

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ.  
В.А. АЛМАЗОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ»

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Труфанов Геннадий Евгеньевич

Санкт-Петербург  
2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	3
ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ ОЦЕНКИ СТРУКТУРНОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	15
1.1 Определение, классификация, этиология и клинические проявления детского церебрального паралича. ....	15
1.2 Современные методы нейрореабилитации детей с детским церебральным параличом .....	19
1.3 Нелучевые методы диагностики детского церебрального паралича и оценки нейрореабилитации.....	22
1.4     Лучевые     методы     диагностики     детского     церебрального и оценки нейрореабилитации.....	24
1.4.1 Рентгеновская компьютерная томография.....	24
1.4.2 Традиционная МРТ.....	24
1.4.3 Функциональная магнитно-резонансная томография.....	32
1.4.4 Диффузионная магнитно-резонансная томография .....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	42
2.1 Общая характеристика обследованных пациентов.....	42
2.2 Клинико-инструментальные методы обследования и реабилитации ....	48
2.3 Методики магнитно-резонансной нейровизуализации .....	50
2.4 Методы предварительной обработки данных .....	56
2.5 Методы статистического анализа.....	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	70
3.1 Результаты традиционной магнитно-резонансной томографии.....	70

3.2 Результаты функциональной магнитно-резонансной томографии в покое .....	72
3.3 Результаты диффузионной магнитно-резонансной томографии .....	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	100
ВЫВОДЫ .....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	128

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

Д-МРТ – диффузионная магнитно-резонансная томография

ДЦП – детский церебральный паралич

ИП – импульсная последовательность

МР – магнитно-резонансный (ая, ое, ые)

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомалия

СПРР – сеть пассивного режима работы

ТЛНС – транслингвальная нейростимуляция

ФА – фракционная анизотропия

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

фМРТп – функциональная магнитно-резонансная томография в покое

## ВВЕДЕНИЕ

### 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, 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 нейрофизиологические 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, основной 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 неврологии и 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) (Himmelmann K., Horber V., et al., 2017), однако структурная МРТ является дополнительным методом для диагностики, и ее использование 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 об 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 публикаций, 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, парасингулярная 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 статистические 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, что свидетельствует об усилении активации процессов нейропластиичности.

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

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 базе кафедры 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. В работе использованы методы сбора, обработки и анализа полученных данных, отвечающие требованиям к научно-исследовательской работе.

### Методы и дизайн исследования

Исследование проводилось в пять этапов по следующей схеме:

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

2 этап:

– подписание информированного согласия;

– выполнение комплексной магнитно-резонансной томографии на магнитных томографах с индукцией магнитного поля 3 Тл, с применением специальной МР-катушки для головы «Head Coil» до курса нейрореабилитации (1 временная точка) и пациентам группы контроля, включающей традиционную МРТ в 3-х взаимно перпендикулярных плоскостях (T1-, T2-, TIRM, MPRAGE), диффузионную МРТ и функциональную МРТ в состоянии покоя.

3 этап:

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

4 этап:

- выполнение диффузионной МРТ и функциональной МРТ в состоянии покоя через месяц после курса нейрореабилитации (3 временная точка).

### 5 этап:

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

### Основные положения, выносимые на защиту

1. Выполнение комплексной МРТ позволяет выявить структурные и функциональные изменения головного мозга у детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии и оценить эффективность 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 эффективность 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

Степень достоверности результатов проведенного исследования оценивается достаточной и репрезентативной выборкой ( $n=104$ ), комплексным 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).

#### 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 работы внедрены в работу отделения магнитно-резонансной томографии и применяются в рамках образовательного процесса 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.

Автор 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 130 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главы с характеристиками обследованных 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.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ ОЦЕНКИ СТРУКТУРНОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Определение, классификация, этиология и клинические проявления детского церебрального паралича

Детский церебральный паралич - группа непрогрессирующих нарушений развития моторики и поддержания позы, ведущих к нарушениям двигательных функций, обусловленным не прогрессирующим повреждением и/или аномалиями развития головного мозга у плода или новорожденного ребёнка (Клинические рекомендации, Детский церебральный паралич у детей, 2016).

Это полиэтиологичное заболевание (Баранов А.А. и соавт., 2014; Vitrikas K., Dalton H., 2020), патофизиологической основой которого является повреждение головного мозга на определенном этапе его развития, сопровождающееся формированием патологического мышечного тонуса и нарушением становления рефлексов и развития моторных навыков (Клинические рекомендации, Детский церебральный паралич у детей, 2016; Gulati S. et al., 2018).

Соотношение пре- и перинатальных факторов повреждения мозга при ДЦП вариабельно (Сальков В.Н., Худоерков Р.М., 2019). Большинство случаев церебрального паралича приходится на пре- и перинатальный период, и только 8% случаев связаны с послеродовыми факторами. По данным литературы, до 57% детей с ДЦП рождаются доношенными и у большинства из них нет сразу определяемых факторов риска развития ДЦП (Morgan C., et al., 2018).

К пренатальным факторам развития ДЦП относятся острые и хронические экстрагенитальные заболевания матери (Leviton A., et al., 2016; Brookfield K.F., et al., 2017; Petersen T.G., et al., 2018; Ayubi E., et al., 2021), воздействие на развивающийся плод инфекционных агентов с развитием хорионамнионита (Bear

J.J., et al., 2016; Shi Z., et al., 2017; Sternal M., et al., 2021), приём некоторых лекарственных препаратов во время беременности (Шер С., Островская А., 2010), профессиональные вредности и стресс родителей (Lee M.H., et al., 2020).

В недавних исследованиях важная роль принадлежит влиянию социально-демографического статуса матери - возраст менее 20 и более 34 лет (Sternal M., Kwiatkowska B., et al., 2021), низкий уровень образования (Solaski M., et al., 2014; Forthun I., et al., 2020), многочисленные беременности и внутриутробная гибель плода в анамнезе (Durkin M.S., Maenner M.J., et al., 2015), гибель одного плода изmonoхориальной двойни (Кузнецов, А.А., Халиков А.Д., Трофимова Т.Н. и соавт., 2020), алкоголизм и курение (Ichizuka K., et al., 2021; Robbins L.S., et al., 2021).

Примерно 92% случаев формирования ДЦП приходится на перинатальный период (Morgan C., Fahey M., et al., 2018). Перинатальными факторами являются преждевременные роды, многоплодная беременность, инструментальное родовспоможение, а также разнообразные осложнения в родах (стремительные/затяжные роды, слабость родовой деятельности, ягодичное/тазовое предлежание плода, раннее излитие околоплодных вод, нарушение плацентации).

Важную роль в структуре этиологии ДЦП играет наследственная предрасположенность и генетические факторы (Fahey M.C., MacLennan A.H., et al., 2017; Rosello M., Caro-Llopis A., et al., 2020; Lewis S.A., Shetty S., et al., 2021).

Распространенность ДЦП при рождении у недоношенных детей намного выше, чем у доношенных, и увеличивается пропорционально уменьшению гестационного срока (Stavsky M., Mor O., et al., 2017). Так, на 1000 новорожденных, родившихся до 28 недель беременности, доля ДЦП составляет 82, и она снижается до 1,4 на 36 неделе беременности (Hirvonen M., Ojala R., et al., 2014). В Российской Федерации общая распространённость зарегистрированных случаев ДЦП среди родившихся детей вне зависимости от срока составляет 2,2-3,3 случая на 1000 новорождённых (Союз педиатров России, 2016).

В большинстве стран ДЦП является наиболее частой причиной детской инвалидности, от которой страдает примерно 1 из 500 новорожденных с

оценочной распространенностью 17 миллионов человек во всем мире (Colver A., et al., 2014; Graham H.K., Rosenbaum P., et al., 2016).

В Международной классификации болезней X пересмотра выделяют следующие основные формы ДЦП:

- спастическая диплегия,
- спастическая гемиплегия,
- спастическая квадриплегия (тетрапарез),
- дискинетическая форма,
- атаксическая форма,
- синдром Worster-Drought,
- неуточненная.

В отечественной классификации Семеновой К.А. (1976) выделяют следующие стадии развития ДЦП:

- ранняя (до 4-5 месяцев);
- начальная резидуальная (6 месяцев - 3 года);
- поздняя резидуальная (старше 3 лет).

Международной общепринятой классификацией ДЦП является система классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS), разработанная Palisano R. et al. в 1997 г. и учитывающая степень моторного развития и двигательных ограничений в повседневной жизни для 5 возрастных групп пациентов с ДЦП: до 2 лет, от 2 до 4 лет, от 4 до 6 лет, от 6 до 12 лет, от 12 до 18 лет.

Согласно GMFCS, выделяют 5 уровней развития больших моторных функций:

I – ходьба без ограничений;

II – ходьба с ограничениями;

III – ходьба с использованием ручных приспособлений для передвижения;

IV – самостоятельное передвижение ограничено, могут использоваться моторизированные средства передвижения;

V – полная зависимость ребёнка от окружающих – передвижение в коляске/инвалидном кресле.

Шкала функциональной мобильности (The Functional Mobility Scale, FMS) была создана Graham H.K. et al., в 2004 г. для классификации функциональной мобильности у детей от 4 до 18 лет. С учетом ряда вспомогательных устройств ребенок может использовать три расстояния: 5 м (в пределах дома), 50 м (школа /детский сад) и 500 м (в городе).

Важную роль в диагностике ДЦП играет также оценка коммуникативных функций (Barty E., et al., 2016; Braza M.D., et al., 2019; Sadowska M., et al., 2020).

Сопутствующие заболевания и функциональные ограничения, по данным Smithers-Sheedy H. et al. (2014), являются общими для всех детей и включают хроническую боль (75%), эпилептическую активность (35%), интеллектуальные расстройства (49%), нарушения опорно-двигательной системы (такие как вывих бедра или контрактуры) (28%), расстройства поведения (26%), нарушение сна (23%), снижение зрения (11%) и слуха (4%).

Клинические проявления зависят от формы ДЦП (Allen J., et al., 2021). Спастические формы занимают ведущее место в структуре ДЦП и составляют 80% (Vitrikas K., Dalton, H., et al., 2020).

Как было отмечено ранее, самой распространенной формой ДЦП является спастическая диплегия, известная также как «болезнь Литтля», основными клиническими проявлениями которой являются билатеральное нарушение контроля за движениями, функции конечностей (в большей степени ног), повышение мышечного тонуса, что приводит к раннему формированию деформаций и контрактур и в дальнейшем тормозит физическое развитие ребенка (te Velde A., et al., 2019).

Таким образом, в связи с распространностью ДЦП в мире и влиянием его на качество жизни ребенка и его семьи, существует острая потребность в разработке эффективных методов реабилитации.

## 1.2 Современные методы нейрореабилитации детей с детским церебральным параличом

Нейрореабилитация детей с ДЦП является одной из самых важных задач в современной детской неврологии и включает различные мероприятия, направленные не только уменьшение мышечного тонуса и увеличение амплитуды движений конечностей, но и на восстановление двигательных функций посредством обучения ребенка моторным навыкам, которые ему необходимо использовать в повседневной жизни.

Двигательная реабилитация включает занятия лечебной гимнастикой, физиотерапевтические процедуры, массаж, применение фиксирующих аппаратов и специальных костюмов для ходьбы, терапию специальными положениями конечностей, (Игнатова Т.С., 2016).

Особое внимание уделяется проблеме восстановления координации движений проприоцептивного контроля (Звозиль А.В. и соавт., 2015; Никитюк И.Е., Икоева Г.А. и соавт., 2017).

За последние 20 лет появились новые методы физической терапии, усиленные современными техническими средствами роботизации (Locomat, Motomed, Armeo) (Peri E., et al., 2017), компьютеризированными тренажерами и инструментами виртуальной реальности (Chen Y., et al., 2018), специализированными костюмами для тренировки проприоцептивной системы (Auvichayapat P., et al., 2017), однако к настоящему моменту большинство из них не показали значительной эффективности в лечении детей с ДЦП, убедительной с точки зрения доказательной медицины (Novak I., Morgan C., et al., 2017). Снижение мышечного тонуса или повышение координированной работы мышц антагонистов действительно может заметно улучшить функцию конечностей у части пациентов, однако на практике эти эффекты кратковременны и постепенно снижаются в течение от 1 до 6 месяцев, часто возвращая сформированные моторные навыки к исходному уровню (Ryan J.M., et al., 2017).

Перспективным и быстро развивающимся направлением реабилитации детей с ДЦП является использование различных видов электростимуляций независимо и/или в сочетании со стандартными лечебными процедурами, направленными на восстановление моторных функций (Звозиль А.В. и соавт., 2015; Danilov Y. P., et al., 2008; Auvichayapat, P., et al., 2017).

Среди методов, наиболее часто применяемых в лечении ДЦП, выделяют функциональную электростимуляцию мышц и нервов (FES) (Moll I., et al., 2017), однако, несмотря на некоторое улучшение двигательного контроля, проблема реабилитации детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии остается нерешенной и требует поиска более эффективных методик с длительным терапевтическим эффектом.

Электрическая стимуляция впервые была использована для лечения параличей Гийомом Дюшеном в 1871 году, и в настоящее время более десятка видов стимуляции мозга проходят разработку и оценку в качестве реабилитации детей с ДЦП (Звозиль А.В. и соавт., 2015). Снижение мышечного тонуса у детей ДЦП было отмечено при стимуляции спинного мозга имплантированными электродами (Dekopov A.V., et al., 2012), при транскраниальной магнитной стимуляции (Gillick B.T., et al., 2018). В нескольких исследованиях применялась однократная или многократная микрополяризация, в результате чего наблюдалось некоторое улучшение в проприоцепции и контроле положения тела, однако клинический эффект сохранялся от нескольких недель до нескольких месяцев (Auvichayapat P., et al., 2017).

Альтернативный инновационный метод использования периферической нейростимуляции для реабилитации неврологических расстройств с помощью специального прибора для электротактильной стимуляции языка (портативный нейростимулятор, PoNS) был разработан американским нейрофизиологом Полом Бах-и-Рита и представлен Ю.П. Даниловым на Всемирном конгрессе по психофизиологии в Санкт-Петербурге в 2010 г. На переднюю поверхность языка через специальную матрицу электродов PoNS подает высокочастотные электри-

ческие импульсы с частотой 150/с, которые через ветви тройничного и лицевого нервов стимулируют ядра ствола мозга, мозжечка и верхнего шейного отдела спинного мозга (С1-С3) (Danilov Y.P., Paltin D., 2017), являющиеся основными сенсорными центрами интеграции и управления движением, а также через нисходящие пути активирующие мотонейроны спинного мозга, которые регулируют движения нижних конечностей и ходьбу (Adair D., et al., 2020). Не исключается также возможная вторичная активация ядер ствола мозга, ответственных за общую регуляцию мозговой активности. Интенсивная повторяющаяся стимуляция структур ствола мозга и мозжечка с помощью прибора PoNS потенцирует каскад реакций нейромодуляции центральной нервной системы за счет активации синаптических контактов, а многофазные колебания постсинаптических потенциалов, часто описываемые как кратковременная синаптическая пластичность, зависящая от активности, способна усилить синаптическую передачу нервных импульсов (Danilov Y.P., et al., 2008), а со временем может инициировать долговременные процессы реорганизации нейронов, что и лежит в основе формирования и улучшении двигательных навыков при ДЦП.

ТЛНС – неинвазивная и безопасная методика периферической стимуляции, т.к. на сегодняшний день сообщений о серьезных неблагоприятных последствиях использования устройства PoNS в литературе не описано, поэтому ее применение у детей ограничивается только их способностью правильно удерживать прибор на поверхности языка (Игнатова Т.С., 2021).

Таким образом, целью успешной реабилитации детей со ДЦП является улучшение и/или формирование двигательных навыков и восстановление контроля за телом с уменьшением тонуса мышц конечностей, что достигается комбинацией ТЛНС со специализированными целевыми физическими упражнениями и в конечном счете приводит к активации процессов нейропластичности.

### 1.3 Нелучевые методы диагностики детского церебрального паралича и оценки нейрореабилитации

В настоящее время клинический метод является основой диагностики заболевания (Немкова С.А., 2013; Игнатова Т.С., 2021; Graham H.K., et al., 2016). Постановка диагноза с 2022 г. производится в соответствии с МКБ-11. Вспомогательную информацию можно получить с помощью лабораторных и инструментальных методов диагностики (Hirvonen M., et al., 2014; Jiang H., et al., 2019).

Для оценки неврологического статуса пациентов с ДЦП производится тщательный сбор анамнеза и применяются оценочные шкалы:

- шкала Ашфорта, характеризующая уровень спастичности верхних и нижних конечностей от легкой степени (1 балл) до тяжелой степени (4 балла);
- шкала общих моторных навыков GMFCS, характеризующая уровень их развития от легкой недостаточности (1 балл) до выраженного дефицита (5 баллов);
- шкала Берга, характеризующая баланс на основании выполнения ребенком 14 простых задач, связанных с координацией движений, функция равновесия оценивается от полной неспособности ребенка выполнить поставленную задачу (0 баллов) до способности выполнения без затруднений (4 балла), а окончательный показатель - сумма всех баллов от 1 (сильный дефицит) до 56 (функция сохранена);
- функциональная моторная шкала (FMS) для оценки двигательной активности на расстоянии 5 метров, 50 метров, 500 метров) оценка производится врачом-неврологом, уровень моторного навыка определяется от 1 (тяжелая недостаточность, передвижение на коляске) до 6 (легкая недостаточность, самостоятельное передвижение с поддержкой или опорой).

Для постановки диагноза ДЦП часто используется лабораторная диагностика, но при этом результаты несут в себе лишь дополнительную информацию о

состоянии здоровья ребенка (Novak I., et al., 2017). Поскольку не существует специфического теста на ДЦП, большинство лабораторных исследований для детей применяются для исключения другой возможной патологии, а также для определения причины и степени тяжести вторичных нарушений.

Лабораторные тесты могут также обнаружить генетические проблемы. Так, с помощью генетического тестирования можно определить высокий уровень хромосомных аберраций, выявить наследственные заболевания и генетические аномалии. По данным ряда научных исследований, увеличение количества хромосомных мутаций отмечается примерно у 75% пациентов с ДЦП (Rosello M., et al., 2020).

В ряде случаев причиной ДЦП могут быть различные метаболические нарушения, поэтому дополнительным этапом лабораторной диагностики является метаболическое тестирование (Auvichayarat P., et al., 2017). По данным медицинской статистики, 9-16% пациентов с ДЦП проходят различные процедуры лабораторного тестирования.

Из инструментальных методов исследования важной составляющей диагностики ДЦП является проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) для исключения эпилептиформной и пароксизмальной активности (Jongsma M.L.A., et al., 2020), которая является прямым противопоказанием к проведению ТЛНС. Для чистоты эксперимента в группу сравнения так же были включены пациенты без патологических изменений на ЭЭГ для исключения влияния на результат функциональных изменений нейронных сетей, характерных для эпилепсии.

Таким образом, диагностика ДЦП является комплексной и включает в себя неврологический осмотр и сбор анамнеза, оценку характера моторного дефицита и уровня спастичности по неврологическим шкалам, проведение ЭЭГ, дополнительные лабораторные методы исследования.

## 1.4 Лучевые методы диагностики детского церебрального паралича и оценки нейрореабилитации

### 1.4.1 Рентгеновская компьютерная томография

Компьютерная томография была основным методом нейровизуализации при ДЦП до развития эры магнитно-резонансной томографии. С помощью КТ можно обнаружить признаки перивентрикулярной лейкомалии – поражения, характерного для гипоксически-ишемического повреждения незрелого мозга у недоношенных детей, но при этом невозможно определить время возникновения данной патологии (анте – или интранатально) (Wiklund L.M., et al., 2008; Kundu G.K., et al., 2020). Также с помощью КТ можно выявить грубые аномалии развития головного мозга, атрофические изменения коры больших полушарий мозга, расширение наружных и внутренних ликворных пространств, кровоизлияния (Rahman K., et al., 2021).

В настоящее время в диагностике ДЦП компьютерную томографию полностью заместила МРТ за счет более лучшей разрешающей способности, наличия многочисленных нейровизуализационных методик и отсутствия лучевой нагрузки.

### 1.4.2 Традиционная магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография на сегодняшний день играет ключевую роль в неинвазивной визуализации изменений головного мозга у детей с ДЦП (Аминов Х.Д. и соавт., 2015; Белова А.Н. и соавт., 2018; Ara R., et al., 2018).

Проведение МРТ возможно уже пренатально, а выявленные изменения могут быть полезными как в диагностике ДЦП, так и в прогнозировании функционального дефицита ребенка (Vasung L., et al., 2019).

С помощью традиционной МРТ можно определить локализацию и степень поражения вещества головного мозга, а также уточнить время его возникновения (Мелашенко Т.В., Поздняков А.В. и соавт., 2017; Himmelmann, K., Uvebrant, P., 2011).

МРТ, по данным разных авторов, выявляет структурные изменения головного мозга у 80-94 % детей с ДЦП (Reid S.M., Dapia C.D., et al., 2014; Ara R., Islam M.S., et al., 2018).

