

Olfactory dysfunction and olfactory bulb volume in patients with deviated nasal septum

A.V. Tsepko

Odessa National Medical University,
Odessa, Ukraine

The olfactory bulb (OB) is a part of the olfactory brain, paired formation composed of the bipolar type second neurons' bodies of the olfactory analyzer. Olfactory nerve fibers end with OB, forming synaptic contacts. OB are paired, have a round/oval shape and occupy the most anterior part of the skull base: it is located in the intracranial cavity between the frontal lobe above and the ethmoid plate of the ethmoid bone below, through the opening of which the nerve fibers of the nose olfactory area enter it, and from behind continue into the olfactory tract. OB plays a central role in the olfactory information processing.

The key structure that defines the nose as a paired organ of respiration and smell is the nasal septum, which ensures the cyclic activity of the nasal cavity and all its functions [1]. With deformation, deviated nasal septum (DNS), difficulty in nasal breathing occurs. Constant difficulty in nasal breathing leads to the development of olfactory dysfunction (OD), chronic rhinitis, pathology of the paranasal sinuses, auditory tube and middle ear, inflammatory diseases of the pharynx, larynx, bronchopulmonary, cardiovascular and digestive systems [3,9]. OD is clearly associated with pathological changes in the OB [6,10]. In domestic radiology and rhinology, there are no works on the study of OD, its prevalence, development mechanisms, and objective diagnostics.

The purpose of the study is to demonstrate the possibility and information content of OB volume measuring in healthy volunteers and patients with DNS, as well as the relationship between the volume of the OB and olfactory function.

Material and investigation methods

28 men with DNS aged 24 to 35 years (main group) and 21 clinically healthy volunteers, men

aged 23 to 33 years (control group) were examined. All patients underwent examination of the ENT organs.

Criteria for inclusion in the study: difficulty of in nasal breathing, up to its complete absence; dryness in the nose; decreased smelling; headache; ear pain; snore.

Criteria for exclusion from the study: acute process or exacerbation of chronic nasal mucosa and paranasal sinuses inflammation; a history of surgery on the nasal cavity and paranasal sinuses structures; a history of traumatic brain injury; neuroleptics; toxic effects on the nasal cavity mucous membrane and the body as a whole in the history; smoking.

All investigations were performed on a 1.5 T MRI machine using a 12-channel head coil. A T₂-weighted fast spin echo sequence specifically designed for OB analysis had the following parameters: repetition time (TR) = 2066 ms, echo time (TE) = 80 ms, echo sequence length = 13, slice thickness = 2 mm (no frontal interslice gap), field of view = 160 x 30, data acquisition matrix = 340 x 273 (in-plane resolution = 0.47 x 0.48 mm²) and reconstruction matrix = 512 x 512 (in-plane resolution = 0.31 x 0.31 mm²), number of averaged signals = 4, acquisition data time = 5 minutes 51 s.

To determine the volume of the right and left OB, the Syngo MMWP software was applied. Before measuring the volume, the average sagittal image of OB was selected and the length of the both OB was measured. Right and left OB volumes were then measured by manual segmentation of the frontal slices using manual contour segmentation (surface in pixels), then all pixels were added and multiplied on the x, y and z axes (0.36 x 0.37 x 1.00 number of pixels) to get the volume in mm³ (Fig. 1).

The sense of smell was examined using the extended Sniffin Sticks test (SST) ("Buer-

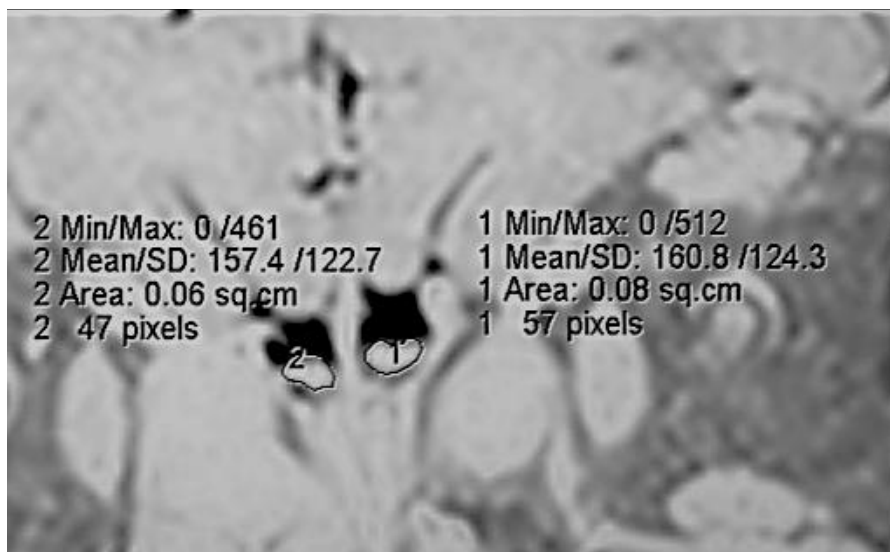


Fig. 1. MRI, T2BI. Front projection. Olfactory bulb morphometry.

hard”, Hamburg, Germany) with the determination of 3 parameters: threshold, identification and discrimination. When conducting this test, 3 sets of 16 pencils impregnated with various odorous substances are used, (Fig. 2). Specific combinations: 1 - orange, strawberry, blackberry, pineapple; 2 - smoke, leather, glue, grass; 3 - honey, chocolate, vanilla, cinnamon; 4 - garlic, spruce, peppermint, onion; 5 - coconut, walnut, banana, cherry; 6 - peach, apple, lemon, grapefruit; 7 - licorice, wine gum, gum, cracker; 8 - cigarette, coffee, wine, candle smoke; 9 - cloves, pepper, cinnamon, mustard; 10 - pear, prunes, peach, pineapple; 11 - cham-



Fig. 2. Sniffin Styx Test Pencil Set.

omile, raspberry, rose, cherry; 12 - bread, fish, cheese, ham. Subtests must be performed in the following order: 1 - threshold; 2 - discrimination; 3 - identification.

Threshold subtest (THR) determines the minimum odor concentration perceived by the patient. There are 16 concentration levels in the test, respectively, 1 in each triplet, numbered from 1 to 16 in descending order of odor intensity. The test should have 7 maximum answers, by the last 4 the mean value is determined. So, if the last 4 answers were on dilutions 2, 3, 4, 3, then they are summed up, divided by 4 and the obtained test result is - 4.

Discriminatory subtest (D) determines the patient’s ability to distinguish odors. Each pencil in the triplet is offered to the patient 1 time. In a triplet, 2 pencils contain the same odorous substance, the 3rd one has a different, distinctive smell. A positive response is the one in which the serial number of one of the 3 pencils with a different smell is correctly named. The sum of positive responses is the quantitative result of the study.

Identification subtest (I) for odor recognition. Consists of 12 pencils with odors often found in everyday life. The patient must learn each of them by choosing from the booklet one of 4 answers, one of which is correct, for each pencil. The patient is offered 1 pencil for smell inhalation. The sum of positive responses is the quantitative result of the study.

The maximum number of points that the patient could score on each was 16, in the general test – 48. This indicator is defined as the TDI-index, or general smell index (GSI). The test takes 40 to 65 minutes. If the patient's GSI is 15 points or less, functional (not post-traumatic or iatrogenic) anosmia is diagnosed, from 16 to 29 – hyposmia, more than 30 – normosmia.

The data were analyzed using the SPSS V27.0.1.0 statistical data processing software. Mann-Whitney U-test, Wilcoxon signed-rank test, and t-test were used where necessary. The significance level was set at 0.05.

All patients from the main and control groups entered the study after informed written consent to the planned clinical, radiological, laboratory and therapeutic events. The study was conducted in accordance with the principles of bioethics set in the Helsinki Declaration of the World Medical Association - "Ethical Principles for Medical Research Involving Humans" and "Common Declaration on Bioethics and Human Rights" (UNESCO).

Results and discussion

In accordance with the design of the work, threshold, discrimination, identification subtests and MRI examination of the head were per-

formed with the measurement of the OB volume of patients in the main group and volunteers in the control group (table).

In all participants in the control group was diagnosed normosmia in accordance with the TDI indicator, and in patients with DNS – hyposmia. Olfactory function in patients with DNS was significantly lower on the narrower side as indicated for odor thresholds, odor recognition, and odor identification ($P < 0.01$).

It was found that OB volumes are larger on the wider side than on the narrower side ($P < 0.01$).

Taking into account the known uncertainty of radiological measurements [2], we compare our results with the data of other studies performed within the framework of a design with other criteria for including patients and persons of the control group in the study. For example, note that in the latest work of Korean researchers [7], the control group without OD was recruited during the preoperative investigation of patients (!) for pituitary adenoma. According to German and Belgian scientists [5], when studying 1.5 T MRI of 18 practically healthy volunteers (from 20 to 54 years old, mean age – 26.7 ± 9.9 years), the OB volume (arithmetic mean \pm standard deviation) on the left side was 72.5 ± 3.4 mm³ (after 3 months – 73.7 ± 3.3 mm³), on the right – 69.7 ± 3.3 mm³ (after 3 months – 70.4 ± 3.1 mm³), that

Comparison of olfactory testing results and olfactory bulb morphometry.

Indicator	Groups			
	Control (n=21)		Main (n=28)	
	Nasal passage	M \pm m	Nasal passage	M \pm m
Threshold test (THR)	right	8,89 \pm 1,20	wide	7,81 \pm 1,20
	left	8,33 \pm 1,02	narrow	5,96 \pm 1,02
P	> 0,01		< 0,01	
Discrimination test (D)	right	13,99 \pm 1,18	wide	12,12 \pm 1,18
	left	14,08 \pm 1,03	narrow	9,98 \pm 1,03
P	> 0,01		< 0,01	
Identification test (I)	right	13,14 \pm 1,42	wide	8,79 \pm 1,42
	left	13,31 \pm 1,38	narrow	6,21 \pm 1,38
P	> 0,01		< 0,01	
Total Olfactory Index (TDI)	right	35,93 \pm 2,31	wide	27,44 \pm 2,31
	left	35,87 \pm 2,39	narrow	22,11 \pm 2,39
P	> 0,01		< 0,01	
Olfactory bulb volume, mm ³	right	70,3 \pm 2,1	wide	47,9 \pm 2,3
	left	68,9 \pm 2,2	narrow	38,1 \pm 2,1
P	> 0,01		< 0,01	

is there was no significant difference between these two measurements.

A study by Turkish radiologists [4] is based on the stratification of investigated persons according to the width of the nasal passages: narrow/wide. Olfactory function was reduced on the narrower side of the nose compared to the wider side. A significant positive correlation was found between the relative indices of OB volume and odor identification, odor discrimination and odor threshold values, indicating that OB volumes were larger for the wider side: $43.6 \pm 10.8 \text{ mm}^3$ versus $36.9 \pm 10.9 \text{ mm}^3$.

In the work of German otorhinolaryngologists [8], the study included 97 participants of 2 control groups (63 women and 34 men, mean age 23.74 ± 4.16 years, age range 19-43 years). Exclusion Criteria: age <18 years, impaired sense of smell, smoking, any history of disease, accompanied by impaired olfactory function; neurological or concomitant diseases, severe traumatic brain injury, chronic drug addiction, acute or severe chronic rhinitis or sinusitis. OB volume according to MRI image processing was $41.5 \pm 8.9 \text{ mm}^3$ and $40.7 \pm 8.7 \text{ mm}^3$.

Conclusions

Asymmetry in the size and volume of OB is observed only in patients with DNS, it is absent in healthy volunteers. MRI visualization and morphometry of OB, in addition to identifying of the nasal cavity, paranasal sinuses state, are informative in the process of preoperative examination of patients with DNS. OB volume determination should be used for personalized diagnosis and quantitative assessment of OD.

Literature

1. Качмазова МВ. Оптимизация методов хирургического лечения пациентов с дефектами и деформациями носа: диссертация ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, 2019. 172 с.
2. Колотилов НН, Малышева ТА. Неопределённость радиологической идентификации злокачественной опухоли. 2016; 4: 76-82. <https://rdrt.com.ua/index.php/journal/article/view/79>.
3. Протасевич ГС. Влияние деформации перегородки носа на общее состояние организма и внутренние органы. *Врачебное дело*. 1985; 7: 92-95.
4. Altundag A, Salihoglu M, Tekeli H, Sagram M, Cayonu M, Hummel T. Lateralized differences in olfactory function and olfactory bulb volume relate to nasal septum deviation. *J Craniofac Surg*. 2014 Mar; 25(2): 359-62. <http://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000617>. PMID: 24561363.
5. Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis – a longitudinal study. *Brain*. 2009 Nov; 132(11):3096-101. <http://doi.org/10.1093/brain/awp243>. Epub 2009 Sep 22. PMID: 19773353.
6. Huart C, Rombaux P, Hummel T. Neural plasticity in developing and adult olfactory pathways - focus on the human olfactory bulb. *J Bioenerg Biomembr*. 2019 Feb; 51(1):77-87. <http://doi.org/10.1007/s10863-018-9780-x>. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30604090.
7. Lee MK, Lee JH, Kim JH, Kim H, Joo L, Kim M, Cho SJ, Suh CH, Chung SR, Choi YJ, Baek JH. Diagnostic Accuracy of MRI-Based Morphometric Parameters for Detecting Olfactory Nerve Dysfunction. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Sep; 41(9):1698-1702. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A6697>. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32763901; PMCID: PMC7583090.
8. Rombaux P, Huart C, Deggouj N, Duprez T, Hummel T. Prognostic Value of Olfactory Bulb Volume Measurement for Recovery in Postinfectious and Posttraumatic Olfactory Loss. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2012; 147(6): 1136-1141. <http://doi.org/10.1177/0194599812459704>.
9. Negoias S, Pietsch K, Hummel T. Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging Behav*. 2017 Aug; 11(4):998-1005. <http://doi.org/10.1007/s11682-016-9567-9>. PMID: 27448159.
10. Smitka M, Puschmann S, Buschhueter D, Gerber JC, Witt M, Honeycutt N, Abolmaali N, Hummel T. Is there a correlation between hippocampus and amygdala volume and olfactory function in healthy subjects? *Neuroimage*. 2012 Jan 16; 59(2):1052-7. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.024>.

OLFACTORY DYSFUNCTION AND OLFACTORY BULB VOLUME IN PATIENTS WITH DEVIATED NASAL SEPTUM

A.V. Tsepko

The purpose of the study is to demonstrate the possibility and information content of olfactory bulb volume measuring in healthy volunteers and patients with deviated nasal septum, as well as the relationship between the volume of the olfactory bulb and olfactory function.

Material and methods. 28 men with deviated nasal septum aged 24 to 35 years (main group) and 21 clinically healthy volunteers, men aged 23 to 33 years (control group) were examined. All patients underwent checkup of the ENT organs and examinations on a 1.5 T MRI machine with 12-channel head coil.

The sense of smell was examined using the extended Sniffin Sticks test (SST) ("Buerhard", Hamburg, Germany) with the definition of 3 parameters: threshold, identification and discrimination.

Results. In accordance with the design of the work, threshold, discrimination, identification subtests and MRI examination of the head were performed with the measurement of the olfactory bulb volume of patients in the main group and volunteers in the control group. In all participants in the control group was diagnosed normosmia in accordance with the TDI indicator, and in patients with deviated nasal septum – hyposmia. Olfactory function in patients deviated nasal septum was significantly lower on the narrower side as indicated for odor thresholds, odor recognition, and odor identification ($P < 0.01$). It was found that olfactory bulb volumes are larger on the wider side than on the narrower side ($P < 0.01$).

Conclusion. Asymmetry in the size and volume of OB is observed only in patients with deviated nasal septum, it is absent in healthy volunteers. MRI visualization and morphometry of olfactory bulb, in addition to identifying of the nasal cavity, paranasal sinuses state, are informative in the process of preoperative examination of patients with deviated nasal septum. Olfactory bulb volume definition should be used for personalized diagnosis and quantitative assessment of olfactory dysfunction.

НЮХОВА ДИСФУНКЦІЯ ТА ОБСЯГ НЮХОВОЇ ЦИБУЛИНИ У ХВОРИХ З ВИКРИВЛЕННЯМ ПЕРЕГОРОДКИ НОСУ

А.В. Цепколенко

Мета дослідження – показати можливість та інформативність вимірювання обсягу нюхової цибулини у здорових волонтерів та хворих із викривленням перегородки носа, а також зв'язок обсягу нюхової цибулини та нюхової функції.

Матеріал та методи. Обстежено 28 хворих чоловіків з викривленням перегородки носа у віці від 24 років до 35 років (основна група) та 21 клінічно здорових добровольців, чоловіків віком від 23 років до 33 років (контрольна група).

Усім хворим проводився огляд ЛОР-органів та обстеження на апараті МРТ 1,5 Тл із використанням 12-канальної котушки для голови.

Нюх досліджувався за допомогою розширеного Сніффін Стікс тесту (ССТ) (фірма «Бюрхард», Гамбург, Німеччина) з визначенням 3-х параметрів: поріг, ідентифікація та дискримінація.

Результати. У відповідності до дизайну роботи виконані пороговий, дискримінаційний, ідентифікаційний субтести та МРТ обстеження голови з вимірюванням обсягу нюхової цибулини хворих основної групи та добровольців контрольної групи. У всіх учасників контрольної групи у відповідності до показника TDI діагностовано нормосмію, у хворих з викривленням перегородки носа – гіпосмію. Нюхальна функція у хворих з викривленням перегородки носа була значно нижчою на більш вузькій стороні, як зазначено для порогових значень запаху, розпізнавання запаху та ідентифікації запаху ($P < 0,01$). Виявлено, що обсяги нюхової цибулини у хворих більше на більш широкій стороні, ніж на більш вузькій стороні ($P < 0,01$).

Висновки. Асиметрія розмірів та обсягу нюхової цибулини спостерігається тільки у хворих з викривленням перегородки носа, у здорових волонтерів вона відсутня. МРТ візуалізація та морфометрія нюхової цибулини, додатково до ідентифікації стану порожнини носа, приносних пазух, інформативні у процесі передопераційного обстеження хворих з викривленням перегородки носа. Визначення обсягу нюхової цибулини слід використовувати для персоніфікованої діагностики та кількісної оцінки нюхової дисфункції.

Трансторакальна пункційна біопсія вітальних субоб'ємів пухлин межистіння під ПЕТ/КТ навігацією

В.О. Войтко

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ

Пухлини межистіння залишаються причиною смертності серед онкологічних захворювань у світі, що в умовах онкологічної настороженості обумовлює максимально можливе обстеження хворих з новоутвореннями в межистінні.

Розрізняють кілька типів пухлин середостіння залежно від тканини, з якої вони можуть походити: епітеліальні, мезенхімальні, лімфопроліферативні, нейрогенні і герміноклітинні [3, 9, 16, 21, 25]. З урахуванням гістогенезу пухлин можливе виникнення понад 100 їх морфологічних варіантів. Водночас топографія серця, великих судин, трахеї, стравоходу не дає змоги проводити точну доопераційну діагностику, верифікувати діагноз і визначити лікувальну тактику.

Первинна діагностика пухлини межистіння – визначення локалізації та клініко-анатомічної форми, ступеня поширення пухлинного процесу, оцінка залучення суміжних органів – здійснюється за допомогою технологій медичної візуалізації, наприклад, рентгенівської комп'ютерної томографії.

Адекватно верифікувати нозологічну форму пухлини, визначити предиктивні і прогностичні фактори, раціональний алгоритм персоніфікованого лікування дозволяє лише гістологічне, імуногістохімічне і молекулярно-генетичне дослідження зразків вітальної пухлинної тканини [6,19].

Трансторакальна біопсія (ТТБ) – інвазивний діагностичний метод дослідження, що дозволяє провести біопсію через грудну стінку. ТТБ дає можливість отримати матеріал для цитологічного, гістологічного, імуногістохімічного, бактеріологічного досліджень.

Саме трансторакальну голкову біопсію під рентгенологічним контролем найчастіше застосовують при новоутвореннях легенів та межистіння для отримання біоптатів для досліджень [5].

Проте цей відомий метод має наступні недоліки: неможливість об'єктивного визначення вітального субоб'єма пухлини та, як наслідок, недостатньо високу точність позиціонування біопсійної голки саме у вітальному субоб'ємі пухлини.

Відомий спосіб голкової біопсії периферичного новоутворення легені, периферичного новоутворення межистіння, що включає виконання множинної голкової біопсії новоутворення під контролем мультиспиральної комп'ютерної томографії з подальшим направленням біоптатів на цитологічне і гістологічне дослідження [7]. Однак, цей метод має ті ж самі істотні недоліки: неможливість об'єктивного визначення вітального субоб'єма пухлини та, як наслідок, недостатньо високу точність позиціонування біопсійної голки саме у вітальному субоб'ємі пухлини, що істотно потребує саме множинної голкової біопсії новоутворення легені.

Злоякісні пухлини мають вельми гетерогенну морфологічну структуру тканини. У тканинах пухлини одночасно зустрічаються кальцифікати, кістозні мікропорожнини, осередки некрозу, крововиливи, розм'якшення. Ця неоднорідність/гетерогенність спостерігається у пухлинах будь-якого пухлинного гістотипу. Гістологічне дослідження біоптату, взятого з таких субоб'ємів пухлини, практично буде хібно-негативним: пухлина є, але вона не визначається; біопсійна голка без належного навігаційного супроводу може потрапити у кістозну порожнину або у осередок некрозу.

Ідентифікувати саме метаболічно активні субоб'єми паренхіми злоякісної пухлини можливо за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) [Castello]: радіофармапрепарат (РФП) вибірково накопичується виключно у метаболічно активній паренхімі пухлини. На ПЕТ зображенні така паренхіма визначається

як ділянки гіперфіксації. Метаболічно неактивні субоб'єми (кальцифікати, кістозні мікропорожнини, осередки некрозу, крововиливи, розм'якшення) практично не накопичують РФП. Істотний недолік ПЕТ – анатомічно бідна інформація зображень [12]. ПЕТ використовується для оконтурювання макроскопічного об'єму пухлини для візуалізації метаболізму раку легень та контролю за ефективністю лікування [20], для персоніфікації поля опромінення при плануванні променевої терапії [14, 15, 22], ХТ [Roy] та хірургічного втручання хворих. Використовуючи ПЕТ з фтордегідроглюкозою (ПЕТ-¹⁸F-ДГ) при визначенні тактики променевої терапії, хибнонегативні результати зводяться до мінімуму через введення в зону опромінення будь-якої зони з гіперфіксацією РФП [13]. Найбільш об'єктивно ідентифікується залучення до пухлинного процесу лімфатичних вузлів межистіння [23].

Зазначимо, що дослідники або не визначають визначення показників ефективності трансторакальної пункційної біопсії пухлин легень та межистіння під навігацією [8, 10, 11, 17], або проводять його недостатньо коректно з різних методологічних позицій (наприклад, з точки зору принципу наміру поставити діагноз [18]).

Мета дослідження – визначити діагностичну ефективність способу трансторакальної пункційної біопсії вітальних субоб'ємів пухлин межистіння на основі ПЕТ+КТ навігації.

Матеріал та методи дослідження

У дослідженні брали участь 110 хворих із доброякісними, злоякісними, метастатичними пухлинами межистіння та з непухлинною патологією межистіння у віці від 25 до 69 років (табл. 1).

Критерії включення: вік понад 18 років, відсутність великих судин обсягом інтересу, нормальні показники згортання крові.

Критерії виключення: коагулопатія, тяжка декомпенсована серцева недостатність, єдина легка, нестабільна стенокардія, симптоматичні серцеві аритмії, недавно перенесений інфаркт міокарда, нестабільна бронхіальна астма, тяжка хронічна обструктивна хвороба легень, виражений кашель, дихальна недостатність, тяжка невиліковність.

Підготовка хворого передбачає голодування протягом 6 годин перед проведенням дослідження. За 70 хвилин до внутрішньовенного введення РФП хворий приймає чорну каву без цукру для зменшення накопичення РФП (¹⁸F-фтордезоксиглюкоза) у міокарді. РФП вводиться внутрішньовенно, дозі 200 МБк/м² поверхні тіла хворого (370-420 МБк), обсягом 3,0-5,0 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Протягом 60 хвилин, необхідних для залучення РФП в метаболічні процеси з участю глюкози, хворий перебуває в умовах спокою без будь-якої рухової активності. У цей період хворому пропонується випити 600-800 мл води для прискорення виведення РФП і зменшення фонової раді-

Таблиця 1.
Патогістологічний висновок.

Патогістологічний висновок	абс	%
Плевроперикардіальні (мезотеліальні, серозні та целомічні) кісти, пневмокониоз, пневмота плевропневмофібрози, саркоїдоз, булли	41	37,3
Доброякісні пухлини (n = 9)		
Тімома	5	4,5
Липома	2	1,8
Шваннома	1	0,1
Тератома	1	0,1
Злоякісні пухлини (n = 39)		
Неходжкінська лімфома	22	20,0
Лімфома Ходжкіна	11	10,0
Аденокарцинома мінімально інвазивна	4	3,6
Лейоміосаркома	2	1,8
Метастатичні пухлини (n = 21)		
Рак молочної залози	7	6,4
Нирково-клітинна карцинома	6	5,4
Рак товстої кишки	2	1,8
Рак підшлункової залози	2	1,8
Тімома	1	0,1
Орофарингеальна карцинома	1	0,1
Рак мигдаликів	1	0,1
Хоріокарцинома	1	0,1
Всього	110	100,0

оактивності. Дослідження проводиться при випорожненому сечовому міхурі.

Оцінка ПЕТ зображення здійснюється візуальним та напівкількісним методами. Візуальна оцінка даних ПЕТ проводиться з використанням як чорно-білих (gray scale, invert gray scale), так і різних кольорних шкал, що дозволяють визначити інтенсивність накопичення РФП в осередку, його локалізацію, контури та розміри. Напівкількісний аналіз проводиться з обчисленням стандартизованого рівня накопичення РФП (Standard uptake value, SUV). Прикладний програмний пакет Fusion дозволяє виконувати суміщення даних ПЕТ та КТ у різному відсотковому співвідношенні (ПЕТ < КТ, ПЕТ > КТ, ПЕТ = КТ) з прив'язкою до КТ анатомічних орієнтирів згідно принципу суперпозиції діагностичних зображень [4]. Вітальний субоб'єкт для біопсії визначали по контурах вогнищ гіперфіксації РФП на тлі КТ структури пухлини. Перед ТТБ, за раніше виконаним дослідженням, встановлювали «мітку» на шкірі в місці запланованого проколу. Виконується пошарова інфільтраційна анестезія шкіри, підшкірно-жирової клітковини, грудних і міжреберних м'язів. Місце проколу грудної стінки визначається персоніфіковано залежно від розташування вогнища, шляхів проходження голки, зручності пункції, зниження ризику потенційних ускладнень. Одним із важливих критеріїв вибору місця проколу є відстань до патологічного вогнища, яка має бути найменшою [5,]. Біопсійна голка вводиться за результатами ПЕТ+КТ під КТ контролем одноразово у режимі реального часу. Процедура біопсії разом із попередньою розміткою займала від

15 до 40 хвилин. Для ТТБ використовували автоматизований високошвидкісний інструмент для біопсії із пружинним механізмом Bard Magnum. Отриманий біоптат відправляють на гістологічне дослідження.

Статистична обробка кількісних показників була проведена з використанням Microsoft Excel 2010 (номер ліцензії 02260-018-0000106-48794) і Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909E415822FA) з визначенням середнього арифметичного (M), середньої похибки (m), критерію Стьюдента [1].

Усі пацієнти з основної та контрольної груп вступили в дослідження після поінформованої письмової згоди на проведення запланованих клінічних, радіологічних, лікувальних заходів. Дослідження проводилося відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінкській декларації Всесвітньої медичної асоціації – «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальна декларація з біоетики та прав людини» (ЮНЕСКО).

Результати та їх обговорення

Обстежено 69 хворих із доброякісними, зляжкісними, метастатичними пухлинами межистіння та 41 хворий з непухлинною патологією межистіння.

Результати їх верифікація представлені у таблиці 2.

У 10 пацієнтів були виявлені динамічні ознаки накопичення РФП, що свідчить про зляжкісний тип ураження, проте при гістологічному дослідженні післяопераційного матеріалу анаплас-

Таблиця 2.
Результати висновків.

Висновок	Семантика висновку	Кількість (n=110)
Істиннопозитивний	текстурний аналіз: пухлина є гістологічний аналіз: пухлина є	63
Істиннонегативний	текстурний аналіз: пухлина немає гістологічний аналіз: пухлина немає	32
Хибнопозитивний (імітація)	текстурний аналіз: пухлина є гістологічний аналіз: пухлини немає	10
Хибнонегативний (маскування)	текстурний аналіз: пухлини немає гістологічний аналіз: пухлина є	5

тичних елементів не було виявлено, і ці результати були віднесені до хибнопозитивних.

Не тільки пухлинні клітини характеризуються підвищеним поглинанням РФП. Найвищий рівень фізіологічного захоплення РФП визначається у головному мозку, міокарді, молочних залозах, печінці, селезінці, стінках шлунка та кишки, у сечовивідних шляхах, скелетних м'язах, лімфатичній тканині (імітація пухлин).

Найбільш високі показники метаболізму глюкози відповідали найменш диференційованим видам пухлин, що пов'язано з високою анапластичною активністю. Однак деякі гістологічні типи пухлини мають невисоку клітинну активність, що проявляється нижчим рівнем накопичення РФП. Відповідно до висновків гістологічного аналізу розраховані показники діагностичної ефективності трансторакальної пункційної біопсії вітальних субоб'ємів пухлин межистіння під ПЕТ/КТ навігацією: чутливість – 92,6% (95% довірчий інтервал [ДІ], 92,1-93,1%), специфічність – 76,2% (95% ДІ, 75,7-76,7%), точність – 86,4% (95% ДІ, 85,9-86,9%), ефективність – 57,3% (95% ДІ, 56,8-57,8%).

