

ЧЕГИНА
ДАРЬЯ СЕРГЕЕВНА

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ
КОННЕКТОМА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ
ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В ПОЗДНЕЙ РЕЗИДУАЛЬНОЙ
СТАДИИ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСЛИНГВАЛЬНОЙ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

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

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Труфанов Геннадий Евгеньевич

Официальные оппоненты: Трофимова Татьяна Николаевна
доктор медицинских наук, профессор, главный
научный сотрудник лаборатории нейровизуализации
ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П.
Бехтеревой» РАН

Поздняков Александр Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой медицинской биофизики ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный педиатри-
ческий медицинский университет» МЗ РФ

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследова-
тельский центр психиатрии и неврологии им. В.М.
Бехтерева» МЗ РФ

Защита состоится «__» _____ 2022 г. в ____ час на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2022 г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Детский церебральный паралич (ДЦП) занимает ведущее место в структуре детской инвалидности (Поликарпов А.В., Александрова Г.А., 2019) и приводит к стойким двигательным и функциональным нарушениям ребенка, затрудняя его моторное развитие. При ДЦП в 80% случаев имеются структурные изменения головного мозга (Белова А.Н. и соавт., 2018; Bosanquet M., et al., 2013).

Традиционная магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет выявить локализацию и степень поражения структур головного мозга, а также установить время воздействия на него повреждающего фактора (Kitai Y., et al., 2021; Himmelmann K., et al., 2021).

В современной детской неврологии все больше внимания уделяется изучению патогенетических и нейрофизиологических механизмов двигательных нарушений при ДЦП, а также исследованию процессов нейропластичности, что стало возможно с развитием современных методик нейровизуализации, таких как функциональная и диффузионная МРТ (Т.Н. Трофимова и соавт., 2018; В.А. и соавт., 2020), которые позволяют не только выявить структурные и функциональные изменения коннектома головного мозга, но и проследить динамику их реорганизации на фоне проводимой нейрореабилитации, и на основании этого определить механизмы улучшения моторики и координации движения у детей с ДЦП, что имеет большое клиническое значение для повышения эффективности лечения.

Реабилитация детей с ДЦП является многокомпонентной и включает комплекс как медицинских, так и социально-педагогических мероприятий, целью которых является улучшение качества жизни ребенка за счет уменьшения мышечного тонуса и восстановления/формирования моторных навыков (Звозиль А.В., 2015). Несмотря на достигнутые успехи, пациенты с ДЦП нуждаются в применении новых и более эффективных методов лечения, одним из которых является транслингвальная нейростимуляция (ТЛНС) (Danilov Y.P., et al., 2017).

В Российской Федерации ТЛНС применяется для реабилитации детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии с 2016 г. (Игнатова Т.С., Скоромец А.П., Колбин В.Е., 2016), а ее использование значительно изменило результаты

стандартной двигательной реабилитации и позволило улучшить ее эффективность согласно всем применяемым тестам и клиническим изменениям, однако структурно-функциональные изменения головного мозга как проявление нейропластичности не изучены и представляют большой интерес для лучевой диагностики.

Степень разработанности темы

В настоящее время достигнуто немало успехов в изучении патогенеза и диагностики ДЦП, что связано с применением в клинической практике современных методов нейровизуализации, в первую очередь МРТ (Аминов Х.Д. и соавт., 2015; Белова А.Н. и соавт., 2018; Novak I., et al., 2017). Разработана система классификации выявленных при МРТ изменений головного мозга у детей с ДЦП (MRI classification system, MRICS) (Himmelman K., Horber V., et al., 2017), однако структурная МРТ является дополнительным методом исследования и ее применение для оценки реабилитации ограничено.

Применение функциональной и диффузионной МРТ в диагностике изменений головного мозга у детей с ДЦП изучено в меньшей степени (Ермолина Ю.В. и соавт., 2016; Kuczynski A.M., et al., 2017, Lemée J.M., et al., 2019) и лишь единичные зарубежные исследования посвящены нейровизуализационной оценке эффективности реабилитации (Friel K.M., et al., 2014; Manning K.Y., et al., 2016; Nardone R., et al., 2021), и как правило, все они основаны либо на применении одной методики МРТ, либо на одном методе статистической обработки полученных данных.

Метод ТЛНС был разработан относительно недавно (Danilov Y.P., et al., 2008) и в основном применяется для реабилитации взрослых пациентов с травмой головного мозга и после инсультов (Danilov Y.P., Paltin D., 2017), поэтому в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о структурном и функциональном изменении коннектома головного мозга на фоне ее применения, в т.ч. и у детей с ДЦП, у которых хорошо развита врожденная способность головного мозга к восстановлению двигательных функций.

Таким образом, к настоящему времени в доступной литературе нет публикацией, посвященных комплексной нейровизуализационной оценке эффективности ТЛНС у детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии. Не определена локализация и выраженность структурных и функциональных изменений

различных отделов головного мозга после ТЛНС. Не проведены исследования по сравнению комплексной реабилитации (с применением ТЛНС) и двигательной реабилитации без дополнительной нейростимуляции.

Цель исследования

Разработать магнитно-резонансную семиотику структурных и функциональных изменений головного мозга у пациентов с детским церебральным параличом в поздней резидуальной стадии с оценкой эффективности транслингвальной нейростимуляции.

Задачи исследования

1. Усовершенствовать методику комплексной МРТ головного мозга и оптимизировать ее протокол для обследования детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии.

2. Обобщить МР-семиотику структурных и функциональных изменений головного мозга у детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии.

3. Определить возможности нейровизуализационной оценки степени структурных и функциональных изменений головного мозга у детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии после транслингвальной нейростимуляции.

4. Сравнить данные комплексной МРТ у детей с двигательной реабилитацией в комбинации с транслингвальной нейростимуляцией и без нее.

