

ТРУШИНА
ЛИДИЯ ИГОРЕВНА

КОМПЛЕКСНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В
ОПРЕДЕЛЕНИИ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА У ПАЦИЕНТОВ С
ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Ефимцев Александр Юрьевич

Официальные оппоненты: Семенов Станислав Евгеньевич
доктор медицинских наук, ведущий научный
сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Минобрнауки России

Кротенкова Марина Викторовна
доктор медицинских наук, заведующий отделением
лучевой диагностики ФГБНУ «Научный
центр неврологии»

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им.
С.М. Кирова» Минобороны России

Защита состоится «__» _____ 2024 г. в ____ час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института имени А.Л. Поленова
и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2024_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Нарушения сна – это комплекс понятий, который согласно МКБ-10, включает нарушения засыпания и поддержания сна (бессонница), нарушения в виде повышенной сонливости (гиперсомния), нарушения цикличности сна и бодрствования, нарколепсию и каталепсию, а также другие неуточненные расстройства сна.

Согласно данным (Костенко Е.В. и соавт., 2017; Бочкарев М.В. и соавт., 2019; Боршевецкая А.А. и соавт., 2022; Amini M. et al., 2021; Yang J. et al., 2024) проблемы со сном увеличивают риск возникновения цереброваскулярной патологии, что не только сказывается на общем состоянии и вызывает тревожно-депрессивные расстройства, но и являются фактором риска развития тяжелых неврологических заболеваний, таких как инсульт, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, рассеянный склероз.

Нарушения сна и ишемический инсульт двунаправленно связаны друг с другом, изучение нарушений сна с позиции фактора риска развития инсульта может привести к усилению скрининга или даже эмпирическому лечению пациентов с этими состояниями (Tung P. et al., 2017; McDermott M. et al., 2018).

Острый ишемический инсульт является важной медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительным уровнем временных трудовых потерь и инвалидизации населения в странах со средним и низким уровнем дохода (Пирадов М.А. и соавт., 2019).

По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инсульт занимает 2 место в мире среди причин смертности. По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, цереброваскулярные заболевания занимают второе место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, составляя 39% из общего числа, доля острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в структуре общей смертности населения составляет 21,4%.

Инсульт занимает первое место среди причин первичной инвалидизации взрослого населения. В Российской Федерации на сегодняшний момент проживают свыше 1 млн человек, перенесших инсульт, при этом треть из них составляют лица трудоспособного возраста, к труду же возвращается только каждый четвертый больной (Пирадов М. А. и соавт., 2019).

Таким образом, учитывая высокие показатели заболеваемости, смертности, а также инвалидизации среди выживших после инсульта пациентов, следует констатировать все еще огромный экономический и социальный ущерб от этого заболевания. Установление здорового сна должно быть тщательно исследовано в качестве потенциальной новой стратегии первичной и вторичной профилактики инсульта. Поиск и выявление объективных диагностических маркеров нарушений сна в раннем периоде ишемического инсульта будет способствовать раннему выявлению факторов риска инсульта, что является важной актуальной задачей нейровизуализации и системы здравоохранения в целом.

Степень разработанности темы

В современных исследованиях широко изучаются возможности нейровизуализационных методов, а именно магнитно-резонансной томографии (МРТ), в оценке структурных и функциональных изменений головного мозга у лиц с различными нарушениями сна. Больше всего внимания исследователи уделяют бессоннице (Li Y. et al., 2014) и обструктивному апноэ во сне (Khazaie H. et al., 2017). Известны исследования о взаимосвязи нарушений сна при депрессивных (Gong L. et al., 2020) и тревожных (Li C., et al., 2019) расстройствах.

В современной отечественной (Кротенкова М.В. и соавт., 2009, 2010; Алдатов Р.Х. и соавт., 2019; Труфанов Г.Е. и соавт., 2019; Змеева Е.В., 2020) и зарубежной (Jadhav A.P. et al., 2020) литературе освещены основные принципы диагностики и нейровизуализационные алгоритмы диагностики инсульта, включающие различные методы лучевой диагностики, в том числе и МРТ.

Использование фМРТ при инсульте нашло в работах М.В. Кротенковой, (2011); Juan Du et al., (2018); A. Crofts, et al., (2019), в качестве определения функциональных связей при нарушенных двигательных функциях после инсульта. Функциональная МРТ является современным методом, который активно применяется в диагностике различных заболеваний ЦНС (Поздняков А.В. и соавт., 2020; Silva N.A., et al., 2024). Также широкому кругу исследователей (Jiang T. Et al., 2023; Luo Z., et al., 2024; Mao T., et al., 2024) интересна тема изменения функциональной активности головного мозга при различных нарушениях сна.

Однако, тема нейровизуализационных возможностей при нарушениях сна у пациентов с острым ишемическим инсультом до сих пор остается неизученной, несмотря на то, что в клинической практике актуально стоит вопрос о взаимосвязи нарушений сна и развития инсульта, как с точки зрения риска развития инсульта, так и прогноза течения, объема поражения головного мозга и реабилитационного периода после инсульта.

В мировой литературе представлено единственное исследование, посвященное нейровизуализации нарушений сна у пациентов с ишемическим инсультом, а именно Н.Wang et al., (2022) изучали изменения функциональных связей при постинсультной бессоннице.

Таким образом, в настоящее время остается не изученным вопрос функциональной активности головного мозга при нарушениях сна у пациентов с острым ишемическим инсультом, не определена прогностическая значимость МРТ и нейровизуализационные паттерны изменений функциональных связей головного мозга у данной категории больных.

Цель исследования

Улучшение диагностики морфологических и функциональных изменений головного мозга при нарушениях сна у пациентов с острым ишемическим инсультом путем проведения комплексной магнитно-резонансной томографии.