За результатами біопсій у 9239 пацієнтів [18] точність, чутливість, специфічність становили 91,1% (95% довірчий інтервал [ДІ], 90,6-91,7%), 92,5% (95% ДІ, 91,9- 93,1%), 86,5% (95% ДІ, 85,0–87,9%) відповідно.

Значною мірою показники діагностичної ефективності залежать від семантики істиннопозитивних, істиннонегативних, хибнопозитивних та хибнонегативних висновків, а також мети діагнозу [26]. У нашому дослідженні у семантиці висновків використовувалися результати текстурного аналізу (окрема публікація) та гістологічного аналізу.

Висновки

Технологія суперпозиції (КТ+ПЕТ-КТ) зображень дає можливість точно планувати траєкторію і глибину проникнення біопсійної голки (з прив'язкою до КТ анатомічних орієнтирів), яка програмно поєднує зображення цих діагностичних модальностей та дозволяє на одному зрізі отримати анатомічне зображення з накладеною на нього картою метаболічних процесів. Вітальний субоб'єм для

біопсії визначається по контурах вогнищ гіперфіксації РФП на тлі КТ структурі пухлини.

Діагностична ефективність трансторакальної пункційної біопсії вітальних субоб'ємів пухлин межистіння під ПЕТ/КТ навігацією: чутливість – 92,6%, специфічність – 76,2%, точність – 86,4%, ефективність – 57,3%.

Література

1. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. Київ:МИЦ «Мединформ». 2018. 579 с. ISBN 978-966-409-202-6.
2. Бабій Я, Сичова Т, Дикан І. Радіологічні аспекти нової «Міжнародної мультидисциплінарної класифікації аденокарциноми легені»: методологічні засади та власний досвід. RDRT. 2019; 4: 55-71. doi: <https://doi.org/10.37336/27070700-2019-4-6>.
3. Бойко ВВ, Ткаченко ВВ. Діагностика і тактика лікування новоутворень середостіння. Міжнародний мед. журнал. 2015; 21(4): 28-32. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh_2015_21_4_8.
4. Зинькевич ЯП, Дикан ІМ, Розуменко ВД, Малишева ТА, Колотилов ММ, Возняк ОМ. Інформативність радіологічної навігації стереотаксичної біопсії при вогнищевих ураженнях головного мозку. RDRT. 2016; (4):53-60. <https://rdrt.com.ua/index.php/journal/article/view/107>.
5. Королев ДГ. Оптимизация трансторакальной пункционной диагностики периферических образований легких [диссертация]. Самара (РФ) Самарский мед. университет. 2010. 122 с.
6. Костицын КА. Оценка эффективности современных методов первичной и уточняющей диагностики рака лёгкого [диссертация]. Санкт-Петербург (РФ) НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова]. 2015. 23 с.
7. Рагулин ЮА. Трансторакальная биопсия под контролем компьютерной томографии в диагностике объемных образований легких и средостения. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012; 6: 24-27.
8. Ярынич К, Ярынич В, Макарук И, Скородумов Ю, Могилук А. Трансторакальная биопсия под контролем спиральной компьютерной томографии в диагностике опухолей легких и средостения. Клиническая онколо-

гия. 2017; 4: 33-35. http://nbuv.gov.ua/UJRN/klinonk_2017_4_7.

9. Bhowmik A, Bisht S, Zayar Toe KK, Joshi George K. Giant posterior mediastinal schwannoma requiring a thoracoabdominal approach for excision: Case report and literature review. *Surg Neurol Int.* 2021 May 25; 12:241. http://doi.org/10.25259/SNI_213_2021. PMID: 34221572; PMCID: PMC8247730.

10. Burgard C, Stahl R, de Figueiredo GN, Dinkel J, Liebig T, Cioni D, Neri E, Trumm CG. Percutaneous CT Fluoroscopy-Guided Core Needle Biopsy of Mediastinal Masses: Technical Outcome and Complications of 155 Procedures during a 10-Year Period. *Diagnostics.* 2021; 11(5):781. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050781>.

11. Carter BW, Benveniste MF, Marom EM. Diagnostic approach to the anterior/prevascular mediastinum for radiologists. *Mediastinum* 2019; 3:18. <http://doi.org/10.21037/med.2018.12.03>.

12. Castello A, Rossi S, Lopci E. 18F-FDG PET/CT in Restaging and Evaluation of Response to Therapy in Lung Cancer: State of the Art. *Curr Radiopharm.* 2020; 13(3): 228-237. <http://doi.org/10.2174/1874471013666191230144821>. PMID: 31886757; PMCID: PMC8493792.

13. Cox R, Akhurst T, Bressel M, Macmanus M, Ball D. Survival and central photopenia detected by fluorine-18 fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with locoregional non-small cell lung cancer treated with radiotherapy. *Radiotherapy and oncology.* 2017; 124(1): 25-30. <http://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.06.004>.

14. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, Nestle U, Hurkmans CW, Le Péchoux C, Belderbos J, Guckenberger M, Senan S; Lung Group and the Radiation Oncology Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol.* 2017 Jul; 124(1): 1-10. <http://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.06.003>. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28666551.

15. Erak MDj, Mitrić M, Djuran B, Tesanović D, Vasiljev S. PET/CT fusion in radiotherapy planning for lung cancer - Case reports. *Vojnosanit Pregl.* 2016 Jun; 73(6): 599-602. <http://doi.org/10.2298/vsp140602051e>. PMID: 27498455.

16. Haro A, Fujishita T, Nishikawa H, Taguchi Y, Kouda T, Kajiwara K, Makino H, Kanematsu T, Oshiro Y, Yokoyama H. A rare case of gradual enlargement of a multifocal myelolipoma of the posterior mediastinum for 12 years after surgical resection of an adrenal myelolipoma. *Int J Surg Case Rep.* 2018; 51: 400-403. <http://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.09.027>. Epub 2018 Sep 23. PMID: 30273907; PMCID: PMC6170217.

17. Lee JW, Na JO, Kang DY, Lee SY, Lee SM. Prognostic Significance of FDG Uptake of Bone Marrow on PET/CT in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer After Curative Surgical Resection. *Clin Lung Cancer.* 2017 Mar;18(2):198-206. <http://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.07.001>. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27495385.

18. Lee KH, Lim KY, Suh YJ, Hur J, Han DH, Kang MJ, Choo JY, Kim C, Kim JI, Yoon SH, Lee W, Park CM. Diagnostic Accuracy of Percutaneous Transthoracic Needle Lung Biopsies: A Multicenter Study. *Korean J Radiol.* 2019 Aug;20(8):1300-1310. <http://doi.org/10.3348/kjr.2019.0189>. PMID: 31339018; PMCID: PMC6658880.

19. Lu C, Wang X, Liu B, Liu X, Wang G, Zhang Q. Application values of 99mTc-methoxyisobutylisonitrile imaging for differentiating benign and malignant thymic masses. *Oncol Lett.* 2017 Aug;14(2):2417-2421. <http://doi.org/10.3892/ol.2017.6447>. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28789458; PMCID: PMC5530039.

20. Miljić D, Manojlović-Gačić E, Skender-Gazibara M, Milojević T, Bogosavljević V, Kozarević N, Petrović N, Stojanović M, Pekić S, Doknić M, Petakov M, Popović V. All that glitters on PET is not cancer! 18F-deoxy-glucose avidity versus tumor biology: pituitary incidentaloma in a survivor of two previous unrelated malignancies. *Endokrynol Pol.* 2017;68(3):352-359. <http://doi.org/10.5603/EP.2017.0027>. PMID: 28660992.

21. Nakamura D, Kobayashi N, Miyazawa M, Satomi H, Ihara N, Tsunoda M. Primary posterior mediastinal angioliipoma: a case report. *J Surg Case Rep.* 2021 May 6;2021(5): rjab168. <http://doi.org/10.1093/jscr/rjab168>. PMID: 33981406; PMCID: PMC8101613.

22. Prathipati A, Manthri RG, Subramanian BV, Das P, Jilla S, Mani S, J AK, Sarala S, Kotu R, Kalawat TC, Naidu KVJR. A Prospective Study Comparing Functional Imaging (18F-FDG PET) Versus Anatomical Imaging (Contrast En-

hanced CT) in Dosimetric Planning for Non-small Cell Lung Cancer. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2017 Spring;5(2):75-84. <http://doi.org/10.22038/aojnmb.2017.8706>. PMID: 28660217; PMCID: PMC5482922.

23. Riegler G, Karanikas G, Rausch I, Hirtl A, El-Rabadi K, Marik W, Pivec C, Weber M, Prosch H, Mayerhoefer M. Influence of PET reconstruction technique and matrix size on qualitative and quantitative assessment of lung lesions on [18F]-FDG-PET: A prospective study in 37 cancer patients. *Eur J Radiol.* 2017 May;90:20-26. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.02.023>. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28583635.

24. Roy S, Pathy S, Kumar R, Mohanti BK, Raina V, Jaiswal A, Taywade S, Garg K, Thulkar S, Mohan A, Mathur S, Behera D. Efficacy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography as a predictor of response in locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Nucl Med Commun.* 2016 Feb;37(2):129-38. <http://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000422>. PMID: 26544097.

25. Soeroso NN, Ananda FR, Dandanah MA. A rare primary posterior mediastinal angioliopoma: A case report. *Respir Med Case Rep.* 2021 Oct 21; 34:101536. <http://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101536>. PMID: 34754750; PMCID: PMC8556652.

26. Yang W, Sun W, Li Q, Yao Y, Lv T, Zeng J, Liang W, Zhou X, Song Y. Diagnostic Accuracy of CT-Guided Transthoracic Needle Biopsy for Solitary Pulmonary Nodules. *PLoS One.* 2015 Jun 25;10(6):e0131373. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0131373>. PMID: 26110775; PMCID: PMC4482532.

ТРАНСТОРАКАЛЬНА ПУНКЦІЙНА БІОПСІЯ ВІТАЛЬНИХ СУБОБ'ЄМІВ ПУХЛИН МЕЖИСТІННЯ ПІД ПЕТ/КТ НАВІГАЦІЄЮ

В.О. Войтко

Мета дослідження – визначити діагностичну ефективність способу трансторакальної пункційної біопсії вітальних субоб'ємів пухлин межистіння на основі ПЕТ+КТ навігації.

У дослідженні брали участь 110 хворих із доброякісними, зляокісними, метастатични-

ми пухлинами межистіння та з непухлинною патологією межистіння.

Послідовне проведення комп'ютерно - томографічного та позитронно-емісійного та мультиспірального комп'ютерно - томографічного обстеження хворого. Суміщення позитронно-емісійного та комп'ютерно - томографічного зображень з прив'язкою до комп'ютерно - томографічних анатомічних орієнтирів. Вітальний субоб'єм для біопсії визначається по контурах вогнищ гіперфіксації радіофармпрепарату на тлі комп'ютерно - томографічної структури пухлини. Голка вводиться під комп'ютерно-томографічним контролем у режимі реального часу.

Діагностична ефективність трансторакальної пункційної біопсії вітальних субоб'ємів пухлин межистіння під ПЕТ/КТ навігацією: чутливість – 92,6 % (95% довірчий інтервал [ДІ], 92,1-93,1%), специфічність – 76,2 % (95% ДІ, 75,7-76,7%), точність – 86,4 % (95% ДІ, 85,9–86,9%), ефективність – 57,3 % (95% ДІ, 56,8-57,8%).

TRANSTORACAL PUNCTURE BIOPSY OF VITAL VOLUMES OF MEDIASTINAL TUMORS UNDER PET/CT NAVIGATION

V.O. Voitko

The aim of the study is to determine the diagnostic efficiency of transthoracic puncture biopsy of vital subvolumes of mediastinal tumors based on PET + CT navigation.

The study involved 110 patients with benign, malignant, metastatic tumors and with non-neoplastic pathology of mediastinum.

Consecutive CT + PET-CT examination of patients, combination of PET and CT images with reference to CT anatomical landmarks were conducted. The vital subvolume for biopsy is determined by the contours of the hyperfixation foci of the radiopharmaceutical on the background of CT tumor structure. The needle is inserted under CT control in real time.

Diagnostic efficiency of transthoracic puncture biopsy of vital subvolumes of mediastinal tumors under PET/CT navigation: sensitivity – 92.6% (95% confidence interval [CI], 92.1-93.1%), specificity – 76.2% (95 % CI, 75.7-76.7%), accuracy – 86.4% (95% CI, 85.9-86.9%), efficiency – 57.3% (95% CI, 56.8-57,8%).

Роль сучасних методів ядерної медицини в діагностиці радіаційних уражень у пацієнтів після променевої та радіонуклідної терапії

П.О. Король^{1,2}, О.В. Щербіна¹,
М.В. Кости́лев², Ю.П. Северин¹,
В.П. Івчук¹

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика¹, м. Київ, Україна
Національний інститут хірургії і трансплантології імені О.О. Шалімова², м. Київ, Україна

Променева терапія як метод лікування раку існує вже понад сто років [34]. Зовнішня променева терапія (ЗПТ), брахітерапія та радіонуклідна терапія (РНТ) виявилися досить ефективними засобами в паліативному та симптоматичному лікуванні різноманітних пухлинних захворювань. Основний принцип променевої терапії, а саме пошкодження ДНК пухлинних тканин в результаті прямої іонізації вхідним опроміненням або опосередковано через генерацію вільного радіаційного впливу, не є специфічним для ініціювання пухлинних захворювань в нормальних тканинах, що залучаються в поле опромінення [102]. Звісно, що радіаційне опромінення при променевої терапії не є вибірковою, і як таке, впливає і на нормальні здорові тканини. Сучасна променева терапія ефективно використовує відмінності в спроможності відновлення ДНК і прагне максимізувати підведення терапевтичної дози опромінення до злоякісної пухлини при мінімізації підведення дози до нормальних тканин. Для ЗПТ проходження випромінювання через нормальну тканину є неминучим компонентом, оскільки більшість ракових пухлин є внутрішніми для організму пацієнта, і характер взаємодії з тканиною є стохастичним. Удосконалення променевої терапії у вигляді сучасних методик, таких як конформна радіотерапія з модуляцією інтенсивності (IMRT) та ротаційна об'ємно модульована променева терапія (VMAT) значно зменшують пошкодження нормальних тканин від ЗПТ. Радіаційні ураження нормальних тканин частіше зустрічається у пацієнтів, що одночасно отримують хімі-

отерапію з променевою терапією. Брахітерапія утворює дозу опромінення безпосередньо всередині пухлини, її застосування обмежене певною локалізацією, а локальні радіаційні ураження мають місце через довжину шляху випромінюваних електронів і фотонів, що досягають навколишніх нормальних тканин. Таргетна РНТ завдає радіаційного ураження вибірково на злоякісну тканину за рахунок впливу на клітинні механізми, хоча нецільові нормальні тканини, які мають ті самі механізми, також часто стають жертвою радіаційних уражень [102].

Ранні та пізні радіаційні ураження

Ранні радіаційні ураження є результатом пошкодження нормальної тканини, які проявляються протягом перших кількох тижнів або місяців після променевої терапії та зазвичай є тимчасовим явищем. Пізні радіаційні ураження виникають через місяці або роки після променевого лікування і мають постійний характер. Ранні радіаційні ураження обумовлені переважно запальним процесом, що пов'язаний з пошкодженням клітин і відновленням цитокінів у швидко проліферуючих тканинах. Пізні токсичні ефекти характеризується фіброзом і втраченою функціональністю [9]. Прикладом раннього радіаційного ураження ЗПТ голови та шиї є мукозит, який може викликати скарги на дисфагію та призводити до ксеростомії. В той же час ранні ураження від РНТ радіоактивним йодом (¹³¹I) при диференційованому раку щитовидної залози можуть включати прояви сіалоаденіту. Пізні радіаційні ураження виникають через фіброз у слинних залозах, що може викликати, в свою чергу, дисфагію та ксеростомію.

Системи оцінки радіаційних уражень

Зазвичай оцінку ранніх та пізніх радіаційних уражень здійснюють шляхом використання систем оцінювання та анкет. Онкологічна група радіотерапії (RTOG) та Європейська Організація з дослідження та лікування раку (EORTC) першими отримали широкий діапазон даних для оцінки токсичності. Пізніше було запропоновано систему оцінки побічних явищ (CTCAE). CTCAE стає найбільш поширеною системою оцінки радіаційних уражень [48, 122]. Вона є комплексною системою і охоплює як ранні, так і пізні наслідки локальної променевої терапії. Ступінь радіаційних уражень вибирається на основі опису симптомів, візуалізації патологічних зображень, отриманих під час сканування або результатів підтвердження значень лабораторних досліджень. Вищезгадані системи мають рейтинг спостерігачів/лікарів і, як такі, не враховують суб'єктивне відчуття пацієнтів. Дослідження показали, що променеві терапевти часто не повідомляють про суб'єктивні ознаки радіаційних уражень, які відчувають пацієнти під час променевої терапії, а ті симптоми, про які повідомляють пацієнти, корелюють більше з об'єктивними даними інструментальних досліджень, ніж з симптомами радіаційних уражень [31, 68, 116].

Загальні та специфічні опитувальники якості життя EORTC часто використовуються для визначення якості життя пацієнтів. Інші питання, які повідомляють про конкретний результат або розширені Композитні анкети, наприклад, індексу передміхурової залози, також було розроблено та впроваджено в клінічну діяльність різними групами дослідників [10, 19]. Використання функціональних національних тестів є домінуючими чинниками оцінювання радіаційних уражень, оскільки вони мають об'єктивний характер. Прикладами зазначених тестів є біохімічні аналізи крові, оцінка швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), швидкість току слини та тести дослідження легеневої функції. Деякі обмеження цих тестів полягають у тому, що вони досить часто піддаються природній біологічній мінливості (зменшення повторюваності); відсутня стандартизація приладів і методів вимірювання (повторно забезпечу-

ють відтворюваність) тощо. Слід зазначити, що багато з цих тестів мають інвазивний характер і можуть самі по собі викликають симптоми дискомфорту та болю.

Діагностична роль методів ядерної медицини для оцінки радіаційних уражень

Методи ядерної медицини є сучасними *in vivo* засобами об'єктивної неінвазивної оцінки локальних радіаційних уражень нормальних тканин після здійснення пацієнту променевої терапії. Здатність до візуалізації та кількісної оцінки місцевих радіаційних ефектів від іонізуючого випромінювання на рівні вокселів дає нове об'єктивне уявлення про ефективність проведеної променевої терапії.

Зменшення об'єму привушних залоз, фіброз легень та потовщення перикарда є лише частиною радіаційного ураження нормальних тканин, які можна діагностувати за допомогою анатомо-морфологічних методів візуалізації, шляхом здійснення комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) [36, 56, 83]. Однак анатомічних зображень недостатньо для оцінки інших важливих аспектів радіаційних уражень. Окрім анатомо-морфологічних змін, що отримують за допомогою КТ або МРТ, також можна виявляти кількісні показники, наприклад, розрахунок денситометричних показників в одиницях Хаунсфілда або визначення коефіцієнту дифузії після променевої терапії, як показника втрати функції нормальної неушкодженої тканини [22, 30, 58]. Наприклад, 4D комп'ютерна томографія наразі вже є рутинною методикою для вимірювання вентиляційних змін у легенях [110]. Методи ядерної медицини мають перевагу перед анатомічними методами візуалізації, оскільки вони за своїм принципом є функціональними методами, що використовують радіоактивні терапевтичні засоби для картування фізіологічних процесів. Крім того, функціональні зміни, зазвичай, випереджають у часі морфологічні, тим самим дозволяють методам ядерної медицини оцінити біологічні зміни в тканинах за більш короткі терміни, [85]. Проблема діагностики радіаційних уражень полягає в пошуку та розробці нових трейсерів, які в значній мірі здатні включатись та розподілятись у нормальних

або пошкоджених тканинах. Гама-випромінювачі, такі як технецій-99m, ефективно реєструються за допомогою 2D площинної сцинтиграфії або 3D однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ). Позитронні випромінювачі, такі як фтор-18, створюють 3D візуалізацію за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), завдяки чому утворюються пари фотонів внаслідок анігіляції позитронів. Кожна візуалізуюча техніка має свої переваги в контексті роздільної здатності, отримання кількісних показників, вартості дослідження, доступності та зручності. Незалежно від того, які ПЕТ/КТ-томографи застосовуються, зміни в розподілі радіоактивного індикатора, в порівнянні з базовими лініями контрольного сканування, формують принцип, за яким можна оцінити радіаційні ураження тканин після променевої терапії. Цей принцип можна також використовувати для визначення місцевих взаємозв'язків терапевтичної відповіді і їх кореляції з клінічними результатами. Застосування молекулярної візуалізації може супроводжуватись розробкою вдосконалених діапазонів доз променевої терапії, які згодом можуть допомогти зменшити вірогідність виникнення у пацієнтів важких радіаційних уражень після ЗПТ. У пацієнтів, що отримували таргетну РНТ, за допомогою методів ядерної медицини можна не тільки діагностувати радіаційні ураження нормальних тканин, але і формувати нові стратегії впливу на біорозподіл радіологічних індикаторів, тим самим зменшувати вірогідність потенційних радіаційних уражень. Слід зазначити, що на відміну від ЗПТ, де доза, що підводиться до тканин, ретельно контролюється, при РНТ контроль біорозподілу індикатору (і, отже, доза, що доставляється до тканин) суттєво обмежені. Однак більшість терапевтичних радіофармацевтичних препаратів (РФП) мають діагностичні аналоги, які використовуються для оцінки терапевтичної відповіді пухлини.

Огляд можливостей методів ядерної медицини в діагностиці радіаційних уражень різних органів та систем після застосування ЗПТ та РНТ

Метою цього розділу є надання ретроспективного огляду наукових робіт, опублі-

кованих програм застосування методів візуалізації ядерної медицини для діагностики радіаційних уражень нормальних тканинах від ЗПТ і РНТ. Деякі наукові огляди були зосереджені на застосуванні лише одного радіологічного індикатору, методу візуалізації або лікування. Враховуючи величезну кількість онкологічних захворювань, локалізацій пухлинного процесу, принципів лікування, цей розділ потребує подальшого вивчення та наукового обговорювання.

Кістковий мозок. Тканина кісткового мозку надзвичайно чутлива до радіаційного впливу, поширюється по всьому тілу, головним чином у внутрішній частині кісткової тканини і епіфізах довгих кісток. Гематологічні радіаційні ураження від ЗПТ бувають незначними, якщо обсяг кісткового мозку підлягає опроміненню в конкретній обмеженій прицільній ділянці. Ці радіаційні ураження зазвичай визначаються кількісно за допомогою відповідних аналізів крові; проте їх поширення і локальні масштаби можуть бути візуалізовані тільки за допомогою функціональних методів візуалізації, таких як ПЕТ або ПЕТ/КТ з 3'-дезоксид-3'-[18F]фтортимидин (FLT) і [18F]фтор-2-дезоксиглюкозою (FDG) [3, 66, 81, 117]. У той час як ПЕТ/КТ з [18F]FDG є більш рутинним методом дослідження, який відображає проліферацію клітин і синтез ДНК, він є ефективним в ідентифікації життєво важливих ділянок кісткового мозку. В науковому дослідженні, яке включало ПЕТ сканування з [18F]FLT з метою візуалізації кісткового мозку у хворих на злоякісну пухлину малого таза, що отримують IMRT (рис. 1), було виявлено, що зниження поглинання РФП вірогідно корелює з результатами аналізів крові після лікування. При цьому було досягнуте значне зниження дози для ділянок кісткового мозку, підвищення чутливості тканини до променевої терапії (зменшення поглинання приблизно на 50 % протягом перших 2 тижнів лікування після отримання лише 4 Гр) [65].

Радіаційні ураження кісткового мозку зустрічаються при застосуванні практично всіх форм РНТ. На відміну від ЗПТ, при РНТ всі локалізації кісткового мозку тіла пацієнта піддаються впливу опромінення. [177Lu] Lu- терапія октреотидом (DOTATATE), що



Рис. 1. Поздовжні зображення всього тіла ПЕТ з $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ пацієнта М. з приводу злоякісної пухлини малого таза після радіотерапії з модуляцією інтенсивності (IMRT) [65].

використовується для лікування нейроендокринних пухлини, є одним з видів РНТ, при якій кістковий мозок та нирки є органами максимального розподілу дози іонізуючого випромінювання. Завдяки тераностичним властивостям $^{177}\text{Lu}\text{-DOTATATE}$, разом його терапевтичним застосуванням, можливе також здійснення ОФЕКТ-візуалізації з метою оцінки терапевтичної відповіді на РНТ тощо [40, 86]. РНТ зазвичай здійснюють у кілька циклів, і діагностичні сканування можна використовувати з метою планування наступних циклів РНТ і для оцінки потенційних радіаційних уражень від РНТ. В мультицентровому дослідженні за допомогою ПЕТ з $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ сканування мишей, які отримували $^{177}\text{Lu}\text{-DOTATATE}$, визначали токсичність від РНТ та спостерігали зниження SUV_{max} (максимального значення стандартизованого відсотку накопичення РФП) на 50 % [1]. Зростає актуальність використання РНТ у пацієнтів на кастраційно-резистентний рак передміхурової залози з множинними метастатичними ураженнями кісток з застосуванням ^{223}Ra або ізотопами, які мічені простат-специфічним мембранним антигеном (PSMA) [2, 88]. Ці маркери не є активно спрямованими на гематологічні клітини, але фаза циркуляції і накопичення їх в кісткових метастазах або в неушкоджених кістках призводить до акумулювання значної дози іонізуючого випромінювання в кістковому мозку [46]. У інших наукових досліджен-

нях застосовували ПЕТ-візуалізацію з $[^{18}\text{F}]\text{фторхоліном}$ (FCH) з метою виявлення метастатичних рецидивів раку передміхурової залози та пухлинної кісткової інфільтрації, а також здатності передбачити гематологічні радіаційні ураження у хворих, які отримували терапію ^{223}Ra [76].

Головний мозок. Променева ураження головного мозку може призвести до нейрокогнітивного і моторного дефіциту, набряку мозку і променевого некрозу [62]. Променева терапія головного мозку (WBRT) і стереотаксична радіохірургія (SRS) активно застосовуються з метою лікування первинних та метастатичних пухлин головного мозку. Оскільки для здійснення метаболічних процесів головний мозок потребує поглинання глюкози, це робить $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ радіологічним індикатором вибору для ПЕТ-візуалізації локальних радіаційних уражень від променевої терапії. Було виявлено зниження поглинання $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ у тканині головного мозку (зменшення на 2-6% в ділянках, які отримали більше ніж 40 Гр), при здійсненні ПЕТ з $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ через 3 тижні та 6 місяців після ЗПТ у пацієнтів з приводу первинної пухлини головного мозку, що мало вірогідну кореляцію з симптомами нейрокогнітивної дисфункції. В даному дослідженні також відзначено початкове збільшення мозкового кровотоку (>10%) у тих самих ділянках головного мозку, де потім фіксувалось його зменшення, що через 6 місяців було підтверджено за допо-

могою ПЕТ з $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ [41]. Подібні результати було отримано і в іншому науковому дослідженні, яке за допомогою ОФЕКТ з ^{133}Xe вимірювало мозковий кровотік під час променевої терапії і через 3 місяці після її закінчення [6]. Ще одне дослідження розглядало зміни в поглинанні $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ у головному мозку при здійсненні ПЕТ з $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ до та після виконання брахітерапії у пацієнтів на дрібноклітинний рак легень. Було діагностовано асиметричні односторонні патологічні зміни в головному мозку, включення $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ в відповідних ділянках свідчить про функціональні зміни [5, 28]. В іншому науковому дослідженні пацієнтів на гострий лімфобластний лейкоз, що лікувалися шляхом брахітерапії, було діагностовано збільшення метаболічної активності в декількох відділах мозку, що пов'язували з нейрокогнітивними порушеннями [54]. Дані висновки є цікавими та мають перспективне значення для планування променевої терапії та оптимізації якості життя. Слід зазначити, що пухлинні рецидиви та променеві некрози, які виникають після застосування променевої терапії важко відрізнити шляхом інтерпретації даних МРТ-сканування з контрастними речовинами. ПЕТ з $\text{O}-(2-[^{18}\text{F}]\text{FET})$ (індикатор амінокислот), може сприяти вирішенню цієї проблеми [18].

Серцево-судинна система. Дослідження, в яких використовувався ПЕТ з $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, виявили збільшення включення та розподілу радіологічного індикатора в ділянках серцевої стінки у пацієнтів після застосування торакальної променевої терапії, особливо в обсягах понад 20 Гр [29, 107]. Перфузійна сцинтиграфія міокарда з ^{201}Tl , а також з радіологічним індикатором на основі технецію (наприклад, $[^{99\text{mTc}}]\text{Tc}$ -сестамібі або $[^{99\text{mTc}}]\text{Tc}$ -тетрофосміном) використовувалась для визначення радіаційних уражень серцево-судинної системи у хворих на рак молочної залози [38]. Слід зазначити, що за результатами досліджень у хворих із злоякісними пухлинами молочної залози було виявлено більшу кількість патологічних уражень у лівій молочній залозі (у 71% хворих на рак молочної залози патологічні вогнища діагностовано в лівій молочній залозі, у 17% - в правій молочній

залозі) [89]. В подальших дослідженнях застосовували інші перфузійні ПЕТ-маркери, такі як $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ і $[^{15}\text{N}]\text{NH}_3$ тощо [71, 78, 123]. Було виявлено [123] статистично значущі зміни перфузії, що відбулися у 86% пацієнтів через 2 місяці після променевої терапії і не залежали від наявності пухлинного процесу в молочній залозі. В іншому дослідженні [78] не було виявлено змін перфузії в опромінену міокарді через 7 років після променевої терапії, не зважаючи на те, що дане дослідження було обмежене відсутністю базових контрольних сканів.

