

ИЗМЕНЕНИЯ КОННЕКТОМА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОЙ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

^{1,2}Ю. П. Коптева[✉], ¹С. Д. Пономарева[✉], ¹А. С. Агафьина[✉], ³Г. Е. Труфанов[✉], ^{1,2}С. Г. Щербак[✉]

¹Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Наличие неуклонно прогрессирующего неврологического дефицита у пациентов с рассеянным склерозом (РС) — основное показание для проведения комплексной реабилитации с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов. Детальный анализ изменений коннективности головного мозга может дать лучшее понимание того, какие компенсаторные механизмы головного мозга способствуют продуктивной реабилитации.

Следует отметить, что возможность применения функциональной МРТ покоя (фМРТп) в качестве методики оценки результатов нейрореабилитации до сих пор изучена недостаточно.

ЦЕЛЬ: Оценка ранних и отсроченных изменений коннектома головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом до и после комплексной нейрореабилитации путем выполнения функциональной МРТ покоя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: В исследовании приняли участие 15 пациентов с рассеянным склерозом (EDSS 1,5–6). Комплексный неврологический осмотр проводился до и после прохождения комплексной стационарной нейрореабилитации. Функциональная МРТ покоя была проведена в трех контрольных точках: до поступления, в течение 3–5 дней после завершения нейрореабилитации, в течение 25–30 дней после выписки.

Статистика: Статистическая обработка и оценка результатов данных фМРТ проводилась с использованием программного пакета CONN v.22 (p-FDR<0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ: Выявлено снижение коннективности между регионами сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ), субкаллозальной и затылочной корой ($T=-8,34$, $T=-9,12$), повышение коннективности между регионами СПРРМ и левой верхней теменной долькой ($T=11,72$). Повысилась коннективность между левой верхней теменной долькой и элементами сети определения значимости ($T=8,38$). Связанность между компонентами зрительных сетей и правой лобной долей повысилась ($T=7,04$), при этом связанность с левыми лобной и височной долями снизилась ($T=-8,69$, $T=-17,68$).

ОБСУЖДЕНИЕ: Снижение коннективности в элементах СПРРМ у пациентов свидетельствует о стабилизации ее функционирования и восстановлении связи между ней и субкаллозальной корой, относящейся к лимбической системе. Снижение связанности между язычной извилиной и регионами СПРРМ и одновременное повышение связанности с элементами правой лобной доли может свидетельствовать о повышении функционирования системы направленных действий. Повышение коннективности между элементами сети определения значимости и верхней левой теменной долькой может свидетельствовать об улучшении функционирования сенсомоторной системы, в том числе ее осознанных компонентов. Повышение связанности между элементами медиальной зрительной сети и правой лобной доли также может свидетельствовать о повышении качества направленных сенсомоторных действий, в том числе в системе «зрение-рука». Снижение коннективности между элементами правой затылочной доли и правыми отделами соматосенсорной сети, отвечающими за восприятие пространства, расположения конечностей, а также с левыми лобным полем зрения, предклинем и левой нижней височной извилиной, более вероятно, связано с реорганизацией структур направленного движения глаз и внимания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Выявленные ранние и поздние изменения функциональных сетей головного мозга свидетельствуют о снижении патологической активности сети пассивного режима работы мозга, повышении активности структур, участвующих в сенсорной обработке пространства (в том числе зрительной и слуховой), а также повышении активности сети определения значимости и элементов обработки информации от анализаторов проприоцептивной чувствительности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рассеянный склероз, нейрореабилитация, функциональная МРТ покоя, МРТ, коннектом, сеть пассивного режима работы мозга

* Для корреспонденции: Коптева Юлия Павловна, e-mail: koptevaup@ctmri.ru

Для цитирования: Коптева Ю.П., Пономарева С.Д., Агафьина А.С., Труфанов Г.Е., Щербак С.Г. Изменения коннектома головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом после комплексной нейрореабилитации: проспективное исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2024. Т. 15, № 4. С. 67–77, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-4-67-77>.

CHANGES IN THE BRAIN CONNECTOME IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AFTER COMPLEX NEUROREHABILITATION: A PROSPECTIVE STUDY

^{1,2}Yulia P. Kopteva[✉], ¹Svetlana D. Ponomareva[✉], ¹Alina S. Agafina[✉], ³Gennady E. Trufanov[✉],
^{1,2}Sergey G. Scherbak[✉]

¹City Hospital No. 40 of the Kurortny District, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, St. Petersburg, Russia

³Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

INTRODUCTION: The presence of steadily progressive neurological deficit in patients with multiple sclerosis (MS) is the main indication for complex rehabilitation with the involvement of a multidisciplinary team of specialists. A detailed analysis of changes in brain connectivity may provide a better understanding of which compensatory brain mechanisms contribute to productive rehabilitation. MRI markers of neurorehabilitation, on the other hand, can facilitate the standardization of rehabilitation measures, help ensure an individual approach and objectify the results of the treatment process.

It should be noted that the possibility of using functional resting state MRI (rs-fMRI) as a technique for assessing the results of neurorehabilitation has still not been sufficiently studied.

OBJECTIVE: To evaluate early and delayed changes in the brain connectome in patients with multiple sclerosis before and after complex neurorehabilitation by using resting state functional MRI.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 15 patients with multiple sclerosis (EDSS 1.5–6). A comprehensive neurological examination was performed before and after comprehensive inpatient neurorehabilitation.

Resting state functional MRI was performed at three control points: before admission, within 3–5 days after completion of neurorehabilitation, and within 25–30 days after discharge.

Statistics: Statistical processing and evaluation of fMRI data results was carried out using the CONN v.22 software package ($p\text{-FDR}<0,05$).