Задачи исследования

1. Разработать методику сбора данных структурной и функциональной МРТ у пациентов с острым ишемическим инсультом и нарушениями сна.
2. Изучить локализацию изменений структурных и функциональных связей головного мозга при нарушениях сна у пациентов с острым ишемическим инсультом.
3. Оценить функциональную активность головного мозга при выполнении МРТ пациентам с острым ишемическим инсультом и нарушениями сна в динамике.
4. Уточнить прогностическую значимость МРТ в оценке нарушений сна у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Научная новизна исследования

В данной работе впервые получены статистически достоверные результаты, включающие картирование функциональных изменений (трансформации уровня функциональной связанности) в динамическом аспекте (при поступлении пациентов и на момент выписки) у больных, перенесших ишемический инсульт и страдающих расстройствами сна. Полученные данные свидетельствуют о восстановлении ранее нарушенных связей и активации процессов нейропластичности.

Усовершенствована методика комплексной МРТ в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга у пациентов с ишемическим инсультом и нарушениями сна с применением различных импульсных последовательностей.

Выявлены статистически достоверные ($p < 0,05$) нейровизуализационные маркеры нарушений сна, а именно гиперсомнии и инсомнии, при ишемическом инсульте.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Предложенные подходы в совокупности с практическими рекомендациями способствовали внедрению в клиническую практику комплексного метода МР-исследования головного мозга для распознавания ишемического инсульта у пациентов с нарушениями сна.

Структурированный анализ МРТ-изображений, улучшенные методики обследования пациентов и практические рекомендации по интерпретации данных способствует оптимизации диагностики и повышению качества медицинской помощи для пациентов с нарушениями сна после ишемического инсульта. Данный подход может быть использован как инструментальный метод визуализации структурных и функциональных изменений головного мозга, связанных с расстройствами сна у этой группы пациентов.

Методология и методы исследования

Методология исследования основывалась на результатах МРТ при нарушениях сна у пациентов с острым ишемическим инсультом, опубликованных в современной отечественной и зарубежной научной литературе.

Объектом исследования являлись пациенты с нарушениями сна и острым ишемическим инсультом.

Предмет исследования – постпроцессинговая обработка МР-данных с помощью специализированного программного обеспечения CONN-TOOLBOX с последующим анализом рабочих сетей покоя головного мозга и атипичных участков активации.

Исследование являлось проспективным когортным, выполнено согласно принципам доказательной медицины и клинико-диагностических методов исследования и обработки научных данных. В работе использовались методы сбора, обработки и анализа данных, отвечающие требованиям к научно-исследовательской работе.

Методы и дизайн исследования

Исследование проводилось в четыре этапа по следующей схеме:

1 этап: изучение состояния проблемы по данным отечественной и зарубежной литературы.

2 этап:

– выполнение МРТ головного мозга с использованием традиционных последовательностей (T1-, T2-взвешенных изображений (ВИ), TIRM (FLAIR), DWI с помощью которых проводилась предварительная оценка состояния структур головного мозга);

– проведение функциональной МРТ головного мозга;

3 этап: выполнение постпроцессинговой обработки полученных данных с использованием специализированного, статистического программного обеспечения CONN-TOOLBOX.

4 этап: проведение статистической обработки полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная методика комплексной МРТ головного мозга с применением различных импульсных последовательностей позволяет одновременно получить данные о структурных и функциональных изменениях головного мозга у пациентов с ишемическим инсультом и нарушениями сна.

2. Использование функциональной МРТ в состоянии покоя позволяет определить характерные признаки ($p < 0,05$) изменений функциональной коннективности при гиперсомнии у пациентов с острым ишемическим инсультом между сетью пассивного режима работы мозга, сетью выявления значимости, визуальной, речевой и слуховой сетями, а также лобно-теменной сетью, поясно-оперкулярной, лимбической и церебро-мозжечковой сетями.

3. Проведение функциональной МРТ в состоянии покоя позволяет также определить патогномичные признаки ($p < 0,05$) изменений функциональной коннективности при инсомнии у пациентов с острым ишемическим инсультом преимущественно в структурах сети выявления значимости, лобно-теменной сети и сети пассивного режима работы мозга, а также оперкулярной и лимбической сетью, прецентральной извилиной и церебро-мозжечковой сетью.

4. Применение специализированного программного обеспечения позволяет выполнить качественную и количественную оценку выявленных изменений и объективизировать полученные данные комплексной МРТ.

Степень достоверности и апробация диссертационной работы

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется значительной и репрезентативной выборкой ($n=75$), комплексным статистическим анализом с общепринятыми доверительными интервалами ($p < 0,05$), применению современных методов медицинской нейровизуализации (высокопольная МРТ), постпроцессинговой обработкой полученных данных с проведением индивидуального и группового статистического анализа.

Материалы диссертационного исследования были доложены и обсуждены на: общероссийских научно-практических конференциях «Поленовские чтения» (СПб., 2023, 2024); международных конгрессах - Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (М., 2023), Невский радиологический форум (СПб., 2022, 2023,

2024); IV открытой научной конференции молодых ученых ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» (М., 2024).

Апробация работы проведена на заседании Проблемной комиссии «Нейронауки» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от «3» июля 2024 года, протокол №7-2024.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 печатных работ, из них 3 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в работу: отделения магнитно-резонансной томографии, а также используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; отделения магнитно-резонансной томографии отдела лучевой диагностики «НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»; отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Псковская областная клиническая больница»; центра лучевой диагностики Клинической Рудничной больницы г. Makeевки; в образовательный процесс кафедры клинической медицины Института медицины и экспериментальной биологии ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет».

Личный вклад автора

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научным руководителем на основе многолетних целенаправленных исследований.

Автор самостоятельно сформулировал и обосновал актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Лично автором была создана электронная база данных пациентов.

Диссертант лично обследовала 77 пациентов, проведя им комплексную МРТ, включая функциональную МРТ покоя с последующим анализом полученных данных с применением специализированного программного обеспечения MatLab, CONN-TOOLBOX.

Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ полученных данных и написание диссертации – 100%.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием категорий пациентов, материалов и

методов исследования, главы с результатами исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (235), включающего 35 отечественных и 200 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 22 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных пациентов

Всего обследовано 77 пациентов с диагнозом ОНМК по ишемическому типу. После проведения МРТ 2 пациента были исключены из исследования, в связи с выявленным инсультом стволовой локализации. Все пациенты были разделены на две группы по принципу наличия или отсутствия нарушений сна, подтвержденных на основании данных проведенной полисомнографии и множественного теста латентности сна (Таблица 1), из которой видно, что как в группе пациентов с подтвержденными нарушениями сна, так и в группе пациентов без нарушений сна, преобладают лица мужского пола.

Таблица 1 – Распределение обследованных пациентов по группам

Группа	Число пациентов	Мужчины	Женщины
Острый ишемический инсульт с нарушениями сна (I группа)	42	25	17
Острый ишемический инсульт без нарушений сна (II группа)	33	19	14
Итого:	75	44	31

Распределение пациентов по формам нарушений сна представлено в таблице 2, из данных которой следует, что у значительно большего числа пациентов наблюдалась гиперсомния (48%). Не было выявлено нарушений сна у 44 % больных с ишемическим инсультом, которые составили контрольную группу.

Таблица 2 – Распределение нарушений сна у пациентов с острым ишемическим инсультом

Форма нарушения сна	Число пациентов	
	Абс.	%
Гиперсомния	42	48
Инсомния	6	8
Нет нарушений сна	33	44

Критериями включения в исследование были:

- острый период ишемического инсульта любого генеза (по классификации TOAST);
- возраст пациентов старше 45 лет;
- неврологический дефицит, выявленный клинически и по шкале NIHSS (от 3 до 16 баллов);
- отсутствие выраженной афазии, нарушающей восприятие информации и коммуникацию;
- стабильное состояние гемодинамики и дыхания.
- проведение полисомнографии для группы пациентов с острым ишемическим инсультом.

Критерии невключения в исследование были:

- относительные и абсолютные противопоказания к проведению МРТ;
- геморрагический инсульт или наличие любых других признаков кровоизлияния на первичном КТ или МРТ;
- ишемический инсульт стволовой локализации;
- врожденные и приобретенные пороки сердца и крупных сосудов, тромбоэмболия в системе ветвей легочной артерии в анамнезе, декомпенсированная соматическая патология (тяжелые формы дыхательной, почечной, печеночной, сердечно-сосудистой недостаточности, декомпенсированный сахарный диабет и т.п.);
- необходимость в кислородной поддержке в объеме более 2 литров/минуту;
- состояния, требующие интенсивной терапии (шок, кома и др.).

Клинико-психологические методы обследования пациентов

Всем пациентам был проведен клинический осмотр врачом-неврологом, при котором оценивался неврологический статус пациента с использованием шкалы инсульта NIHSS, которая применяется для определения локализации инсульта, дифференциальной диагностике и результатов лечения; базовая функциональная активность пациента при помощи шкалы Бартел (Barthel), психический статус по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA); наличие и выраженность тревоги и депрессии при помощи шкал тревоги и депрессии HADS и шкалы депрессии Бэка (BD-II).

Для диагностики нарушений сна использовалась шкала сонливости Эпворта и Каролинская шкала сна, которые измеряют степень сонливости и вероятность засыпания в течение дня, а также дневник сна.

Методика полисомнографии

Методика проведения полисомнографии предполагала отдельно оборудованную палату, оснащенную специальным оборудованием. Минимальные требования к полисомнографии для регистрации сна включают: электрокардиографию (ЭЭГ), электроокулографию (ЭОГ), электромиографию (ЭМГ) и электрокардиографию (ЭКГ).

Итогом анализа полученной полисомнограммы являлось построение гипнограммы — графика сна, на котором отмечалось время наступления и длительность всех стадий и фаз сна, точное время и длительность пробуждений, а также наличие тех или иных событий во время сна (изменение положения тела, периодические движения, эпизоды нарушения дыхания и т.д.).

Усовершенствованная методика комплексной магнитно-резонансной томографии

Исследование проводилось на томографе с силой индукции магнитного поля 1,5 Тл, с использованием приемно-передающей катушки для головы в двух временных точках: в течение первых двух суток после поступления пациента в стационар, второе исследование – через 7-10 дней.

Методика МРТ включала применение импульсных последовательностей, представленных в таблице 3. Общее время проведения исследования составило 22 минуты 36 секунд.

Таблица 3 – Импульсные последовательности при МРТ

Импульсная последовательность	Плоскость	Время
Локалайзер	аксиальная, сагиттальная, корональная	10 с
T2 tse, tra	аксиальная	2 мин 02 с
T2 TIRM	аксиальная	3 мин 04 с
T2 tse, cor	корональная	1 мин 27 с
T1-MPRAGE, sag	в сагиттальной плоскости, с последующей реконструкцией в трех плоскостях	5 мин 03 с
DWI	аксиальная	3 мин 42 с
BOLD	аксиальная	6 мин 08 с

Методика функциональная МРТ головного мозга в покое

Для определения функциональных связей головного мозга использовали специальную методику функциональной МРТ в состоянии покоя. В ее основе лежит регистрация изменений BOLD-сигнала от объемных точек при исследовании

головного мозга, без применения внешних стимулов. Параметры импульсной последовательности BOLD представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Основные данные параметров последовательности BOLD

Параметр BOLD	Значение
Время сканирования, мин	6,03
Размер вокселя, мм ³	1,7x2,3x2,3
TR - время повторения	3000 (мс)
TE - время эхо	30 (мс)
Матрица	64x64
Геометрические данные	Поле обзора: 192 (мм), срезов: 29, толщина среза: 4,5 (мм), угол поворота: 90 градусов

Препроцессинговая и постпроцессинговая обработка данных

Препроцессинговую и постпроцессинговую обработку полученных данных функциональной МРТ в состоянии покоя проводили с использованием специального программного обеспечения CONN TOOLBOX – это кроссплатформенное программное обеспечение, которое работает по алгоритму MATLAB. Программа включает большое количество различных инструментов, которые используются для вычисления, отображения и анализа функциональных связей отдельных анатомических областей головного мозга в состоянии покоя.