Сечовидільна система. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) можливо оцінювати за допомогою радіофармацевтичних препаратів, таких як $[^{51}\text{Cr}]\text{Cr}$ -етилендіамінтетраоцтова кислота (EDTA). Ренографію з $[^{99\text{mTc}}]\text{Tc}$ -діетилентриамінпентаоцтовою кислотою (DTPA) також можна використовувати для вимірювання ШКФ, оскільки DTPA фільтрується виключно клубочковим апаратом нирок. Сцинтиграфія або ОФЕКТ з $[^{99\text{mTc}}]\text{Tc}$ -димеркаптоантарною кислотою (DMSA) утворює статичні зображення, за рахунок яких можна візуалізувати регіональну функцію нирок і структурні зміни, завдяки високому утриманню маркера в нирковій трубці. У мільтицентровому дослідженні було застосовано ОФЕКТ/КТ з DMSA (рис. 2) з метою оцінки ниркової дисфункції у пацієнтів із злоякісним новоутворенням нирки, які отримували стереотаксичну променеву терапію (SBRT).

За результатами дослідження було виявлено, що для кожних 10 Гр доставленої експоненціальної дози зниження функції нирок становило 25-39% [97]. $[^{99\text{mTc}}]\text{Tc}$ -меркаптоацетилтригліцин (MAG3) є нирковим індикатором, що застосовують для динамічної реносцинтиграфії. MAG3 з високою ефективністю екскретується з плазми проксимальним відділом тубулярної системи нирок, використовується для вимірювання ефективного ниркового плазматомуку. У двох мультицентрових дослідженнях за допомогою $^{99\text{mTc}}\text{-MAG3}$ оцінювали нефротоксичність після хіміопроменевої терапії раку шлунка. Було виявлено вірогідну кореляцію між втратою функції нирок та обсягом ниркової паренхіми у пацієнтів після отриман-

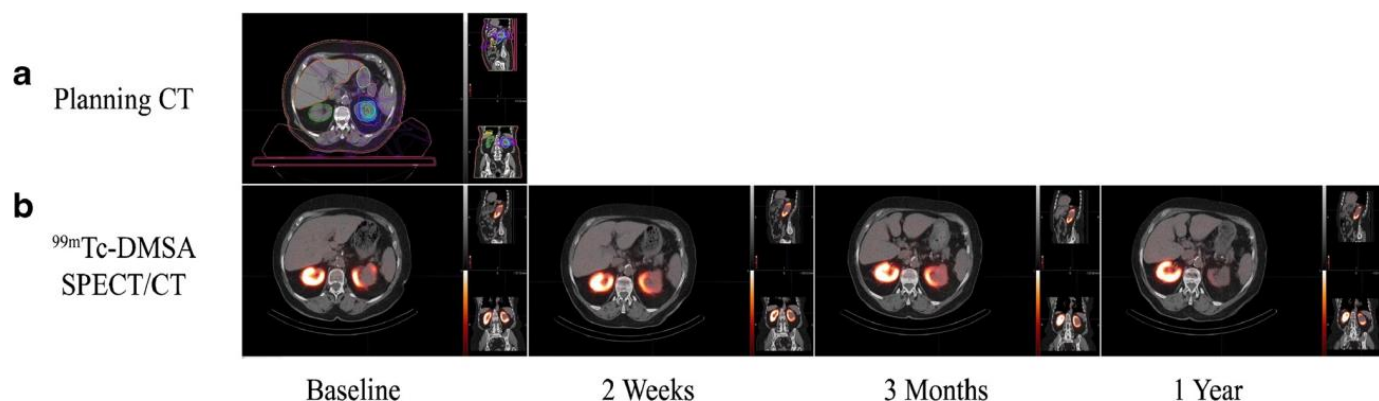


Рис. 2. Планування КТ (а) та ОФЕКТ/КТ з ^{99m}Tc -DMSA (б) зображень пацієнта К., який отримував SBRT з приводу раку нирки [97]

ня сумарної вогнищевої дози променевої терапії більше ніж 35 і 40 Гр [44]. В іншому дослідженні при застосуванні променевої терапії з модуляцією інтенсивності (IMRT) пізня нефротоксичність була нижчою, ніж при застосуванні 3D конформної променевої терапії [106]. Останнім часом науковцями було використано реносцинтиграфію з ^{99m}Tc -MAG3 з метою оцінки функції нирок після застосування вуглецевої іонної терапії [73]. Слід зазначити, що радіаційні ураження нирок зазвичай спостерігались після застосування двох різновидів РНТ, а саме: після PSMA-лігандотерапії та DOTATATE або октреотид (DOTA-ТОС) - терапії. У разі PSMA-терапії ниркова токсичність формується тому, що нирки експресують рецептор PSMA, в той час, як при DOTATATE-терапії це пов'язано з нирковою каналцевою реабсорбцією радіоактивного пептиду. Радіаційні ураження нирок можуть значною мірою зменшуватись при DOTATATE-терапії з інфузією лізину і аргініну, що скорочує час перебування радіопептидів в ниркових каналцях. ОФЕКТ доцільно також застосовувати з метою оцінки біорозподілу РФП від терапії ^{177}Lu -DOTATATE [50]. Також розглядалось застосування ОФЕКТ-сканів з ^{177}Lu -DOTATATE з метою персоналізації подальших циклів РНТ [101]. Нефротоксичність, що діагностувалась у пацієнтів, які отримували терапевтичні курси [^{177}Lu]Lu-ПСМА, виявилась низькою, але прогнозованою та була верифікована за допомогою реносцинтиграфії з ^{99m}Tc -MAG3 та ОФЕКТ з ^{177}Lu -DOTATATE/ТОС [114, 118]. У наступ-

ному проспективному дослідженні за допомогою ОФЕКТ з ^{99m}Tc -MAG3 було діагностовано динамічні функціональні зміни нирок від застосування ^{177}Lu -DOTATATE у мишей [1]. За останні роки спостерігається розвиток та впровадження нових ниркових ПЕТ-індикаторів, таких як [^{68}Ga]Ga-EDTA і [^{18}F]фторсорбітол (FDS), що дозволяє створювати молекулярні зображення з високою роздільною здатністю та кількісною оцінкою [115]. Шляхом здійснення ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -ПСМА було встановлено, що вплив радіологічного індикатора на проксимальні каналні нирок зменшує поглинання ^{68}Ga -ПСМА нирками до 24%, без впливу на поглинання РФП пухлиною [63, 82, 87]. Інші автори оцінювали ефективність 2-(фосфонометил) пентан-дійової кислоти (2-PMPA), що є інгібітором ПСМА у мишей, яким здійснювали введення ^{125}I та ^{111}In на основі ліганду ПСМА. За результатами дослідження було візуалізовано майже повне зниження поглинання PSMA в нирках та гіперфіксацію РФП в пухлинній тканині [53, 42, 20].

Гепато-біліарна система. Печінка є органом пошуку метастазів злоякісних пухлин легень, молочної залози та шлунково-кишкового тракту. З метою променевої терапії гепатоцелюлярної карциноми та метастазів в печінку застосовують ЗПТ, селективну внутрішню променевою терапію, екстракраніальну радіохірургію (SBRT) або радіемболізацію [100]. Для кожної з цих методологій одним із небажаних ризиків є радіаційне ураження печінки [105]. Після призначення курсу ЗПТ при виконанні ПЕТ з [^{18}F]FDG

було зафіксовано збільшення поглинання радіологічного індикатора в печінці (середній SUVmax 5,7), що відображало можливе радіаційне ураження печінки [12, 35]. Радіаційне ураження печінки від SBRT також оцінювали за допомогою різноманітних сполук, мічених ^{99m}Tc . За допомогою ОФЕКТ, в якому використовували колоїд [^{99m}Tc]Tc, частинки, якого фагоцитуються клітинами Купфера, вивчали регіональну терапевтичну відповідь у пацієнтів на гепатоцилюлярну карциному, які отримували SBRT або протонну терапію (рис. 3) [75].

Виявлено специфічну для пацієнта високу радіочутливість, яка опосередковано прогнозує розвиток довгострокової радіаційної гепатотоксичності. Дослідження [112] з використанням [^{99m}Tc]Tc-імінодіоцтової кислоти (ІДА), гепатобіліарного індикатора, який виділяється з крові гепатоцитами і виводиться з жовчаними протоками, визначило, що ОФЕКТ/КТ може передбачити регіональну радіаційну гепатотоксичність після променевої терапії. Отримані результати мають перспективний діагностичний потенціал і потребують подальшого поглибленого вивчення. Інше дослідження показало, що ОФЕКТ/КТ-візуалізацію за допомогою [^{99m}Tc]Tc-галактозилу людського сироваткового альбуміну (GSA), який зв'язується з наявним рецептором асіалоглікопротеїну на гепатоцитах, можна ефективно застосовувати при IMRT плануванні та досягати потенціального зниження підведеної дози до функціонального об'єму печінки [93]. При

внутрішньоартеріальних ураженнях печінки, ОФЕКТ/КТ із використанням [^{99m}Tc]Tc-макроагрегованого альбуміну (МАО) застосовується для оцінки біорозподілу та додаткового скринінгу печінкових метастазів, які часто формуються в легенях [32]. Після введення мікросфер можна здійснювати ПЕТ-візуалізацію з ^{90}Y з метою точного розрахунку підведеної дози до пухлини [4, 99]. Цей підхід ілюструє актуальність молекулярної візуалізації для потенційного запобігання або обмеження радіаційних уражень в нормальній тканині печінки.

Легені. Вентиляційно-перфузійна (V/Q) ОФЕКТ зазвичай застосовується для діагностики порушення легеневої функції. Вентиляційна ОФЕКТ виконується з аерозолями ^{99m}Tc -DTPA (розміром 0,5-2 мкм) і Technegas (надтонка суспензія мічених ^{99m}Tc наночастинок графіту). Деякі медичні центри також використовують більш вартісний ^{81m}Kr . Перфузійна ОФЕКТ виконується з ^{99m}Tc -МАО [7, 49, 80]. Інші дослідження показали, що локальні зміни в перфузійних сканах вірогідно корелюють з радіаційним ураженням легень від ЗПТ [61, 91, 121, 104, 92] і відзначають діагностичну цінність вентиляційно-перфузійного сканування при плануванні променевої терапії та прогнозування радіаційних уражень легень [23, 24, 33, 90, 113, 120]. Слід зазначити, що з появою V/Q ПЕТ-візуалізації з використанням ^{68}Ga замість ^{99m}Tc , було виявлено високу чутливість і роздільну здатність. [26, 57]. Науковці визначили ефективність

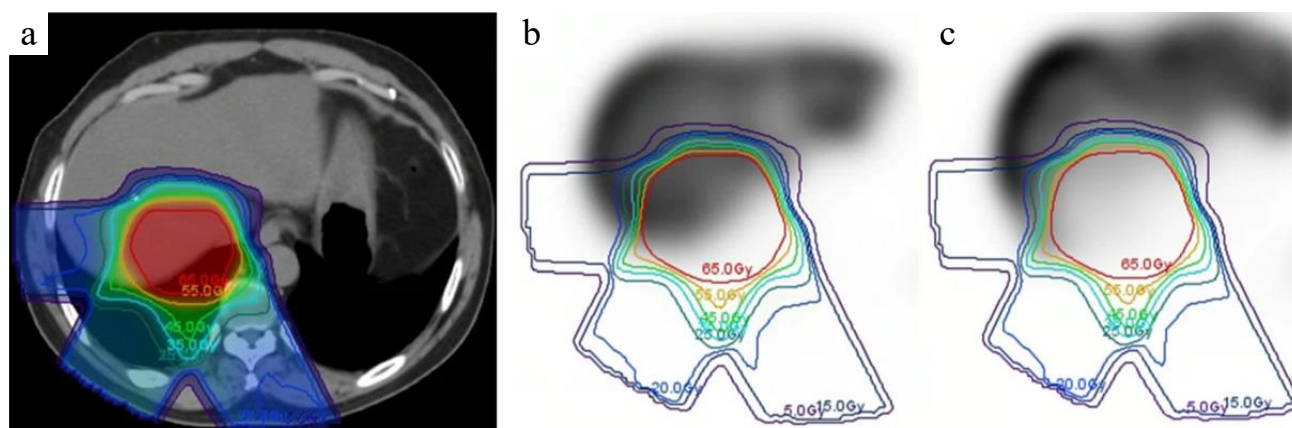


Рис. 3. Планування КТ (а) та ОФЕКТ з колоїдом ^{99m}Tc -сірки пацієнта Р., хворого на рак печінки перед проведенням протонної терапії (б) та через 1 місяць після терапії (с) [75].

застосування V/Q ПЕТ-візуалізації з ^{68}Ga при плануванні променевої терапії в контексті зниження дози опромінення на функціональні області [98, 96]. Іншими вченими визначено підвищене поглинання РФП у нормальній легеневій тканині після променевої терапії, при виконанні ПЕТ з ^{18}F FDG, що було верифіковано як радіаційний пульмоніт [37, 43, 45, 64, 95]. Деякі інші дослідження також показали, що при здійсненні ПЕТ/КТ з ^{18}F FDG значення поглинання ^{18}F FDG під час планування променевої терапії у більшості випадках вірогідно прогнозували радіаційні ураження нормальних тканин легень [17, 21, 74].

Слинні залози. Сіалосцинтиграфія з $^{99\text{mTc}}$ пертехнетатом використовується для візуалізації захворювань слинних залоз в клінічній практиці вже протягом декількох десятиліть (наприклад, параліч Шегрена і Белла). Сцинтиграфія слинних залоз також активно застосовується для оцінки втрати функції слинних залоз після ЗПТ [22, 103]. $^{99\text{mTc}}$ пертехнетат також використовувати для ОФЕКТ-сканування з метою кількісного визначення співвідношення «доза-відповідь» [109, 13]. Динамічна ПЕТ з $^{11\text{C}}$ метіоніном, який є сурогатом для синтезу білка, також може ефективно застосовуватись для кількісної оцінки (на основі векселів) співвідношення «доза-відповідь» [14]. При ПЕТ-скануванні з ^{18}F FDG спостерігалось високе поглинання РФП в слинних залозах після курсу променевої терапії, що було кількісно

визначено за допомогою кривих «доза-відповідь» [16, 79]. Останнім часом повідомляється про радіаційне ураження слинних залоз від ЗЛТ, яке діагностували за допомогою ПЕТ-сканування з ^{68}Ga -ПСМА, який є маркером специфічної втрати секреторних клітин у слинних залозах (рис. 4) [108].

Радіаційне ураження слинних залоз спостерігалось також після здійснення ^{131}I -терапії хворим на диференційований рак щитовидної залози, завдяки високій експресії симпортера йодиду натрію в клітинах слинних залоз. Радіаційне ураження слинних залоз від ^{131}I -радіоабляції залишкової тканини щитовидної залози, до недавнього часу, діагностувалось за допомогою сіалосцинтиграфії з $^{99\text{mTc}}$ пертехнетатом [15, 60], але останнім часом з метою діагностики почали активно застосовувати ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -ПСМА (рис. 5) [69].

В якості профілактичної стратегії зниження радіаційного ураження слинних залоз хворим на диференційований рак щитовидної залози після радіоабляції ^{131}I було рекомендовано додавати до їжі лимонний сік [39, 70] та інші інтервенційні фармацевтичні препарати, такі як аміфостин [59], з послідуною оцінкою ефективності застосування даних засобів за допомогою сіалосцинтиграфії з ^{123}I та ПЕТ з ^{124}I [25, 47, 55]. Іншими вченими було діагностовано радіаційне ушкодження слинних залоз після таргетної терапії препаратами ^{177}Lu -PSMA та ^{225}Ac -PSMA хворих на метаста-

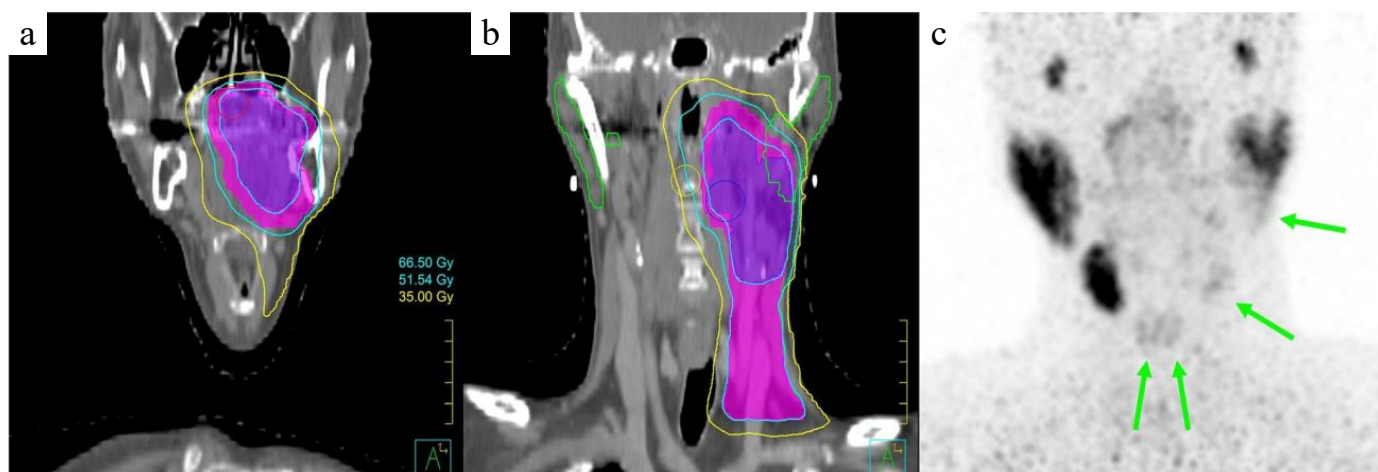


Рис. 4. Планування КТ (а, б) і ПЕТ з ^{68}Ga -ПСМА пацієнта С. через 1 рік після променевої терапії (в) з приводу карциноми мигдаликів [108].

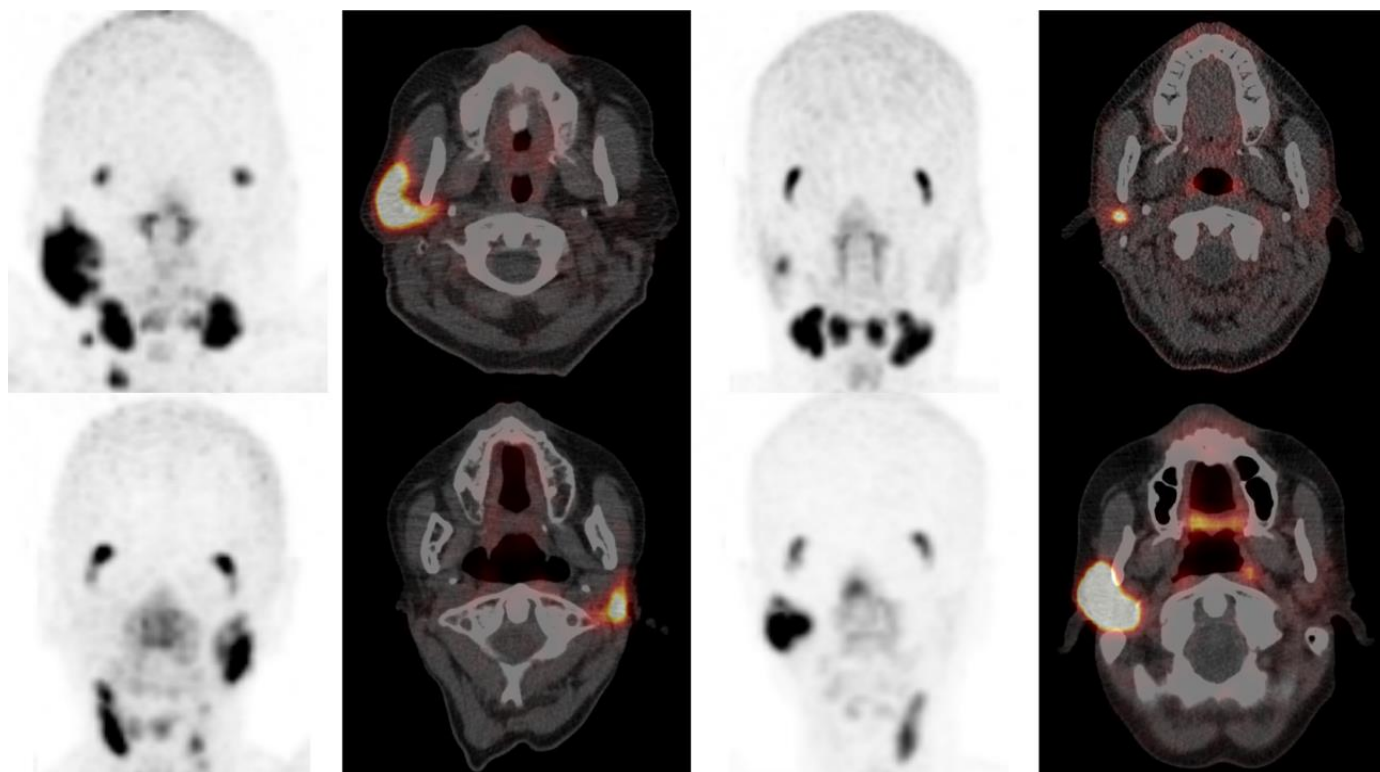


Рис. 5 ПЕТ/КТ зображення з ^{68}Ga -PSMA, отримані для 4 пацієнтів після двох курсів радіонуклідної терапії ^{131}I [69].

тичний рак передміхурової залози, оскільки слинні залози активно експресують рецептор PSMA [52, 77]. Діагностичний контроль зниження радіаційного ураження слинних залоз здійснювався також за допомогою ПЕТ/КТ-візуалізації з ^{68}Ga -PSMA і ^{18}F DCFPy1 (радіофторований інгібітор PSMA) [42, 84, 111]. З метою зниження радіаційного ураження слинних залоз пацієнтам було запропоновано вживання таблеток глютаму [87]. В подальшому, при здійсненні ПЕТ ^{68}Ga -PSMA було виявлено значне зниження поглинання PSMA в слинних залозах. В іншому дослідженні з метою зниження радіаційного ураження слинних залоз пацієнтам в привушну залозу вводили ботулотоксин, та за допомогою ПЕТ ^{68}Ga -PSMA фіксували зниження поглинання PSMA в слинній залозі на 64% [8].

За даними літератури існують і інші органи та тканини, в яких після призначення променевої терапії, внаслідок радіаційного ураження, спостерігалось підвищене поглинання РФП під час ПЕТ-візуалізації з ^{18}F FDG. Було показано, що виникнення радіаційного

езофагіту після проходження ЗПТ вірогідно корелює з підвищеним поглинанням радіологічного індикатора на ПЕТ-скануваннях з ^{18}F FDG, [67, 72, 119]. В м'яких тканинах голови та шиї, гортані при виконанні ПЕТ з ^{18}F FDG фіксували збільшення поглинання ^{18}F FDG, що вірогідно корелювало зі зниженням якості життя пацієнтів які приймали ЗПТ [11, 27]. В іншому дослідженні у пацієнтів яким було виконано внутрішньогрудну SBRT було діагностовано радіаційне ураження м'яких тканин грудної клітини, що визначалось як підвищення включення ^{18}F FDG у відповідних ділянках при ПЕТ/КТ-візуалізації [94].

Перспективи та висновок

Оцінка радіаційного ураження від застосування променевої терапії шляхом впровадження методів сучасної ядерної медицини із застосуванням нових сучасних РФП набуває актуальності та має широкі перспективи клінічного застосування. З моменту впровадження РНТ радіоактивним йодом було впроваджено багато нових методик РНТ. Одним із недоліків РНТ є виникнення

радіаційних уражень через накопичення радіонуклідів в нормальних тканинах. На сучасному етапі оцінка радіаційних уражень при застосуванні променевої терапії та РНТ за допомогою методів ядерної медицини є одним з першочергових завдань в онкології. Гібридні методи ядерної медицини мають можливість об'єктивно визначати та оцінювати радіаційні ураження нормальних тканин у високій роздільній здатності з метою прогнозування та моніторингу впливу на них променевої терапії та РНТ.

Література

1. Ahlstedt J, Johansson E, Sydoff M. Non-invasive imaging methodologies for assessment of radiation damage to bone marrow and kidneys from peptide receptor radionuclide therapy. *Neuroendocrinology*. 2020;110:130–8. <https://doi.org/10.1159/000500473>.
2. Ahmadzadehfar H, Zimbelmann S, Yordanova A. Radioligand therapy of metastatic prostate cancer using ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 after radiation exposure to ²²³Ra-dichloride. *Oncotarget*. 2017;8:55567–74. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15698>.
3. Agool A, Slart RHJA, Thorp KK. Effect of radiotherapy and chemotherapy on bone marrow activity: a ¹⁸F-FLT-PET study. *Nucl Med Commun*. 2011;32:17–22. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.44.1659>.
4. Alsultan AA, Smits MLJ, Barentsz MW. The value of yttrium-90 PET/CT after hepatic radioembolization: a pictorial essay. *Clin Transl Imaging* 2019;7:303–12. <https://doi.org/10.1007/s40336-019-00335-2>.
5. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363:1665–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158627>.
6. Araki Y, Imao Y, Hirata T. Cerebral blood flow of the non-affected brain in patients with malignant brain tumors as studied by SPECT; with special reference to adverse effects of radiochemotherapy. 1990;18:601–8. PMID: 2395518.
7. Bajc M, Schümichen C, Grüning T. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2429–51. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04450-0>.
8. Barnett GC, West CML, Dunning AM. Normal tissue reactions to radiotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:134–42. <https://doi.org/10.1038/nrc2587>.
9. Baum RP, Langbein T, Singh A. Injection of botulinum toxin for preventing salivary gland toxicity after PSMA Radioligand therapy: an empirical proof of a promising concept. *Nucl Med Mol Imaging*; 2018;52:80–81. <https://doi.org/10.1007/s13139-017-0508-3>.
10. Beetz I, Burlage FR, Bijl HP. The groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire: Development and validation of a new questionnaire. *Radiother Oncol*. 2010;97:127–31. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.05.004>.
11. Bodei L, Kidd M, Paganelli G. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:5–19. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2893-5>.
12. Bujold A, Massey CA, Kim JJ. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:1631–9. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.44.1659>.
13. Bussels B, Maes A, Flamen P. Dose-response relationships within the parotid gland after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2004;73: 297–306. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.09.015>.
14. Buus S, Grau C, Munk OL. Individual radiation response of parotid glands investigated by dynamic ¹¹C-methionine PET. *Radiother Oncol*. 2006;78:262–9.
15. Caglar M, Tuncel M, Alpar R. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. *Clin Nucl Med*. 2002;27:767–71. <https://doi.org/10.1097/00003072-200211000-00003>.
16. Cannon B, Schwartz DL, Dong L. Metabolic imaging biomarkers of postradiotherapy xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.

- 2012;83:1609–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.074>.
17. Castillo R., Pham N., Ansari S. Pre-radiotherapy FDG PET predicts radiation pneumonitis in lung cancer. *Radiation Oncology*; 2014;9:1–10.
18. Cecon G, Lohmann P, Stoffels G. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro-Oncology*. 2017;19:281–8. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now149>.
19. Chang P, Szymanski KM, Dunn RL. Expanded prostate cancer index composite for clinical practice: development and validation of a practical health related quality of life instrument for use in the routine clinical care of patients with prostate cancer. *J Urol* 2011;186:865–72. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.04.085>.
20. Chatalic KLS, Heskamp S, Konijnenberg M. Towards personalized treatment of prostate cancer: PSMA I&T, a promising prostate-specific membrane antigen-targeted theranostic agent. *Theranostics*. 2016;6:849–61. <https://doi.org/10.7150/thno.14744>.
21. Chaudhuri AA, Binkley MS, Rigdon J. Pre-treatment non-target lung FDG-PET uptake predicts symptomatic radiation pneumonitis following Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR). *Radiother Oncol* 2016;16–21. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.05.007>.
22. Cheng SCH, Wu VWC, Kwong DLW. Assessment of postradiotherapy salivary glands. *Br J Radiol*. 2011;84:393–402. <https://doi.org/10.1259/bjr/66754762>.
23. Christian JA, Partridge M, Nioutsikou E. The incorporation of SPECT functional lung imaging into inverse radiotherapy planning for non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2005;77:271–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.08.008>.
24. Chun SG, Hu C, Choy H. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:56–62. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.69.1378>.
25. Clement SCC, Peeters RPP, Ronckers CMM. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma – a systematic review. *Cancer Treat Rev* 015;41:925–34. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.09.001>.
26. Dess RT, Sun Y, Matuszak MM. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:1395–402. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.6142>.
27. Dornfeld K, Hopkins S, Simmons J. Post-treatment FDG-PET uptake in the supraglottic and glottic larynx correlates with decreased quality of life after chemo-radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2008;71:386–92. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.09.052>.
28. Eshghi N, Garland LL, Choudhary G. Regional changes in brain 18F-FDG uptake after prophylactic cranial irradiation and chemotherapy in small cell lung cancer may reflect functional changes. *J Nucl Med Technol*. 2018;46:355–8. <https://doi.org/10.2967/jnmt.118.212316>.
29. Evans JD, Gomez DR, Chang JY. Cardiac 18F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography after thoracic stereotactic body radiation therapy. *Radiother Oncol* 2013;109:82–8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.07.021>.
30. Fiorino C, Rizzo G, Scalco E. Density variation of parotid glands during IMRT for headneck cancer: correlation with treatment and anatomical parameters. *Radiother Oncol* 2012;104:224–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.06.003>.
31. Flores LT, Bennett AV, Law EB. Patient-reported outcomes vs. clinician symptom reporting during chemoradiation for rectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2012;5:119–24. PMID: PMC3433260.
32. Gates VL, Singh N, Lewandowski RJ. Intraarterial hepatic SPECT/CT imaging using 99mTc-macroaggregated albumin in preparation for radioembolization. *J Nucl Med*. 2015;56:1157–62. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.153346>.
33. Gayed IW, Chang J, Kim EE. Lung perfusion imaging can risk stratify lung cancer patients for the development of pulmonary complications after chemoradiation. *J Thorac Oncol* 2008;3:858–64. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31818020d5>.

