

УДК 616-07:[616.83:616.89-008.45]

КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В СОПОСТАВЛЕНИИ С ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Благочинная К.В., Федулов А.С., Борисов А.В., Карапетян Г.М., Косик И.И.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Представлены результаты применения автоматизированной, основанной на технологии искусственного интеллекта, программы «Brain Snitch» 3D-визуализации патоморфологических изменений головного мозга при рассеянном склерозе. Программный комплекс разработан кафедрой нервных и нейрохирургических болезней совместно с лабораторией информационно-компьютерных технологий НИЧ БГМУ и зарегистрирован Национальным центром интеллектуальной собственности. Проанализированы основные характеристики патоморфологических изменений головного мозга (объем поражения, локализация), выявляемые при проведении магнитно-резонансной томографии, в сопоставлении с когнитивными нарушениями у пациентки с верифицированным рассеянным склерозом и у пациентки с острым рассеянным энцефаломиелитом. На примере клинических наблюдений продемонстрированы возможности использования машинного обучения для решения задач практического здравоохранения.

Ключевые слова: рассеянный склероз; когнитивные нарушения; нейровизуализация; искусственный интеллект; «Brain Snitch».

Введение. На современном этапе использование технологий искусственного интеллекта (ИИ) направлено на усовершенствование, модернизацию и развитие практического здравоохранения, становясь ценным инструментом в решении сложных задач диагностики и лечения социально-значимых заболеваний, в частности рассеянного склероза (РС).

РС – хроническое демиелинизирующее заболевание, в его основе лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, следствием которого является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни [1].

Несмотря на прогресс в развитии представлений о патогенезе заболевания, его диагностике и лечении, отмечается накопление в популяции пациентов с РС, в том числе молодого трудоспособного возраста. Среди клинических проявлений РС важную роль играют когнитивные нарушения (КН), их изучению в последнее время уделяется все больше внимание. По разным литературным источникам, частота встречаемости данных расстройств составляет от 40 до 82 %, что значительно сказывается на качестве жизни пациентов и ограничивает их участие в повседневной активности [2].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – основной инструмент в диагностике и менедж-

менте пациентов с РС. Стандартное описание и заключение эксперта по МРТ включает констатацию наличия демиелинизирующего процесса, его динамику, активность заболевания и пространственную локализацию очагов поражения. Однако стоит признать, такая «рутинная» информация не всегда в полной мере отвечает на вопросы практикующего врача-невролога, особенно когда речь идет о сложных диагностических случаях. Поиск взаимосвязи между клиническими проявлениями и специфическими нейровизуализационными паттернами заболевания могут послужить улучшению диагностики, мониторинга и оценки эффективности проводимой терапии, изменяющей течение РС (ТИТРС).

Цель работы: при помощи технологий ИИ на примере отдельных клинических наблюдений исследовать нейровизуализационные данные в сопоставлении с когнитивной дисфункцией у пациентов с различными клиническими фенотипами демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы.

Материалы и методы. Дизайн исследования: описание клинических случаев. Научная работа проводилась в рамках задания «Разработать и внедрить методы диагностики и лечения коморбидных психических расстройств у пациентов с рассеянным склерозом». № госрегистрации 20201883 ГНТП «Научно-техни-

ческое обеспечение качества и доступности медицинских услуг».

Предмет исследования: КН, различные последовательности (T1, T2, T2 FLAIR) МРТ-сканов головного мозга.

Исследование КН осуществлялось при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и символично-цифрового теста (Symbol Digit Modalities Test, SDMT). Для исключения возможной интерференции значимых нейропсихиатрических расстройств на последующую оценку КН предварительно было проведено исследование нейропсихиатрического статуса пациентов при помощи шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) и Краткого Международного Нейропсихиатрического Опросника (Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI).

Анализ нейровизуализационных данных осуществлялся при помощи программного комплекса 3D-визуализации «Brain Snitch» [4; 5]. Для увеличения точности параметров автоматизированный режим сегментации дополнялся полуавтоматическим при помощи инструмента

«Кисть». На рис. 1 представлен рабочий интерфейс программы «Brain Snitch» с примером обработки МРТ-сканов головного мозга одного из исследуемых пациентов.

Были исследованы основные характеристики патоморфологических изменений (объем очагов демиелинизации, локализация) и сопоставлены с результатами когнитивных тестов. На рис. 2 пример табличного представления характеристик патоморфологического процесса (объем, площадь, средняя интенсивность очагов демиелинизации), выполненный при помощи программы «Brain Snitch».