На этапе предварительной обработки происходит ряд преобразований данных, к которым относятся: функциональная перестройка данных с помощью SPM12 для исключения неоднородностей поля при различных положениях объекта и получения эталонного изображения (Andersson J.L., 2001); временно-срезовая коррекция для соответствия времени в середине по времени середине каждого времени сбора данных (Henson et al., 1999); идентификация выбросов для получения нового эталонного изображения для функциональных данных; нормализация структурных и функциональных данных с использованием унифицированной процедуры сегментации и нормализации данных SPM12 (Ashburner and Friston, 2005); функциональное сглаживание данных, чтобы добиться увеличения отношения сигнал /шум и уменьшить влияние остаточной вариабельности функциональных и анатомических особенной у разных субъектов.

Следующим шагом проводилась статистическая обработка полученных данных, которая включала в себя в два этапа.

Статистический анализ второго уровня позволяет исследователям делать выводы о свойствах групп или популяций путем обобщения наблюдений только за

подмножеством субъектов исследования. То есть это групповой анализ, который показывает статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) функциональных связей у всех представителей исследуемых групп с применением анализов низкоуровневой корреляции Seed-to-Voxel, ROI-to-ROI.

Метод непараметрической статистики для кластерного анализа также был применен для группового анализа в исследовании. Данный метод основан на анализе перестановок / рандомизации или так называемой пространственной парной кластеризации (Spatial Pairwise Clustering, SPC) (Zalesky A. 2012).

Таким образом, нами усовершенствована методика комплексной МРТ у пациентов с ОНМК и нарушениями сна, характеризующаяся добавлением протокола функциональной МРТ в покое. Использование стандартных импульсных последовательностей и функциональной МРТ в покое позволило получить одновременную информацию о структурных и функциональных изменениях у пациентов с ОНМК и нарушениями сна. Использование программы CONN для постпроцессинговой обработки данных функциональной МРТ позволяет получить данные с высокой степенью диагностической информативности и статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты клинико-неврологического обследования

При использовании шкал NIHSS, Barthel, Rankin, Rivermead при поступлении и при выписке из стационара был отмечен регресс неврологического дефицита, что подтверждено результатами корреляционного анализа показателей в динамике, при котором была установлена прямая заметная связь r ($p < 0,001$).

При выписке у пациентов отмечалась положительная динамика в виде прироста когнитивных функций и оперативности мыслительных процессов r ($p < 0,001$).

Анализ шкал BDI II и двух подшкал HADS (тревоги и депрессии) при поступлении и выписке показал положительную динамику в виде регресса тревожно-депрессивных расстройств.

При оценке степени сонливости (шкалы ESS и KSS), было выявлено снижение уровня сонливости у пациентов при выписке в сравнении с показателями при поступлении r ($p < 0,001$).

Таким образом, у пациентов с нарушениями сна в острой стадии ишемического инсульта, наблюдалась положительная динамика по всем показателям, включая регресс неврологического дефицита, тревожно-депрессивных расстройств, улучшение когнитивных функций и снижение уровня сонливости.

Результаты структурной магнитно-резонансной томографии

По данным структурной МРТ у всех 75 пациентов были выявлены участки ОНМК по ишемическому типу в бассейнах передней (ПМА), средней (СМА) и задней мозговой (ЗМА) артерий. Абсолютное большинство инсультов у пациентов с гиперсомнией локализовались в бассейне кровоснабжения СМА (69,4%), преимущественно справа (44,4%); наименьшее – в бассейнах ПМА и ПМА/СМА – (2,7%). Поражение только правого полушария наблюдалось у пациентов с инсомнией, преимущественно затрагивая бассейн СМА (50%).

У пациентов без нарушений сна локализация ишемического инсульта затрагивала также в основном СМА справа (40%), слева (36%) и с двух сторон (8%), значительно реже поражение локализовалось в бассейнах левой ЗМА (8%) и на границе водоразделов ПМА/СМА с обеих сторон (по 4%).

Таким образом, у пациентов с гиперсомнией при сравнении с пациентами без нарушений сна не было выявлено существенных различий в локализации ишемического поражения головного мозга. В отличие от пациентов с инсомнией, для которых была характерна только правосторонняя локализация ишемического инсульта.

Помимо участков ишемического инсульта у пациентов выявлены сопутствующие структурные изменения в виде:

- очагового поражения субкортикального и перивентрикулярного белого вещества головного мозга сосудистого генеза (82,6%);
- перивентрикулярных участков гиперинтенсивного белого вещества (зон лейкоареоза) (41,3%);
- расширения наружных и внутренних ликворных пространств (61,3%);
- а также кистозно-глиозных изменений в результате ранее перенесенных нарушений мозгового кровообращения (28%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МРТ В ПОКОЕ

Результаты сравнения пациентов с гиперсомнией и пациентов без нарушений сна

При анализе коннективности рабочих сетей головного мозга между группами пациентов с гиперсомнией и ишемическим инсультом и пациентов с ишемическим инсультом без нарушений сна при поступлении, выявлено статистически значимое изменение функциональных связей ($p < 0,05$) (Рисунок 1).