34. Gianfaldoni S, Gianfaldoni R, Wollina U. An overview on radiotherapy: from its history to its current applications in dermatology. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5:521–5. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.122>.
35. Grant MJ, Didier RA, Stevens JS. Radiation-induced liver disease as a mimic of liver metastases at serial PET/CT during neoadjuvant chemoradiation of distal esophageal cancer. *Abdom Imaging.* 2014;39:963–8. <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0125-x>.
36. Guckenberger M, Heilman K, Wulf J. Pulmonary injury and tumor response after stereotactic body radiotherapy (SBRT): results of a serial follow-up CT study. *Radiother Oncol.* 2007;85:435–42. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.10.044>.
37. Guerrero T, Johnson V, Hart J. Radiation pneumonitis: local dose versus $[^{18}\text{F}]$ -fluorodeoxyglucose uptake response in irradiated lung. *Int J Radiat Oncol.* 2007;68:1030–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884128>.
38. Gyenes G, Fornander T, Carlens P. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 1997;24:286–92. <https://doi.org/10.1007/bf01728765>.
39. Haghghatafshar M, Ghaedian M, Etemadi Z. Pilocarpine effect on dose rate of salivary gland in differentiated thyroid carcinoma patients treated with radioiodine. *Nucl Med Commun.* 2018;39:430–4. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000820>.
40. Hagmarker L, Svensson J, Rydén T. Bone marrow absorbed doses and correlations with hematologic response during ^{177}Lu -DOT-ATATE treatments are influenced by image-based dosimetry method and presence of skeletal metastases. *J Nucl Med.* 2019;60:1406–13. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.225235>.
41. Hahn CA, Zhou SM, Raynor R. Dose-dependent effects of radiation therapy on cerebral blood flow, metabolism, and neurocognitive dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:1082–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.05.061>.
42. Harsini S, Sapruff H, Alden TM. The effects of monosodium glutamate on PSMA radiotracer uptake in men with recurrent prostate cancer: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled intra-individual imaging study. *J Nucl Med.* 2020;62(1):81–87. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.246983>.
43. Hart JP, McCurdy MR, Ezhil M. Radiation pneumonitis: correlation of toxicity with pulmonary metabolic radiation response. *Int J Radiat Oncol.* 2008;71:967–71. <https://doi.org/10.1016%2Fijrobp.2008.04.002>.
44. Ibrahimov R, Atasoy BM, Dede F. Functional and clinical evaluation of renal injury in patients treated with adjuvant chemoradiotherapy for gastric cancer: low dose and comorbidity considerations. *J Radiat Res Appl Sci.* 2016;9:63–7. <https://doi.org/10.1016/j.jrras.2015.09.004>.
45. Irvani A, Turgeon GA, Akhurst T. PET-detected pneumonitis following curative-intent chemoradiation in non-small cell lung cancer (NSCLC): recognizing patterns and assessing the impact on the predictive ability of FDG-PET/CT response assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:1869–77. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04388-3>.
46. Jacene H, Gomella L, Yu EY, Rohren EM. Hematologic toxicity from radium-223 therapy for bone metastases in castration-resistant prostate cancer: risk factors and practical considerations. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16:e919–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.03.007>.
47. Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using ^{124}I PET(/CT) imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:2298–306. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1532-z>.
48. Jiang Y, Yuan L, Wu Q. Normal tissue toxicity criteria in radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:621–2. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.1643>.
49. Jögi J, Jonson B, Ekberg M, Bajc M. Ventilation-perfusion SPECT with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DT-PA versus Technegas: a head-to-head study in obstructive and nonobstructive disease. *J Nucl Med.* 2010;51:735–41. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.073957>.
50. Kashyap R, Jackson P, Hofman MS. Rapid blood clearance and lack of long-term renal toxicity of ^{177}Lu -DOTATATE enables shortening of renoprotective amino acid infusion. *Eur*

J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40:1853–60. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2504-x>.

51. Kesch C, Kratochwil C, Mier W. 68Ga or 18F for prostate cancer imaging? J Nucl Med. 2017;58:687–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.190157>.

52. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 225 Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control. J Nucl Med. 2018;59:795–802. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.203539>.

53. Kratochwil C, Giesel FL, Leotta K. PMPA for nephroprotection in PSMA-targeted radionuclide therapy of prostate cancer. J Nucl Med. 2015;56:293–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.147181>.

54. Krull KR, Minoshima S, Edelmann M. Regional brain glucose metabolism and neurocognitive function in adult survivors of childhood cancer treated with cranial radiation. J Nucl Med. 2014;55:1805–10. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.142950>.

55. Kulkarni K, Van Nostrand D, Atkins F. Does lemon juice increase radioiodine reaccumulation within the parotid glands more than if lemon juice is not administered? Nucl Med Commun 2014;35:210–216. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000034>.

56. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14:721–40. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet123>.

57. Le Roux PY, Hicks RJ, Siva S. PET/CT lung ventilation and perfusion scanning using galligas and gallium-68-MAA. Semin Nucl Med 2019;49:71–81. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2018.10.013>.

58. Loimu V, Seppälä T, Kapanen M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of salivary gland function in head and neck cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy. Radiother Oncol 2017;122:178–84. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.07.008>.

59. Ma C, Xie J, Jiang Z. Does amifostine have radioprotective effects on salivary glands in high-dose radioactive iodine-treated differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:1778–85. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1368-6>.

60. Mandel L, Liu F. Salivary gland injury resulting from exposure to radioactive iodine. J Am Dent Assoc. 2007;138:1582–7. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0107>.

61. Marks LB, Munley MT, Spencer DP. Quantification of radiation-induced regional lung injury with perfusion imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;38:399–409. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00013-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00013-8).

62. Marta GN, Silva V, De Andrade Carvalho H. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol 2014;110:9–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.11.010>.

63. Matteucci F, Mezzenga E, Caroli P. Reduction of 68Ga-PSMA renal uptake with mannitol infusion: preliminary results. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44:2189–94. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3791-4>.

64. Mccurdy M.R., Castillo R., Martinez J. et al. [18 F] -FDG uptake dose response correlates with radiation pneumonitis in lung cancer patients. Radiother Oncol. 2012;104:52–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.04.003>.

65. McGuire SM, Bhatia SK, Sun W. Using [18F]fluorothymidine imaged with positron emission tomography to quantify and reduce hematologic toxicity due to chemoradiation therapy for pelvic cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;96:228–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.04.009>.

66. McGuire SM, Menda Y, Boles Ponto LL. 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine PET quantification of bone marrow response to radiation dose. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81:888–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.12.009>.

67. Mehmood Q, Sun A, Becker N. Predicting radiation esophagitis using 18F-FDG PET during chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2016;11:213–21. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.10.006>.

68. Meirovitz A, Murdoch-Kinch CA, Schipper M. Grading xerostomia by physicians or

by patients after intensity-modulated radiotherapy of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:445–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.05.002>.

69. Mohan V, Vogel WV, Valk G.D. PSMA PET/CT identifies inpatient variation in salivary gland toxicity from iodine-131 therapy. *Mol Imaging.* 2020;19:1–7. <https://doi.org/10.1177/1536012120934992>.

70. Nakada K, Ishibashi T, Takei T. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med [Internet].* 2005;46:261–6. PMID: 15695785.

71. Nehmeh SA, Fox JJ, Schwartz J. A pilot study of 13 N-ammonia cardiac PET imaging to assess subacute cardiotoxicity following adjuvant intensity-modulated radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Clin Imaging* 2020;68:283–90. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.07.026>.

72. Nijkamp J, Rossi M, Lebesque J. Relating acute esophagitis to radiotherapy dose using FDG-PET in concurrent chemo-radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2013;106:118–23. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.09.024>.

73. Nishii R, Yamazaki K, Kasuya G. Usefulness of ^{99m}Tc MAG3 renogram for monitoring before and after carbon ion radiotherapy in patients with renal cell carcinoma. *J Nucl Med* 2020;61:1161–1161. <https://doi.org/10.1007%2Fs00259-021-05284-5>.

74. Petit SF, van Elmpt WJC, Oberije CJG. [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake patterns in lung before radiotherapy identify areas more susceptible to radiation-induced lung toxicity in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:698–705. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.016>.

75. Price RG, Apisarnthanarax S, Schaub SK. Regional radiation dose-response modeling of functional liver in hepatocellular carcinoma patients with longitudinal sulfur colloid SPECT/CT: a proof of concept. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:1349–56. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018>.

76. Racaru LV, Sinigaglia M, Kanoun S. Fluorine-18-fluorocholine PET/CT parameters predictive for hematological toxicity to radium-223 therapy in castrate-resistant prostate cancer pa-

tients with bone metastases: a pilot study. *Nucl Med Commun.* 2018;39:672–9. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000850>.

77. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C. German multicenter study investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med.* 2017;58:85–90. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.183194>.

78. Rasmussen T, Kjær A, Lassen ML. No changes in myocardial perfusion following radiation therapy of left-sided breast cancer: a positron emission tomography study. *J Nucl Cardiol Springer International Publishing;* 2019; <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01949-9>.

79. Roach MC, Turkington TG, Higgins KA. FDG-PET assessment of the effect of head and neck radiotherapy on parotid gland glucose metabolism. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:321–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.08.055>.

80. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2013;54:1588–96. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.124602>.

81. Robinson M, Muirhead R, Jacobs C. Response of FDG avid pelvic bone marrow to concurrent chemoradiation for anal cancer. *Radiother Oncol [Internet]. The Authors;* 2020;143:19–23. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.08.016>.

82. Rose BS, Aydogan B, Liang Y. Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:800–7.

83. Rosen BS, Hawkins PG, Polan D. Early changes in serial CBCT-measured parotid gland biomarkers predict chronic xerostomia after head and neck radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:1319–29. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.06.048>.

84. Rousseau E, Lau J, Kuo HT. Monosodium glutamate reduces ⁶⁸Ga-PSMA-11 uptake in salivary glands and kidneys in a preclinical prostate cancer model. *J Nucl Med.* 2018;59:1865–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.215350>.

85. Saif MW, Tzannou I, Makrilia N, Syrigos K. Role and cost effectiveness of PET/CT in management of patients with cancer. *Yale J Biol Med.* 2010;83:53–65. PMID: 20589185.

86. Santoro L, Mora-Ramirez E, Trauchessec D. Implementation of patient dosimetry in the clinical practice after targeted radiotherapy using ^{177}Lu -[DOTA0, Tyr3]-octreotate. *EJNMMI Res.* 2018;8. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0459-4>.
87. Sarnelli A, Belli ML, Di Iorio V. Dosimetry of ^{177}Lu -PSMA-617 after mannitol infusion and glutamate tablet administration: preliminary results of EUDRACT/RSO 2016-002732-32 IRST protocol. *Molecules.* 2019;24. <https://doi.org/10.3390/molecules24030621>.
88. Sartor AO, la Fougère C, Essler M. Disease characteristics and outcome of patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who received a beta emitter (^{177}Lu -PSMA) after an alpha emitter (radium-223). *J Clin Oncol.* 2020;38:17592 https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e17592.
89. Seddon B, Cook A, Gothard L. Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2002;64:53–63. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(02\)00133-0](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00133-0).
90. Selvaray J, Lebesque J, Hope A. Modeling radiation pneumonitis of pulmonary stereotactic body radiotherapy: the impact of a local dose–effect relationship for lung perfusion loss. *Radiother Oncol* 2019;132:142–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.12.015>.
91. Seppenwoolde Y, Muller SH, Theuws JCM. Radiation dose-effect relations and local recovery in perfusion for patients with non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:681–90. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)00454-5](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00454-5).
92. Scheenstra AEH, Rossi MMG, Belderbos JSA. Local dose-effect relations for lung perfusion post stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2013;107:398–402. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.04.003>.
93. Shen S, Jacob R, Bender LW. A technique using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin SPECT for radiotherapy treatment planning for liver cancers or metastases. *Med Dosim* 2014;39:7–11. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2013.08.006>.
94. Singh U, Walls GM, Hanna GG. PET/CT features of lung SABR chest wall toxicity. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2020;2–4. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.13115>.
95. Siva S, Callahan JW, Kron T. Respiratory-gated (4D) FDG-PET detects tumour and normal lung response after stereotactic radiotherapy for pulmonary metastases. *Acta Oncol (Madr).* 2015;54:1105–12. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2015.1027409>.
96. Siva S, Hardcastle N, Kron T. Ventilation/perfusion positron emission tomography-based assessment of radiation injury to lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:408–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.06.005>.
97. Siva S, Jackson P, Kron T. Impact of stereotactic radiotherapy on kidney function in primary renal cell carcinoma: establishing a dose-response relationship. *Radiother Oncol* 2016;118:540–6. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.01.027>.
98. Siva S, Thomas R, Callahan J. High-resolution pulmonary ventilation and perfusion PET/CT allows for functionally adapted intensity modulated radiotherapy in lung cancer. *Radiother Oncol* 2015;115:157–62. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.013>.
99. Song YS, Paeng JC, Kim H. PET/CT-based dosimetry in ^{90}Y -microsphere selective internal radiation therapy. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:945. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000945>.
100. Strigari L, Sciuto R, Rea S. Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with ^{90}Y -SIR spheres: radiobiologic considerations. *J Nucl Med.* 2010;51:1377–85. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.075861>.
101. Sundlöf A, Sjögren-Gleisner K, Svensson J. Individualised ^{177}Lu -DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1480–9. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3678-4>.
102. Symonds P, Deehan C, Meredeith C, Mills J. Walter & Miller's textbook of radiotherapy: radiation physics, therapy and oncology. 7th ed: Elsevier Health Sciences; 2012.
103. Tenhunen M, Collan J, Kouri M. Scintigraphy in prediction of the salivary gland function after gland-sparing intensity modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2008;87:260–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.02.017>.

104. Thomas HMT, Zeng J, Lee H.J. Comparison of regional lung perfusion response on longitudinal MAA SPECT/CT in lung cancer patients treated with and without functional tissue-avoidance radiation therapy. *Br J Radiol.* 2019;92. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190174>.
105. Toya R, Saito T, Kai Y. Impact of ^{99m}Tc-GSA SPECT image-guided inverse planning on dose–function histogram parameters for stereotactic body radiation therapy planning for patients with hepatocellular carcinoma: a dosimetric comparison study. *Dose-Response.* 2019;17:1–6. <https://doi.org/10.1177/1559325819832149>.
106. Trip AK, Nijkamp J, Van Tinteren H. IMRT limits nephrotoxicity after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol* 2015;114:421–6. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.03.009>.
107. Unal K, Mustafa U, Akdemir O, Akmansu M. ¹⁸F-FDG PET/CT findings of radiotherapy-related myocardial changes in patients with thoracic malignancies. *Nucl Med Commun.* 2013;34:855–9. <https://doi.org/10.1097/mnm.0b013e328362f824>.
108. Valstar MH, Owers EC, Al-Mamgani A. Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography as a potential tool to assess and guide salivary gland irradiation. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2019;9:65–8. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2019.02.004>.
109. Van Acker F, Flamen P, Lambin P. The utility of SPECT in determining the relationship between radiation dose and salivary gland dysfunction after radiotherapy. *Nucl Med Commun.* 2001;22:225–31. <https://doi.org/10.1097/00006231-200102000-00015>.
110. Vinogradskiy Y, Koo PJ, Castillo R. Comparison of 4-dimensional computed tomography ventilation with nuclear medicine ventilation-perfusion imaging: a clinical validation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:199–205. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.01.009>.
111. van Kalmthout LWM, Lam MGEH, de Keizer B. Impact of external cooling with ice-packs on ⁶⁸Ga-PSMA uptake in salivary glands. *EJNMMI Res.* 2018;8. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0408-2>.
112. Wang H, Feng M, Frey KA. Predictive models for regional hepatic function based on ^{99m}Tc-IDA SPECT and local radiation dose for physiologic adaptive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 2013;86:1000–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.04.007>.
113. Weller A, Dunlop A, Oxer A. SPECT perfusion imaging versus CT for predicting radiation injury to normal lung in lung cancer patients. *Br J Radiol.* 2019;92:1–9. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190184>.
114. Werner RA, Beykan S, Higuchi T. The impact of ¹⁷⁷Lu-octreotide therapy on ^{99m}Tc-MAG3 clearance is not predictive for late nephropathy. *Oncotarget.* 2016;7:41233–41.
115. Werner RA, Chen X, Lapa C. The next era of renal radionuclide imaging: novel PET radiotracers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging;* 2019;46:1773–1786. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04359-8>.
116. Wilkie JR, Mierzwa ML, Yao J. Big data analysis of associations between patient reported outcomes, observer reported toxicities, and overall quality of life in head and neck cancer patients treated with radiation therapy *Radiother Oncol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2019;137:167–74. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.030>.
117. Yagi M, Froelich J, Arentsen L. Longitudinal FDG-PET revealed regional functional heterogeneity of bone marrow, site-dependent response to treatment and correlation with hematological parameters. *J Cancer.* 2015;6:531–7. <https://doi.org/10.7150/jca.11348>.
118. Yordanova A, Becker A, Eppard E. The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1473–9. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3681-9>.
119. Yuan ST, Brown RKJ, Zhao L. Timing and intensity of changes in FDG uptake with symptomatic esophagitis during radiotherapy or chemo-radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 2014;9:1–6. <https://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-9-37>.
120. Yuan S, Frey KA, Gross MD. Semi-quantification and classification of local pulmonary function by V/Q single photon emission computed tomography in patients with non-small cell lung cancer: potential indication for radiotherapy planning. *J Thorac On-*

col 2011;6:71-8. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f77b40>.

121. Zhang J, Ma J, Zhou S. Radiation-induced reductions in regional lung perfusion: 0.1-12 year data from a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:425–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.005>.

122. Zhen Y, Jiang Y, Yuan L. Analyzing the usage of standards in radiation therapy clinical studies. 2017 IEEE EMBS Int Conf Biomed Heal Informatics [Internet]. IEEE; 2017. p. 349–52. <https://doi.org/10.1109/BHI.2017.7897277>.

123. Zyromska A, Małkowski B, Wiśniewski T. ^{15}O -H $_2\text{O}$ PET/CT as a tool for the quantitative assessment of early post-radiotherapy changes of heart perfusion in breast carcinoma patients. *Br J Radiol.* 2018;91:13–9. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170653>.

РОЛЬ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ЯДЕРНОЇ МЕДИЦИНИ В ДІАГНОСТИЦІ РАДІАЦІЙНИХ УРАЖЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТА РАДІОНУКЛІДНОЇ ТЕРАПІЇ

*П.О. Король, О.В. Щербіна,
М.В. Костилев, Ю.П. Северин,
В.П. Івчук*

В огляді розглянуто питання ефективності сучасних методів ядерної медицини діагностиці радіаційних уражень нормальних тканин у пацієнтів після променевої та радіонуклідної терапії. На сучасному етапі оцінка радіаційних уражень при застосуванні променевої та радіонуклідної терапії за допо-

могою методів ядерної медицини є одним з першочергових завдань в онкології. Гібридні методи ядерної медицини мають можливість об'єктивно визначати та оцінювати радіаційні ураження нормальних тканин у високій роздільній здатності з метою прогнозування та моніторингу впливу на них променевої та радіонуклідної терапії.

Ключові слова: радіаційні ураження, ядерна медицина, променева терапія, радіонуклідна терапія.

THE ROLE OF MODERN METHODS OF NUCLEAR MEDICINE IN THE DIAGNOSIS OF RADIATION DISEASE IN PATIENTS AFTER RADIATION AND RADIONUCLIDE THERAPY

*P.O. Korol, O.V. Shcherbina,
M.V. Kostylev, Yu.P. Severin,
V.P. Ivchuk*

The review considers the effectiveness of modern methods of nuclear medicine in the diagnosis of radiation disease to normal tissues in patients after radiation and radionuclide therapy. At the present stage, the assessment of radiation disease in the use of radiation and radionuclide therapy using nuclear medicine is one of the priority tasks in oncology. Hybrid methods of nuclear medicine have the ability to objectively identify and evaluate high-resolution radiation disease to normal tissues in order to predict and monitor the effects of radiation and radionuclide therapy on them.

Key words: radiation disease, nuclear medicine, radiation therapy, radionuclide therapy.

Церебральна хвороба малих судин: морфологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні зіставлення

О.В. Семьонова

Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна
Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Термін «церебральна хвороба малих судин» (ЦХМС) об'єднує нейропатологічні, клінічні та нейровізуалізаційні прояви ураження дрібних перфорантних артерій, артеріол, капілярів, венул й дрібних вен [39, 70, 122].

Основні проблеми, з якими стикаються лікарі сімейної практики та неврологи, пов'язані з тривалим безсимптомним періодом ЦХМС і відсутністю загально визначених уніфікованих підходів до її діагностики та лікування [2, 3, 9, 14, 122, 159]. Водночас, саме ця патологія стає основною причиною судинних когнітивних порушень (КП), депресії, постуральних і тазових розладів. Вона обумовлює кожний п'ятий інсульт та, завдяки зменшенню структурного і функціонального церебрального резерву, негативно впливає на перебіг інших неврологічних захворювань (хвороби Паркінсона та Альцгеймера) [29, 55, 134, 158].

Церебральна хвороба малих судин: морфологічні та нейровізуалізаційні характеристики

ЦХМС, згідно патогенетичній класифікації L. Pantoni [122], поділяється на 6 типів: спорадична неамілоїдна мікроангіопатія (СНАМА); спорадична і спадкова церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА); спадкова ЦХМС (CADASIL, CARASIL, MELAS, хвороба Фабрі, ЦХМС при мутації гена COL4A1 та інші); ЦХМС, опосередкована запаленням та імунними процесами; венозний колагеноз; інші варіанти.

СНАМА відрізняється вік-асоційованим характером й утворюється при існуванні артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД) та інших серцево-судинних факторів ризику [38, 122]. На думку переважної більшості вчених, саме вона являє собою осно-

вний субстрат дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕП) [37, 39, 122, 116].

При СНАМА до патологічного процесу залучені переважно перфорантні артерії базальних ядер і глибокої білої речовини головного мозку [70, 122]. Основними ланками патогенезу вважаються ендотеліальна дисфункція, підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), гіперперфузія, нейрозапалення, структурна дезорганізація та порушення функціональних зв'язків головного мозку [98, 110].

ЦАА є наслідком хронічного дегенеративного процесу, при якому середня оболонка мозкових артеріол втрачає гладком'язові клітини. Одночасно до судинної стінки відкладається більш розчинний еозинофільний геаліновий β -амілоїд-40 та відбувається ряд вторинних змін [56, 68]. Захворювання зазвичай розвивається в похилому або старечому віці й відрізняється нетяжким перебігом, за винятком клінічних варіантів із спонтанними дольовими інтрацеребральними крововиливами, КП і деменцією [56, 68, 70]. ЦАА також притаманні досить специфічні нейровізуалізаційні (МРТ) ознаки – дольові гематоми; множинні, виключно дольові, кортикальні церебральні мікроінфаркти; значно розширені периваскулярні простори (ПВП) сімiovальних центрів [90].

Серед моногенних варіантів ЦХМС найчастіше спостерігається пов'язана з мутацією **NOTCH3 CADASIL**. Вважається, що вона є причиною виразного гліозу білої речовини великих півкуль головного мозку в молодших від 65 років пацієнтів, 2% лакунарних інфарктів (ЛІ), 5% інсультів [80]. Основні клінічні прояви CADASIL представлені мігренню з ауурою, рецидивуючими субкор-

тикальними ішемічними епізодами, змінами настрою, прогресуючою енцефалопатією та когнітивними розладами [78, 139, 144].

Церебральні васкуліти характеризуються запаленням судинних стінок з фібриноїдним некрозом і лейкоцитарною інфільтрацією, утворенням мікроаневризм, мікротромбів, крововиливів. У більшості випадків такі процеси спостерігаються при системних захворюваннях, натомість, описані й ізольовані церебральні ангіїти [41].

Венозний колагеноз являє собою найменш досліджену форму ЦХМС. Відомо лише, що його утворенню передують підвищення тиску в церебральних венулах [23, 71].

У 2013 р. були оприлюднені **стандарту опису цереброваскулярних змін на МРТ зображеннях («Standards for Reporting Vascular changes on Neuroimaging» - STRIVE)**, які були розроблені провідними фахівцями зі 40-ка всесвітньо відомих неврологічних, нейрохірургічних та нейрорадіологічних центрів [158]. Саме цю подію можна вважати концептуальним формулюванням терміну «Церебральна хвороба малих судин» (Cerebral Small Vessels Disease – CSVD) у сучасному його розумінні.

У відповідності до STRIVE, до нейровізуалізаційних ознак ЦХМС належать: гіперінтенсивні в послідовностях T₂WI та FLAIR осередки ймовірно судинного походження в глибокій білій речовині головного мозку (ГІГБРГМ; англ. – WMH, white matter hyperintensities); перивентрикулярна гіперінтенсивність білої речовини (ГПВГБРГМ; англ. – PWMH); субкортикальні ЛІ (англ. – LI); розширені периваскулярні простори (РПВП; англ. – EPVS); церебральні мікрокрововиливи (ЦМК; англ. – SMBs, cerebral microbleeds); порушення ГЕБ; маркери мікроструктурної цілісності на основі дифузії [122, 158].

Субкортикальні гіперінтенсивні осередки найчастіше мають ішемічне походження й розвиваються внаслідок артеріосклерозу дрібних артерій і артеріол БРГМ, пошкодження капілярного русла та венозного колагенозу [122, 158]. Ключовою ланкою патогенезу більшість дослідників вважає ендотеліальну дисфункцію, яка сприяє просочуванню плазми та міграції клітин до судинної стінки.

Походження перивентрикулярної ГПВГБРГМ у вигляді ковпачків, ореолу (англ. – «halo»), ободу, найчастіше пов'язують із порушенням цілісності епендимальної оболонки, просочуванням спинномозкової рідини, утворенням спонгіформних зон, демієлінізацією та гліозом. При поширенні процесу углиб церебральної паренхіми можливе утворення незакінчених інфарктів і лакун [30, 122, 127].

Терміни: «лакуна», «лакунарний інфаркт» і «лакунарний інсульт» часто використовуються взаємозамінно, але вони не є тотожними. Лакуни – це заповнені спинномозковою рідиною порожнини розміром від 3 до 15 мм в області базальних гангліїв або білій речовині великих півкуль. Найчастіше вони візуалізуються випадково при провадженні МРТ старшим пацієнтам і не мають чіткого зв'язку з неврологічними симптомами. Термін «лакунарний інсульт» правочинний для синдрому клінічного інсульту з типовими симптомами та ознаками малого субкортикального або стовбурового ГПМК. Визначення «лакунарний інфаркт» поєднує обидва наведені вище поняття (синдром клінічного інсульту лакунарного типу, діагноз якого базується на виявленому при нейровізуалізації вогнищі ішемічного ураження) [122, 137, 145].

Статистичні дані щодо поширеності ЛІ в популяції щороку демонструють значний приріст завдяки залученню до спостережень представників найбільш старших вікових груп, запровадження скринінгових МРТ програм та вдосконалення технологій нейровізуалізації [139, 142, 147].

ПВП Вірхова-Робіна являють собою невеликі (близько 100-200 мкм) заповнені спинномозковою рідиною канали, які простежуються від піальної оболонки до розгалужень перфорантних артерій на артеріоли і капіляри. На МР томограмах вони мають вигляд овальних або лінійних утворень, ізointенсивних по відношенню до ліквора [21, 30, 159]. Іноді ПВП можуть значно збільшуватись, аж до утворення мас-ефекта й набуття нетипових форм, що потребує диференціальної діагностики з інтрацеребральними порожнинами іншого походження [159].

Патогенетичні механізми дилатації ПВП залишаються невідомими. Існує декілька

теорій: сегментарний некротичний ангиїт, або підвищення проникності судинної стінки іншого походження; обтурація системи дренажу інтерстиціальної рідини; подовження й звивистість судин та атрофія паренхіми головного мозку, які призводять до утворення поширеної мережі заповнених екстрацелюлярною рідиною порожнин; поступовий витік інтерстиціальної рідини до піального простору навколо метаартеріол; фіброз і обструкція ПВП по ходу судин [30, 86, 97, 155, 159].

Патогенез церебральних мікрокрововиливів у хворих на ЦХМС типу СНАМА, на думку переважної більшості фахівців, пов'язаний з факторами, що порушують цілісність судинних стінок, змінюють реологічні властивості крові та підвищують артеріальний тиск [50, 69, 126, 131]. При захворюванні на амілоїдну васкулопатію (ЦАА) лобулярні, частіше скроневі, мікрогеморагії вважають генетично детермінованими (алелі АРОЕ ε 2, 3, 4) [88, 125, 131].

Продемонстровано, що дисфункція або порушення ГЕБ пов'язана практично з усіма захворюваннями ЦНС [160]. Його проникність підвищується як при природному старінні, так і у пацієнтів із ЦХМС та судинними когнітивними розладами [143]. Між тим, визначити чітку кореляцію між станом ГЕБ та іншими МРТ маркерами СНАМА дотепер не вдалося. Прямий міцний зв'язок встановлено тільки у хворих на АГ, що перенесли інсульт [54, 92]. Також поки що залишається невідомою поширеність порушення ГЕБ у загальній популяції пацієнтів із цереброваскулярною патологією [69].