Поражения головного мозга при ДЦП подразделяются на повреждение серого и белого вещества, пороки развития головного мозга и кортикалные мальформации, а также прочие поражения (Soleimani F., et al., 2014; Himmelmann K., et al., 2017). В отечественной и зарубежной литературе нет однозначных данных по частоте повреждения серого и белого вещества, что объясняется временем воздействия повреждающего фактора на незрелый головной мозг, т.к. корковые и подкорковые структуры неустойчивы к гипоксии в разные сроки гестации (Back S.A., et al., 2017). Так, по данным I. Novak, et al., (2017), поражение белого вещества является самой частой МР-находкой у пациентов с ДЦП (56%), патологические изменения серого вещества и аномалии развития головного мозга определяются у 18% и 9% детей соответственно. Другие зарубежные авторы полагают, что в структуре патологических изменений головного мозга доля поражения белого вещества меньше (30-40%), а изменения серого вещества обнаруживаются лишь у 6% обследованных детей (Kundu G.K., et al., 2020).

Самой частой МР-находкой у детей с ДЦП является перивентрикулярная лейкомалляция (ПВЛ), которая в 60-100% случаев лежит в основе его формирования (Şık N., et al., 2021). На микроструктурном уровне ПВЛ проявляется уменьшением плотности белого вещества головного мозга в перивентрикулярных отделах в виде очагового кистозного некроза или диффузных изменений без некротического компонента (Back S.A., et al., 2017), которые впоследствии трансформируются в участки глиоза.

ПВЛ не является специфическим признаком поражения головного мозга у детей с ДЦП и может визуализироваться при многих других состояниях, однако характерными ее особенностями при данной патологии является плотное прилегание изменений к стенкам желудочков (преимущественно на уровне тел и задних рогов) с деформацией их контуров и умеренной дилатацией (Lee R.W., Poretti A., et al., 2014).

Наличие ПВЛ, по данным литературы, в большей степени характерно для недоношенных детей (Белова А.Н. и соавт., 2015; Reid S.M., Dagia C.D., et al., 2014), из чего можно сделать вывод, что частота выявления ПВЛ зависит от срока гестации (Ara R., Islam M.S., et al., 2018; Horber V., Sellier E., et al., 2020).

Патологические изменения серого вещества головного мозга при ДЦП встречаются реже (Reid S.M., Ditchfield M.R., et al., 2015; Choi J.Y. et al., 2016) и проявляются изменением МР-сигнала от кортикоального и субкортикоального серого вещества, уменьшением его объема, локальными кортикоальными некрозами, билирубиновой энцефалопатией, очаговой или диффузной кистозной энцефаломаляцией. Для глубоконедоношенных детей, родившихся ранее 30 недель гестации, частой находкой при МРТ являются ишемические инсульты волораздельной зоны кровоснабжения бассейнов мозговых артерий (Chacko, A. et al., 2020), поражение базальных ядер за счет ишемии в бассейне лентикулостриарных артерий (van der Aa N.E., et al., 2016). Поражение серого и белого вещества головного мозга, по данным Kundu G.K., et al. (2020), обнаруживается у 12-13% детей с ДЦП.

Пороки развития головного мозга и кортикоальные мальформации, по данным K. Towsley, et al. (2011), являются причиной ДЦП примерно в 9-10% случаев и определяются при проведении МРТ у доношенных и недоношенных детей в 16 % и 3% случаев соответственно. Данные патологические изменения могут проявляться различными анатомическими вариантами, такими как лиссэнцефалия, нарушение конфигурации, размеров и количества извилин, кортикоальная дисплазия, шизэнцефалия, голопрозвэнцефалия, гипоплазия

мозжечка, агенезия мозолистого тела и др. (Reid S.M., Ditchfield M.R., et al., 2015; Severino M., Geraldo A.F., et al., 2020).

По данным A. Numata et al (2013) при проведении нативной МРТ у детей с ДЦП примерно в 17-23% случаев патологические изменения не визуализируются.

Комитетом по наблюдению за ДЦП в Европе (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe, SCPE) в 2017 году была разработана система классификации выявленных при МРТ изменений головного мозга у детей с ДЦП (MRI classification system, MRICS) (Himmelmann K., Horber V., et al., 2017), основанная на патогенетических и нейроанатомических признаках, возникающих в различные периоды развития мозга, и включающая 5 основных групп патологических МР-признаков:

А. Аномалии развития вещества головного мозга

А1 Нарушение формирования коры головного мозга (замедление пролиферации и/или миграции, изменение объема)

А2 Другие нарушения (аномалии задней черепной ямки, а-/дисгенезия мозолистого тела)

Б. Преобладающее повреждение белого вещества

Б1 Перивентрикулярная лейкомалляция

Б2 Последствия перинатального инсульта

Б3 Сочетание перивентрикулярной лейкомалляции и инсульта

В. Преобладающее повреждение серого вещества

В1 Поражение базальных ганглиев

В2 Поражение кортикальных и субкортикальных структур

В3 Артериальные инсульты

Г. Другие причины (церебро-церебеллярная атрофия, замедление миелизации, вентрикуломегалия и др.)

Д. Норма

Авторы MRICS рекомендуют использовать данную классификацию как при проведении научных клинических исследований, так в рутинной клинической

практике с целью стандартизации и обобщения полученных данных. Универсальность классификации и клинико-нейровизуализационные соотношения были описаны во многих зарубежных исследованиях (Nagy E., et al., 2020; Lovrić Kojundžić S., et al., 2021).

С помощью МРТ, как было отмечено ранее, также можно определить время воздействия повреждающего фактора на незрелый головной мозг, т.к. патологические изменения при ДЦП напрямую связаны со сроками гестации, в которые произошло его воздействие (Поздняков А.В., и соавт., 2018; Kitai Y., Hirai S., et al., 2021).

Так, повреждение головного мозга в первые 20-24 недели гестации, как правило, приводит к появлению кортикальных мальформаций, которые формируются во втором триместре беременности (Халиков А.Д., Трофимова Т.Н., 2013).

На протяжении 24-34-й неделях гестации происходит активное формирование и дифференцировка проводящих путей белого вещества головного мозга, и исходя из этого последствием воздействия повреждающих факторов в данный период времени является формирование перивентрикулярной лейкомалии (Vasung, L., et al., 2019).

Кортикальные и субкортикальные структуры становятся наиболее уязвимыми к гипоксии областями к 34 неделе внутриутробного развития, поэтому воздействие повреждающих факторов приводит к формированию субкортикальной и кистозной энцефаломалии (Трофимова Т.Н., Халиков А.Д., Семенова М.Д., 2017).

Период с 34-й недели гестации до 28 суток жизни проявляется дифференцировкой проводящих путей с перераспределением кровотока между кортикальными и субкортикальными областями, поэтому действие на мозг повреждающих факторов приводит к поражению серого вещества (Knight M., et al., 2018).

Постнатально приобретённые патологические изменения вещества головного мозга в период с 28 дней до 2 лет жизни ребенка чаще всего проявляются

кортикалыми нарушениями лобных долей и поражением субкортикалного серого вещества головного мозга, и чаще всего приводят к нарушению когнитивных и двигательных функций, развитие которых приходится на этот период (Himmelmann K., Horber V., et al., 2021).

Таким образом, выявление при проведении МРТ головного мозга кортикалых мальформаций и аномалий развития свидетельствует о воздействии повреждающего фактора в I и II триместрах беременности; патологические изменения белого вещества указывают на гипоксическое повреждение в III триместре; патология кортикалого и субкортикалого серого вещества характерны перинатального повреждения мозга.

С помощью пренатальной структурной МРТ можно оценить скорость и степень миелинизации белого вещества головного мозга плода, функциональное созревание корковых и подкорковых структур в соответствии со сроками гестации, тем самым выявить формирование патологических изменений на самом раннем этапе (Трофимова Т.Н., Халиков А.Д., Семенова М.Д., 2017).

Достаточно много исследований посвящено клинико-нейровизуализационным соотношениям при ДЦП, с помощью которых сформировалось понимание зависимости структурных изменений вещества головного мозга от формы ДЦП, что имеет важное клинико-диагностическое значение как для неврологов, так и для рентгенологов (Reid S.M., et al., 2016).

По данным Hou M. et al (2004) перивентрикулярная лейкомалия на уровне тел и задних рогов боковых желудочков в сочетании с умеренной вентрикуломегалией чаще определяется у недоношенных детей со спастической диплегией, тогда как для спастического тетрапареза характерно двустороннее диффузное поражение белого вещества и кортикалые мальформации, приводящие к речевой и когнитивной дисфункции. Для пациентов с атаксической формой ДЦП характерны аномалии развития задней черепной ямки с дисплазией мозжечка.

Перинатальные инсульты чаще ассоциируются со спастическими геми- или тетрапарезами (Şık N., et al., 2021).

Повреждение серого вещества типично для атетоидного варианта дискинетической формы ДЦП (Qin Y., et al., 2018).

При гиперкинетической форме ДЦП, по данным Derinkuyu B.E., et al (2017), в два раза чаще, чем при спастических формах выявлялись структурные изменения в области покрышки мозга и чаще наблюдались ишемические изменения в каротидном бассейне кровоснабжения головного мозга (в 35% и 16% случаев соответственно).

По данным исследования отечественных ученых З.А. Заляловой и В.А. Аюпова (2004) при анализе томограмм 35 пациентов старшей возрастной группы с гиперкинетической формой ДЦП, у 31% пациентов при нативном сканировании головного мозга не было выявлено патологических изменений, у 23% были выявлены очаговые изменения субкортикального серого вещества, у 20% – тривентрикулярная гидроцефалия, у 17% – порэнцефалические кисты, у 6% – признаки церебеллярной кортикальной атрофии (преимущественно в лобных областях), у 3% – перивентрикулярные очаговые изменения. Также было высказано предположение, что в основе гиперкинезов лежат атрофические изменения хвостатого ядра и скорлупы.

Согласно ряду отечественных рекомендаций, проведение МРТ головного мозга у детей с ДЦП является дополнительным методом диагностики и выполняется для исключения патологии, не характерной для ДЦП (Батышева Т.Т. и соавт., 2016; Баранов А.А. и соавт., 2017), а чувствительность метода МРТ при диагностике ДЦП составляет 86–89% (Bosanquet M., Copeland L., et al., 2013).

Интересна и прогностическая роль МРТ в оценке степени нарушения моторных функций у детей с ДЦП, т.к. способность к самостоятельному передвижению зависит от обширности и локализации структурных изменений головного мозга.

Так, S. Reid et al., (2015) предполагают, что наиболее значимыми предикторами моторного дефицита являются диффузное симметричное поражение субкортикального и перивентрикулярного белого вещества и

мозолистого тела, дисгенезия мозжечка, а симметричность поражения совместно со степенью повреждения являются основными прогностическими маркерами нарушения моторного развития.

Эта же теория отражена в исследовании I. Novak et al (2017), которые предположили, что отсутствие способности к самостоятельному передвижению более вероятно при обнаружении двусторонних патологических изменений головного мозга, и напротив, сохранившая способность к самостоятельной мобильности более вероятна при обнаружении односторонних изменений.

Для более точной оценки прогностических возможностей МРТ в некоторых исследованиях были использованы математические модели количественной оценки МР-томограмм в баллах (Laporta-Hoyos O., et al., 2018; Weeke L.C., et al., 2018; Papageorgiou E., et al., 2020).

Так, в 2018 г. George J.M. и Pannek K. провели метаанализ 31 исследования диагностических возможностей раннего выполнения МРТ у недоношенных детей с использованием количественной оценки томограмм, которые показали ее высокие чувствительность и специфичность в оценке моторного дефицита (89% и 98% соответственно) и в прогнозирования развития ДЦП (100% и 93% соответственно).

Однако, по мнению M. Holmefur, et al. (2013) анатомическая локализация структурных изменений является лишь косвенным предиктором степени двигательного дефицита у детей с ДЦП, т.к. незрелый детский мозг обладает хорошо выраженной нейропластичностью, благодаря чему воздействие повреждающего фактора на ранних сроках развития мозга может запускать процессы перепрограммирования нейронных сетей с их последующей компенсаторной реорганизацией.

Таким образом, дальнейшие перспективы более детального исследования механизмов развития ДЦП, изучения процессов нейромодуляции после его повреждения и на фоне проводимой реабилитации связывают с такими

современными и стремительно развивающимися методиками нейровизуализации, как функциональная и диффузионная МРТ.

#### 1.4.3 Функциональная магнитно-резонансная томография

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) – это относительно новая методика нейровизуализации, зависящая от количественной оценки гемодинамических изменений областей мозга в ответ на их активацию. Увеличение активности нейронов связано с увеличением спроса на энергию и, следовательно, их большей потребностью в кислороде. Нейронная активность вызывает гемодинамический ответ, который изменяет местные концентрации оксигемогло-бина и дезоксигемоглобина в мозге. Этот процесс приводит к зависящим от времени изменениям T2- и T2\*-релаксации, составляя основные принципы контрастной визуализации уровня кислорода в крови (BOLD – сигнал, Blood-oxygen-level-dependent imaging) (Lv H., Wang Z., et al., 2018). Поскольку оксигемоглобин обладает диамагнитными свойствами, а дезоксигемоглобин оказывает парамагнитное действие,voxели, имеющие низкую концентрацию дезоксигемоглобина, увеличивают сигнал BOLD, а voxели с высокой концентрацией способствуют его снижению. С помощью количественной оценки изменения BOLD-сигнала в исследуемых областях головного мозга можно определить активацию нейронов. В результате получается цветовая карта головного мозга, отражающая спонтанные низкочастотные колебания сигнала BOLD, которая подразумевает активацию различных областей головного мозга в состоянии покоя или в ответ на выполнение каких-либо действий (парадигм). Парадигмы бывают активными (выполнение каких-либо команд, например движение рукой) и пассивными (слуховые, зрительные).

Традиционная функциональная МРТ с использованием парадигм применяется для исследования различных состояний в неврологии, нейрохирургии и психиатрии (Токарев А.С., Степанов В.Н. и соавт., 2017; Беляевская А.А. и соавт.,

2018; Баталов А.И. и соавт., 2020), для изучения организации высших кортикальных функций как у пациентов с когнитивными нарушениями, так и у здоровых лиц (Литвиненко И.В. и соавт., 2019; Поздняков А.В. и соавт., 2020; Eickhoff S.B., et al., 2020). С помощью фМРТ осуществляется картирование коры и определение локализации речевых, слуховых и моторных центров (Rosazza C., et al., 2014; Mahvash M., et al., 2014).

Важной с клинико-диагностической точки зрения является оценка дисфункции нейронных сетей и функциональной коннективности между различными областями головного мозга при ДЦП (Аминов Х.Д. и соавт., 2016; Chinier E., et al., 2014).

В исследовании E. Chinier et al., (2014), в котором 20 пациентов с клиническим гемиплегическим церебральным параличом (16 мужчин, возраст от 6 лет до 20 лет) выполняли движения руками (как паретичной, так и здоровой), и было показано, что у пациентов с поражением правой руки доминирует левое полушарие головного мозга.

В исследовании J.M. Lemée et al., (2019) была выявлена реорганизация соматосенсорной сети здорового полушария головного мозга, что свидетельствует о компенсации двигательных функций за счет контралатеральной стороны.

У детей с ДЦП старшей возрастной группы фМРТ применяется для оценки функции конечностей (Nurmi T. et al., 2021; Ubalde L., Liang J.N., 2021).

Так, в исследовании T. Nurmi et al., (2021) 18 подростков с ДЦП и 23 здоровых добровольца выполняли движения указательными пальцами и лодыжками. При выполнении фМРТ у детей с ДЦП было выявлено, что худшая функция руки была связана с более сильной корковой активацией соматосенсорной коры с контралатеральной стороны, при этом реакция лодыжек не дала существенных различий между группами.

Применение фМРТ с использованием активных парадигм ограничено у детей младшей возрастной в связи с их неспособностью четко следовать необходимым инструкциям.

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя (фМРТп), в отличие от фМРТ с использованием парадигм, базируется на измерении спонтанных низкочастотных колебаний BOLD-сигнала (<0.1 Hz) в исследуемых областях головного мозга без каких-либо внешних стимулов. Во время выполнения фМРТп испытуемым дается инструкция находиться в состоянии бодрствования, максимально расслабиться и стараться не думать о чем-то конкретном. Ведутся дискуссии по поводу того, нужно ли пациенту во время исследования закрывать глаза, т.к. существует вероятность засыпания.

Методика фМРТп необходима для анализа функциональной связности (коннективности) головного мозга между нейронными рабочими сетями, которые кодифицированы в литературе в зависимости от их функций. К таким сетям относят, в частности, сеть пассивного режима работы мозга (СПРР, default mode network, DMN), связывающую заднюю часть поясной извилины, предклинье, медиальную префронтальную и латеральную теменную кору (Biswal B., Yetkin F.Z. et al., 1995), а также сети, ответственные за выполнение каких-либо когнитивных задач: визуальные, слуховые рабочие сети, фрonto-париетальная и соматосенсорные сети. С СПРР тесно связаны сеть выявления значимости (salience network), которая состоит из островковой доли и передней поясной коры, в также сеть исполнительного контроля (executive control network), включающую дорсолатеральную префронтальную и фрonto-париетальную кору.

В исследовании Qin Yun et al., (2018) с помощью фМРТп было продемонстрировано изменение функциональных сетей у детей со спастической и дискинетической формой церебрального паралича. Были выявлены аномальные паттерны функциональной коннективности в обеих формах ДЦП. Аберрантная функциональная связь в группе с дискинетической формой была обнаружена в сетях мозжечка, постцентральной извилине, нижней теменной извилине и сенсомоторной сети, связанных с двигательной и когнитивной функцией. Кроме того, было обнаружено снижение функциональной коннективности между мозжечком и фрonto-париетальной сетью, а также между передней частью СПРР

и сетью выявления значимости, которые могут выступать в качестве объективного показателя клинического ответа при ДЦП.

В другом исследовании Qin Yun, Sun Bo, et al. (2019) было показано снижение гомотопической межполушарной функциональной связности в моторных и моторно-контролируемых областях в группе ДЦП. Измененная латерализация коннективности была обнаружена в когнитивно-связанных сетях. Эти результаты дают представление о межполушарной функциональной организации и могут демонстрировать ограниченный компенсаторный потенциал для понимания основного патологического механизма ДЦП.

K.E. Woodward, H.L. Carlson et al. (2009) провели сопоставление сенсомоторной коннективности с клинической сенсомоторной функцией у детей с односторонним церебральным параличом, вторичным по отношению к перинатальному инсульту. Более глубокое понимание реорганизации мозговых сетей после перинатального инсульта может способствовать улучшению результатов индивидуальной реабилитации.

Mu Xuetao, Wang Zhiqun et al. (2008) обнаружили аномальную региональную активность мозга в некоторых областях лобных, теменных, височных долей и мозжечка у пациентов со спастической диплегией. Кроме того, было выявлено снижение функциональной коннективности в моторной коре и таламусе. Считается, что эти функциональные изменения тесно связаны с клиническим течением заболевания из-за патофизиологического механизма ДЦП. Исследование предлагает новое понимание функциональных изменений и результаты могут быть полезны для выявления чувствительных биомаркеров заболевания в будущем.

Большинство исследований с помощью ФМРТп у пациентов с ДЦП направлено на поиск функциональных связей между различными структурами головного мозга, влияние этих связей на течение заболевания (Jaspers E., et al., 2017; Mu X., Wang Z., et al., 2018; Qin Y., Li Y., et al., 2018; Doucet G.E., et al.,

2021). Достигнуто немало успехов в данных вопросах, но по-прежнему остается нерешённой задача прогнозирования течения заболевания.

Гораздо меньше исследований посвящено применению фМРТп для оценки эффективности нейрореабилитации.

Так, в исследовании K.Y. Manning et al., (2016) были выявлены изменения в соматосенсорной сети после реабилитации вынужденными положениями тела в пространстве.

В исследовании J. Wildenberg, et al. (2013) оценивалось влияние транскраниальной магнитной нейростимуляции в сочетании со специализированной физиотерапией на активацию рабочих сетей головного мозга у детей с ДЦП, в результате которого было отмечено, что с активацией моторных сетей мозга изменяется и связность между областями коры, участвующими в исполнительном контроле тренировки. Также была проведена прямая корреляция между функциональными изменениями и улучшением моторных навыков.

Таким образом, фМРТп является перспективной методикой изучения изменения рабочих сетей головного мозга у детей с ДЦП на фоне проводимой реабилитации.

#### 1.4.4 Диффузионная магнитно-резонансная томография

Диффузионная МРТ (Д-МРТ) – методика неинвазивной оценки направленности диффузии молекул воды по трактам головного мозга, которая позволяет реконструировать трехмерные изображения комиссуральных, ассоциативных и проекционных проводящих и производить количественную и качественную оценку состояния белого вещества головного мозга с помощью определения коэффициентов, характеризующих процесс диффузии (Потапов А. А., Горяйнов С. А., 2014). Наиболее распространенными параметрами диффузии, использующими в клинической практике и в научных исследованиях, являются фракционная анизотропия (ФА) и количественная анизотропия (КА), которые

характеризуют пространственную ориентацию молекул воды вдоль миелиновой оболочки нервных волокон и отражают их миелинизацию, диаметр и направление, а также их также структурные изменения при различных патологических состояниях (Min K. et al., 2014).

