

РОЛЬ МЕТОДОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА РАННЕЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В.Е. Синицын^{1, 2}, д. м. н., профессор, директор Центра лучевой диагностики ЛРЦ;

В.Н. Гридин³, д. т. н., профессор, научный руководитель;

Е.М. Перепелова⁴, к. м. н., заведующая отделением лучевой диагностики;

В.А. Перепелов^{2, 4}, клинический ординатор

¹ ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Ивановское ш., 3, Москва, 125367, Российская Федерация;

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,

ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация;

³ ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании» РАН, ул. Маршала Бирюзова, 7а, Одинцово, 143000, Российская Федерация;

⁴ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России,

ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

THE ROLE OF METHODS FOR QUANTITATIVE ANALYSIS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING DATA IN THE DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE AT AN EARLY STAGE

V.E. Sinitsyn^{1, 2}, MD, PhD, DSc, Professor, Director of Diagnostic Radiology Center of FCTR;

V.N. Gridin³, Dr. Tech. Sc., Professor, Scientific Director;

E.M. Perepelova⁴, MD, PhD, Head of Diagnostic Radiology Department;

V.A. Perepelov^{2, 4}, Resident Physician

¹ Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Ministry of Health of Russia, Ivan'kovskoe shosse, 3, Moscow, 125367, Russian Federation;

² Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Ministry of Health of Russia, ul. Barrikadnaya, 2/1, stroenie 1, Moscow, 125993, Russian Federation;

³ Center of Information Technologies in Design, Russian Academy of Sciences, ul. Marshala Biryuzova, 7a, Odintsovo, 143000, Russian Federation;

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya, 8, stroenie 2, Moscow, 119991, Russian Federation

Болезнь Альцгеймера (БА) занимает ведущие позиции по распространенности в структуре нейродегенеративных заболеваний и является самой частой причиной деменции в популяции. Терапию целесообразно проводить на ранних стадиях болезни, поскольку на терминальной стадии лечение становится неэффективным. В связи с этим первостепенное значение приобретает своевременная и точная диагностика БА на ранних стадиях заболевания. Одно из ключевых мест в ней отводится нейровизуализационным методикам, в частности магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В представленном систематическом обзоре проведен поиск в электронных базах данных и научных электронных библиотеках Cyberleninka, PubMed, OVID, базе данных Кокрановского сотрудничества. Дана оценка современных аспектов ранней диагностики БА с помощью МРТ. Проанализирован ряд российских и зарубежных статей и метаанализов, посвященных количественной оценке данных МРТ на ранней стадии БА.

Ключевые слова: деменция; болезнь Альцгеймера; магнитно-резонансная томография; постпроцессорная обработка данных; магнитно-резонансная морфометрия; обзор.

Alzheimer's disease (AD) is leading in the prevalence in the structure of neurodegenerative diseases and is the most common cause of dementia in the population. It is advisable to conduct therapy at an early stage of the disease, since at the terminal stage of the disease treatment becomes ineffective. In the present situation, timely and accurate diagnostics of AD on early stages of the disease becomes most important. One of the key places in diagnostics of this disease is assigned to neuroimaging methods, in particular, magnetic resonance imaging (MRI).

In the submitted systematic review, a search was carried out in electronic databases and scientific electronic libraries Cyberleninka, PubMed, OVID, the Cochrane Collaboration database. The modern aspects of early diagnosis of AD using MRI are assessed. The modern aspects of early diagnostics of AD using MRI are assessed. A number of Russian and foreign articles and meta-analyses devoted to the quantitative evaluation of MR-tomography data at an early stage of AD were analyzed and highlighted.

Index terms: dementia; Alzheimer's disease; magnetic resonance imaging; postprocessing data processing; magnetic resonance morphometry; review.