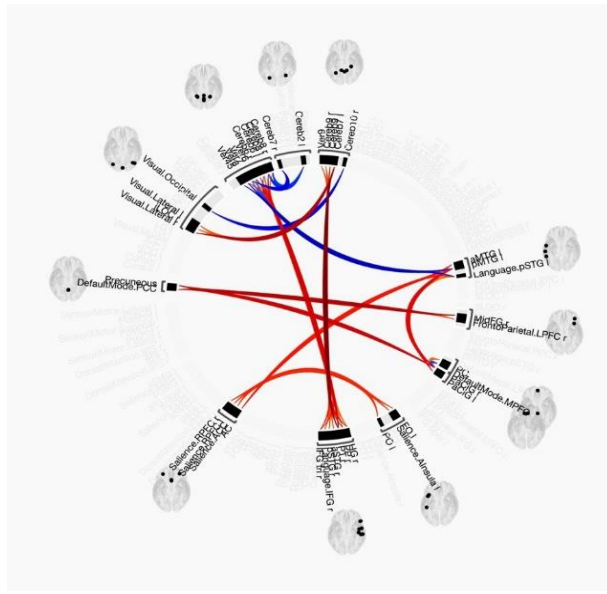


Рисунок 1 – Коннектограмма и задействованные области мозга со сниженной и повышенной функциональной коннективностью при межгрупповом сравнении пациентов с гиперсомнией и ишемическим инсультом и пациентами с ишемическим инсультом без нарушений сна. Синим картированы отрицательные функциональные связи, красным – положительные ($p < 0,05$).

Примечание: градация цвета от светло-синего и светло-красного до темно-синего и темно-красного отражает степень выраженности функциональной связанности

Как следует из рисунка 1 при сравнении пациентов с гиперсомнией и ишемическим инсультом и пациентов с ишемическим инсультом без нарушений сна усиление функциональной связности определялось между:

1. Передними отделами поясной коры и средней и задней височной извилиной слева, оперкулярной корой слева.
2. Парацигулярной извилиной и передними и задними отделами средней височной извилины, задней поясной корой (сетью режима по умолчанию), предклиньем, угловой извилиной слева, левой латеральной затылочной корой.
3. Мозжечком (зоны VI, VIIb, VIII, IX, X, ножка II) и левой и правой латеральной зрительной сетью, правой латеральной затылочной корой, правое полушарие мозжечка (зона VIII), извилиной Гешля, задними отделами островковой доли, правой височной поверхностью, правой нижней лобной извилиной, правой речевой сетью,
4. Средней височной и лобной извилинами, латеральной префронтальной корой, средней лобно-теменной сетью и предклиньем, задней поясной корой (сетью режима по умолчанию).

5. Верхней височной извилиной справа и червем мозжечка (зона IX), мозжечком (зона IX, правое полушарие)
6. Височной плоскостью справа и мозжечком (зона VI, VIII), червем мозжечка (зона VII, VIII)
7. Хвостатым ядром и мозжечком (зона IX, X), червем мозжечка (зона IX), левой и правой нижней височной извилиной, левой височной веретенообразной извилиной.
8. Таламусом и левой и правой височной веретенообразной извилиной
9. Роstralной префронтальной корой (сеть выявления значимости) и левым теменным оперкулумом), передними отделами островковой коры слева.
10. Правой нижней лобной извилиной (треугольная часть) – червем мозжечка (зона VIII).

У пациентов с гиперсомнией и ишемическим инсультом в сравнении с пациентами без нарушений сна было выявлено ослабление функциональных связей головного мозга между:

1. Парацингулярной извилиной справа и медиальной префронтальной корой (сеть режима по умолчанию), задней поясной корой, предклиньем.
2. Мозжечком (ножка II, зоны VIb, X) и правой и левой латеральными зрительными сетями, правой латеральной затылочной корой, затылочной визуальной сетью, мозжечком (зона VII, VIII), левой средней височной извилиной
3. Червем мозжечка (зоны IV, V, VIII) и левой средней и задней височной извилиной.
4. Правой средней височной извилиной и предклиньем.

При анализе данных функциональной МРТ покоя у пациентов с ишемическим инсультом и гиперсомнией в сравнении с пациентами без нарушений сна с применением методики построения карт коннективности при выборе в качестве зоны интереса медиальной префронтальной коры как составляющего компонента сети пассивного режима работы мозга (СПРР) было выявлено снижение коннективности с передними отделами поясной извилины и правой парацингулярной извилиной, повышение коннективности с височной веретенообразной извилиной, мозжечком (ножка II, правое полушарие).

Одной из задач исследования явилось сравнение данных фМРТ при поступлении в стационар и при выписке (Рисунок 2)

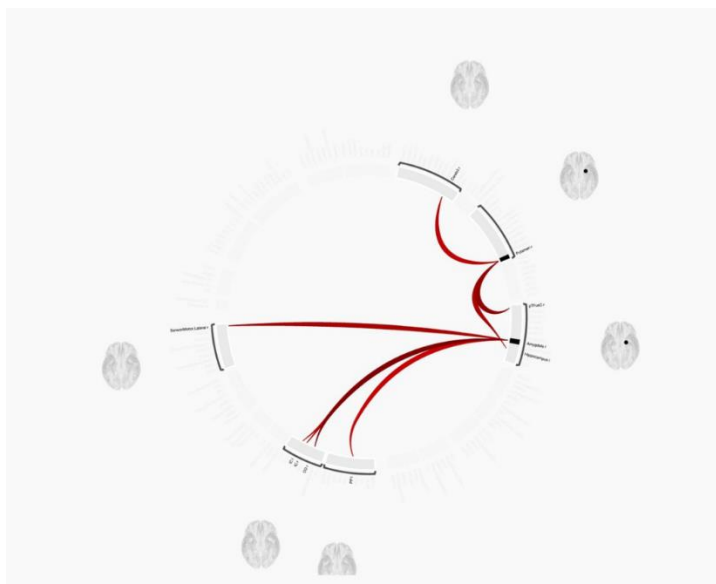


Рисунок 2 – Коннектограмма и задействованные области мозга с повышенной функциональной коннективностью (красные линии) в двух временных точках у пациентов с гиперсомнией и ишемическим инсультом ($p < 0,05$)

Из рисунка 2 следует, что при сравнительном анализе результатов функциональной коннективности между первой и второй контрольными точками у пациентов с гиперсомнией и ишемическим инсультом было выявлено только усиление функциональной коннективности между:

1. Миндалевидным телом справа и островковой корой билатерально, центральной покрышкой справа, плоскостью полюса справа.
2. Скорлупой справа и височной веретенообразной извилиной справа, гиппокампом слева, мозжечком (зона III, правое полушарие).