Загрозливі наслідки ЦХМС вимагають налагодження системи скринінгу та динамічного спостереження пацієнтів. Реалізація таких проектів, у свою чергу, потребує розробки уніфікованих способів визначення ступеня тяжкості, або тягаря хвороби. Запропонована у 1987 р. [84] шкала оцінки поширення гіперінтенсивних зон у підкіркових і перивентрикулярних ділянках БРГМ, й дотепер широко використовується в клінічній практиці. Через 33 роки дослідники [81] оприлюднили «Semi-quantitative Scale» для оцінки виразності змін МРТ зображень ПВП залежно від їх розмірів, від кількості та локалізації.

Сучасні шкали оцінки тягаря хвороби малих судин (ТЦХМС, англ. - CSVD-burden) є мультипараметричними й ґрунтуються на принципі обчислення суми балів [139], що присвоюються в діапазоні від 0 до 4 для кожного з наступних МРТ маркерів: РПВП; ГІГБРГМ; ЦМК; ЛІ [17, 101]. На відміну від них, шкала The brain atrophy and lesion index (BALI), додатково враховує зміни перивентрикулярних, інфратенторіальних просторів, базальних гангліїв та церебральну атрофію в цілому [89, 91]. Загалом, відомі способи кількісної оцінки ТЦХМС не уніфіковані та розраховані на дослідження довготривалих та/або поширених патологічних процесів [17, 84, 89, 91, 101]. Ранні прояви СНАМА дотепер не привертала належної уваги науковців.

Дослідженнями останнього двадцятиріччя доведено, що видимі ураження БРГМ є лише «верхівкою патогенетичного айсберга». Насправді ЦХМС спричиняє більш тонкі зміни, зокрема дифузійні [8, 9, 26, 36, 42].

Дифузійно-тензорна МРТ (DTI-МРТ) дозволяє здійснити віртуальну реконструкцію провідних трактів та отримати кількісну оцінку мікроструктури БРГМ. Коефіцієнт фракційної анізотропії (FA) характеризує дифузію молекул води уздовж нервових волокон. При пошкодженні мієлінової оболонки, руйнуванні та/або просторових відхиленнях аксонів він зменшується. Коефіцієнт середньої дифузії (MD) віддзеркалює сферичну дифузію молекул води у міжклітинних просторах. Його збільшення свідчить про розрідження структури БРГМ. Визначений у нервових пучках волокон MD відображає радіальну дифузію, ступінь якої зростає при руйнуванні мієлінової оболонки аксонів [61, 72, 82, 117].

Висока діагностична ефективність DTI-МРТ при значних травматичних пошкодженнях, пухлинах, інфарктах, демієлінізуючих захворюваннях головного мозку, хворобі Паркінсона та хворобі Альцгеймера є цілком закономірною [32]. Водночас публікуються вельми протилежні висновки стосовно алгоритмів застосування DTI-МРТ при церебральних васкулопатіях [36].

Відсутність загально визнаних стандартів вибору зон інтересу (region of interest - ROI), вимірювань показників фракційної

анізотропії (FA) та побудови віртуальних зображень провідних трактів головного мозку при його мінімальних структурних змінах призвело до діаметрально протилежних висловлювань щодо доцільності й ефективності провадження DTI-MPT у хворих на СНАМА: від можливості ранньої «довізуальної» детекції патологічних змін [42, 72, 82, 117] до недостатньої інформативності [13, 18, 28, 32, 108, 124].

Когнітивні порушення та церебральна хвороба малих судин: морфологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні зіставлення

До когнітивних функцій (КФ) відносяться найбільш складні види діяльності головного мозку, за допомогою яких здійснюється раціональне пізнання світу та забезпечується цілеспрямована взаємодія з ним. Серед КФ виділяють: сприйняття інформації – гнозис; обробку та аналіз інформації – мислення; запам'ятовування та зберігання інформації – пам'ять; обмін інформацією – мову; цілеспрямовану рухову активність – праксис [12, 52]. Когнітивний статус людини та його вікові зміни ретельно вивчаються представниками суміжних галузей науки: неврологія, нейрофізіологія і психологія [11, 12].

У відповідності до останнього перегляду «Міжнародних рекомендацій з діагностики психічних розладів» («Diagnostic and Statistical manual of Mental diseases» - DSM – V) до КФ відносять їх часткову втрату, порівняно з преморбідним станом [12, 52].

За ступенем тяжкості нейрокогнітивні розлади поділяють на помірні КП й виразні (деменція). За якісними ознаками (по відношенню до порушень пам'яті) визначають амнестичні та неамнестичні; за кількістю уражених доменів – однодоменні та полідоменні [52].

За визначенням помірні КП відрізняються від притаманного певному віку ментального стану нейропсихологічним дефіцитом, який визнає пацієнт, його найближче оточення та лікуючий лікар. Вони не призводять до професійної або побутової дезадаптації, натомість підтверджуються об'єктивними методами дослідження [12, 22, 25, 52, 125].

У більшості країн Східної Європи, Північно-Східної та Середньої Азії в групі по-

мірних когнітивних розладів відокремлюють «легкі» КП, які можуть бути проявом фізіологічного старіння та/або ранньою стадією органічного церебрального захворювання [12, 22, 25, 52, 125]. Зважаючи на відсутність об'єктивних критеріїв легких КП, неврологи США й Західної Європи надають перевагу узагальненому терміну «mild», переклад якого: «м'який» більш коректний [12, 25, 130]. Водночас, серед недементних когнітивних розладів почали визначати окрему категорію – суб'єктивне КП.

Термін: «Subjective Cognitive Decline» (SCD) здобув офіційного визнання після публікації в 2014 р. статті [100] та оприлюднення у 2020 р. результатів «Cohort Studies of Memory in an International Consortium» (COSMIC) [130]. Вважається, що такий діагноз правосильний, якщо пацієнт висловлює скарги на когнітивні розлади, а результати об'єктивних нейропсихологічних тестів не відрізняються від нормальних.

Автори згаданих вище публікацій переконані, що СКП ймовірно вказують на ранню стадію деменції, включно з хворобою Альцгеймера, лише в меншій частині випадків. За висновками COSMIC (2020) [130] список причин, які можуть призвести до суб'єктивного КП, містить: природне старіння; психіатричні та неврологічні захворювання; зловживання наркотиками та психоактивними речовинами; економічні та екологічні фактори; культурно-освітній рівень та особистісні риси. Попри дискусії навколо другорядних питань, переважна більшість неврологів і психологів одностайно наполягають на необхідності уважного ставлення до суб'єктивних КП з огляду на ризик наступної деменції та прогресивне зростання їх частоти в популяції [59, 130]. Загалом, першочерговим науковим завданням цього напрямку досліджень фахівці вважають розробку та впровадження стандартизованих способів оцінки суб'єктивних КП.

Рання діагностика інтелектуально-мнестичних розладів є запорукою успішного попередження розвитку дементних станів [68].

Найбільш відомим з таких, що вважаються скринінговими для виключення деменції, залишається **Коротка шкала оцінки психічного стану** (англ. – Mini-mental State

Examination, MMSE). Інші інструменти: батарея тестів лобної дисфункції (Frontal Assessment Battery, FAB), оцінка семантичної та фонетичної швидкості мови (Semantic and Phonetic Speech Rate, SSR & PhSR), Монреальський опитувальник (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) – спрямовані на діагностику помірних КП [93].

Шкала MoCA набула популярності завдяки простому й швидкому тестуванню. Її від самого початку високу ефективність у диференціації хвороби Альцгеймера та неамілоїдної мікроангіопатії (СНАМА) було суттєво поліпшено внаслідок модифікації доменної структури та ревізії критеріїв оцінки результатів [103]. Згідно з оприлюдненими у 2020 р. висновками з мета-аналізу наукових публікацій, Монреальський опитувальник в розрізненні вікового когнітивного «згасання» і помірних КП досягає тепер 87-100%-вої чутливості й специфічності [93].

Насправді, останній висновок видається дочасно оптимістичним через відсутність єдиної точки зору як стосовно терміну «вікові зміни», так і відносно якісних й кількісних його критеріїв [75].

Серед наукових публікацій все частіше з'являються повідомлення про можливість нейровізуалізаційної діагностики субклінічного цереброваскулярного захворювання [93] у пацієнтів із суб'єктивними та помірними КП. В ряді наукових досліджень отримано переконливі докази на користь існування певного кореляційного зв'язку між окремими маркерами ЦХМС та КП [73, 143, 153].

Перехресні обстеження пацієнтів, що не страждали на деменцію, після коригування статистичних показників на вік показали, що чисельні й поширені осередки ГІГБР головного мозку негативно впливають на пізнавальні функції [57, 87, 107, 152, 162]. Найбільших змін зазнають виконавча здатність [109] та швидкість обробки інформації [57, 106, 128, 149, 150]. В меншій мірі страждає епізодична пам'ять [57]. На підставі крос-секційного аналізу також доведено, що в хворих із більш виразними проявами ГІГБРГМ спад КФ відбувається значно швидше, аналогічно до хвороби Альцгеймера [55, 64, 152].

Подібні результати також були отримані при дослідженні пацієнтів з легкими паркін-

сонічними ознаками без КП [67, 79, 154, 161]. У висновку їх автори одноставно наголошують на необхідності нейропсихологічного обстеження хворих із будь-якими неврологічним дефіцитом, навіть за відсутності припам'ятованих для когнітивних розладів скарг.

Лі деякі фахівці розглядають в сукупності з «німими» або незакінченими церебральними інфарктами [34].

У ряді сучасних популяційних когортних досліджень літніх людей встановлено прямий зв'язок між наявністю ЛІ та пригніченням когнітивної діяльності, аж до деменції. Вважається, що ступінь й характер когнітивних розладів у хворих визначають їх число та локалізація.

Так, в дослідженнях [106,107] продемонстровано, що множинні ЛІ асоціюються з дисфункцією саме лобової частки головного мозку. У рамках перспективного популяційного дослідження Rotterdam Scan Study [153] вивчали зв'язок між «тихими» церебральними інфарктами та ризиком КП у 1015 учасників віком від 60 до 90 років, які на початковому етапі не мали інсульту та деменції. Отримані результати констатували наявність прямого негативного впливу таламічних ЛІ на продуктивність пам'яті. Інфаркти, що були локалізовані поза межами зорових горбів, були пов'язані з різким пригніченням психомоторної швидкості.

Загалом, наукові пошуки в цьому напрямку вирізняються концентрацією на когортах похилого й старечого віку із тяжкими КП. Ранній діагностиці недементних КП у молодших від 60 років хворих та умовно здорових осіб присвячено невелика кількість робіт [60, 114]. Так само нечасто згадуються у великих популяційних дослідженнях такі нейровізуалізаційні маркери ЦХМС, як ПВП. Природно, що й висновки стосовно їх впливу на КФ неоднозначні.

В результаті «The age, gene/environment susceptibility-reykjavik study» [76, 77] встановлено зв'язок розширених ПВП із прискореним утворенням КП, особливо в домені обробки інформації. Напроти, дослідження когорт пацієнтів із відсутніми ознаками деменції та без інсульту в анамнезі «3C-Dijon MRI» не виявило будь-якого впливу розширень ПВП Вірхова – Робіна на мнестичні

функції. В цілому, проблема потребує подальшої розробки, починаючи від розуміння етіології розширених ПВП [60].

Одиничні дослідження, в яких вивчали зв'язок деменції із утворенням інтрацеребральних мікрокрововиливів, підкреслюють негативний вплив ЦМК. Натомість, висновки неоднозначні, як стосовно домен-специфічних КП при певній локалізації мікрогеморагій, так і по відношенню до формування додементних та вік- незалежних помірних КП [16, 50, 115, 123, 126]. В цілому, найбільше доказів отримало припущення про те, що ЦМК переважно впливають на процеси виконавчої функції, що узгоджується з клінічною картиною судинних когнітивних розладів.

Й, нарешті, тільки дослідження, що проведені протягом останнього десятиріччя, ставили за мету співставлення результатів нейропсихологічних досліджень з показниками дифузії в ГБРГМ.

Попередні висновки декларують наявність сильного негативного кореляційного зв'язку зростання MD й зменшення FA з виразністю недементних КП в групі осіб похилого віку [146, 157].

У процесі проспективних когортних досліджень людей похилого віку із відсутніми ознаками деменції та інсульту в анамнезі виявили певні доменно-специфічні асоціації [71]. Автори дійшли висновку, що зменшення фракційної анізотропії і зростання ізотропної дифузії пов'язані з пригніченням виконавчих функцій та уповільненням обробки інформації.

Результати перехресних когортних досліджень хворих на СНАМА свідчать на користь більш міцного кореляційного зв'язку між показниками DTI і когнітивними функціями, порівняно з візуальними маркерами й тягарем ЦХМС [28, 108, 124]. Водночас, сучасні уявлення про роль DTI-MPT в ранній діагностиці мікроангіопатій не можна вважати остаточно сформованими. Насамперед, це стосується питання, який з механізмів дифузії, анізотропний чи ізотропний, відіграє основну роль в патогенезі КП при ЦХМС. Переважна більшість фахівців визнає першість за FA – маркером демієлінізації [28, 71, 108, 124], однак існують й інші думки. Наприклад, в публікації [83] 2022 р.,

наводиться звіт про проспективне обстеження 6 когорт пацієнтів із різними варіантами ЦХМС. Побудова логістичних моделей дозволила авторам отримати переконливі докази про ключову роль зростання ізотропної дифузії (MD) у розвитку КП та деменції.

Природне старіння головного мозку: морфологічні, нейровізуалізаційні та нейропсихологічні зіставлення

Старіння головного мозку супроводжується атрофічними процесами. За даними В.В. Фролькіса, його маса у віці від 60 до 75 років зменшується на 6%. Ступінь атрофії кори великих півкуль ГМ становить 4%, при чому найбільших змін зазнають лобні частки (12-15%). Описані гендерні відмінності вікових змін головного мозку. Його маса у жінок у віці від 40 до 90 років зменшується на 2,92 г за рік, у чоловіків – 2,85 г за рік [5, 47, 85].

Більшість дослідників морфології мозку людини визнають, що найбільшу кількість нейронів втрачають кора префронтальних ділянок, гіпокампу й мозочку [66]. В більшості субкортикальних структур клітинний склад лишається незмінним до старечого віку [5, 47, 85]. Пов'язані з пізнавальними функціями філогенетично «новіші» відділи ГМ із віком зазнають більшої втрати нейронів, ніж філогенетично «старші» (стовбур мозку). Самі нейрони та їх відростки зменшуються, накопичують ліпофусцин і жирові вакуолі [65]. Внаслідок загибелі нейронів формується одна з найтипівіших морфологічних ознак мозку, що старіє, – зменшення клітинної щільності. Утворені порожнечі заповнюють базофіли та гліальні елементи [118].

Паралельно відбувається й зменшення числа нейрональних синапсів, яке спостерігають переважно в корі лобних часток та субкортикальних структурах. Саме ці зміни нейрофізіологи вважають морфологічним субстратом погіршення просторової пам'яті та рухової активності [5, 85].

В процесі старіння суттєвих перетворень зазнають медіаторні системи мозку. Дегенерація дофамінергічної їх складової пов'язана з розвитком паркінсонізму в старечому віці; холінергічної – з розладами когнітивних функцій при хворобі Альцгеймера [151].

Погіршення з віком кровопостачання ГМ відбувається, головним чином, через зміни

малих судин: склероз і гіаліноз стінок, звуження просвіту. В процесі старіння зменшується церебральний кровоток, порушується ГЕБ, змінюється метаболізм глюкози, пригнічується тканинне дихання та окисне фосфорилування. Зі збільшенням віку згадані вище процеси у здорових людей виражені несуттєво, проте вони підвищують чутливість мозку до окислювального стресу та інших пошкоджуючих факторів [4, 16].

Зміни МРТ зображень, що спостерігаються при природному старінні, віддзеркалюють морфологічну перебудову ГМ.

Аналітики у 2021 р. оприлюднили систематичний огляд 2246 відомих на цей час нейровізуалізаційних досліджень вікових особливостей ГМ [113]. На їх розсуд, важливим є повідомлення [63] про темпи атрофічних змін ГМ, а саме, втрату 7% об'єму білої й сірої речовини у віці від 20 до 40 років. В подальшому зменшення волюметричних показників значно уповільнювалося. Найбільш виразними атрофічні зміни виявились в лобних частках великих півкуль.

У цьому ж огляді [113] акцентується на тому, що із віком на МР томограмах здорових осіб починають виявляти окремі маркери ЦХМС: розширені ПВП, гіперінтенсивні субкортикальні точкові осередки та перивентрикулярні обідки. Такої думки тримаються майже всі дослідники, проте їхні переконання щодо виразності, термінів і послідовності появи таких МР симптомів суттєво різняться [4, 16, 63].

Запровадження до клінічної практики «молекулярних» МРТ досліджень значно розширило би можливості неінвазивної прижиттєвої діагностики дифузійних і метаболічних порушень.

Висновки вчених стосовно вікових змін дифузії в БРГМ неоднозначні. Попри чисельні свідчення на користь гіпотези про достовірне зменшення FA і MD у старших осіб [141] існують й інші результати. Зокрема, у дослідженні [95] не виявили відмінностей середніх коефіцієнтів дифузії в обстежених різних вікових груп. Автори [129], навпроти, дійшли висновку про існування кореляційних зв'язків між MD і вік-залежною об'ємною регресією білої речовини. Згідно їх даних, коефіцієнти FA починають поступово зменшуватись після 40 років.

Багаторічний досвід провадження ультразвукового доплерівського сканування у повсякденній клінічній практиці дозволив дійти висновку, що вікові зміни стінок МАГ і церебральна гемодинаміка неспецифічні: потовщення комплексу інтима-медіа; уповільнення лінійного (V_s) і об'ємного (TcVBF) току крові; зростання індексів опору (RI, PI) [20, 22, 31, 48]. Зазначені зміни розпочинаються у 40-річних здорових людей й поступово поглиблюються протягом усього життя [2, 7, 24, 31]. До речі, деякі дослідники вважають, що темпи реорганізації церебральної гемодинаміки при природному старінні в середньому віці більші, ніж в похилому [62, 99]. Натомість ці гіпотези дотепер не мають переконливих доказів.

Показники церебральної тканинної перфузії (за даними МДКТ, МРТ, ОФЕКТ, ПЕТ) із віком також поступово зменшуються [19, 74, 140]. Такої думки тримаються всі дослідники, однак ряд запитань стосовно першочергового зменшення кровотоку в лобних і скроневих (гіпокамп, мигдалик) частках та компенсаторного динамічного його перерозподілу при збудженні певних центрів, у тому числі й в процесі реалізації механізмів когнітивного резерву [19, 140], досі лишаються без відповіді. Найімовірніше, провідну роль у розробці цієї наукової проблеми відіграють функціональні МРТ і ПЕТ дослідження [10, 19, 43, 140].

Достеменно невідомо, але серед фахівців поширена думка, що людина досягає піку пізнавальної діяльності у віці 25-30 років [111]. Перші прояви «когнітивного згасання», за даними різних дослідників, з'являються в інтервалі 30-50 років та мають тенденцію до омолодження [12, 44, 46].

Більшість фахівців дотримуються думки, що саме здатність до набуття нових знань і навичок, поступово втрачаються протягом всього періоду зрілості, що стає особливо помітним у літніх людей [12, 52]. Цю теорію, однак, все частіше критикують опоненти, які, посилаючись на результати широко-масштабних лонгitudних досліджень, доводять, що в осіб із високим освітнім рівнем при систематичному тренуванні багато інтелектуальних здібностей продовжують на-

ростати, принаймні до 70-ти років. Це сто-сується як кристалізованого, так і мінливого інтелекту [46, 119].

Дотепер остаточно не з'ясовано, з яко-го саме домену починається «когнітивний спад». Група дослідників [94] вважає, що вже на третьому десятиріччі життя першими уповільнюються обробка інформації та мова. Ці зміни в подальшому негативно позначаються на інших пізнавальних функціях.

Вікові особливості домену уваги характе-ризуються поступовою втратою здатності зо-середжуватись на певній інформації в навко-лишньому середовищі та/або на декількох завданнях одночасно (вибіркова або довіль-на увага) [94]. Здатність мовлення, в цілому, не втрачається з віком, а словниковий запас навіть покращується. Натомість із часом у людини поступово погіршується здатність до пошуку та генерації слів певної категорії (літери, назви тварин) за певний проміжок часу [133, 136].

Візуально-просторові функції в части-ні забезпечення дво- та тривимірного від-творення простору з часом погіршуються, а здатність розпізнавати знайомі предмети (предмети побуту або обличчя) і спромож-ність оцінювати розташування об'єктів по-одинці та по відношенню до інших об'єктів залишаються інтактними [94, 116].

Раннє визначення мнестичних розладів надзвичайно важливе для діагностики де-менції, хвороби Альцгеймера та ряду тяж-ких психічних недугів. Згідно дослідження [132], з віком погіршуються обидві складо-ві декларативної пам'яті. Епізодична (авто-біографічна) – демонструє повільний спад, починаючи від 40-50 років; семантична (використання мови й практичних навичок) – втрачається у літніх осіб. Недекла-ративна пам'ять знаходиться поза усвідом-ленням людини. На відміну від декларатив-ної, вона залишається незмінною протягом усього життя.

Закінчуючи аналіз наукових публікацій, що присвячені віковим особливостям КФ, слід позначити властиві їм методологічні проблеми. Серед таких – обмеження корек-тного формування когорт похилого віку та суттєві відмінності між когортами. Зокре-ма, представники покоління бекі-бумерів

(1943-1962 рр.) мають зовсім інакший жит-тевий досвід, ніж покоління Z (1990 – 2000 рр.) [94, 111, 133].

Лонгітудні (поздовжні) дослідження та-кож не позбавлені недоліків. Значно усклад-нює вивчення нормального старіння помил-кове залучення до групи спостереження осіб із недиагностованими ранніми КП. Трива-ле спостереження популяції з часом зазнає виснаження – у дослідженні залишаються найздоровіші, найбільш освічені, фінансово забезпечені суб'єкти, які мають найвищий рівень когнітивних тестів на початковому етапі [49, 94, 111, 133, 148].

Вплив факторів ризику, що модифіку-ються (артеріальна гіпертензія, цукро-вий діабет 2-го типу, радіаційне опромі-нення), на перебіг церебральної хвороби малих судин

Виявлені дотепер фактори ризику тяжко-сті та прогресування ЦХМС є, насамперед, судинними і кардіометаболічними [51, 102]. Серед них чільне місце посідає АГ. КП та розвиток деменції в хворих на АГ патогене-тично пов'язують із притаманними ЦХМС МРТ маркерами (ГПБРГМ, ЛП, розширені ПВП і ЦМК) [34]. Вплив підвищеного АТ на процеси атрофії білої речовини великих півкуль та специфічні зміни її перивентри-кулярних зон потребують подальшого ви-вчення [135].

При АГ хворі висловлюють скарги на по-гіршення пам'яті, концентрації уваги й упо-вільнення мислення, які можуть бути мани-фестацією КП. А втім, самі тільки скарги не мають самостійного значення в діагностиці КП, бо в третини таких пацієнтів у процесі нейропсихологічних досліджень не виявля-ють будь-яких відхилень від вікової норми. Напроти, у старших людей, які багато років хворіють на АГ й не скаржаться на менталь-ні розлади, за допомогою скринінгових тес-тів МоСА або MMSE діагностують помірні КП [34, 35].

Негативний вплив АГ на КФ був помічений ще в середині минулого сторіччя [120, 138, 147]. Відтоді проведено чисельні prospet-тивні лонгітудінальні дослідження, які дове-ли існування взаємозв'язку між підвищеним АТ, судинними КП і хворобою Альцгеймера [104]. Висновки вчених із різних країн вияви-

лись практично ідентичними: хворі на АГ середнього віку мають у 3-6 разів більший ризик розвитку деменції або хвороби Альцгеймера в подальшому житті, а найбільш чутливими до ураження доменами є абстрагування, виконавча функція, пам'ять і швидкість обробки інформації [105, 147, 156].

АГ і ЦД2 зустрічаються у своєму небезпечному поєднанні з частотою, наближеною до 350 випадків на 100000 дорослих мешканців нашої планети [53]. Обидва захворювання є взаємно обтяжливими станами, які одночасно спрямовані на декілька органів-мішеней. Серед таких перебувають й судини головного мозку [58]. Асоційованим з АГ і ЦД2 енцефалопатіям притаманний тривалий латентний період із невиразною неврологічною симптоматикою, легкими та помірними КП [121]. Особливу увагу дослідників привертає проблема так званої «діабетичної мікроангіопатії», що характеризується утворенням «німих інфарктів» та більш тяжким перебігом симптомного мозкового інсульту [40].

Патогенетичними механізмами розвитку КП і деменції у хворих на ЦД2 вважають порушення нейрогенезу, втрату цілісності ГЕБ, системне запалення, гіпер- і гіпоглікемію, інсулінорезистентність, дисфункцію судин мікроциркуляторного русла та гіперпродукцію глюкокортикостероїдів [58, 112, 121]. В основі мікроструктурної дезорганізації білої речовини головного мозку хворих на ЦД2 перебувають процеси специфічної нейродегенерації (первинна – за рахунок глікірування білків; вторинна – внаслідок макрофаг-залежного запалення) [33]. МРТ ознаками таких змін є достовірне зростання тягаря ЦХМС за рахунок утворення чисельних субкортикальних гіперінтенсивних осередків.

Серед сучасних наукових розробок, що присвячені змінам когнітивного стану хворих на АГ і ЦД2, найбільш повними є вітчизняні дослідження [2]. Вчені виявили особливості формування інтелектуально-мнестичних змін у хворих із ДЕП та метаболічним синдромом (МС) у віковому аспекті. При помірних КП і МС у середньому та похилому віці вони спостерігали погіршення короткочасної пам'яті, уваги та зменшення швидкості обробки інформації; в старечому

віці додатково констатували порушення орієнтації в часі.

Лонгітудинальні дослідження [22] довели, що поєднання ДЕП та метаболічного синдрому сприяє зростанню темпів поглиблення когнітивного дефіциту та його трансформуванню в деменцію.

З огляду на загальносвітову статистику, вплив іонізуючого випромінювання – далеко не найчастіший серед факторів ризику розвитку цереброваскулярної патології. Тим часом, після Чорнобильської катастрофи для мешканців України [8, 96] й прилеглих до аварійної АЕС територій Північно-Східної Європи цей патогенетичний чинник набув особливого значення [1, 12, 26, 27]. Прогресивне зростання числа та тяжкості КП у цієї категорії хворих більшість дослідників визнають основним клінічним проявом церебральної мікроангіопатії. Розвиток помірних КП та інвалідної деменції в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС може бути наслідком впливу різних медіаторів. Окрім прямого або опосередкованого пошкодження ендотелію та активації пероксидаз, розглядають психогенні фактори реальної загрози для життя і здоров'я; перенесену професійну напругу; наступний спосіб життя [15, 45, 96]. Вивчення патогенезу ЦХМС в УЛНА на ЧАЕС також ускладнює 35-річний період, що минув з дня катастрофи, який характеризується зменшенням медичних наслідків аварії й статистичної потужності ефектів, що вивчаються [6].

Серед одиничних публікацій з проблеми впливу радіаційного опромінення на перебіг ЦХМС [8] особливо вирізняються дослідження [26, 27]. При порівнянні групи хворих на ДЕП 1-2 ст. (АГ та ЦД2), що зазнали дії іонізуючого випромінювання, з аналогічною когортою обстеження без радіаційного чинника, доведено, що в УЛНА на ЧАЕС спостерігаються більш виразні атрофічні зміни головного мозку та більш поширені гіперінтенсивні осередки в глибокій білій речовині великих півкуль. Вдалося встановити наявність кореляційних зв'язків між КП та зменшенням коефіцієнта ФА у провідних трактах передніх ніжок внутрішньої капсули, лобних і скроневих часток головного мозку.

Висновки

Незважаючи на загрозливі наслідки ЦХМС, її рання клініко-інструментальна діагностика не привернула належної уваги дослідників.

Предметом переважної більшості досліджень були: ЦХМС середнього й важкого ступеня (ДЕП 2-3 ст.); постінсультні стани; нейровізуалізаційні критерії прогнозу ГПМК, хвороби Альцгеймера та деменції в осіб похилого і старечого віку; вікові відмінності ЦХМС і КП з точки зору загальної тривалості хвороби, а не в аспекті особливостей її маніфестації в середньому або похилому віці.

Існують об'єктивні передумови для створення методологічних засад ранньої діагностики ЦХМС, що враховують вік пацієнтів та наявність факторів ризику, що модифікуються. До таких належать: існування консенсусу стосовно визначення, класифікації та нейровізуалізаційних ознак ЦХМС; наявність ефективних когнітивних шкал, які призначені для скринінгу та визначення доменної належності недементних КП; запровадження нових нейровізуалізаційних технологій, які дозволяють здійснити молекулярні (дифузійні) дослідження та отримати зображення зі субміліметровою роздільною здатністю.

Переконливим доказом висновків, яких дійшли на підставі аналізу наукової літератури, слугують наступні клінічні спостереження.

Клінічне спостереження 1. Пацієнт Л., 66 років. Освіта вища. Клінічний діагноз: Артеріальна гіпертензія; 2 ст., II ст., тривалість – 9,5 р, контрольована. Скарги на підвищену втомлюваність та погіршення пам'яті. Результати нейропсихологічних досліджень: ознаки помірних КП (Σ MoCA - 21 бал; EIS – 9 балів; VIS – 5 балів; LIS – 4 бали; AIS – 15 балів; MIS – 4 бали; OIS – 6 балів).

Семантична (21 бал) і фонетична (8 балів) швидкість мови збережена (рис. 1)

За даними УЗДГ брахіоцефальних судин виявлено початкові ознаки атеросклеротичного процесу у вигляді потовщення комплексу інтима – медіа загальних сонних артерій до 1,12 – 1,18 мм. Показник Tc VBF (0,56 л/хв) не відрізнявся від контрольованого.