Для цитирования: Синицын В.Е., Гридин В.Н., Перепелова Е.М., Перепелов В.А. Роль методов количественного анализа данных магнитно-резонансной томографии в диагностике болезни Альцгеймера на ранней стадии заболевания. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017; 98 (5): 269–74. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-5-269-274

Для корреспонденции: Перепелов Всеволод Андреевич; E-mail: vsevolod.perepelov@gmail.com

For citation: Sinitsyn V.E., Gridin V.N., Perepelova E.M., Perepelov V.A. The role of methods for quantitative analysis of magnetic resonance imaging data in the diagnosis of Alzheimer's disease at an early stage. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2017; 98 (5): 269–74 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-5-269-274

For correspondence: Vsevolod A. Perepelov; E-mail: vsevolod.perepelov@gmail.com

Information about authors:

Sinitsyn V.E., orcid.org/0000-0002-5649-2193

Gridin V.N., orcid.org/0000-0001-7825-5992

Perepelova E.M., orcid.org/0000-0002-1951-930X

Perepelov V.A., orcid.org/0000-0002-4741-1988

Acknowledgements. The study was supported by Russian Science Foundation (project 17-11-01288).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received August 25, 2017

Accepted September 8, 2017

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся неуклонным снижением памяти и других когнитивных функций (праксис, гнозис, речь, интеллект). В соответствии с опубликованными в 2013 г. данными Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2010 г. в мире насчитывалось около 35,6 млн человек с деменцией. По прогнозам ВОЗ к 2030 г. это число достигнет 65,7 млн, а к 2050 г. составит 115,4 млн человек. Примерные совокупные расчетные мировые затраты на лечение больных деменцией в 2010 г. составили 604 млрд долларов США. БА является самой частой причиной деменции в популяции и составляет не менее 35–40% в общей структуре деменций [1, 2].

Диагностика БА базируется на анамнестических, клинических и инструментальных данных. Среди последних важнейшее значение имеют нейровизуализационные методики. Методы нейровизуализации включают структурные методы, к которым относятся магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), и функциональные – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и функциональная магнитно-резонансная томография (ФМРТ). Все они позволяют получить важную ин-

формацию о характере текущего патологического процесса путем обнаружения признаков цереброваскулярного заболевания, установления локализации и выраженности атрофических изменений, выявления отложения бета-амилоида, тау-протеина, снижения метаболизма глюкозы и снижения перфузии в тканях головного мозга [2, 3].

В повседневной клинической практике наибольшее распространение приобрела МРТ. Это обусловлено относительной простотой проведения исследования, более низкой по сравнению с ПЭТ и ОФЭКТ стоимостью, высоким пространственно-временным разрешением, неинвазивностью метода, отсутствием противопоказаний для обследования пациента в динамике и возможностью последующей компьютерной обработки полученных данных [5, 6].

При оценке результатов МРТ в первую очередь исключаются потенциально курабельные причины когнитивных нарушений (объемные образования, нормотензивная гидроцефалия и т. д.). Различные отделы головного мозга вовлекаются в разную степень и последовательности. На ранних стадиях болезни атрофические изменения чаще наблюдаются преимущественно в медиотемпоральных структурах головного мозга (энторинальная кора, гиппокамп, миндалина, парагиппокампальная извилина).

Позже атрофия выявляется в задних отделах височных и кортикальных отделах теменных долей, затем развивается вторичная атрофия серого вещества лобных долей; первичные моторные и сенсорные зоны вовлекаются в патологический процесс на поздних стадиях заболевания [2, 3, 5].

Н.Г. Незнанов и др. отмечают, что использование нейровизуализационных маркеров нейронального повреждения информативно для уточнения стадии болезни Альцгеймера, но их значение чрезвычайно вариабельно в начале заболевания. На раннем этапе атрофические изменения затрагивают только гиппокампальную формуцию, затем атрофия выявляется также и в других структурах медиобазального комплекса, включая миндалину и парагиппокампальную извилину [7].

Важной особенностью МРТ является способность получать трехмерные изображения объекта с высоким пространственным разрешением и высокой контрастностью тканей, что позволяет проводить точный анализ даже незначительных изменений объема вещества головного мозга. Для данных целей рекомендовано применение МР-морфометрии.

МР-морфометрия – методика, позволяющая получить данные об объеме различных структур головного мозга *in vivo* в норме и при патологии с помощью компьютерной обработки массива

данных МРТ. Посредством МР-морфометрии можно выявить изменения в головном мозге, которые не определяются визуально при проведении стандартного исследования, что повышает качество и увеличивает потенциал диагностических возможностей МРТ. При болезни Альцгеймера морфометрия может применяться для раннего выявления, оценки степени тяжести и динамического наблюдения выраженности локальной и общей атрофии головного мозга [3, 8–11].