Благодаря детальной анатомии, раскрытой с помощью диффузионной магнитно-резонансной томографии (Д-МРТ), теперь есть доступ к более полной картине травматизма белого вещества головного мозга при различных патологических состояниях.

Проведение Д-МРТ возможно уже пренатально (Трофимова Т.Н. и соавт., 2018; Jakab A., et al., 2017) и позволяет оценить темпы миелинизации проводящих путей головного мозга, а также выявить их структурные изменения и грубые пороки развития до возможности их выявления по данным ультразвукового исследования (Коростышевская А.М., и соавт., 2015; Mitter C., Jakab A., et al., 2015), что имеет важное клинико-диагностическое значение для определения тактики ведения беременности и родов, а также прогнозирования неврологического и моторного статуса ребенка.

Особый интерес представляют научные исследования с проведением Д-МРТ у недоношенных детей. Известно, что нарушение нормальных процессов миелинизации и нейрогенеза у недоношенных детей приводит к когнитивным, моторным и поведенческим дисфункциям (Трофимова Т.Н. и соавт., 2018; Knight M., et al., 2018) и может быть предиктором формирования ДЦП.

За последние годы проведено немало исследований, в которых у детей с ДЦП с помощью Д-МРТ изучались патофизиологические механизмы формирования сенсорных и моторных нарушений, клинико-нейровизуализационные сопоставления в зависимости от формы ДЦП, структурные изменения основных проводящих путей в динамике созревания головного мозга (Pannek K., Boyd R.N., et al., 2014; Englander Z.A., et al., 2015; Kuczynski A.M., et al., 2017; Kuo H.C., et al., 2017).

В исследовании N.A. Parikh et al. (2019) у недоношенных детей с крайне низкой массой тела было выявлено, что прогностическими критериями формирования ДЦП (чувствительность 80%, специфичность 97%) является снижение показателей фракционной анизотропии кортикоспинальных трактов и таламической лучистости. В последующем диагноз ДЦП был установлен у 97% детей с данными изменениями в возрасте от 18 до 22 месяцев.

В исследовании H. Jiang, et al (2019) было выявлено, что повреждение кортикоспинального тракта играет решающую роль в двигательных нарушениях, связанных со спастической диплегией у детей с перивентрикулярной лейкомалиией.

В отечественном исследовании А.М. Мамедьярова и соавт. (2014) было установлено, что кортикоспинальный тракт и задняя таламическая лучистость играют ключевую роль в развитии клинической картины у детей с ДЦП, т.к. у детей с наиболее выраженными двигательными нарушениями отмечалось снижение ФА в заднем бедре внутренней капсулы и задней таламической лучистости.

В исследовании T. Suzuki et al. (2013) была показана большая распространенность поражения белого вещества головного мозга у детей с ДЦП – помимо кортикоспинальных трактов, было также выявлено снижение ФА в мозолистом теле, продольных пучках, зрительной и таламической лучистости. Кроме того, было отмечено, что снижение ФА в трактах белого вещества при рождении коррелирует со степенью сенсомоторного дефицита в последующем, что делает возможным использование данного коэффициента для прогнозирования степени тяжести ДЦП.

Прогностическая роль снижения фракционной анизотропии в кортикоспинальных трактах в формировании двигательных нарушений была также доказана в исследовании S.L. Merhar et al (2020) – данный показатель имеет чувствительность 100% и специфичность 86%.

Таким образом, метод Д-МРТ позволяет определить структурные изменения трактов белого вещества головного мозга, играющих ведущую роль в развитии моторного и сенсорного дефицита у детей с церебральным параличом.

По данным других зарубежных исследований так же показана прогностическая роль Д-МРТ у глубоконедоношенных детей с крайне низкой массой тела при рождении и гипоксией во время родов с высоким риском ДЦП (Panigrahy A., et al., 2012; Gerner G.J., et al., 2019; Wagenaar, N., et al., 2020).

G.J. Gerner et al., (2019) при обследовании 14 недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении обнаружили, что низкое значение ФА в скорлупе и валике мозолистого тела на момент рождения является предиктором развития ДЦП - в последующем диагноз ДЦП был установлен у 10 детей с данными изменениями, в то время как ни у одного новорожденного с нормальной ФА неврологических нарушений выявлено не было.

По данным исследования N. Wagenaar, et al. (2020) значение ФА мозолистого тела при рождении позволяло спрогнозировать степень выраженности неврологического дефицита, в связи с чем данный нейровизуализационный показатель может, вероятно, использоваться в качестве предиктора тяжести течения ДЦП.

В отечественной литературе большой интерес вызывает исследование Ю.В. Ермолиной и соавт. (2016), в котором было обследовано 105 детей с ДЦП (спастический тетрапарез – 47, спастическая диплегия – 38, гемипаретическая форма – 20) и 50 здоровых детей. Было выявлено снижение ФА у пациентов с ДЦП в мозолистом теле, кортикоспинальных и сенсорных проводящих путях по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). У пациентов с гемипарезами было выявлено снижение ФА на уровне заднего бедра внутренней капсулы и ножек мозга, а также обнаружены различия при сравнении значений ФА проводящих путей у детей с ДЦП в зависимости от формы.

В литературе имеются также немногочисленные исследования, доказывающие роль Д-МРТ в оценке двигательной реабилитации.

K.M. Friel et al (2021) установили, что улучшение функции рук после интенсивной бимануальной тренировки не связано с дисгенезией кортикоспинального тракта у детей с односторонним церебральным параличом.

В исследовании W. Zhang et al (2021) было выявлено повышение ФА в правой нижней лобной извилине, скорлупе, таламусе после повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции, что потенциально может быть биомаркерами для прогнозирования ее эффективности.

Благодаря детальной анатомии, раскрытой Д-МРТ, в настоящее время имеется доступ к более полной картине травматизма белого вещества у пациентов с ДЦП, однако в литературе мало данных о применении данной методики в оценке эффективности нейрореабилитации.

Выполнение комплексной МРТ не только помогает выявить структурные и функциональные изменения структур головного мозга при ДЦП и определить сроки их повреждения, но и играет важную роль в прогнозировании степени моторного дефицита и представляют большой интерес для изучения процессов нейропластичности на фоне проводимого лечения.

Несмотря на многочисленные исследования и растущее количество публикаций, посвященных изучению ДЦП при помощи различных методик МРТ, до сих пор эти методы не стали золотым стандартом. В ряде случаев это обосновывается неоднозначностью или противоречивостью результатов, неинформативной выборкой или низкой воспроизводимостью результатов. Достаточно мало работ посвящено изучению нейропластичности головного мозга у детей с ДЦП на фоне проводимой нейрореабилитации. Нет работ, посвященных нейровизуализационной оценке эффективности ТЛНС и изучению механизмов ее действия на структурно-функциональном уровне. Не разработана методика комплексной МРТ головного мозга с применением различных импульсных последовательностей для получения новых данных об изменениях рабочих сетей и проводящих путей головного мозга у детей с ДЦП на фоне проводимой нейрореабилитации. ТЛНС является относительно новым методом в комплексной

реабилитации детей с ДЦП, поэтому определение локализации и динамики изменений рабочих сетей и проводящих путей головного мозга может повысить ее клиническую значимость.

Таким образом, возникает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы с применением современных методик МРТ, сопоставления друг другу полученных данных и применения объективных систем статистического анализа.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика обследованных пациентов

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)	$7,5 \pm 2,3$

Как видно из таблицы 1, всего обследовано 104 пациента, в основной группе был 41 пациент (18 мальчиков и 23 девочки), которые проходили комплексную реабилитацию с транслингвальной нейростимуляцией. В группу сравнения были включены 32 пациента (14 мальчиков и 18 девочек), которые проходили только двигательную реабилитацию без стимуляции (Рисунок 1).

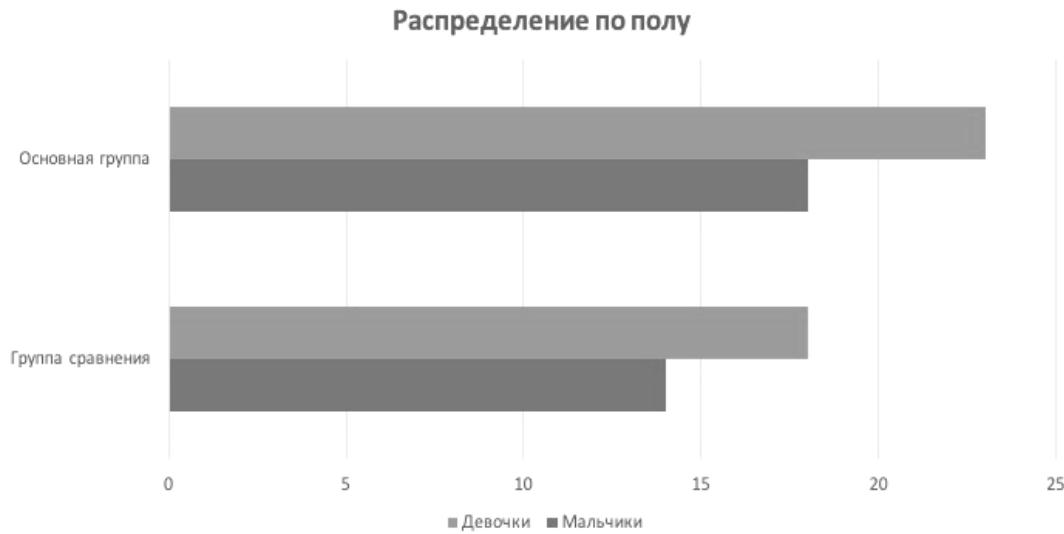


Рисунок 1 – Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по половому признаку  
В обеих группах преобладали девочки

Пациенты обеих группы были условно разделены на 2 возрастные группы (младшая и старшая), что связано с социальными возможностями и необходимыми для адаптации навыками, а также отдаленными ортопедическими осложнениями в старшей группе (Рисунок 2).

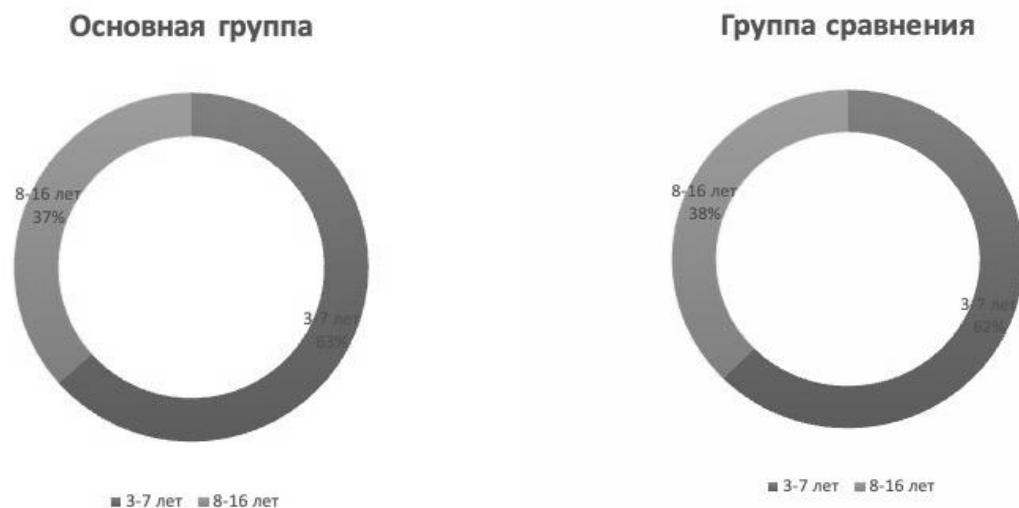


Рисунок 2 – Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по возрасту.  
В обеих группах преобладали дети младшего возраста

До курса реабилитации пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по анамнестическим данным и степени двигательной активности с учетом классификации GMFCS (Система оценки глобальных моторных навыков) - все пациенты имели уровень 2-4, а также по показателям неврологических шкал (FMS, Берга) (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная оценка исследуемых групп пациентов до курса реабилитации по показателям неврологических шкал

Шкала	F	Тест Ливиня (p)	Значимость (двухсторонняя)	
			ТЛНС (-) (n=32)	ТЛНС (+) (n=41)
FMS 5	1,348	0,250	0,295	0,260
FMS 50	1,392	0,243	0,566	0,544
FMS 500	1,119	0,731	0,285	0,283
Berg	2,801	0,199	0,131	0,175

Как видно из таблицы 2, статистически значимой разницы между основной группой и группой сравнения по показателям неврологических шкал до курса реабилитации не выявлено.

Как в основной группе, так и в группе сравнения преобладали недоношенные дети (Рисунок 3).

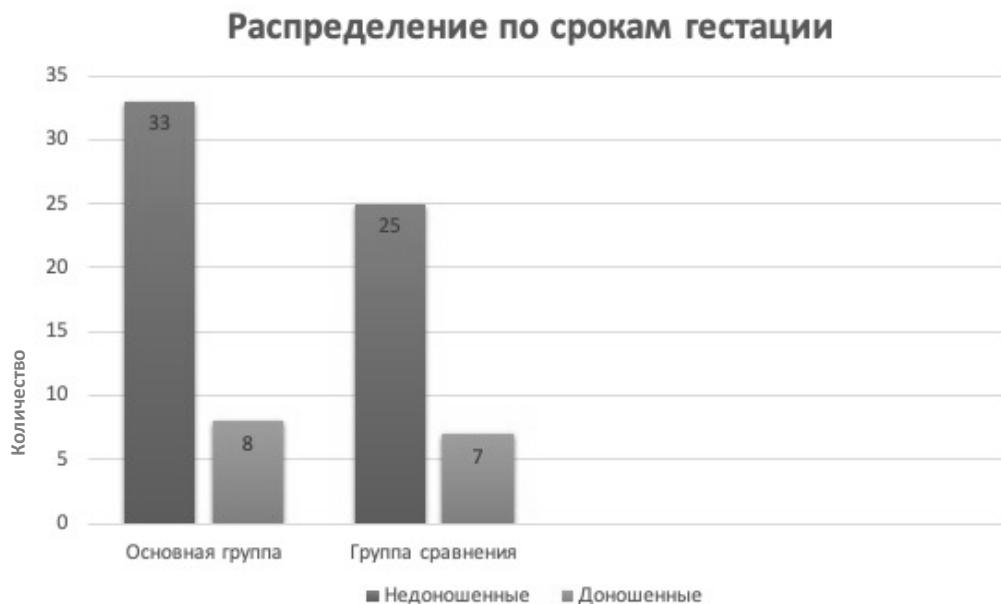


Рисунок 3 – Распределение пациентов основной группы и группы сравнения в зависимости от срока гестации, обеих группах преобладали дети, рожденные раньше срока

Диагноз ДЦП. Спастическая диплегия устанавливался в соответствии с Федеральными клиническими рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с детским церебральным параличом (Союз педиатров России, 2016) и международной классификацией болезни X пересмотра.

Все пациенты на момент исследования проходили реабилитацию в отделении медицинской реабилитации детей с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, центральной и периферической нервной системы СПб ГБУЗ ГБ № 40 (<https://www.gb40.ru>). Клиническое обследование пациентов проводили неврологи и реабилитологи. Магнитно-резонансная томография на всех этапах проводилась в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (<http://www.almazovcentre.ru>).

Все пациенты основной группы и группы сравнения имели повреждения головного мозга при рождении. Статистической разницы между основной группой и группой сравнения не выявлено.

Как в основной группе, так и в группе сравнения преобладали пациенты с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) 2 степени (более 40%).

Пациенты с ВЖК 1 степени в основной группе и в группе сравнения составили более 30% и 25%, соответственно.

ВЖК 3 степени в основной группе составило более 20% наблюдений, в группе сравнения 25%.

ВЖК 4 степени в основной группе составило 2% от всех наблюдений, в группе сравнения 3% наблюдений.

Практически все пациенты из двух групп имели признаки перивентрикулярной лейкомолязии, также была выявлена корреляция между степенью повреждения головного мозга и клиническими проявлениями заболевания (Рисунок 4).

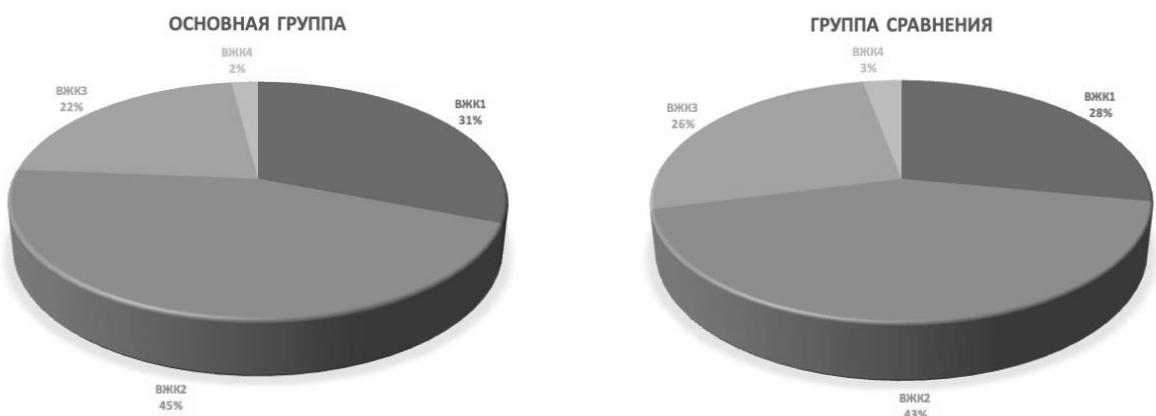


Рисунок 4 – Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по степени поражения головного мозга. В обеих группах в анамнезе преобладали ВЖК 2 степени

Группа контроля была подобрана по возрастному фактору и гендерной принадлежности (14 мальчиков и 17 девочек) для исключения возможных отклонений в результатах (рисунок 5).

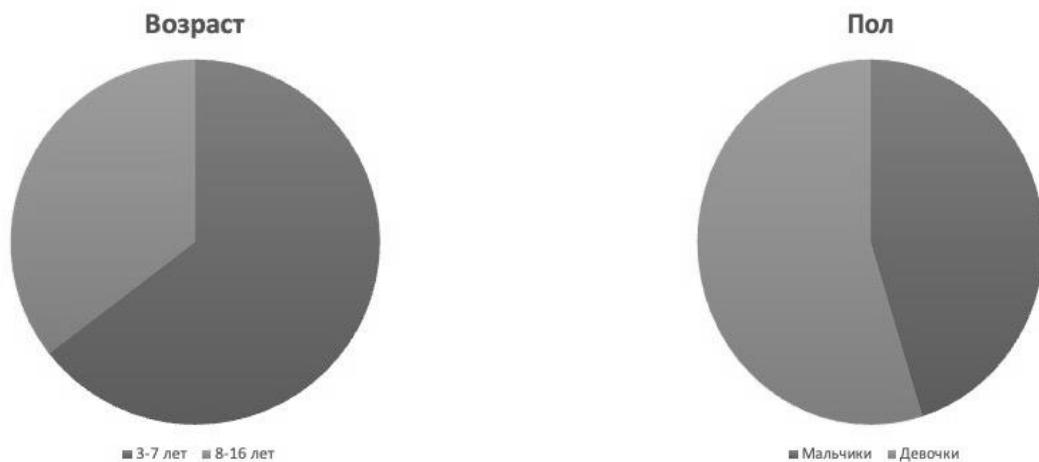


Рисунок 5 – Распределение пациентов группы контроля по возрасту и полу. Преобладали девочки дошкольного возраста

Включение пациентов в исследование сопровождалось обязательным выполнением всех отечественных и международных требований к проведению научных исследований: родителями или законными представителями пациентов было подписано информированное согласие на участие в исследовании и гарантирована конфиденциальность данных («Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266; Декларация Всемирной Медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., г. Хельсинки).

Также, чтобы принять участие в клиническом исследовании, пациент должен был соответствовать всем перечисленным ниже критериям включения:

1. Наличие подписанного и датированного информированного согласия законным представителем ребенка, указывающее на то, что он был проинформирован обо всех аспектах клинического исследования.
2. Установленный неврологом диагноз: ДЦП. Спастическая диплегия. Поздняя резидуальная стадия.
3. Сохранные когнитивные функции.
4. Возраст от 3 до 16 лет.

Пациенты не включались в клиническое исследование, если соответствовали хотя бы одному из следующих критериев:

1. Наличие противопоказаний к проведению МРТ.
2. Выраженные аномалии развития и патологические образования головного мозга.
3. Наличие эпилептической активности по данным ЭЭГ.
4. Невозможность проведения МРТ.

Пациент исключался из клинического исследования по причине болезни, если не получил запланированный курс реабилитации (менее 80%) или если пациент/законный представитель изъявили желание прекратить участие в исследовании.

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

## 2.2 Клинико-инструментальные методы обследования и реабилитации

1. Все пациенты были осмотрены неврологом с тщательным сбором анамнезе матери и ребенка.

2. Для определения динамики изменения мышечного тонуса до и после курса реабилитации в обеих группах применялась шкала Ашвортса, которая характеризует степень спастичности мышц, определяемую числом от 1 (легкая) до 5 (очень сильная).