RESULTS: A decrease in connectivity between the regions of the default mode network of the brain (DMN), the subcallosal and occipital cortex ($T=-8,34$, $T=-9,12$), and an increase in connectivity between the regions of the DMN and the left superior parietal lobule were revealed ($T=11,72$). There was also increased connectivity between the left superior parietal lobule and elements of the salience network ($T=8,38$). Connectivity between visual network components and the right frontal lobe increased ($T=7,04$), while connectivity with the left frontal and temporal lobes decreased ($T=-8,69$, $T=-17,68$).

DISCUSSION: A decrease in connectivity in the elements of the DMN in patients indicates the stabilization of its functioning and the restoration of the connection between it and the subcallosal cortex, which belongs to the limbic system. A decrease in connectivity between the lingual gyrus and the DMN regions and a simultaneous increase in connectivity with elements of the right frontal lobe may indicate an increase in the functioning of the directed action system. The identified increase in connectivity between elements of the salience network and the left superior parietal lobule may indicate an improvement in the functioning of the sensorimotor system, incl. its conscious components. Increased connectivity between elements of the medial visual network and the right frontal lobe may also indicate an increase in the quality of directed sensorimotor actions, incl. in the «vision-hand» system. Reduced connectivity between elements of the right occipital lobe and the right sections of the somatosensory network, responsible for the perception of space, the location of the limbs, as well as with the left frontal visual field, precuneus and left inferior temporal gyrus, more probably associated with a reorganization of the structures of directional eye movement and attention.

CONCLUSION: The identified early and late changes in the functional networks of the brain indicate a decrease in the pathological activity of the network of the default mode of the brain, an increase in the activity of structures involved in sensory processing of space (including visual and auditory), as well as an increase in the activity of the salience network and elements of information processing from analyzers of proprioceptive sensitivity.

KEYWORDS: multiple sclerosis, neurorehabilitation, resting state fMRI, MRI, connectome, default mode brain network

* For correspondence: Yulia P. Kopteva, e-mail: koptevaup@ctmri.ru

For citation: Kopteva Yu.P., Ponomareva S.D., Agafina A.S., Trufanov G.E., Scherbak S.G. Changes in the brain connectome in patients with multiple sclerosis after complex neurorehabilitation: a prospective study // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2024. Vol. 15, No. 4. P. 67–77, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-4-67-77>.

Введение. Рассеянный склероз — иммуноопосредованное, воспалительное, демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, распространенность которого в мире составляет до 2 млн случаев [1]. Средний показатель заболеваемости рассеянным склерозом (РС) в Российской Федерации составляет 3,8 случая на 100 тыс. населения со среднегодовым темпом прироста на 4,8% (с 2009 по 2019 г.) [2].

Клиническая эволюция РС может проходить двумя основными путями: рецидивирующим и прогрессирующим. Чаще заболевание дебютирует через рецидивирующую форму, проявляющуюся отдельными эпизодами неврологических нарушений с последующей частичной или полной ремиссией или ее отсутствием [3, 4].

Установлено, что пациентам с минимальными функциональными нарушениями (EDSS 1) на фоне приема плацебо потребовалось 8,95 года до ограничения мобильности (EDSS 4) и 18,48 года, чтобы нуждаться во вспомогательных приспособлениях для ходьбы (EDSS). Применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), отсрочило это время на 3,51 и 3,09 года соответственно [5]. ПИТРС кардинально меняли перспективы для пациентов с этим заболеванием, тем не менее в настоящее время имеется недостаточное количество данных для прогнозирования отдаленных исходов заболевания на фоне ПИТРС [6].

Наличие неуклонно прогрессирующего неврологического дефицита у пациентов с РС — основное показание к проведению комплексной реабилитации с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов. При этом окончательный объем реабилитационных мероприятий определяется индивидуально с учетом возможностей и потребностей конкретного пациента, а также оснащенности базы, на которой проводится нейрореабилитация. Для оценки функционального статуса пациентов и результатов проведенного лечения до сих пор используются клинические шкалы, отображающие результаты выполнения задания в конкретный промежуток времени, но не характеризующие комплексные изменения в функционировании сетей головного мозга.

К современным способам изучения нейропластичности относят функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ) головного мозга, при этом детальный анализ изменений коннективности может дать лучшее понимание того, какие компенсаторные механизмы головного мозга способствуют продуктивной реабилитации [7]. МРТ-маркеры нейрореабилитации, с другой стороны, могут способствовать стандартизации реабилитационных мероприятий, обеспечению индивидуального подхода и объективизации результатов лечебного процесса [8].

Имеющиеся в зарубежной литературе исследования направлены преимущественно на сравнение результатов эффективности различных реабилита-

ционных методик, но не на возможность применения фМРТ покоя в качестве объективного маркера оценки комплексной нейрореабилитации в рутинной клинической практике в раннем и позднем постреабилитационных периодах.

Цель. Оценка ранних и отсроченных изменений коннектома головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом до и после комплексной нейрореабилитации с помощью функциональной МРТ покоя.

Материалы и методы. Исследование одобрено Экспертным советом по этике при СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» Минздрава (выписка из протокола заседания № 223 от 29.09.2022 г.). Пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

С помощью фМРТ покоя была проведена комплексная оценка коннектома головного мозга у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим типом РС в ранний и поздний постреабилитационные периоды. Всего обследовано 15 пациентов, из них 6 мужчин и 9 женщин, средний возраст — 40,3 года (от 21 до 60 лет).

До поступления на реабилитацию всем пациентам был проведен комплексный неврологический осмотр с использованием шкалы EDSS, тестов на дальность и скорость ходьбы, баланс, функции верхних конечностей, когнитивный статус, а также субъективных опросников.

Далее пациенты проходили комплексную высокоинтенсивную стационарную нейрореабилитацию длительностью 5 недель, включавшую около 200 процедур. Порядок лечения определяла мультимодальная команда специалистов, курс и объем процедур назначались индивидуально в зависимости от реабилитационных потребностей и потенциала пациентов. Реабилитационный процесс включал в себя антиспастический массаж, комплексную физиотерапию (грязелечение, водолечение, магнитотерапию), специальную лечебную гимнастику, а также роботизированную механотерапию, занятия на стабиллоплатформах и современных тренажерах с системой биологической обратной связи.