5. Оценить степень корреляции данных функциональной и диффузионной МРТ с данными клинической картины.

Научная новизна исследования

Усовершенствована методика комплексной МРТ с применением различных импульсных последовательностей в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии.

Впервые в России доказано, что комплексное применение различных методик МРТ позволяет визуализировать как структурные изменения головного мозга, так и функциональные изменения рабочих сетей состояния покоя.

Обобщена МР-семиотика структурных и функциональных изменений головного мозга у детей со спастической диплегией. У детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии преобладает снижение коннективности между компонентами сети выявления значимости (основной из трех рабочих сетей покоя, которая вместе со взаимосвязанными мозговыми сетями вносит свой вклад в

различные сложные функции, включая коммуникацию, социальное поведение и самосознание, путем интеграции сенсорной, эмоциональной и когнитивной информации) и корой лобно-теменной области (оперкулум, параингулярная извилина, ростральная префронтальная кора), компоненты которой также структурно связаны с компонентами сенсомоторной сети.

При проведении диффузионной МРТ у детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии выявлено статистически значимое снижение фракционной анизотропии в трактах белого вещества головного мозга, что свидетельствует о нарушении общих процессов миелинизации и, следовательно, скорости проведения нервных импульсов по их аксонам.

Впервые выявлены структурные и функциональные изменения головного мозга у пациентов с ДЦП после ТЛНС, которые свидетельствуют об усилении активации процессов нейропластичности.

С помощью методик нейровизуализации доказана более выраженная эффективность реабилитации с ТЛНС в сравнении с обычной двигательной реабилитацией, что проявляется усилением функциональной коннективности между супрамаргинарной извилиной и мозжечком, а также повышением фракционной анизотропии в проводящих путях головного мозга.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные теоретические положения и практические рекомендации позволили внедрить в клиническую практику методику комплексной МРТ головного мозга у пациентов с ДЦП до и после проведения транслингвальной нейростимуляции.

Доказана значимость использования программных пакетов CONN и DSI Studio для автоматического постпроцессинга данных фМРТ и Д-МРТ с минимизацией влияния оператора на результат для получения достоверной информации о структурных и функциональных изменениях головного мозга.

Обобщенная и структурированная МР-семиотика в совокупности с усовершенствованной методикой комплексного обследования пациентов и практическими рекомендациями по интерпретации полученных данных могут использоваться в качестве инструментального метода визуализации структурных и функциональных изменений головного мозга, характерных для ДЦП.

Выявлена положительная корреляция результатов функциональной и диффузионной МРТ с данными клинической картины на основании оценки неврологических шкал. При этом дети, получающие курс реабилитации с ТЛНС, быстрее восстанавливают и формируют моторные навыки, улучшают координаторные функции, чем дети без дополнительной стимуляции. Это же подтверждается данными неврологических шкал, которые были использованы для оценки моторного дефицита до и после реабилитации. Однако, необходимо дальнейшее изучение изменений головного мозга в ответ на реабилитацию со сравнением данных в более отдаленных временных точках, а также после нескольких курсов реабилитации для оценки продолжительности действия эффекта от нее.

Результаты проведенного исследования дополняют понимание механизмов нейропластичности. Локализация выявленных изменений наглядно демонстрирует эффективность ТЛНС в улучшении двигательных функций у детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии, что позволит ускорить процесс ее внедрения в практику неврологов и реабилитологов.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Клинический отбор пациентов осуществлялся на базе отделения медицинской реабилитации детей с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, центральной и периферической нервной системы СПб ГБУЗ ГБ № 40.

Объектом исследования являлись пациенты с диагнозом ДЦП. Спастическая диплегия в поздней резидуальной стадии в возрасте от 3 до 16 лет.

Предмет исследования – постпроцессинговая обработка МР-данных с помощью программных обеспечений CONN и DSI Studio с последующим выявлением структурных и функциональных изменений головного мозга у детей с ДЦП на фоне проведения нейрореабилитации.

Исследование является проспективным когортным по типу «случай-контроль», выполнено согласно принципам доказательной медицины и обработки научных данных и отвечает требованиям к научно-исследовательской работе.

Исследование проводилось в пять этапов по следующей схеме:

1 этап: изучение темы по данным отечественной и зарубежной литературы.

2 этап: подписание информированного согласия и выполнение комплексной МРТ на томографах с индукцией магнитного поля 3 Тл, с применением специальной МР-катушки для головы «Head Coil» до курса реабилитации (1 временная точка) и пациентам группы контроля, включающей традиционную МРТ в 3-х взаимно перпендикулярных плоскостях (T1-, T2-, TIRM, MPRAGE), диффузионную и функциональную МРТ в состоянии покоя.

3 этап: выполнение диффузионной и функциональной МРТ в состоянии покоя сразу после курса реабилитации (в течение 3 дней, 2 временная точка).

4 этап: выполнение диффузионной и функциональной МРТ в состоянии покоя через месяц после курса реабилитации (3 временная точка).

5 этап: проведение статистического анализа данных диффузионной и функциональной МРТ в состоянии покоя, в том числе оценка в динамике (сравнение показателей в первой, второй и третьей временных точках).

Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (выписка № 24112019 из заседания №11-19 от 11.11.2019 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Выполнение комплексной МРТ позволяет выявить структурные и функциональные изменения головного мозга у детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии до и после транслингвальной нейростимуляции, что наглядно демонстрирует ее воздействие на двигательные зоны головного мозга.

2. Патогномоничными признаками улучшения двигательных функций после ТЛНС является увеличение функциональной коннективности между супрамаргинарной извилиной и мозжечком и повышение фракционной анизотропии в мозолистом теле, поясных извилинах, передней спайке, нижнем лобно-затылочном пучке и зрительной лучистости справа.