В настоящее время для количественной оценки серого вещества при БА наиболее часто применяется воксель-ориентированная морфометрия (Voxel-based morphometry, VBM). Это метод анализа структурных МР-изображений, который позволяет изучать различия в структурах головного мозга, используя статистический подход. Данная методика дает возможность с высокой точностью оценивать объем областей интереса (Region of interest, ROI) [11].

Существенный вклад в разработку новых количественных методов оценки данных МРТ внесло многоцентровое научное исследование Инициатива по нейровизуализации болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI). Основная задача его заключалась в разработке биомаркеров для раннего выявления и отслеживания течения БА. Специалисты ADNI разработали методы сбора и контроля качества МРТ- и ПЭТ-исследований на различных томографах, в результате чего были сформированы стандартизованные протоколы, которые позволяют напрямую сравнивать результаты, полученные в исследовательских центрах по всему миру и хранящиеся в электронной базе данных ADNI. На сегодняшний день опубликовано более 1000 научных работ, проведенных с использованием баз данных ADNI. Активно разрабатывается вопрос об автоматизированном анализе МРТ-изображений [13, 14].

На ранней стадии БА нейродегенеративный процесс затрагивает в том числе энторинальную кору. R.S. Desikan et al. в своем исследовании предприняли попытку определить, могут ли автоматизированные методы измерения на основе МРТ с высокой степенью точности идентифицировать лиц с умеренными когнитивными нарушениями [15]. Обработка массива исходных трехмерных T1-взвешенных изображений 313 пациентов из двух независимых групп была осуществлена с применением автоматизированного программного пакета FreeSurfer для определения объема и средней толщины 34 анатомических регионов. В 1-ю группу (использовалась для тестирования и отладки параметров) вошли 49 лиц из контрольной группы и 48 лиц с умеренными когнитивными расстройствами (УКР), в то время как во 2-ю группу (использовалась непосредственно для вычисления толщины коры в определенных регионах) – 94 пожилых пациента из контрольной группы и 57 лиц с УКР. Для сравнения в исследование были также включены 65 пациентов с вероятным диагнозом БА. Для выявления УКР с помощью измерения толщины энторинальной коры, объема гиппокампа и толщины супрамаргинальной извилины была достигнута специфичность 94%, чувствительность 74% для 1-й группы пациентов и специфичность 91%, чувствительность 90% для 2-й группы пациентов. Указанные три параметра МРТ продемонстрировали значимую взаимосвязь с клиническими и нейропсихологическими оценками, а также с показателями биомаркеров цереброспинальной жидкости.

R. Cuingnet et al. [16] в систематическом обзоре оценили эффективность десяти подходов: воксель-ориентированных методов (в том числе Voxel-Direct, который подразделяется непосредственно на Direct и Direct VOI [17], STAND-score [18], Atlas based [19], COMPARE [20]), трех методов,

основанных на измерении толщины коры (Thickness-Direct [17], Thickness-Atlas [21], Thickness-ROI [22]) и двух методов на основе измерения объема гиппокампа (Hippo-Volume-S [23, 24], Hippo-Shape [25]) с использованием МР-томограмм 509 пациентов из базы данных ADNI. Для классификации большинства подходов использовался метод опорных векторов (Support Vector Machine). Было проведено три классификационных эксперимента: когнитивно сохранные лица и пациенты с БА, когнитивно сохранные лица и пациенты с прогрессирующими УКР, которые достигали деменции в течение 18 мес, а также лица со стабильными УКР и прогрессирующими УКР. Вся выборка пациентов была разделена на две группы. Первая группа (половина выборки) использовалась для тренировки и оптимизации параметров, вторая – для оценки эффективности методов. В результате анализа данных были получены следующие данные: при сравнении пациентов с БА и когнитивно сохранных лиц четыре указанных выше воксель-ориентированных метода классифицировали пациентов с очень высокой специфичностью (более 89%) и высокой чувствительностью (75% – для STAND-score и более 81% – для остальных методов). Методы, основанные на измерении толщины коры, показали схожие результаты – не менее чем 90% специфичность и 69, 74 и 79% чувствительность для Thickness-ROI, Thickness-Direct и Thickness-Atlas соответственно. Подходы, основанные на оценке гиппокампа, обладали сопоставимой чувствительностью, но были менее специфичными: 63% при измерении объема и 84% при измерении формы; при сравнении когнитивно сохранных лиц и пациентов с когнитивными нарушениями большинство методов обладали существенно меньшей чувствительностью, чем в предыдущей классификации. Все методы по сравнению с COMPARE,

