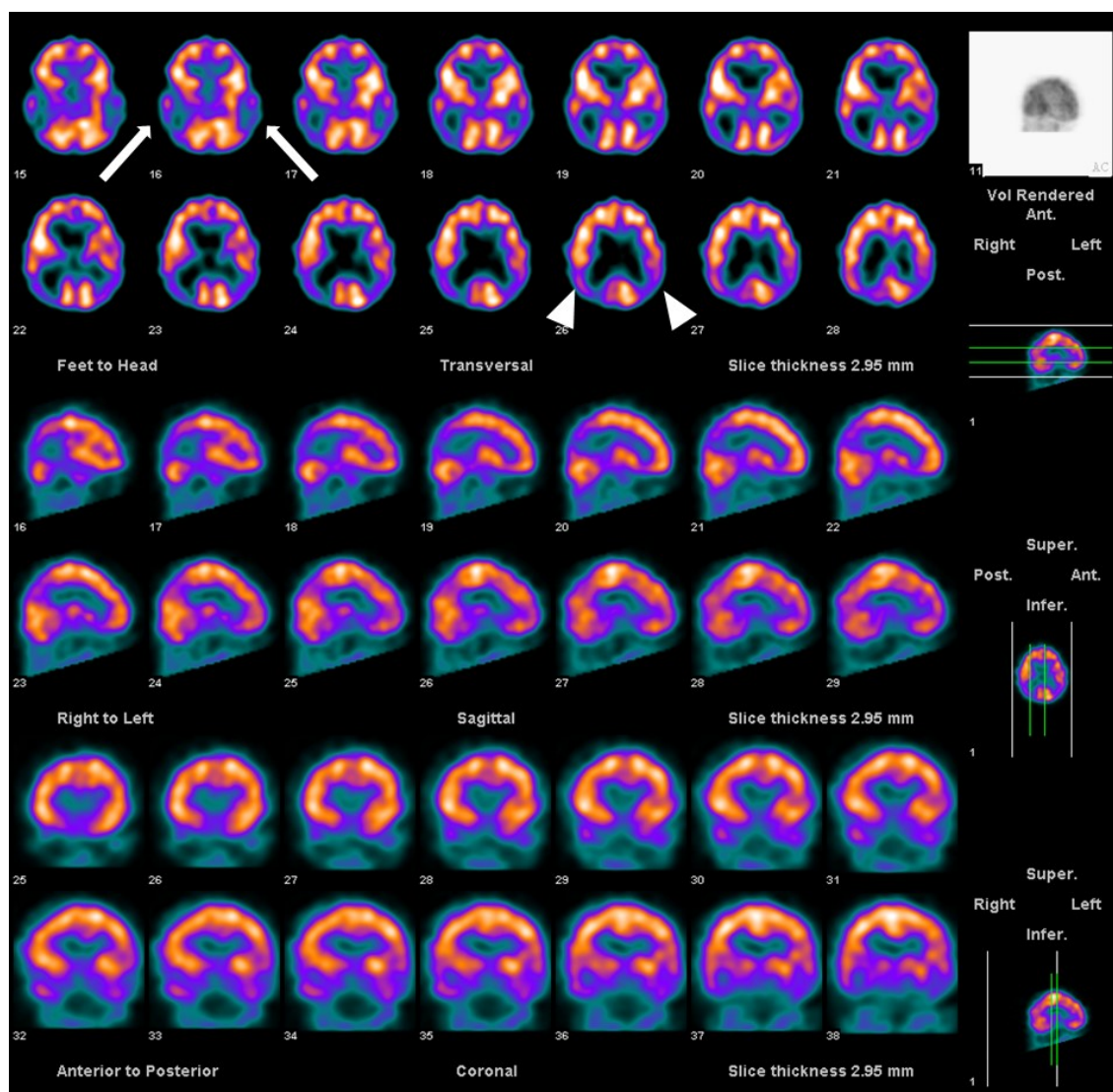


Рисунок 21. Перфузионная ОФЭКТ головного мозга. Томосцинтиграфические срезы в аксиальной, корональной и фронтальной плоскостях. Женщина, 77 лет, балл по MMSE 19. Белыми треугольными стрелками указана гипофиксация РФП в теменных долях, длинными белыми стрелками – гипофиксация РФП в проекции височных долей.

При исследовании пациентов группы БА рМК в сером веществе поражённых долей варьировался в широких пределах, а его среднее значение составило 35,6 мл/100 г в минуту (35,8, 32,3 – 40,6). Эти значения были статистически-значимо отличны от аналогичных величин рМК в интактном веществе головного мозга, которые, в среднем, составили 46,8 мл/100 г в минуту (46,0, 42,3 – 52,7)

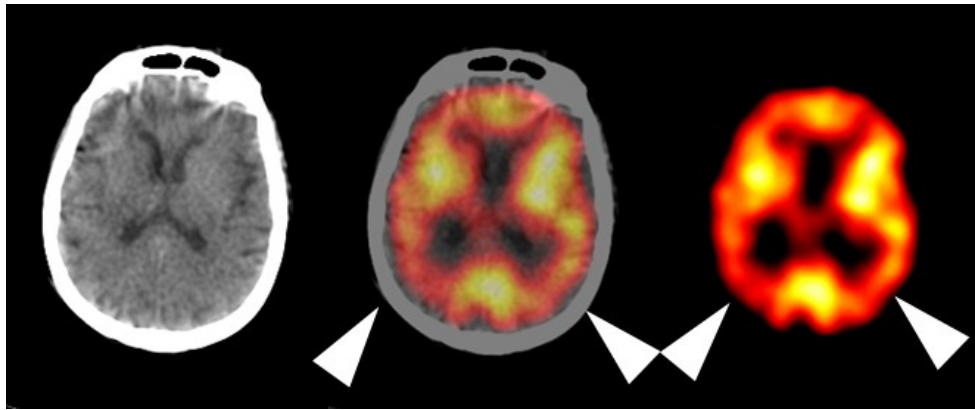


Рисунок 22. Перфузионная ОФЭКТ/КТ головного мозга (слева – низкодозная КТ, справа – томосцинтиграмма, посередине – совмещённое изображение), аксиальный срез на уровне рогов боковых желудочков. Женщина, 73 года, балл по MMSE 23. Белыми треугольными стрелками указана гипофиксация РФП в теменных долях.

В 85% случаев (n=17) отмечалась физиологическая гиперфиксация РФП в проекции затылочных долей, обусловленная недостаточным ограничением воздействия зрительных раздражителей и недостаточной способностью пациентов запоминать и выполнять команды.

При лобно-височной дегенерации паттерн снижения перфузии представлял собой асимметричную зону гипофиксации РФП в лобной доле головного мозга, иногда (3 случая из 5) с вовлечением височной доли. Характерный пример указан на рисунках 23 и 24.

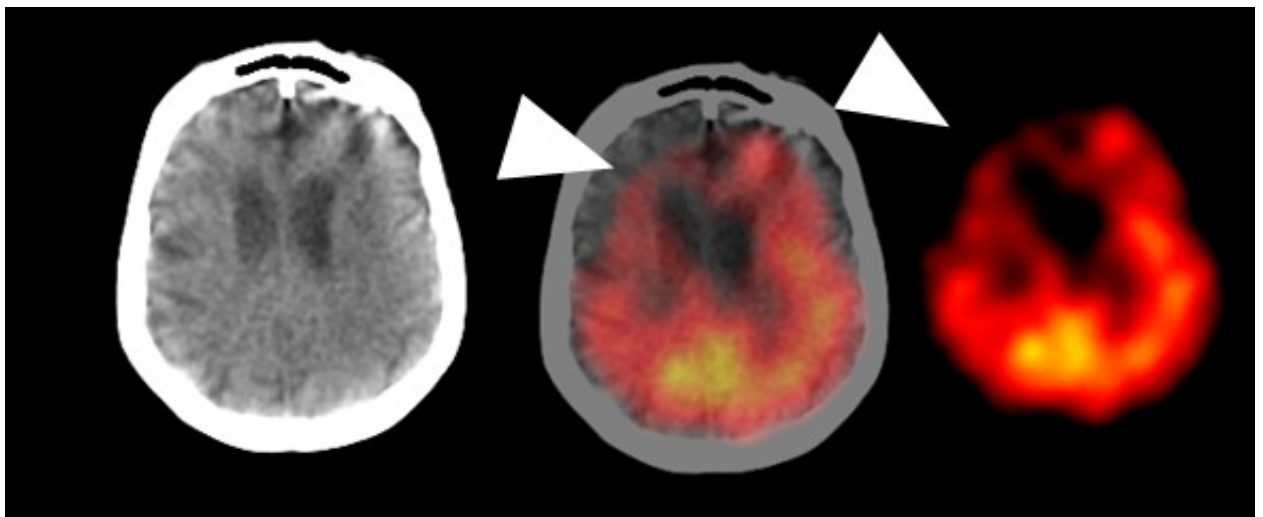


Рисунок 23. Перфузионная ОФЭКТ/КТ головного мозга (слева – низкодозная КТ, справа – томосцинтиграмма, посередине – совмещённое изображение), аксиальный срез на уровне тел боковых желудочков. Женщина, 75 лет, балл по MMSE 23. Белыми треугольными стрелками указана гипофиксация РФП в правой лобной доле.

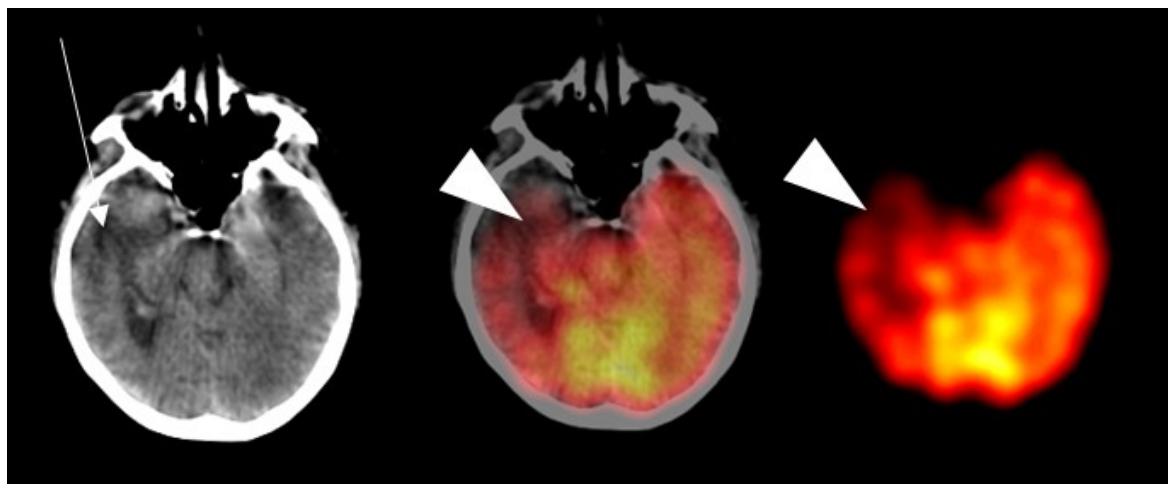


Рисунок 24. Перфузионная ОФЭКТ/КТ головного мозга (слева – низкодозная КТ, справа – томосцинтиграмма, посередине – совмещённое изображение), аксиальный срез на уровне турецкого седла. Мужчина, 68 лет, балл по MMSE 21. Белыми треугольными стрелками указана гипофиксация РФП в полюсе правой височной доли. Тонкой белой стрелкой указана формирующаяся на этом фоне атрофия вещества головного мозга.

При исследовании пациентов группы ЛВД рМК в сером веществе поражённых долей варьировался в широких пределах, а его среднее значение составило 38,1 мл/100 г в минуту (34,5, 30,5 – 39,6). Эти значения были статистически-значимо отличны от аналогичных величин рМК в интактном веществе головного мозга, которые, в среднем, составили 47,3 мл/100 г в минуту (47,0, 41,3 – 53,3).

Пациенты с сосудистой деменцией представляли достаточно разнородную группу в связи с целым рядом нозологий, приводящих к нарушениям сосудистого снабжения головного мозга. В эту группу входили как пациенты с перенесёнными «стратегическими» инфарктами мозга (рисунок 25), так и пациенты с хроническими нарушениями мозгового кровообращения в виде стенотического и атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (рисунок 26).

При исследовании пациентов группы СД рМК в сером веществе поражённых долей варьировался в широких пределах, а его среднее значение составило 37,7 мл/100 г в минуту (33,1, 27,5 – 34,5). Эти значения были статистически-значимо отличны от аналогичных величин рМК в интактном веществе головного мозга, которые, в среднем, составили 48,3 мл/100 г в минуту (48,7, 42,8 – 55,4).

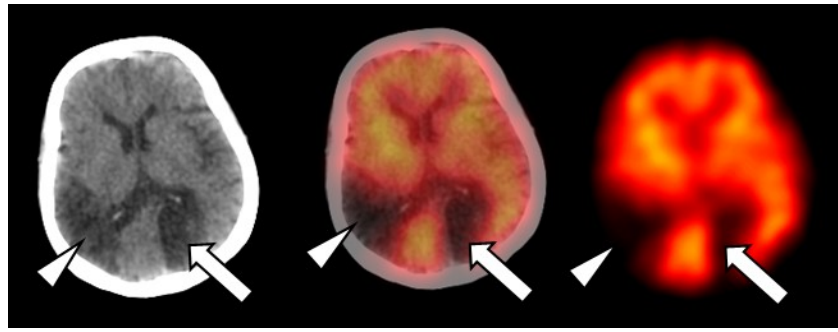


Рисунок 25. Перфузионная ОФЭКТ/КТ головного мозга (слева – низкодозная КТ, справа – томосцинтиграмма, посередине – совмещённое изображение), аксиальный срез на рогов боковых желудочков. Женщина, 78 лет, балл по MMSE 20. Белыми треугольными стрелками указана зона перенесённого «стратегического» инсульта в правой теменной области, вероятно, приведшего к когнитивным нарушениям. Длинной белой стрелкой указана зона инсульта (кистозно-глиозных изменений) в левой затылочной области, который стал причиной правосторонней гемианопсии.