3. Транслингвальная нейростимуляция усиливает действие двигательной реабилитации, что при проведении МРТ проявляется более выраженными морфологическими и функциональными изменениями головного мозга в сравнении с группой детей, не получающих ТЛНС.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности результатов проведенного исследования оценивается достаточной и репрезентативной выборкой ($n=104$), статистическим анализом с общепринятыми доверительными интервалами ($p < 0,05$), применением современных методик медицинской нейровизуализации, постпроцессинговой обработкой полученных данных с проведением индивидуального и группового статистического анализа.

Материалы диссертационного исследования были доложены и обсуждены на: научно-практических конференциях молодых ученых Алмазовский молодежный медицинский форум (СПб., 2019, 2020) и «Неменовские чтения» (СПб., 2019); международных конгрессах - Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (М., 2020, 2021) и Невский радиологический форум (СПб., 2020, 2021), на заседании Санкт-Петербургского радиологического общества (СПб., 2020).

Апробация работы проведена на совместном заседании Проблемной комиссии по нейрохирургии, неврологии и кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 24 февраля 2022 года, протокол №2-2022.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, из них 4 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, в т.ч. 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в работу отделения МРТ и применяются в образовательном процессе на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

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

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

Диссертант лично обследовал 104 пациента, проведя им комплексную МРТ, включающую функциональную МРТ покоя и диффузионную МРТ в трех временных точках (в основной группе и группе контроля) с последующим анализом полученных данных с применением специализированного программного обеспечения MatLab, CONN TOOLBOX, DSI Studio

Личный вклад автора в обзор отечественной и зарубежной литературы, сбор и анализ полученных данных, статистическую обработку результатов, написание диссертации – 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу с характеристиками пациентов и методов исследования, главу с результатами исследования, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, насчитывающий 38 отечественных и 149 зарубежных источников. В работе представлены иллюстрации в виде 25 таблиц и 26 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Всего обследовано 104 пациента, из них 73 с диагнозом ДЦП: спастическая диплегия в поздней резидуальной стадии в возрасте от 3 до 16 лет и 31 здоровый ребенок в группе контроля. Средний возраст составил $8 \pm 5,95$ лет. Пациенты были разделены на две группы (основная и группа сравнения) и группу контроля (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение обследованных по группам

Группа	Количество (n=104, %)	Муж. Абс. (%)	Жен. Абс. (%)	Средний возраст
Основная группа	41 (39,4)	18 (43,9)	23 (56,1)	$7 \pm 2,9$
Группа сравнения	32 (30,8)	14 (43,8)	18 (56,2)	$8 \pm 3,1$
Группа контроля	31 (29,8)	14(45,2)	17 (54,8)	$7,5 \pm 2,3$

Все пациенты с ДЦП были сопоставимы по анамнестическим критериям и двигательной активности с учетом классификации GMFCS (система оценки глобальных моторных навыков) до курса лечения (все пациенты имели уровень 2-4), а также по показателям неврологических шкал (FMS, Берга). Группа контроля была подобрана по возрастному фактору и гендерной принадлежности для исключения отклонений в результатах.

Все пациенты были осмотрены неврологом с тщательным сбором анамнеза матери и ребенка, проведением оценки навыков по шкалам.

Для оценки динамики изменения мышечного тонуса до и после курса реабилитации применялась шкала Ашворта, которая характеризует степень спастичности мышц верхних (ASHH) и нижних (ASHL) конечностей от легкой степени (1 балл) до тяжелой степени (4 балла).

Для оценки моторных навыков применялась функциональная моторная шкала (FMS); уровень дефицита определялся числом от 6 (легкая недостаточность) до 1 (дефицит). Оценка производилась при свободном передвижении ребенка на расстоянии до 5, 50, 500 метров.

Для оценки равновесия применялась шкала Берга (Berg balance Skale), уровень определялся числом от 1 (сильный дефицит) до 56 (функция сохранена).

Всем пациентам проводилась ЭЭГ до и после курса реабилитации для контроля эпилептической активности.

После обследования пациенты основной группы получали стандартное реабилитационное лечение и ТЛНС 2 раза в день по 20 минут с интервалом 4 часа в течение 10 дней. Пациенты группы сравнения получали только стандартную реабилитацию курсом 10 дней.

С целью оценки состояния головного мозга, исключения патологических образований и аномалий развития в первой временной точке проводили стандартное нативное сканирование, оптимизированное для детей по времени (с меньшей продолжительностью) без потери качества изображений (Таблица 2).

Таблица 2 – Используемые импульсные последовательности при проведении МРТ

Последовательность, плоскость	Время сканирования
1	2
Локалайзер в трех плоскостях	9 с
T2-ВИ в аксиальной плоскости	2:02

1	2
TIRM-ВИ в аксиальной плоскости	3:04
T2-ВИ в корональной плоскости	1:27
T1-ВИ в сагиттальной плоскости	1:12
T1-MPRAGE	5:03

Для выявления функциональных изменений головного мозга выполняли функциональную МРТ в покое с применением импульсной последовательности BOLD (6:08), основанной на разнице между сигналом от оксигенированной и дезоксигенированной крови и косвенно позволяет оценивать уровень нейрональной активности.

Оценку состояния белого вещества головного мозга и визуализацию изменений проводящих путей проводили посредством диффузионной МРТ с применением импульсной последовательности DWI (3:42).

Основными инструментами статистического анализа были пакеты специализированного программного обеспечения CONN-TOOLBOX на основе Matlab и DSI Studio.

Результаты традиционной магнитно-резонансной томографии

При применении традиционных импульсных последовательностей у пациентов с ДЦП в поздней резидуальной стадии были выявлены структурные изменения головного мозга (Таблица 3, Рисунки 1-3).