Hippo-Volume-S и Hippo-Share показали значительно лучшие классификационные результаты. Не было выявлено существенной разницы между результатами, полученными с помощью Direct, Direct VOI, STAND-score, Atlas-based. Все эти методы достигали высокой специфичности (более 85%), а чувствительность варьировала от 51% (COMPARE) до 73% (STAND-Score).

Методы, основанные на измерении толщины коры, показали схожие результаты. Оценка объема гиппокампа (Hippo-Volume-S) была менее специфичной, но высокочувствительной, как для классификации БА по сравнению с когнитивно сохранными индивидами; при сравнении лиц со стабильными УКР и прогрессирующими УКР STAND-score достиг 57% чувствительности и 78% специфичности, COMPARE – 62% чувствительности и 67% специфичности, а Thickness-Direct – 32% чувствительности и 91% специфичности. Методы на основе измерения объема гиппокампа отличали прогрессирующие УКР от стабильных с 62% чувствительностью и 69% специфичностью.

Большой интерес представляет работа Нуон-Ан Йи et al., в которой авторы поставили цель выяснить, поможет ли степень и характер атрофии подкоркового серого вещества (миндалевидного тела, таламуса, хвостатого ядра, скорлупы, бледного шара, добавочного ядра и гиппокампа) предсказать прогрессирование БА от стадии УКР до деменции [5]. В исследование были включены 773 участника, каждому из которых выполнялась трехмерная T1-импульсная последовательность на МР-томографе с напряженностью поля 3 Тл, с последующей постпроцессорной обработкой. Из них 181 человек был отнесен к контрольной группе с субъективными симптомами нарушения процесса запоминания информации и нормальными познавательными функциями, 201 человек с УКР и 391 пациент на ста-

дии деменции. За время наблюдения ($2 \pm 0,9$ года) у 35 пациентов из группы с УКР было выявлено прогрессирование до деменции, состояние остальных пациентов в этой группе оставалось стабильным. Измерение объемов субкортикальных образований серого вещества было выполнено с помощью пакета программного обеспечения FMRIB Software Library (FSL). При анализе данных все структуры, кроме бледного шара, были меньше у пациентов с БА, чем в группе контроля. Кроме того, миндалевидные тела, таламус, скорлупа, прилежащие ядра и гиппокамп были меньше в группе с УКР, чем в контрольной. Во всех группах подкорковые образования, за исключением бледного шара, показали положительную корреляцию с когнитивными функциями, измеряемыми методом Mini Mental State Examination (MMSE). Анализ пропорциональных рисков Кокса с учетом возраста, пола, образования, нейропсихологических тестов SAMCOG-R (пересмотренный) и MMSE показал, что меньший объем гиппокампа и прилежащих ядер связан с повышенным риском прогрессирования от УКР до деменции. Кроме того, уменьшение в объеме подкорковых структур серого вещества было связано с тяжестью когнитивных нарушений. Полученные результаты свидетельствуют, что наряду с атрофией гиппокампа и кортикальной атрофией теменно-височной локализации атрофия прилежащих ядер обладает достаточным диагностическим потенциалом в прогнозе прогрессирования БА от УКР до деменции. Данная информация в дальнейшем может быть использована при разработке автоматизированного программного комплекса для ранней диагностики БА.