Всем пациентам была проведена функциональная МРТ в состоянии покоя в трех временных точках: до начала курса реабилитации (0 точка), в течение 1–5 дней по завершении нейрореабилитации (оценка ранних эффектов, P1), через 25–30 дней после завершения нейрореабилитации (оценка отсроченных эффектов, P2).

Комплексная МРТ головного мозга проводилась на томографе с индукцией магнитного поля в 1,5 Тл («Magnetom Avanto», Siemens) и включала стандартный протокол в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (с использованием импульсных последовательностей T2-ВИ, TIRM-3D-ВИ, MPRAGE), а также фМРТ покоя (BOLD) (табл. 1).

Все пациенты находились в состоянии бодрствования и неподвижности, исследования проводились

Параметры импульсной последовательности фМРТ в состоянии покоя

Таблица 1

Table 1

Resting state fMRI pulse sequence parameters			
Время повторения (TR)	3500	Матрица	64×64
Время эхо (TE)	50	Толщина среза	5,0 мм
Угол поворота спинов (FA)	90	Количество срезов	23
FOV	220×220	Количество повторений	80

в утреннее время, что обеспечивало стандартизацию нахождения пациента в условиях покоя.

Статистическая обработка и оценка результатов данных фМРТ проводилась с использованием программного пакета CONN v.22 (<https://web.conn-toolbox.org>).

В связи с особенностями проведения комплексной нейрореабилитации и вовлечением и сенсомоторных сетей, и сетей покоя (определения значимости, режима пассивной работы мозга, центральной исполнительной сети), обсчет проводился по 138 различным зонам интереса. Сравнение проводилось как между точками 0 и P1, 0 и P2, так и между точками P1–P2 для выявления отсроченных реабилитационных эффектов.

Межгрупповой статистический анализ данных, полученных при выполнении фМРТ покоя в контрольных точках, проводился с $p < 0,05$ с использованием методик Seed-to-Voxel (SBC) и ROI-to-ROI для выявления кластеров изменения связанности как между отдельными анатомическими зонами, так и между функциональными регионами. В качестве базовой методики использовался параметрический статистический анализ на основе теории случайного поля Гаусса с использованием $p\text{-FDR} < 0,05$ корректировки для размеров кластеров. При выявлении кластеров объемом более 35 вокселей использовался дополнительный непараметрический анализ с использованием метода рандомизации/перестановки на 1000 повторений остаточной рандомизации.

Для оценки эффективности реабилитационных мероприятий и выявления различий между пациентами и группой контроля использовалась статистическая гипотеза $(-1; 1)$, при условии положительно-го прохождения F-теста.

Результаты. При оценке изменений показателей клинико-функциональных тестов и опросников определяется высокая неоднородность полученных данных — пациенты демонстрировали как улучшение результатов (увеличение дальности ходьбы, сокращение времени выполнения заданий, направленных на баланс и мелкую моторику), так и их ухудшение, что, вероятно, связано с высокой интенсивностью проводимых занятий и повышением уровня общей утомляемости (табл. 2).

При построении коннектограмм ROI-to-ROI с использованием данных текущего объема выборки статистически значимых изменений между точками 0, P1 и P2 выявлено не было.

При оценке данных обсчета Seed-to-Voxel были выявлены статистически значимые кластеры изменения коннективности в различных функционально-активных регионах (табл. 3).

Обсуждение. Сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ) — одна из ключевых сетей функционирования головного мозга, активная в состоянии так называемой рассредоточенности, когда отсутствует необходимость концентрации внимания на объектах и задачах внешнего мира. Анатомически в ее состав входят вентромедиальная префронтальная кора, дорсомедиальная префронтальная кора, латеральная теменная кора и кора задней части поясной извилины вместе с прилежащими отделами предклинья [9].

По данным зарубежной литературы, у пациентов с РС по сравнению со здоровыми добровольцами определяется повышение коннективности в анатомических отделах СПРРМ, что свидетельствует о расторможенности данной сети мозга [10]. Снижение коннективности в элементах СПРРМ у наших пациентов свидетельствует о стабилизации ее функционирования и восстановлении связи между ней и субкаллозальной корой, относящейся к лимбической системе. К функциям лимбической системы относят управление вегетативными процессами, регулировку мотивационной сферы, эмоциональное и инстинктивное поведение, а активация субкаллозальной коры, в свою очередь, происходит при эмоциональном ответе на визуальные стимулы, причем более выраженная активация происходит при возникновении негативных эмоций [11].

К функциям язычной извилины относят сложное восприятие зрительной информации, в том числе выборочное распознавание объектов и лиц, а также букв, слов и световой контрастности. Также к ее функциям относят сохранение координации и баланса с учетом полученных визуальных данных, зрительную память, эмоции и способность к креативному мышлению [12]. Снижение связанности между ней и элементами СПРРМ и одновременное повышение связанности с элементами правой лобной доли может свидетельствовать о повышении функционирования системы направленных действий (к функциям задних отделов правой лобной доли, в свою очередь, относят сенсорное восприятие).