Таблица 3 – Изменения головного мозга у детей, выявленные по данным структурной МРТ

МР-признаки	Количество детей	
	Абс.	%
Перивентрикулярная лейкомаляция	69	94,5
Гипогенезия мозолистого тела	61	82,4
Внутренняя гидроцефалия	43	58,1
Наружная гидроцефалия	27	36,4
Порэнцефалические кисты	2	2,7
Не выявлено изменений	3	4,1

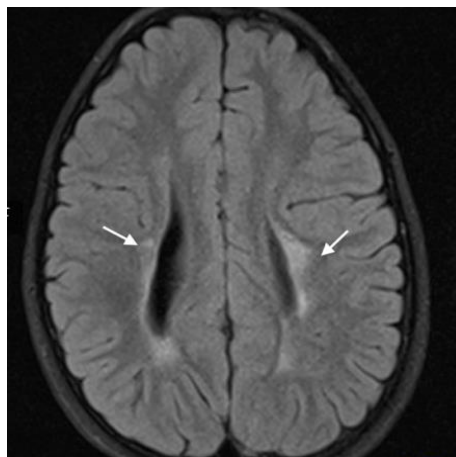


Рисунок 1 – Пациент А., 7 лет, ДЦП, форма спастическая диплегия (амб. № 36/2021). На TIRM-ВИ в аксиальной плоскости указаны перивентрикулярные постгипоксические глиозные изменения белого вещества головного мозга (стрелки). Характерным признаком является плотное прилегание изменений к боковым желудочкам с деформацией их стенок.

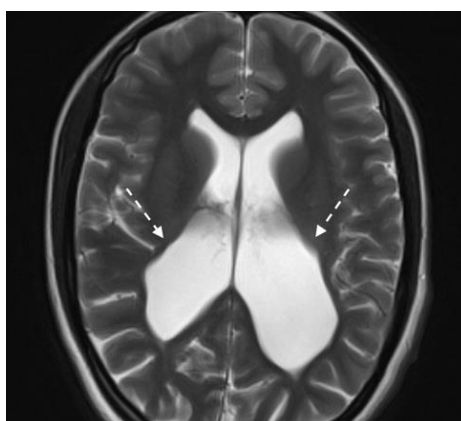


Рисунок 2 – Пациентка В., 10 лет, ДЦП, форма спастическая диплегия (амб. № 20/2021). На T1-ВИ в сагиттальной плоскости определяется истончение мозолистого тела в области корпуса (стрелка)

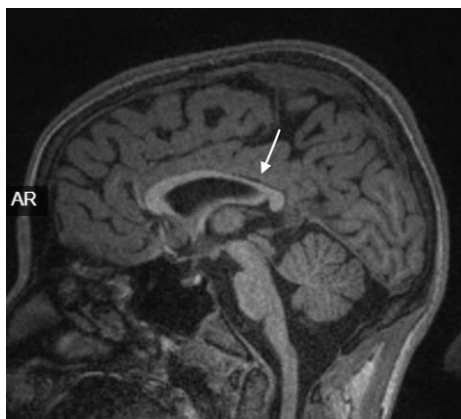


Рисунок 3 – Пациент Н., 5 лет, ДЦП, форма спастическая диплегия (амб. № 64/2021). На T2-ВИ в аксиальной плоскости определяется расширение боковых желудочков, преимущественно за счет задних рогов (стрелки)

Результаты функциональной магнитно-резонансной томографии

При анализе общей коннективности рабочих сетей головного мозга между детьми с ДЦП и группой контроля выявлено снижение активации между компонентами сети выявления значимости и преимущественно центральной корой ($p < 0,05$) (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Коннектограмма и задействованные области мозга со сниженной функциональной коннективностью (а) и графическое представление результатов (б), полученных вычитанием функциональных метрик группы пациентов с ДЦП из функциональных метрик группы контроля. Синим отмечены отрицательные функциональные связи между рабочими сетями головного мозга у пациентов с ДЦП

При анализе данных функциональной МРТ покоя при выборе в качестве зон интереса сетей, принимающих участие в обеспечении двигательных функций, были выявлены достоверные кластеры снижения коннективности в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Так, было выявлено 3 кластера снижения коннективности с СПРР (сеть пассивного режима работы мозга) - крупномасштабной рабочей сетью, которая включает в себя несколько высокоуровневых когнитивных областей, таких как медиальная префронтальная кора, задняя поясная кора и теменные области.

Первый кластер снижения коннективности включал такие области, как поясная кора, средняя височная извилина и латеральный затылочный комплекс. Снижение коннективности компонентов СПРР с данными областями может свидетельствовать о нарушении передачи сенсорной информации об окружающем мире и теле в структуры, отвечающие за двигательные реакции и неспособность ребенка с ДЦП к самостоятельному моторному обучению.

Второй кластер снижения активации включают такие важные области головного мозга как прецентральная извилина, дополнительная моторная кора и угловая извилина. В прецентральной извилине начинается пирамидный путь, который заканчивается на мотонейронах спинного мозга и двигательных ядрах черепных нервов, обеспечивая сознательные движения. Дополнительная моторная кора принимает участие в планировании, координации и формировании последовательности движений. Угловая извилина участвует в семантической обработке и пространственном познании. Снижение активации в данных областях коррелирует с двигательными нарушениями у детей с ДЦП.

Третий кластер сниженной активации включал такие важные структуры, как предклинье, постцентральная извилина, верхняя височная извилина. Предклинье является компонентом СПРР и функционально связано с моторной корой, постцентральная извилина играет важную роль в осуществлении произвольных движений, а также закреплении моторных навыков, и соответственно снижение активации в этой области блокирует моторное обучение.

При выборе в качестве зон интереса соматосенсорной сети и сети выявления значимости также было отмечено снижение связности с вышеописанными областями головного мозга, что свидетельствует об общем нарушении передачи соматосенсорной информации между ними.