Jie-Qiong Li et al. проанализировали большой объем материала по всем факторам риска, которые могли бы обусловить развитие деменции при болезни Альцгеймера у лиц с УКР [26]. Авторы

провели систематический литературный поиск когортных исследований по данной проблематике в базах данных PubMed, OVID, EMBASE, базе данных Кокрановского сотрудничества, Библиотеке Конгресса, опубликованных в период с января 1966 г. по март 2015 г. (всего 3565 статей на английском языке). В результате строгого отбора в метаанализ были включены 60 когортных исследований, охватывающих 14 821 участника из 16 стран, из них для выявления нейровизуализационных маркеров развития БА проанализированы данные 19 исследований, включивших следующие структурные признаки: атрофия гиппокампа, атрофия медиальных отделов височной доли, атрофия энторинальной коры, гиперинтенсивный сигнал от белого вещества и подкорковые инфаркты. При анализе полученных результатов наиболее сильными факторами риска, ответственными за прогрессирование от стадии УКР до деменции при БА, оказались атрофия гиппокампа, энторинальной коры и других медиальных отделов височной доли. Также была обнаружена положительная корреляция между риском развития заболевания и объемом гиперинтенсивного белого вещества. Анализ показал, что МРТ является значимым средством диагностики БА на стадии УКР. Медиальная височная доля, включающая гиппокамп и парагиппокампаальную извилину (последняя включает энторинальную кору), поражается наиболее рано. Обнаруживается большая атрофия гиппокампа, преимущественно области СА1 и основания гиппокампа (субикюле), а также энторинальной коры, особенно в передненижнем полюсе с двух сторон. Более того, у пациентов с УКР увеличение объема желудочков и общее изменение объема вещества головного мозга за год, а также возрастные изменения белого вещества в базальных ганглиях увеличивали риск прогрессирования до БА. Более высокие

значения измеряемого коэффициента диффузии гиппокампа у лиц с прогрессирующим типом УКР на начальном этапе ассоциируются с более высоким риском прогрессирования до деменции в будущем.

М.В. Кротенковой и соавт.* разработан метод дифференциальной диагностики УКР сосудистого и дегенеративного генеза. Авторами был проведен воксель-ориентированный морфометрический анализ структурных МР-изображений головного мозга. По регионам интереса (миндалевидное тело, гиппокамп и др.) создан ряд масок и выполнен расчет отношения объема серого вещества каждой маски в вокселях к общему объему серого вещества головного мозга в вокселях. Затем проведен ROC-анализ отношений объемов регионов интереса в вокселях к общему объему серого вещества в каждой из групп, включая контрольную, в вокселях. При отношении объемов масок к общему объему серого вещества головного мозга левого гиппокампа менее 0,006609, правого гиппокампа менее 0,00654, левой парагиппокампаальной извилины менее 0,005484, левого миндалевидного тела менее 0,001743, правого миндалевидного тела менее 0,001399 и левой нижней височной извилины менее 0,019112 к общему объему серого вещества головного мозга и отсутствию атрофии миндалевидного тела и таламуса диагностируют дегенеративный генез УКР. При отношении объема левой глазничной части нижней лобной извилины менее 0,008642, правой глазничной части нижней лобной извилины менее 0,008546, правого таламуса менее 0,004742, левого таламуса менее 0,004872 к общему объему серого вещества головного мозга и отсутствию атрофии гиппокампа и миндалевидного

тела диагностируют сосудистый генез УКР.

По мнению авторов, предложенный метод обеспечивает высокую точность дифференциальной диагностики УКР сосудистого и дегенеративного генеза. Учитывая малую выборку (58 пациентов), целесообразна дальнейшая оценка метода на большей группе пациентов.

Таким образом, приведенные данные показывают важную роль МРТ для диагностики БА и прогнозирования развития деменции на начальных стадиях когнитивных расстройств. Одним из перспективных направлений в диагностике данного заболевания является постпроцессорная обработка результатов МРТ с помощью специального программного обеспечения (МР-морфометрия). Данная методика позволяет проводить точную количественную оценку объемов различных структур и областей головного мозга, а также оценивать их изменение в динамике, что дает возможность не только повысить качество диагностики БА, но и судить о степени прогрессирования атрофического процесса. В настоящее время все большее распространение в клинической практике получают автоматизированные методы количественного анализа объемных характеристик МР-изображений, которые упрощают и объективизируют оценку структур головного мозга посредством минимизации участия человека в данном процессе.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 17-11-01288).

Литература [References]

1. Всемирная организация здравоохранения и Международная организация по проблемам болезни Альцгеймера. Деменция: приоритет общественного здравоохранения. 2012.

http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/ [The World Health Organization and the International Alzheimer's Disease Organization. Dementia: public health priority. 2012. Available at: http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/ (in Russ.).]