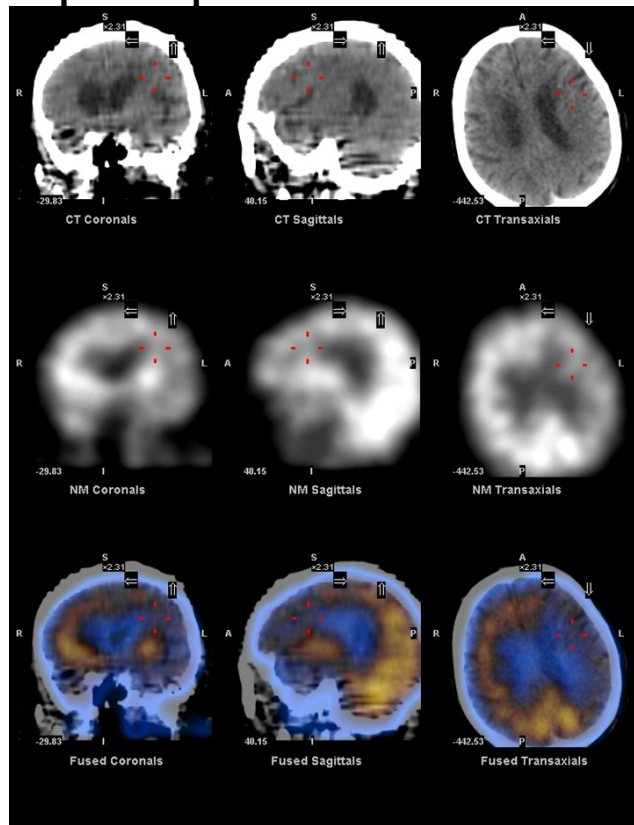


Рисунок 26. Перфузионная ОФЭКТ/КТ головного мозга. Томосцинтиграфические срезы и КТ- срезы в аксиальной, корональной и фронтальной плоскостях. Мужчина, 67 лет, балл по MMSE 26. Белыми треугольными стрелками указана гипофиксация РФП в бассейне кровоснабжения левой средней мозговой артерии, захватывающая височную, теменную и, частично, лобную долю.

У пациентов группы ЛКН паттернов снижения перфузии, характерных для нейродегенеративных заболеваний головного мозга выявлено не было. При

исследовании этой группы пациентов рМК в сером веществе, в среднем, составил 45,6 мл/100 г в минуту (44,3, 41,9 – 51,4).

Таблица 5. Определение параметров диагностической эффективности ОФЭКТ/КТ в группах пациентов с деменцией с использованием заключительного клинического диагноза в качестве «золотого стандарта». Sn – чувствительность, Sp – специфичность, OA – общая точность, PPV – положительная предсказательная ценность, NPV – отрицательная предсказательная ценность.

Болезнь Альцгеймера						
	D+	D-	Σ		Sn	73.9%
T+	17	3	20		Sp	91.4%
T-	6	32	38		OA	84.5%
Σ	23	35	58		PPV	85.0%
					NPV	84.2%
Сосудистая деменция						
	D+	D-	Σ		Sn	76.9%
T+	10	8	18		Sp	82.2%
T-	3	37	40		OA	81.0%
Σ	13	45	58		PPV	55.6%
					NPV	92.5%
Лобно-височная деменция						
	D+	D-	Σ		Sn	60.0%
T+	3	2	5		Sp	96.3%
T-	2	52	54		OA	93.2%
Σ	5	54	59		PPV	75.0%
					NPV	96.3%
Лёгкие когнитивные нарушения						
	D+	D-	Σ		Sn	64.7%
T+	11	4	15		Sp	91.3%
T-	6	42	48		OA	84.1%
Σ	17	46	63		PPV	73.3%
					NPV	87.5%

По данным клинического обследования пациентов экспериментальной когорты диагноз «болезнь Альцгеймера» был установлен в 23 случаях, лобно-височная дегенерация в 5 случаях, сосудистая деменция – в 13 случаях и лёгкое

когнитивное снижение – в 17 случаях. Когнитивно-сохранные пациенты группы контроля из анализа диагностической эффективности тестов были исключены.

Из анализа данных, приведенных в табл. 5 можно заключить, что используемый метод перфузионной ОФЭКТ при расстройствах когнитивной функции обладает достаточно высокими показателями общей точности, и может быть рекомендован к применению в клинической практике. При отрицательных результатах исследования отмечается высокая негативная предсказательная ценность метода. Принимая во внимание, что выборка исследования сопоставима с популяцией по распространённости заболеваний, это может быть напрямую перенесено в клиническую практику.

Для проведения ROC-анализа была сформирована выборка из 23 пациентов с установленным по данным клинического обследования диагнозом «болезнь Альцгеймера» (случаи) и 10 пациентов группы контроля и 17 пациентов с диагнозом «лёгкие когнитивные нарушения» (контроли). Параметром, используемым в качестве дифференциально-диагностического критерия, была выбрана разность усреднённых рМК между областью базальных ядер и областью теменных долей, обозначенная как ТБИ. В результате проведённого анализа построена ROC-кривая (рисунок 27), с площадью под кривой 0,72 (95% биномиальный доверительный интервал 0.58 - 0.84).

Максимальная применимая в практике точность классификации была достигнута на уровне ТБИ - 17,5 мл/100 г в минуту. Таким образом, ТБИ превышающей 17,5 мл/100 грамм ткани в минуту является параметром, дифференцирующим болезнь Альцгеймера с чувствительностью 73,9 % и специфичностью 61,8%. Уменьшение дифференцирующего уровня ТБИ до 14,4 позволит увеличить чувствительность до 78,1% без существенного влияния на общую точность исследования. Таким образом, впервые применённый ТБИ может быть использован для исключения болезни Альцгеймера у пациентов, проходящих перфузионную ОФЭКТ головного мозга.

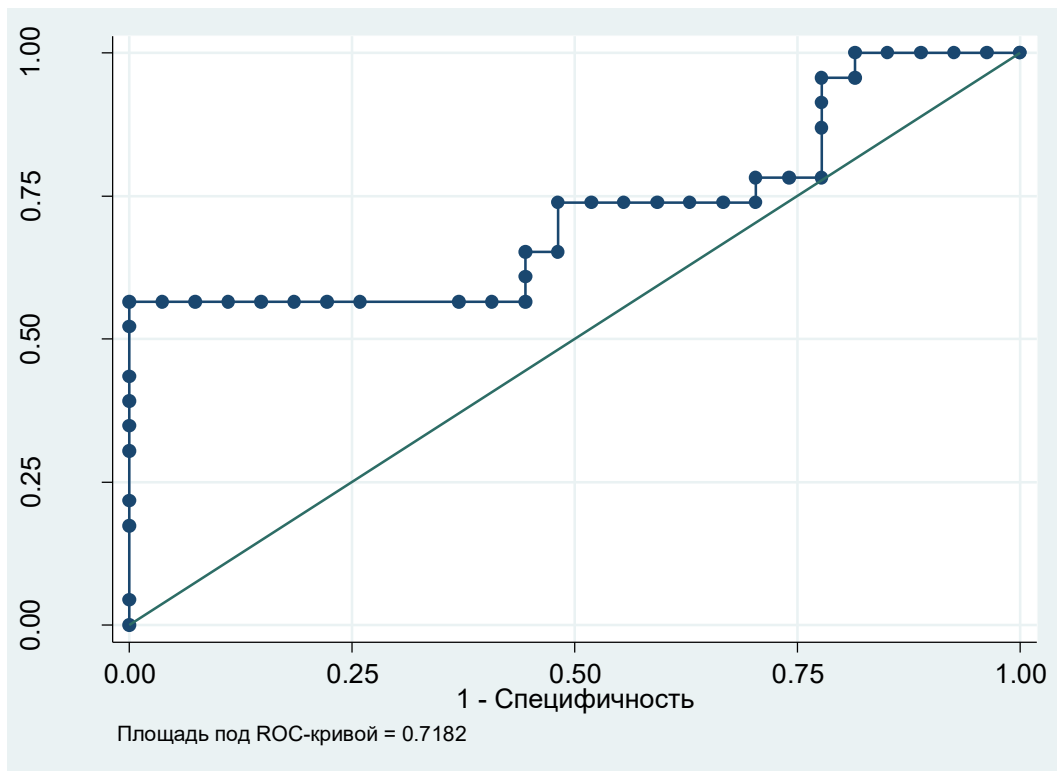


Рисунок 27. ROC-кривая для диагностического критерия "разность рМК между областью базальных ядер и теменными долями".

3.6. Возможности применения ОФЭКТ/КТ с эксаметазимом в контроле эффективности лечения нейродегенеративных заболеваний

На основании проведённого анализа данных первичного и повторного сканирования выявлено, что в целевых регионах при разных группах заболеваний и при разных вариантах лечения определяются разнонаправленные изменения.

При повторном сканировании пациентов с болезнью Альцгеймера средний рМК значимо не изменялся на фоне терапии акатиноламантинном (n=14) в целевых регионах сохраняется средняя рМК на уровне 34,8 мл/100 г в минуту (35,0, 31,2 – 39,6), статистически значимых различий не выявлено (парный критерий Вилкоксона, $p > 0,05$). Среднее значение ТБИ также сохранялось на прежнем уровне 17,4 мл/100 г в минуту (17,0, 15,3-18,4). Характерный пример указан на рисунке 28.

При повторном сканировании пациентов с сосудистой деменцией средний рМК значимо не изменялся на фоне терапии нейрометаболическими средствами

(n=7), в целевых регионах сохраняется средняя рМК на уровне составило 35,7 мл/100 г в минуту (35,1, 29,5 – 38,7), статистически значимых различий не выявлено (парный критерий Вилкоксона, $p>0,05$). У пациентов, не получавших терапию (n=7), рМК несколько ниже 33,2 мл/100 г в минуту (34,1, 27,4 – 36,7), однако, статистически значимых различий также не выявлено. Среднее значение ТБИ также сохранялось на прежнем уровне 13,1 мл/100 г в минуту (15,0, 10,2-16,4).

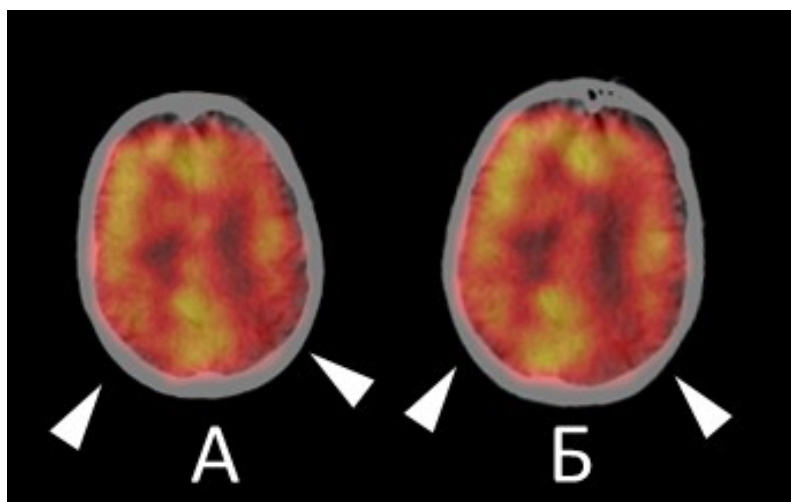


Рисунок 28. Перфузионная ОФЭКТ головного мозга, аксиальный срез выше тел боковых желудочков. Мужчина, 69 лет, болезнь Альцгеймера. Первичное (А) и повторное (Б) сканирование через 4 месяца на фоне терапии акатинола мемантином. Балл по шкале MMSE 25 (без изменений)

При повторной перфузионной ОФЭКТ пациентов с лобно-височной деменцией средний рМК значимо не изменялся на фоне терапии акатинола мемантином (n=4) в целевых регионах сохранялась средняя рМК на уровне 34,3 мл/100 г в минуту (34,9, 31,3 – 38,5), статистически значимых различий не выявлено (парный критерий Вилкоксона, $p>0,05$), хотя параметр имеет тенденцию к снижению. Среднее значение ТБИ также сохранялось на прежнем уровне 5,0 мл/100 г в минуту (6,1, 2,5-10,4).

При повторном исследовании пациентов с лёгкими когнитивными нарушениями средний рМК значимо не изменялся на фоне терапии акатинола мемантином (n=10) в целевых регионах сохранялась средняя рМК на уровне 46,3 мл/100 г в минуту (43,9, 40,7 – 52,7), статистически значимых различий не

выявлено (парный критерий Вилкоксона, $p > 0,05$). У пациентов терапевтической группы 1 отмечается тенденция к сохранению прежних параметров рМК. Среднее значение ТБИ сохранялось на прежнем уровне 5,3 мл/100 г в минуту (5,9, 3,9-9,8).

При корреляционном анализе по методу Спирмена выявлено, что вне зависимости от вида заболевания и назначаемого лечения, среднее изменений рМК в целевых регионах коррелирует с изменением балла по шкале MMSE ($r^2=0.72$, $p=0.02$, корреляция средней силы). Среднее изменение ТБИ также коррелирует с изменением балла по шкале MMSE ($r^2=0.75$, $p=0.03$, корреляция средней силы).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Процедуры контроля качества РФП

В ходе проведённых исследований выявлено высокое значение проведения процедур контроля качества РФП перед введением препарата, поскольку строгие требования к качеству элюата, вкупе с небольшой продолжительностью жизни готового раствора обуславливают высокий риск артефактов при проведении исследования.

Как показывают результаты ряда исследований, невысокая эффективность мечения препарата может быть обусловлена слишком низкой удельной активностью элюата, высокими значениями рН, наличием в рабочем растворе продуктов радиолитического распада воды и избытком иона олова [125, 177, с. 122–123, 206]. Недостаточная эффективность мечения РФП может, в конечном итоге, привести к необходимости повторного исследования и дополнительному облучению пациента.

В русскоязычной литературе практически не встречаются упоминания о необходимости контроля качества РФП перед введением и не оцениваются возможные процедуры контроля качества. В то же время, европейские рекомендации по проведению перфузионных исследований головного мозга указывают, что контроль качества мечения РФП должен производиться для каждого флакона перед введением препарата, при этом граничная эффективность мечения эксаметазима должна составлять не менее 80% [104].

Оптимальным методом контроля качества представляется восходящая тонкослойная (бумажная) хроматография, поскольку она сочетает в себе простоту и дешевизну, высокую точность получаемых результатов и практически не требует специального оборудования. Хроматографические полоски могут быть визуализированы немедленно при помощи гамма-камеры или ОФЭКТ-томографа, а эффективность мечения препарата оценена простым методом с использованием

стандартных программ. Кроме того, результаты могут быть сохранены в формате DICOM и приложены к исследованию для последующего контроля. К аналогичным выводам приходят и другие авторы [73, 174].