Снижение коннективности между лобно-теменной сетью и областями мозга, принимающими участие в передаче сенсомоторной информации и обеспечении двигательной функции, свидетельствует, об уменьшении внутрисетевого взаимодействия.

При выполнении многофакторного дисперсионного сравнительного анализа групп пациентов с ТЛНС и без нее (ANOVA 2x2) сразу после реабилитации, было выявлено усиление функциональной связности супрамаргинарной извилины с корой и червем мозжечка у пациентов, которые получали ТЛНС (Рисунок 5)

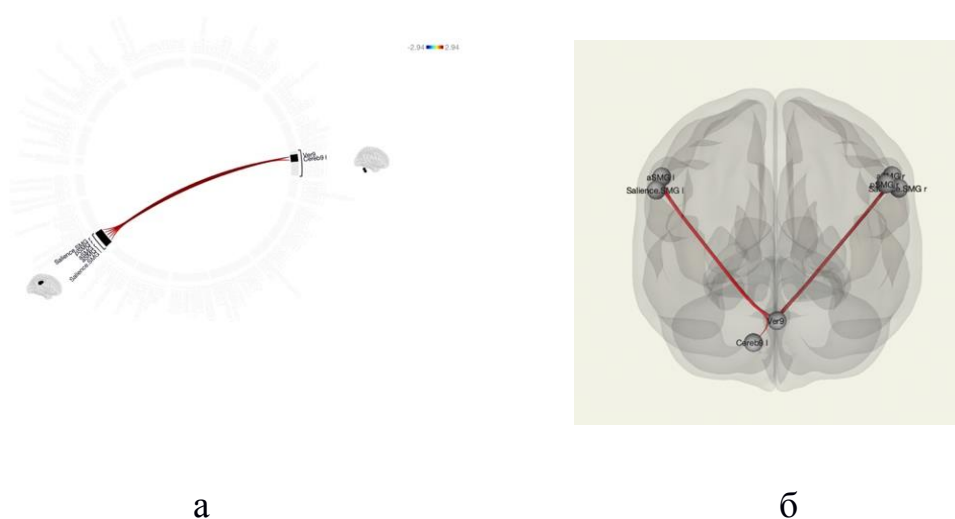


Рисунок 5 – Коннектограмма и задействованные области мозга с увеличенной функциональной коннективностью (а) и графическое представление результатов (б) сразу после курса ТЛНС в сравнении с двигательной реабилитацией. Красным отмечены положительные функциональные связи между рабочими сетями головного мозга

Через месяц у пациентов, которые получали ТЛНС, сохранялась положительная функциональная связность супрамаргинарной извилины с корой и червем мозжечка, но со снижением межполушарного взаимодействия (Рисунок 6)

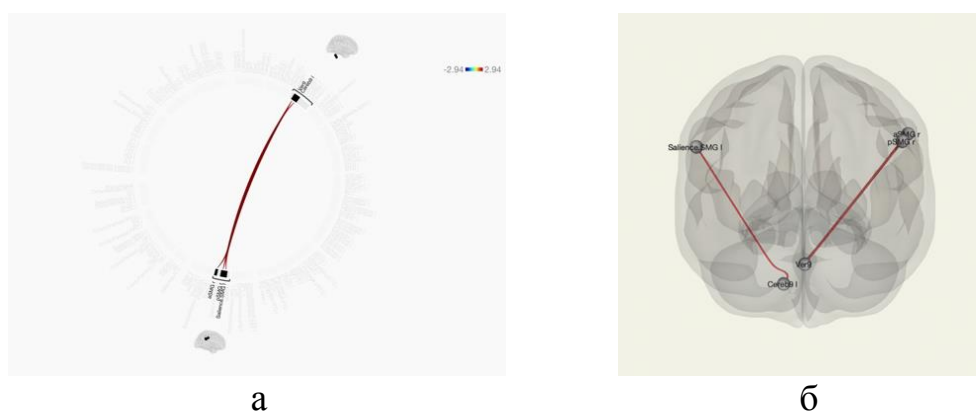


Рисунок 6 – Коннектограмма и задействованные области мозга с увеличенной функциональной коннективностью (а) и графическое представление результатов (б) через месяц после курса ТЛНС в сравнении с двигательной реабилитацией. Красным отмечены положительные функциональные связи между рабочими сетями головного мозга

При сравнительном анализе с использованием теории графов глобальная эффективность стала более выраженной после курса нейрореабилитации с ТЛНС в сравнении с исходным коннектомом, а через месяц после реабилитации снижалась незначительно (Рисунок 7).

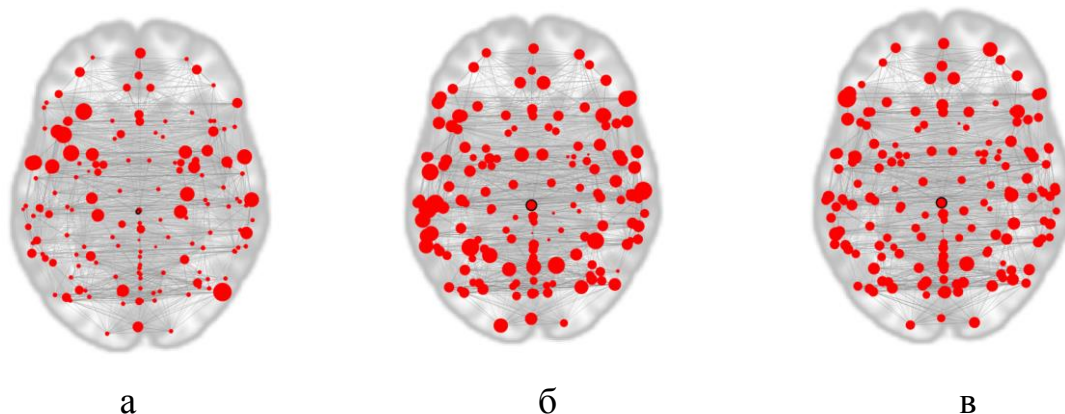


Рисунок 7 – Графическое представление сравнительного анализа теории графов в трех временных точках: глобальная эффективность стала более выраженной сразу после курса реабилитации с ТЛНС (б) в сравнении с исходным коннектомом (а), что проявляется увеличением количества функциональных связей головного мозга. Через месяц после курса отмечалось незначительное снижение выраженности активаций с их стабилизацией (в)