2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменция: Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2011. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitaryan E.A. Dementia: A guide for doctors. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011 (in Russ.).]
3. Емелин А.Ю., Одинак М.М., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В., Киселев В.Н. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 4 (2S): 51–5. [Emelin A.Yu., Odinak M.M., Lobzin V.Yu., Vorob'ev S.V., Kiselev V.N. Modern possibilities of neuroimaging in differential diagnosis of cognitive impairment. *Neurologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika (Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics, Russian journal)*. 2012; 4 (2S): 51–5 (in Russ.).]
4. Schmitter D., Roche A., Maréchal B., Ribes D., Abdulkadir A., Bach-Cuadra M. et al. An evaluation of volume-based morphometry for prediction of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2015; 7: 7–17.
5. Hyon-Ah Yi, Möller Ch., Dieleman N., Bouwman F.H., Barkhof F., Scheltens Ph. et al. Relation between subcortical grey matter atrophy and conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016; 87: 425–32.
6. Johnson K.A., Fox N.C., Klunk W.E., Reisa A. Sperling brain imaging in Alzheimer disease. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med*. 2012; 2 (4).
7. Незнанов Н.Г., Ананьева Н.И., Залутская Н.М., Стулов И.К., Гальсман И.Е., Бельцева Ю.А. Визуальная шкальная МРТ-оценка атрофических изменений головного мозга в диагностике ранней стадии болезни Альцгеймера (1 этап исследования). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. 2016; 4: 61–5. [Neznanov N.G., Anan'eva N.I., Zalutskaya N.M., Stulov I.K., Gal'sman I.E., Bel'tseva Yu.A. Visual scale MRI assessment of atrophic changes in the brain in the diagnosis of early stage Alzheimer's disease (Phase 1 study). *Obzrenie Psikhiiatrii i Meditsinskoj Psikhologii (Review of Psychiatry and Medical Psychology, Russian journal)*. 2016; 4: 61–5 (in Russ.).]
8. Магонов Е.П., Катаева Г.В., Трофимова Т.Н. Современные методы ав-

* М.В. Кротенкова, Р.Н. Коновалов, А.И. Дамиулина и др. получили патент на изобретение № 2588314 «Способ дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств».