Сеть определения значимости — инструмент переключения функционирования головного мозга

Результаты изменения показателей клинико-функциональных тестов и опросников

Table 2

Results of changes in indicators of clinical and functional tests and questionnaires

Показатель	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Уровень надежности (95,0%)
Тест 25 шагов, секунды	−1,6	2,89	−9,1	1,72	1,94
Ходьба 2 минуты, метры	5,18	25,78	−36,0	42,0	17,32
Ходьба 6 минут, метры	26,27	27,38	−15,0	64,0	18,4
Тест «встань и иди», секунды	−1,61	3,79	−11,84	2,91	2,55
Тест Берга	−2,89	6,52	21,43	2,3	4,38
Тест 9 колышек справа, секунды	−0,64	5,03	−12,0	3,0	3,38
Тест 9 колышек слева, секунды	1,38	6,0	−4,4	17,07	4,04
MoCa, баллы	−0,75	5,5	−10,9	7	3,7
MMSE, баллы	0,36	2,25	−4,0	3	1,51
SDMT, баллы	0,55	1,13	−1	3	0,76
MFIS, баллы	−1,18	5,9	−16	5	3,96
HADS-T, баллы	−2,27	3	−8	2	2,02
HADS-D, баллы	−1,0	2,45	−5	2	1,65
MSQOL-54-P, баллы	6,78	14,22	−25,39	25,06	10,17
MSQOL-54-M, баллы	2,64	19,14	−45,18	22,81	13,69

Примечание. MoCa — Монреальская когнитивная шкала; MMSE — краткая шкала оценки психического статуса; SDMT — тест символично-цифрового кодирования; MFIS — модифицированная шкала влияния усталости; HADS-T; HADS-D — шкала тревожности и депрессии; показатели тревожности и депрессии соответственно; MSQOL54 — индивидуальная оценка качества жизни; P — оценка физического статуса; M — оценка ментального статуса.

Note. MoCa — Montreal Cognitive Scale; MMSE — Mini Mental State Examination; SDMT — Symbolic Numeric Coding Test; MFIS — Modified Fatigue Impact Scale; HADS-T; HADS-D — Anxiety and Depression Scale; indicators of anxiety and depression; respectively; MSQOL54 — individual assessment of quality of life; P — assessment of physical status; M — assessment of mental status.

Сводные результаты изменения коннективности головного мозга по данным фМРТ покоя

Table 3

Summary of changes in brain connectivity based on resting state fMRI data

Регион интереса	Связанный регион	Изменение коннективности	Объем кластера, воксели	p-FDR кластера	T(14)	p-FDR эффекта
1	2	3	4	5	6	7
Изменения в сети пассивного режима работы мозга						
Медialная префронтальная кора	Субкаллозальная кора	Снижение (P1-0)	143	0,000269	−8,34	0,0004
	Медialная лобная кора, правая лобная доля, правая орбитальная кора		608	0,0475	−7,53	0,000012
Латеральные отделы коры правой теменной доли	Правая затылочная извилина, правая парагиппокампальная извилина (рис. 1)	Снижение (P1-0)	126	0,000818	−9,12	0,00002
Латеральные отделы коры правой теменной доли	Левая язычная извилина, левая фузиформная извилина	Снижение (P2-0)	160	0,000000	−21,30	0,000004
Латеральные отделы коры правой теменной доли	Левая верхняя теменная доля	Повышение (P2-0)	39	0,001699	11,72	0,000080
	Латеральные отделы коры левой затылочной доли (верхнее направление), левая угловая извилина		590	0,032059	9,67	0,000201

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7
Изменения в сети определения значимости						
Задние отделы передней поясной извилины	Левая верхняя теменная доля (рис. 2)	Повышение (P1-0)	91	0,007290	8,38	0,000004
Изменения в зрительных сетях						
Медиальная зрительная сеть	Правая лобная доля (задне-медиальные отделы)	Повышение (P1-0)	82	0,000565	7,04	0,000022
Нижнелатеральная кора левой затылочной доли	Левая лобная орбитальная кора	Снижение (P1-0)	93	0,009346	-8,69	0,000004
Нижнелатеральная кора левой затылочной доли	Левая средняя височная извилина, нижнелатеральная кора левой затылочной доли	Снижение (P2-0)	95	0,000001	-17,68	0,000024
	<i>Левая нижняя височная извилина</i>		674	0,032377	-11,16	0,00101
Правая височно-затылочная фузиформная извилина	Правые отделы постцентральной извилины, правая надкраевая извилина	Снижение (P2-0)	125	0,000000	-19,9	0,000008
Правая затылочная фузиформная извилина	1. Латеральные отделы коры правой затылочной доли, верхнее направление	Снижение (P2-0)	63	0,00004	-21,24	0,000009
	<i>Правая угловая извилина</i>		353	0,04464	-10,58	0,000130
	2. Предклинье		39	0,001112	-13,46	0,000057
	<i>Задние отделы поясной извилины</i>		709	0,016306	-12,36	0,000123
Правая надшпорная кора	Левые верхняя и средняя височные извилины, левая височная площадка	Снижение (P2-P1)	121	0,000000	-18,87	0,000015
	<i>Покрышка левой височной доли</i>		818	0,008387	-20,98	0,00005
Левая язычная извилина	Правая лобная доля	Повышение (P1-0)	107	0,002606	7,78	0,000008
Изменения в сети целевой активности (дорсального внимания)						
Левое лобное поле зрения	1. Предклинье (рис. 3, а)	Снижение (P2-0)	93	0,000001	-12,72	0,000053
	2. Левая нижняя височная извилина (рис. 3, б)		74	0,000007	-17,52	0,000022
Изменения в языковой сети						
Левая нижняя лобная извилина, задняя часть	1. Предклинье, правая постцентральная извилина, правая предцентральная извилина, верхняя правая теменная доля	Снижение (P2-P1)	90	0,000001	-12,24	0,000080
	2. Правая лобная доля, правая околопоясная извилина		75	0,000004	-16,25	0,000040
	3. Левая лобная доля, средняя левая лобная извилина, верхняя левая лобная извилина		66	0,000009	-10,77	0,000119
Левая верхняя теменная доля	Кора правой затылочной доли (верхнее направление), предклинье	Снижение (P2-0)	50	0,000442	-18,43	0,000017
	<i>Клин</i>		853	0,001294	-18,53	0,000008
Правая верхняя теменная доля	Кора правой затылочной доли, правый верхний клин, предклинье	Снижение (P2-0)	40	0,001745	-18,07	0,000048
			802	0,006078	-8,9	0,000298