Стоит, однако, отметить, что процедура контроля качества одной пробы стоит достаточно дорого. В статье Maioli et al. приведён подробный экономический анализ, показавший, что стоимость расходных материалов для проведения хроматографического исследования составляет 5,39 евро (около 400 рублей), а стоимость трудозатрат – 11,55 евро (около 800 рублей), что приводит к увеличению стоимости исследования [123]. В этих случаях, для экономии средств может быть применён более простой способ экстракции растворителями.

Процедура контроля качества с использованием метода экстракции растворителем может быть также осуществлена практически в любой лаборатории радионуклидной диагностики. Несмотря на её кажущиеся преимущества, следует отметить вариабельность результатов оценки эффективности мечения и его операторо-зависимость. Для проведения этой процедуры требуются большие активности РФП, чем для хроматографии, а оценка результатов экстракции с использованием радиометра-дозкалибратора менее точна в связи с тем, что измеряемые активности лежат на нижней границе измеряемого диапазона.

Снижение эффективности мечения РФП приводит при сцинтиграфических исследованиях к уменьшению захвата РФП в головном мозге и повышению его захвата в слюнных железах. Это обусловлено большим количеством ионов свободного пертехнетата, которые захватываются клетками желез с использованием натрий-йодного симпортера [222].

Согласно опыту, приобретённому во время выполнения настоящей работы, субъективно, лучшее качество мечения достигалось при использовании меньших активностей РФП в больших объёмах элюата (например, использование 750-1000 МБк в 5 мл раствора приводило к более высокой эффективности мечения, чем при использовании 2 ГБк в том же объёме). Это согласуется с представлениями о том, что важную роль в процессе деградации готового препарата играют активные

формы кислорода, образующиеся в процессе радиолитического распада воды [125, 203]. Для того, чтобы избежать этого влияния, в более новых наборах для мечения РФП дополнительно прилагается стабилизатор – метиленовый синий, служащий «сборщиком» («scavenger») свободных радикалов [185]. К сожалению, в настоящий момент эти наборы РФП на территории России для коммерческого использования недоступны. Альтернативой может быть хранение готового к применению препарата при температуре -20 градусов по Цельсию, на что указывает коллектив авторов из Индии [172].

Более низкая эффективность мечения РФП «Теоксим», по-видимому, связана с наличием в его составе дополнительных компонентов, таких как винная кислота и маннит [4].

Визуальная оценка эффективности мечения позволяет так же высоко оценивать качество мечения РФП, как и лабораторные методы. Однако, стоит отметить, что в нашем исследовании проводилась визуальная оценка томосцинтиграмм, выполненных с использованием препарата с измеренной высокой эффективностью мечения. Это не позволяет сделать достоверные выводы о возможности визуального контроля качества томосцинтиграмм, выполненных с препаратом с низкой эффективностью мечения.

4.2. Протоколы регистрации и реконструкции ОФЭКТ/КТ

Коэффициент линеаризации

Проведённое исследование показало, что вне зависимости от используемого коэффициента линеаризации α в уравнении Лассена, расчётный рМК остаётся в пределах допустимых значений. Применение более низких значений этого коэффициента может способствовать лучшему цветовому контрасту различных регионов головного мозга при применении картирования по рМК.

В остальных случаях, наилучшим выбором будет применение классически используемого коэффициента линеаризации 1,5, что согласуется с результатами предыдущих моделирований [102] и исследований [103]. Хочется особо отметить,

что при анализе одного и того же пациента в динамическом исследовании следует использовать одинаковые подходы к количественному определению рМК.

Коррекция ослабления

Согласно полученным нами данным, вне зависимости от применения метода коррекции ослабления, диагностическая эффективность сканирования остаётся на прежнем уровне, в силу сохранения количественных соотношений между накоплением РФП в характерных регионах. Эти данные подтверждаются и результатами других исследований, включавших в себя и оценку пациентов с деменцией с тельцами Леви [75].

Однако, при ориентировании на количественный анализ рМК следует уделять особое внимание применяемым методам коррекции, поскольку существуют хоть и небольшие, но статистически значимые отличия в оценке мозгового кровотока. Это подтверждается результатами более ранних исследований [118]. По результатам настоящей работы, как и по результатам работ других авторов, необходимо подчеркнуть важность использования идентичных протоколов сканирования и коррекции ослабления при оценке одного и того же пациента в динамике [32].

Поскольку коррекция ослабления по данным трансмиссионного сканирования и по методу Chang показала сходные результаты, можно рекомендовать именно последнюю технологию для рутинного применения в клинической практике, поскольку она позволяет избежать увеличения лучевой нагрузки. Существующие рекомендации подчёркивают важность того, что при построении контура головного мозга при однородной коррекции по методу Chang следует включать в зону интереса не только серое вещество головного мозга, но и скальп [100].

4.3. Дифференциально-диагностическая значимость перфузионной ОФЭКТ/КТ головного мозга

Применяемая нами технология ОФЭКТ/КТ позволила достичь достаточно высоких цифр параметров диагностической эффективности при исследовании

пациентов с различными типами деменций. Полученные нами данные согласуются с результатами зарубежных систематических обзоров [66, 213]. Несколько большая специфичность, полученная в результате нашего исследования (91,1% против 79,9%), вероятнее, обусловлена строгим отбором в исследование пациентов с выявленными когнитивными нарушениями, а также небольшим объёмом выборки.

Высокую специфичность в дифференциальной диагностике лобно-височной дегенерации от других типов деменций обуславливают характерные клинические находки в виде унилатерального снижения перфузии в лобных долях. В то же время, диагностика лёгких когнитивных нарушений с использованием перфузионной ОФЭКТ головного мозга затруднена, в связи с отсутствием специфических находок на томограммах. Это определяет низкие параметры её диагностической эффективности при изолированном использовании в дифференциальной диагностике деменций. Однако, при совокупном применении её с результатами нейропсихологического тестирования, в том числе на основе баллов шкалы MMSE, можно устанавливать диагноз с большей степенью надёжности.

При динамическом контроле течения заболевания и оценки эффективности проводимой терапии, ключевым является междисциплинарный подход к оценке результатов исследования. Показатели, определяемые рМК, в том числе разность рМК в характерных зонах дегенеративных заболеваний и базальных ядрах, являются хорошим индикатором эффективности применяемой терапии. Так, сохранность этих параметров коррелировала с баллом по шкале MMSE, характеризующем когнитивные функции пациента, если назначаемое лечение было эффективно. В частности, это было выявлено для применения акатинола мемантина при деменции альцгеймеровского типа, что соответствует существующим клиническим рекомендациям [90].

4.5. Перспективы и ограничения применения перфузионной ОФЭКТ/КТ головного мозга

Применение перфузионной ОФЭКТ в будущем может быть произведено по технологии расщеплённой дозы с целью установления реабилитационного потенциала пациента. Предложенные в этой работе методы контроля качества были успешно применены нами в оценке ЭМ РФП перед внесением его в качестве метки в мезенхимальные стволовые клетки для идентификации их распределения в организме лабораторных животных с использованием различных путей введения. Таким образом, методы контроля качества РФП "Церетек" и "Теоксим" могут быть применены для оценки эффективности их мечения с целью трекинга стволовых клеток перед их трансплантацией, в том числе у человека.

К ограничениям настоящего исследования относится, в первую очередь, небольшой объём выборки, не позволяющий обеспечить достаточную статистическую мощность исследования для ряда параметров, в частности, при исследовании редко применяемых препаратов при некоторых видах деменции. Однако, стоит отметить, что установление эффективности конкретных препаратов не было целью или задачей настоящего исследования.

Короткий срок наблюдения (в среднем, 4,5 месяца) не позволяет с достаточной эффективностью выявлять изменения в когнитивном статусе пациентов. Исследования в этом направлении продолжаются в настоящее время, и будут проводиться в дальнейшем.

Существенным ограничением для интерпретации результатов исследования является неизвестный комплаенс пациентов, поскольку данные о применяемых дозировках препаратов, частоте и регулярности их применения были получены исследователем от самих пациентов или их родственников. Известно, что приверженность лечению с использованием пероральных лекарственных форм у пациентов с деменциями несколько ниже, чем при применении трансдермальных [157], а в нашем исследовании пациенты сообщали, преимущественно, о применении именно пероральных форм препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С увеличением возраста населения возрастает частота и распространённость нейродегенеративных заболеваний, в том числе деменций различного характера и генеза. Увеличение числа пациентов приводит к появлению новых лекарственных препаратов, специфично воздействующих на патофизиологические звенья развития нейродегенеративного заболевания, что требует разработки надёжных методов диагностики и контроля качества лечения этих болезней. Именно улучшение качества жизни пожилых людей, в том числе через замедление прогрессирования деменции, является драйвером исследований в области лечения этой группы заболеваний.

Важным вопросом, возникающим при лечении пациентов с нарушениями памяти и высших когнитивных функций, является контроль эффективности лечения. Самым распространённым тестом, используемым с этой целью, на сегодняшний день является нейропсихологическое тестирование, с использованием шкал MMSE или MoCa. В некоторых случаях, даже после подробного изучения результатов нейропсихологического тестирования пациента, результат остаётся неясным и приходится прибегать к ряду новых диагностических технологий, и, в частности, к медицинской визуализации.

Большинство современных диагностических методик определяют у пациентов с деменциями атрофию вещества головного мозга, развивающуюся на поздних стадиях заболевания. Так, МРТ при нейродегенеративных заболеваниях позволяет определять структурные изменения головного мозга, в частности атрофию серого вещества в специфичных регионах коры. В систематических обзорах и метаанализах указывается, что МСКТ, в том числе без контрастного усиления, ведёт к изменению тактики лечения нейродегенеративных заболеваний в 10% случаев, что связано с обнаружением сосудистого фактора, являющегося причиной деменции или, реже, объёмного образования головного мозга

Перспективным представляется использование функциональных методов исследования, в том числе ПЭТ и ОФЭКТ с трейсерами, специфичными к патофизиологическим звеньям нейродегенеративных процессов. К сожалению, высокая цена и ограниченная доступность этих методик не позволяют получить помощь большому числу пациентов. Существует менее специфичная технология функциональной визуализации, основанная на изменении перфузии головного мозга при ранних этапах развития деменции. Эта методика, перфузионная ОФЭКТ головного мозга, оценивает сохранность мозгового кровотока при помощи липофильного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -эксаметазим, распределяющегося пропорционально объёму крови, перфузирующей ткань мозга. Радиофармацевтический препарат эксаметазим, используемый при этом исследовании, отличается высокими требованиями к качеству приготовления и низкой временной стабильностью после приготовления рабочего раствора.

Перфузионная ОФЭКТ головного мозга является важной диагностической методикой, применимой в оценке состояния пациентов с дегенеративными заболеваниями головного мозга. Проведение этого исследования описано для пациентов с различными заболеваниями головного.

Оценка применимости этого метода в дифференциальной диагностике нейродегенеративных заболеваний неоднократно становилось объектом исследования, однако существуют достаточно ограниченные данные о возможности применения перфузионной ОФЭКТ головного мозга как критерия эффективности лечения нейродегенеративных заболеваний. Это обуславливает своевременность и актуальность проведения исследования применимости оценки перфузии головного мозга методом ОФЭКТ как инструмента динамического контроля эффективности лечения деменций.

Представленная работа по изучению эффективности методов радионуклидной диагностики в дифференциальной диагностике и контроле качества лечения нейродегенеративных заболеваний с помощью методов ядерной медицины является своевременной и актуальной.

Целью исследования являлось определение диагностической эффективности перфузионной ОФЭКТ головного мозга в диагностике и контроле качества лечения нейродегенеративных заболеваний. Для достижения указанной цели были поставлены и успешно решены следующие задачи:

- Определить оптимальный метод контроля качества препарата эксаметазим;
- Сравнить эффективность мечения и стабильность *in vitro* РФП эксаметазим различных производителей;
- Разработать протокол регистрации и обработки ОФЭКТ-томограмм с целью динамического наблюдения пациентов;
- Определить параметры диагностической эффективности перфузионной ОФЭКТ с эксаметазимом у пациентов с когнитивными нарушениями для дифференциальной диагностики различных типов деменций;
- Установить сопоставимость количественных оценок мозгового кровотока, применяемых в контроле эффективности лечения, с клиническими критериями нейродегенеративных заболеваний.

Для решения задач, поставленных в настоящей работе, была проведена серия экспериментов по определению эффективности мечения РФП «Эксаметазим», а также был разработан и апробирован протокол проведения перфузионной ОФЭКТ головного мозга с этим РФП.

В клинической части исследования был проведен анализ историй болезни и перфузионных ОФЭКТ головного мозга пациентов, находившихся на лечении в Центральной клинической больнице РАН в период с 2014 по 2017 год и направленных на исследование по рекомендации лечащего врача. Всего в исследование вошло 68 пациентов со средним возрастом 70,7 (72; 67-79), из них 31 мужчина и 37 женщин (соотношение мужчины : женщины составило 1:1,19).

Из них в экспериментальной группе наблюдалось 58 пациентов со средним возрастом 72,7 (73; 69-81), из них 26 мужчин и 25 женщин (соотношение мужчины : женщины составило 1:0,96). Пациенты экспериментальной группы были разделены на подгруппы в соответствии с установленным диагнозом. В

подгруппу пациентов с лёгкими когнитивными нарушениями вошло 15 пациентов в среднем возрасте 73,3 лет, из них 6 мужчин и 9 женщин (соотношение мужчины : женщины составило 1:1,33), средний балл по шкале MMSE составил 25,2. В подгруппе пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдалось 20 пациентов в среднем возрасте 74,0 года, из них 10 мужчин и 10 женщин (соотношение мужчины : женщины составило 1:1), средний балл по шкале MMSE составил 22,3. В подгруппе пациентов с сосудистой деменцией – 18 пациентов в среднем возрасте 74,2 года, из них 7 мужчин и 11 женщин (соотношение мужчины : женщины составило 1:1,57), средний балл по шкале MMSE составил 25,1. А в группе пациентов с лобно-височной деменцией – 5 пациентов в возрасте 72,8 года, из них 3 мужчин и 2 женщин (соотношение мужчины : женщины составило 1:0,66), средний балл по шкале MMSE составил 21,4.

В группу контроля вошло 10 пациентов со средним возрастом 56,1 года, из них 5 мужчин и 5 женщин (соотношение мужчины : женщины составило 1:1), средний балл по шкале MMSE составил 28,7.