Обчислення ТЦХМС здійснювали зі застосуванням модифікованої нами для її ранньої діагностики шкали [9].

На МРТ зображеннях (режими: AX T₂, AX T₁, SG T₂, SG 3D Brain FLAIR SHC, COR T₂) візуалізовані маркери ЦХМС (рис. 2) – розширені ПВП, Г_{ПВБРГМ}, Г_{ГБРГМ}, ЛІ. На зважених по T₂ зображеннях бічні шлуночки не розширені, симетричні. Візуалізується невиразний гіперінтенсивний перивентрикулярний обід

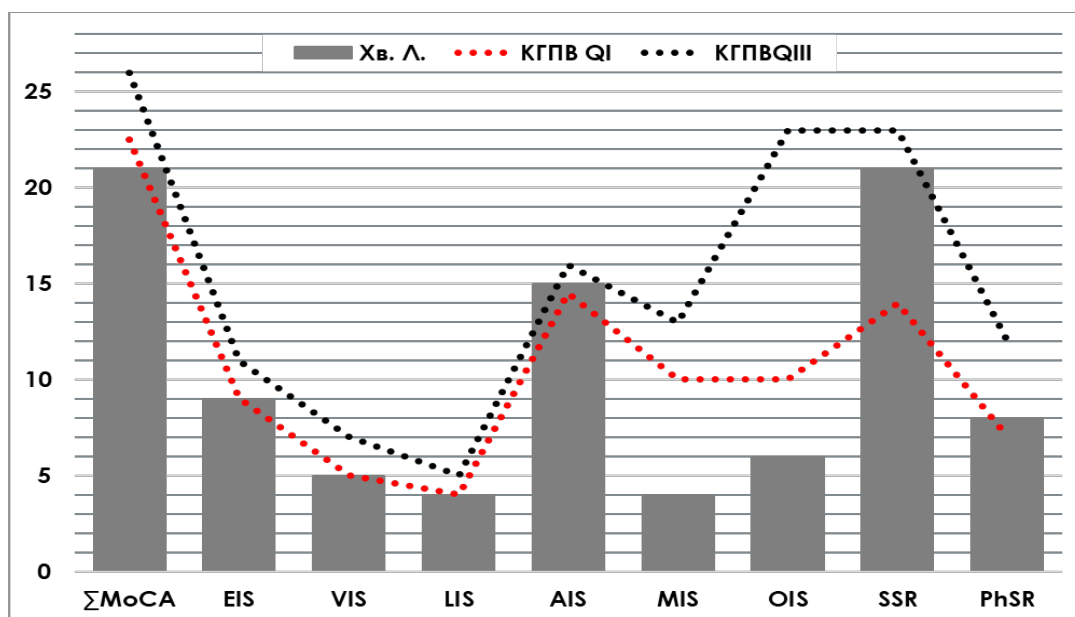


Рис. 1. Результати нейропсихологічного обстеження хворого Л., 66 р. у порівнянні з контрольними показниками QI-QIII.

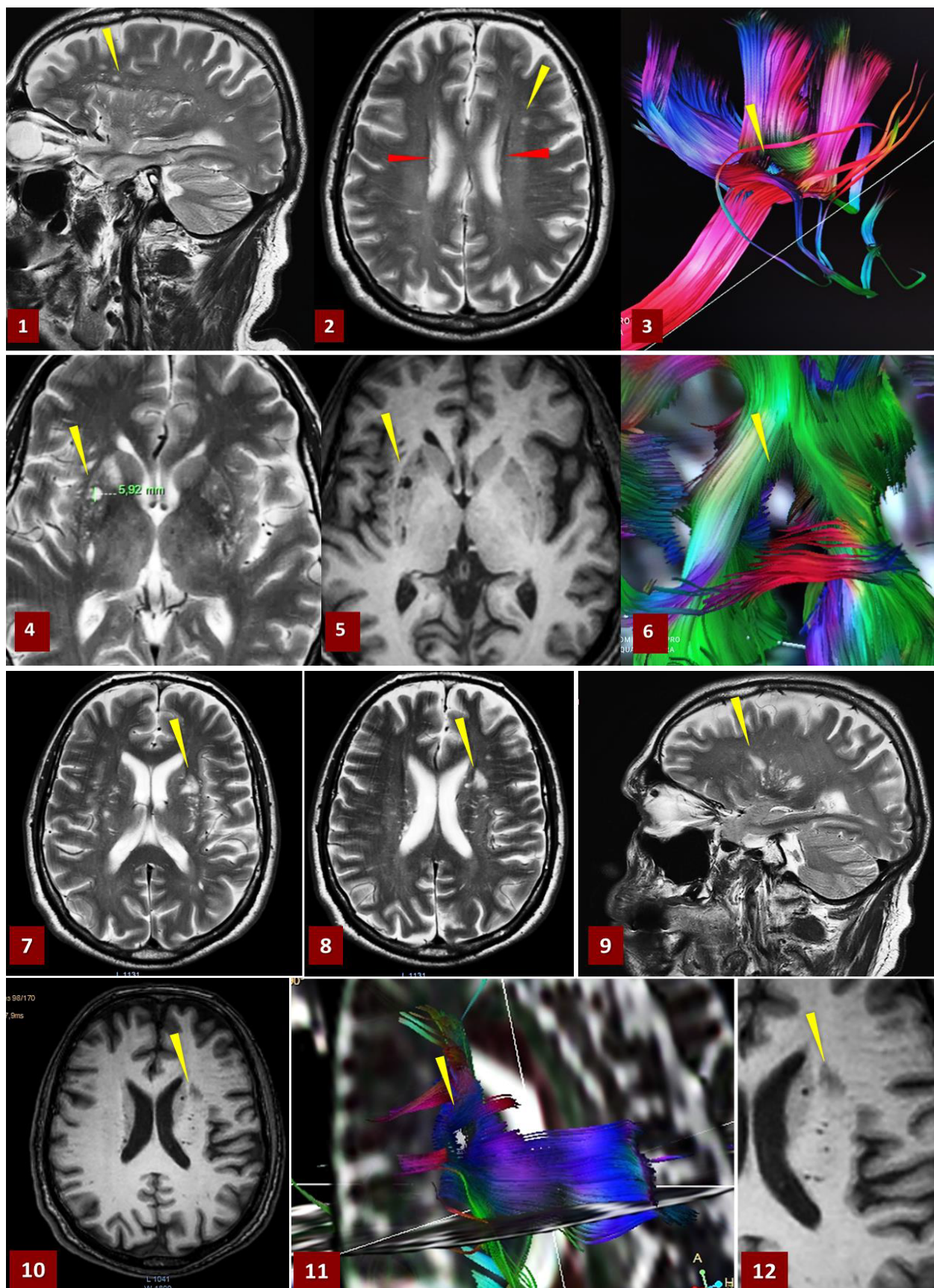


Рис. 2. МРТ ($AX T_1$, T_2 WI, DTI fiber trac) пацієнта Л. ГІГБРГМ (1,2) з частковим обривом волокон (3); розширені ПВП: криблора 5,9 мм (4,5) з девіацією волокон (6); ЛІ діаметром до 14 мм (7-11) з обривом волокон.

до 4мм у перетині (рис. 2-1; ГПВБРГМ – 1бал). ІЕ (=0,28) менший від контрольного для групи ПВ.

Субарахноїдальні простори помірно розширені.

У білій речовині півкуль мозку субкортикально та перивентрикулярно виявлено множинні округлі гіперінтенсивні перивазальні осередки астрогліозу (рис. 2-1, 2) до 6 мм в діаметрі (ГІГБРГМ – 3 бали).

У проекції лущини ліворуч визначається неправильної форми з відносно чіткими контурами ділянка підвищення МР сигналу на T₁WI умовним діаметром до 14мм (рис.2 – 7-10, 12), що обумовлена постішемичними змінами (ЛІ – 3 бали). Візуалізуються множинні гіперінтенсивні ПВП у глибокій білій речовині та базальних гангліях (рис. 2-4, 5). У проекції правого хвостатого ядра – криблюра діаметром 5,9 мм (РПВП – 3 бали). Σ ТЦХМСр = 10 балів; Fazekas scale – 2gr. Мікрокрововиливів (послідовність: VEN BOLD) не виявлено.

З метою з'ясування стану мікроструктури ГБРГМ виконали дифузійно-тензорну магнітно-резонансну томографію (DTI MPT (DWI (b 1000), DTI medium iso SENSE). Якісна візуальна оцінка трактограм дозволила виявити часткові обриви волокон на рівні гіперінтенсивних осередків ГБРГМ (рис.

2-3), і лакунарного інфаркту (рис. 2-11). Розширений ПВП в проекції правого хвостатого ядра волокна огинають (рис. 2-6), зберігаючи свою безперервність.

Результати обчислень коефіцієнта FA рис. 3) продемонстрували його помірне (до 15-17% відносно медіани (Me) контрольних величин) білатеральне, практично симетричне, зменшення в усіх асоціативних провідних трактах та ROI, за винятком передніх перивентрикулярних ділянок смугастих тіл і зорових горбів.

Зміни коефіцієнта MD представлені на рисунку 4. Привертає увагу більш виразне зростання показника в волокнах провідних шляхів (8-23% від QIII контрольної групи), ніж в білій речовині поза їх межами (2-8% від QIII контрольної групи).

У підсумку, пацієнту Л. цілком обгрунтовано можна доповнити клінічний діагноз «Артеріальна гіпертензія; 2 ст., II ст.» у такий спосіб: ЦХМС (СНАМА, лакунарний інфаркт), помірні КП (мультидоменний неамнестичний тип).

У цього хворого, окрім початкових ментальних розладів, виявлено ранні ознаки дифузного процесу перебудови ГБРГМ. Втрата регулярної структури волокон та нейропіля поза межами провідних трактів, вочевидь, відбулась

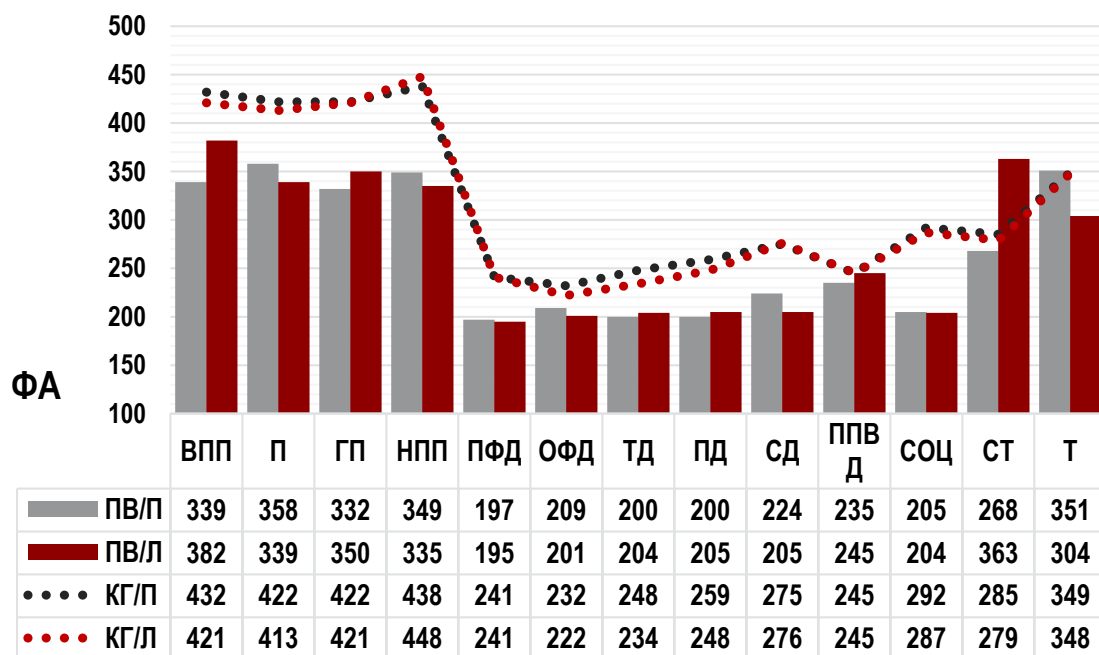


Рис. 3. DTI MPT пацієнта Л. Порівняння коефіцієнтів FA у волокнах і ROI великих півкуль головного мозку з контрольними показниками (Me).

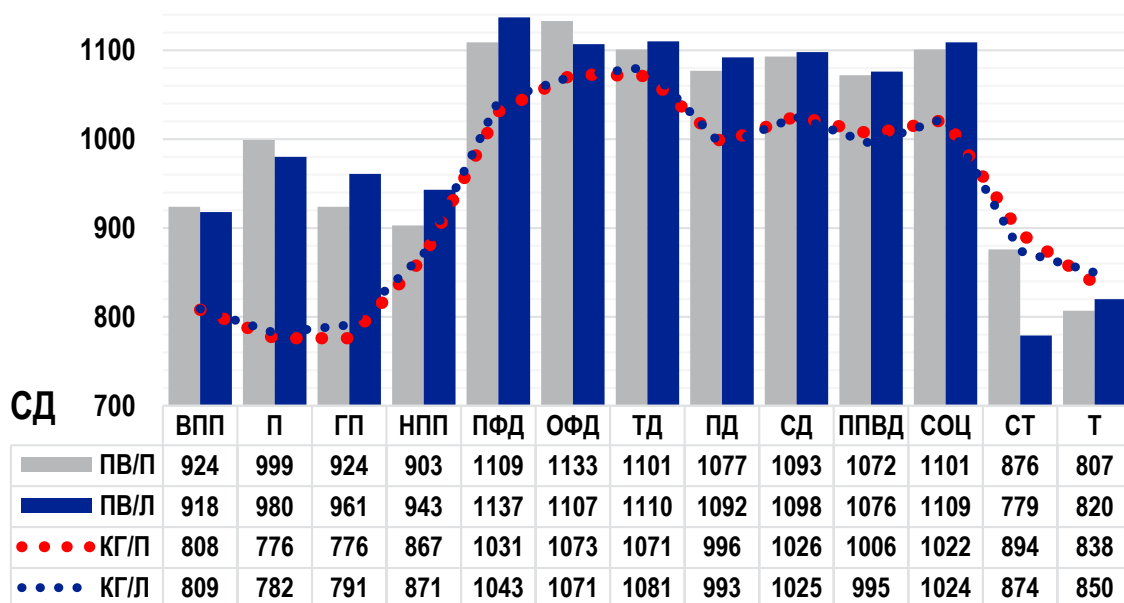


Рис. 4. DTI MPT пацієнта Л. Порівняння коефіцієнтів MD у волокнах і ROI великих півкуль головного мозку з контрольними показниками (QIII).

унаслідок одночасно триваючих вікових змін та асоційованої з АГ мікроангіопатії.

Наступне клінічне спостереження відрізняється від попереднього значно більшими КП за відсутності візуальних ознак ЦХМС.

Клінічне спостереження 2. Пацієнтка Я., 70 р., освіта вища. Клінічний діагноз: Артеріальна гіпертензія; 2 ст., II ст., контрольована. Діагноз встановлено вперше у 61 рік,

тривалість хвороби – 9 р.. Скарги на підвищену втомлюваність та погіршення пам'яті.

Результати нейропсихологічних досліджень: ознаки помірних мультидомених амнестичних КП (Σ MoCA – 20 балів; EIS – 5 балів; VIS – 4 бали; LIS – 4 бали; AIS – 13 балів; MIS – 1 бал; OIS – 6 балів). Семантична (21 бал) і фонетична (8 балів) швидкість мови збережена (рис. 5).

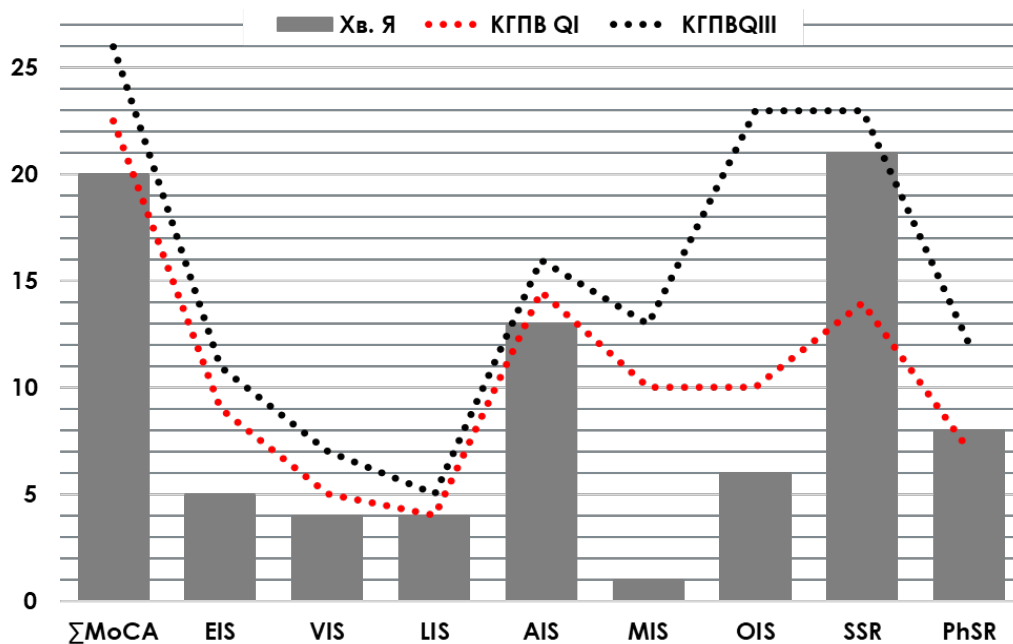


Рис. 5. Результати нейропсихологічного обстеження хворої Я., 70 р. у порівнянні з контрольними показниками QI – QIII.

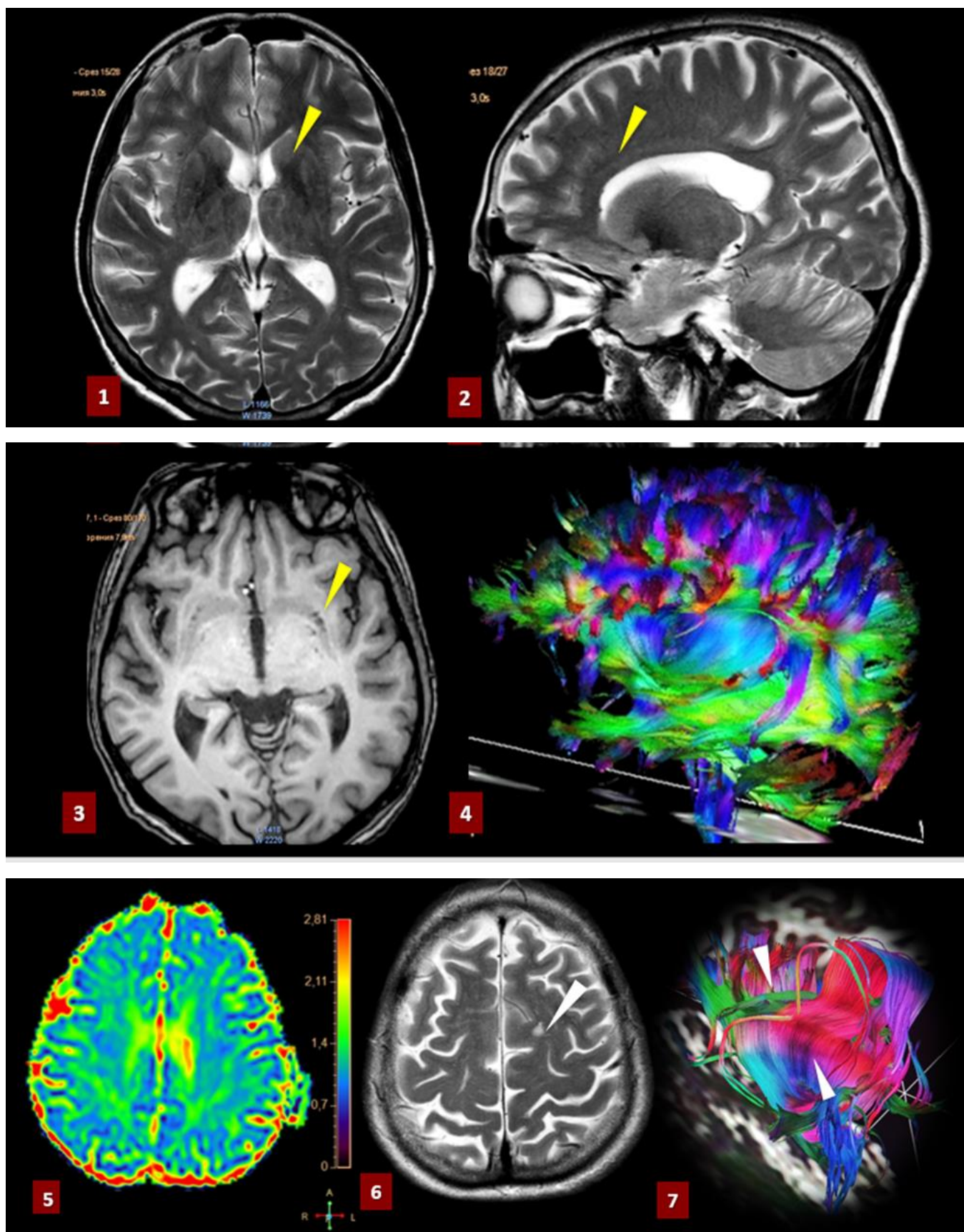


Рис. 6. МРТ (АХТ, T_2 WI, DTI fiber trac) пацієнтки Я. ГІПВГБРГМ (1,2); РПВП (3); ГІГБРГМ 5,2 мм (5,6) зі збереженими волокнами провідних трактів головного мозку (4,7). Сума балів ТХМСр дорівнює 5. Fazekas scale – 0 gr.

За даними УЗДГ брахіоцефальних судин виявлено початкові ознаки атеросклеротичного процесу у вигляді потовщення комплексу інтима – медіа загальної сонної артерії до 1,24 – 1,28 мм. Показник TcVBF (0,46 л/хв) не відрізняється від контрольного.

На МРТ зображеннях (режими: АХ T₂, АХ T₁, SG T₂, SG 3D Brain FLAIR SHC, CO_R T₂) візуалізовані маркери ЦХМС (рис. 6) – розширені ПВП, ГІ_{ПВБРГМ}, ГІ_{ГБРГМ}. На зважених по T₂ зображеннях бічні шлуночки не розширені, симетричні. Візуалізується гіперінтенсивний перивентрикулярний обід до 5 мм у перетині (рис. 6 -1, 2; ГІПВБРГМ – 1 бал.). ІЕ (= 0,29) у межах вікової норми. Субарахноїдальні простори помірно розширені. Візуалізуються поодинокі множинні гіперінтенсивні ПВП діаметром до 3 мм у глибокій білій речовині та базальних гангліях (рис.6 - 3). Ознак мікрокрововиливів (послідовність: VEN BOLD) не виявлено. Сума балів ТЦХМСр дорівнює 5. Fazekas scale – 0 gr.

З метою з'ясування стану мікроструктури ГБРГМ виконали дифузійно-тензорну магнітно-резонансну томографію (DTI МРТ (DWI (b 1000), DTI medium iso SENSE). Якісна візуальна оцінка трактограм не виявила порушень цілісності волокон, у тому числі й на рівні гіперінтенсивного осередку (рис. 6-4,7).

Результати обчислень коефіцієнта фракційної анізотропії (рис. 7) продемонстрували його значне білатеральне, практично симетричне, зменшення відносно нижніх граничних контрольних рівнів у волокнах усіх асоціативних провідних шляхів та в обраних поза їх межами ROI, за винятком смугастих тіл та зорових горбів.

Серед змін середніх коефіцієнтів дифузії (MD) привертають увагу значно вищі рівні ізотропної дифузії практично в усіх обраних для вимірювання зонах інтересу. Найбільше зростання показників (відносно максимальних у групі контролю) зафіксоване у ВПП, П, ГП, ПФД, ОФД, ТД, ПД, СД,

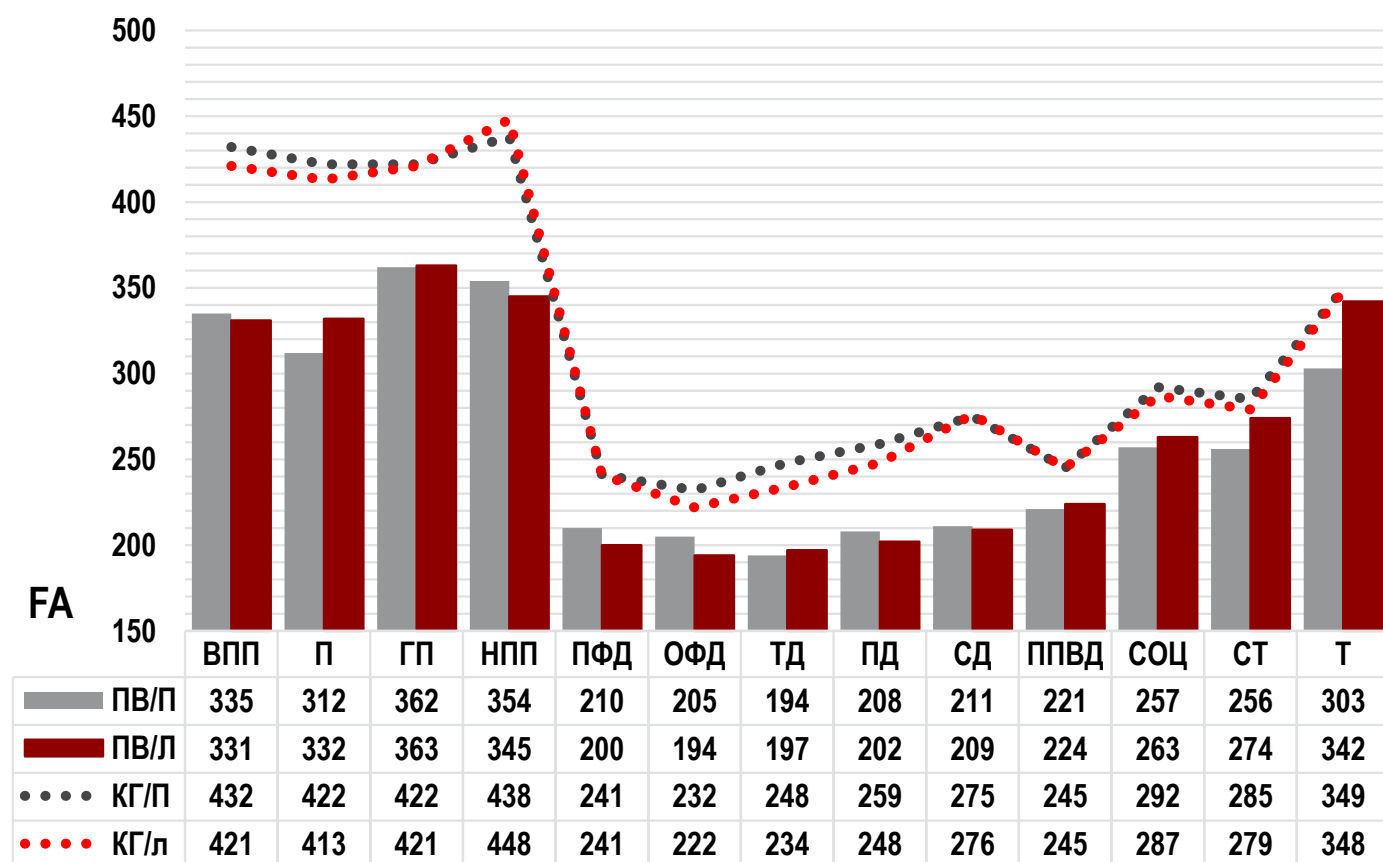


Рис. 7. DTI МРТ пацієнтки Я. Порівняння коефіцієнтів FA в асоціативних волокнах і ROI великих півкуль головного мозку з контрольними показниками (Me).

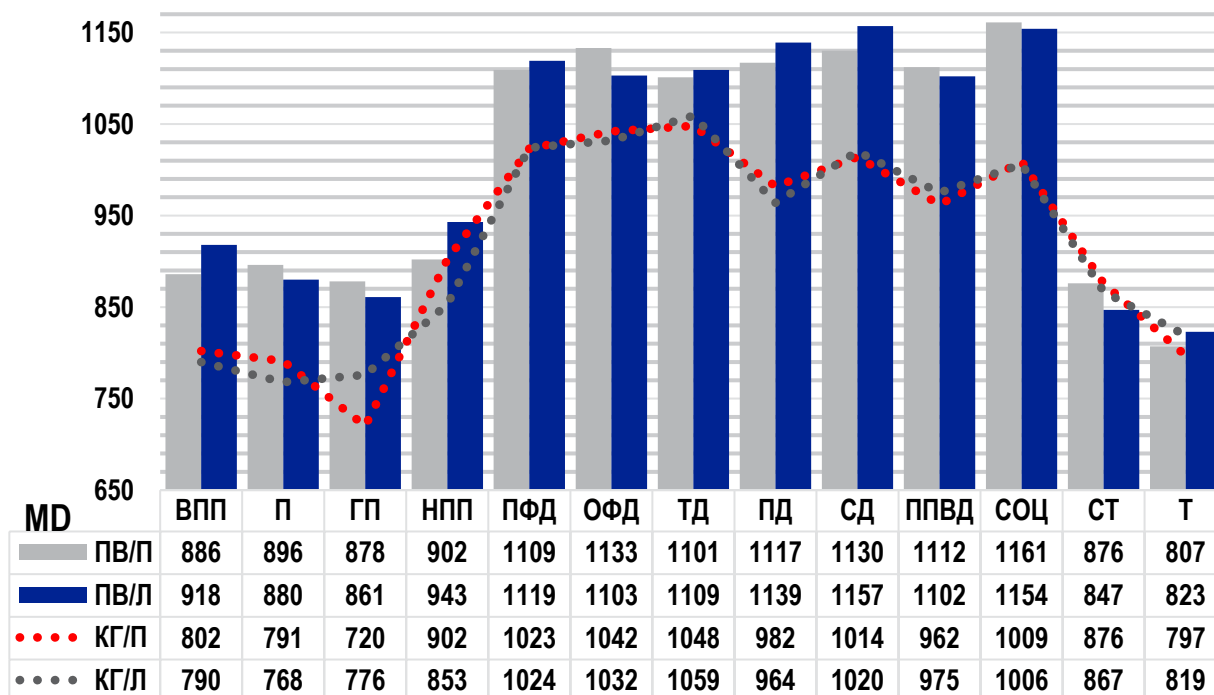


Рис. 8. DTI MPT пацієнтки Я. Порівняння коефіцієнтів FA і MD (Me) в асоціативних волокнах і ROI великих півкуль головного мозку з контрольними показниками.