Окончание таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7
Отдельные анатомические регионы						
Правая средняя лобная извилина	Передняя поясная извилина, левая околопоясная извилина	Снижение (P1-0)	106	0,003262	−8,65	0,000006
Левая средняя лобная извилина	Латеральные отделы коры правой затылочной доли	Повышение (P1-0)	117	0,001660	8,10	0,000006
Левая нижняя лобная извилина, оперкулярная часть	Левая верхняя теменная доля, левая надкраевая извилина	Снижение (P2-P1)	84	0,000000	−35,37	0,000000
Левая средняя височная извилина	Левая надкраевая извилина, покрышка левой височной доли	Повышение (P1-0)	84	0,010000	8,14	0,000006
Правая средняя височная извилина	Центральные отделы правой височной покрышки, височная площадка справа	Снижение (P2-0)	75	0,000015	−19,82	0,000008
Задние отделы левой парагиппокампальной извилины	Левая затылочная доля	Снижение (P2-P1)	67	0,000013	−28,07	0,000003
Левое миндалевидное тело	Передние отделы правого островка	Снижение (P2-P1)	100	0,000000	−25,07	0,000002

Примечание. 0 — нулевая точка (до реабилитации), P1 — результаты фМРТ покоя в раннем постреабилитационном периоде, P2 — результаты фМРТ покоя в позднем постреабилитационном периоде, интервалом обозначены временные точки, между которыми проводилось сравнение. Курсивом отмечены изменения, относящиеся к результатам непараметрического обсчета, вынесенные в отдельную строку при наличии дополнительных зон изменения коннективности по сравнению с основным параметрическим обсчетом.

Note. 0 — zero point (before rehabilitation), P1 — results of resting state fMRI in the early post-rehabilitation period, P2 — results of resting state fMRI in the late post-rehabilitation period, the interval indicates the time points between which the comparison was made. Italics indicate changes related to the results of non-parametric calculations, placed on a separate line in the presence of additional zones of change in connectivity compared to the main parametric calculation.

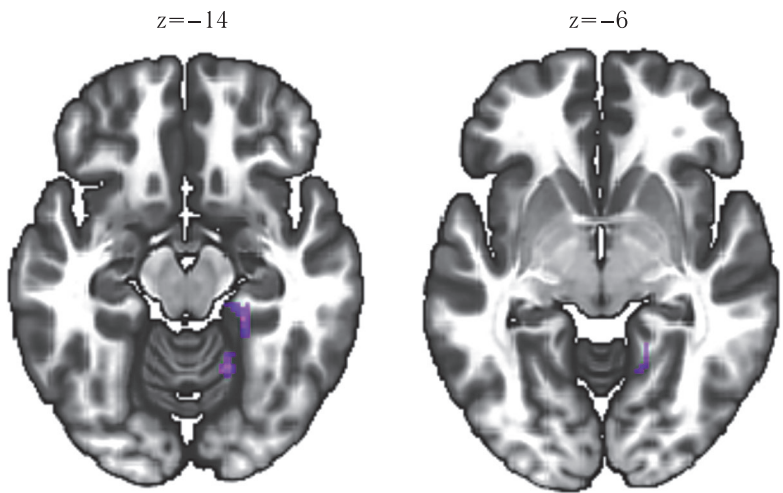


Рис. 1. Графическое представление результатов межгруппового статистического анализа с плоскостным отображением снижения коннективности между латеральными отделами коры правой теменной доли и кластером в правой язычной и парагиппокампальной извилинах (сине-фиолетовый цвет)

Fig. 1. Graphical representation of the results of intergroup statistical analysis with a planar display of decreased connectivity between the lateral parts of the cortex of the right parietal lobe and the cluster localized in the right lingual and parahippocampal gyri (blue-violet color)

между пассивным режимом и режимом исполнительного контроля. В ее состав анатомически входят передние отделы островка с обеих сторон, дорсальная передняя поясная кора и подкорковые структуры (вентральный стриатум, черное вещество и передние отделы покрышки). Также к функциям сети определения значимости относят мониторинг значимости внешних входных данных и внутренних событий мозга и контроль над вниманием [13]. Выявленное повышение коннективности между ее элементами и верхней левой теменной долей, отвечающей за пространственную ориентацию, обработку зрительной информации и сенсорной информации от рук, может свидетельствовать