При регистрации ОФЭКТ томограмм голова пациента располагалась на подголовнике и надёжно фиксировалась при помощи рентгенопрозрачных, эластичных ремней. Регистрация изображения происходила через 15-30 минут после введения РФП с использованием совмещённого ОФЭКТ/КТ томографа Infinia 4 Hawkeye (General Electric, США) с установленными плоскопанельными коллиматорами высокого разрешения для низких энергий. Регистрация проекционных изображений производилась в матрицу 128x128 пикселей, в 120 проекциях (по 60 на каждый детектор), с оборотом детекторов 360 градусов (дуга каждого из детекторов составила 180 градусов). Вращение детекторов производилось по минимально возможной эллиптической орбите, время сбора каждой проекции составляло 30 секунд, сбор производился в окне 135-145 кэВ и 125-135 кэВ (с целью последующей коррекции рассеяния).

Для определения эффективности меченя РФП была проведена серия экспериментов, в которых указанный параметр измерялся экстракцией растворителем и хроматографическим методом с использованием этилацетата.

Полученные результаты сравнивались между собой и с результатами визуального контроля перфузионных томосцинтиграмм головного мозга.

Путём попарных сравнений оценивались различные методы коррекции аттенуации, которые используются при проведении перфузионной ОФЭКТ/КТ: основанная на данных КТ, по методу Chang и некорректированная.

Первичное исследование пациентов проходило после консультации врача-невролога и определения балла по шкале MMSE, при этом для дифференциальной диагностики заболеваний использовались не только паттерны снижения перфузии, но и количественные параметры снижения кровотока, в том числе разработанный теменно-базальный индекс.

Повторное исследование, в среднем, проводилось через 4,14 месяца (4; 3-5), при этом сохранялась методология проведения перфузионного исследования ОФЭКТ, протоколы реконструкции и расчёта регионарного мозгового кровотока. Пациенты были разделены на группы в зависимости от типа получаемой консервативной терапии. С целью оценки эффективности лечения рассчитывалась разность среднего рМК между первичным и повторным исследованием в целевых регионах и абсолютное изменение теменно-базального индекса.

В качестве целевых регионов при болезни Альцгеймера были выбраны височные и теменные доли, а при сосудистой деменции – вовлечённые в зоны ишемии участки головного мозга. При лобно-височной деменции таргетные участки гипоперфузии сохранялись в лобных и височных долях, а при лёгком когнитивном снижении и у пациентов группы контроля – в теменных и височных долях.

В ходе экспериментальной части работы выявлено, что при применении метода экстракции растворителем, а также метода хроматографии эффективность мечения РФП «Церетек» значительно превышала эффективность мечения РФП «Теоксим». При этом обнаружено, что распределение значений эффективности мечения внутри выборок отлично от нормального. Показано, что все методы контроля качества связаны между собой связями высокой и средней силы, что объясняется схожими физико-химическими механизмами, лежащими в их основе.

При определении стабильности РФП *in vitro* было выявлено, что оба РФП деградируют со временем со схожими скоростями распада. При этом, к 30-й минуте после приготовления эффективность мечения РФП «Церетек», определённая методом экстракции растворителем, составила 48,7% (48,0; 42,1-55,4), а РФП «Теоксим» - 37,6% (35,6; 29,2-48,1). Немедленно после разведения эффективность его мечения составляет 84,8% (для РФП «Церетек») и 75,1% (для РФП «Теоксим»). После приготовления рабочего раствора препарат достигал пороговой эффективности мечения (70%) через 17 минут (для РФП «Церетек») и через 11 минут (для РФП «Теоксим») после приготовления. Это указывает, что оптимальное время введения РФП – немедленно после завершения первичного контроля качества.

При корреляционном анализе выявлено, что для каждого РФП и для каждой из точек 0 минут, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут и 60 минут результаты определения эффективности мечения РФП коррелируют между собой, при этом корреляция имеет среднюю и высокую силу (коэффициент r^2 колеблется в пределах 0,62-0,98), при этом все выявленные корреляции статистически значимы.

Визуальная оценка томограмм с целью оценки их качества показала согласованность с высокой силой связи с результатами лабораторного контроля качества РФП.

При этом отмечалось субъективное улучшение качества изображения при применении методов коррекции ослабления. При анализе методов коррекции ослабления установлено, что отказ от применения таких инструментов приводит к статистически-значимым отличиям при расчёте рМК. Между коррекцией ослабления по методу Chang и по данным совмещённой низкодозовой ОФЭКТ/КТ значимых различий не выявлено. Среднее значение рМК в сером веществе интактных полушарий составило 55,3 мл/100 г в минуту при анализе изображений, реконструированных без коррекции ослабления, 48,2 мл/100 г в минуту при анализе изображений, реконструированных с коррекцией ослабления по методу Chang, и 47,9 мл/100 г в минуту при анализе изображений,

реконструированных с применением коррекции поглощения на основании карты распределения плотностей тканей по данным низкодозового КТ. Определено, что существуют значимые различия между рассчитанным рМК на некорректированных изображениях и при применении коррекции аттенуации как по методу Chang, так и основанной на КТ-данных.

Важной частью проводимого исследования является расчёт рМК по методу Лассена. В ходе попарного сравнения выяснено, что при применении любого из коэффициентов линейаризации в пределах 0,5 – 3 сохранялись выявленные статистически-значимые различия в рМК между височными, теменными долями и другими отделами головного мозга. Несмотря на убывание такой разности в абсолютных числах кровотока, статистически значимые различия сохранялись и при визуальном анализе оставалась возможность дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний.

На основании полученных результатов был разработан протокол проведения радионуклидной перфузионной ОФЭКТ головного мозга у пациентов с нарушениями памяти, состоящий из двух исследований, разделённых временным интервалом и совместной оценкой результатов исследования в сопоставлении с итогами нейропсихологического тестирования.

В ходе визуальной оценки томосцинтиграмм выявлено, что у пациентов определялись специфичные, описанные в литературе, паттерны снижения накопления РФП, являющиеся характерными семиотическими признаками того или иного заболевания. При исследовании пациентов группы контроля распределение РФП было равномерным по всему веществу головного мозга. Рассчитанный рМК в сером веществе составил 47,9 мл/100 г в минуту. В 70% случаев отмечалась физиологическая гиперфиксация РФП в проекции затылочных долей, обусловленная недостаточным ограничением воздействия зрительных раздражителей.

При анализе результатов реконструкции и обчёта параметров рМК в характерных зонах перфузии у пациентов группы с болезнью Альцгеймера, выявлено, как и было описано ранее, значимое снижение рМК в проекции

височных и теменных долей у пациентов с БА, что приводит к уменьшению накопления РФП в этих отделах головного мозга. Рассчитанный рМК был статистически значимо ниже в областях интереса, соответствующих височным и теменным долям относительно других отделов головного мозга у пациентов этой группы. При этом у пациентов группы контроля величины рМК находились примерно на одном уровне с другими отделами головного мозга и значимо от них не отличались. У пациентов группы ЛВД преобладал лобно-височный паттерн снижения перфузии, позволяющий надёжно дифференцировать это состояние от нейродегенерации альцгеймеровского типа. В группе сосудистой деменции определялось снижение перфузии в так называемых «стратегических» областях. В группе пациентов ЛКН снижение перфузии происходило аналогично группе пациентов с БА, но характеризовалось меньшей выраженностью, с тенденцией к прогрессированию при динамическом наблюдении при неэффективном лечении. Принимая во внимание, что выборка исследования сопоставима с популяцией по распространённости заболеваний, это может быть напрямую перенесено в клиническую практику.

Параметром, используемым в качестве дифференциально-диагностического критерия, была выбрана разность усреднённых рМК между областью базальных ядер и областью теменных долей, обозначенная как ТБИ. В результате проведённого ROC-анализа установлена площадь под кривой классификатора 0,72 (95% биномиальный доверительный интервал 0.58 - 0.84).

Максимальная применимая в практике точность классификации была достигнута на уровне ТБИ - 17,5 мл/100 г в минуту. Это свидетельствует о том, что ТБИ, превышающий 17,5 мл/100 грамм ткани в минуту, является параметром, дифференцирующим болезнь Альцгеймера с чувствительностью 73,9% и специфичностью 51,8%. Уменьшение дифференцирующего уровня ТБИ до 14,4 позволит увеличить чувствительность до 78,1% без существенного влияния на общую точность исследования. Таким образом, впервые применённый ТБИ может быть использован для исключения болезни Альцгеймера у пациентов, проходящих перфузионную ОФЭКТ головного мозга.

На основании проведённого анализа данных первичного и повторного сканирования выявлено, что в целевых регионах при разных группах заболеваний и при разных вариантах лечения определяются разнонаправленные изменения.

При повторном сканировании пациентов с болезнью Альцгеймера средний рМК значимо не изменялся на фоне терапии акатинола мемантином (n=14): в целевых регионах сохраняется средний рМК на уровне 34,8 мл/100 г в минуту, статистически значимых различий не выявлено. Среднее значение ТБИ также оставалось на прежнем уровне – 17,4 мл/100 г в минуту.

При повторном сканировании пациентов группы СД средний рМК значимо не изменялся на фоне терапии нейрометаболическими средствами (n=7). В целевых регионах средний рМК составил 35,7 мл/100 г в минуту. У пациентов, не получавших терапию (n=7), рМК имел тенденцию к снижению до 33,2 мл/100 г в минуту. Среднее значение ТБИ также определялось на прежнем уровне 13,1 мл/100 г в минуту. В группе ЛВД средний рМК значимо не изменялся на фоне терапии акатинола мемантином, в целевых регионах сохранялся средний рМК на уровне 34,3 мл/100 г в минуту, с тенденцией к снижению. Среднее значение ТБИ также сохранялось на прежнем уровне 5,0 мл/100 г в минуту.

При повторном исследовании пациентов с лёгкими когнитивными нарушениями средний рМК значимо не изменялся на фоне терапии акатинолом, в целевых зонах средний рМК составил 46,3 мл/100 г в минуту. У пациентов терапевтической группы 1 отмечается тенденция к сохранению прежних параметров рМК. Среднее значение ТБИ было рассчитано как 5,3 мл/100 г в минуту.

При корреляционном анализе по методу Спирмена выявлено, что вне зависимости от вида заболевания и назначаемого лечения, среднее изменение рМК в целевых регионах коррелирует с изменением балла по шкале MMSE ($r^2=0.72$, $p=0.02$, корреляция средней силы). Среднее изменение ТБИ также коррелирует с изменением балла по шкале MMSE ($r^2=0.75$, $p=0.03$, корреляция средней силы).

Короткий срок наблюдения (в среднем, 4,5 месяца) не позволил с достаточной эффективностью выявлять изменения в когнитивном статусе пациентов. Исследования в этом направлении продолжаются в настоящее время, и будут проводиться в дальнейшем.

Существенным ограничением для интерпретации результатов исследования является неизвестный комплаенс пациентов, поскольку данные о применяемых дозировках препаратов, частоте и регулярности их применения были получены исследователем от самих пациентов или их родственников. Известно, что приверженность лечению с использованием пероральных лекарственных форм у пациентов с деменциями несколько ниже, чем при применении трансдермальных препаратов, а в нашем исследовании пациенты сообщали, преимущественно, о применении именно пероральных форм препаратов.

Таким образом, разработанный протокол может быть применён в практике отделений радионуклидной диагностики в качестве вспомогательного метода в ведении пациентов с деменцией, который позволяет надёжно дифференцировать болезнь Альцгеймера, лобно-височную дегенерацию, сосудистую и смешанную деменцию и синдром лёгких когнитивных нарушений на основании характерных паттернов снижения рМК и количественных параметров, его характеризующих. Неотъемлемой частью указанного протокола является проведение контроля качества используемого радиофармацевтического препарата. Применение повторного сканирования головного мозга позволило оценивать эффективность проводимого лечения и ответ на лечение на основании прямых количественных данных – величинах регионарного мозгового кровотока в специфических зонах.

ВЫВОДЫ

1. Ведущим методом контроля качества эксаметазима является восходящая тонкослойная (бумажная) хроматография, позволяющая получать точную и воспроизводимую информацию об эффективности мечения РФП, что в сочетании с технологической простотой и доступностью этой методики делает хроматографию оптимальным методом контроля качества.

2. Радиофармпрепарат эксаметазим обладает низкой стабильностью *in vitro* и быстро разрушается с течением времени. Немедленно после разведения эффективность его мечения составляет 84,8% (для РФП «Церетек») и 75,1% (для РФП «Теоксим»). После приготовления рабочего раствора препарат достигает пороговой эффективности мечения (70%) через 17 минут (для РФП «Церетек») и через 11 минут (для РФП «Теоксим») после приготовления.

3. Разработанный протокол регистрации и обработки результатов перфузионной ОФЭКТ отличается от ранее существующих включением в себя обязательного контроля качества РФП перед введением, измерением рМК в ключевых отделах головного мозга и определением теменно-базального индекса, с последующим применением этих параметров как индикаторов эффективности лечения деменции.

4. Эффективность разработанного протокола для дифференциальной диагностики деменций при первичном исследовании подтверждена статистическими методами. Показатели диагностической эффективности метода составили для болезни Альцгеймера: чувствительность 73,9%, специфичность 91,4%; для сосудистой деменции: чувствительность 76,9%, специфичность 82,2%; для лобно-височной деменции: чувствительность 60,0%, специфичность 96,3%; для лёгких когнитивных нарушений: чувствительность 64,7%, специфичность 91,3%. Площадь под ROC-кривой для параметра ТБИ, применяемого в диагностике болезни Альцгеймера, составляет 0,72, а применение этого параметра

позволяет увеличить чувствительность в выявлении болезни Альцгеймера до 78,1%.

5. Такие параметры разработанного протокола как абсолютное значение рМК и ТБИ позволяют контролировать качество лечения нейродегенеративных заболеваний, коррелируя со средней силой связи (0,71) с таким клиническим показателем, как балл по шкале MMSE.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Контроль качества РФП

По результатам проведённой работы рекомендовано проводить контроль качества РФП перед каждым использованием согласно следующей методике.

Отобрать из флакона с готовым рабочим раствором РФП с использованием шприца или микропипетки и нанести на полоску хроматографической бумаги, в центр стартовой линии каплю препарата. После чего немедленно погрузить полоску хроматографической бумаги в хроматографическую камеру. После завершения разделения РФП поместить полоску хроматографической бумаги под детектор гамма-камеры и произвести регистрацию изображения полоски с последующим определением эффективности мечения как процентного соотношения активности РФП в проекции эффективно помеченного препарата ко всему счёту с полоски.

Если эффективность мечения РФП превышает 70%, исследуемый препарат можно вводить пациенту. При расчётной эффективности мечения РФП менее 70% исследование проводить не рекомендуется.