Результаты диффузионной магнитно-резонансной томографии

При сравнении пациентов с ДЦП и группой контроля было выявлено статистически значимое снижение фракционной анизотропии в проводящих путях ($p < 0,05$), а именно билатерально в кортикостриарных, кортикоспинальных, кортикоталамических, корково-мостовых, дугообразных пучках, поясных извилинах, наружной капсуле, нижнем лобно-затылочном, верхнем продольном, спиноталамическом, медиальной петле, дугообразных волокнах, а также в передней спайке и мозолистом теле, верхней и нижней ножках мозжечка справа, заднем продольном пучке справа, что свидетельствует о нарушении миелинизации нервных волокон и комплексном сенсомоторном дефиците, лежащем в основе формирования двигательных нарушений при ДЦП. При выполнении коннектометрического анализа трактов после ТЛНС (основная группа) выявлено повышение фракционной анизотропии более чем на 20% в передней спайке (47% от общего количества волокон), правом нижнем лобно-затылочном пучке (13% волокон), левой поясной извилине (10%) волокон, правой зрительной лучистости

(6,7%) волокон, мозолистом теле (6% волокон), правой поясной извилине (1,3%) (Рисунок 8).

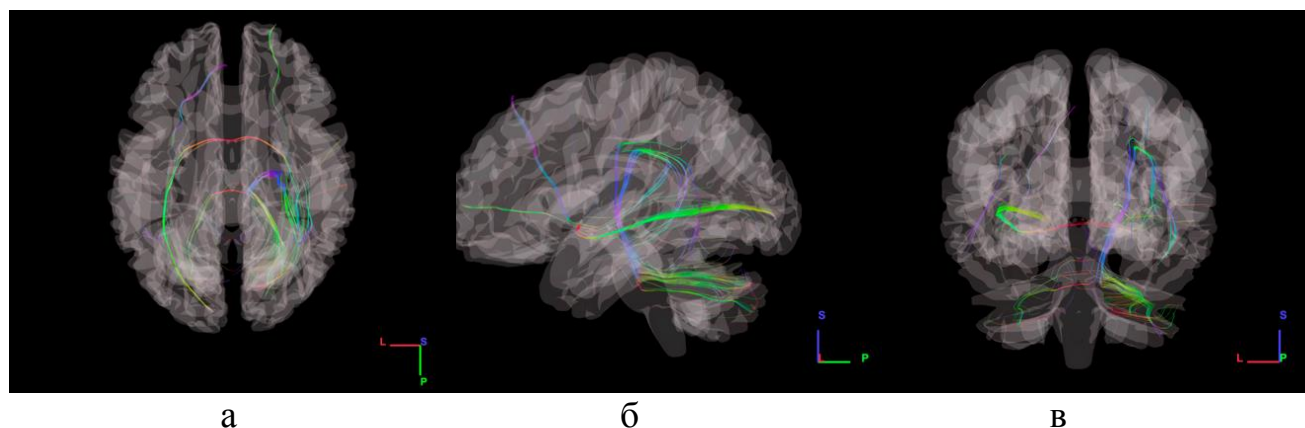


Рисунок 8 – Графическое представление результатов межгруппового статистического анализа: 2D-реконструкция проводящих путей белого вещества головного мозга с повышением ФА после ТЛНС в аксиальной (а), сагиттальной (б) и корональной (в) плоскостях. Показаны проводящие пути и часть их волокон, которые повысили ФА более чем на 20% после комплексной реабилитации

При выполнении коннектометрического анализа трактов после стандартной двигательной реабилитации (группа сравнения) статистически значимого повышения фракционной анизотропии (более чем на 20 %) не выявлено.

Выявленные с помощью методов нейровизуализации изменения головного мозга коррелируют с клинической картиной – дети, получающие курс реабилитации с ТЛНС, быстрее восстанавливают и формируют моторные навыки, улучшают координаторные функции, чем дети без дополнительной стимуляции. Это же подтверждается данными неврологических шкал, которые были использованы для оценки моторного дефицита до и после реабилитации.

При оценке динамики изменения индексов для шкалы Ашфорта (Таблица 4), FMS (Таблица 5) и Берга (таблица 6) выявлено более значимое улучшение двигательных функций у пациентов с ТЛНС.

Таблица 4 – Индекс спастичности по шкале Ашфорта до и после курса реабилитации ($p < 0,05$)

Группа	Индекс спастичности рук, ASHH		Индекс спастичности ног, ASHL	
	До	После	До	После
ТЛНС (+)	2,7 ± 0,1	2,2 ± 0,1	3,1 ± 0,1	2,4 ± 0,1
ТЛНС (-)	2,63 ± 0,1	2,5 ± 0,1	3,29 ± 0,1	3,2 ± 0,1

Примечание: снижение индекса = снижение мышечного тонуса

Как видно из таблицы 23, в основной группе снижение уровня спастичности более выражено, что свидетельствует о положительном эффекте ТЛНС. В группе сравнения улучшение индекса спастичности как для верхних, так и для нижних конечностей, но в меньшей степени.