Результаты и их обсуждение. Разработанная в БГМУ компьютерная программа «Brain Snitch» (№ регистрации 1368) позволяет в автоматическом режиме с высокой скоростью и точностью производить идентификацию и сегментацию очагов демиелинизации уже на ранних стадиях развития заболевания. Иницируя интегрированную в программу нейронную сеть, исследователь помимо реалистичного объемного паттерна поражения получает исчерпывающий набор параметров

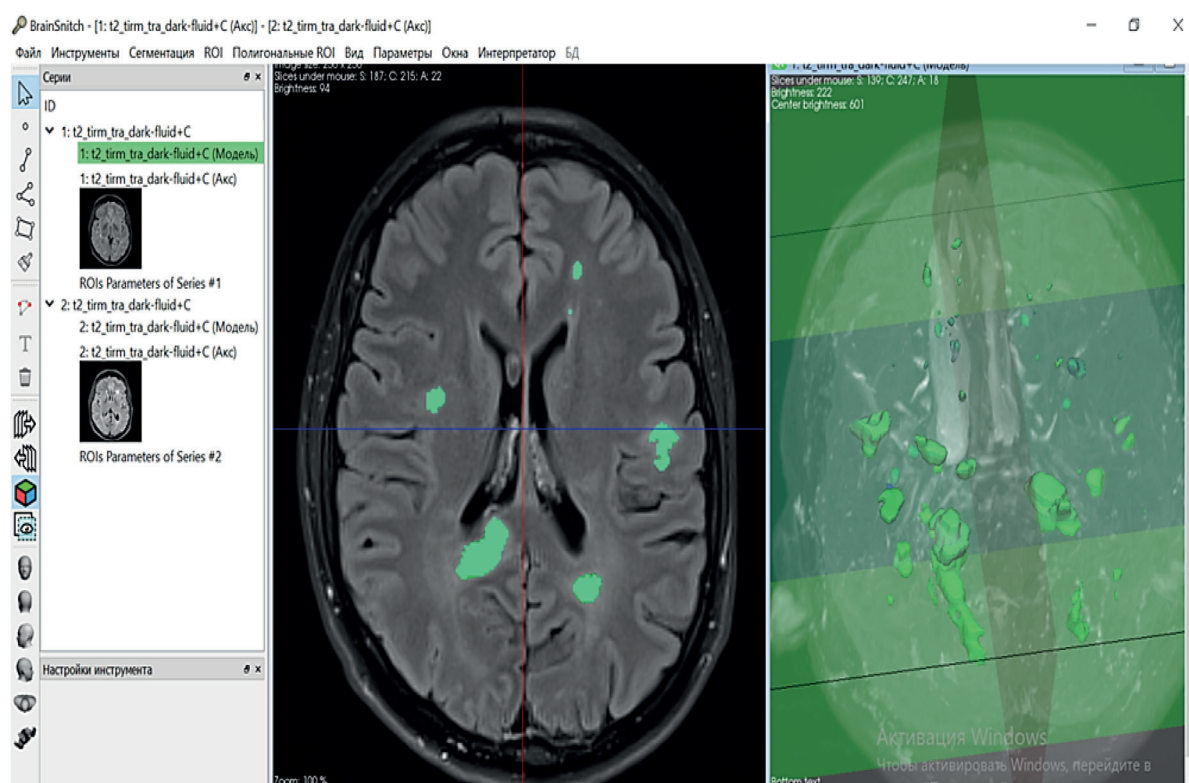


Рис. 1. Рабочий интерфейс программы «Brain Snitch»: плоскостная идентификация очагов демиелинизации в автоматизированном режиме (слева) и их 3D-реконструкция (справа)

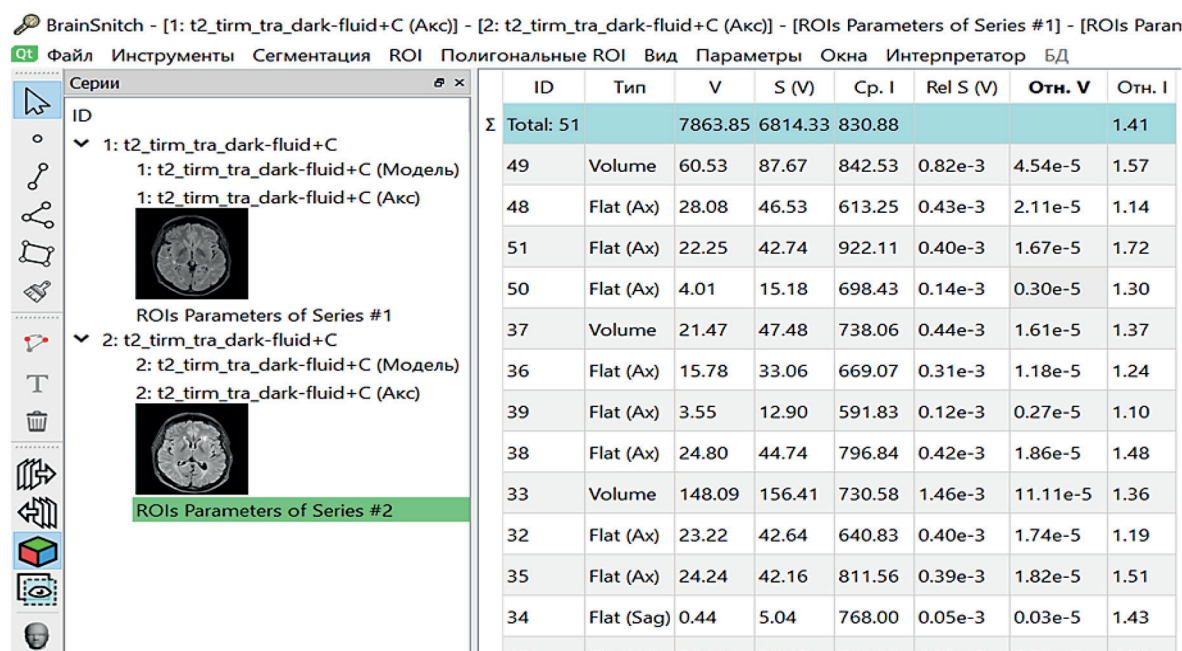


Рис. 2. Интерфейс программы «Brain Snitch» с рассчитанными табличными характеристиками очагов демиелинизации