Таким образом, у пациентов с гиперсомнией и ишемическим инсультом при сравнении результатов функциональной МРТ при поступлении и при выписке определяется восстановление коннективности между миндалевидным телом справа и скорлупой справа с другими областями мозга, которые были задействованы в реорганизации функциональной коннективности при остро возникшем состоянии во время поступления пациентов.

При выписке у пациентов отмечалось снижение степени сонливости по данным шкал ESS и KSS. Таким образом, можно сделать вывод о том, что миндалевидное тело и скорлупа справа являются зонами, способствующими функциональному восстановлению между основными рабочими сетями головного мозга при гиперсомнии.

Результаты сравнения пациентов с инсомнией и пациентов без нарушения сна

При анализе коннективности рабочих сетей головного мозга между группами пациентов с инсомнией и ишемическим инсультом и пациентов с ишемическим

инсультом без нарушений сна при поступлении, выявлено статистически значимое изменение функциональных связей ($p < 0,05$) (рисунок 3).

Из рисунка 3 следует, что при сравнении пациентов с инсомнией и ишемическим инсультом и пациентов с ишемическим инсультом без нарушений сна усиление функциональной связности определялось между: передним отделом островковой доли справа и язычной извилиной слева, верхней височной извилиной слева и справа, передним отделом островковой доли слева; супрамаргинальной извилиной справа и площадкой полюса слева, миндалевидным телом слева и клиновидной корой справа. Снижение функциональной коннективности определялось между передним отделом островковой доли справа и латеральной теменной долей справа, латеральной префронтальной корой справа, задней теменной корой, лобным полюсом слева, нижней лобной извилиной слева; супрамаргинальной извилиной справа и лобной медиальной корой.

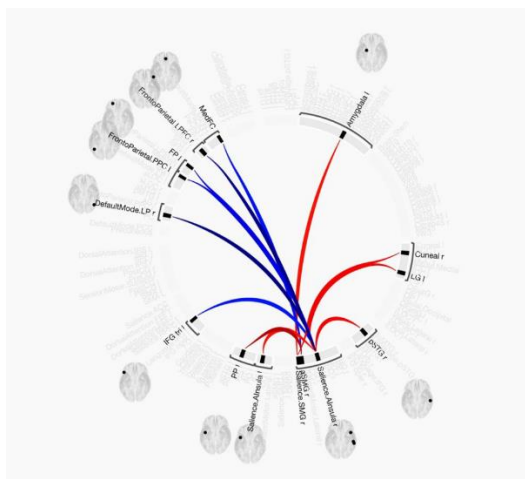


Рисунок 3 – Коннектограмма и задействованные области мозга с повышенной (красные линии) и пониженной (синие линии) функциональной коннективностью при сравнении пациентов с инсомнией и ишемическим инсультом ($p < 0,05$)

Из рисунка 4 следует, что при сравнительном анализе результатов функциональной коннективности между первой и второй контрольными точками у пациентов с инсомнией и ишемическим инсультом было выявлено усиление функциональной коннективности между лобной покрывкой слева и внутритеменной бороздой справа (дорсальная сеть внимания), верхней теменной долькой справа, лобной покрывкой справа, островковой корой справа, супрамаргинальной извилиной (сеть выявления значимости), мозжечком (зона IX, левое полушарие), снижение коннективности выявляется между лобной покрывкой слева и верхней лобной

извилиной слева, а также между средней височной извилиной справа и латеральной зрительной сетью слева и мозжечком (зона III, правое полушарие).

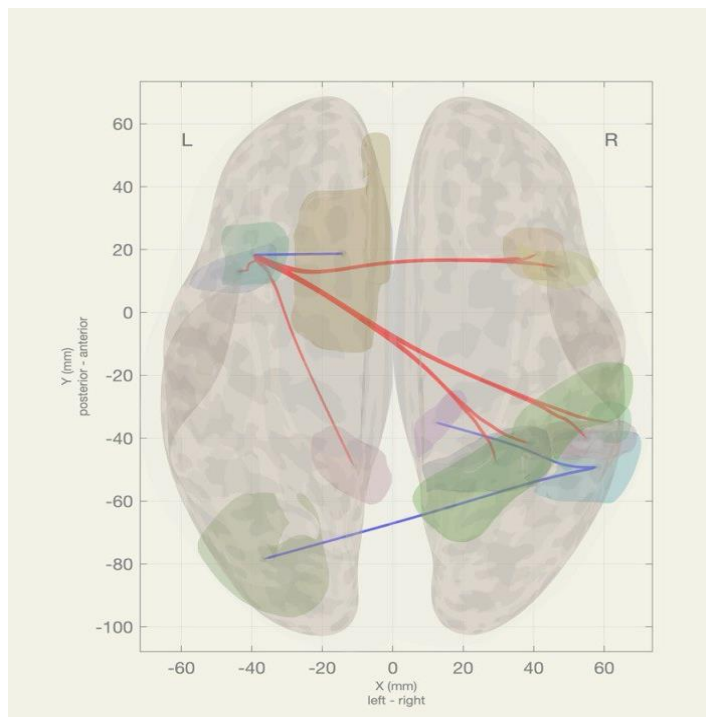


Рисунок 4 – Функциональная связность при комплексном анализе функциональной связности при сравнении пациентов с инсомнией и ишемическим инсультом в первой и второй временных точках ($p < 0,05$)

Следовательно, у пациентов с инсомнией при поступлении определяются функциональные изменения преимущественно в структурах сети выявления значимости, лобно-теменной сети и сети пассивного режима работы мозга. В динамике у пациентов с инсомнией на первый план выходит изменение функциональной связности лобной покрышки слева и средней височной извилины справа, изменения, которые можно рассматривать как зоны, функционально связанные с восстановлением после инсомнии.