Алгоритм обследования пациентов

При первичном исследовании врач-невролог или подготовленный врач-радиолог определяет балл по шкале MMSE. При полученном балле свыше 27 проведение исследования не рекомендуется.

При снижении балла по MMSE ниже 27 принимается решение о проведении перфузионной ОФЭКТ головного мозга. При этом, методом восходящей тонкослойной хроматографии, согласно описанному выше алгоритму, проводится процедура контроля качества РФП перед его внутривенным введением. Регистрация ОФЭКТ томограмм происходит при надёжной фиксации головы пациента. Полученные изображения реконструируются с использованием

итеративного алгоритма и корректируются с учётом возможных движений головы пациента. Реконструкция изображений происходит с использованием однородной эллиптической коррекции поглощения по методу Chang. При интерпретации исследования ориентируются, в первую очередь, на видимое, визуальное снижение накопления РФП в характеристических областях. Исходя из этой информации и оценки рМК и ТБИ, делают вывод о наличии определённого типа когнитивного нарушения:

Лёгкие когнитивные нарушения – равномерное, достаточное накопление РФП в головном мозге, при снижении балла MMSE менее 27;

Болезнь Альцгеймера – паттерн симметричного теменно-височного или лобно-теменно-височного снижения перфузии при сохранности ткани головного мозга по данным совмещённой КТ;

Лобно-височная деменция – паттерн, характеризующийся несимметричным или симметричным снижением перфузии лобных или лобных и височных долей, с сопутствующим снижением балла по шкале MMSE менее 27;

Сосудистая деменция – паттерн в виде очагового снижения перфузии, в том числе обусловленный кистозно-глиозными изменениями ткани мозга, либо умеренное снижение кровотока в бассейне одной из артерий головного мозга, либо диффузное снижение накопления РФП в головном мозге, с сопутствующим снижением балла по шкале MMSE менее 27.

С целью контроля качества назначенной терапии повторное исследование назначается не ранее чем через 6 месяцев и должно проводиться строго по идентичному протоколу. Показателем эффективности назначенного лечения является сохранение рМК и ТБИ (в случае болезни Альцгеймера) на прежнем уровне, при сохранении балла по MMSE. В случае снижения рМК, повышения ТБИ или снижения MMSE делают вывод о неэффективности назначенного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашихмина, И.Г., Гордеев, В.Ф. Линейная скорость мозгового кровотока в оценке капиллярного кровоснабжения серого вещества головного мозга // in Проблемы ядерной медицины: I съезд Российского общества ядерной медицины / под ред. Корсунский, В.Н. [и др.], Дубна: Российское общество ядерной медицины, - 1997. 10 с.

2. Васенина, Е.Е., Левин, О.С., Сонин, А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2017. - Vol. 117. - № 6. - С. 87.

3. Витько, Н.К., Соколова, Л.П., Шмырев, В.И., Зайцева, А.Ю. Особенности перфузии головного мозга при легких и умеренных когнитивных расстройствах (диагностика и лечение) // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2010. - № 4. - С. 46–50.

4. Государственный реестр лекарственных средств, Г.Р.Л.С. «Теоксим, 99m» // [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4ba84bdd-d0a1-4234-a976-f15fb4b3f5fc&t= (дата обращения: 02.06.2017).

5. Ефимова, Н.Ю., Чернов, В.И., Ефимова, И.Ю., Ахмедов, Ш.Д., Лишманов, Ю.Б. Изменение мозгового кровотока и когнитивной функции у больных, перенесших операцию коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения // Кардиология. - 2015. - Vol. 55. - № 6. - С. 40–46.

6. Ефимова, Н.Ю., Кривоногов, Н.Г., Лишманов, Ю.Б., Ефимова, И.Ю. Современные возможности использования радиофармпрепаратов для оценки церебрального кровотока // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2017. - Vol. 98. - № 1. - С. 44–49.

7. Кусткова, Г.С., Макеев, С.С., Мурашко, Н.К., Терентьева, Н.В. Стан перфузії головного мозку при розвитку гіпертонічного кризу у хворих на гіпертензивну енцефалопатію // Ліки України плюс. - 2011. - Vol. 2. - № 6. - С. 24–26.
8. Левин, О.С. Современные подходы к диагностике и лечению смешанной деменции // Справочник поликлинического врача. - 2017. - № 4. - С. 6–11.
9. Литвиненко, И.В., Вардугин, Ю.С., Горбатенко, Д.С., Лабутин, В.К. Первый опыт применения перфузионной однофотонной эмиссионной томографии головного мозга // Вестник челябинской областной клинической больницы. - 2016. - Vol. 4. - № 34. - С. 46–47.
10. Мазуренко, Е.В. Новые возможности транскраниальной доплерографии в диагностике болезни Паркинсона // Здоровоохранение. - 2014. - № 4. - С. 56–63.
11. Максимов, В.И., Ушаков, Ю.В., Чевризова, Е.В. Место акатинола мемантина в современной терапии психических расстройств // Современная терапия в психиатрии и неврологии. - 2015. - № 2. - С. 10–15.
12. Меркин, А.Г., Комаров, А.Н., Кажин, В.А., Фонарев, А.В., Савельев, Д.В. [и др.]. Деменция в общей практике (дифференциальная оценка и терапия) // Нервные болезни. - 2016. - № 2. - С. 18–23.
13. Морозов, С.П., Насникова, И.Ю., Шмырев, В.И., Крыжановский, С.М., Бадюл, М.И. Перфузионная компьютерная томография в диагностике острого нарушения мозгового кровообращения // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2011. - № 1. - С. 14–18.
14. Мурашко, Н.К. Однофотонная эмиссионная томография при хронической гипертонической энцефалопатии // Клиническая геронтология. - 2007. - № 8. - С. 26–29.
15. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных // Москва: МндиаСфера, - 2002. 312 с.
16. Силачѳв, Д.Н., Кондаков, А.К., Знаменский, И.А., Курашвили, Ю.Б., Аболенская, А.В. [и др.]. Использование технеция-99m для прижизненного наблюдения за трансплантированными мультипотентными стромальными

клетками // Клеточные технологии в биологии и медицине. - 2016. - № 3. - С. 188–195.

17. Сусин, Д.С., Хоменко, Ю.Г., Катаева, Г.В., Липовецкий, Б.М., Резникова, Т.Н. [и др.]. Особенности церебрального метаболизма глюкозы у больных с сосудистой деменцией (по данным позитронно-эмиссионной томографии) // Лучевая диагностика и терапия. - 2017. - № 3. - С. 14–18.

18. Сухов, В.Ю., Поспелов, В.А. Методики радионуклидной диагностики. Методические рекомендации // Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, - 2015. 28 с.

19. Томашевский, И.О., Касаткин, Ю.Н., Сошин, Л.Д., Лучшев, А.И., Дорофеева, В.Ю. [и др.]. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc ГМПАО в оценке кровотока коры головного мозга при дисциркуляторной энцефалопатии // Радиология-практика. - 2003. - № 4. - С. 25–29.

20. Тюрина, Н.А., Балабанова, В.В. Лечение болезни Альцгеймера // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2015. - Vol. 7. - № 3. - С. 80–85.

21. Усов, В.Ю., Некрасов, Г.А., Плотников, М.П. Количественная оценка мозгового кровотока: оптимальная методика, диагностическое и прогностическое значение // in Проблемы ядерной медицины - I Съезд Российского общества ядерной медицины / под ред. Корсунский, В.Н. [и др.], Дубна: Объединённый институт ядерных исследований, - 1997. 6 с.

22. Чимагомедова, А.Ш., Ляшенко, Е.А., Бабкина, О.В., Яковлева, О.В., Васенина, Е.Е. [и др.]. Социальные когнитивные функции при нейродегенеративных заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2017. - Vol. 117. - № 11. - С. 168–173.

23. Шендеров, Б.А., Голубев, В.Л., Данилов, А.Б., Прищепа, А.В. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания // Поликлиника. - 2016. - № 1 (спецвыпуск). - С. 7–13.

24. Ahmed, R.M., Paterson, R.W., Warren, J.D., Zetterberg, H., O'Brien, J.T. [и др.]. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. - 2014. - Vol. 85. - № 12. - С. 1426–34.

25. Alagiakrishnan, K. Vascular dementia // [Электронный ресурс]. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/292105-overview> (дата обращения: 09.01.2015).

26. Albert, M.S., DeKosky, S.T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H.H. [и др.]. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimer's & Dementia*. - 2011. - Vol. 7. - № 3. - С. 270–279.

27. Alzheimer, A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. // *Allg Zeits Psychiatry Psychisch Y Gerichtlich Med.* - 1907. - Vol. 64. - С. 146–8.

28. Andersen, A.R., Friberg, H.H., Schmidt, J.F., Hasselbalch, S.G. Quantitative measurements of cerebral blood flow using SPECT and [99mTc]-d,l-HM-PAO compared to xenon-133. // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. - 1988. - Vol. 8. - № 6. - С. S69-81.

29. Ansar, M.A.B., Osaki, Y., Kazui, H., Oku, N., Takasawa, M. [и др.]. Effect of linearization correction on statistical parametric mapping (SPM): a 99mTc-HMPAO brain perfusion SPECT study in mild Alzheimer's disease. // *Annals of nuclear medicine*. - 2006. - Vol. 20. - № 8. - С. 511–7.

30. Archer, H.A., Smailagic, N., John, C., Holmes, R.B., Takwoingi, Y. [и др.]. Regional cerebral blood flow single photon emission computed tomography for detection of Frontotemporal dementia in people with suspected dementia. // *The Cochrane database of systematic reviews*. - 2015. - Vol. 6. - С. CD010896.

31. Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Roqué i Figuls, M., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E. [и др.]. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2015. - № 3. - С. CD010783.

32. Ärlig, Å., Gustafsson, A., Jacobsson, L., Ljungberg, M., Wikkelso, C. Attenuation correction in quantitative SPECT of cerebral blood flow: a Monte Carlo study // *Physics in Medicine and Biology*. - 2000. - Vol. 45. - № 12. - С. 3847–3859.

33. Attems, J., Jellinger, K.A. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease - lessons from pathology // *BMC Medicine*. - 2014. - Vol. 12. - № 1. - С. 206.
34. Baglio, F., Giulia, M., Fari, E. Neuroimaging Findings in Dementia with Lewy Body: A Review // in *Neuroimaging - Methods* / под ред. Bright, P., InTech, - 2012.
35. Baker, M., Mackenzie, I.R., Pickering-Brown, S.M., Gass, J., Rademakers, R. [и др.]. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. // *Nature*. - 2006. - Vol. 442. - № 7105. - С. 916–9.
36. Baron, J.-C., Jones, T. Oxygen metabolism, oxygen extraction and positron emission tomography: Historical perspective and impact on basic and clinical neuroscience // *NeuroImage*. - 2012. - Vol. 61. - № 2. - С. 492–504.
37. Baron, J.C., Comar, D., Bousser, M.G., Soussaline, F., Crouzel, C. [и др.]. [Tomographic study in humans of blood flow and oxygen consumption of the brain by continuous inhalation of oxygen 15. Preliminary findings in cerebral ischemic accidents]. // *Revue neurologique*. - 1978. - Vol. 134. - № 10. - С. 545–56.
38. Barthel, H., Schroeter, M.L., Hoffmann, K.-T., Sabri, O. PET/MR in dementia and other neurodegenerative diseases. // *Seminars in nuclear medicine*. - 2015. - Vol. 45. - № 3. - С. 224–33.
39. Baskerville, T.A., McCabe, C., Weir, C.J., Macrae, I.M., Holmes, W.M. Noninvasive MRI measurement of CBF: evaluating an arterial spin labelling sequence with ^{99m}Tc-HMPAO CBF autoradiography in a rat stroke model. // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. - 2012. - Vol. 32. - № 6. - С. 973–7.
40. Bayer, A., Bokonjic, R., Booya, N., Demarin, V., Ersmark, B. [и др.]. European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study. // *European neurology*. - 1996. - Vol. 36. - № 5. - С. 315–21.
41. Berti, V., Pupi, A., Mosconi, L. PET/CT in diagnosis of dementia. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. - 2011. - Vol. 1228. - С. 81–92.
42. Bigler, R.E., Sgouros, G. Biological analysis and dosimetry for ¹⁵O-labeled

O₂, CO₂, and CO gases administered continuously by inhalation. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* - 1983. - Vol. 24. - № 5. - С. 431–7.

43. Blankenberg, F.G., Kinsman, S.L., Cohen, B.H., Goris, M.L., Spicer, K.M. [и др.]. Brain uptake of Tc99m-HMPAO correlates with clinical response to the novel redox modulating agent EPI-743 in patients with mitochondrial disease // *Molecular Genetics and Metabolism.* - 2012. - Vol. 107. - № 4. - С. 690–699.

44. Bloom, G.S. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. // *JAMA neurology.* - 2014. - Vol. 71. - № 4. - С. 505–8.

45. Braak, H., Thal, D.R., Ghebremedhin, E., Tredici, K. Del Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. // *Journal of neuropathology and experimental neurology.* - 2011. - Vol. 70. - № 11. - С. 960–9.

46. Brayne, C., Richardson, K., Matthews, F.E., Fleming, J., Hunter, S. [и др.]. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. // *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* - 2009. - Vol. 18. - № 3. - С. 645–58.

47. Brown, R.K.J., Bohnen, N.I., Wong, K.K., Minoshima, S., Frey, K.A. Brain PET in Suspected Dementia: Patterns of Altered FDG Metabolism // *RadioGraphics.* - 2014. - Vol. 34. - № 3. - С. 684–701.

48. Burnham, C.A., Brownell, G.L. A Multi-Crystal Positron Camera // *IEEE Transactions on Nuclear Science.* - 1972. - Vol. 19. - № 3. - С. 201–205.

49. Burrell, J.R., Piguet, O. Lifting the veil: how to use clinical neuropsychology to assess dementia. // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* - 2015. - Vol. 86. - № 11. - С. 1216–24.

50. Cao, G., Chen, W., Sun, H., Guo, X., Yang, Y. [и др.]. Experimental and therapeutic medicine. // [Spandidos Pub.], - 2017. 2643-2649 с.

51. Caplan, L.R. Binswanger's disease--revisited // *Neurology.* - 1995. - Vol. 45. - № 4. - С. 626–633.

52. Chang, L.-T. A Method for Attenuation Correction in Radionuclide Computed Tomography // *IEEE Transactions on Nuclear Science.* - 1978. - Vol. 25. -

№ 1. - С. 638–643.

