

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)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018 г.

Работа выполнена на кафедре лучевой диагностики, лучевой терапии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России (ректор – академик РАН, профессор Лукьянов С.А.)

Научный руководитель

- доктор медицинских наук **Знаменский Игорь Альбертович**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук **Станжевский Андрей Алексеевич**, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М.Гранова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе

- доктор медицинских наук **Кудряшова Наталья Евгеньевна**, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», отделение радиоизотопной диагностики, главный научный сотрудник

Ведущая организация: ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита диссертации состоится « 24 » сентября 2018 г., в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86)

Автореферат разослан « ... » августа 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Увеличение продолжительности жизни населения приводит к росту частоты заболеваний, связанных с возрастом, в том числе нейродегенеративных. В 2015 году около 46 млн человек страдали одним из типов деменции, причём увеличение количества таких пациентов в будущем приведёт к росту общемировых затрат на лечение нейродегенеративных заболеваний [Prince и др., 2015]. 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 [Меркин и др., 2016].

Увеличение числа пациентов приводит к появлению новых лекарственных препаратов, специфично воздействующих на патофизиологические звенья развития нейродегенеративного заболевания [Götz, Ittner, Ittner, 2012; Peng и др., 2016], что требует разработки надёжных методов диагностики и контроля качества лечения этих болезней.

Среди методик лучевой диагностики для оценки нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера (БА), сосудистой и смешанной деменций, наиболее распространёнными являются структурные методы исследования: мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Параллельно с применением этих 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) [Rayment и др., 2016].

Оценка применимости таких методов в дифференциальной диагностике нейродегенеративных заболеваний неоднократно становилась объектом исследования [Kato и др., 2016; Ossenkoppele и др., 2012; Toney и др., 2011],

однако существуют достаточно ограниченные данные о возможности применения перфузионной ОФЭКТ головного мозга как критерия эффективности лечения нейродегенеративных заболеваний [Nobili и др., 2002а; Shimizu и др., 2006]. Это обуславливает своевременность и актуальность проведения исследования применимости оценки перфузии головного мозга методом ОФЭКТ как инструмента для динамического контроля эффективности лечения деменций.

Целью настоящего исследования является определение диагностической эффективности перфузионной ОФЭКТ головного мозга в диагностике и контроле эффективности лечения деменций.

Для достижения вышеуказанной цели нами были сформулированы следующие **задачи**:

1. Определить оптимальный метод контроля качества препарата эксаметазим;
2. Сравнить эффективность меченая 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

- 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 регионарного мозгового кровотока в целевых регионах.
- Впервые в России осуществлено применение перфузионной ОФЭКТ головного мозга при динамических исследованиях когорты пациентов с болезнью Альцгеймера, смешанной, сосудистой и лобно-височными деменциями, лёгким когнитивным снижением, проходящих лечение различными методами (антагонисты NMDA-рецепторов, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, нейрометаболические и ноотропные препараты).
- Обоснована целесообразность применения перфузионной ОФЭКТ/КТ головного мозга как методики контроля эффективности лечения нейродегенеративных заболеваний.

Практическая значимость работы.

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.

Основные 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 целевых 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 в практику

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 материалов исследования

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

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 143 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 отечественных и 200 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика пациентов и методов исследования

Для решения поставленных задач был проведен проспективный анализ перфузионных ОФЭКТ головного мозга пациентов, находившихся на лечении в Центральной клинической больнице РАН в период с 2013 по 2016 год и направленных на исследование по рекомендации лечащего врача.

Всего в исследование вошло 68 пациентов со средним возрастом 70,7, из них 31 мужчина и 37 женщин.

В группу контроля (группа К) вошло 10 пациентов в среднем 56,1 года, из них 5 мужчин и 5 женщин, средний балл по шкале MMSE составил 28.

В экспериментальной группе наблюдалось 58 пациентов со средним возрастом 72,7, из них 26 мужчин и 25 женщин. Экспериментальная группа была разделена на подгруппы по типу деменции: пациенты с лёгкими когнитивными нарушениями (группа ЛКН, n=15), пациенты с болезнью Альцгеймера (группа

БА, n=20), пациенты с сосудистой деменцией (группа СД, n=18) и пациенты с лобно-височной деменцией (группа ЛВД, n=5).

Пациенты также были разделены на группы в зависимости от назначенной терапии:

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

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.