Спастичность верхних (ASHH) и нижних (ASHL) конечностей оценивалась по отдельности, для их оценки осуществлялись пассивные движения в суставе с определением ощущаемого уровня сопротивления.

Средние значения уровня спастичности в основной группе и группе сравнения до курса реабилитации представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Индекс спастичности по шкале Ашфорта до курса реабилитации

Группа	Индекс спастичности рук, ASHN	Индекс спастичности ног, ASHL
ТЛНС (+)	$2,7 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,1$
ТЛНС (-)	$2,63 \pm 0,1$	$3,29 \pm 0,1$

3. Для оценки моторных навыков применялась функциональная моторная шкала (FMS), уровень моторных навыков определялся числом от 6 (легкая недостаточность) до 1 (значительный дефицит).

Оценивалось свободное поведение и передвижение ребенка на расстоянии до 5 метров (в пределах помещения, FMS 5); до 50 метров (в школе или детском саду, FMS 50) и до 500 метров (на улице, FMS 500).

Средние значения индекса по всем трем расстояниям в основной группе и группе сравнения представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Динамика изменения двигательной активности в единицах по шкале FMS (5 м, 50 м, 500 м) до курса реабилитации

Группа	FMS 5	FMS 50	FMS 500
ТЛНС (+)	$2,1 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$
ТЛНС (-)	$2,12 \pm 0,1$	$2 \pm 0,1$	$1,75 \pm 0,1$

4. Для оценки координации применялась шкала Берга (Berg balance Skale) по 14 параметрам, уровень контроля статического и динамического равновесия определялся числом от 1 (выраженная неустойчивость) до 56 (сохранность баланса). Средние значения индекса Берга в основной группе и в группе сравнения до курса реабилитации  $14,5 \pm 12,9$  и  $10,9 \pm 10,3$  соответственно.

5. Всем пациентам в обязательном порядке проводилась электроэнцефалографическое исследование для контроля эпилептиформной и пароксизмальной активности до и после курса реабилитации.

6. После неврологического и инструментального обследования пациенты основной группы получали стандартную двигательную реабилитацию и ТЛНС. Для проведения процедуры ТЛНС пациенту помещали на язык матрицу электродов прибора PoNS (патент РФ № 2582873 от 2016 года), после чего пациент выполнял таргетированные физические упражнения, направленные на обучение двигательным навыкам с постепенным усложнением. Оценка правильного расположения электродов и выполнений двигательных заданий оценивалась неврологом. Лечебная гимнастика (ЛГ) в сочетании с ТЛНС проводилась 2 раза в день по 20 минут с интервалом 4 часа в течение 10 дней. Пациенты группы сравнения получали только стандартное реабилитационное лечение, включающее в себя лечебную гимнастику, механотерапию и физиотерапевтические процедуры.

### 2.3 Методики магнитно-резонансной нейровизуализации

Всем испытуемым основной группы и группы сравнения, включенным в исследование, было выполнено комплексное исследование на томографах с индукцией магнитного поля 3 Тл, с использованием головной катушки Head Coil в трех временных точках: до курса реабилитации, сразу после (в течение 3 дней) и в отдаленном периоде (через 1 месяц). Пациентам группы контроля выполнялась комплексная МРТ один раз.

Положение пациента в томографе лежа на спине, голова ребенка фиксировалась специальными наушниками для ограничения движений, первичное центрирование проводили стандартно. Со всеми детьми в сканруме находился один из родителей, чтобы ребенок чувствовал себя максимально комфортно и не шевелился. Каждое нативное изображение оценивали на предмет двигательных

артефактов – в случае их наличия программу повторяли, если ребенок не мог лежать неподвижно – он исключался из исследования. Наркоз не использовался.

С целью оценки состояния головного мозга, исключения патологических образований и аномалий развития в 1 временной точке применяли стандартный алгоритм МР-исследования, который был оптимизирован для детей по времени (с меньшей продолжительностью) без потери качества изображений и включал следующие импульсные последовательности (таблица 5).

Таблица 5 – Используемые импульсные последовательности и плоскости сканирования при проведении МРТ

Локалайзер в трех плоскостях
T2-ВИ в аксиальной плоскости
TIRM-ВИ в аксиальной плоскости
T2-ВИ в коронарной плоскости
T1-ВИ в сагиттальной плоскости
T1-MPRAGE в сагиттальной плоскости, с последующей реконструкцией в трех плоскостях

Для сопоставления данных, полученных с помощью T2-ВИ и TIRM импульсных последовательностей (ИП) в аксиальной плоскости, мы заранее скопировали их параметры относительно друг друга: были выставлены идентичные поле обзора (230 мм), матрица (320x320), толщина среза (4 мм) и расстояние между срезами (1,5 мм), одинаковый размер вокселя. Угол наклона срезов и центрация копировались для визуализации одного и того же вокселя. Линия наклона всего блока срезов проходила стандартно по линии, соединяющей нижние точки валика и колена мозолистого тела, чтобы добиться максимального соответствия срезов в трех временных точках исследования.

Импульсная последовательность T2-ВИ в аксиальной плоскости использовалась для предварительной оценки состояния структур и вещества головного

мозга, исключения патологических образований и грубых аномалий развития (Таблица 6).

Таблица 6 – Параметры импульсной последовательности Т2-ВИ в аксиальной плоскости

Время исследования	2:02
Размер voxеля	0,7x0,7x5,0 мм <sup>3</sup>
Геометрия	FoV - 230 мм (матрица 320x320), 27 срезов, толщина среза - 4 мм, угол поворота - 140°
Временные параметры	TR – 4000 мс, TE – 113 мс

Для диагностики глиозных и отечных изменений, кровоизлияний использовали импульсную последовательность инверсия-восстановление (TIRM или FLAIR) в аксиальной плоскости (Таблица 7).

Таблица 7 – Параметры импульсной последовательности TIRM

Время исследования	3:04
Размер voxеля	0,7x0,7x5,0 мм <sup>3</sup>
Геометрия	FoV - 230 мм (матрица 320x320), 27 срезов, толщина среза – 4 мм, угол поворота - 140°
Временные параметры	TR – 7000 мс, TE – 93 мс

Для более детальной оценки анатомии и определения размеров и характера патологических изменений использовались Т1-ВИ в сагиттальной плоскости (Таблица 9) и Т2-ВИ в коронарной плоскости (Таблица 8).

Таблица 8 – Параметры импульсной последовательности Т2-ВИ в коронарной плоскости

Время исследования	1:27
Размер voxеля	0,7x0,7x3,5 мм <sup>3</sup>
Геометрия	FoV - 220 мм (матрица 640x640), 35 срезов, толщина среза –3,5 мм, угол поворота - 120°
Временные параметры	TR – 2300 мс, TE –2,98 мс.

Таблица 9 – Параметры импульсной последовательности Т1-ВИ в сагиттальной плоскости

Время исследования	1:12
Размер voxеля	1,0x1,0x1,2 мм <sup>3</sup>
Геометрия	FoV - 256 мм (матрица 512x512), 27 срезов, толщина среза - 4 мм, угол поворота - 70°
Временные параметры	TR – 280 мс, TE – 2,46 мс

Следующим этапом обследования пациентов являлось применение импульсной последовательности Т1-MPRAGE (таблица 10).

Таблица 10 – Параметры импульсной последовательности Т1-MPRAGE

Время исследования	5:03
Размер voxеля	1,0x1,0x1,2 мм <sup>3</sup>
Геометрия	FoV - 256 мм (матрица 256x232), 172 среза, толщина среза - 1 мм, угол поворота - 160°
Временные параметры	TR – 2300 мс., TE –2,83 мс.

Особенностями последовательности T1-MPRAGE являются высокая разрешающая способность (объем одного voxelя равен 1,1  $\text{мм}^3$ ), позволяющая выполнить постпроцессинг с детальной реконструкцией анатомических структур головного мозга в трехмерном режиме, а также высокая контрастность между серым и белым веществом головного мозга (разница интенсивности МР-сигнала в 1,7 раза), что позволяет выявить локальные участки гетеротопии и нарушения кортикальной дифференцировки.

Все вышеперечисленные ИП были использованы для исключения / обнаружения патологических структурных изменений.

Для выявления функциональных изменений головного мозга выполняли функциональную МРТ в покое с применением импульсных последовательностей GRE Field Mapping и BOLD в аксиальной плоскости. Импульсная последовательность BOLD основана на разнице между сигналом от оксигенированной и дезоксигенированной крови, косвенно позволяя оценивать уровень нейрональной активности (Таблица 12). Последовательность GRE Field Mapping необходима для картирования полей головного мозга, и в обязательном порядке ее срезы должны совпадать с BOLD (Таблица 11).

Таблица 11 – Параметры импульсной последовательности BOLD

Время исследования	6:08
Размер voxelя	3,0x3,0x4,5 $\text{мм}^3$
Геометрия	FoV - 192 мм (матрица 64x64), 29 срезов, толщина среза – 4, мм, угол поворота - 90°
Временные параметры	TR – 3000 мс, TE – 30 мс

Таблица 12 – Параметры импульсной последовательности GRE Field Mapping

Время исследования	0:54
Размер voxеля	3,0x3,0x4,5 мм <sup>3</sup>
Геометрия	FoV - 192 мм (матрица 64x64), 29 срезов, толщина среза – 4, мм, угол поворота - 90°
Временные параметры	TR – 400 мс, TE – 4,92мс

Оценку состояния белого вещества головного мозга и визуализацию изменений проводящих путей определяли посредством диффузионной МРТ с применением импульсных последовательностей DWI (Таблица 13).

Таблица 13 – Параметры импульсной последовательности DWI

Время исследования	3:42
Размер voxеля	1,8x1,8x4,5 мм <sup>3</sup>
Геометрия	FoV - 230 мм (матрица 128x128), 30 срезов, толщина среза 4,5 мм, угол поворота - 90°
Временные параметры	TR – 4000 мс, TE – 92 мс

Обработку полученных данных проводили с помощью специализированного программного обеспечения. В первую очередь все полученные при комплексной МРТ данные конвертировали из стандартного формата медицинских изображений и документов DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) в формат NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative), использование которого является обязательным условием для большинства специализированных программных обеспечений, предназначенных для постпроцессинговой обработки данных. Так же данный формат позволяет

создавать одиночные файлы, вмещающие все срезы в рамках импульсной последовательности, что существенно облегчает дальнейшее хранение и обработку данных.

## 2.4 Методы предварительной обработки данных

Для предварительной (препроцессинг) и основной (постпроцессинг) обработки данных фМРТ в покое, а также проведения статистического анализа результатов использовали программное обеспечение CONN v. 20b (CONN-TOOLBOX) с открытым исходным кодом на основе Matlab, которое было разработано Альфонсо Ньето-Кастаноном в 2011 году и включает множество инструментов для анализа функциональной связанности, таких как анализ корреляций на основе начальных значений (SBS), анализ оценки низкоуровневой корреляции (Seed-Based /ROI-to-ROI), групповой анализ независимых компонентов (Independent component analysis, ICA), анализ на основе теории графов, где в качестве узлов графа берутся зоны головного мозга, а в качестве ребер – количественный и/или качественный показатель их взаимодействия (Ушаков В., Величковский Б., 2015).

Анализ данных фМРТ включает несколько последовательных уровней, самым первым и важным из которых является предварительная обработка данных, для которой использовался SPM12 (Statistical Parametric Mapping, 2014).

Для создания анатомической маски и совмещения с данными фМРТ использовали T1-MPRAGE, после чего импортировали файлы, содержащие тайм-серии BOLD каждого пациента, с указанием времени повторения (timerepetition). Данные фМРТ содержали не только искомый сигнал - разницу уровней оксигенации крови, но и различные шумы вследствие движения головы, сердцебиения и дыхания. Для удаления нежелательных шумов использовали конвейер предварительной обработки (встроенный в программное обеспечение CONN), который включал следующие шаги: функциональное выравнивание и

устранение искажений восприимчивости, временная коррекция срезов, прямая сегментация и нормализация T1-изображений с помощью педиатрического шаблона, соответствующего возрасту (CCHMC, [http://www.irc.cchmc.org/ped\\_brain\\_templates.htm](http://www.irc.cchmc.org/ped_brain_templates.htm)), преобразование параметров нормализации в перестроенные функциональные изображения и пространственное сглаживание (Glasser M.F., 2013).

Функциональное выравнивание выполняли путем регистрации полученных данных и преобразования их в эталонные изображения с использованием интерполяции b-сплайнами. На этом этапе также устранили двигательные артефакты путем оценки производных поля деформации по отношению к движению головы и повторной выборки функциональных данных для согласования с полем деформации эталонного изображения, а также устранение искажений восприимчивости, связанных с неоднородностью поля внутри томографа.

Временная коррекция срезов проводилась с помощью формулы интерполяции Уиттекера-Шеннона (1):

$$x(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} x[n] \cdot \text{sinc}\left(\frac{t - nT}{T}\right), \quad (1)$$

где  $T = 1/f_s$  – период дискретизации,  $f_s$  – частота дискретизации,  $\text{sinc } x$  – нормализованная sinc-функция.

Потенциальные выбросы сканирования идентифицировали по глобальному BOLD сигналу и степени движения пациента в сканере. Изображения с покадровым смещением более 0,9 мм или с изменением глобального BOLD-сигнала более 3 стандартных отклонений помечали как потенциальные выбросы. Покадровое смещение вычисляли в каждый момент времени с учетом ограничивающего прямоугольника, размером 140x180x115 мм вокруг мозга и оценки наибольшего смещения среди шести контрольных точек, расположенных в центре граней этого ограничивающего прямоугольника (Рисунок 6).

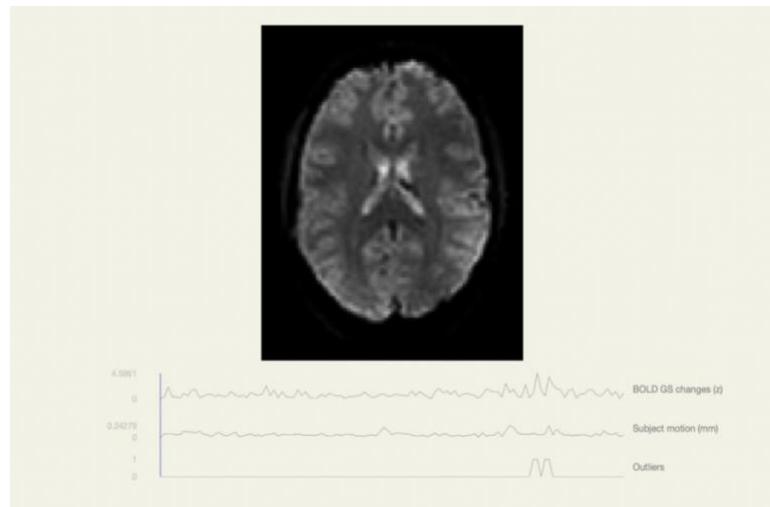


Рисунок 6 – Пример рабочего окна с покадровым смещением изображений

Полученные изображения нормализовали в стандартное пространство MNI (Montreal Neurological Institute) и сегментировали на классы тканей серого и белого вещества, спинномозговой жидкости с использованием унифицированной процедуры сегментации и нормализации SPM12.

В ходе данного этапа итеративно выполняли классификацию тканей по значениям интенсивности эталонного сигнала функциональной и структурной МРТ, включая регистрацию и оценку нелинейного пространственного преобразования. Данную процедуру нормализации и сегментации применяли как к данным фМРТ, используя средний BOLD-сигнал в качестве эталонного, так и к данным структурной МРТ, с использованием нативных T1-ВИ в качестве эталонных. Как функциональные, так и анатомические данные преобразовывали в ограничивающую рамку 180x216x180 мм., с изотропными voxелями 2 мм для функциональных данных и 1 мм для анатомических данных с использованием сплайн-интерполяции 4-го порядка. Факторы потенциальных искажающих эффектов оценивали и удаляли отдельно для каждого voxеля с использованием методов наименьших квадратов для проецирования каждого временного ряда BOLD-сигнала на ортогональное подпространство ко всем потенциальным искажающим эффектам. Потенциальные смешивающие эффекты

реализовывались через процедуру коррекции шума на основе анатомических компонентов (aCompCor), и включали компоненты шума от белого вещества головного мозга и спинномозговой жидкости, движение объекта.

В ходе временной полосовой фильтрации удалялись временные частоты вне диапазона 0,008-0,09 Гц с целью минимизации двигательных, физиологических артефактов и других источников шума и усиления сигнала.

Наконец, функциональные данные сглаживались с помощью пространственной свертки с гауссовым ядром полной ширины 8 мм (FWHM), чтобы увеличить соотношение сигнал/шум BOLD и уменьшить влияние остаточной изменчивости в функциональной и структурной анатомии по субъектам.

Методы дальнейшего анализа можно разделить на 2 типа: функциональная сегрегация и функциональная интеграция (Lu X.H., Wang X.Z., 2018). Функциональная сегрегация сосредоточена на функции отдельных областей головного мозга и в большей степени используется для его картирования, а функциональная интеграция определяется, функциональные отношения и связи между различными областями мозга и оценивает мозг как интегрированную сеть (Буккиева Т.А., и соавт., 2019). В основе интерпретации результатов фМРТ лежит построение кривых зависимости интенсивности МР-сигнала от времени в каждом конкретном voxelе с применением параметрических методов статистического анализа.

Корреляционный анализ на основе начальных значений проводили с помощью карт связности (SBS), наглядно демонстрирующих уровень функциональной коннективности между зоной интереса и каждым voxelем во временном ряду BOLD и вычисляли как преобразованные по Фишеру двумерные коэффициенты корреляции между этими voxelами.

Показатели функциональной связности областей интереса характеризует взаимосвязь между всеми парами областей интереса в заранее определенном наборе регионов. Определение этих показателей соответствует той же

организации и свойствам, что и у мер связности на основе начальных значений, но позволяет избежать асимметрии SBC между начальными значениями (ROI) и целевыми voxелями. Матрицы связности отражают уровень функциональной связи между каждой парой областей интереса. Каждый элемент в матрице определялся как преобразованный Фишером двумерный коэффициент корреляции между парой временных рядов BOLD.

Оценку сетевой связности производили суммацией всех функциональных связей между каждой парой voxелей в головном мозге в серию сокращенных и интерпретируемых показателей для каждого отдельного voxеля. Карты внутренней связности представляют меру центральности узла в каждом voxеле, характеризующуюся силой связи между данным voxелем и остальной частью мозга. Внутренняя связь определяется как среднеквадратическое значение коэффициентов корреляции между каждым отдельным voxелем и всеми voxелями мозга.

Проведение анализа данных фМРТ является сложным и трудоемким процессом, однако большинство операций производятся в полуавтоматическом режиме. Время компьютерной обработки зависит от количества субъектов в исследовании. Так, обсчет проекта из 70 субъектов занимает до 24-48 часов в зависимости от мощности рабочей станции.

Анализ данных диффузионной МРТ включал оценку фракционной анизотропии, количественной анизотропии и средней диффузивности, а также реконструкцию проводящих путей в головном мозге. Для обработки использовали программное обеспечение DSI Studio, включающее несколько методик анализа диффузионной МРТ, таких как: диффузионно-тензорная визуализация (DTI), обобщенная q-выборочная визуализация (GQI), диффеоморфная реконструкция q-пространства (QSDR), диффузионная МР-коннектометрия и обобщенное детерминированное отслеживание волокон.

На первом этапе импортировали файлы, содержащие данные сканирования для каждого пациента. DSI Studio поддерживает множество форматов

медицинских изображений, включая DICOM и NIFTI, однако приоритетным является формат DICOM, так как содержит в заголовках информацию b-таблицы. При импорте данных в графическом интерфейсе отображались b-таблицы.

Следующим важным шагом, как и при анализе данных Д-МРТ, была проверка качества данных. В связи с большими объемами, контроль качества выполняли в пакетном режиме. Сначала проверяли сходство размеров изображений, разрешение, количество сканов DWI, затем проверяли корреляцию соседнего DWI. Корреляция соседнего DWI вычисляет коэффициент корреляции объемов DWI с низкими b-значениями, которые имеют аналогичное направление градиента. Более высокая корреляция указывает на хорошее качество. Уменьшение значения являлось признаком артефактов вихревых токов, движений головы или каких-либо проблем с головной катушкой, которые могли повлиять на сигналы диффузии. Для выявления проблемных данных применяли функцию проверки выбросов с применением 3 медианных абсолютных отклонений. Выявленные проблемные данные перепроверялись в ручном режиме с анализом b-таблицы на предмет поиска артефактов. После выполнения всех необходимых предварительных операций с данными выполнялась реконструкция проводящих путей по безмодельной методике диффеоморфной реконструкции в q-пространстве. Данный метод позволяет реконструировать диффузионный паттерн обобщенной q-выборочной визуализации непосредственно в пространстве MNI, что значительно упрощает групповые сравнения и регрессионные исследования.