Таким образом, при применении методик комплексной МРТ, включая функциональную МРТ в состоянии покоя, были выявлены достоверные отличия в функциональной связности рабочих сетей головного мозга у пациентов с острым ишемическим инсультом и нарушениями сна, характерные для гиперсомнии и инсомнии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжесть и профиль нарушений сна не полностью объясняются только характеристиками структурного поражения головного мозга при ишемическом

инсульте, то есть влияние на функцию мозга связано не только с локализацией и объемом поражения, но также реорганизацией коннектома головного мозга (Боршевецкая А.А. и соавт., 2022; Luo Y. et al., 2022; Ghaderi S. et al., 2023).

В результате сравнительного анализа пациентов с ишемическим инсультом и гиперсомнией в сравнении с пациентами контрольной группы было получено статистически значимое ($p < 0,05$) изменение функциональной коннективности между сетью пассивного режима работы мозга (медиальная префронтальная кора, задняя поясная извилина, предклинье), сетью выявления значимости (передняя поясная извилина, парацингулярная извилина, средняя лобная извилина, ростральная префронтальная кора), лобно-теменной сетью (латеральная область префронтальной коры, лобное поле зрения) и церебро-мозжечковой сетью.

В результате сравнительного анализа пациентов с ишемическим инсультом и инсомнией в сравнении с контрольной группой было получено статистически значимое ($p < 0,05$) изменение функциональной коннективности преимущественно в структурах сети выявления значимости (передний отдел островковой доли, супрамаргинальная извилина), лобно-теменной сети (латеральная префронтальная кора справа, задняя теменная кора) и сети пассивного режима работы мозга (латеральная теменная доля) и церебро-мозжечковой сетью.

По результатам полученных данных фМРТ в состоянии покоя в динамике у пациентов с гиперсомнией и инсомнией выявлено повышение функциональной коннективности в поясно-оперкулярной и лимбической сетях, что клинически отражается в улучшении когнитивного и эмоционального состояния пациентов при выписке, выявленного на основе полученных результатов по шкалам оценки неврологического дефицита (NIHSS, Barthel, Rankin, Rivermead), тревожно-депрессивных расстройств (MMSE, MoCA, и FAB), когнитивных функций (BDI II, HADS) и уровня сонливости (ESS и KSS, $p < 0,001$).

Таким образом, комплексная МРТ головного мозга, включающая методики структурной и функциональной МРТ, является точным и высокоэффективным методом диагностики поражения головного мозга при остром ишемическом инсульте и нарушениях сна. Применение данных методик способствует выявлению структурных и функциональных изменений головного мозга. Полученные в исследовании результаты могут быть использованы в качестве функциональных и структурных маркеров поражения головного мозга при данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Применение разработанной методики комплексной магнитно-резонансной томографии позволяет выполнить сбор данных с высокой эффективностью для выявления изменений головного мозга при нарушениях сна у пациентов с острым ишемическим инсультом ($p < 0,05$). Использование специального программного обеспечения (CONN-TOOLBOX) позволяет объективно проводить количественную и качественную оценку изменений головного мозга и представлять их наглядно в графических моделях головного мозга ($p < 0,05$).

2. При выполнении комплексной МРТ определена локализация изменений структурных (преимущественно поражен бассейн правой средней мозговой артерии: при гиперсомнии – 44,4%, при инсомнии – 50%) и функциональных связей головного мозга при гиперсомнии ($p < 0,05$) в сети пассивного режима работы мозга, сети выявления значимости, лобно-теменной и церебро-мозжечковой сети) и инсомнии ($p < 0,05$) в сети выявления значимости и пассивного режима работы мозга, лобно-теменной и дорсальной сети внимания и также в церебро-мозжечковой сети).

3. Характерными прогностическими изменениями коннектома головного мозга в динамике при поступлении и при выписке являются повышение функциональной коннективности в поясно-оперкулярной и лимбической сетях при гиперсомнии ($T=3,17-3,66$, $p < 0,001$) и инсомнии ($T=3,01-4,46$, $p < 0,05$),

4. Данные, полученные путем выполнения функциональной МРТ у пациентов с ишемическим инсультом и нарушениями сна при выписке отражают клиническое улучшение показателей неврологического и психического состояния, а также улучшение показателей сна у пациентов с ишемическим инсультом ($p < 0,001$): NIHSS (3,43, $r=0,6$), Barthel (80,43, $r=0,52$), Rankin (2,57, $r=0,57$), Rivermead (10,03, $r=0,54$), MMSE (25,36, $r=0,89$), MoCA (24,72, $r=0,85$), и FAB (16, $r=0,80$), ESS (7,9, $r=0,91$) и KSS (4,98, $r=0,79$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с острым ишемическим инсультом и нарушениями сна рекомендовано выполнение комплексной МРТ с применением помимо традиционных импульсных последовательностей, диффузионной и функциональной визуализации для одновременной оценки степени структурных и функциональных изменений.

2. Для комплексного анализа полученных данных целесообразно использовать специализированное программное обеспечение MatLab, CONN-TOOLBOX (находящееся в свободном доступе в сети Интернет).

3. При применении специальной импульсной последовательности BOLD рекомендовано использовать специальные параметры, к которым относятся время сканирования – 6,03 мин; размер вокселя – 1,7x2,3x2,3 см³; время повторения (TR) – 3000 мс; время эхо (TE) – 30 мс; матрица – 64x64; поле обзора – 192 мм; количество срезов – 29; толщина среза – 4,5; угол поворота – 90 градусов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Интерес составляет одновременное проведение комплексной МРТ с использованием функциональной МРТ в состоянии покоя и ЭЭГ для возможной оценки функциональной коннективности головного мозга в различные фазы сна пациента.

Дальнейшие перспективы разработки темы связаны включением в исследование других нарушений сна у пациентов с ишемическим инсультом. Долгосрочное отслеживание изменений нейровизуализационных характеристик в отсроченный период пациентов после выписки из неврологического стационара, с регистрацией данных о неврологическом и психическом состоянии пациентов, сохранности когнитивных функций и динамике нарушений сна.