Таблица 5 – Динамика изменения двигательной активности в единицах по шкале FMS (5 м, 50 м, 500 м) до и после курса реабилитации ($p < 0,05$)

Группа	FMS 5		FMS 50		FMS 500	
	До	После	До	После	До	После
ТЛНС (+)	2,1±0,1	3,3±0,1	1,9±0,1	2,8±0,1	1,7±0,1	2,2±0,1
ТЛНС (-)	2,12±0,1	2,71±0,1	2±0,1	2,3±0,1	1,75±0,1	1,76±0,1

Примечание: увеличение индекса = улучшение моторных функций

При оценке моторных функций отмечено статистически значимые улучшения по всем шкалам FMS (5, 50, 500), тогда как в группе сравнения отмечены статистически значимые улучшения только по двум шкалам (5, 50).

Таблица 6 – Динамика изменения координации движений по шкале Берга до и после курса реабилитации ($p < 0,05$)

Группа	Индекс Берга (SD)		
	До	После	%
ТЛНС (+)	14,5±12,9	24,9 ± 13,9	+ 48
ТЛНС (-)	10,9±10,3	13,9±11,7	+ 21

Примечание: увеличение индекса = улучшение баланса

В основной группе индекс Берга изменился на 48%, что значительно превышает показатели в группе сравнения (21%).

Таким образом, при применении методик комплексной МРТ, были выявлены достоверные отличия как структурных, так и функциональных изменений головного мозга у детей с ДЦП в сравнении со здоровыми детьми, а также их отчетливые изменения на фоне проводимой реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило разработать МР-семиотику изменений головного мозга у детей с ДЦП по данным комплексной МРТ, а также визуализировать и описать структурные и функциональные изменения головного мозга до и после проведения нейрореабилитации, доказать эффективность применения ТЛНС в комплексной реабилитации.

Самыми частыми МР-признаками у детей со спастической диплегией по данным структурной МРТ являются последствия перивентрикулярной лейкомаляции (94,5%), особенностями которой является преимущественная локализация на уровне тел и задних рогов боковых желудочков с умеренной и дилатацией и неровностью контуров. У 82,4% детей с ДЦП были выявлены признаки истончения мозолистого тела, преимущественно в дорзальных отделах корпуса. У 58,1% детей были выявлены признаки умеренной вентрикулодилатации, а у 36,4% - признаки наружной заместительной гидроцефалии. У 4,1% детей, не было выявлено структурных изменений головного мозга, что свидетельствует о вероятных других причинах, лежащих в основе формирования ДЦП.

МР-признаками ДЦП по данным Д-МРТ являются структурные изменения в проводящих путях белого вещества головного мозга в виде уменьшения фракционной анизотропии как в моторных, так и в сенсорных трактах ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении миелинизации нервных волокон и комплексном сенсомоторном дефиците, лежащем в основе двигательных нарушений.

По данным фМРТп было выявлено достоверное снижение функциональной коннективности ($p < 0,05$) между компонентами СПРР, сети выявления значимости, соматосенсорной и лобно-теменной сетей, что может свидетельствовать об общих процессах снижения активации рабочих нейронных сетей головного мозга.

После комплексной реабилитации с ТЛНС выявлено статистически значимое увеличение функциональной коннективности ($p \text{ FDR} < 0,05$) между супрамаргинарной извилиной (компонент сети выявления значимости) и мозжечком, которому отводится ведущая роль в двигательной регуляции, что подтверждает положительное влияние ТЛНС на нейронные связи головного мозга и стимулирует их компенсаторную реорганизацию, что клинически проявляется

улучшением моторных навыков у детей с ДЦП, а также коррелирует с динамикой изменения показателей неврологических шкал до и после лечения.

ТЛНС ускоряет процессы синаптогенеза: так, через месяц после реабилитации было определено повышение ФА ($p < 0,001$) в части волокон проводящих путей, пронимающих участие в передаче соматосенсорной информации между корой, подкорковыми структурами и мотонейронами спинного мозга, такими как мозолистое тело, передняя спайка, поясные извилины с обеих сторон (может свидетельствовать об улучшении межполушарного взаимодействия) и правый нижний лобно-затылочный пучок и правая зрительная лучистость (может свидетельствовать о компенсаторных механизмах за счет контрлатеральной стороны – все пациенты были правшами, соответственно клинически улучшились функции слева).

После двигательной реабилитации без ТЛНС через месяц не было выявлено статистически значимого повышения ФА в проводящих путях головного мозга, однако это не говорит о ее неэффективности – клинически был заметен результат, хоть и менее выраженный в сравнении с ТЛНС. Возможно, процессы структурной реорганизации протекают медленнее.

Таким образом, транслингвальная нейростимуляция повышает эффективность таргетной физической нагрузки и увеличивает активацию существующих нейронных сетей, запуская каскадную реакцию процессов нейромодуляции и активируя способность головного мозга к восстановлению / компенсации двигательных функций.

С помощью современных методик нейровизуализации и их комплексного применения возможно более подробно изучить процессы реорганизации коннектома головного мозга в ответ на реабилитацию, что может иметь значение в прогнозировании исхода лечения и двигательного потенциала ребенка с ДЦП в поздней резидуальной стадии.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная магнитно-резонансная томография, включающая применение традиционных методик, а также функциональной МРТ покоя и диффузионной МРТ, является высокоэффективным и достоверным методом

диагностики структурных и функциональных изменений головного мозга у детей с ДЦП до и после проведения нейрореабилитации.

2. Применение специального программного обеспечения (MatLab, SPM, CONN-TOOLBOX, DSI Studio) позволяет проводить качественную и количественную оценку выявленных изменений и наглядно представлять их в графических моделях головного мозга.

3. Специфическим маркером ДЦП, определяемым при проведении функциональной МРТ покоя, является статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение коннективности в компонентах рабочих сетей состояния покоя головного мозга, участвующих в соматосенсорной интеграции (соматосенсорная сеть, сеть выявления значимости, фронтопариетальная кора, СПРР).