с определением различных характеристик (качественных и количественных), описывающих локализацию очагов, их размеры и интенсивность. В одном рабочем окне программы можно одновременно загрузить данные исследований разных периодов, наглядно оценить изменения процесса. Это позволяет принимать обоснованные персонализированные решения по модификации ТИТРС.

Также в ходе работы с программой обнаружены её положительные качества в виде идентификации очагов поражения не только при РС, но и при иных демиелинизирующих заболеваниях, что даёт возможность использовать «Brain Snitch» для проведения дифференцированного диагноза в сложных диагностических ситуациях.

В качестве иллюстрации практического применения программы «Brain Snitch» для решения задач диагностики и мониторинга

пациентов с РС приводим клиническое наблюдение пациентки М., 1989 г. р. Дебютом заболевания с 2013 г. считает преходящие сенсорные нарушения по правой половине тела. Диагноз «РС» по критериям McDonald пересмотра 2017 верифицирован в 2017 г., после была назначена болезнь-модифицирующая терапия в виде Глатирамера ацетата. За прошедший год отмечает 2–3 ухудшения (последнее три месяца назад) с сенсорными нарушениями, по поводу которых за медицинской помощью не обращалась. Текущая госпитализация плановая с неспецифическими жалобами на повышенную утомляемость, снижение концентрации внимания. Пациентка прошла нейропсихологическое тестирование дважды (в 2021 г. (t1) и 2023 г. (t2) с временным интервалом в 14 месяцев). Результаты оценки клинического статуса пациентки М. приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты нейропсихологического тестирования пациентки М

Параметры	t1	t2
Балл EDSS	3,56	3,56
MINI	Гипоманиакальные симптомы в прошлом	Гипоманиакальные симптомы в прошлом
Шкала Бека	до 56 (норма)	до 56 (норма)
MoCA	306 (норма)	296 (норма)
SDMT	43,6 % выполнено правильно	23,6 % выполнено правильно

Из результатов исследования обращает на себя внимание значимое ухудшение (практически в два раза) эффективности выполнения SDMT. Это послужило основанием для внеочередного МРТ головного мозга с контрастированием, в стандартном заключении которого описана МР-картина демиелинизирующего заболевания, отрицательная динамика в сравнении с 2021 г. Активная фаза. МРТ-скан головного мозга в сагиттальной проекции исследования пациентки представлен на рис. 3.

При помощи программы «Brain Snitch» определен объем очагов демиелинизации на этапе включения пациента в исследование (t1) и затем через временной интервал (t2). Помимо плоскостной идентификации и 3D-визуализации патоморфологических изменений и видимого значимого увеличения количества и объема очагов, при помощи табличных данных, появилась возможность точного подсчета количества и объема очагов поражения и анализа данных показателей в динамике.

Так, в исходных данных МРТ ГМ (2021 г.) идентифицировано 28 очагов общим объемом 8511,46 мм³, тогда как текущая МРТ-картина насчитывала уже 49 очагов объемом 13 851,33 мм³. Увеличение патоморфологических изменений в 1,62 раза в течение 14 месяцев свидетельствует об высокоактивном течении заболевания. Большинство новых очагов расположены в перивентрикулярной области, среди суб- и юкстакортикальных повреждений преобла-

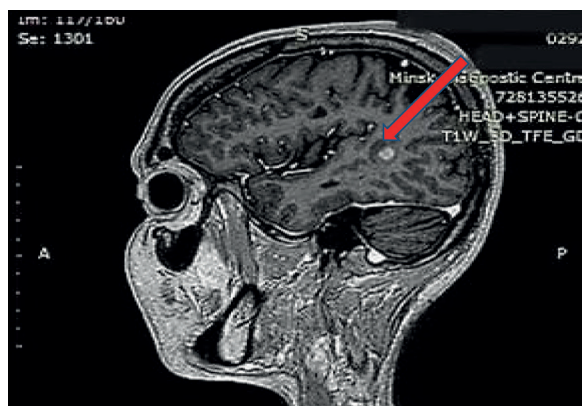


Рис. 3. МРТ-скан сагиттальная проекция в T1-последовательности с контрастным усилением от 2023 г. (стрелкой указан активный очаг)

дали очаги лобной и затылочной локализации. Скриншоты интерфейса программы «Brain Snitch» представлены на рис. 4 и 5.