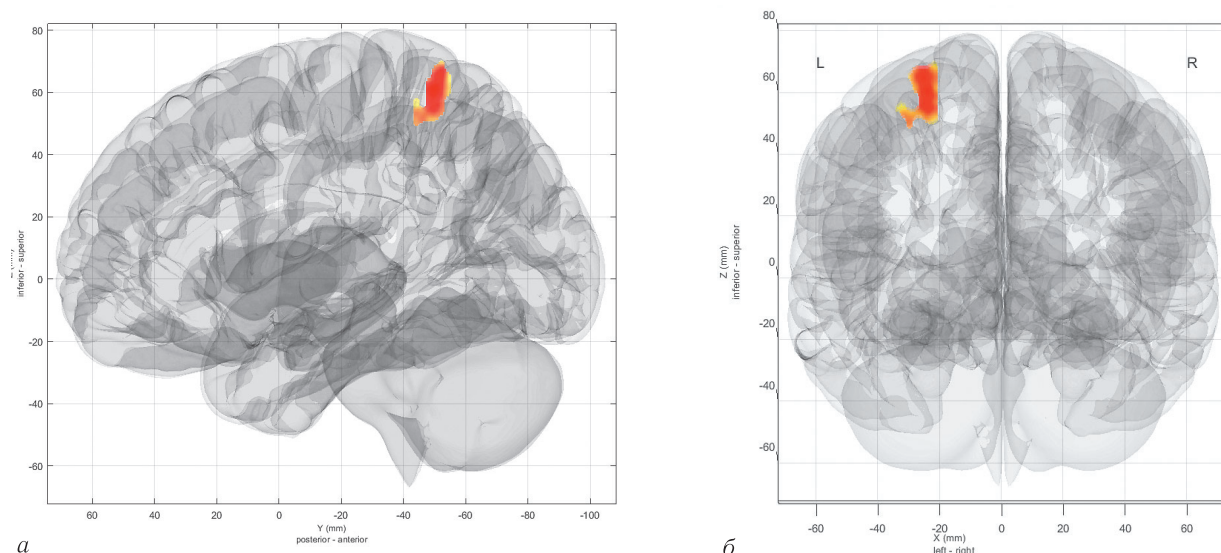


Рис. 2. *а* — Схематическое представление результатов межгруппового статистического анализа с плоскостным отображением повышения коннективности между задними отделами передней поясной извилины и верхней левой теменной долькой (красно-оранжевые оттенки) — латеральная плоскость; *б* — фронтальная плоскость выше-описанной схемы

Fig. 2. *a* — Schematic representation of the results of the between-group statistical analysis with a planar representation of the increased connectivity between the posterior part of anterior cingulate cortex and the left superior parietal lobule (red-orange shades) — lateral plane; *b* — frontal plane of the above scheme

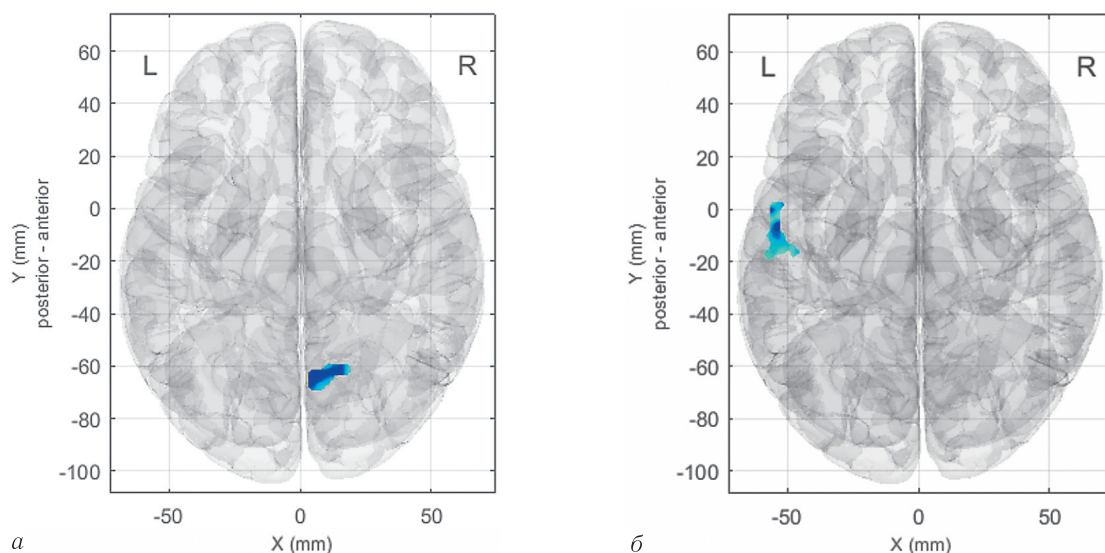


Рис. 3. *а* — Схематическое представление результатов межгруппового статистического анализа с плоскостным отображением снижения коннективности между левым лобным полем зрения и правыми отделами предклинья (сине-голубые оттенки) — аксиальная плоскость; *б* — схематическое представление результатов межгруппового статистического анализа с плоскостным отображением снижения коннективности между левым лобным полем зрения и левой нижней височной извилиной (сине-голубые оттенки) — аксиальная плоскость

Fig. 3. *a* — Schematic representation of the results of the intergroup statistical analysis with a planar representation of the decrease in connectivity between the left frontal visual field and the right precuneus (blue-light blue shades) — axial plane; *b* — schematic representation of the results of the intergroup statistical analysis with a planar representation of the reduced connectivity between the left frontal visual field and the left inferior temporal gyrus (blue-light blue) — axial plane

об улучшении функционирования сенсомоторной системы, в том числе ее осознанных компонентов [14].

Повышение связанности между элементами медиальной зрительной сети и правой лобной доли также может свидетельствовать о повышении качества направленных сенсомоторных действий, в том числе в системе «зрение-рука».

Снижение коннективности между элементами правой затылочной доли и правыми отделами соматосенсорной сети, отвечающими за восприятие пространства, расположения конечностей, а также за контроль эмпатии, речевую артикуляцию, память и внимание, а также с левыми лобным полем зрения, предклиньем и левой нижней височной извилиной,

более вероятно, связано с реорганизацией структур направленного движения глаз и внимания [15].

Языковая сеть — одна из самых обширных и сложно устроенных сетей. Считается, что основные ее элементы располагаются в латеральной префронтальной коре, левых височных регионах и левой дорсомедиальной префронтальной коре, а также имеются участки в нижней лобной извилине, верхней височной коре и передней части левой нижней височной коры [16].

В области правой средней лобной извилины происходит «переключение» между дорсальной сетью внимания (нейросетью целевой активности) и вентральной сетью внимания (нейросетью ненаправленной активности, элементом сети определения значимости) [17], снижение коннективности между ней и элементами СПРРМ может характеризовать переход к активации дорсальной сети внимания.

К функциям левой средней лобной извилины относят обработку информации при чтении и письме и направленное внимание [18], повышение коннективности в ней может свидетельствовать об улучшении восприятия зрительной информации и концентрации.