Обобщенная q-выборочная визуализация (GQI) – это метод реконструкции без использования моделей, который позволяет количественно определять плотность диффундирующей воды при различных ориентациях. Это измерение, называемое функцией распределения спинов (SDF), представляет собой функцию ориентационного распределения диффундирующих спинов. GQI предоставляет аналитическое соотношение для вычисления SDF, а для восстановления требуется только простое умножение матриц (2):

$$\psi_m(r, \bar{u}) = A_q L \sum_q W(r, q) \operatorname{sinc} \left( \delta \sqrt{6D \cdot b(q)} \cdot \frac{q}{|q|} \cdot \bar{u} \right) \quad (2)$$

Значение  $6D$  равняется 0.018, где  $D$  это коэффициент самодиффузии воды при температуре тела ( $3.00 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{с}$ ).

Анализ данных диффузионной МРТ оказался наиболее трудоемким рабочим процессом, требующим большего количества рутинных усилий от исследователя. Облегчают процесс встроенные системы контроля качества данных, однако данная методика являлась наименее ресурсоемкой, и время ее выполнения напрямую зависело от скорости выполнения рутинных операций исследователем.

Таким образом, постпроцессинговую обработку данных комплексной МРТ пациентов с ДЦП до и после реабилитации осуществляли в несколько этапов и при помощи специализированного программного обеспечения. Этапы включали предварительную обработку информации сканирования, коррекцию различных артефактов с постоянным контролем качества выполненных операций, создание информационных массивов, содержащих обработанные данные по всем субъектам исследования и сравнения результатов с применением встроенных инструментов статистического анализа. Применение специализированных программных обеспечений не только делает возможным проведение подобных научных исследований, но и повышает качество и скорость их выполнения при помощи встроенных решений контроля качества и обширного внедрения процессов автоматизации вычислений.

## 2.5 Методы статистического анализа

Основными инструментами статистического анализа были пакеты специализированного программного обеспечения CONN-TOOLBOX и DSI Studio. Для анализа мерных данных также была использована программа Statistica 10. Был проведен описательный и сравнительный статистический анализ данных

исследования. Для описательного анализа мерных данных была проведена проверка их согласия с нормальным распределением и оценкой средних значений и медиан с 95% доверительными интервалами.

Для статистических сравнений были использованы как параметрические (критерий Левина для проверки равенства дисперсий, t-критерий Стьюдента при равенстве дисперсий), так и непараметрические критерии (Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова). Согласно современным рекомендациям, для разности сравниемых значений статистические выводы основывались не только на Р-значениях, но и на 95% доверительных интервалах. Для анализа корреляционных данных между клинической картиной и выявленными изменениями были использованы критерии Пирсона и Спирмена.

Анализ второго уровня в CONN-TOOLBOX позволяет делать выводы о свойствах групп, обобщая результаты наблюдений субъектов в исследовании. CONN использует общую линейную модель (General Linear Model, GLM) для всех анализов данных функциональной коннективности второго уровня.

Общая линейная модель определяет многомерную линейную связь между набором объясняющих / независимых показателей X и набором результатов / зависимых показателей Y. В контексте анализа функциональной коннективности переменная результата у [n] обычно принимает форму вектора-строки, кодирующую значения функциональной коннективности, записанные от n-го субъекта в исследовании в одном или нескольких экспериментальных условиях, а объясняющая переменная x [n] будет вектором-строкой, кодирующим одну или несколько групповых, поведенческих или демографических переменных для того же предмета. При анализе данных создается единая статистическая параметрическая карта с одним значением Т- или F- для каждого voxelя на этой карте, характеризующим интересующий эффект (например, разницу в связности между двумя группами) в каждом месте. При интерпретации этих результатов удобнее сосредоточиться на областях, имеющих схожие эффекты или результаты (кластеры), чем на одном конкретном voxelе.

Методы статистического анализа на уровне кластеров можно разделить на две большие группы: анализ на основе вокселей и анализ на основе выбора зоны интереса (ROI-to-ROI).

Для статической обработки данных анализа на основе вокселей в CONN реализовано три статистических метода, которые предлагают управление ошибками общей функциональной коннективности на уровне отдельных кластеров: параметрический метод, основанный на теории случайного поля; непараметрический метод, основанный на анализе перестановки/случайности и непараметрический метод, основанный на пороговом расширении свободного кластера.

В нашем исследовании для межгруппового анализа был использован непараметрический статистический метод перестановки/случайности (Bullmore, E. T., et al., 1999).

Непараметрический анализ полагается на массу каждого кластера (сумму Т-квадрата или F-статистики по всем вокселям в каждом кластере), определяемую как (3):

$$m_i = \int_{x \in \Omega_i} h^H(x) dx \quad (3)$$

где

$m$  - масса  $i$ -го кластера,

$h(x)$  - исходная статистическая параметрическая карта,

$H = 2$  для входных карт Т-статистики или  $H = 1$  для входных карт F-статистики.

По сравнению с размером кластера, можно ожидать, что эта мера обеспечит более высокую чувствительность не только к эффектам, распределенным на

больших площадях, но также и к эффектам, которые могут быть сконцентрированы на относительно небольших площадях.

Результаты суммируются для каждого отдельного кластера с помощью нескорректированных и скорректированных FWE и скорректированных FDR р-значений уровня кластера. Нескорректированные р-значения по порогу Рузвельта на уровне кластера вычисляются путем сравнения массы данного кластера с наблюдаемым распределением значений массы по всем кластерам, определяемым в итерациях перестановки / случайности, скорректированные р-значения уровня кластера вычисляются с использованием стандартного алгоритма FDR (Benjamini Y., Hochberg Y., 1995), использующего оценочные нескорректированные р-значения и скорректированные FWE р-значения на уровне кластера, которые вычисляются путем сравнения массы данного кластера с распределением максимальной / наибольшей массы кластера по всему аналитическому объему, наблюдаемому в каждой итерации перестановки / случайности.

Таким образом, использованный статистический метод (рисунок 7) надлежащим образом контролирует частоту групповых ошибок (family-wise error rate, FWER), используя анализ перестановки/случайности с комбинацией нескорректированного порогового значения  $p < 0,01$  для первоначального определения представляющих интерес кластеров и скорректированного FDR порога уровня кластера  $p < 0,05$  для выбора среди результирующих кластеров тех, которые считаются значимыми (кластеры с большей массой, чем мы могли бы разумно ожидать при нулевой гипотезе).

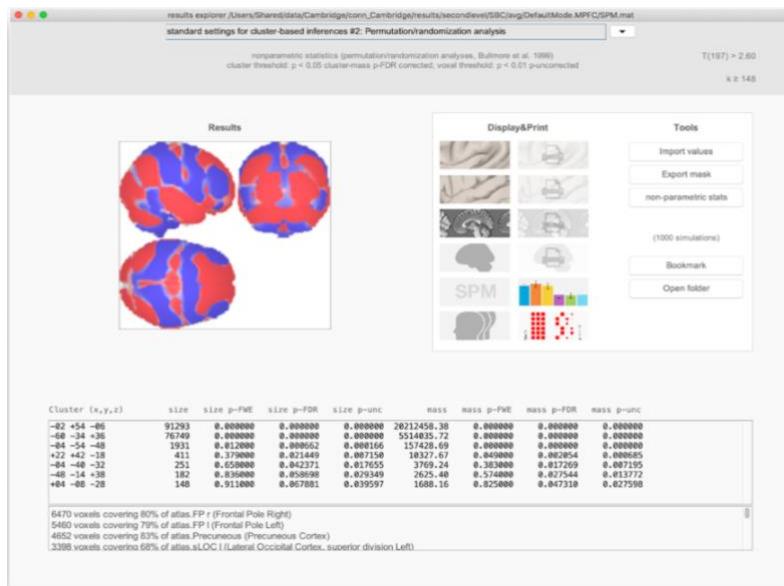


Рисунок 7 – Пример рабочего окна с использованием непараметрического статического метода обработки данных на основе вокселей с применением перестановки/случайности

### Выводы на уровне кластера при анализе ROI-to-ROI

Для статической обработки данных анализа ROI-to-ROI, как и в случае анализа на основе вокселей, когда количество областей интереса велико (например, из атласа, определяющего сотни областей всего мозга, что соответствует десяткам тысяч соединений), удобнее сосредоточиться на группах близлежащих связей, имеющих схожие эффекты или результаты.

CONN реализует три метода, предлагающих контроль групповых ошибок на уровне отдельных кластеров для анализа ROI-to-ROI: параметрический метод на основе функционального сетевого подключения (Functional Network Connectivity, FNC); непараметрический метод, основанный на анализе перестановки / случайности; непараметрический метод, основанный на пороговом расширении свободного кластера.

В данном исследовании была использована статистика случайной / перестановочной пространственной парной кластеризации (SPC). Выводы на уровне кластера, основанные на анализе ROI-ROI случайности / перестановки в CONN, используют общий подход, известный как пространственная парная кластеризация (Zalesky A., et al., 2012). Он начинается с полной матрицы ROI-to-

ROI Т- или F-статистики, оцененной с использованием общей линейной модели, формирующей двухмерную статистическую параметрическую карту. Области интереса в этой матрице сортируются пользователем вручную (например, из атласа) или автоматически с использованием процедуры иерархической кластеризации на основе анатомической близости ROI к ROI и показателей функционального сходства. Затем для этой статистической параметрической карты устанавливается пороговое значение с использованием априорного порогового значения «высоты» (например,  $T > 3$  или  $p < 0,001$ ). Результирующие надпороговые области определяют серию неперекрывающихся кластеров (группы соседних соединений с использованием критерия 8-связности на верхней треугольной части симметричной надпороговой матрицы). Затем каждый кластер характеризуется своей массой (сумма статистики F- или Т-квадрата по всем соединениям в каждом кластере), и эти значения сравниваются с распределением ожидаемых значений массы кластера при нулевой гипотезе, которое оценивается численно с использованием нескольких (1000 или выше) итераций случайности / перестановки исходных данных. Для каждой из этих итераций новая статистическая параметрическая карта значений Т или F вычисляется и задается пороговым значением таким же образом, как и в исходных данных, а свойства результирующих надпороговых кластеров объединяются для численной оценки плотности вероятности под нулевой гипотезой для нашего выбора метрики кластера.

Результаты суммируются для каждого отдельного кластера или группы соединений с помощью нескорректированных р-значений на уровне кластера, представляющих вероятность того, что случайно выбранный кластер соединений имеет эту или большую массу в соответствии с нулевой гипотезой, с поправкой на FWE на уровне кластера. р-значения, определяемые как вероятность при нулевой гипотезе нахождения одного или нескольких кластеров с этой или большей массой во всем наборе соединений ROI-ROI, и р-значения, скорректированные с помощью FDR на уровне кластера, определенные как ожидаемые доли ложных

открытый среди кластеров с такой или большей массой во всем наборе соединений ROI-to-ROI.

Таким образом, использованный статистический метод пространственной парной кластеризации для порогового определения параметрических карт ROI-ROI (рисунок 8), который также надлежащим образом контролирует частоту групповых ошибок, использует анализ случайности / перестановки с комбинацией нескорректированного порогового значения высоты  $p < 0,01$  для первоначального определения представляющих интерес кластеров и скорректированного FDR порога уровня кластера  $p < 0,05$  для выбора среди полученных кластеров тех, которые считаются значимыми (кластеры с большей массой, чем то, что мы могли разумно ожидать при нулевой гипотезе).

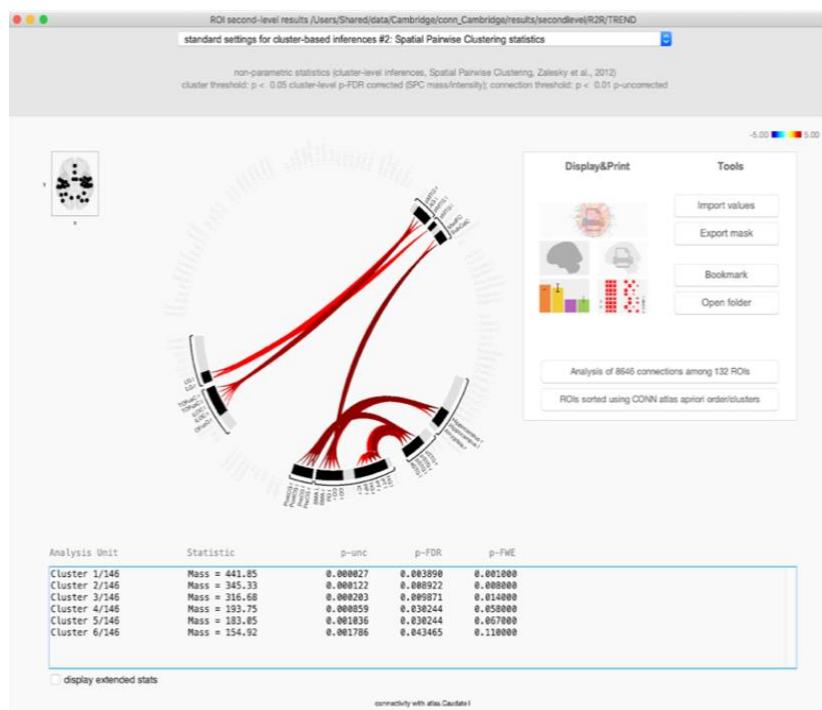


Рисунок 8 – Пример рабочего окна с использованием непараметрического статистического метода обработки данных для анализа ROI-to-ROI с применением пространственной парной кластеризации

Для трактографии в приложении DSI Studio использовалась диффузионная МР-коннектометрия (Yeh F.C., et al., 2016). Для получения корреляции использовалась непараметрический критерий Спирмана. Порог Т-балла 2,5 был установлен

и отслежен с помощью детерминированного алгоритма отслеживания волокон (Yeh F.C., Verstynen T.D., et al., 2013). Зона интереса была помещена на весь мозг. Тракты были отфильтрованы с помощью топологической обрезки (Yeh F.C., Panesar S., et al., 2019) с 4 итерациями. Для выбора трактов использовался порог Рузвельта 0,05. Чтобы оценить частоту ложного обнаружения, к метке группы было применено в общей сложности 4000 рандомизированных перестановок для получения нулевого распределения длины волокна.

Для проверки ложной гипотезы использовался анализ перестановки/случайности (Bullmore E. T. et al., 1999).

Была использована схема диффузионно-тензорной МРТ и получено 48 направлений диффузии. Значение  $b$  составляло 1000 с/мм<sup>2</sup>. Разрешение в плоскости составляло 1,79688 мм. Толщина среза составляла 4,5 мм. Таблица  $b$  была проверена с помощью автоматической процедуры контроля качества для обеспечения ее точности. Данные о диффузии были восстановлены в пространстве MNI с использованием диффеоморфной реконструкции  $q$ -пространства для получения функции распределения спинов. Был использован коэффициент длины диффузионной выборки 1,25, выходное разрешение составило 2 мм. В анализе коннектометрии были использованы значения ФА.

Сокращение, основанное на топологии (Yeh F.C., Panesar S., et al., 2019), было проведено с 1 итерацией для удаления ложных соединений. Были включены все тракты, созданные в результате повторной выборки начальной загрузки. Для выбора трактов использовался порог FDR = 0,05. Начальный номер для каждой перестановки составлял 100000. Для оценки частоты ложных обнаружений к метке группы было применено в общей сложности 2000 рандомизированных перестановок, чтобы получить нулевое распределение длины тракта.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Результаты традиционной магнитно-резонансной томографии

Всего было обследовано 104 пациента, из которых 73 пациента с диагнозом ДЦП. Спастическая диплегия в поздней резидуальной стадии и 31 здоровый ребенок в качестве группы контроля.

При применении традиционных импульсных последовательностей T1 и T2-ВИ, TIRM, FLAIR у пациентов с ДЦП были выявлены следующие структурные изменения (Таблица 14).

Таблица 14 – Изменения головного мозга у детей, выявленные по данным структурной МРТ

МР-признаки	Число детей	
	Абс.	%
Перивентрикулярная лейкомалляция	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

Как видно из таблицы 14, по результатам нативного сканирования преобладали изменения перивентрикулярного белого вещества головного мозга - постгипоксического генеза (Рисунок 9), а также гипогенезия мозолистого тела (Рисунок 10) и расширение желудочковой системы (Рисунок 11). У троих детей с ДЦП не было выявлено патологических изменений, как и у исследуемых группы контроля (31 ребенок).

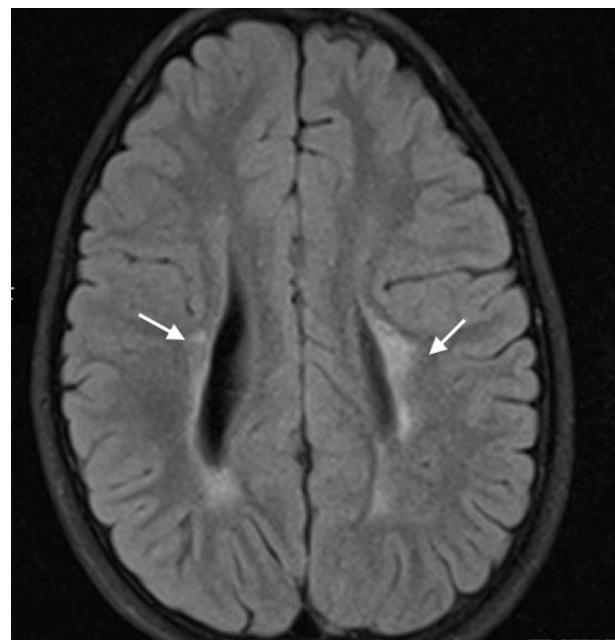


Рисунок 9 – Пациент А., 7 лет, ДЦП, форма спастическая диплегия (амб. № 36/2021). На ТIRM-ВИ в аксиальной плоскости указаны перивентрикулярные постгипоксические глиозные изменения белого вещества головного мозга (стрелки). Характерным признаком является плотное прилегание изменений к боковым желудочкам с деформацией их стенок

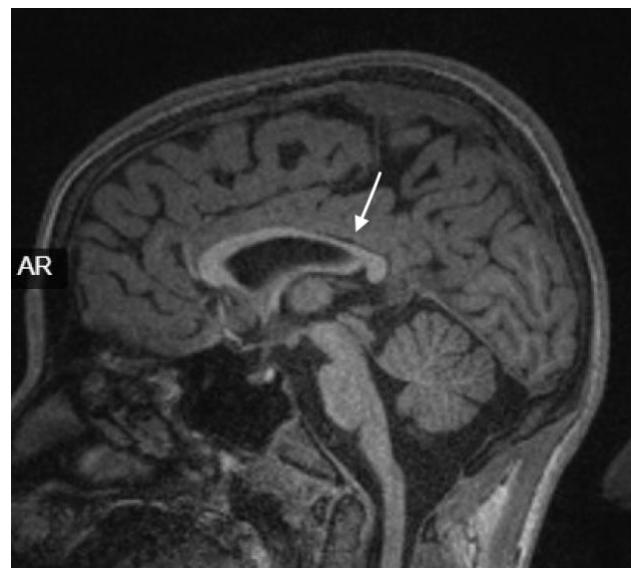


Рисунок 10 – Пациентка В., 10 лет, ДЦП, форма спастическая диплегия (амб. № 20/2021). На Т1-ВИ в сагиттальной плоскости определяется истончение мозолистого тела в области корпуса (стрелка)

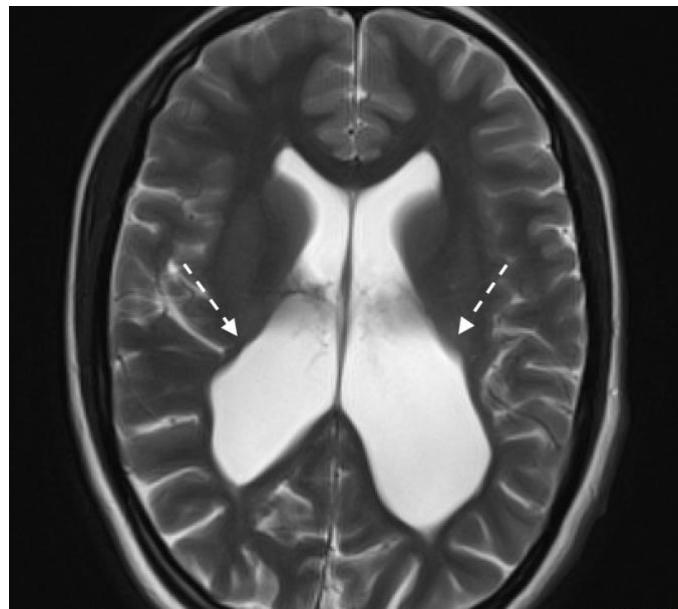
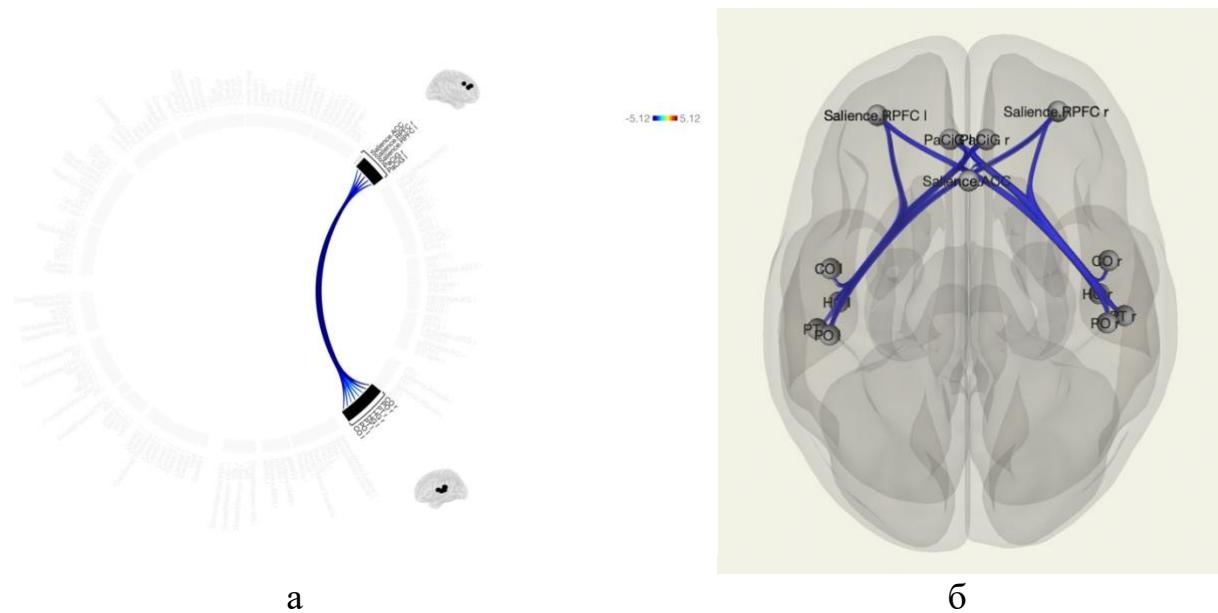


Рисунок 11 – Пациент Н., 5 лет, ДЦП, форма спастическая диплегия (амб. № 64/2021). На Т2-ВИ в аксиальной плоскости определяется расширение боковых желудочков, преимущественно за счет задних рогов (стрелки)

Таким образом, выявленные структурные изменения являются, вероятно, приобретенными в перинатальном периоде, и могут быть причиной нарушения моторных функций у детей с ДЦП, но отсутствие патологических изменений не исключает диагноз ДЦП.