Таким образом, программа «Brain Snitch» позволила выявить не только высокую активность заболевания, но и существенное увеличение – в 1,62 раза за 14 месяцев – объема очагов демиелинизации, что никак не отражено в «рутинном» заключении эксперта по МРТ. Одновременно у пациентки обнаружено латентное нарастание когнитивных нарушений, которые выявлены при выполнении теста SDMT, при том, что оставались относительно стабильными показатели EDSS.

Данные в совокупности послужили основанием для изменения тактики ведения

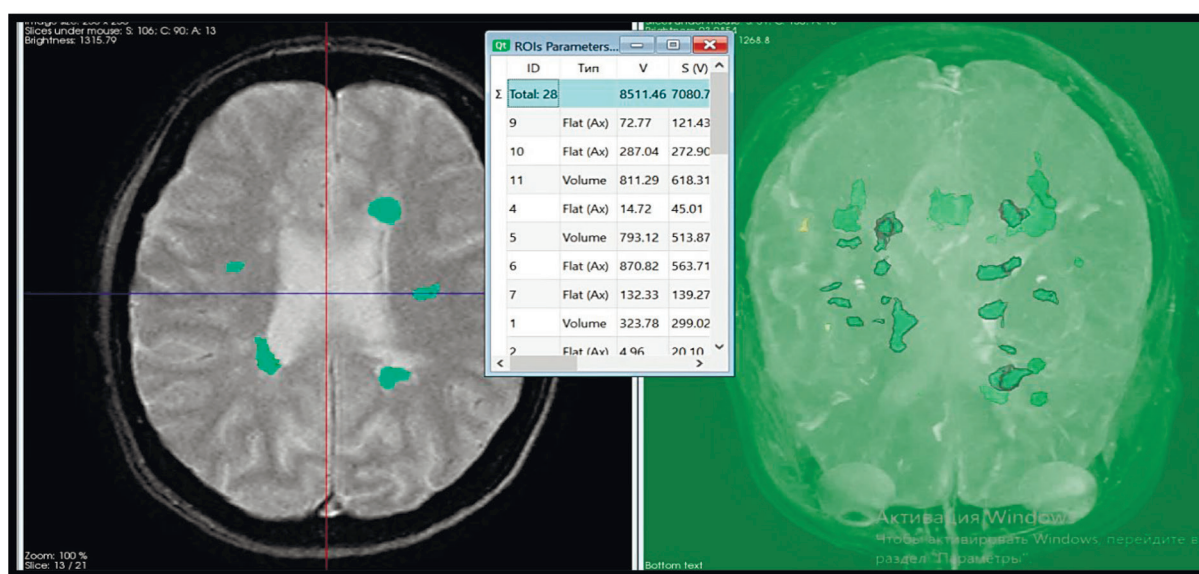


Рис. 4. Интерфейс программы «Brain Snitch» с рассчитанными в автоматизированном режиме табличными данными с количеством и объемом очагов демиелинизации МРТ-сканов головного мозга от 2021 г.

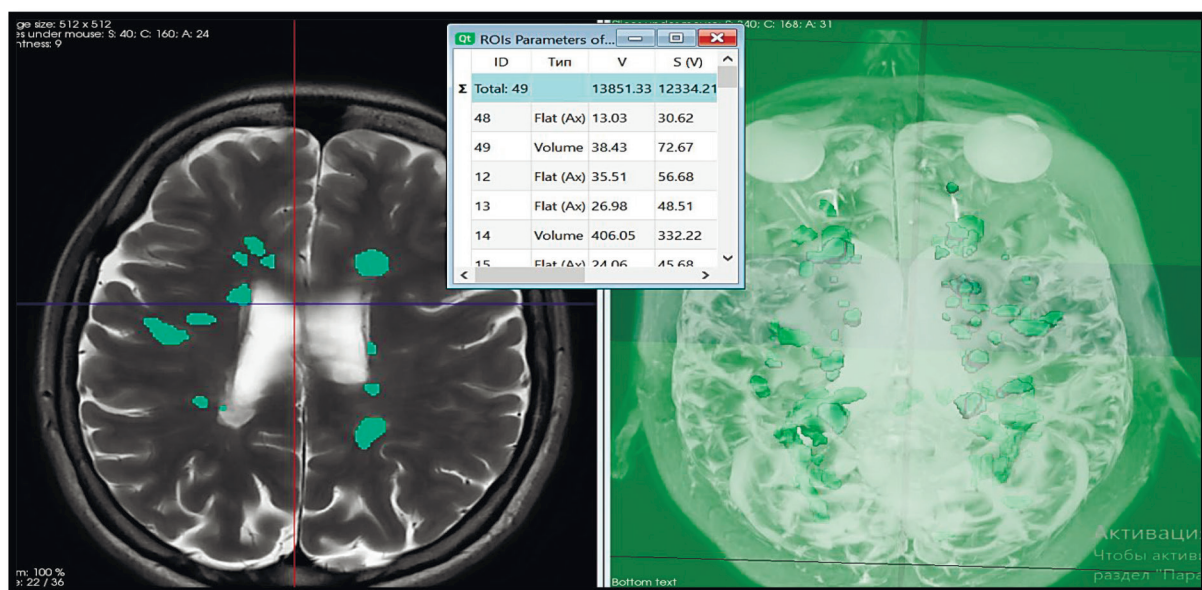


Рис. 5. Интерфейс программы «Brain Snitch» с рассчитанными в автоматизированном режиме табличными данными с количеством и объемом очагов демиелинизации у пациентки М. от 2023 г.