- томатического вычисления внутречерепного пространства с помощью МР-морфометрии. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2015; 2 (85). [Magonov E.P., Kataeva G.V., Trofimova T.N. Modern methods of automatic calculation of intracranial space by means of MR-morphometry. *Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta (Bulletin of Novgorod State University, Russian journal)*. 2015; 2 (85) (in Russ.).]
9. Лобзин В.Ю., Киселёв В.Н., Фокин В.А., Емелин А.Ю., Воробьев С.В., Лупанов И.А. и др. Применение магнитно-резонансной морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013; 3: 43. [Lobzin V.Yu., Kiselev V.N., Fokin V.A., Emelin A.Yu., Vorob'ev S.V., Lupanov I.A. et al. Application of magnetic resonance morphometry in the diagnosis of Alzheimer's disease and vascular cognitive disorders. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii (Bulletin of the Russian Military Medical Academy)*. 2013; 3: 43 (in Russ.).]
 10. Одинак М.М., Воробьев С.В., Фокин В.А., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Соколов А.В. Магнитно-резонансная морфометрия в дифференциальной диагностике посттравматических когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 2: 13–8. [Odinak M.M., Vorob'ev S.V., Fokin V.A., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Sokolov A.V. Magnetic resonance morphometry in the differential diagnosis of post-traumatic cognitive impairment. *Neurologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika (Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics, Russian journal)*. 2014; 2: 13–8 (in Russ.).]
 11. Воронков Л.В., Труфанов А.Г., Фокин В.А., Литвиненко И.В., Одинак М.М., Ефимцев А.Ю. и др. Возможности воксель-базированной морфометрии в диагностике неопухольевых заболеваний головного мозга. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012; 1 (37). [Voronkov L.V., Trufanov A.G., Fokin V.A., Litvinenko I.V., Odinak M.M., Efimtsev A.Yu. et al. The possibilities of voxel-based morphometry in the diagnosis of neoplastic diseases of the brain. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii (Bulletin of the Russian Military Medical Academy)*. 2012; 1 (37) (in Russ.).]
 12. Дамулина А.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Значение воксель-ориентированной морфометрии в изучении умеренных когнитивных расстройств. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9 (3): 42–8. [Damulina A.I., Kononov R.N., Kadykov A.S. Value of voxel-oriented morphometry in the study of moderate cognitive disorders. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii (Annals of Clinical and Experimental Neurology, Russian journal)*. 2015; 9 (3): 42–8 (in Russ.).]
 13. Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Available at: <http://adni.loni.usc.edu>
 14. Weiner M.W., Veitch D.P., Aisen P.S., Beckett L.A., Cairns N.J., Green R.C. et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement*. 2012; 8 (10): S1–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.09.172>
 15. Desikan R.S., Cabral H.J., Settecase F., Hess Ch.P., Dillon W.P., Glastonbury Ch.M. et al. MRI measures predict progression to Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2010; 31 (8): 1364–74. DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.023](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.023)
 16. Cuingnet R., Gerardin E., Tessieras J., Auzias G., Lehericy S., Habert M.-O. et al. and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. *Neuroimage*. 2010; 6: 4C.
 17. Klöppel S., Stonnington C.M., Chu C., Draganski B., Scahill R.I., Rohrer J.D. et al. Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain*. 2008; 131 (3): 681–9.
 18. Vemuri P., Gunte J.L., Senjem M.L., Whitwell J.L., Kantarci K., Knopman D.S. et al. Alzheimer's disease diagnosis in individual subjects using structural MR images: validation studies. *Neuroimage*. 2008; 39 (3): 1186–97.
 19. Lao Z., Shen D., Xue Z., Karacali B., Resnick S.M., Davatzikos C. Morphological classification of brains via high-dimensional shape transformations and machine learning methods. *Neuroimage*. 2004; 21 (1): 46–57.
 20. Fan Y., Shen D., Gur R.C., Davatzikos C. COMPARE: classification of morphological patterns using adaptive regional elements. *Med. Imag.* 2007; 26 (1): 93–105.
 21. Desikan R.S., Ségonne F., Fischl B., Quinn B.T., Dickerson B.C., Blacker D. et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006; 31 (3): 968–80.
 22. Desikan R.S., Cabral H.J., Hess C.P., Dillon W.P., Glastonbury C.M., Weiner M.W. et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*. 2009; 132 (8): 2048–57.
 23. Chupin M., Hammers A., Liu R.S., Colliot O., Burdett J., Bardin E. et al. Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: method and validation. *Neuroimage*. 2009; 46 (3): 749–61.
 24. Chupin M., Gerardin E., Cuingnet R., Boutet C., Lemieux L., Lehericy S. et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus*. 2009; 19 (6): 579–87.
 25. Gerardin E., Chételat G., Chupin M., Cuingnet R., Desgranges B., Kim H.-S. et al. Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. *Neuroimage*. 2009; 47 (4): 1476–86.
 26. Jie-Qiong Li, Lan Tan, Hui-Fu Wang, Meng-Shan Tan, Lin Tan, Wei Xu et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016; 87: 476–84.
 27. Blanc F., Colloby S.J., Cretin B., Loureiro de Sousa P., Demuyneck C., O'Brien J.T. et al. Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheim. Res. Ther.* 2016; 8: 31.
 28. Дмитриев А.А., Кучерявский С.В. Применение методов многомерного анализа данных для диагностики ранних стадий болезни Альцгеймера по томограммам мозга. *Управление, вычислительная техника и информатика*. 2010; 1–2 (65). [Dmitriyev A.A., Kucheryavskiy S.V. Application of multidimensional data analysis methods for diagnosis of early stages of Alzheimer's disease by brain tomograms. *Upravlenie, Vychislitel'naya Tekhnika i Informatika (Management, Computer Science and Informatics, Russian journal)*. 2010; 1–2 (65) (in Russ.).]
 29. Leandrou S., Petroudi S., Kyriacou P.A., Reyes-Aldasoro C.C., Pattichis C.S. An overview of quantitative magnetic resonance imaging analysis studies in the assessment of Alzheimer's disease. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.

Поступила 25.08.2017

Принята к печати 08.09.2017