53. Chawia, J. Neurological Manifestations of Vascular Dementia // [Электронный ресурс]. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1135408-overview> (дата обращения: 09.01.2015).

54. Chen, W., Song, X., Beyea, S., D'Arcy, R., Zhang, Y. [и др.]. Advances in perfusion magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. // *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. - 2011. - Vol. 7. - № 2. - С. 185–96.

55. Choi, H., Yoo, M.Y., Cheon, G.J., Kang, K.W., Chung, J.K. [и др.]. Parametric Cerebrovascular Reserve Images Using Acetazolamide 99mTc-HMPAO SPECT: A Feasibility Study of Quantitative Assessment // *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 2013. - Vol. 47. - № 3. - С. 188–195.

56. Chuang, Y.-W., Hsu, C.-C., Huang, Y.-F., Lin, H.-F., Chang, C.-C. [и др.]. Brain perfusion SPECT in patients with Behçet's disease. // *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie*. - 2013. - Vol. 40. - № 4. - С. 288–93.

57. Connolly, C.M., Donohoe, K.J. Nuclear Medicine Imaging of Infection // *Seminars in Roentgenology*. - 2016. - Vol. 40. - № 0. - С. 3–15.

58. Creavin, S.T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A.H., Trevelyan, C.M., Hampton, T. [и др.]. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations // *in Cochrane Database of Systematic Reviews* / под ред. Creavin, S.T., Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, - 2016. CD011145 с.

59. Czarnecka, A., Zimny, A., Sasiadek, M. Correlation of CT perfusion and CT volumetry in patients with Alzheimer's disease. // *Polish journal of radiology*. - 2010. - Vol. 75. - № 2. - С. 15–21.

60. Davenport, M.S. Choosing the Safest Gadolinium-based Contrast Medium for MR Imaging: Not So Simple after All // *Radiology*. - 2018. - Vol. 286. - № 2. - С. 483–485.

61. Davinelli, S., Intrieri, M., Russo, C., Costanzo, A. Di, Zella, D. [и др.]. The "Alzheimer's disease signature": potential perspectives for novel

biomarkers. // *Immunity & ageing : I & A.* - 2011. - Vol. 8. - C. 7.

62. Davis, D.O., Terpogossian, M.P., Dichling, J.O., Taveras, J.M. The determination of regional cerebral blood flow by means of water labelled with radioactive oxygen-15. // *Transactions of the American Neurological Association.* - 1969. - Vol. 94. - C. 244–5.

63. Davison, C.M., O'Brien, J.T. A comparison of FDG-PET and blood flow SPECT in the diagnosis of neurodegenerative dementias: A systematic review // *International Journal of Geriatric Psychiatry.* - 2014. - Vol. 29. - № 6. - C. 551–561.

64. Delano-Wood, L., Abeles, N., Sacco, J.M., Wierenga, C.E., Horne, N.R. [и др.]. Regional white matter pathology in mild cognitive impairment: differential influence of lesion type on neuropsychological functioning. // *Stroke; a journal of cerebral circulation.* - 2008. - Vol. 39. - № 3. - C. 794–9.

65. Devous, M.D., Payne, J.K., Lowe, J.L., Leroy, R.F. Comparison of technetium-99m-ECD to Xenon-133 SPECT in normal controls and in patients with mild to moderate regional cerebral blood flow abnormalities. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* - 1993. - Vol. 34. - № 5. - C. 754–61.

66. Dougall, N.J. Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in Dementia // *American Journal of Geriatric Psychiatry.* - 2004. - Vol. 12. - № 6. - C. 554–570.

67. Dukart, J. Basic Concepts of Image Classification Algorithms Applied to Study Neurodegenerative Diseases // in *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference /* под ред. Toga, A.W., Elsevier, - 2015. 641–646 с.

68. Efimova, I., Efimova, N., Lishmanov, Y. Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Patients With Metabolic Syndrome: Effect of Antihypertensive Therapy // *The Journal of Clinical Hypertension.* - 2014. - Vol. 16. - № 12. - C. 900–906.

69. Eichling, J.O., Raichle, M.E., Grubb, R.L., Larson, K.B., Ter-Pogossian, M.M. In vivo determination of cerebral blood volume with radioactive oxygen-15 in the monkey. // *Circulation research.* - 1975. - Vol. 37. - № 6. - C. 707–14.

70. Emre, M., Tsolaki, M., Bonuccelli, U., Destée, A., Tolosa, E. [и др.].

Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // *The Lancet. Neurology*. - 2010. - Vol. 9. - № 10. - С. 969–77.

71. Essig, M., Shiroishi, M.S., Nguyen, T.B., Saake, M., Provenzale, J.M. [и др.]. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. // *AJR. American journal of roentgenology*. - 2013. - Vol. 200. - № 1. - С. 24–34.

72. Farooq, M.U., Min, J., Goshgarian, C., Gorelick, P.B. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment // *CNS Drugs*. - 2017. - Vol. 31. - № 9. - С. 759–776.

73. Fuente, A. de la, Zanca, R., Boni, R., Cataldi, A.G., Sollini, M. [и др.]. Miniaturized Radiochemical Purity Testing for ^{99m}Tc -HMPAO, ^{99m}Tc -HMDP, and ^{99m}Tc -Tetrofosmin. // *Journal of nuclear medicine technology*. - 2017. - Vol. 45. - № 3. - С. 236–240.

74. Gao, Y.-Z., Zhang, J.-J., Liu, H., Wu, G.-Y., Xiong, L. [и др.]. Regional Cerebral Blood Flow and Cerebrovascular Reactivity in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia Assessed by Arterial Spinlabeling Magnetic Resonance Imaging // *Current Neurovascular Research*. - 2013. - Vol. 10. - № 1. - С. 49–53.

75. Gillen, R., Firbank, M.J., Lloyd, J., O'Brien, J.T. CT-based attenuation and scatter correction compared with uniform attenuation correction in brain perfusion SPECT imaging for dementia // *Physics in Medicine and Biology*. - 2015. - Vol. 60. - № 17. - С. 6775–6787.

76. Glantz, S.A. *Primer of biostatistics* // McGraw-Hill Medical, - 2012. 306 с.

77. Gorelick, P.B. Risk Factors for Vascular Dementia and Alzheimer Disease // *Stroke*. - 2004. - Vol. 35. - № 11_suppl_1. - С. 2620–2622.

78. Götz, J., Ittner, A., Ittner, L.M. Tau-targeted treatment strategies in Alzheimer's disease. // *British journal of pharmacology*. - 2012. - Vol. 165. - № 5. - С. 1246–59.

79. Grade, M., Hernandez Tamames, J.A., Pizzini, F.B., Achten, E., Golay, X. [и др.]. A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. // *Neuroradiology*. - 2015. - Vol. 57. - № 12. - С. 1181–202.

80. Guekht, A., Skoog, I., Edmundson, S., Zakharov, V., Korczyn, A.D.

ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin) // *Stroke*. - 2017. - Vol. 48. - № 5. - С. 1262–1270.

81. Haller, S., Zaharchuk, G., Thomas, D.L., Lovblad, K.-O., Barkhof, F. [и др.]. Arterial Spin Labeling Perfusion of the Brain: Emerging Clinical Applications // *Radiology*. - 2016. - Vol. 281. - № 2. - С. 337–356.

82. Harper, L., Barkhof, F., Fox, N.C., Schott, J.M. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. - 2015. - Vol. 86. - № 11. - С. 1225–33.

83. Harper, L., Fumagalli, G.G., Barkhof, F., Scheltens, P., O'Brien, J.T. [и др.]. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases // *Brain*. - 2016. - Vol. 139. - № 4. - С. 1211–1225.

84. Harris, G.J., Lewis, R.F., Satlin, A., English, C.D., Scott, T.M. [и др.]. Dynamic susceptibility contrast MR imaging of regional cerebral blood volume in Alzheimer disease: a promising alternative to nuclear medicine. // *AJNR. American journal of neuroradiology*. - 1998. - Vol. 19. - № 9. - С. 1727–32.

85. Health Quality Ontario, E. panel of The appropriate use of neuroimaging in the diagnostic work-up of dementia: an evidence-based analysis. // *Ontario health technology assessment series*. - 2014. - Vol. 14. - № 1. - С. 1–64.

86. Hellman, R.S., Tikofsky, R.S., Heertum, R. Van, Coade, G., Carretta, R. [и др.]. A multi-institutional study of interobserver agreement in the evaluation of dementia with rCBF/SPET technetium-99m exametazime (HMPAO) // *Eur.J.Nucl.Med.* - 1994. - Vol. 21. - № 4. - С. 306–313.

87. Heron, C.J. Le, Wright, S.L., Melzer, T.R., Myall, D.J., MacAskill, M.R. [и др.]. Comparing cerebral perfusion in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ASL-MRI study. // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. - 2014. - Vol. 34. - № 6. - С. 964–70.

88. Hickey, J.L., Donnelly, P.S. Diagnostic imaging of Alzheimer's disease with copper and technetium complexes // *Coordination Chemistry Reviews*. - 2012. - Vol. 256. - № 19–20. - С. 2367–2380.

89. Holman, B.L., Hellman, R.S., Goldsmith, S.J., Mena, I.G., Leveille, J. [и др.]. Biodistribution, dosimetry, and clinical evaluation of technetium-99m ethyl cysteinate dimer in normal subjects and in patients with chronic cerebral infarction. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. - 1989. - Vol. 30. - № 6. - С. 1018–24.
90. Hort, J., O’brien, J.T., Gainotti, G., Pirtila, T., Popescu, B.O. [и др.]. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer’s disease // *European Journal of Neurology EFNS European Journal of Neurology*. - 2010. - Vol. 17. - С. 1236–1248.
91. Hutton, M., Lendon, C.L., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S. [и др.]. Association of missense and 5’-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. // *Nature*. - 1998. - Vol. 393. - № 6686. - С. 702–5.
92. Ibaraki, M., Shimosegawa, E., Miura, S., Takahashi, K., Ito, H. [и др.]. PET measurements of CBF, OEF, and CMRO2 without arterial sampling in hyperacute ischemic stroke: method and error analysis. // *Annals of nuclear medicine*. - 2004. - Vol. 18. - № 1. - С. 35–44.
93. Isaka, Y., Iiji, O., Imaizumi, M., Ashida, K., Itoi, Y. [Quantification of regional cerebral blood flow using 99mTc-HMPAO SPECT and intravenous 133Xe injection method]. // *Kaku igaku. The Japanese journal of nuclear medicine*. - 1992. - Vol. 29. - № 12. - С. 1463–73.
94. Ishii, K., Hanaoka, K., Okada, M., Kumano, S., Komeya, Y. [и др.]. Impact of CT attenuation correction by SPECT/CT in brain perfusion images // *Annals of Nuclear Medicine*. - 2012.
95. Ito, M., Yoshimoto, T., Kawabori, M., Fujimoto, S., Yamauchi, T. [и др.]. Diagnostic impact of baseline cerebral blood flow in patients with acute ischemic stroke prior to intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. - 2013. - Vol. 115. - № 8. - С. 1464–1469.
96. Jimenez-Hoyuela, J.M., Amrani-Raissouni, T., Gallardo-Tur, A., Moya-Espinosa, F., Padilla-Parrado, F. Impact of 99mTc-HMPAO brain perfusion scan in the diagnosis of hemiplegic migraine // *Clin Nucl Med*. - 2013. - Vol. 38. - № 2. .

97. Johnson, K.A., Minoshima, S., Bohnen, N.I., Donohoe, K.J., Foster, N.L. [и др.]. Update on Appropriate Use Criteria for Amyloid PET Imaging: Dementia Experts, Mild Cognitive Impairment, and Education // *Journal of Nuclear Medicine*. - 2013. - Vol. 54. - № 7. - С. 1011–1013.
98. Jones, T., Chesler, D.A., Pogossian, M.M. Ter The continuous inhalation of Oxygen 15 for assessing regional oxygen extraction in the brain of man // *British Journal of Radiology*. - 1976. - Vol. 49. - № 580. - С. 339–343.
99. Julin, P., Frank, A., Kristoffersen-Wiberg, M., Engman, E.-L., Danielsson, R. [и др.]. A quantitative comparison of HMPAO-SPECT and DSC perfusion MRI in suspected dementia // in *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* / - 2005. 2797 с.
100. Juni, J.E., Waxman, A.D., Devous, M.D., Tikofsky, R.S., Ichise, M. [и др.]. Procedure Guideline for Brain Perfusion SPECT Using ^{99m}Tc Radiopharmaceuticals 3.0 // *Journal of Nuclear Medicine Technology*. - 2009. - Vol. 37. - № 3. - С. 191–195.
101. Kadavath, H., Hofele, R. V., Biernat, J., Kumar, S., Tepper, K. [и др.]. Tau stabilizes microtubules by binding at the interface between tubulin heterodimers // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. - 2015. - Vol. 112. - № 24. - С. 7501–7506.
102. Kameyama, M. Lassen's equation is a good approximation of permeability-surface model: new α values for ^{99m}Tc -HMPAO and ^{99m}Tc -ECD. // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. - 2014. - Vol. 34. - № 7. - С. 1157–61.
103. Kameyama, M., Murakami, K., Jinzaki, M. Optimal HMPAO α value for Lassen's correction algorithm obscured by statistical noise. // *Annals of nuclear medicine*. - 2016. - С. 1–5.
104. Kapucu, Ö.L., Nobili, F., Varrone, A., Booij, J., Borght, T. Vander [и др.]. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using ^{99m}Tc -labelled radiopharmaceuticals, version 2 // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 2009. - Vol. 36. - № 12. - С. 2093–2102.
105. Kato, T., Inui, Y., Nakamura, A., Ito, K. Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia // *Ageing Research Reviews*. - 2016. - Vol. 30. - С. 73–84.

106. Kety, S.S., Schmidt, C.F. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man; theory, procedure and normal values. // The Journal of clinical investigation. - 1948. - Vol. 27. - № 4. - С. 476–483.

107. Kim, S., Song, I.U., Chung, Y.A., Choi, E.K., Oh, J.K. Brain MRI, Tc-99m HMPAO SPECT and F-18 FP-CIT PET/CT Findings in a Patient with Wilson Disease: A Case Report // Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 2014. - Vol. 48. - № 4. - С. 303–305.

108. Kirshner, H.S. Frontotemporal Dementia and Frontotemporal Lobar Degeneration // [Электронный ресурс]. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1135164-overview> (дата обращения: 09.01.2015).