### 3.2 Результаты функциональной магнитно-резонансной томографии в покое

При анализе общей коннективности рабочих сетей головного мозга между детьми с ДЦП и группой контроля выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение активации между компонентами сети выявления значимости и преимущественно центральной коры (Рисунок 12, Таблица 15).



а

б

Рисунок 12 – Коннектограмма и задействованные области мозга со сниженной функциональной коннективностью (а) и графическое представление результатов (б), полученных субтракцией 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 ( $p < 0,05$ )

Таблица 15 – Области сниженной коннективности рабочих сетей у пациентов с ДЦП в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Коннективность	T	р-значение
1	2	3
Правый теменной оперкулум - левая ростральная префронтальная кора	-5.12	0.000010
Левый центральный оперкулум - левая ростральная префронтальная кора	-4.61	0.000049
Правый центральный оперкулум - левая ростральная префронтальная кора	-4.29	0.000130
Правый теменной оперкулум - левая парасингулярная извилина	-3.48	0.001336
Правый теменной оперкулум - правая ростральная префронтальная кора	-3.48	0.001344
Правый теменной оперкулум - правая парасингулярная извилина	-3.40	0.001648

## Продолжение таблицы 15

1	2	3
Правый центральный оперкулум - правая ростральная префронтальная кора	-3.53	0.001159
Правый центральный оперкулум - левая парасингулярная извилина	-3.40	0.001653
Правый теменной оперкулум - передняя поясная кора	-3.20	0.002852
Правый центральный оперкулум - правая парасингулярная извилина	-3.10	0.003749
Левый теменной оперкулум - левая ростральная префронтальная кора	-3.45	0.001465
Левая извилина Гешля - правая парасингулярная извилина	-3.69	0.000736
Левый центральный оперкулум - правая ростральная префронтальная кора	-3.38	0.001778
Левый теменной оперкулум – правая ростральная префронтальная кора	-2.78	0.008686
Левый теменной оперкулум – правая правая парасингулярная извилина	-2.60	0.013416
Правая извилина Гешля - левая ростральная префронтальная кора	-2.73	0.009682
Правая извилина Гешля - правая парасингулярная извилина	-2.73	0.009838
Левый центральный оперкулум - правая парасингулярная извилина	-2.92	0.006078
Левый центральный оперкулум - левая парасингулярная извилина	-2.89	0.006435
Левый теменной оперкулум - левая парасингулярная извилина	-2.34	0.024913
Правый центральный оперкулум - передняя поясная кора	-2.53	0.016042
Левый центральный оперкулум - передняя поясная кора	-2.58	0.013986
Левый теменной оперкулум - передняя поясная кора	-2.15	0.038580
Левая извилина Гешля - правая ростральная префронтальная кора	-2.85	0.007265
Левая извилина Гешля - левая ростральная префронтальная кора	-2.64	0.012251
Левая извилина Гешля - левая парасингулярная извилина	-2.39	0.022425
Левая извилина Гешля - передняя поясная кора	-2.14	0.039526
Правая извилина Гешля - правая ростральная префронтальная кора	-2.32	0.025884

Продолжение таблицы 15

1	2	3
Правая извилина Гешля - левая парагиппокампальная извилина	-2.12	0.040566
Правый височный полюс - правая парагиппокампальная извилина	-2.65	0.012018
Правый височный полюс - правая ростральная префронтальная кора	-2.40	0.021481
Правый височный полюс - левая ростральная префронтальная кора	-2.36	0.024063
Правый височный полюс - правая парагиппокампальная извилина	-2.24	0.031103
Левый височный полюс - левая ростральная префронтальная кора	-2.44	0.019922

Из таблицы 15 следует, что у детей с ДЦП преобладало 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 височно-теменной области (оперкулум, парагиппокампальная извилина, ростральная префронтальная кора), компоненты которой также структурно связаны с компонентами сенсомоторной сети.

При анализе данных функциональной МРТ покоя с применением методики построения карт коннективности на основе начальных значений, при выборе в качестве зоны интереса компонентов сети пассивного режима работы мозга (СПРР) было выявлено 3 достоверных кластера снижения активации у детей с ДЦП по сравнению с группой контроля (Таблица 16).

Таблица 16 – Области сниженной активации СПРР у пациентов с ДЦП в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Области коры	Объем области (воксели)	p-значение
Правая поясная извилина		
Правая средняя височная извилина	1297	0,0001
Правый латеральный затылочный комплекс		
Прецентральная извилина, билатерально		
Дополнительная моторная кора, билатерально		
Передняя и дорзальная части угловой извилины, билатерально	933	0,0017
Предклинье		
Постцентральная извилина, билатерально		
Латеральный затылочный комплекс, билатерально	601	0,0031
Правая верхняя височная извилина		

Из данных таблицы 16 следует, что наиболее крупный выявленный кластер снижения функциональной коннективности СПРР визуализировался в проекции правой височно-затылочной области (Рисунок 13).

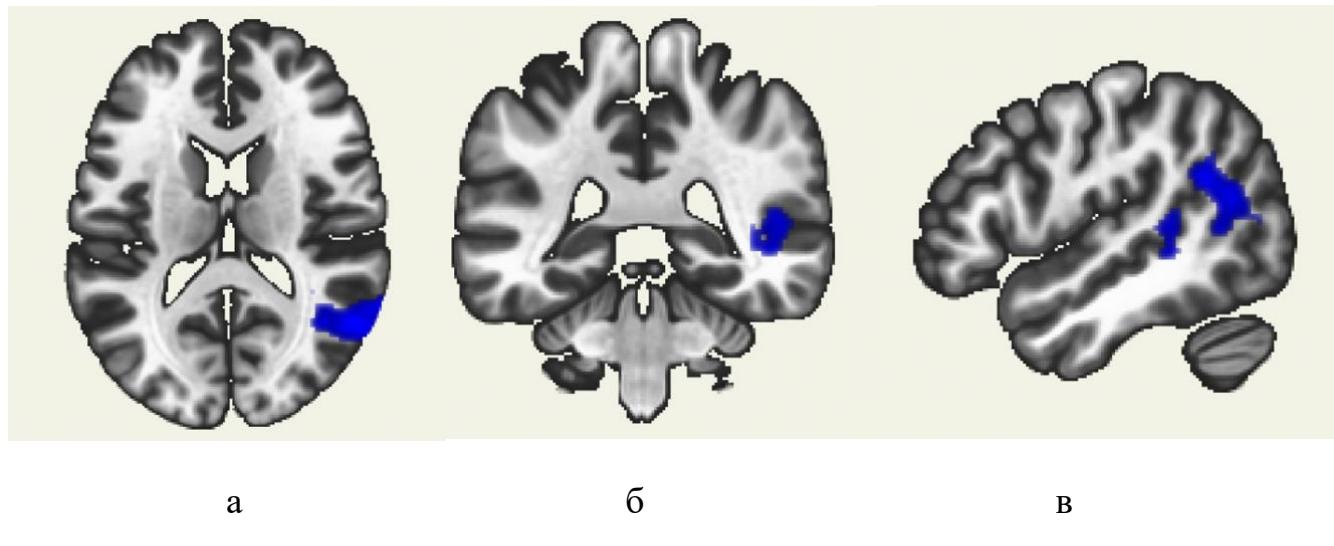


Рисунок 13 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные вычитанием функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с ДЦП. Визуализируется снижение активации в проекции преимущественно прецентральных извилинов с обеих сторон в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

Второй по размеру кластер определялся в проекции преимущественно прецентральных извилин (Рисунок 14).

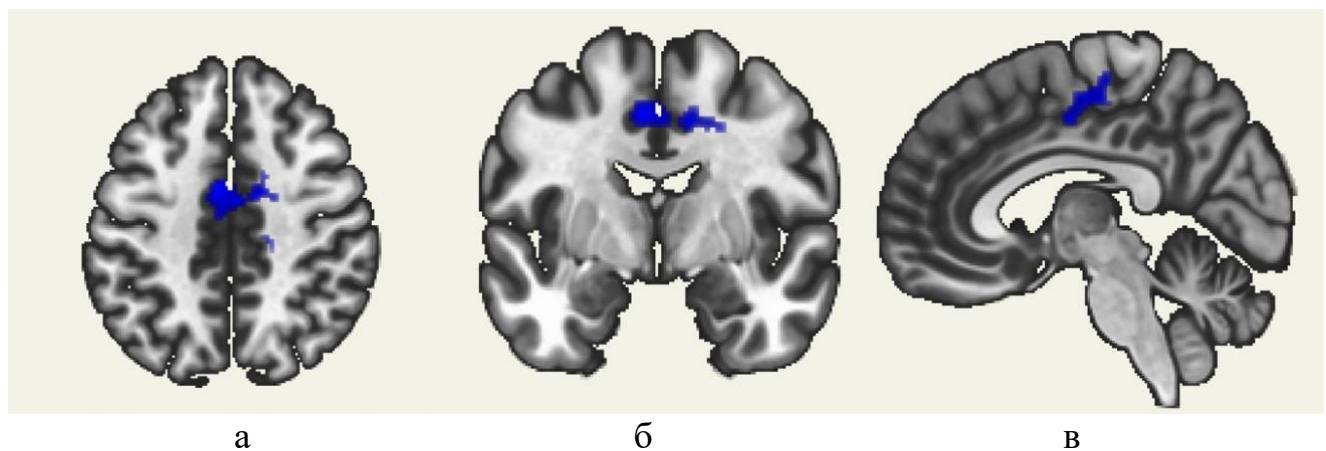


Рисунок 14 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные вычитанием функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с ДЦП. Визуализируется снижение активации в проекции преимущественно прецентральных извилин и дополнительной моторной коры с обеих сторон в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

Третий - в проекции постцентральных извилин и прилегающих областях коры (Рисунок 15).

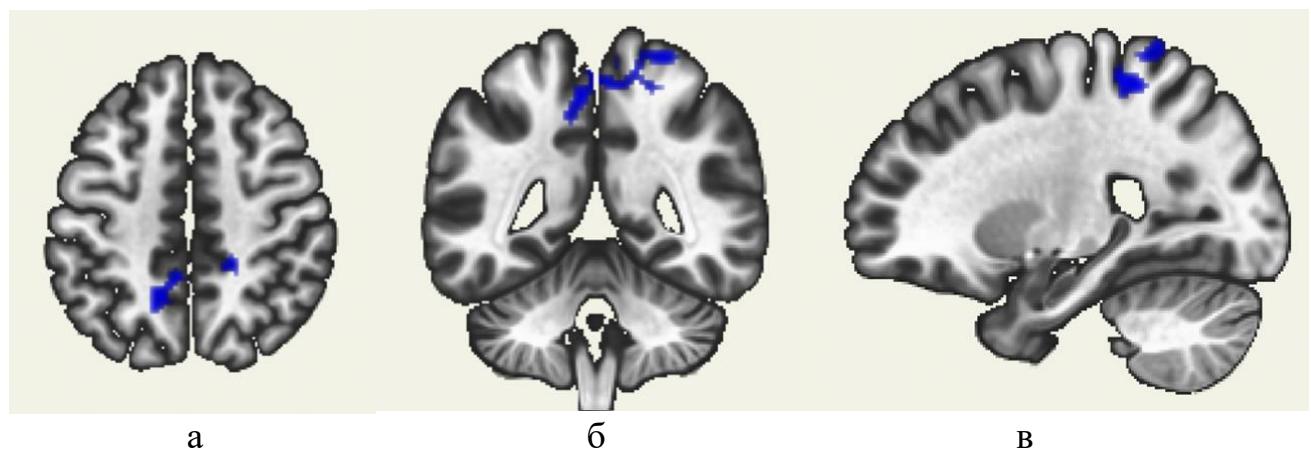


Рисунок 15 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные вычитанием функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с ДЦП. Визуализируется снижение активации в проекции преимущественно постцентральных извилин с обеих сторон в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

При оценке функциональной коннективности в соматосенсорной сети определено 2 достоверных кластера снижения коннективности (таблица 17).

Таблица 17 – Области сниженной активации соматосенсорной сети у пациентов с ДЦП в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Области коры	Размер области (воксели)	p-значение
Правая супрамаргинарная извилина		
Правая прецентральная извилина		
Правая дополнительная моторная кора	2135	0,0012
Правая постцентральная извилина		
Правая и левая поясная извилина		
Правая угловая извилина		
Левая прецентральная извилина		
Левая постцентральная извилина	1406	0,0032
Левая верхняя лобная извилина		
Левая дополнительная моторная кора		

Из таблицы 17 следует, что самый крупный выявленный кластер снижения функциональной коннективности соматосенсорной сети визуализировался преимущественной в проекции первичной моторной коры справа (Рисунок 16).

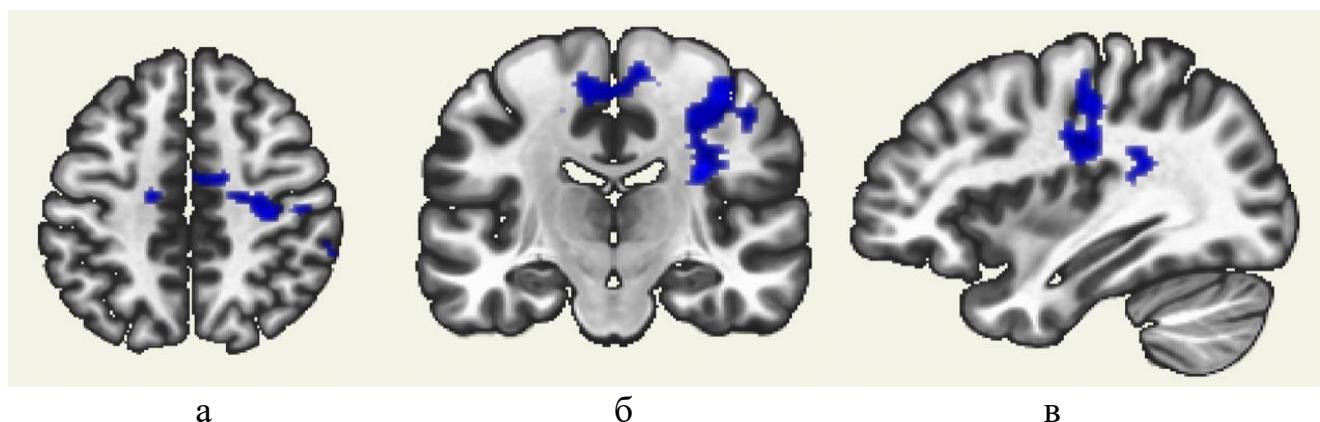


Рисунок 16 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные вычитанием функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с ДЦП. Визуализируется снижение активации в проекции правой первичной моторной коры и поясных извилинов в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

Второй по величине кластер визуализирован в той же области, что и первый, но на противоположной стороне и в меньшей степени (Рисунок 17).

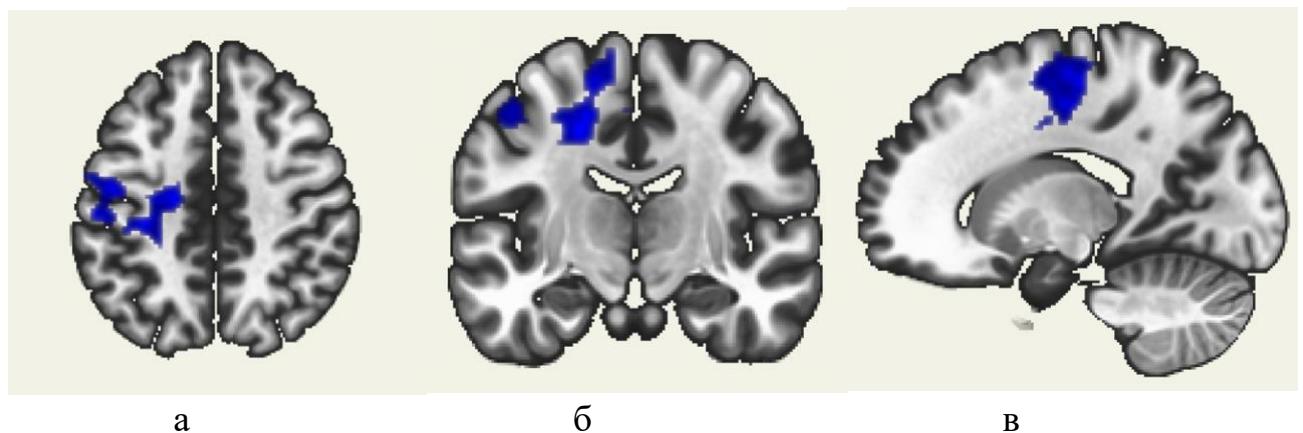


Рисунок 17 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные вычитанием функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с ДЦП. Визуализируется снижение активации в проекции левой первичной моторной коры в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

При выборе в качестве зоны интереса компонентов сети выявления значимости было выявлено 4 достоверных кластера снижения активности у детей с ДЦП по сравнению с группой контроля (Таблица 18).

Таблица 18 – Области сниженной активации компонентов сети выявления значимости у пациентов с ДЦП в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Области коры	Размер области (воксели)	p-значение
1	2	3
Лобный полюс		
Верхняя лобная извилина, билатерально		
Средняя лобная извилина, билатерально	6223	0,0001
Парацингулярная извилина, билатерально		
Передняя часть поясной извилины		

Продолжение таблицы 18

1	2	3
Правая угловая извилина		
Правая постцентральная извилина		
Правая прецентральная извилина		
Правая супрамаргинарная извилина	1678	0,0022
Правая дополнительная моторная кора		
Правый теменной оперкулум		
Правая поясная извилина		
Предклинье		
Правая поясная извилина	1337	0,0037
Клин		
Правый латеральный затылочный комплекс		
Левая верхняя лобная извилина		
Левая средняя лобная извилина	1132	0,0045
Левая прецентральная извилина		

Самый крупный кластер определяется в вентромедиальных отделах лобных долей с латерализацией влево (Рисунок 18).