Проведённое исследование основано на анализе результатов динамически проводимой перфузионной ОФЭКТ головного мозга. Повторное исследование, в среднем, проводилось через 4-6 месяцев.

Методы исследования

Разработка методики мечения и контроля качества РФП (экспериментальная часть). Сравнимые РФП: «Теоксим, 99mTc» (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, регламентировалось инструкцией по применению.

Исследуемыми методами контроля качества РФП приняты метод экстракции растворителями и метод восходящей тонкослойной (бумажной) хроматографии [Zolle, 2006, с. 251–259], а также визуальный контроль.

Дизайн проведённого клинического исследования являлся проспективным. В исследование 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).

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. 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 [Creavin и др., 2016].

Контроль качества РФП производился перед каждым введением, методом восходящей тонкослойной (бумажной) хроматографии. Для введения пациенту допускались только РФП с эффективностью меченая не менее 70%.

Инъекция РФП производилась внутривенно, болюсно. 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).

Регистрация ОФЭКТ томограмм происходила по стандартному протоколу. По завершении сбора эмиссионных изображений, не изменяя положения головы пациента, производилась регистрация низкодозовых трансмиссионных томографических изображений (КТ).

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.

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). 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.

В целях стандартизации были выбраны следующие группы диагнозов и семиотические 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 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.

Устанавливалась чувствительность, специфичность, общая точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность для каждого вида заболевания в отдельности.

Для каждого пациента через 3-6 месяцев после проведения первичной перфузионной ОФЭКТ в той же последовательности и в том же режиме проводилось контрольное исследование с целью оценки динамики изменений рМК. 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.

Статистическая обработка результатов исследования производилась с применением различных пакетов программ для работы с данными с учётом рекомендаций по работе с биомедицинскими данными [Реброва, 2002; Glantz, 2012].

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 точной статистической обработки данных

использовалась специализированная статистическая программа Stata 13 MP (Stata Corp., США). Уровень значимости α в настоящей работе установлен на уровне 0,05. Для каждого результата указан рассчитанный достигаемый уровень значимости (р-величина, p-value). При оценке корреляции дополнительно указывается корреляционный коэффициент r^2 . Количественные данные представлены в виде $M (m; q25-q75)$, где M – среднее арифметическое, m – медиана распределения, $q25$ – значение 25% квантиля, $q75$ – значение 75% квантиля.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

В ходе экспериментальной части работы выявлено, что при применении метода экстракции растворителем эффективность меченя РФП «Церетек» составила 74,6% (73,3; 67,5-80,1), а РФП «Теоксим» - 66,4% (63,0; 58,6-76,2).

В ходе дальнейших исследований выявлено, что при применении метода хроматографии с количественной оценкой по данным радиометрии с колодезным счётчиком эффективность меченя 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 меченя РФП «Церетек» составила 81,4% (81,3; 75,1-88,1), а РФП «Теоксим» - 69,4% (66,3; 59,9-83,4). На рисунке 1 представлен пример типичной сцинтиграммы хроматографической полоски, используемой для проведения процедуры контроля качества РФП.

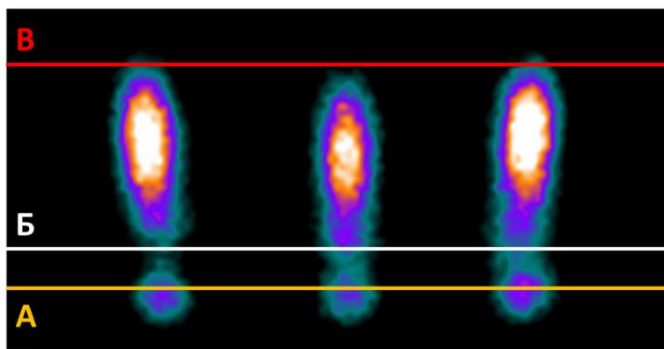


Рисунок 1. Сцинтиграмма хроматографической полоски с тремя треками, выполненной с целью контроля качества РФП на основе ^{99m}Tc -эксаметазим. Линия А - линия старта, линия Б - линия отсечки, линия В - линия фронта растворителя. В качестве эффективности меченя РФП использовалось

соотношение количества импульсов между зоной, расположенной над линией Б и суммарным числом импульсов.

Результаты различных методов контроля качества для каждого из препаратов значимо коррелировали между собой с высокими значениями корреляционного коэффициента и сильной степенью связи. 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 меченая 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).