109. Kudomi, N., Hirano, Y., Koshino, K., Hayashi, T., Watabe, H. [и др.]. Rapid quantitative CBF and CMRO(2) measurements from a single PET scan with sequential administration of dual (15)O-labeled tracers. // Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. - 2013. - Vol. 33. - № 3. - С. 440–8.

110. Kumar, A., Singh, A., Ekavali A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update // Pharmacological Reports. - 2015. - Vol. 67. - № 2. - С. 195–203.

111. Laere, K. VAN, Wiele, C.V.A.N. De, Belle, Y.V.A.N., Audenaert, K., Dierckx, R. Variability study of a non-invasive approach to the absolute quantification of cerebral blood flow with 99Tcm-ECD using aortic activity as the arterial input estimate. // Nuclear Medicine Communications. - 1999. - Vol. 20. - № 1. .

112. Laforce, R. Behavioral and language variants of frontotemporal dementia: A review of key symptoms // Clinical Neurology and Neurosurgery. - 2013. - Vol. 115. - № 12. - С. 2405–2410.

113. Langa, K.M., Levine, D.A. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. // JAMA. - 2014. - Vol. 312. - № 23. - С. 2551–61.

114. Lassen, N.A., Andersen, A.R., Friberg, L., Paulson, O.B. The retention of [99mTc]-d,l-HM-PAO in the human brain after intracarotid bolus injection: a kinetic

analysis. // Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. - 1988. - Vol. 8. - № 6. - C. S13-22.

115. Lato, J., Jan, F. Dementia with Lewy Bodies : Clinical Review // British Journal of Medical Practitioners. - 2008. - Vol. 1. - № 1. - C. 10–14.

116. Lenzi, G.L., Jones, T., McKenzie, C.G., Buckingham, P.D., Clark, J.C. [и др.]. Study of regional cerebral metabolism and blood flow relationships in man using the method of continuously inhaling oxygen-15 and oxygen-15 labelled carbon dioxide. // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. - 1978. - Vol. 41. - № 1. - C. 1–10.

117. Léveillé, J., Demonceau, G., Roo, M. De, Rigo, P., Taillefer, R. [и др.]. Characterization of technetium-99m-L,L-ECD for brain perfusion imaging, Part 2: Biodistribution and brain imaging in humans. // Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine. - 1989. - Vol. 30. - № 11. - C. 1902–10.

118. Licho, R., Glick, S.J., Xia, W., Pan, T.S., Penney, B.C. [и др.]. Attenuation compensation in 99mTc SPECT brain imaging: a comparison of the use of attenuation maps derived from transmission versus emission data in normal scans. // Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine. - 1999. - Vol. 40. - № 3. - C. 456–63.

119. Lim, S.M., Katsifis, A., Villemagne, V.L., Best, R., Jones, G. [и др.]. The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. // Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine. - 2009. - Vol. 50. - № 10. - C. 1638–45.

120. Lo, J., Huang, W., Kao, C., Yang, C. Mechanism of 99m Tc-d , 1-HMPAO Retention in Brain Cells // Annals of Nuclear Medicine and Science. - 2001. - Vol. 14. - № February. - C. 215–222.

121. Loo, D.T., Copani, A., Pike, C.J., Whittemore, E.R., Walencewicz, A.J. [и др.]. Apoptosis is induced by fB-amyloid in cultured central nervous system neurons // Neurobiology. - 1993. - Vol. 90. - C. 7951–7955.

122. Maas, L.C., Harris, G.J., Satlin, A., English, C.D., Lewis, R.F. [и др.].

Regional cerebral blood volume measured by dynamic susceptibility contrast MR imaging in Alzheimer's disease: a principal components analysis. // *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. - 1997. - Vol. 7. - № 1. - C. 215–9.

123. Maioli, C., Lucignani, G., Strinchini, A., Tagliabue, L., Sole, A. Del Quality control on radiochemical purity in technetium-99m radiopharmaceuticals labelling: Three years of experience on 2280 procedures // *Acta Biomedica*. - 2017. - Vol. 88. - № 1. - C. 49–56.

124. Manniesing, R., Oei, M.T.H., Ginneken, B. van, Prokop, M. Quantitative Dose Dependency Analysis of Whole-Brain CT Perfusion Imaging // *Radiology*. - 2016. - Vol. 278. - № 1. - C. 190–197.

125. Martinez, T., Miñana, E., Martín-Falquina, T.C., Fuente, T. Influence of radiolytic-produced hydrogen peroxide on the stability of commercial kit 99mtechnetium-exametazime preparation // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. - 2014. - Vol. 57. - № 1. - C. 49–52.

126. Matías-Guiu, J.A., Cabrera-Martín, M.N., Pérez-Castejón, M.J., Moreno-Ramos, T., Rodríguez-Rey, C. [и др.]. Visual and statistical analysis of ¹⁸F-FDG PET in primary progressive aphasia. // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. - 2015. - Vol. 42. - № 6. - C. 916–27.

127. Matsuda, H., Tsuji, S., Shuke, N., Sumiya, H., Tonami, N. [и др.]. A quantitative approach to technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. // *European journal of nuclear medicine*. - 1992. - Vol. 19. - № 3. - C. 195–200.

128. Matsuda, H., Tsuji, S., Shuke, N., Sumiya, H., Tonami, N. [и др.]. Noninvasive measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. // *European journal of nuclear medicine*. - 1993. - Vol. 20. - № 5. - C. 391–401.

129. Matsuda, H., Yagishita, A., Tsuji, S., Hisada, K. A quantitative approach to technetium-99m ethyl cysteinate dimer: a comparison with technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. // *European journal of nuclear medicine*. - 1995. - Vol. 22. - № 7. - C. 633–7.

130. Matsuda, H. Quantification in Brain SPECT: Noninvasive Cerebral Blood

Flow Measurements Using ^{99m}Tc -Labeled Tracers // in PET and SPECT in Neurology / под ред. Dierckx, R.A.J.O. [и др.], Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, - 2014. 75–91 с.

131. Matsuda, H. MRI morphometry in Alzheimer's disease // Ageing Research Reviews. - 2016. - Vol. 30. - С. 17–24.

132. Mattsson, N., Tosun, D., Insel, P.S., Simonson, A., Jack, C.R. [и др.]. Association of brain amyloid- β with cerebral perfusion and structure in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. // Brain : a journal of neurology. - 2014. - Vol. 137. - № Pt 5. - С. 1550–61.

133. Mattsson, S., Johansson, L., Leide Svegborn, S., Liniecki, J., Noßke, D. [и др.]. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals - Addendum 3 to ICRP Publication 53 // Ann. ICRP. - 2008. - Vol. 38. - № 1–2. .

134. McKeith, I., Ser, T. Del, Spano, P., Emre, M., Wesnes, K. [и др.]. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. // Lancet (London, England). - 2000. - Vol. 356. - № 9247. - С. 2031–6.

135. McKeith, I.G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E.K., Dickson, D.W. [и др.]. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. // Neurology. - 1996. - Vol. 47. - № 5. - С. 1113–24.

136. Mintun, M. a, Raichle, M.E., Martin, W.R., Herscovitch, P. Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. // Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. - 1984. - Vol. 25. - № 2. - С. 177–87.

137. Moradi, E., Pepe, A., Gaser, C., Huttunen, H., Tohka, J. Machine learning framework for early MRI-based Alzheimer's conversion prediction in MCI subjects // NeuroImage. - 2015. - Vol. 104. - С. 398–412.

138. Mosconi, L. Glucose metabolism in normal aging and Alzheimer's disease: Methodological and physiological considerations for PET studies. // Clinical and translational imaging. - 2013. - Vol. 1. - № 4. .

139. Mrak, R.E., Sue, W., Griffin, T. Dementia with Lewy bodies: Definition, diagnosis, and pathogenic relationship to Alzheimer's disease // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. - 2007. - Vol. 3. - № 5. - С. 619–625.

140. Murase, K., Tanada, S., Fujita, H., Sakaki, S., Hamamoto, K. Kinetic behavior of technetium-99m-HMPAO in the human brain and quantification of cerebral blood flow using dynamic SPECT. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. - 1992. - Vol. 33. - № 1. - С. 135–43.

141. Murase, K., Inoue, T., Fujioka, H., Ishimaru, Y., Akamune, A. [и др.]. An alternative approach to estimation of the brain perfusion index for measurement of cerebral blood flow using technetium-99m compounds // *Eur.J.Nucl.Med.* - 1999. - Vol. 26. - № 0340–6997 (Print). - С. 1333–1339.

142. Murase, K., Fujioka, H., Inoue, T., Ishimaru, Y., Akamune, A. [и др.]. Reproducibility of the brain perfusion index for measuring cerebral blood flow using technetium-99m compounds. // *European journal of nuclear medicine*. - 2001. - Vol. 28. - № 11. - С. 1640–6.

143. Murray, A.D. The Brain, Salivary and Lacrimal Glands // in *Practical Nuclear Medicine* / под ред. Sharp, P.F., Gemmell, H.G., Murray, A.D., London: Springer London, - 2005. 231–246 с.

144. Nagahama, Y., Okina, T., Suzuki, N., Matsuda, M. Neural correlates of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. // *Brain : a journal of neurology*. - 2010. - Vol. 133. - № Pt 2. - С. 557–67.

145. Nagata, K., Maruya, H., Yuya, H., Terashi, H., Mito, Y. [и др.]. Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia? // *Annals of the New York Academy of Sciences*. - 2000. - Vol. 903. - С. 252–61.

146. Nikolov, N.A., D, Z.Y., Makeyev, S.S., Loshickij, P.P., Yu, Y.O. [и др.]. Quantitative Analysis of Brain SPECT With 99m Tc- HMPAO in Patients with Mild Cognitive Changes // in *IEEE XXXIV International Scientific Conference Electronics and Nanotechnology (ELNANO)* / - 2014. 295–298 с.

147. Nikolov, N.A., Zalisna, Y.D., Makeyev, S.S., Loshitskiy, P.P., Kolomic, B.Y. [и др.]. Integral estimate of spatial distribution of 99mTc-HMPAO in brain of

patients with mild cognitive changes // *Radioelectronics and Communications Systems*. - 2014. - Vol. 57. - № 12. - С. 559–565.

148. Nobili, F., Vitali, P., Canfora, M., Girtler, N., Leo, C. De [и др.]. Effects of long-term Donepezil therapy on rCBF of Alzheimer's patients. // *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. - 2002. - Vol. 113. - № 8. - С. 1241–8.

149. Nobili, F., Koulibaly, M., Vitali, P., Migneco, O., Mariani, G. [и др.]. Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with acetylcholinesterase inhibitors. // *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. - 2002. - Vol. 43. - № 8. - С. 983–90.

150. O'Brien, J.T., Holmes, C., Jones, M., Jones, R., Livingston, G. [и др.]. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology // *Journal of Psychopharmacology*. - 2017. - Vol. 31. - № 2. - С. 147–168.

151. O'Brien, J.T., Thomas, A. *Vascular Dementia // FOCUS*. - 2017. - Vol. 15. - № 1. - С. 101–109.

152. O'Bryant, S.E., Humphreys, J.D., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Graff-Radford, N.R. [и др.]. Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. // *Archives of neurology*. - 2008. - Vol. 65. - № 7. - С. 963–7.

153. O'Connor, J.P.B., Tofts, P.S., Miles, K.A., Parkes, L.M., Thompson, G. [и др.]. Dynamic contrast-enhanced imaging techniques: CT and MRI // *The British Journal of Radiology*. - 2011. - Vol. 84. - № special_issue_2. - С. S112–S120.

154. Ortiz, A., Munilla, J., Martínez-Murcia, F.J., Górriz, J.M., Ramírez, J. [и др.]. Learning Longitudinal MRI Patterns by SICE and Deep Learning: Assessing the Alzheimer's Disease Progression // Springer, Cham, - 2017. 413–424 с.

155. Ossenkoppele, R., Tolboom, N., Foster-Dingley, J.C., Adriaanse, S.F., Boellaard, R. [и др.]. Longitudinal imaging of Alzheimer pathology using [11C]PIB, [18F]FDDNP and [18F]FDG PET. // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. - 2012. - Vol. 39. - № 6. - С. 990–1000.

156. Pagani, M., Ramström, C., Jacobsson, H., Larsson, A. Oxime Uptake in

Alzheimer ' s Disease and Frontal Lobe Dementia with SPECT // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. - 2001. - C. 177–184.

157. Pai, M.-C., Aref, H., Bassil, N., Kandiah, N., Lee, J.-H. [и др.]. Real-world evaluation of compliance and preference in Alzheimer's disease treatment. // *Clinical interventions in aging*. - 2015. - Vol. 10. - C. 1779–87.

158. Palumbo, B., Siepi, D., Amici, S., Sinzinger, H. Differential Diagnosis Between Neurodegenerative Dementia Disorders and Parkinson ' s Disease Using 99m Tc-HMPAO SPECT // *Open Nucl Med J*. - 2014. - Vol. 6. - C. 1–5.

159. Park, S.Y., Yoon, H., Lee, N., Oh, J.K., Yoo, I.R. [и др.]. Analysis of Cerebral Blood Flow with Single Photon Emission Computed Tomography in Mild Subcortical Ischemic Vascular Dementia // *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 2014. - Vol. 48. - № 4. - C. 272–277.

160. Patlak, C.S., Blasberg, R.G., Fenstermacher, J.D. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. - 1983. - Vol. 3. - № 1. - C. 1–7.

161. Peng, X., Xing, P., Li, X., Qian, Y., Song, F. [и др.]. Towards Personalized Intervention for Alzheimer's Disease // *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. - 2016. - Vol. 14. - № 5. - C. 289–297.

162. Pimlott, S.L., Ebmeier, K.P. SPECT imaging in dementia // *British Journal of Radiology*. - 2007. - Vol. 80. - № SPEC. ISS. 2. - C. 153–159.

163. Pinsker, D., Lo, A.H.Y., Haslam, C., Pachana, N.A., Pinsker, H. Hit or Miss? Diagnostic contributions of neuropsychological assessment in patients with suspected dementia // *International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health*. - 2018. - № 5. - C. 2.

164. Pirimoglu, B., Sade, R., Ogul, H., Kantarci, M., Eren, S. [и др.]. How Can New Imaging Modalities Help in the Practice of Radiology? // *The Eurasian journal of medicine*. - 2016. - Vol. 48. - № 3. - C. 213–221.

165. Pollock, J.M., Tan, H., Kraft, R.A., Whitlow, C.T., Burdette, J.H. [и др.]. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications. // *Magnetic*

resonance imaging clinics of North America. - 2009. - Vol. 17. - № 2. - С. 315–38.