пациентки: выполнено внеочередное МРТ головного мозга с контрастированием, где выявлена активная фаза заболевания, что повлекло за собой необходимость лечения обострения и коррекции проводимой болезнь-модифицирующей терапии.

Следующее клиническое наблюдение иллюстрирует возможности использования машинного обучения при анализе данных МРТ головного мозга для оценки риска конверсии монофазного демиелинизирующего процесса (острый рассеянный энцефаломиелит, ОРЭМ) в РС.

Пациентка Г., 1972 г.р., поступала в клинику с острым развитием неврологической симптоматики, проявляющейся речевыми нарушениями и правосторонним гемипарезом легкой степени. Госпитализирована с подозрением на «острое нарушение мозгового кровообращения». При последующем выполнении МРТ головного мозга с контрастированием описана картина демиелинизирующего процесса с повреждением обоих полушарий головного мозга в активной фазе. Заключение: «МР-данные в пользу ОРЭМ». Воспалительные изменения в лабораторных анализах отсутствовали. В ликворе обнаружена белково-клеточная диссоциация и выявлены олигоклональные антитела (что подтверждает интратекальный – патологический второй тип синтеза) с отрицательным вирусологическим (семей-

ство герпесвирусов, энтеровирусы) и бактериологическим (боррелия, микобактерия туберкулеза, менингококк) исследованиями. Анализ на аквопорин-4 (маркер заболеваний спектра оптиконевромиелита) и панель аутоиммунных энцефалитов – отрицательны.

На фоне стандартной иммуносупрессивной терапии в виде глюкокортикостероидных гормонов 1000 мг в сутки внутривенно курсом 5 дней, двух сеансов среднеобъемного плазмафереза и иммуноглобулина 0,4 г/кг в сутки внутривенно курсом 5 дней – отрицательная динамика: клиническая (прогрессировали речевые нарушения, нарастал парез в правых конечностях до выраженного, присоединился двигательный дефицит в левых конечностях до умеренной степени, эпизоды угнетения сознания) и нейровизуализационная (на МРТ ГМ спустя три недели от поступления – увеличение объема некоторых очагов демиелинизации, новые очаги не определялись). МРТ-данные на этот период времени (t1) дополнительно исследованы при помощи программы «Brain Snitch» и представлены на рис. 6.

Стабилизация состояния у пациентки наблюдалась на фоне введения моноклональных антител (ритуксимаб 500 мг внутривенно однократно) и клеточной терапии в виде внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток в два сеанса. Последующая постепенная положительная динамика,