ППВД і СОЦ. Відсутні зміни MD у НПП, СТ і Т (рис. 8).

У цьому клінічному спостереженні, на відміну від попереднього, в патогенезі ЦХМС домінують мікроструктурні (довізуальні) зміни ГБРГМ.

Таким чином, клінічний діагноз «Артеріальна гіпертензія; 2 ст., II ст.» пацієнтці Я. доцільно доповнити таким чином: ЦХМС (СНАМА), помірні КП (мультидоменний амнестичний тип).

Література

1. Алексанин СС, Маматова НТ, Тихомирова ОВ. Особенности функционального состояния центральной нервной системы участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007; 52(5): 5-11.

2. Бачинська НЮ, Копчак ОО. Роль чинників ризику, які модифікуються, у розвитку помірних когнітивних порушень у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом. Український неврологічний журнал. 2014; 1: 53-60.

3. Бачинская НЮ. Когнитивные нарушения и их коррекция при старении. Здоров'я України. Тематичний номер «Неврологія, Психіатрія, Психотерапія». 2016; 4(39):10 с.

4. Гайфутдинова А.В., Червяков А.В., Фокин В.Ф. Возрастные особенности энергетической активности мозга у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму и инфаркт мозга. Успехи геронтологии. 2012;25:4:675-679.

5. Грибанов АВ, Джос ЮС, Дерябина ИН, Депутат ИС, Емельянова ТВ., Старение головного мозга человека: морфофункциональные аспекты. Журнал Неврологии и Психиатрии, 2017; 1(2):3-7. <http://doi.org/10.17116/jnevro2017117123-7>.

6. Демин ВФ, Бирюков АП, Забелин МВ, Соловьев ВЮ. Проблемы установления зависимости доза-эффект для радиационного канцерогенеза. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018; 63(3):19-27. http://doi.org/10.12737/article_5b168903913783.42898182.

7. Дикан ІМ, Мазур СГ. Атеротромботичний ішемічний інсульт: вікові особливості реорганізації церебральної гемодинаміки при прогнозі щодо відновлення мозкового

кровообігу. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*, 2018; (3), 6-21.

8. Дикан ІМ, Головченко ЮІ, Логановський КМ, Семьонова ОВ. Дифузійно-тензорна МРТ у ранній діагностиці структурних змін білої речовини головного мозку при асоційованій з артеріальною гіпертензією та іонізуючим випромінюванням хворобі малих судин. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2020;25:558-568. <http://doi.org/10.33145/2304-8336-2020-25-558-568>.

9. Дикан ІМ, Головченко ЮІ, Семьонова ОВ. Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. *Проблеми ендокринної патології*. 2020;4:39-47. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.05>.

10. Добрынина Л.А. Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12 (Специальный выпуск): 87–94. <http://doi.org/10.25692/ACEN.2018.5.11>.

11. Доценко НЯ, Боев СС, Шехунова ІА, Герасименко ЛВ. Нарушение когнитивной функции у больных с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска, подходы и их коррекции. *Therapia*. 2016;10(113):11-5.

12. Захаров ВВ. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;1: 22-30.

13. Захарова НЕ, Потапов АА. Оценка состояния проводящих путей головного мозга при диффузных аксональных повреждениях с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. *Вопросы нейрохирургии*. 2010; 2: 3-9.

14. Зозуля ЮП, Міщенко ТС. Проблеми судинно-церебральної патології та шляхи їх вирішення. *Журн. НАМН України*. 2011;1:19-25.

15. Идрисов КА, Краснов ВН. Клинико-динамические и эпидемио-логические аспекты депрессивных расстройств в условиях длительной чрезвычайной ситуации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 4: 65-69.

16. Илюхина В.А. Психофизиология функциональных состояний и познавательной деятельности здорового и больного человека. СПб.: Н-Л; 2010.

17. Кайлева НА, Кулеш АА, Горст НХ и др. Характеристика и клиническая значимость магнитно-резонансных проявлений церебральной болезни мелких сосудов в остром периоде ишемического инсульта. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (4): 562–568. <http://doi.org/10.17816/KMJ2018-562>.

18. Китаев С.В., Попова Т.А. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 6(1): 48–53.

19. Коберская НН, Табеева ГР. Современная концепция когнитивного резерва. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):96-102.

20. Козаренко ТМ, Журавлева ЮБ. Особенности гемодинамики и атеросклеротического поражения экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий в зависимости от возраста и типа нарушения углеводного обмена по результатам ультразвукового дуплексного исследования. *Лучевая диагностика. Лучевая терапия*. 2017; 1:16-25.

21. Кондор ЮЮ, Тихолаз ВО, Гумінський ВЙ. Морфологія шляхів циркуляції міжклітинної рідини головного мозку. *Медицина болю*. 2019; 4(4): 61-70. <http://doi.org/10.31636/pmju.v4i4.4>.

22. Копчак ОО, Бачинська НЮ. Характеристики когнітивних функцій у пацієнтів різного віку з дисциркуляторною енцефалопатією за наявності метаболічного синдрому. *Український неврологічний журнал*. 2018; 2. <https://doi.org/10.30978/UNZ2018251>.

23. Кротенкова МВ, Кремнева ЕИ, Ахметзянов БМ, Добрынина ЛА. Изменение венозного кровотока при возраст-зависимой церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии. *REJR*. 2020; 10(2):61-70. <http://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-2-61-70>.

24. Кузнецова СМ, Бачинская НЮ, Копчак ОО, Ена ЛМ, Щербаков АИ. Взаимосвязь между когнитивными и гемодинамическими показателями у пациентов с умеренной дисциркуляторной энцефалопатией и метаболи-

ческим синдромом среднего и пожилого возраста. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2015; 4 (28): 24-38.

25. Курбанова ММ, Галаева АА, Стефановская ЕВ, Суворкина АА, Алиханов НМ. Современные методы диагностики когнитивных нарушений. Российский семейный врач. 2020; 24(1): 35-44. <https://doi.org/10.17816/RFD18986>.

26. Левашкина ИМ, Серебрякова СВ, Тихомирова ОВ, Китайгородская ЕВ. Диагностические критерии пороговых значений фракционной анизотропии в оценке риска когнитивных нарушений у пациентов с дисциркуляторной патологией головного мозга. Лучевая диагностика и терапия. 2019; 2: 59-65. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-2-59-65>.

27. Левашкина ИМ, Алексанин СС, Серебрякова СВ, Грибанова ТГ. О влиянии малых и средних доз радиации на структуру проводящих путей головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде (по данным высокопольной рутинной и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии). Радиационная гигиена. 2017;10(4):23-30. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2017-10-4-34-37>.

28. Левашкина ИМ, Серебрякова СВ, Ефимцев АЮ. Диффузионно-тензорная МРТ — современный метод оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга (обзор литературы). Вестник СПб университета. 2016; 11(4): 39-54. <http://doi.org/10.21638/11701/spbul1.2016.404>.

29. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы. Consilium Medicum. 2009; 11(2): 55-61.

30. Левин ОС. Патология белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии: диагностические и терапевтические аспекты. Трудный пациент. 2011; 9(12): 16-23.

31. Лелюк СЭ, Лелюк ВГ. Ультразвуковая ангиология. Москва: Реальное время; 2009. 324 с.

32. Мазуренко ЕВ, Пономарев ВВ, Сакович РА. Диффузионно-тензорная МРТ в диагностике когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. Медицинские новости. 2014;10: 69-75.

33. Михайличенко ТЕ. Морфологические изменения головного мозга при диабетической энцефалопатии. Международный эндокрин. журнал. 2017; 13(7): 506-514. <http://doi.org/10.22141/2224-721.13.7.2017.115750>.

34. Міщенко ТС., Дмитрієва ОВ., Здесенко ІВ., Міщенко ВМ., Лапшина ІО., Харіна КВ. Асимптомні інфаркти головного мозку у хворих з артеріальною гіпертензією (клініко-патогенетичні особливості формування, фактори ризику, профілактика). Артеріальна гіпертензія. 2010; 6(14).

35. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Перепелова ЕМ, Перепелов ВА, Кочетков АИ, Остроумова ОД. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. Кардиология. 2018; 58(5): 23-31. <http://doi.org/10.18087/cardio.2018.5.10117>.

36. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10(2): 20-26.

37. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. 128 с.

38. Парфенов ВА. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина. Неврология, нейро-психиатрия, психосоматика. 2016; 8(3): 4-9. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-4-9>.

39. Путилина М.В. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(11): 65-73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.

40. Саруханов ТМ, Гайкова ОН. Особенности макро и микроангиопатии сосудов головного мозга при сахарном диабете 2 типа. Рос. нейрохирург. журн. 2014; 6:121-122.

41. Селезнева СВ. Церебральные васкулопатии (васкулиты): особенности клиники, диагностика, принципы лечения. Неврология, Психиатрия, Психотерапия. 2017; 3 (42): 42-43.

42. Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Глазовська П, Іванова МФ, Красюк ОА. Візуальні та довізуальні МРТ- критерії ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у пацієнтів середнього віку: клініко-нейровізуалізаційні кореляції. Укр. радіол. та онколог. журнал. 2021; 29(3): 89-100.
43. Слободин ТН, Горева АВ. Когнитивний резерв: причини зниження и защитные механизмы. Международный неврологический журнал. 2012; 3(49): 161-5.
44. Стаднік СМ. Клінічна характеристика когнітивних розладів у пацієнтів із фібриляцією передсердь. Міжнародний невролог. журнал. 2013; 8(62): 69-74.
45. Ушаков ИБ, Федоров ВП. Воздействие факторов Чернобыльской аварии на психоневрологический статус ликвидаторов-вертолетчиков. Мед. радиология и радиационная безопасность. 2018; 63(4): 22-32. http://doi.org/10.12737/article_5b83b2c325ab83.22603621.
46. Ушакова ІМ. Вікова психологія. Курс лекцій. Харків: НУЦЗУ, 2016. 123 с.
47. Фролькис ВВ. Старение мозга. Л.: Наука; 1991.
48. Яворський ВВ. Визначення церебрального кровотоку методом транскраніальної доплерографії у хворих похилого віку з асимптомним ураженням сонних артерій при розвитку гіпертензивної енцефалопатії. Ліки України. 2015; 1: 69-70.
49. Abner EL, Dennis BC, Mathews MJ. Practice effects in a longitudinal, multi-center Alzheimer's disease prevention clinical trial. *Trials*. 2012; 13: 217.
50. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA Neurol*. 2016; 73: 934–943. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1017>.
51. Albera J, Alladib S, Baec H-J, Bartond DA. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2019; 5: 107-117. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.02.001>.
52. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013; 87: 122. 992 p.
53. American Diabetes Association (2018) Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl. 1): S86-S104. <http://doi.org/10.2337/dc18-S009>.
54. Arba F, Leigh R, Inzitari D, Warach S, Luby M, Lees KR. Blood brain barrier leakage increases with small vessel disease in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2017; 89, 2143-2150. <http://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004677>.
55. Arvanitakis Z, Fleischman DA, Arfanakis K, Leurgans SE, Barnes LL, Bennett DA. Association of white matter hyperintensities and gray matter volume with cognition in older individuals without cognitive impairment. *Brain Struct. Funct*. 2016; 221, 2135-2146. <http://doi.org/10.1007/s00429-015-1034-7>.
56. Attems J, Jellinger K, Thal DR, van Nostrand W. Review: Sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011; 37: 75-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01137.x
57. Au R, Massaro JM, Wolf PA, Young ME, Beiser A, Seshadri S. Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: the Framingham Heart Study. *Arch. Neurol*. 2006; 63, 246-250. <http://doi.org/10.1001/archneur.63.2.246>.
58. Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrinol Metab*. 2017; 102: 4343–4410. <http://doi.org/10.1210/jc.2017-01922>.
59. Behrman S, Valkanova V, Allan CL. Diagnosing and managing mild cognitive impairment. *Practitioner*. 2017; 261(1804): 17-20.
60. Benjamin P, Trippier S, Lawrence AJ, Lambert C, Zeestraten E, Williams OA. Lacunar Infarcts, but not perivascular spaces, are predictors of cognitive decline in cerebral small-vessel disease. *Stroke*. 2018; 49: 586–593. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017526>.
61. Biesbroek JM, Leemans A, Den Bakker H. Microstructure of strategic white matter tracts and cognition in memory clinic patients with vascular brain injury. *Demential Geriatric Cognitive Disorders*. 2017; 44: 268-282. <http://doi.org/10.1159/000485376>.

62. Birdsill AC, Carlsson CM, Willette AA, Okonkwo OC. Low cerebral blood flow is associated with lower memory function in metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21: 1313–1320. <http://doi.org/10.1002/oby20170>.
63. Blatter DD, Bigler ED, Gale SD. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *Am J Neuroradiol*. 1995; 16(2): 241-251.
64. Boyle PA, Yu L, Fleischman DA, Leurigans S, Yang J, Wilson RS. White matter hyperintensities, incident mild cognitive impairment and cognitive decline in old age. *Ann. Clin. Transl. Neurol*. 2016; 3: 791–800. <http://doi.org/10.1002/acn3.343>.
65. Burke SN. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neur*. 2006;7:30-40.
66. Cabeza R. Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults: The HAR- OLD Model. *Psychology and Aging*. 2002; 17: 85-100.
67. Camarda C, Torelli P, Pipia C, Battaglini I, Azzarello D, Rosano R. Association between atrophy of the caudate nuclei, global brain atrophy, cerebral small vessel disease and mild parkinsonian signs in neurologically and cognitively healthy subjects aged 45–84 years: A crosssectional study. *Curr. Alzheimer Res*. 2018; 15: 1013-1026. <http://doi.org/10.2174/1567205015666180702111110>.
68. Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Geriatr. Psych*. 2018; 33(2): 379-388 <https://doi.org/10.1002/gps.4756>.
69. Caunca MR, De Leon-Benedetti A, Latour L, Leigh R, Wright CB. Neuroimaging of Cerebral Small Vessel Disease and Age-Related Cognitive Changes. *Front. Aging Neurosci*. 2019; 27(11). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00145>.
70. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016;11(1):6-18. <http://doi.org/10.1177/1747493015607485>.
71. Cremers LG, de Groot M, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, Niessen WJ. Altered tract-specific white matter microstructure is related to poorer cognitive performance: the Rotterdam Study. *Neurobiol. Aging*. 2016; 39, 108–117. <http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.021>.
72. Croall ID, Lohner V, Moynihan B. Using DTI to assess white matter microstructure in cerebral small vessel disease (SVD) in multicenter studies. *Clinical Sciences*. 2017; 131(12):1361-1373. <http://doi.org/10.1042/CS20170146>.
73. Debette S, Schilling S, Duperron MG, Larsson SC, Markus HS. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019; 76, 81-94. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3122>.
74. Deutsch G, Halsey JH, Harrell LE. Exaggerated cortical blood flow reactivity in early Alzheimer's disease during successful task performance. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993 Jan;15(1):71.
75. Diary IJ, Corley J., Gow AJ. Age-associated cognitive decline. *British Medical Bulletin*. 2009. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldp033>.
76. Ding J, Sigurethsson S, Jonsson PV, Eiriksdottir G. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia: the age, gene/environment susceptibility-reykjavik study. *JAMA Neurol*. 2017; 74, 1105-1112. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1397>.
77. Ding J, Sigurethsson S, Jonsson PV, Eiriksdotti G, Meirelles O, Kjartansson O. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. *Neurology* 2017; 88: 2089-2097. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003983>.
78. Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Med*. 2017;15(1):41. <http://doi.org/10.1186/s12916-017-0778-8>.
79. Dhamoon MS, Cheung YK, Bagci A, Alperin N, Sacco RL, Elkind MSV. Periventricular white matter hyperintensities and functional decline. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2018; 66, 113–119. <http://doi.org/10.1111/jgs.15149>.
80. Dong Y, Hassan A, Zhang Z. Yield of screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoaraiosis. *Stroke*.

- 2003;34:203-5. <http://doi.org/10.1161/01.STR.0000048162.16852.88>.
81. Doubal FN, MacLulich AM, KJ Ferguson KJ. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2010; 41:450-454.
82. D'Souza MM, Gorthi SP, Vadwala K. Diffusion tensor tractography in cerebral small vessel disease: correlation with cognitive function. *Neuroradiologic Journal*. 2018; 31(1). <http://doi.org/10.1177/1971400916682753>.
83. Fan Y, Xu Y, Shen M, Guo H and Zhang Z. Total Cerebral Small Vessel Disease Burden on MRI Correlates With Cognitive Impairment in Outpatients With Amnesic Disorders. *Front. Neurol*. 12:747115. <http://doi.org/10.3389/fneur.2021.747115>.
84. Fazekas F, Barkhof F, Wahlund L. CT and MRI rating of white-matter lesions. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 13(2): 31-6.
85. Frolkis, VV. Aging and age-related pathology. *Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 1995, 1, 15-25.
86. Gavrilova EA, Ott VA, Yakovlev AA, Yakovlev SA, Smochilin AG. Giant expanded perivascular spaces: literature review and description of a clinical case. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(2):45-51. <http://doi.org/10.24884/1607-4181-2021-28-2-45-51>.
87. Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation*. 2011;123, 266-273. <http://doi.org/10.1161/circulationaha.110.961052>.
88. Graff-Radford J, Simino J, Kantarci K, Mosley TH Jr, Griswold ME, Windham BG. Neuroimaging correlates of cerebral microbleeds: the ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). 2017; *Stroke* 48: 2964-2972. <http://doi.org/10.1161/strokeaha.117.018336>.
89. Grajauskas L, Guo H, D'Arcy RCN, Song X. Toward MRI-based whole-health assessment; The brain atrophy and lesion index (BALI). *Aging Medicine*. 2018; 1;55-63. <http://doi.org/10.1002/agm2.12014>.
90. Greenberg SM, Salman RA, Biessels GJ. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol*. 2014;13:419-28. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70003-1](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70003-1).
91. Guo H, Song X, Shmidt MN. Evaluation of whole brain health in aging an Alzheimer's disease: a standart procedure for scoring an MRI-bazed brain atrophy and lesion index. *J Alzheimer's Dis*. 2014; 42: 691-703. <http://doi.org/10.3233/JAD-140333>.
92. Gupta N, Simpkins AN, Hitomi E, Dias C, Leigh R. White matter hyperintensity-associated blood-brain barrier disruption and vascular risk factors. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2018; 27, 466-471. <http://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.026>.
93. Hamilton OKL, Backhouse EV, Jansen E. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2021; 17(4):665-685. <http://doi.org/10.1002/alz.12221>.
94. Harada CN, Natelson Love MC., Triebeld K. Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med*. 2013; 29(4): 737-752. <http://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>.
95. Helenius J, Soinne L, Perkiö J, et al. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23(2): 194-9.
96. Health effects of the Chernobyl accident – thirty years aftermath /ed. by D. Bazyka, V. Sushko, A. Chumak, V. Chumak, L. Yanovych .Kyiv : DIA, 2016. 524 p.
97. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013; 80: 844-66. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>.
98. Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2016; 47(2): 554-60. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009627>.
99. Jarrett CL, Shields KL, Broxterman RM, Hyden LR. Imaging transcranial Doppler ultrasound to measure middle cerebral artery blood flow: the importance of measuring vessel diameter. *AJP-Regul Integr Comp Physiol*. 2020; 319: R33-R42. <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00025.2020>.
100. Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014; 10: 844-852.

101. Jiang Y, Wang Y, Yuan Z, Xu K. Total Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Related to Worse Performance on the Mini-Mental State Examination and Incident Dementia: A Prospective 5-Year Follow-Up. *J Alzheimers Dis.* 2019; 69(1): 253-262. <http://doi.org/10.3233/JAD-181135>.
102. Jorgensen DR, Shaaban CE, Wiley CA, Gianaros PJ, Mettenburg J, Rosano C. A population neuroscience approach to the study of cerebral small vessel disease in midlife and late life: an invited review. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol.* 2018; 314: H1117–36
103. Julayanont P, Brousseau M, Chertkow H, Phillips N, ZS Nasreddine ZS. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Apr; 62(4): 679-84. <http://doi.org/10.1111/jgs.12742>.
104. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and dementia - a comprehensive review. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2009; 2, 241-260.
105. Kivipelto, M. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* . 2001; 322: 1447-1451.
106. Knopman DS, Griswold ME, Lirette ST, Gottesman RF, Kantarci K, Sharrett AR. Vascular imaging abnormalities and cognition: mediation by cortical volume in nondemented individuals: atherosclerosis risk in communities-neurocognitive study. *Stroke.* 2015; 46: 433-440. <http://doi.org/10.1161/strokeaha.114.007847>.
107. Koga H, Takashima Y, Murakawa R, Uchino A, Yuzuriha T, Yao H. Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoaraiosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2009; 18: 32-37. <http://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.07.010>.
108. de Laat KF, van Norden AG, van Oudheusden LJ, van Uden IW, Norris DG, Zwiers MP. Diffusion tensor imaging and mild parkinsonian signs in cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging.* 2012; 33: 2106–2112. <http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.001>.
109. Lampe L, Kharabian-Masouleh S, Kynast J, Arelin K, Steele CJ, Loffler M. Lesion location matters: the relationships between white matter hyperintensities on cognition in the healthy elderly. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2019; 39: 36-43. <http://doi.org/10.1177/0271678X17740501>.
110. Lawrence AJ, Chung AW, Morris RG. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology.* 2014; 83:3 04-11. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000612>.
111. Lezak M, Howieson D, Bigler E, Tranel D. *Neuropsychological Assessment.* 5. New York: Oxford University Press; 2012.
112. Liang Y, Zhang H, Tan X, Liu J. Local Diffusion Homogeneity Provides Supplementary Information in T2DM-Related WM Microstructural Abnormality Detection. *Front. Neurosci.* 13:63. <http://doi.org/10.3389/fnins.2019.00063>.
113. MacDonald ME, Pike GB. MRI of healthy brain aging: A review. *NMR in Biomedicine.* 2021; e4564. <https://doi.org/10.1002/nbm.4564>.
114. Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Whitmer RA. Inequalities in dementia incidence between six racial and ethnic groups over 14 years. *Alzheimers Dement.* 2016; 12: 216-224. <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.12.007>.
115. Meier IB, Gu Y, Guzman VA, Wiegman AF, Schupf N, Manly JJ. Lobar microbleeds are associated with a decline in executive functioning in older adults. *Cerebrovasc. Dis.* 2014; 38, 377-383. <http://doi.org/10.1159/000368998>.
116. Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke.* 2012; 7: 36-46. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00725.x>.
117. Mori S, Wakana S, Nagae-Poetscher LM, Van Zijl PC. *MRI Atlas of Human White Matter.* Amsterdam: ELSEVIER Inc.; 2005. 241 p.
118. Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging brain. *Science.* 1997; 278:412-419.
119. Neugnot-Cerlioli M, Gagner C, Beauchamp MH. Training of fluid and crystallized intelligence: A game-based approach in adolescents presenting with below average IQ. *Cogent Psychology.* 2017; 4(1) <https://doi.org/10.1080/23311908.2017.1284360>.
120. Ostroumova OD, Starodubova AV, Ostroumova TM, Chernyaeva MS. Cognitive Disorders and Dementia in Old Patients With

Arterial Hypertension. *Kardiologiia*. 2018; 58(10): 71-79.

121. Ostroumova OL, Surkova EV, Chikh EV. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: Prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Diabetes Mellitus*. 2018; 21(4): 307-318. <http://doi.org/10.14341/DM9660>.

122. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010; 9(7):689-701. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6).

123. Paradise M, Seruga A, Crawford JD, Chaganti J, Thalamuthu A, Kochan NA. The relationship of cerebral microbleeds to cognition and incident dementia in non-demented older individuals. *Brain Imaging Behav*. 2019; 13, 750-761. <http://doi.org/10.1007/s11682-018-9883-3>.

124. Pasi M, van Uden IWM, Tuladhar AM. White Matter Microstructural Damage on Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Small Vessel Disease Clinical Consequences. *Stroke*. 2016; 47: 1679-1684. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012065>.

125. Petersen R. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016; 22(2), Dementia): 404-418. <http://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>.

126. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2012; 78: 326-333. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182452928>.

127. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol* 2015; 11:157-65.

128. Raji CA, Lopez OL, Kuller LH, Carmichael OT, Longstreth WTJ, Gach HM. White matter lesions and brain gray matter volume in cognitively normal elders. *Neurobiol. Aging*. 2012; 33: 834.e7-834.e16. <http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.08.010>.

129. Rathee R, Rallabandi SVP, Roy PK. Age-related Differences in White Matter Integrity in Healthy Human Brain: Evidence from Structural MRI and Diffusion Tensor Imaging. *Magnetic Resonance Insights*, 2016; 9, <https://doi.org/10.4137/MRI.S39666>.

130. Röhr S, Pabst A, Riedel-Heller SG. Estimating prevalence of subjective cognitive decline in and across international cohort studies of aging: a COSMIC study. *Alz Res Ther*. 2020; 12: 167. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00734-y>.

131. Romero JR, Preis SR, Beiser A, DeCarli C, Viswanathan A, Martinez-Ramirez S. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2013; 45, 1492-1494. <http://doi.org/10.1161/strokeaha.114.004130>.

132. Ronnlund M, Nyberg L, Backman L, Nilsson LG. Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and aging*. 2005; 20:3-18.

133. Salthouse TA. Influence of age on practice effects in longitudinal neurocognitive change. *Neuropsychology*. 2010; 24: 563-72.

134. Schwartz RS, Halliday GM, Soh D. Impact of small vessel disease on severity of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2018; 58: 70-74.

135. Sierra C. Hypertension and the Risk of Dementia. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7(5):1-7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00005>.

136. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2012; 344: d7622.

137. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke and Vascular Neurology*. 2016; 1: e000035. <http://doi.org/10.1136/svn-2016-000035>.

138. Skoog I. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996; 347: 1141-1145.

139. Sondergaard CB, Nielsen JE, Hansen CK, Christensen H. Hereditary cerebral small vessel disease and stroke. Review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017; 155: 45-57. <http://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.02.015>.

140. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov; 11(11): 1006-12. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6).

141. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging in normal aging and neu-

- ropsychiatric disorders. *Eur J Radiol.* 2003; 45(3): 244-55. [http://doi.org/10.1016/s0720-048x\(02\)00313-3](http://doi.org/10.1016/s0720-048x(02)00313-3).
142. Szcześniak D, Rymaszewska J, Zimny A. Cerebral small vessel disease and other influential factors of cognitive impairment in the middle-aged: a long-term observational cohort PURE-MIND study in Poland. *GeroScience.* 2021; 43: 279-295. <http://doi.org/10.1007/s11357-020-00271-4>.
143. Taheri S, Gasparovic C, Shah NJ, Rosenberg GA. Quantitative measurement of blood-brain barrier permeability in human using dynamic contrast-enhanced MRI with fast T1 mapping. *Magn. Reson. Med.* 2011; 65: 1036-1042. <http://doi.org/10.1002/mrm.22686>.
144. Tikka S, Baumann M, Siitonen M. CADASIL and CARASIL. *Brain Pathol.* 2014; 24(5): 525-44. <http://doi.org/10.1111/bpa.12181>.
145. Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review. *Neurology.* 2013 Jul 16; 81(3): 264-72. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829b9bfde3>. PMID: 23858408; PMCID: PMC3770160.
146. Tuladhar AM, van Norden AG, de Laat KF, Zwiers MP, van Dijk EJ, Norris DG. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition. *Neuroimage Clin.* 2015; 7: 518-524. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.003>.
147. Ungari Z, Toth P, Tarantini S. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nature reviews. Nephrol.* 2021; 17(10): 639-654. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>.
148. Van Beijsterveldt CE, van Boxtel MP, Bosma H, Houx PJ, Buntinx F, Jolles J. Predictors of attrition in a longitudinal cognitive aging study: the Maastricht Aging Study (MAAS). *Journal of clinical epidemiology.* 2002; 55: 216-23.
149. van den Heuvel DM, ten Dam VH, de Craen AJ. Measuring longitudinal white matter changes: comparison of a visual rating scale with a volumetric measurement. *Am. J. Neuro-radiol.* 2006; 27: 875-878.
150. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke.* 2008; 39: 2712-2719. <http://doi.org/10.1161/strokeaha.107.513176>.
151. Volkow ND, Gur RC, Wang G, Fowler JS, Moberg PJ, Ding YS, Hitze-mann R, Smith G, Logan J. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am J Psychiatry.* 1998; 155: 344-349.
152. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Preboske GM, Kantarci K. Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain.* 2015; 138: 761-771. <http://doi.org/10.1093/brain/awu393>.
153. Vermeer SE, Longstreth WTJ, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 611-619. [http://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70170-9](http://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70170-9).
154. Wakefield DB, Moscufo N, Guttmann CR, Kuchel GA, Kaplan RF, Pearlson G. White matter hyperintensities predict functional decline in voiding, mobility and cognition in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010; 58: 275-281. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02699.x>.
155. Wallin A, Ohrfelt A, Bjerke M. Characteristic clinical presentation and CSF biomarker pattern in cerebral small vessel disease. *J Neurol Sci* 2012; 322: 192-6. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.068>.
156. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, Bandeen-Roche K, Coresh J, Gross AL, Windham BG, Knopman DS, Power MC, Rawlings AM, Mosley TH, Gottesman RF. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA.* 2019 Aug 13; 322(6): 535-545. <http://doi.org/10.1001/jama.2019.10575>. PMID: 31408138; PMCID: PMC6692677.
157. Wang R, Fratiglioni L, Laukka EJ, Lövdén M, Kalpouzos G, Keller L. Effects of vascular risk factors and APOE ϵ 4 on white matter integrity and cognitive decline. *Neurology.* 2015; 84: 1128-1135. <http://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001379>.
158. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12:

822-838. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8).