166. Poorkaj, P., Bird, T.D., Wijsman, E., Nemens, E., Garruto, R.M. [и др.]. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. // *Annals of neurology*. - 1998. - Vol. 43. - № 6. - С. 815–25.

167. Powers, W.J. Cerebral blood flow and metabolism: regulation and pathophysiology in Cerebrovascular Disease // in *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* / под ред. Grotta, J.C., Albers, G.W., Broderick, J.P., 6-е изд., Elsevier Health Sciences, - 2015. 28–43 с.

168. Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G., Wu, Y. [и др.]. World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, costs and trends // London: Alzheimer's Disease International, - 2015. 84 с.

169. Rademakers, R., Cruts, M., Broeckhoven, C. van The role of tau (MAPT) in frontotemporal dementia and related tauopathies // *Human Mutation*. - 2004. - Vol. 24. - № 4. - С. 277–295.

170. Raichle, M.E., Grubb, R.L. J., Eichling, J.O., Ter-Pogossian, M.M. Measurement of brain oxygen utilization with radioactive oxygen-15: experimental verification // *J Appl Physiol*. - 1976. - Vol. 40. - № 4. - С. 638–640.

171. Raichle, M.E., Martin, W.R., Herscovitch, P., Mintun, M.A., Markham, J. Brain blood flow measured with intravenous H₂(15)O. II. Implementation and validation. // *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. - 1983. - Vol. 24. - № 9. - С. 790–8.

172. Rao, M., Kamal, R., Dhawan, D.K. Assessment of Stability and Economic Viability of Reconstituted HMPAO Formulations for Brain Imaging Applications // *Austin J Nucl Med Radiother*. - 2015. - Vol. 2. - № 1. - С. 18–21.

173. Rayment, D., Biju, M., Zheng, R., Kuruvilla, T. Neuroimaging in dementia: an update for the general clinician // *Progress in Neurology and Psychiatry*. - 2016. - Vol. 20. - № 2. - С. 16–20.

174. Ria, F., Albini, G., Battista, S., Salvatore, V., Messere, R. [и др.]. Study to Define Frequency in Routine Analytical Controls in the Radiolabelling Process // *Open Access Library Journal*. - 2017. - Vol. 4.

175. Román, G.C. The Epidemiology of vascular dementia // in Handbook of Clinical Neurology / Elsevier, - 2008. 639–658 c.

176. Rosenberg, R.N. Consciousness, Coma, and Brain Death—2009 // JAMA. - 2009. - Vol. 301. - № 11. - C. 1172.

177. Saha, G.B. Characteristics of Specific Radiopharmaceuticals // in Fundamentals of Nuclear Pharmacy / New York, NY: Springer New York, - 2010. 115–152 c.

178. Sahani, D. V. Perfusion CT: An Overview of Technique and Clinical Applications // in ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting 2010 / Stockholm: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, - 2010. 556–568 c.

179. Savica, R., Grossardt, B.R., Bower, J.H., Boeve, B.F., Ahlskog, J.E. [и др.]. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. // JAMA neurology. - 2013. - Vol. 70. - № 11. - C. 1396–402.

180. Schmidt, D., Zimmermann, R., Lewczuk, P., Schaller, G., Degirmenci, U. [и др.]. Confirmation rate of blinded (99m)Tc-SPECT compared to neurochemical dementia biomarkers in CSF in patients with Alzheimer disease. // Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996). - 2010. - Vol. 117. - № 9. - C. 1111–4.

181. Shimizu, S., Hanyu, H., Iwamoto, T., Koizumi, K., Abe, K. SPECT follow-up study of cerebral blood flow changes during Donepezil therapy in patients with Alzheimer's disease. // Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging. - 2006. - Vol. 16. - № 1. - C. 16–23.

182. Sinha, P., Conrad, G.R. Scintigraphic confirmation of brain death // Seminars in Nuclear Medicine. - 2012. - Vol. 42. - № 1. - C. 27–32.

183. Skinner, J.T., Yankeelov, T.E., Peterson, T.E., Does, M.D. Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI and quantitative SPECT in a rat glioma model. // Contrast media & molecular imaging. - 2012. - Vol. 7. - № 6. - C. 494–500.

184. Small, G.W. Neuroimaging as a diagnostic tool in dementia with Lewy bodies. // Dementia and geriatric cognitive disorders. - 2004. - Vol. 17 Suppl 1. - C. 25–31.

185. Sobal, G., Sinzinger, H. Methylene blue-enhanced stability of

(^{99m}Tc)HMPAO and simplified quality control--a comparative investigation. // Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine. - 2001. - Vol. 54. - № 4. - С. 633–6.

186. Sokoloff, L. Relationships among local functional activity, energy metabolism, and blood flow in the central nervous system. // Federation proceedings. - 1981. - Vol. 40. - № 8. - С. 2311–6.

187. Song, I.-U., Kim, J.-S., Chung, S.-W., Lee, K.-S., Oh, J.-K. [и др.]. Early detection of subjective memory impairment in Parkinson's disease using cerebral perfusion SPECT. // Bio-medical materials and engineering. - 2014. - Vol. 24. - № 6. - С. 3405–10.

188. Steketee, R.M.E., Bron, E.E., Meijboom, R., Houston, G.C., Klein, S. [и др.]. Early-stage differentiation between presenile Alzheimer's disease and frontotemporal dementia using arterial spin labeling MRI // European Radiology. - 2016. - Vol. 26. - № 1. - С. 244–253.

189. Stelzmann, R. a., Schnitzlein, H.N., Murtagh, F.R. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, «uber eine eigenartige erkankung der hirnrinde» // Clinical Anatomy. - 1995. - Vol. 8. - № 6. - С. 429–431.

190. Swerdlow, R.H. Pathogenesis of Alzheimer's disease. // Clinical interventions in aging. - 2007. - Vol. 2. - № 3. - С. 347–59.

191. Takasawa, M., Murase, K., Oku, N., Kawamata, M., Nagayoshi, M. [и др.]. Interobserver variability of cerebral blood flow measurements obtained using spectral analysis and technetium-99m labeled compounds // Annals of Nuclear Medicine. - 2003. - Vol. 17. - № 3. - С. 255–259.

192. Tan, C.-C., Yu, J.-T., Wang, H.-F., Tan, M.-S., Meng, X.-F. [и др.]. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. // Journal of Alzheimer's disease : JAD. - 2014. - Vol. 41. - № 2. - С. 615–31.

193. Tang, Z., Pi, X., Chen, F., Shi, L., Gong, H. [и др.]. Fifty Percent Reduced-Dose Cerebral CT Perfusion Imaging of Alzheimer's Disease // American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementiasr. - 2012. - Vol. 27. - № 4. - С. 267–274.

194. Tatemichi, T.K., Desmond, D.W., Prohovnik, I. Strategic infarcts in vascular dementia. A clinical and brain imaging experience. // *Arzneimittel-Forschung*. - 1995. - Vol. 45. - № 3A. - C. 371–85.
195. Tateno, M., Kobayashi, S., Saito, T. Imaging Improves Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies // *Psychiatry Investigation*. - 2009. - Vol. 6. - № 4. - C. 233.
196. Ter-Pogossian, M.M., Eichling, J.O., Davis, D.O., Welch, M.J. The measure in vivo of regional cerebral oxygen utilization by means of oxyhemoglobin labeled with radioactive oxygen-15. // *The Journal of clinical investigation*. - 1970. - Vol. 49. - № 2. - C. 381–91.
197. Ter-Pogossian, M.M., Phelps, M.E., Hoffman, E.J., Mullani, N.A. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). // *Radiology*. - 1975. - Vol. 114. - № 1. - C. 89–98.
198. Ter-Pogossian, M.M., Taveras, J.M., Davis, D.O. A study of regional cerebral oxygen supply and utilization by means of radioactive oxygen-15 // in *Recent Advances in the Study of Circulation* / под ред. Taveras, J.M., Fischgold, H., Dilenge, D., Springfield: Charles C. Thomas, - 1969. 156–174 с.
199. Tohka, J., Moradi, E., Huttunen, H., Initiative, A.D.N. Comparison of Feature Selection Techniques in Machine Learning for Anatomical Brain MRI in Dementia // *Neuroinformatics*. - 2016. - Vol. 14. - № 3. - C. 279–296.
200. Toney, L.K., McCue, T.J., Minoshima, S., Lewis, D.H. Nuclear medicine imaging in dementia: a practical overview for hospitalists. // *Hospital practice* (1995). - 2011. - Vol. 39. - № 3. - C. 149–60.
201. Trollor, J.N., Sachdev, P.S., Haindl, W., Brodaty, H., Wen, W. [и др.]. Regional cerebral blood flow deficits in mild Alzheimer's disease using high resolution single photon emission computerized tomography. // *Psychiatry and clinical neurosciences*. - 2005. - Vol. 59. - № 3. - C. 280–90.
202. Tsuchida, T., Nishizawa, S., Yonekura, Y., Sadato, N., Iwasaki, Y. [и др.]. SPECT images of technetium-99m-ethyl cysteinate dimer in cerebrovascular diseases: comparison with other cerebral perfusion tracers and PET. // *Journal of nuclear*

medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. - 1994. - Vol. 35. - № 1. - C. 27–31.

203. Tubergen, K., Corlija, M., Volkert, W.A., Holmes, R.A. Sensitivity of technetium-99m-d,1-HMPAO to radiolysis in aqueous solutions. // Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. - 1991. - Vol. 32. - № 1. - C. 111–5.

204. Vallabhajosula, S., Killeen, R.P., Osborne, J.R. Altered Biodistribution of Radiopharmaceuticals: Role of Radiochemical/Pharmaceutical Purity, Physiological, and Pharmacologic Factors // // Seminars in Nuclear Medicine. - 2010. T. 40. № 4. 220–241 c.

205. Varma, a R., Adams, W., Lloyd, J.J., Carson, K.J., Snowden, J.S. [и др.]. Diagnostic patterns of regional atrophy on MRI and regional cerebral blood flow change on SPECT in young onset patients with Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and vascular dementia. // Acta neurologica Scandinavica. - 2002. - Vol. 105. - № 4. - C. 261–269.

206. Viglietti, A.L., Perlo, G., Augeri, C., Massara, C., Zaccaria, S. Radiochemical purity and stability of 99m Tc-HMPAO preparations : the influence of pH , volume recovery , and storage conditions // Healthcare professional journal. - 2012. - Vol. 1. - № 1–4. - C. 47–51.

207. Vries, E.F.J. de, Roca, M., Jamar, F., Israel, O., Signore, A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. - 2010. - Vol. 37. - № 4. - C. 842–8.

208. Wadsak, W., Mitterhauser, M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. // European journal of radiology. - 2010. - Vol. 73. - № 3. - C. 461–9.

209. Walovitch, R.C., Hill, T.C., Garrity, S.T., Cheesman, E.H., Burgess, B.A. [и др.]. Characterization of technetium-99m-L,L-ECD for brain perfusion imaging, Part 1: Pharmacology of technetium-99m ECD in nonhuman primates. // Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. - 1989. - Vol. 30. - № 11. - C. 1892–901.

210. Waragai, M., Mizumura, S., Yamada, T., Matsuda, H. Differentiation of early-stage Alzheimer's disease from other types of dementia using brain perfusion single photon emission computed tomography with easy Z-score imaging system analysis. // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. - 2008. - Vol. 26. - № 6. - С. 547–55.

211. Weih, M., Degirmenci, U., Kreil, S., Suttner, G., Schmidt, D. [и др.]. Nuclear medicine diagnostic techniques in the era of pathophysiology-based CSF biomarkers for Alzheimer's disease. // *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. - 2011. - Vol. 26 Suppl 3. - С. 97–103.

212. Wolk, D.A., Detre, J.A. Arterial spin labeling MRI: an emerging biomarker for Alzheimer's disease and other neurodegenerative conditions. // *Current opinion in neurology*. - 2012. - Vol. 25. - № 4. - С. 421–8.

213. Yeo, J.M., Lim, X., Khan, Z., Pal, S. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia. // *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. - 2013. - Vol. 263. - № 7. - С. 539–52.

214. Yildirim, T., Göksel, B.K., Demir, Ş., Tokmak, N., Tan, M. Evaluation of brain perfusion in Alzheimer disease with perfusion computed tomography and comparison to elderly patient without dementia // *Turk J Med Sci*. - 2016. - Vol. 46. - С. 834–839.

215. Zaknun, J.J., Leblhuber, F., Schücktan, H. Value of cerebral blood flow quantification in the diagnosis of dementia. // *Nuclear medicine communications*. - 2008. - Vol. 29. - № 3. - С. 260–9.

216. Zerarka, S., Pellerin, L., Slosman, D., Magistretti, P.J. Astrocytes as a predominant cellular site of (99m)Tc-HMPAO retention. // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. - 2001. - Vol. 21. - № 4. - С. 456–68.

217. Zhang, B., Gu, G., Jiang, H., Guo, Y., Shen, X. [и др.]. The value of whole-brain CT perfusion imaging and CT angiography using a 320-slice CT scanner in the diagnosis of MCI and AD patients // *European Radiology*. - 2017. - Vol. 27. - № 11. - С. 4756–4766.

218. Zhang, J., Escott, E.J. Whole-brain Volume Perfusion Computed Tomography: Acquisition Techniques and Radiation Dose. // Radiologic technology. - 2017. - Vol. 88. - № 6. - С. 651–659.

219. Zimny, A., Leszek, J., Kiejna, A., Sasiadek, M. Analysis of correlation between the degree of cognitive impairment and the results of perfusion CT in patients with dementia. // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. - 2007. - Vol. 13 Suppl 1. - № 1. - С. 23–30.

220. Zimny, A., Sasiadek, M., Leszek, J., Czarnecka, A., Trypka, E. [и др.]. Does perfusion CT enable differentiating Alzheimer's disease from vascular dementia and mixed dementia? A preliminary report. // Journal of the neurological sciences. - 2007. - Vol. 257. - № 1–2. - С. 114–20.

221. Zolle, I. Technetium-99m Radiopharmaceuticals Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine // Berlin: Springer Berlin, - 2006.

222. Zuckier, L.S., Dohan, O., Li, Y., Chang, C.J., Carrasco, N. [и др.]. Kinetics of perrhenate uptake and comparative biodistribution of perrhenate, pertechnetate, and iodide by NaI symporter-expressing tissues in vivo. // Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. - 2004. - Vol. 45. - № 3. - С. 500–7.

223. Zuckier, L.S. Radionuclide Evaluation of Brain Death in the Post-McMath Era. // Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. - 2016. - Vol. 57. - № 10. - С. 1560–1568.