4. Изменения структуры белого вещества головного мозга патогномно для детей с ДЦП в связи с замедлением миелинизации нервных волокон и перинатальным повреждением проводящих путей, однако при проведении комплексной нейрореабилитации с применением транслингвальной нейростимуляции отмечается реорганизация трактов, проявляющаяся увеличением фракционной анизотропии ($p < 0,001$) в проводящих путях при диффузионной МРТ, и свидетельствует об активации синаптогенеза.

5. Транслингвальная нейростимуляция усиливает эффективность стандартной двигательной реабилитации, что проявляется усилением функциональной коннективности при функциональной МРТ покоя между моторными областями в сравнении с реабилитацией без ТЛНС, а также усилением фракционной анизотропии в проводящих путях при диффузионной МРТ.

6. Выявленные изменения коррелируют с данными неврологических шкал ($p < 0,05$), используемых для клинической оценки двигательных нарушений у детей с детским церебральным параличом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с ДЦП, проходящим нейрореабилитацию впервые или при недостаточной эффективности предыдущих курсов, рекомендовано выполнение комплексной МРТ с применением традиционных импульсных последовательностей, диффузионной и функциональной МРТ покоя для оценки степени структурных и функциональных изменений в ответ на лечение.

2. Для комплексного анализа полученных данных целесообразно использовать специализированное программное обеспечение, доступное в сети Интернет (MatLab, SPM, CONN-TOOLBOX и DSI Studio.)

3. При применении специальных импульсных последовательностей рекомендовано использовать параметры в соответствии с рекомендациями Human connectome project (http://www.humanconnectomeproject.org/wp-content/uploads/2014/08/HCP_Protocol.pdf)

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие перспективы темы данной работы связаны с разработкой и внедрением в практику технологий больших данных (Big data), с активным использованием машинного обучения, а также выполнение исследований на ультравысокопольных МР-томографов (более 3 Тесла).

Пролонгированное исследование когорты пациентов с другими формами ДЦП позволит дополнить как МР-семиотику данного заболевания, так и изучение вклада структурных и функциональных изменений в их патогенез.

Целесообразным является дальнейшее изучение роли и значения МР-морфометрии и МР-спектроскопии в выявлении признаков изменения объемных характеристик коры и метаболизма головного мозга у детей с ДЦП, а также динамики изменений этих параметров на фоне проведения нейрореабилитации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чегина, Д.С. Оценка эффективности транслингвальной нейростимуляции у детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии с помощью функциональной МРТ в состоянии покоя / Д.С. Чегина // Материалы научно-практической конференции молодых ученых «Неменовские чтения». – СПб., 2019. – С. 72.

2. Чегина, Д.С. Функциональная МРТ покоя. Общие вопросы и клиническое применение / Д.С. Чегина, Т.А. Буккиева, А.Ю. Ефимцев и соавт. // **Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики (REJR)**. – 2019. – №9 (2). – С. 150-170.

3. Чегина, Д.С. Возможности функциональной МРТ в состоянии покоя в оценке эффективности транслингвальной нейростимуляции у детей со

спастической диплегией / Д.С. Чегина // – 2020. – Трансляционная медицина. – приложение №1. – С. 246.

4. Чегина, Д.С. Функциональная МРТ в состоянии покоя в оценке эффективности транслингвальной нейростимуляции у детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии / Д.С. Чегина, Г.Е. Труфанов, А.С. Лепехина и соавт. // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – М., 2020. – С. 200.

5. Чегина, Д.С. Изучение структурных изменений проводящих путей белого вещества головного мозга у пациентов со спастической диплегией после транслингвальной нейростимуляции / Д.С. Чегина, Г.Е. Труфанов, А.Ю. Ефимцев // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – М., 2021. – С. 276.

6. Чегина, Д.С. Структурная реорганизация проводящих путей белого вещества головного мозга у пациентов со спастической диплегией после транслингвальной нейростимуляции / Д.С. Чегина, К.С. Анпилова, Г.Е. Труфанов и соавт. // **Трансляционная медицина. – 2021. – Т.8, №4. – С. 26-33.**

7. Чегина, Д.С. Функциональные изменения рабочих сетей покоя головного мозга у пациентов со спастической диплегией после транслингвальной нейростимуляции / Д.С. Чегина, Т.С. Игнатова, Г.Е. Труфанов и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия. - 2021. – Т.12, № 3. – С. 26-34.**

8. Чегина, Д.С. Функциональная и диффузионно-тензорная МРТ в оценке изменений коннектома головного мозга у детей со спастической диплегией после транслингвальной нейростимуляции / Д.С. Чегина, К.С. Анпилова, Г.Е. Труфанов и соавт. // **Современные проблемы науки и образования – 2021. – № 6 DOI: 10.17513/spno.31239.**

9. Чегина, Д.С. Роль современных методик нейровизуализации в оценке эффективности применения транслингвальной стимуляции в комплексной реабилитации детей со спастической диплегией в поздней резидуальной стадии / Д.С. Чегина // Научно-практический журнал для студентов и молодых ученых. – 2021. – Т.4. – Спецвыпуск 2. – С. 150.

10. Чегина, Д.С. Возможности функциональной МРТ в состоянии покоя в оценке эффективности транслингвальной нейростимуляции у детей с церебраль-

ным параличом в поздней резидуальной стадии / Д.С. Чегина // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – Т. 12, № 1(S). – С. 161.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
ДЦП – детский церебральный паралич
Д-МРТ – диффузионная магнитно-резонансная томография
ИП – импульсная последовательность
МР – магнитно-резонансный (ая, ое, ые)
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
СКД – средний коэффициент диффузии
СПРР – сеть пассивного режима работы
ТЛНС – транслингвальная нейростимуляция
ФА – фракционная анизотропия
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
фМРТп – функциональная магнитно-резонансная томография в покое