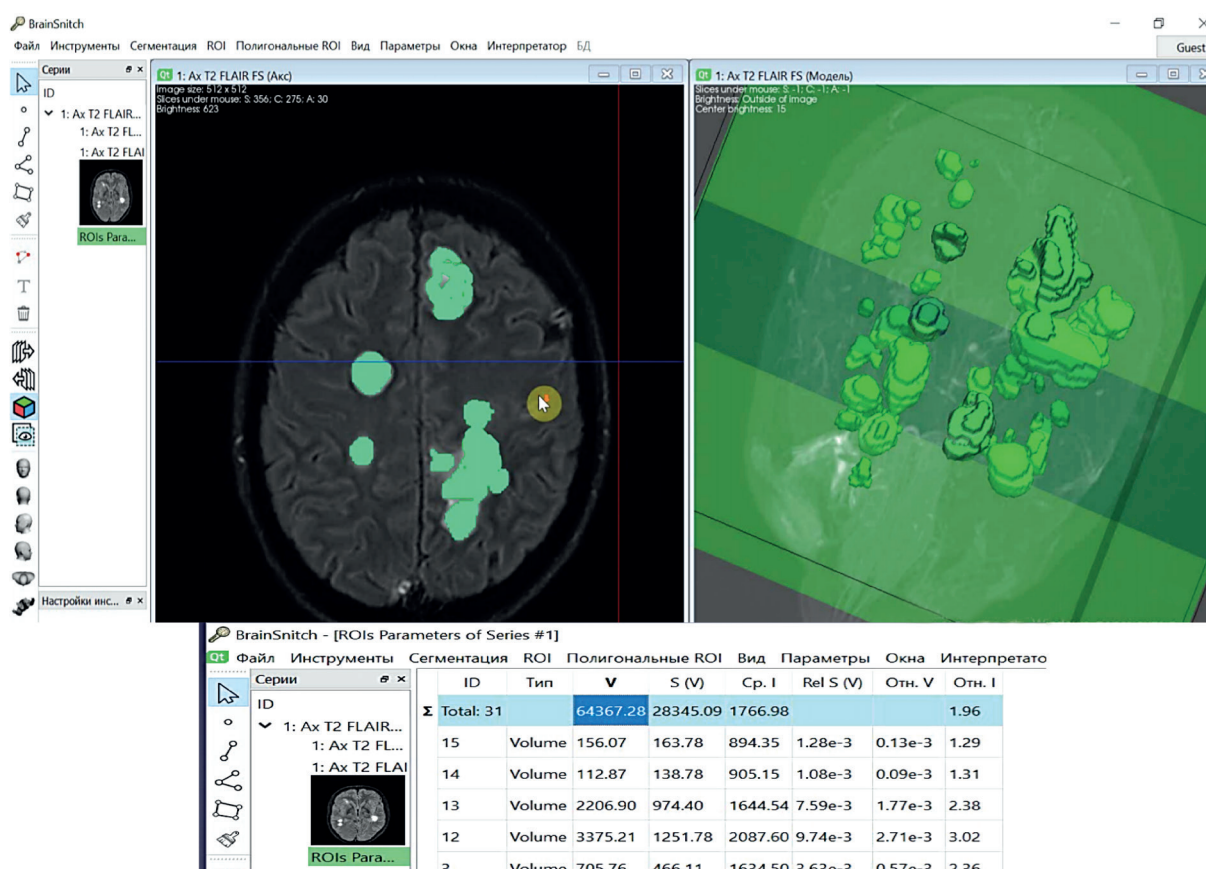


Рис. 6. Интерфейс программы «Brain Snitch» с рассчитанными табличными данными у пациентки Г. в точке t1

спустя 8 месяцев от дебюта заболевания (t2) отмечается восстановление функционального дефицита: в неврологическом статусе сохраняются признаки заинтересованности пирамидного тракта в правых конечностях (в виде оживления глубоких рефлексов с акцентом справа) и легкие афатические нарушения (в виде снижения беглости речи) с небольшим снижением фона настроения). В качестве поддерживающей терапии принимала витамин D, в среднем 1000–2000 МЕ в сутки.

Спустя 16 месяцев (t3). В качестве поддерживающей терапии пациентка принимала витамин D, в среднем 1000–000МЕ в сутки и Вортиоксетин 10 мг в сутки на протяжении двух месяцев. Отмечалась стабилизация фона настроения, улучшение результатов выполнения сложных когнитивных тестов, тестов на мелкую моторику рук (девятикольшковый тест, 9-Hole-Peg Test, 9-НРТ).

Процесс монофазный – клинически (новых эпизодов ухудшения, нарастание неврологической симптоматики за весь период наблюдения не отмечено) и патоморфологически

(результаты рутинного МРТ головного мозга с контрастированием описывали отсутствие отрицательной динамики). Дополнительно произведено исследование МРТ-данных с использованием ИИ и представлено на рис. 7 и 8.

Ввиду атипичной клинической картины заболевания наличие отрицательной динамики (клинической и патоморфологической) на фоне проводимой стандартной иммуномодулирующей терапии и результат исследования ликвора на олигоклональные антитела (тип синтеза 2 соответствует патологическому, специфичен для РС в 80–85 %) в отношении пациентки сохранялась настороженность по поводу возможной конверсии монофазного демиелинизирующего процесса (ОРЭМ) в РС. Это требовало более детального динамического наблюдения, было произведено нейропсихологическое тестирование и МР-данные дополнительно исследовали при помощи технологий ИИ.

Результаты нейропсихологического тестирования и данные МРТ головного мозга, исследованные при помощи ИИ, пациентки Г. представлены в табл. 2.