Результаты для наглядного представления сведены в таблицу (таблица 1) с указанием корреляционного коэффициента, при этом астериском обозначены значимые корреляции ($p < 0,05$, тест Спирмена).

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа результатов оценки эффективности меченая РФП различными методами. Для каждой пары методов указан коэффициент корреляционной связи по Спирмену. Астериском обозначены значимые корреляции ($p < 0,05$). ЭР – экстракция растворителем, ХТГ – хроматография, Сцинт – сцинтиграфия, КС – колодезный счётчик.

ТЕОКСИМ	ЭР	ХТГ+КС	ЦЕРТЕК	ЭР	ХТГ+КС
ХТГ+КС	0,89*		ХТГ+КС	0,78*	
ХТГ+Сцинт	0,94*	0,91*	ХТГ+Сцинт	0,97*	0,84*

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.

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, $p=0.01$).

Пример реконструированных томосцинтиграмм с различными способами коррекции ослабления представлен на рисунке 3.

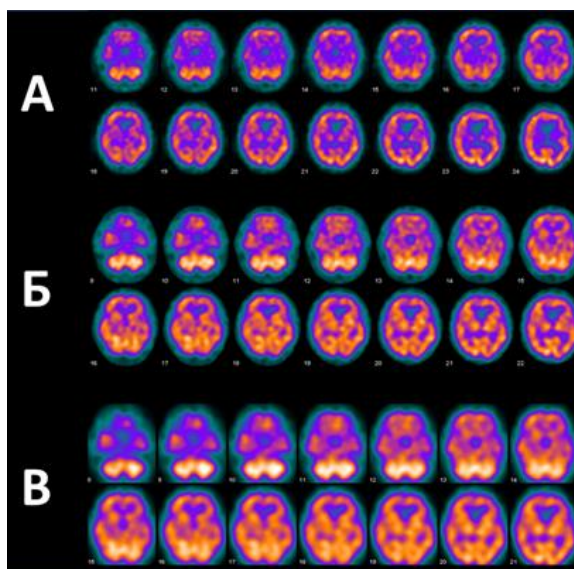


Рисунок 3. Перфузионная ОФЭКТ головного мозга, аксиальные срезы. Мужчина, 67 лет, ЛКН. Срезы линии А выполнены без коррекции ослабления, срезы линии Б - с коррекцией ослабления по методу Chang, срезы линии В - с коррекцией ослабления по данным совмещённого низкодозового исследования.

Отмечается субъективное улучшение качества изображения при применении методов коррекции ослабления.

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 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).

При БА определялся «классический» паттерн снижения перфузии в височных и теменных долях головного мозга. рМК в сером веществе поражённых долей составил 35,6 мл/100 г в минуту (35,8, 32,3 – 40,6). В интактном веществе

головного мозга этот параметр в среднем составил 46,8 мл/100 г в минуту (46,0, 42,3 – 52,7)

При ЛВД паттерн снижения перфузии представлял собой зону гипофиксации РФП в лобной доле головного мозга, с вовлечением височной доли. При исследовании пациентов группы ЛВД рМК в сером веществе поражённых долей варьировал 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).

При исследовании пациентов группы СД среднее значение рМК 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 - 48,3 мл/100 г в минуту (48,7, 42,8 – 55,4).

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 2. 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		Лобно-височная деменция	
Sn	73.9%	Sn	60.0%
Sp	91.4%	Sp	96.3%
OA	84.5%	OA	93.2%
PPV	85.0%	PPV	75.0%
NPV	84.2%	NPV	96.3%
Сосудистая деменция		Лёгкие когнитивные нарушения	
Sn	76.9%	Sn	64.7%
Sp	82.2%	Sp	91.3%
OA	81.0%	OA	84.1%
PPV	55.6%	PPV	73.3%
NPV	92.5%	NPV	87.5%

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 4), 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 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.

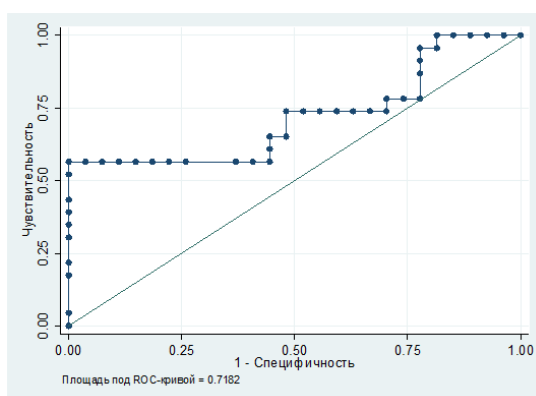


Рисунок 4. ROC-кривая для диагностического критерия "разность рМК между областью базальных ядер и теменными долями".