Оперкулярная часть левой нижней лобной извилины считается ответственной за обработку языковой информации и распознавание тона голоса [19]. Правая средняя височная извилина участвует в оценке расстояния до предметов, распознавании знакомых лиц, аудиовизуальном распознавании эмоций и определении значения слов во время чтения, а также в целеполагании [20]. Снижение коннективности ними и участками вентральной сети внимания и соматосенсорной коры может свидетельствовать о реорганизации сенсорных систем.

Задние отделы левой парагиппокампальной извилины относятся к лимбической системе и участвуют в пространственной ориентации и кодировке памяти. Снижение коннективности между ними и левой

затылочной долей, более вероятно, также характеризует перестройку сенсорных систем с возможным снижением чувствительности их к внешним воздействиям.

Миндалевидные тела (в частности, левое) в лимбической системе отвечают за память, принятие решений и эмоциональную оценку опасности в окружающей среде, в том числе за эмоции страха и агрессии [21]. Снижение коннективности между левым миндалевидным телом и передними отделами коры правого островка (центром принятия решений) коррелирует со средним улучшением показателей по субъективным шкалам тревожности и депрессии.

Заключение. Нейропластичность — основа реабилитационных мероприятий, а углубленное понимание функциональных изменений, происходящих в головном мозге в ответ на лечебный процесс, способно как оптимизировать нейрореабилитацию, так и позволить использовать показатели фМРТ в рамках объективной оценки ее результатов, так как клинические тесты могут демонстрировать ухудшение функциональных показателей, что не говорит о неэффективности проведенного лечения.

Выявленные ранние и поздние изменения функциональных сетей головного мозга свидетельствуют о снижении патологической активности сети пассивного режима работы мозга, повышении активности структур, участвующих в сенсорной обработке пространства (в том числе зрительной и слуховой), а также повышении активности сети определения значимости и элементов обработки информации от анализаторов проприоцептивной чувствительности.

Дальнейшее изучение коннективности головного мозга позволит более детально оценить процесс нейропластичности, в том числе предоставить углубленное понимание процессов сенсорной реорганизации головного мозга, участвующих в восстановлении координации и направленности движений у пациентов с рассеянным склерозом.

Сведения об авторах:

Коптева Юлия Павловна — врач кабинета КТ и МРТ отделения лучевой диагностики Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40» Курортного района г. Санкт-Петербурга; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9А; ассистент кафедры последипломного образования Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: velialinne@yandex.ru; ORCID 0009–0001–1223–0255;

Пономарева Светлана Дмитриевна — врач-невролог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40» Курортного района г. Санкт-Петербурга; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9А; ORCID 0009–0000–5167–5110;

Агафьина Алина Сергеевна — кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующая отделом клинических и доклинических исследований Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40» Курортного района г. Санкт-Петербурга; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9А; ORCID 0000–0003–2598–4440;

Труфанов Геннадий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИО лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID 0000–0002–1611–5000;

Щербак Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40» Курортного района г. Санкт-Петербурга; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9А; заведующий кафедрой последипломного

медицинского образования медицинского факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID 0000–0001–5036–1259.

Information about the authors:

Yulia P. Kopteva — radiologist of the CT and MRI room of the radiology department of City Hospital No. 40 of the Kurortny District of St. Petersburg, assistant of the department of postgraduate education of the Medical Academy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «St. Petersburg State University»; e-mail: velialinne@yandex.ru; ORCID 0009–0001–1223–0255;

Svetlana D. Ponomareva — neurologist of City Hospital No. 40 of the Kurortny District of St. Petersburg; ORCID 0009–0000–5167–5110;

Alina S. Agafiyina — Cand. of Sci. (Med.), neurologist, head of the clinical and preclinical research department of City Hospital No. 40, Kurortny District, St. Petersburg; ORCID 0000–0003–2598–4440;

Gennady E. Trufanov — Dr. of Sci. (Med.), professor chief researcher at the Research Institute of Radiology, head of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging at the Institute of Medical Education of Almazov National Medical Research Centre; ORCID 0000–0002–1611–5000;

Sergey G. Shcherbak — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Physician of St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Hospital No. 40», Head of the Department of Postgraduate Education of the Medical Academy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «St. Petersburg State University»; ORCID 0000–0001–5036–1259.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *Ю. П. Коптева*; сбор и математический анализ данных — *Ю. П. Коптева, С. Д. Пономарева, А. С. Агафьина*; подготовка рукописи — *Ю. П. Коптева, С. Д. Пономарева, А. С. Агафьина, Г. Е. Труфанов, С. Г. Щербак*.

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: *JPk* aided in the concept and plan of the study; *JPk, SDP, ASA* provided collection and mathematical analysis of data; *JPk, SDP, ASA, GET, SGShch* preparation of the manuscript..

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Соответствие принципам этики: Исследование одобрено Экспертным советом по этике при СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» Минздрава (выписка из протокола заседания № 223 от 29.09.2022 г.). Пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Adherence to ethical standards: The study was approved by the Ethics Expert Council at the St. Petersburg State Medical Institution «City Hospital No. 40» of the Ministry of Health (extract from the minutes of the meeting No. 223 dated 09/29/2022). Patients signed voluntary informed consent.