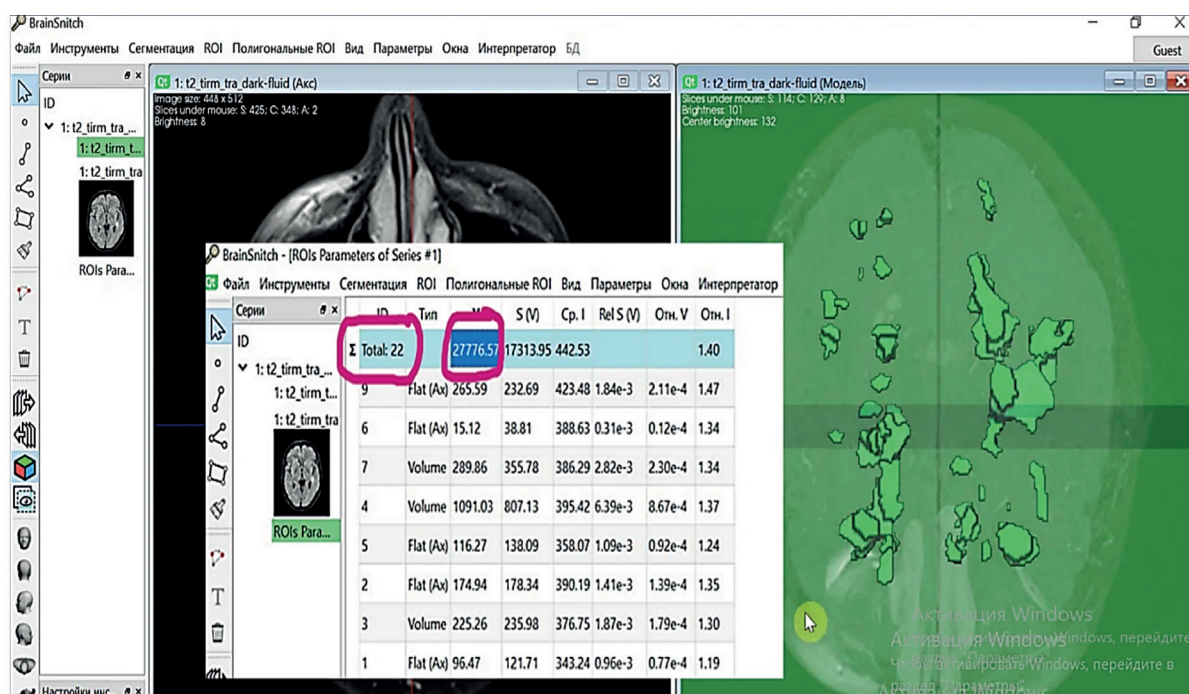


Рис. 7. Интерфейс программы «Brain Snitch» с рассчитанными табличными данными у пациентки Г. в точке t2

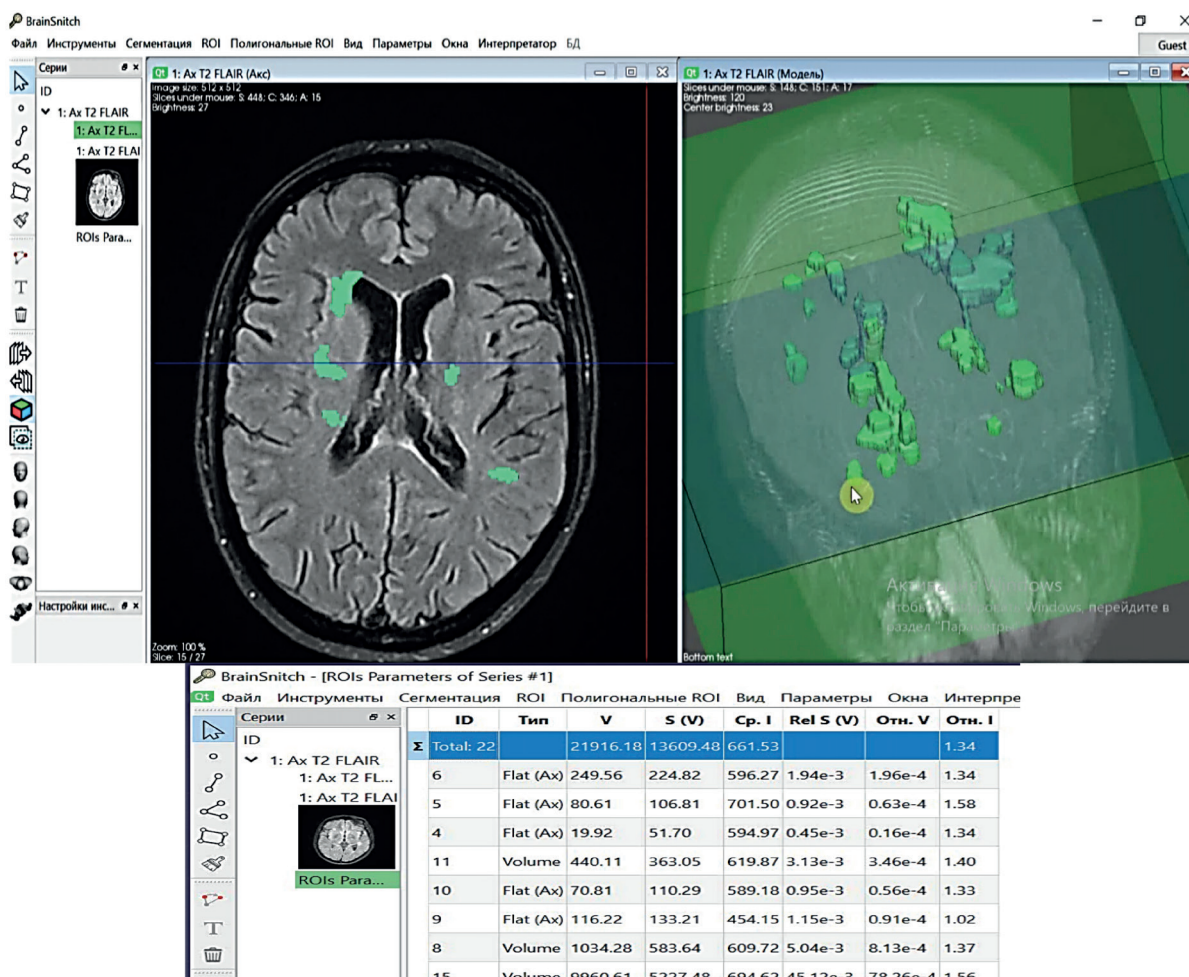


Рис. 8. Интерфейс программы «Brain Snitch» с рассчитанными табличными данными у пациентки Г. в точке t3

Таблица 2 – Результаты нейропсихологического тестирования и данные МРТ головного мозга, исследованные при помощи ИИ пациентки Г.