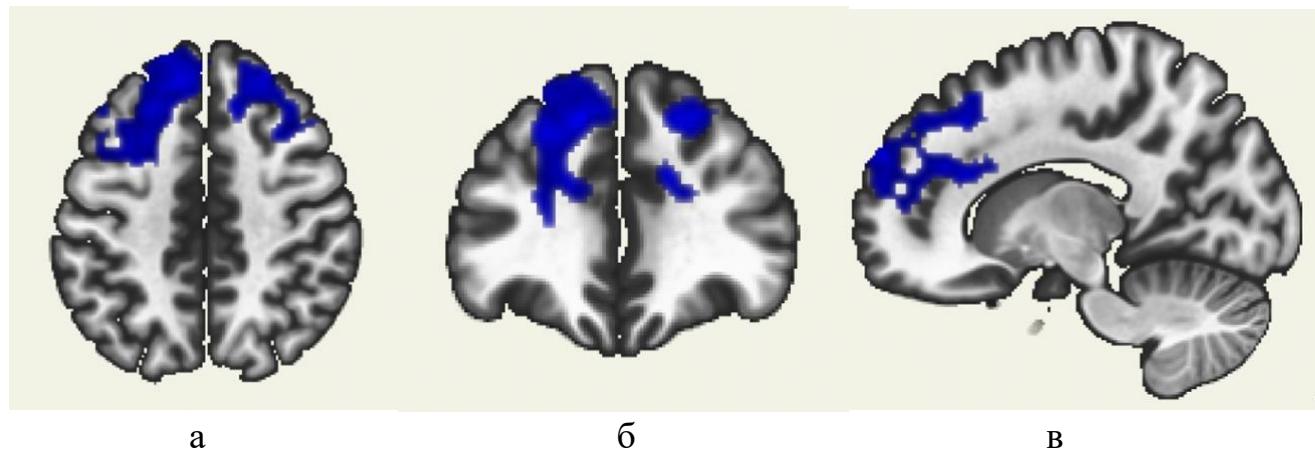
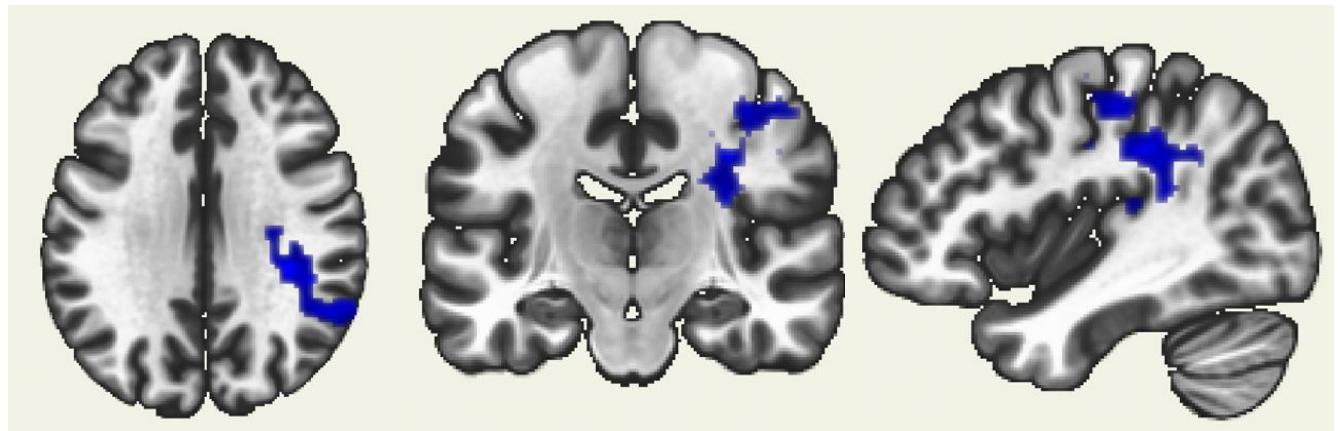


Рисунок 18 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные вычитанием функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с ДЦП. Визуализируется снижение активации в проекции лобных плюсов с латерализацией влево в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

Второй по величине кластер определялся в проекции правых перецентральной и постцентральной извилин и окружающих из структур (Рисунок 19).



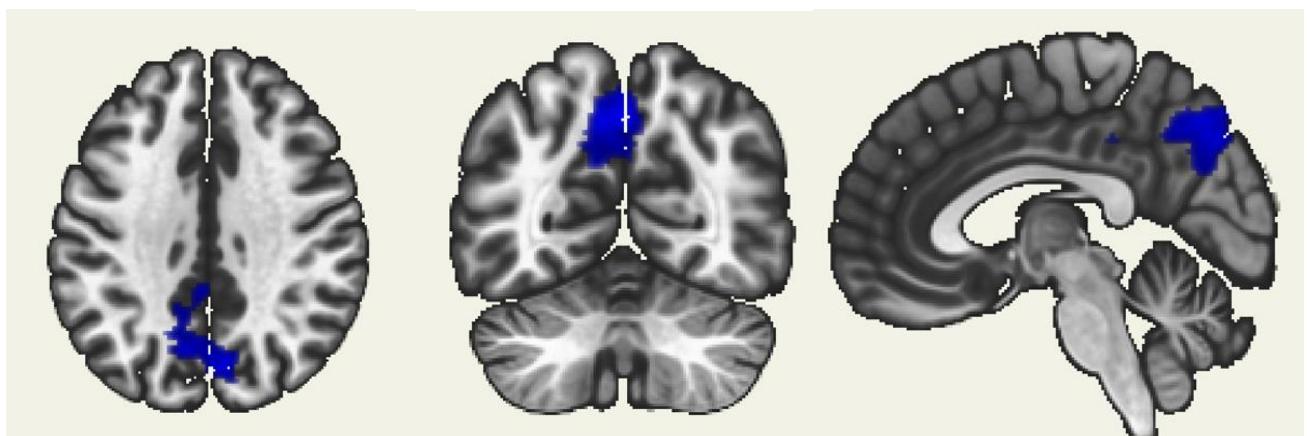
а

б

в

Рисунок 19 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные вычитанием функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с ДЦП. Визуализируется снижение активации в проекции правой соматосенсорной области в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

Третий кластер визуализировался преимущественно в области клина и предклиниья с латерализацией вправо (Рисунок 20).



а

б

в

Рисунок 20 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные вычитанием функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с ДЦП. Визуализируется снижение активации в проекции клина и предклиниья в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

Четвертый кластер – в проекции левых верхней и средней лобных извилин и левой прецентральной извилины (Рисунок 21).

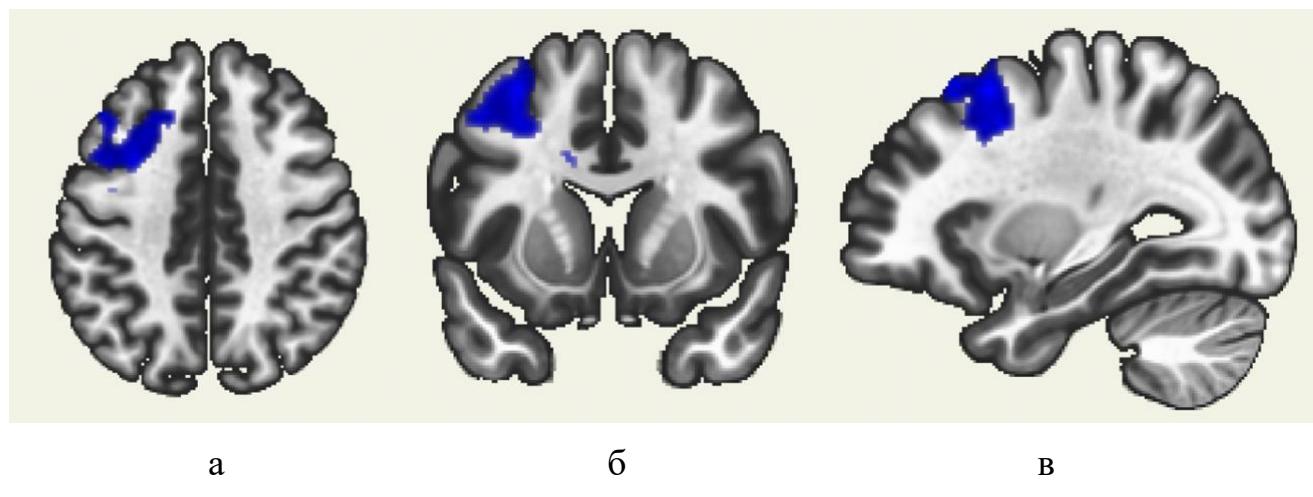


Рисунок 21 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные вычитанием функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с ДЦП. Визуализируется снижение активации в области левой прецентральной извилины и прилежащих отделов верхней и средней лобных извилин в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

При оценке активаций компонентов лобно-теменной сети, ответственной за исполнительную функцию и рабочую память, был выявлены 1 кластер снижения коннективности (Таблица 19, Рисунок 22).

Таблица 19 – Области сниженной активации лобно-теменной сети у пациентов с ДЦП в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Области коры	Размер области (воксели)	р-значение
Верхняя лобная извилина, билатерально		
Лобный полюс		
Левая средняя лобная извилина	4571	0,00018
Парацингулярная извилина, билатерально		
Передние отделы поясной извилины		
Левая дополнительная моторная кора		

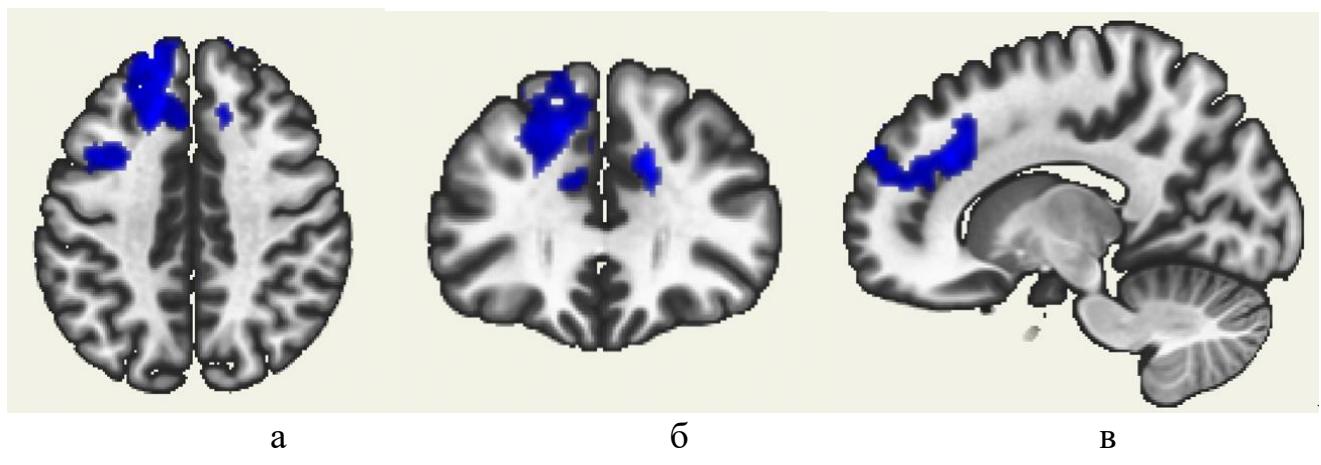


Рисунок 22 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные вычитанием функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с ДЦП. Визуализируется снижение активации преимущественно в области левых лобных извилин в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

Таким образом, были выявлены достоверные различия в функционировании рабочих сетей головного мозга у пациентов с ДЦП в сравнении с группой контроля с увеличением количества отрицательных функциональных связей, с преимущественным снижением активности в прецентральных и постцентральных извилинах, лобных и супрамаргинарных извилинах, которые структурно являются компонентами моторной коры.

При выполнении многофакторного дисперсионного сравнительного анализа групп пациентов с ТЛНС и без нее (ANOVA 2x2) сразу после реабилитации, было выявлено повышение функциональной связности супрамаргинарной извилины с корой и червем мозжечка (9 зона) у пациентов, которые получали ТЛНС ( $p<0,001$ ) (Рисунок 23, Таблица 20).

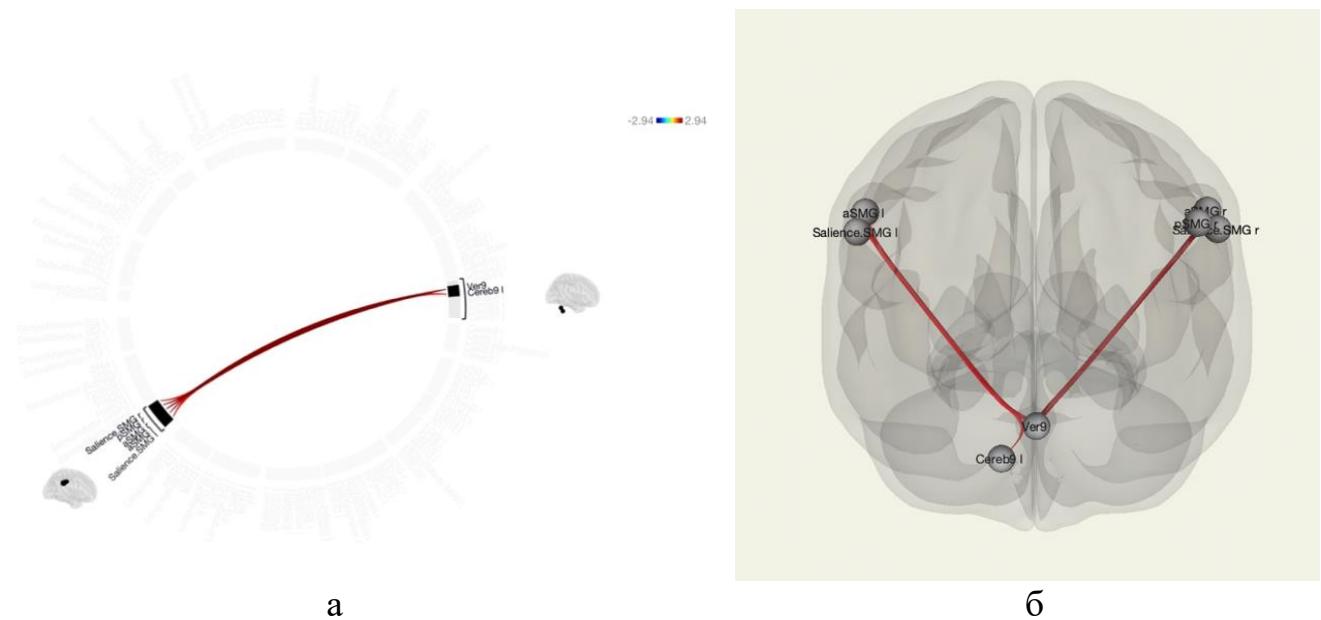


Рисунок 23 –Коннектограмма и задействованные области мозга с увеличенной функциональной коннективностью (а) и графическое представление результатов (б) сразу после курса ТЛНС в сравнении с двигательной реабилитацией. Толщина каждой линии отражает ее величину коннективности, т. е. более толстые линии указывают на более высокую связность между структурами ( $p$  FDR  $<0,05$ )

Таблица 20 – Степень функциональной связности супрамаргинарной извилины с корой и червем мозжечка сразу после курса ТЛНС в сравнении со стандартной двигательной реабилитацией ( $p$  FDR  $<0,05$ )

Коннективность	T	p-значение
1	2	3
Передние отделы правой супрамаргинарной извилины - червь мозжечка	2.94	0.008128
Задние отделы правой супрамаргинарной извилины - червь мозжечка	2.85	0.009934
Червь мозжечка - передние отделы правой супрамаргинарной извилины	2.94	0.008128
Червь мозжечка - задние отделы правой супрамаргинарной извилины	2.85	0.009934
Левая супрамаргинарная извилина - кора левого полушария мозжечка	2.35	0.029015
Правая супрамаргинарная извилина - червь мозжечка	2.24	0.036930
Червь мозжечка - передние отделы левой супрамаргинарной извилины	2.28	0.033506

Продолжение таблицы 20

1	2	3
Червь мозжечка - правая супрамаргинарная извилина	2.24	0.036930
Червь мозжечка - левая супрамаргинарная извилина	2.15	0.043647
Левая супрамаргинарная извилина - червь мозжечка	2.15	0.043646
Кора левого полушария мозжечка - левая супрамаргинарная извилина	3.35	0.029015
Передние отделы левой супрамаргинарной извилины - червь мозжечка	2.28	0.033506

Как видно из таблицы 20, усиление функциональной коннективности между супрамаргинарной извилиной и червем, корой левого полушария мозжечка отмечено как в нисходящем, так и в восходящем направлениях.

При выполнении сравнительного анализа группы пациентов с ТЛНС и без нее (ANOVA 2x2) через месяц после лечения сохранялось положительная функциональная связность супрамаргинарной извилины с корой и червем мозжечка у пациентов, которые получали ТЛНС, однако уменьшилось влияние переднего компонента ( $p<0,001$ ), но ипсолатерально: левая супрамаргинарная извилина связана с левым полушарием мозжечка, правая супрамаргинарная извилина – с червем (Рисунок 24, Таблица 21).

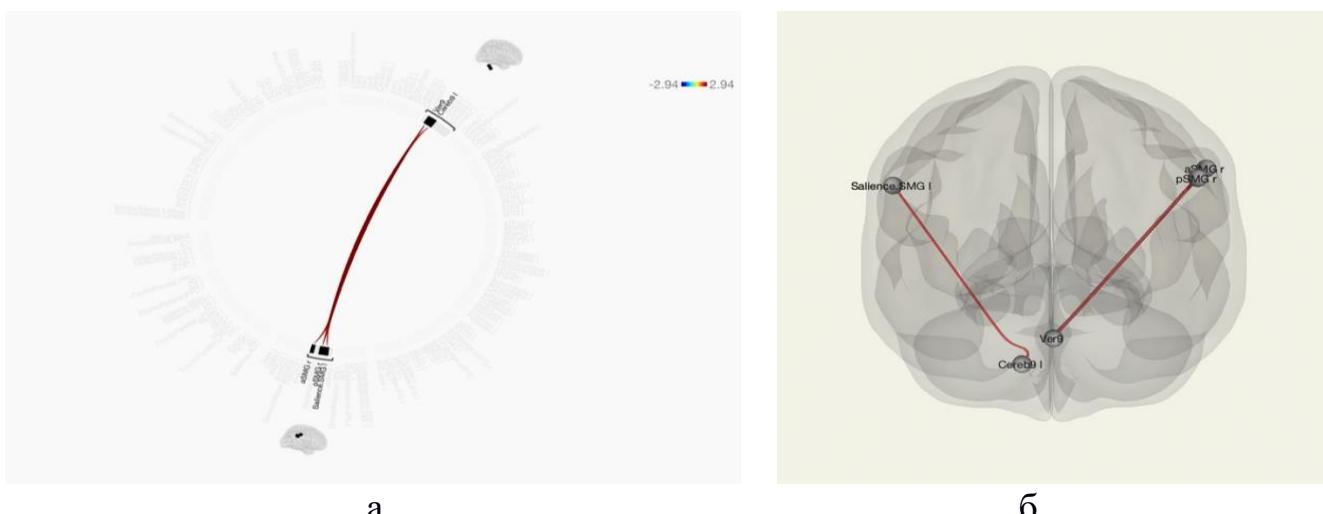


Рисунок 24 – Коннектограмма и задействованные области мозга с увеличенной функциональной коннективностью (а) и графическое представление результатов (б) через месяц после курса ТЛНС в сравнении с двигательной реабилитацией. Красным отмечены положительные функциональные связи между рабочими сетями головного мозга ( $p FDR <0,05$ )

Таблица 21 – Степень выраженности функциональной связности супрамаргинарной извилины с мозжечком через месяц после курса ТЛНС в сравнении со стандартной двигательной реабилитацией ( $p FDR < 0,05$ )

Коннективность	T	p-значение
Червь мозжечка - передние отделы правой супрамаргинарной извилины	2.85	0.007331
Червь мозжечка - задние отделы правой супрамаргинарной извилины	2.79	0.008572
Передние отделы правой супрамаргинарной извилины - червь мозжечка	2.85	0.007512
Задние отделы правой супрамаргинарной извилины - червь мозжечка	2.73	0.008330
Левая супрамаргинарная извилина - кора левого полушария мозжечка	2.29	0.013412

Как видно из таблицы 21, сохраняется усиление коннективности между супрамаргинарной извилиной и мозжечком, однако отсутствует межполушарная связность между структурами.

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 25)

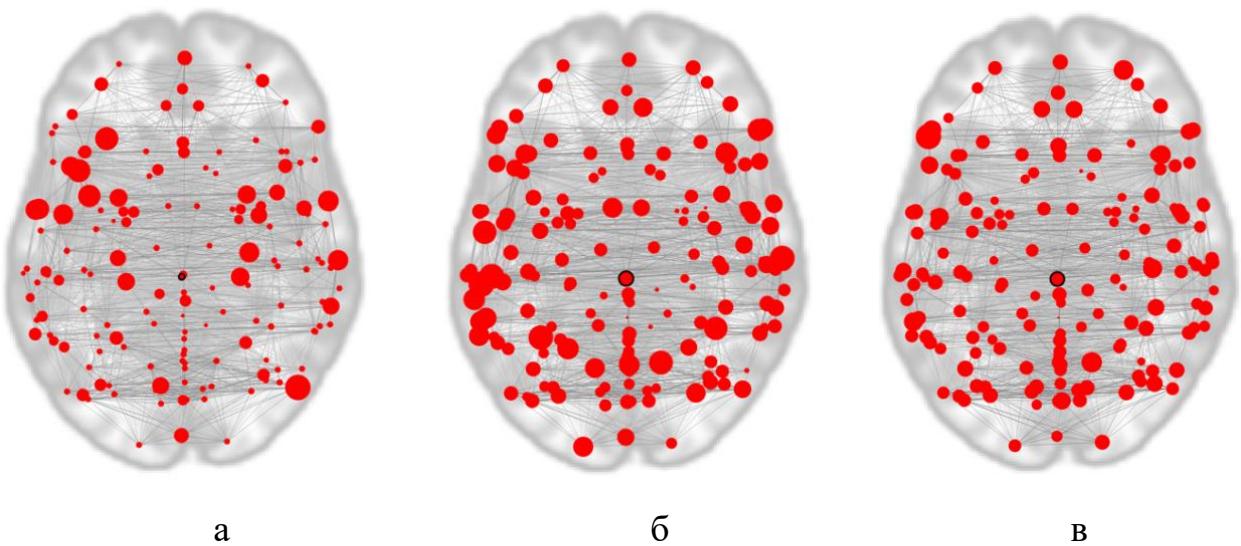


Рисунок 25 – Графическое представление сравнительного анализа теории графов в трех временных точках: глобальная эффективность стала более выраженной сразу после курса нейрореабилитации с ТЛНС (б) в сравнении с исходным коннектомом (а), что проявляется увеличением количества функциональных связей между различными отделами головного мозга и коррелирует с улучшением двигательных функций. Через месяц после курса отмечалось незначительное снижение выраженности активаций с их стабилизацией (в)

Таким образом, в результате проведенной фМРТп у детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии после ТЛНС выявлены отчетливые функциональные изменения рабочих сетей головного мозга у детей в сравнении с пациентами без дополнительной стимуляции, заключающиеся в увеличении функциональной коннективности между корковыми и подкорковыми структурами, принимающими участие в сенсомоторной интеграции.