При повторном сканировании пациентов с болезнью Альцгеймера средний рМК значимо не изменялся на фоне терапии акатинола мемантином (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, $p > 0,05$).

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). У пациентов, не получавших терапию ($n=7$), рМК несколько ниже 33,2 мл/100 г в минуту (34,1, 27,4 – 36,7).

При контрольной 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), 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). 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 среднее изменение ТБИ также коррелирует с изменением балла по шкале MMSE ($r^2=0.75$, $p=0.03$, корреляция средней силы) при любом из видов заболеваний.

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.

Короткий срок наблюдения (в среднем, 4,5 месяца) затрудняет выявление изменений в когнитивном статусе пациентов. Исследования в этом направлении продолжаются в настоящее время. 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 [Pai и др., 2015], а в нашем исследовании пациенты сообщали, преимущественно, о применении именно пероральных форм препаратов.

Таким образом, перфузионная ОФЭКТ головного мозга позволяет дифференцировать между собой различные виды деменций, а также проводить мониторинг эффективности лечения этих состояний на основе оценки регионарного мозгового кровотока. Введённый в этом исследовании теменно-базальный индекс с высокой чувствительностью выявляет нейродегенеративные заболевания альцгеймеровского типа и дифференцирует их от деменций других типов. Непременным условием достоверности результатов исследования является высокая эффективность мечения РФП, оцениваемая при помощи хроматографического метода.

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

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

Отобрать из флакона с готовым рабочим раствором РФП и нанести на полоску хроматографической бумаги, в центр стартовой линии 10 мкл препарата с использованием шприца или микропипетки. После чего немедленно погрузить полоску хроматографической бумаги в хроматографическую камеру и проводить

разделение РФП в течение 5 минут. После завершения разделения РФП немедленно поместить полоску хроматографической бумаги под детектор гамма-камеры и произвести регистрацию изображения полоски с трёхкратным увеличением, в течение 5 минут в матрицу 128x128 пикселей, с последующим определением эффективности меченя как процентного соотношения активности РФП в проекции эффективно помеченного препарата ко всему счёту с полоски.

При расчётной эффективности меченя РФП менее 70% исследование проводить не рекомендуется.

Алгоритм обследования

По результатам проведенной работы нами был выбран оптимальный алгоритм обследования пациентов с нейродегенеративными заболеваниями с целью контроля качества их лечения, который мы рекомендуем использовать врачам-неврологам, врачам-психиатрам и врачам-радиологам в клинической практике у таких пациентов.

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 проводится процедура контроля качества РФП перед его внутривенным введением. Для достижения максимальной эффективности меченя рекомендуется вводить во флакон не более 1,5 ГБк элюата, разбавленного предварительно в 5 мл физиологического раствора.

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.

Список печатных работ.

Знаменский И.А., Кондаков А.К., Гречко А.В. Позитронно-эмиссионная томография с кислородом-15 в неврологии. Часть 1. Основные сведения и исторический обзор. // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2015.-N 6.-С.48-53.

Знаменский И.А., Кондаков А.К., Милькин В.В., Мосин Д.Ю., А.В. Гречко Позитронно-эмиссионная томография с кислородом-15 в неврологии: Часть 2. Клиническое применение. // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2016.-N 4.-С.68-75.

Кондаков А.К., Знаменский И.А., Мосин Д.Ю., Гречко А.В. Возможности ядерной медицины в диагностике деменций // Вестник РГМУ. 2016. №4 С.43-47.

Кондаков А.К., Мосин Д.Ю., Страбыкина Д.С., Филимонова А.М., Гречко А.В., Знаменский И.А. Применимость теменно-базального индекса в целях

Список сокращений

MMSE	Mini-Mental State Examination
БА	Болезнь Альцгеймера
ГМПАО	Гексаметилпропиламинооксим
КТ	Компьютерная томография
ЛВД	Лобно-височная деменция
ЛКН	Лёгкие когнитивные нарушения
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-базальный индекс
ФТД	Фронтально-темпоральная дегенерация (син. Лобно-височная)
ЭМ	Эффективность мечения