Параметры	t1	t2 (через 8 месяцев)	t3 (через 16 месяцев)
MINI	Не тестировалась, ввиду тяжести состояния	Нарушений не выявлено	Нарушений не выявлено
Шкала Бека	Не тестировалась, ввиду тяжести состояния	116 (легкие депрессивные нарушения)	56 (норма)
MoCA	Не тестировалась, ввиду тяжести состояния	27 б (норма): снижена беглость речи, функция счёта	29 б (норма)
SDMT	Не тестировалась, ввиду тяжести состояния	24,5 % выполнено правильно	45,5 % выполнено правильно
9-НРТ (правша)	Не тестировалась, ввиду тяжести состояния	Правая рука 21 с Левая рука 25 с	Правая рука 20,2 с Левая рука 23,7 с
МРТ-данные, исследованные при помощи ИИ	Общее количество очагов: 31 Общий объём демиелинизации: 64 367,28 мм³	Общее количество очагов: 22 Общий объём демиелинизации: 27 776,57 мм³	Общее количество очагов: 22 Общий объём демиелинизации: 21 916,18 мм³

Таким образом, результаты нейропсихологического тестирования (нормализация фона настроения, значимое улучшение эффективности выполнения SDMT) в совокупности с МРТ-данными головного мозга, дополнительно исследованными при помощи машинного обучения (стабильное количество очагов (22) с уменьшением объема демиелинизации с 27 776,57 мм³ до 21 916,18 мм³) дают основания предполагать сохранность вышеописанного процесса в монофазном формате и низком риске трансформации его в РС. Однако динамическое наблюдение за пациенткой продолжено.

Заключение. Внедрение технологий ИИ в медицине – один из главных трендов здравоохранения. Одним из направлений ИИ является идентификация и сегментация патоморфологических изменений головного мозга, выявляемых на МРТ, что на современном этапе уже активно используется в практической медицине. Это показано на примере работы автоматизированной программы «Brain Snitch».

Значимость продемонстрированного первого клинического случая в том, что высокоактивный патоморфологический процесс (увеличение очагов в 1,62 раза в течение 14 месяцев)

проявлялся лишь латентными нарушениями когнитивных функций, выявленными по SDMT, при относительно стабильных показателях двигательной, координаторной сфер и когнитивной функции, оцененной при помощи MoCA.

Во втором клиническом наблюдении продемонстрирована важность детальной комплексной диагностической оценки (клинической нейропсихологической и нейровизуализационных изменений с использованием машинного обучения) у пациентов с монофазными демиелинизирующими заболеваниями при риске конверсии процесса в РС.

Наиболее релевантным инструментом для оценки когнитивных функций, который сопоставим с нейровизуализационными изменениями, в нашем исследовании стал SDMT, что дополнительно подчеркивает важность использования данного инструмента в каждодневной практике врача-невролога.

Представленные клинические наблюдения фокусируют внимание не только на атипичных клинических проявлениях заболеваний, но и на необходимости комплексного детального мониторинга за пациентами с РС и схожими демиелинизирующими заболеваниями, в том числе с применением ИИ.

Список цитированных источников

1. Клинические рекомендации РФ «G.35 Рассеянный склероз» пересмотра 2024. – 2024. – Vol. 201. – С. 9
2. Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе / В.А. Куташов, О.В. Ульянова, Т.Ю. Хабарова, А.В. Будневский // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Vol. 12, № 2. – С. 267–270.

3. Технологии искусственного интеллекта в мониторинге патоморфологических изменений центральной нервной системы при рассеянном склерозе / А.С. Федулов, Г.М. Карапетян, И.И. Косик [и др.] // Наука и инновации. – 2023, № 2. С. 75–83.

4. Application of neural networks and color interpretation for rapid assessment of lesion dynamics in the brain in multiple sclerosis / A.S. Fedulov, R.M. Karapetsian, I. I., Kosik. – 2022. – 10 c.

**COGNITIVE DYSFUNCTION IN CORRELATION
WITH PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE BRAIN
IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS**

Fedulov A.S., Blagochinnaya K.V., Borisov A.V., Karapetyan G.M., Kosik I.I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

This study presents the outcomes of applying «Brain Snitch», an automated artificial intelligence-based program designed for 3D-visualization of pathomorphological alterations in the brain in multiple sclerosis. The software complex developed by the Department of Nervous and Neurosurgical Diseases and the Laboratory of Information and Computer Technologies at BSMU, has been officially registered by the National Center of Intellectual Property. The investigation focuses on analyzing key characteristics of pathomorphological changes in the brain (lesion volume and localization) identified via magnetic resonance imaging in comparison with cognitive disorders in a patient with verified multiple sclerosis and in a patient with acute disseminated encephalomyelitis. Furthermore, through a clinical case study, the potential applications of machine learning in addressing practical healthcare challenges are demonstrated.

Keywords: multiple sclerosis; cognitive impairments; neuroimaging; artificial intelligence; «Brain Snitch».