159. Wardlaw JM, Makin SJ, Hernandez MCV, Armitage PA, Heye AK, Chappell FM. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study. *Alzheimers Dement*. 2017;13: 634-643. <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.006>.

160. Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud PO. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009; 1788: 842-857. <http://doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.10.022>.

161. Willey JZ, Moon YP, Dhamoon MS, Kulick ER, Bagci A, Alperin N. Regional subclinical cerebrovascular disease is associated with balance in an elderly multi-ethnic population. *Neuroepidemiology*. 2018; 51: 57-63. <http://doi.org/10.1159/000490351>.

162. Zhou G, Ren S, Chen N, Duan L, Fang S. Cerebral white matter lesions and cognitive function in a non-demented Chinese veteran cohort. *J. Int. Med. Res*. 2008; 36: 115-122. <http://doi.org/10.1177/147323000803600115>.

ЦЕРЕБРАЛЬНА ХВОРОБА МАЛИХ СУДИН: МОРФОЛОГІЧНІ, НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ТА НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ЗІСТАВЛЕННЯ

О. В. Семьонова

Термін «церебральна хвороба малих судин» (ЦХМС) об'єднує нейропатологічні, клінічні та нейровізуалізаційні прояви ураження дрібних перфорантних артерій, артеріол, капілярів, венул й дрібних вен.

ЦХМС, згідно патогенетичній класифікації L. Pantoni, поділяється на 6 типів: спорадична неамілоїдна мікроангіопатія (СНАМА); спорадична і спадкова церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА); спадкова ЦХМС (CADASIL, CARASIL, MELAS, хвороба Фабрі, ЦХМС при мутації гена COL4A1 та інші); ЦХМС, опосередкована запаленням та імунними процесами; венозний колагеноз; інші варіанти.

У 4 розділах огляду розглянуто: морфологічні та нейровізуалізаційні характеристи-

ки ЦХМС; когнітивні порушення та ЦХМС: морфологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні зіставлення; природне старіння головного мозку: морфологічні, нейровізуалізаційні та нейропсихологічні зіставлення; вплив факторів ризику, що модифікуються (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, радіаційне опромінення), на перебіг ЦХМС. Висновки. Незважаючи на загрозливий наслідки ЦХМС, її рання клініко-інструментальна діагностика не привернула належної уваги дослідників. Предметом переважної більшості досліджень були: ЦХМС середнього й тяжкого ступеня, постінсультні стани; нейровізуалізаційні критерії прогнозу гострого порушення мозкового кровообігу, хвороби Альцгеймера та деменції в осіб похилого і старечого віку; вікові відмінності ЦХМС і когнітивних порушень (КП) з точки зору загальної тривалості хвороби, а не в аспекті особливостей її маніфестації в середньому або похилому віці. Існують об'єктивні передумови для створення методологічних засад ранньої діагностики ЦХМС, що враховують вік пацієнтів та наявність факторів ризику, що модифікуються. До таких належать: існування консенсусу стосовно визначення, класифікації та нейровізуалізаційних ознак ЦХМС; наявність ефективних когнітивних шкал, які призначені для скринінгу та визначення доменної належності недементних КП; запровадження нових нейровізуалізаційних технологій, які дозволяють здійснити молекулярні (дифузійні) дослідження та отримати зображення зі субміліметровою роздільною здатністю. Переконаливим доказом висновків, яких дійшли на підставі аналізу наукової літератури, слугують 2 клінічні спостереження.

CEREBRAL DISEASE OF SMALL VESSELS: MORPHOLOGICAL, NEUROPSYCHOLOGICAL AND NEUROVISUALIZATION COMPARISONS

O.V. Semyonova

The term “cerebrovascular disease of small vessels” (CDSV) includes neuropathological, clinical and neuroimaging manifestations le-

sions of small perforating arteries, arterioles, capillaries, venules and small veins.

CDSV, according to the pathogenetic classification of L. Pantoni, is divided into 6 types: sporadic non-amyloid microangiopathy (SNAMA); sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathy (CAA); hereditary CDSV (CADASIL, CARASIL, MELAS, Fabry disease, CDSV in mutations of COL4A1 gene and others); CDSV, mediated by inflammation and immune processes; venous collagenosis; other options.

In 4 chapters of the review the following are considered: morphological and neuroimaging characteristics of CDSV; cognitive impairment and CDSV: morphological, neuropsychological and neuroimaging comparisons; natural aging of the brain: morphological, neuroimaging and neuropsychological comparisons; the influence of modified risk factors (hypertension, type 2 diabetes mellitus, radiation exposure) on the course of CDSV.

Conclusions. Despite the threatening consequences of CDSV, its early clinical and instrumental diagnosis has not attracted proper attention of researchers. The subject of

the vast majority of studies were: CDSV of moderate and severe degree, post-stroke conditions; neuroimaging criteria for the prognosis of acute cerebrovascular disease, Alzheimer's disease and dementia in the elderly and senile persons; age differences of CDSV and cognitive impairments (CI) in terms of the overall disease duration, and not in terms of the peculiarities of its manifestation in middle or advanced age. There are objective prerequisites for establishing a methodological framework for early diagnosis of CDSV that takes into account the age of patients and the presence of modifiable risk factors. These include: the existence of consensus on the definition, classification and neuroimaging features of CDSV; availability of effective cognitive scales, which are designed to screen and determine the domain affiliation of non-dementia CD; introduction of new neuroimaging technologies that allow molecular (diffusion) research and obtain images with submillimeter resolution. Two clinical observations serve as convincing evidence of the conclusions reached on the basis of the analysis of the scientific literature.

Променеві методи діагностики в акушерстві (лекція)

І.С. Лук'янова¹, Г.Ф. Медведенко¹,
І.М. Дикан², Б.А. Тарасюк²

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О. Лук'янової НАМН України»¹, м. Київ
ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»², м. Київ

До відкриття рентгенівських променів трохи більше століття тому акушери мало знали про те, що відбувається всередині вагітної матки. Починаючи з 1960-х років, по мірі розвитку сонографічних технологій та їх застосування в акушерській практиці, значно розширилися можливості візуалізації вагітності і плода. Сьогодні, завдяки двовимірному (2D) і тривимірному (3D) скануванню в реальному часі, спектральній і колірній доплерографії, існує можливість отримання детального зображення плода, плаценти, пуповини, матки, шийки матки і придатків, а також оцінити рухи плода і проводити динамічну візуалізацію його серця [1, 3, 5].

Мета роботи – провести аналіз застосування променевих методів діагностики в акушерстві та надати оцінку їх можливостей у розпізнаванні патології матері і плода.

Так, можливості **рентгенографії** у вагітних жінок були представлені ще в 20-х роках минулого століття. Використовувалася рентгенографія для підтвердження вагітності шляхом візуалізації кісткових структур плода, оцінки стану плода та його гестаційного віку, а також для діагностики аномалії кісток плода, таких, наприклад, як ахондроплазія. Крім того, рентгенографія використовувалася для оцінки материнського тазу на предмет виявлення деформацій, які могли б викликати утруднення пологів. Однак відзначалися технічні труднощі візуалізації структур плода через затемнення материнського хребта та кісток тазу, а також наявності ожиріння у вагітної. На той момент ще не було ніякої інформації про шкідливі впливи рентгенівських променів на плід [11].

Протягом наступних двох десятиліть виникли побоювання щодо можливості нанесення шкоди рентгенівськими променями

плоду. Було доведено, що після рентгенівського діагностичного опромінення збільшувалася частота серйозних порушень, включаючи мікроцефалію та затримку в розвитку новонароджених, у жінок, опромінених під час цієї вагітності, в порівнянні з новонародженими, від жінок, опромінених до зачаття дитини. Високі дози рентгенівського опромінення були причинами викиднів та замерлих вагітностей. В цей же час було запропоновано екранування таза у вагітних при рентгенографії інших областей тіла. Незважаючи на ці попередження, рентгенівські знімки продовжували використовуватися для материнської пельвіомерії і фетальної цефалометрії в спробі запобігти ускладненням при пологах, якщо плід був занадто великим для проходження через пологові шляхи через цефалопельвіальні диспропорції [7, 12].

До 1975 р. були зібрані переконливі докази того, що радіаційне опромінення під час вагітності викликає викидень, призводить до серйозних шкідливих наслідків для плода, включаючи підвищений ризик лейкемії та інших злоякісних новоутворень. В цей же час став використовуватися ультразвук, як альтернативний спосіб візуалізації при вагітності. Тому використання рентгенографії в акушерській практиці значно скоротилося. В даний час рентгенографія продовжує використовуватися під час вагітності для неакушерських показань, хоча з обережністю. Для попередження шкідливого впливу на ранніх термінах вагітності область таза пацієнтки обов'язково екранується. Особливо варто зауважити, що при всіх променевих обстеженнях вагітних застосовується правило ALARA (As Low As Reasonably Achievable). Це стосується, як доз рентгенівського опромінення,

так і часу обстеження пацієток при ультразвуковій діагностиці.

Рентгенівська комп'ютерна томографія (КТ)

КТ стала широко доступною приблизно в той же час (у 70-ті роки минулого століття), коли ультразвукове дослідження стали використовувати в якості методу візуалізації. Через ризик радіаційного впливу КТ практично не застосовується для оцінки вагітності або плода [3,5]. Проте, робилися спроби використання низькодозового КТ замість звичайної рентгенографії в якості точного методу для оцінки цефалопельвіальної диспропорції. КТ сьогодні застосовується при необхідності діагностики екстрагенітальної патології вагітних – захворювання легень, підозри на тромбоемболію легеневої артерії, нирок та ін., коли інші неіонізуючі візуальні методи неефективні. В той же час КТ плода треба уникати у всіх триместрах вагітності, тому що це може привести до збільшення ймовірності захворювання дитини на рак.

При проведенні КТ часто використовується контрастування для поліпшення візуалізації патологічних процесів і оцінки васкуляризації органів. Препарати для контрастування бувають пероральні і внутрішньовенні. Пероральні контрастні речовини не засвоюються пацієнтом і не завдають шкоди (розчин йодвмісних препаратів). Найбільш часто використовується неіонні контрастні речовини для КТ (іогексол, йопомідол та інш.), що мають низький ризик розвитку побічних ефектів (наприклад, нудоти, блювоти, припливів, болі в місці ін'єкції) і анафілактичних реакцій. Однак, перед їх введенням необхідно провести опитування пацієтки на наявність можливої алергії на йод і оцінити рівень креатиніну в крові (для визначення функції нирок, уникаючи можливості розвитку ниркової недостатності). Хоча контрастні речовини можуть проникати через плаценту і потрапляти в кровообіг плода, або проходити безпосередньо в амніотичну рідину, дослідження на тваринах не показали тератогенних або мутагенних ефектів від його використання. Зазвичай рекомендується застосовувати контрастування тільки в тому випадку, якщо це вкрай необхідно для отримання додаткової діагностичної інформації, тобто по життєвим показанням з боку вагітної.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) як достатньо новий метод візуалізації, в якому не використовується іонізуюче випромінювання, почав впроваджуватися в 80-х роках минулого століття. Протягом 1-го десятиліття основне застосування МРТ у вагітних пацієток полягало в оцінці анатомічних особливостей і патології з боку матері. Зокрема, МРТ використовувалася для оцінки материнського хребта, уникаючи при цьому опромінення плода, що розвивається.

В процесі вдосконалення технології МРТ, що дозволяє більш швидко отримувати зображення, вона стала відігравати суттєву роль в оцінці аномалій розвитку плода [5]. Незважаючи на існуючі теоретичні припущення впливу МРТ на плід (тератогенез, нагрів тканин і акустичне пошкодження – гучні постукуючі шуми, що генеруються котушками МР-сканера), докази фактичної шкоди відсутні. У керівництві по МР-безпеці у вагітних [5] визначено: «МРТ може використовуватися у вагітних жінок, якщо інші неіонізуючі форми діагностичної візуалізації є недостатніми, або якщо дослідження надає важливу інформацію, яка в іншому випадку вимагала б впливу іонізуючої радіації (наприклад, рентгеноскопія, КТ). Вагітні пацієтки повинні бути проінформовані про те, що на сьогоднішній день немає ніяких даних про те, що використання клінічної МР-томографії під час вагітності призводить до шкідливих наслідків». Що стосується тератогенеза, то на теперішній час відсутні опубліковані дослідження на людях, які документують можливу шкоду. Оприлюднені дослідження на тваринах також не показали негативного впливу МРТ. Нагрівання тканини при дослідженні пропорційний близькості тканини до рамки приладу і, отже, незначний поблизу матки. Нарешті, доступні дослідження на людях не зафіксували жодних акустичних ушкоджень у плодів під час пренатальної МРТ. На основі цього Американський коледж радіології прийшов до висновку про відсутність шкідливого впливу магнітного поля та радіочастот (при дотриманні необхідної експозиції та рекомендацій з безпеки) на плід і його розвиток.

На зламі століть МРТ стала важливим доповненням до УЗД як для оцінки материнських ускладнень вагітності, так і для

додаткової оцінки аномалій плоду [2, 10]. Існують чіткі рекомендації до обстеження у вагітних. Вони включають в себе наступне: діаметр гентрі 70 см; напруженість поля не більше 1,5 Тл; протоколи з мінімальним індексом SAR (specific absorption rate – питомий коефіцієнт поглинання електромагнітної енергії); час обстеження повинен бути мінімальним (з урахуванням компресії нижньої порожнистої вени вагітної); наявність спеціалізованого програмного забезпечення для обробки даних (кардіологія); високі вимоги до однорідності поля [1].

МРТ особливо виявилася ефективною в детальній діагностиці аномалій центральної нервової системи плода, коли такі структури, як кора головного мозку, задня черепна ямка, стовбур мозку, мозолисте тіло і шлуночки головного мозку, можуть бути візуалізовані краще, ніж при УЗД, особливо у 3 триместрі вагітності [8]. Крім того, МРТ тепер відіграє важливу роль в оцінці обсягу легень плода при аномаліях грудної клітини, таких як вроджена діафрагмальна кіла, вроджена вада розвитку дихальних шляхів і атрезія бронхів.

На відміну від КТ, МРТ дозволяє добре візуалізувати більшість структур м'яких тканин без використання контрасту. Однак існують діагностичні ситуації, коли контрастування вкрай необхідне. В даний час доступними є два типи контрастів: на основі гадолінію та суперпарамагнітні частки оксиду заліза.

Контрастні препарати на основі гадолінію використовують в основному для візуалізації нервової системи, тому що вони долають гематоенцефалічний бар'єр при порушенні його цілісності, наприклад, при наявності пухлини, абсцесу або демієлінізації. Слід зазначити, що препарат для контрастування на основі гадолінію може допомогти визначити межі тканин і інвазію при порушеннях плацентарної імплантації [4].

У той же час, використання контрастного посилення на основі гадолінію під час вагітності є неоднозначним. Існує ризик можливих наслідків для плода, тому що гадоліній розчиняється в воді і може проникати через плаценту в кровообіг плода і в навколоплідну рідину. Вільний гадоліній токсичний, і тому вводиться тільки в хелатній (зв'язаній) формі [4].

Хоча УЗД залишається основним діагностичним інструментом обстеження плода, МРТ є дорогим і обмеженим ресурсом. Однак, в деяких випадках МРТ може надати додаткову клінічну інформацію, яка полегшить перинатальне консультування [9, 10]. Показання до МРТ плода не можуть бути легко визначеними, оскільки вони залежать від ряду факторів, включаючи досвід у пренатальній діагностиці лікарів-радіологів, доступність акушерської МРТ і доступність до внутрішньоутробної хірургії плода. Резюмуючи вищесказане, можна визначити наступні показання для проведення МРТ вагітної.

Екстрагенітальна патологія

Черевна порожнина і заочеревний простір – як альтернативна методика для уточнення діагнозу і тяжкості ураження для визначення часу розродження. Тазові утворення неясної етіології; гінекологічні невідкладні стани і «гострий живіт»; гострий апендицит; гідронефроз; обструкційна жовтяниця; тромбоз оваріальної вени; венозний тромбоз тазових судин і порожнистої вени.

Аномалії центральної нервової системи, такі як пухлини, об'ємні утворення головного мозку, травми хребта та ін.

Серцево-судинна патологія – в разі, коли ехокардіографія не дозволяє поставити остаточний діагноз.

Особливості МРТ в акушерстві обумовлені в першу чергу патологією плаценти (травма, відшарування, що складно виявляється, приращення або врощення), а також складною анатомією плоду, пельвіометрією та ін. [6].

МРТ дає зображення материнської анатомії у 3 ортогональних площинах. Метод дає можливість детально оцінити органи верхніх відділів черевної порожнини, кишечника, нирок, сечового міхура, придатків, анатомію матки, положення плаценти і стан шийки матки. МРТ може бути особливо корисним, коли клінічно підозрюється апендицит, а результати УЗД – негативні.

Порушення адгезії плаценти – діагноз percreta плаценти може бути встановлений за допомогою УЗД або МРТ. Проте, МРТ проявила себе кращим методом візуалізації, особливо у випадках розташування плаценти на задній стінці матки коли є ризик її приращення або врощення [5].

Згідно Національному керівництву [1] протипоказання до проведення МРТ такі ж, як і для невагітних: наявність магнітно-чутливого обладнання (наприклад, кардіостимулятори, внутрішньоочні метали, кохлеарні імплантати, кліпси на аневризмі мозкових судин, нейростимулятори, дефібрилятори що імплантуються та імплантуємі електронні інфузійні насоси); клаустрофобія, особливо під час вагітності.

МРТ плода. За даними [2, 8], які глибоко вивчали вплив МРТ на плід людини в дослідженнях, які оцінюють варіабельність серцевого ритму плода під час сканування, вплив МРТ на внутрішньоутробний ріст плода, а також 9-місячне і 3-річне спостереження дітей, які піддавалися МРТ внутрішньоутробно, не виявлено значущої статистичної різниці між дослідженням і контрольною групою [2].

Центральна нервова система. Мозок плоду добре спостерігається на T2-зважених послідовностях через контраст між спинномозковою рідиною і мозковою тканиною. Після 17 тижнів відомі переваги МРТ в діагностиці вроджених аномалій розвитку. Додаткові послідовності, такі як T1-зважена і дифузійно-зважена візуалізація, надають інформацію про розвиток мозку, щільності клітин, мієлінізації, крововиливи, наприклад внутрішньоутробні крововиливи та ішемічні ураження [8, 9, 10]. Слід зазначити, що кальцифікації не виявляються на відомих послідовностях МРТ і, в таких випадках, навпаки, рекомендується сонографічне підтвердження підозрюваних ділянок.

Ротогорло, обличчя плода та шия. МРТ можна використовувати для оцінки анатомії ротогорла в умовах, коли прохідність дихальних шляхів може бути порушена масами, нижньощелепними або іншими вадами розвитку голови. МРТ ефективно для підтвердження або діагностики ізольованої ущелини заднього піднебіння. МРТ також може допомогти в уточненні анатомії при інших аномаліях, таких як атипові ущелини обличчя, ретрогнатія, мікрогнатія, краніосиностоз, цефалоцеле, судинні аномалії, пухлини, мікрофтальмія і інші аномалії очей та орбіт.

МРТ визначає положення утворень шиї щодо дихальних шляхів плода. Зоб плода і стан щитовидної залози щодо інших струк-

тур шиї також можуть бути відображені на T1- і T2-зважених зображеннях.

Грудні аномалії. Сонографія є основним методом скринінгу для виявлення аномалій грудної клітини, зміщення середостіння і наявності рідини в плевральному просторі. Для вад розвитку, таких як бронхолегенева секвестрація або вроджена вада легеневої аденوماتозної аномалії, МРТ слід проводити, в ситуаціях, коли УЗД плода недостатньо інформативне. При вродженій діафрагмальній килі МРТ використовується для оцінки обсягу легень та наявності печінки та інших внутрішніх органів черевної порожнини в грудній клітині. Ця методика дуже інформативна для пренатального прогнозу летальності чи вітальності вади, так як гіпоплазія легень часто є причиною смертності і захворюваності новонароджених. Тому антенатальна оцінка розвитку легень є дуже важливим показником для прогнозування виживаності і в подальшому лікуванні новонародженого [2, 3, 5].

Оцінка серця плода. Хоча розробляються послідовності для оцінки структур і функцій серця, ехокардіографія плода залишається методом вибору для скринінгу і пренатальної діагностики серцево-судинних аномалій.

Внутрішньочеревні аномалії. МРТ є методом резерву в випадках, коли фетальне УЗД не може надати клініцисту інформацію, необхідну для постановки діагнозу і ведення пацієнта. Відомо, що після 20 тижнів гестації з'являється високий сигнал від меконію на T1-зважених послідовностях, який формує основу для проведення МРТ-колонографії. Цей метод може підтвердити наявність кишківника в грудній порожнині при вродженій діафрагмальній килі, а також підтвердити підозру на непрохідність кишківника і наявність аноректальних вад розвитку. Але кальцифікати при меконієвому перитоніті на МРТ не помітні і можуть бути визначені тільки за допомогою сонографії.

Урогенітальна система. Структури сечостатевого тракту легко візуалізуються при УЗД, якщо тільки виражене багатоводдя або ангідрамніон, а також положення плода не перешкоджають адекватній оцінці анатомії. У цих ситуаціях МРТ може суттєво допомогти в отриманні анатомічної інформації.

Кінцівки та кістки. УЗД є основним методом оцінки біометрії скелета плода. Проте,

були розроблені послідовності для отримання зображення кістково-м'язових структур за допомогою МРТ.

Хребет. УЗД – це метод візуалізації для виявлення відкритих дефектів нервової трубки. МРТ можна використовувати для альтернативної методики підтвердження аномалій спинного мозку та визначення ступеню тяжкості вади, особливо у випадках рекомендації до переривання вагітності у зв'язку з високою інвалідизацією та неможливістю надання нейрохірургічної допомоги.

Висновки

Резюмуючи використання методів променевої діагностики в акушерстві, можна виділити основні положення.

Ургентні показання для КТ під час вагітності: апендицит – при вагітності I та II триместрів, УЗД і/або МРТ повинні бути виконані до використання КТ; тромбоемболія легеневої артерії – в цьому випадку низькодозова КТ-ангіографія легень (з рентгензахистом плода), при підозрі – КТ повинна бути первинним методом обстеження; при нирковій коліці УЗД є методом вибору; при травмі УЗД може бути достатньо для первинного оцінювання у вагітних, але КТ слід проводити, якщо є підозра на більш тяжчу або політравму.

Всі пацієнтки, яким проводять КТ черевної порожнини або тазу під час вагітності, повинні підписати письмову форму особистої згоди.

При дослідженні, що представляє мінімальний ризик (включаючи КТ-пельвіометрію, КТ інших областей тіла та МРТ), доцільно пояснити вагітній про незначний ризик.

Внутрішньовенне введення гадолінію протипоказано при вагітності, і його слід використовувати тільки в разі крайньої необхідності.

Пельвіометрія може бути виконана або з допомогою низькодозової КТ, або за допомогою МРТ.

У той час, як скринінг на аномалії розвитку плода та пренатальна діагностика спираються головним чином на УЗД, МРТ плода, з урахуванням гестаційного віку і підозрюваної патології, відіграє тільки додаткову роль.

Література

1. Національне керівництво для лікарів, які направляють пацієнтів на радіологічні дослідження. 2016. К.: Медицина України. 74 с.

2. Baker PN, Johnson IR, Harvey PR, Gowland PA, Mansfield P. A three-year follow-up of children imaged in utero with echo-planar magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Jan;170(1 Pt 1):32-3. [http://doi.org/10.1016/s0002-9378\(94\)70379-5](http://doi.org/10.1016/s0002-9378(94)70379-5). PMID: 8296840.

3. Benson CB, Doubilet PM. The history of imaging in obstetrics. *Radiology.* 2014; 273(2 Suppl): S92-110. <http://doi.org/10.1148/radiol.14140238>. PMID: 25340440.

4. Gatta G, Di Grezia G, Cuccurullo V, Sardu C, Iovino F, Comune R, Ruggiero A, Chirico M, La Forgia D, Fanizzi A, Massafra R, Belfiore MP, Falco G, Reginelli A, Brunese L, Grassi R, Cappabianca S, Viola L. MRI in Pregnancy and Precision Medicine: A Review from Literature. *J Pers Med.* 2021 Dec 23;12(1):9. <http://doi.org/10.3390/jpm12010009>. PMID: 35055324; PMCID: PMC8778056.

5. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol.* 2017 Oct; 130(4): e210-e216. <http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002355>. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2018 Sep;132(3):786. PMID: 28937575.

6. Heagy FC, Swartz DP. Localizing the placenta with radioactive iodinated human serum albumin. *Radiology.* 1961 Jun; 76: 936-44. <http://doi.org/10.1148/76.6.936>. PMID: 13712576.

7. Newman Borland WA. Obstetric roentgenography. *Radiology.* 1924; 3(1): 10-19.

8. Orit AG. MR imaging of the fetal brain. *Pediatr Radiol.* 2010 Jan;40(1):68-81. <http://doi.org/10.1007/s00247-009-1459-3>. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19937234; PMCID: PMC3229879.

9. Rathee S, Joshi P, Kelkar A, Seth N. Fetal MRI: A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging.* 2016 Jan-Mar;26(1):52-62. <http://doi.org/10.4103/0971-3026.178326>. PMID: 27081224; PMCID: PMC4813075.

10. Rossi AC, Prefumo F. Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Oct;44(4):388-93. <http://doi.org/10.1111/1469-7580.12355>.

doi.org/10.1002/uog.13429. Epub 2014 Aug 21. PMID: 24890732.

11. Stein IF, Arens RA. The interpretation of early fetal roentgenograms. *Radiology*. 1924; 3(2): 110–117.

12. Torloni MR, Vedmedovska N, Meritaldi M, Betrán AP, Allen T, González R, Platt LD; ISUOG-WHO Fetal Growth Study Group. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 May;33(5):599-608. <http://doi.org/10.1002/uog.6328>. PMID: 19291813.

ПРОМЕНЕВІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ В АКУШЕРСТВІ (ЛЕКЦІЯ)

*I.S. Luk'yanova, G.F. Medvedenko,
I.M. Dykan, B.A. Tarasyuk*

Ургентні показання для КТ під час вагітності: апендицит – при вагітності I та II триместрів, УЗД і/або МРТ повинні бути виконані до використання КТ; тромбоемболія легеневої артерії – в цьому випадку низькодозова КТ-ангіографія легень (з рентгензахистом плода), при підозрі – КТ повинна бути первинним методом обстеження; при нирковій коліці УЗД є методом вибору; при травмі УЗД може бути достатньо для первинного оцінювання у вагітних, але КТ слід проводити, якщо є підозра на більш тяжчу або політравму.

Всі пацієнтки, яким проводять КТ черевної порожнини або тазу під час вагітності, повинні підписати письмову форму особистої згоди.

Придослідженні, що представляє мінімальний ризик (включаючи КТ-пельвіометрію, КТ інших областей тіла та МРТ), доцільно пояснити вагітній про незначний ризик.

Внутрішньовенне введення гадолінію протипоказано при вагітності, і його слід використовувати тільки в разі крайньої необхідності.

Пельвіометрія може бути виконана або з допомогою низькодозової КТ, або за допомогою МРТ.

У той час, як скринінг на аномалії розвитку плода та пренатальна діагностика спирається головним чином на УЗД, МРТ плода, з урахуванням гестаційного віку і підозрюваної патології, відіграє тільки додаткову роль.

Ключові слова: вагітні, плоди, УЗД (ультразвукова діагностика), МРТ (магнітно-резонансна томографія), КТ (рентгенівська комп'ютерна томографія)

DIAGNOSTIC IMAGING IN OBSTETRICS (LECTURE)

*I.S. Luk'yanova, G.F. Medvedenko,
I.M. Dykan, B.A. Tarasyuk*

Summarizing the variety of diagnostic imaging methods in obstetrics, there are next main offensive positions.

Urgent indications for CT during pregnancy. Appendicitis – during pregnancy of the first and second trimesters. Ultrasound and/or MRI should be performed before CT. Pulmonary artery thromboembolism – in this case low-dose CT angiography of the lungs (with X-ray protection of the fetus). If suspected – CT should be the primary method of examination. In renal colic, ultrasound is the method of choice. In case of injury, ultrasound may be sufficient for the initial assessment in pregnant women, but CT should be performed if more severe or polytrauma is suspected.

All patients who undergo CT of the abdomen or pelvis during pregnancy must sign a written personal consent form.

In a study that presents a minimal risk (including CT pelviometry, CT of other areas of the body and MRI), it is advisable to explain to the pregnant woman about the minimal risk.

Intravenous gadolinium is contraindicated in pregnancy and should be used only when absolutely necessary.

Pelviometry can be performed either by low-dose CT or by MRI.

Key words: pregnant women, fetuses, ultrasound (ultrasound diagnostics), MRI (magnetic resonance imaging), CT (X-ray computed tomography).