Перспективным методом профилактики ишемического инсульта может рассматриваться выявление при помощи комплексной МРТ нейровизуализационных маркеров нарушений сна, которые являются известными модифицируемыми факторами риска развития ишемического инсульта для их устранения и профилактики инсульта.

Перспективы изучения коннектомных особенностей головного мозга у пациентов, перенесших ишемический инсульт и имеющих расстройства сна, напрямую связаны с развитием и применением передовых технологий анализа больших данных (Big Data) в нейровизуализации. Это предполагает активное внедрение методов машинного обучения и искусственного интеллекта для обработки и интерпретации обширных нейровизуализационных наборов данных. Кроме того, большие надежды возлагаются на проведение исследований с использованием ультравысокопольных МРТ-томографов (с напряженностью магнитного поля более 3 Тесла), которые способны обеспечить беспрецедентный уровень детализации при изучении функциональной архитектуры мозга и ее изменений в условиях патологии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Трушина, Л.И. Методы лучевой диагностики нарушений сна у пациентов с острым ишемическим инсультом / А.А. Боршевецкая, Л.И. Трушина, А.Ю. Ефимцев и соавт. // Трансляционная медицина. – 2022. – № 6. – С. 44-58.
2. Трушина, Л.И. Функциональная магнитно-резонансная томография в покое в диагностике нарушений засыпания и поддержания сна / Л.И. Трушина // Материалы конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – СПб. – 2022. – С. 217.
3. Трушина, Л.И. Особенности проведения методики функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя у пациентов с нарушениями сна / Л.И. Трушина. А.Ю. Ефимцев, Г.Е. Труфанов // Материалы конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – СПб. – 2022. – С. 219.
4. Трушина, Л.И. Функциональная магнитно-резонансная томография головного мозга при гиперсомнии у пациентов с острым ишемическим инсультом / Л.И. Трушина // Лучевая диагностика и терапия. – 2023. – № 14 (s). – С. 44.
5. Трушина, Л.И. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя в определении изменений функциональных связей головного мозга при гиперсомнии у пациентов с острым ишемическим инсультом / Л.И. Трушина // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2023. – Т. 15. Специальный выпуск. – С. 121.
6. Трушина, Л.И. Определение функциональной коннективности головного мозга при гиперсомнии у пациентов с острым ишемическим инсультом с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга / Л.И. Трушина // Трансляционная медицина. Тезисы «Алмазовский молодежный медицинский форум» - приложение №3 – 2023. – С. 207.
7. Трушина, Л.И. Функциональная магнитно-резонансная томография в покое при гиперсомнии у пациентов с острым ишемическим инсультом / Л.И. Трушина, А.Ю. Ефимцев, Г.Е. Труфанов // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – СПб. – 2023. – С. 224-225.
8. Трушина, Л.И. Функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя в диагностике нарушений сна / Л.И. Трушина, А.Ю. Ефимцев, Г.Е. Труфанов // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – СПб. – 2023. – С. 226-227.

9. Трушина, Л.И. Функциональная магнитно-резонансная томография головного мозга у пациентов с инсомнией: проспективное исследование / Л.И. Трушина, А.А. Боршевецкая, Е.А. Кириллова и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2024 – Т.15, №1. – 67-77.

10. Трушина, Л.И. Гиперсомния у пациентов с острым ишемическим инсультом / Л.И. Трушина // Невский радиологический форум. Сборник тезисов. – СПб. – 2024. – С. 41.

11. Трушина, Л.И. Нейровизуализация гиперсомнии в острой фазе ишемического инсульта / Л.И. Трушина // XVIII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024». Сборник тезисов. – Москва. – 2024. С. 75.

12. Трушина, Л.И. Комплексная магнитно-резонансная томография в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга в состоянии покоя у пациентов с острым ишемическим инсультом и гиперсомнией / Л.И. Трушина // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2024. – Т. 16. Специальный выпуск. – С. 191.

13. Трушина, Л.И. Современные методы нейровизуализации в диагностике острого ишемического инсульта / Л. И. Трушина, С. Р. Шериев, Я. А. Филин, Г. Е. Труфанов, А. Ю. Ефимцев // Российский журнал персонализированной медицины. – 2024. – Т. 4, № 2. – С. 129-138.

14. Трушина, Л.И. Изменения функциональных связей головного мозга в состоянии покоя у пациентов с острым ишемическим инсультом и гиперсомнией / Л.И. Трушина // Digital Diagnostics. – 2024. Т.5, №1S. – С. 157-159.

15. Трушина, Л.И. Гиперсомния у пациентов с ишемическим инсультом: возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя [Электронный ресурс] / Л.И. Трушина, Д.А. Береговский, А.Ю. Ефимцев, Г.Е. Труфанов // **Международный научно-исследовательский журнал.** – 2024. – Т. 7, № 145. Режим доступа: <https://research-journal.org/archive/7-145-2024-july/10.60797/IRJ.2024.145.113>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – взвешенные изображения
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
МР – магнитно-резонансный (ая, ое, ые)
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОНМК – острое нарушение мозгового кровотока
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
ЦНС – центральная нервная система
ЭЭГ – электроэнцефалограмма
BOLD – Bloodoxygenleveldependent (зависимый от уровня кислорода в крови)
CONN-TOOLBOX – кроссплатформенное программное обеспечение
ESS – Epworth Sleepiness Scale (шкала сонливости Эпворта)
FAB – The Frontal Assessment Battery (батарея тестов для оценки лобной дисфункции)
KSS – Karolinska Sleepiness Scale (Каролинская шкала сонливости)
MatLab – кроссплатформенное программное обеспечение
MMSE – mini mental state examination (краткая шкала оценки психического статуса)
MoCA – The Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)
NIHSS – national institutes of health stroke scale (шкала инсульта национального института здоровья)
PSQI – Питтсбургский опросник индекс качества сна
SBC – Seed-Based Correlation (корреляции на основе начальных значений)