Поступила/Received: 22.01.2024

Принята к печати/Accepted: 29.11.2024

Опубликована/Published: 29.12.2024

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Amin M., Hersh C.M. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics // *Neurodegener Dis. Manag.* 2023. Feb. Vol. 13, No. 1. P. 47–70. doi: 10.2217/nmt-2021-0058.
- Светличная А.В., Вязовиченко Ю.Е., Торчинский Н.В., Коршунов В.А. Изучение заболеваемости и частоты возможных факторов риска рассеянного склероза // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021. Т. 6, № 4. С. 98–105. [Svetlichnaya A.V., Vyazovichenko Yu.E., Torchinskiy N.I., Korshunov V.A. Incidence of multiple sclerosis and prevalence of its risk factors in Russian Federation. *Fundamental and Clinical Medicine*, 2021, Vol. 6, No. 4, pp. 98–105 (In Russ.)]. doi: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-98-105.
- Klineova S., Lublin F.D. Clinical Course of Multiple Sclerosis // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018. Sep. 4. Vol. 8, No. 9. P. a028928. doi: 10.1101/cshperspect.a028928.
- Hauser S.L., Cree B.A.C. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review // *Am. J. Med.* 2020. Dec. Vol. 133, No. 12. P. 1380–1390.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049.
- Lublin F.D., Häring D.A., Ganjgahi H. et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability // *Brain*. 2022. Sep. 14. Vol. 145, No. 9. P. 3147–3161. doi: 10.1093/brain/awac016.
- Travers B.S., Tsang B.K., Barton J.L. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis // *Aust. J. Gen. Pract.* 2022. Apr. Vol. 51, No. 4. P. 199–206. doi: 10.31128/AJGP-07-21-6103.
- Desowska A., Turner D.L. Dynamics of brain connectivity after stroke. *Rev. Neurosci.* 2019 Jul. 26. Vol. 30, No. 6. P. 605–623. doi: 10.1515/revneuro-2018-0082.
- Tavazzi E., Cazzoli M., Pirastru A. et al. Neuroplasticity and Motor Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review on MRI Markers of Functional and Structural Changes // *Front Neurosci.* 2021. Oct 6. Vol. 15. P. 707675. doi: 10.3389/fnins.2021.707675.
- Yeshurun Y., Nguyen M., Hasson U. The default mode network: where the idiosyncratic self meets the shared social world // *Nat. Rev. Neurosci.* 2021. Mar. Vol. 22, No. 3. P. 181–192. doi: 10.1038/s41583-020-00420-w.
- Tommasin S., De Giglio L., Ruggieri S. et al. Multi-scale resting state functional reorganization in response to multiple sclerosis damage // *Neuroradiology*. 2020. Jun. Vol. 62, No. 6. P. 693–704. doi: 10.1007/s00234-020-02393-0.
- Rolls E.T. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory // *Brain Struct Funct.* 2019. Dec. Vol. 224, No. 9. P. 3001–3018. doi: 10.1007/s00429-019-01945-2.
- Palejwala A.H., Dadario N.B., Young I.M. et al. Anatomy and White Matter Connections of the Lingual Gyrus and Cuneus // *World Neurosurg.* 2021. Jul. Vol. 151. P. e426–e437. doi: 10.1016/j.wneu.2021.04.050.

13. Schimmelpennig J., Topczewski J., Zajkowski W. et al. The role of the salience network in cognitive and affective deficits // *Front Hum. Neurosci.* 2023. Mar. 20. Vol. 17. P. 1133367. doi: 10.3389/fnhum.2023.1133367.
14. Gamberini M., Passarelli L., Filippini M. et al. Vision for action: thalamic and cortical inputs to the macaque superior parietal lobule // *Brain Structure & Function.* 2021. Dec. Vol. 226, No. 9. P. 2951–2966. doi: 10.1007/s00429-021-02377-7.
15. Brandt T., Dieterich M. Thalamocortical network: a core structure for integrative multimodal vestibular functions // *Curr. Opin. Neurol.* 2019. Feb. Vol. 32, No. 1. P. 154–164. doi: 10.1097/WCO.0000000000000638.
16. Hertrich I., Dietrich S., Ackermann H. The Margins of the Language Network in the Brain // *Front. Commun.* 2020. Vol. 5. P. 519955. doi: 10.3389/fcomm.2020.519955
17. Bernard F., Lemee J.M., Mazerand E. et al. The ventral attention network: the mirror of the language network in the right brain hemisphere // *J. Anat.* 2020. Oct. Vol. 237, No. 4. P. 632–642. doi: 10.1111/joa.13223.
18. Briggs R.G., Lin Y.-H., Dadario N.B. et al. Anatomy and White Matter Connections of the Middle Frontal Gyrus // *World Neurosurgery.* 2021. Vol. 150. P. e520–e529. doi:10.1016/j.wneu.2021.03.045.
19. Schremm A. et al. Cortical thickness of planum temporale and pars opercularis in native language tone processing // *Brain and Language.* 2018. Jan. Vol. 176. P. 42–47. doi:10.1016/j.bandl.2017.12.001.
20. Zhang Y., Zhang R., Feng T. The Functional Connectivity Between Right Middle Temporal Gyrus and Right Superior Frontal Gyrus Impacted Procrastination through Neuroticism // *Neuroscience.* 2022. Jan 15. Vol. 481. P. 12–20. doi: 10.1016/j.neuroscience.2021.11.036.
21. Tang W., Kochubey O., Kintscher M. et al. A VTA to basal amygdala dopamine projection contributes to signal salient somatosensory events during fear learning // *Journal of Neuroscience.* 2020. Vol. 40, No. 20. P. 3969–3980. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1796-19.2020.



Авторы:

Н. А. Беляков, Т. Н. Трофимова, Е. Н. Кулагина, Д. В. Митюрин,
А. К. Тучапский, В. В. Фирсов, Ю. Б. Шелаев, Е. П. Шелаева

В издании собраны и изложены в исторической последовательности материалы, относящиеся к эпидемиям и пандемиям наиболее опасных для человечества заболеваний. Показано, какое влияние оказывали они на общий ход истории и различные стороны человеческого бытия, на развитие науки, прежде всего медицины, техники, производства, как отразились в искусстве и литературе. Представлена целая галерея ученых, внесших весомый вклад в борьбу со смертоносными инфекциями. В книгу вошло около 430 иллюстраций. Издание рассчитано на медицинских работников и широкий круг читателей.

**ПРИБРЕСТИ КНИГУ ВЫ МОЖЕТЕ НА САЙТЕ
БАЛТИЙСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА
<https://bmoc-spb.ru/izdat/>, тел.: (812) 956-92-55**