### 3.3 Результаты диффузионной магнитно-резонансной томографии

При сравнении пациентов с ДЦП и группой контроля было выявлено статистически значимое снижение фракционной анизотропии в проводящих путях (таблица 22).

Таблица 22 – Значения фракционной анизотропии по различным трактам у детей с ДЦП в сравнении с группой контроля

Тракт	M±SD (ФА)		F(p)	Тест Ливиня (p)
	Контроль (n=31)	ДЦП (n=45)		
1	2	3	4	5
Левый кортикостриарный	0,282±0,15	0,242±0,20	1,224(0,001)	0,178
Правый кортикостриарный	0,282±0,18	0,245±0,18	1,913(0,001)	0,638
Левый кортикоспинальный	0,344±0,32	0,277±0,26	2,906(0,001)	0,346
Правый кортикоспинальный	0,317±0,31	0,269±0,21	3,42(0,001)	0,097
Левый кортикоталамический	0,293±0,15	0,243±0,22	1,93(0,001)	0,072
Правый кортикоталамический	0,303±0,19	0,253±0,22	1,624(0,001)	0,341
Левый лобно-мостовой	0,313±0,23	0,280±0,17	1,162(0,003)	0,130
Правый лобно-мостовой	0,264±0,21	0,243±0,14	1,153(0,001)	0,288
Левый затылочно-мостовой	0,373±0,33	0,257±0,42	2,482(0,001)	0,290
Правый затылочно-мостовой	0,374±0,32	0,263±0,43	5,728(0,001)	0,124
Левый теменно-мостовой	0,359±0,31	0,262±0,44	1,551(0,001)	0,095
Правый теменно-мостовой	0,325±0,30	0,257±0,31	2,021(0,001)	0,463
Левый височно-мостовой	0,373±0,32	0,254±0,42	1,348(0,001)	0,164
Правый височно-мостовой	0,346±0,30	0,251±0,41	1,716(0,001)	0,253
Левый дугообразный пучок	0,274±0,17	0,239±0,22	1,012(0,001)	0,403
Правый дугообразный пучок	0,275±0,22	0,242±0,28	1,123 (0,001)	0,324
Левая поясная извилина	0,209±0,21	0,176±0,25	1,131(0,001)	0,396
Правая поясная извилина	0,377±0,23	0,228±0,22	1,241(0,001)	0,368
Наружная капсула слева	0,324±0,30	0,245±0,35	1,352(0,001)	0,272
Наружная капсула справа	0,282±0,30	0,214±0,34	1,103(0,001)	0,556
Лобный косой пучок слева	0,269±0,18	0,243±0,12	1,355(0,001)	0,376
Нижний лобно-затылочный пучок слева	0,278±0,19	0,237±0,21	1,128(0,001)	0,714
Нижний лобно-затылочный пучок справа	0,276±0,20	0,236±0,25	1,213(0,001)	0,434

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4	5
Верхний продольный пучок слева	0,260±0,16	0,234±0,23	1,187(0,001)	0,208
Верхний продольный пучок справа	0,258±0,21	0,228±0,22	2,057(0,001)	0,669
Дугообразные волокна слева	0,240±0,16	0,211±0,22	1,246(0,001)	0,160
Дугообразные волокна справа	0,227±0,15	0,207±0,18	1,182(0,002)	0,623
Передняя спайка	0,292±0,20	0,243±0,24	2,794(0,001)	0,887
Мозолистое тело	0,279±0,16	0,228±0,22	1,192(0,001)	0,103
Нижняя ножка мозжечка справа	0,282±0,30	0,244±0,33	1,774(0,002)	0,653
Верхняя ножка мозжечка справа	0,343±0,29	0,308±0,28	1,061(0,001)	0,397
Задний продольный пучок справа	0,278±0,27	0,227±0,29	1,098(0,001)	0,907
Медиальная петля слева	0,406±0,25	0,353±0,26	1,196(0,001)	0,960
Медиальная петля справа	0,415±0,30	0,353±0,32	1,203(0,001)	0,991
Спиноталамический путь слева	0,369±0,27	0,314±0,20	1,099(0,001)	0,281
Спиноталамический путь справа	0,376±0,25	0,318±0,20	1,516(0,001)	0,301

Примечание: ФА – фракционная анизотропия

Из таблицы 22 следует, что у детей с ДЦП выявлено равномерное снижение фракционной анизотропии в трактах белого вещества головного мозга, что свидетельствует о нарушении процессов миелинизации и, следовательно, скорости проведения нервных импульсов по их аксонам.

При выполнении коннектометрического анализа трактов до и после ТЛНС (основная группа) выявлено повышение фракционной анизотропии более чем на 20% ( $p < 0,001$ ) 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 26).

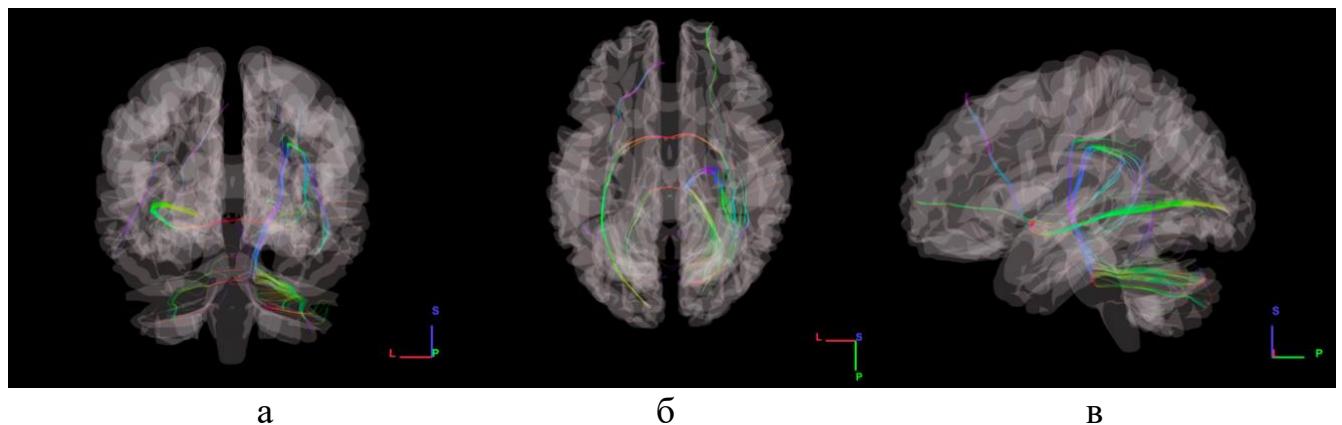


Рисунок 26 – Графическое представление результатов межгруппового статистического анализа: 2D-реконструкция проводящих путей белого вещества головного мозга с повышением ФА после ТЛНС в аксиальной (а), сагиттальной (б) и коронарной (в) плоскостях. Показаны проводящие пути и часть их волокон, которые повысили ФА более чем на 20% через месяц после комплексной реабилитации ( $p < 0,001$ )

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

Изменения функционирования рабочих сетей покоя можно расценивать как проявление процессов нейропластичности в ответ на реабилитацию как с ТЛНС, так и без нее, но со стимуляцией дополнительно выявлено усиление функциональной коннективности супрамаргинарных извилин с червем и корой мозжечка, а также увеличение ФА в проводящих путях, что свидетельствует об усилении и ускорении нейрогенеза. В то же время, не было выявлено достоверных изменений белого вещества головного мозга у испытуемых без ТЛНС, но это не означает, что двигательная реабилитация не воздействует на проводящие пути, скорее всего этот процесс является более длительным.

Выявленные с помощью методов нейровизуализации структурные и функциональные изменения головного мозга у детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии 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 как в основной группе, так и в группе сравнения.

При оценке динамики изменения индексов для шкалы Ашфорта (таблица 23), FMS (Таблица 24) и Берга (Таблица 25) выявлено более значимое улучшение двигательных функций у пациентов с ТЛНС.

Таблица 23 – Индекс спастичности по шкале Ашфорта до курса реабилитации ( $p < 0,05$ )

Группа	Индекс спастичности рук, ASHN		Индекс спастичности ног, ASHL	
	До	После	До	После
ТЛНС (+)	$2,7 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1$
ТЛНС (-)	$2,63 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$3,29 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,1$

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 24 – 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 (+)	$2,1 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$
ТЛНС (-)	$2,12 \pm 0,1$	$2,71 \pm 0,1$	$2 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	$1,75 \pm 0,1$	$1,76 \pm 0,1$

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 25 – 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, включая методы функциональной МРТ покоя и диффузионно-тензорной 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 с применением ТЛНС.

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.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты выполненной диссертационной работы, в целом, не только не противоречат ранее опубликованным исследованиям, но и дополняют, а также систематизируют МР-семиотику структурных и функциональных изменений головного мозга у детей с ДЦП, а также подтверждают большую эффективность комплексной реабилитации (с применением ТЛНС) в сравнении со стандартной реабилитацией.

Выявленные на нативных изображениях последствия перивентрикулярной лейкомалии с характерными особенностями прилегания вплотную к стенкам желудочков и неровными границами задних рогов боковых желудочков соответствуют данным литературы и характерны для детей со спастической диплегией (Soleimani F., et al., 2014). Согласно современным данным, гипогенезия мозолистого тела у детей со спастической диплегией и соответствующее снижение ФА коррелирует с тяжестью двигательных нарушений, а также является точным индикатором моторного дефицита, особенно в отношении улучшения мануальных навыков, т.к. мозолистое тело является основным комиссуральным трактом между полушариями головного мозга (Зыкин П.А. и соавт., 2018).

При анализе рабочих сетей покоя у пациентов с ДЦП было выявлено достоверное снижение функциональной коннективности между областями мозга, участвующими в функционировании исполнительных и моторных функций, таких как ростральная префронтальная кора, теменной оперкулум, парасингулярная извилина.

По данным литературы, ростральная префронтальная кора участвует в рабочей памяти и координации выполнения нескольких задач, а также может быть задействована в принятии решений до того, как решение стало доступным для осознания.

Теменной оперкулум находится между нижней частью постцентральной извилины и латеральной бороздой, и вместе с центральным оперкулумом,

который является частью вторичной соматосенсорной коры, принимает участие в обеспечении общей сенсомоторной интеграции. Парасингулярная извилина может активироваться во время выполнения различных исполнительных процессов высшего порядка, включая пространственную рабочую память и планирование сложных действий (Fornito A., et al, 2004). Также было отмечено снижение коннективности вышеописанных компонентов с извилиной Гешля, которая является корковым центром слухового восприятия – можно предположить, что это связано с близким ее расположением к островковой долье, однако данный вопрос остается открытым. Снижение функциональной коннективности с височным полюсом может свидетельствовать об общем снижении когнитивных функций у детей с ДЦП, хотя клинически у обследованных пациентов данные изменения не были выявлены.

При анализе рабочих сетей покоя у пациентов с ДЦП было выявлено достоверное снижение активности в областях мозга, участвующих в соматосенсорной интеграции.

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. Поясная кора является частью лимбической системы и играет важную роль в формировании эмоций и памяти, а также одной из ее функций является объединение результатов поведения с мотивацией, что в дальнейшем способствует обучению. Также имеются данные об активации данной области коры головного мозга в процессе пространственной навигации (Козловский С.А. и соавт., 2012). Средняя височная извилина участвует в таких когнитивных процессах, как семантическая память, язык, визуальное восприятие и сенсорная интеграция, а латеральный затылочный комплекс связан со зрительным

восприятием. 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 включает такие важные области головного мозга как прецентральная извилина, дополнительная моторная кора и угловая извилина. Как известно, в прецентральной извилине начинается пирамидный путь, который на мотонейронах спинного мозга и двигательных ядрах черепных нервов, обеспечивая сознательные движения. Дополнительная моторная кора принимает участие в планировании, координации и формировании последовательности движений, и состоит из передних и задних отделов, которые имеют разные функции: изучение новых движений активирует передние отделы, но их выполнение активирует задние отделы. Дополнительная моторная кора также вовлечена в формирование позы и выбор латерализации движения (Welniarz Q., et al., 2019). Угловая извилина является компонентом СПРР и принимает участие в семантической обработке, чтении и понимании слов, внимании и пространственном познании. Снижение активации в данных областях напрямую коррелирует с двигательными нарушениями у детей с ДЦП.

Третий кластер сниженной активации включал такие важные структуры, как предклинье, постцентральная извилина, верхняя височная извилина. Предклинье также является компонентом СПРР, и его важной особенностью является функциональная связь с моторной корой, обеспечивая передачу сенсомоторной информации. Постцентральная извилина является первичной соматосенсорной корой и получает большую часть сенсорной информации из различных частей тела, и играет важную роль в осуществлении произвольных движений, а также закреплении моторных навыков, и соответственно снижение активации в этой области блокирует моторное обучение (Kumar N., et al., 2019).

При анализе функциональной коннективности при выборе в качестве зон интереса соматосенсорной сети и сети выявления значимости было также отмечено снижение коннективности с вышеописанными областями головного мозга, что свидетельствует об общем нарушении передачи соматосенсорной информации между ними. Дополнительно было выявлено снижение активации в супрамаргинарной извилине и верхней лобной извилине, которая является центральным звеном в формировании рабочей памяти (Woodward K.E., et al, 2019).

Снижение коннективности между лобно-теменной сетью и областями мозга, принимающими участие в осуществлении передачи сенсомоторной информации и обеспечении двигательной функции, свидетельствует, вероятно, об уменьшении внутрисетевого взаимодействия, что клинически проявляется общим моторным дефицитом.

При сравнении эффективности комплексной реабилитации (с ТЛНС) и стандартной двигательной реабилитации, после ТЛНС выявлено усиление функциональной коннективности передних и задних отделов супрамаргинарной извилины (билиateralно) с корой и левым полушарием мозжечка. Супрамаргинарная извилина является основным компонентом сети выявления значимости, расположена непосредственно перед угловой извилиной и вместе с ней формирует мультимодальный комплекс, который получает соматосенсорные, визуальные и слуховые входы от мозга. Также супрамаргинарная извилина граничит с нижней поверхностью постцентральной извилины и является структурной частью соматосенсорной коры, которая интерпретирует тактильные сенсорные данные и участвует в восприятии пространства и расположения конечностей (Буккиева Т.А. и соавт., 2019). Мозжечок, в первую очередь, отвечает за координацию движений, поддержание осанки и равновесия, мышечный тонус и движения. Как известно, важной функцией мозжечка является контроль локомоторных двигательных актов, связанными с передвижением тела в пространстве. Через червь мозжечка его полушария связываются между собой, а

основной функцией червя является поддержании вертикальной осанки. У детей с ДЦП одним из клинических проявлений является нарушение пространственного расположения тела, поэтому усиление коннективности между супрамаргинарной извилиной и мозжечком может свидетельствовать о повышении связности между корковыми и подкорковыми моторными центрами, что проявляется более устойчивыми навыками ребенка удерживать равновесие.

При анализе данных диффузионной МРТ у детей с ДЦП по сравнению с группой контроля было выявлено статически значимое снижение ФА в проводящих путях белого вещества головного мозга, основная функция которых – обеспечение проводимости нервных импульсов для поддержания моторных функций. Так, кортикостриарные проводящие пути являются компонентом экспрапирамидной системы, отвечающей за контроль двигательных функций (Scheck, S.M., et al, 2012). Кора топографически проецируется на полосатое тело, важными функциями которого является регуляция мышечного тонуса и участие в формировании условных рефлексов, нарушение которых у детей с ДЦП является одним из основным клинических проявлений. Полосатое тело включает хвостатое ядро и скрлупу, дорсолатеральные отделы которых являются проекций моторной и премоторной коры. Как моторная, так и премоторная области простираются через большую часть скрлупы каудально, дорсолатеральный отдел полосатого тела также получает перекрывающиеся проекции из теменных областей, связанных с соматосенсорной функцией (Haber S.N., et al., 2016).

Кортикоспинальный тракт играет важную роль в корковом контроле активности спинного мозга и является основным двигательным путем для реализации произвольных движений (Welniarz Q., et al., 2017). Постоянная связь между корой и таламусом играет важную роль в познании, ощущениях и двигательной функции. Одной из недавно открытых особенностей кортикоталамического пути является взаимодействие между вентромедиальным таламусом (ядром высшего порядка, которое получает входные данные от

базальных ганглиев и мозжечка) с переднебоковой моторной корой (областью лобной коры, участвующей в моторном планировании) (Guo K., et al., 2018).

Корково-мостовой путь (включающий лобно-мостовой, теменно-мостовой и затылочно-мостовой пути) связывают кору соответствующих долей головного мозга с собственными ядрами моста, затем проецируются через среднюю ножку мозжечка на его противоположное полушарие - через описанные пути кора полушарий головного мозга оказывает координирующее и тормозящее влияние на деятельность коры мозжечка (Kostović, et al., 2021).

Дугообразный пучок поддерживает петлю обратной связи, участвующую в слухомоторной интеграции, слуховой рабочей памяти (Vaquero L., et al., 2021).

Поясная извилина является основным трактом белого вещества лимбической системы, который лежит в основании поясной коры, проходя в продольном направлении над мозолистым телом и играет важную роль в эмоциональном выражении, внимании, мотивации и рабочей памяти (Hau J., et al., 2019).

Наружная капсула содержит кортико-кортикальные ассоциативные нервные волокна, соединяющие разные области коры больших полушарий головного мозга друг с другом, а косой пучок играет важную общую роль в планировании, выборе времени и координации последовательных движений (La Corte, E., et al., 2021).

Нижний лобно-затылочный пучок — вентральный ассоциативный путь, соединяющий лобную долю с затылочной и теменной через височную долю и островок, и может играть определенную в смешанной сенсорно-моторной интеграции за счет среднего компонента.

Верхний продольный пучок — это ассоциативный путь, который состоит из трех отдельных компонентов, и занимается регулированием моторного поведения, особенно условными ассоциативными задачами, а также принимает участие в языковой артикуляции (Kamali A., et al., 2014).

Дугообразные волокна — короткие ассоциативные пути, связывающие соседние извилины головного мозга (Hau J., et al., 2019).

Передняя белая спайка является важным звеном связи между мозгом и контралатеральной стороной тела как для сенсорных, так и для моторных путей (Ku J., et al., 2021).

Мозолистое тело соединяет полушария головного мозга и является основным соединительным трактом между полушариями головного мозга, способствуя двусторонней сенсорной и моторной интеграции (De León Reyes, N.S., 2020).

Верхняя и нижняя мозжечковые ножки являются основными проводящими трактами в мозжечке и участвуют в координации движений и проприоцепции (Jiang H., et al., 2019).

Медиальная петля – проводящий путь, который при соматотопическом расположении передает сенсорную спиноталамическую информацию о сознательной проприоцепции, вибрации к первичной соматосенсорной коре (Navarro-Orozco, D., et al., 2021).

Спиноталамический тракт — это сенсорный путь, который отвечает за быструю реакцию на болезненный стимул (Al-Chalabi, M., et al., 2021).

Таким образом, снижение ФА в данных проводящих путях может свидетельствовать о нарушении/замедлении миелинизации, однако остается открытым вопрос: являются ли выявленные изменения причиной или следствием двигательных нарушений у детей с ДЦП.

При оценке эффективности комплексной реабилитации (с ТЛНС) и стандартной двигательной реабилитации, у детей после курса ТЛНС было выявлено статистически значимое повышение ФА (более чем на 20%) в передней спайке, правом нижнем лобно-затылочном пучке, поясных извилинах, правой зрительной лучистости и мозолистом теле, что свидетельствует об активации синаптогенеза и коррелирует с клиническими улучшениями в виде снижения спастичности у улучшения двигательных функций. Повышение ФА правой зрительной лучистости, которая передает визуальную информацию от сетчатки глаза к зрительной коре, может свидетельствовать о дополнительном эффекте

ТЛНС в виде улучшения зрительной функции, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Уже давно доказано, что головной мозг способен к структурной реорганизации в любом возрасте и в ее основе лежит компенсаторная перестройка нейронных связей с вовлечением рабочих структур. Доказано, что процесс нейропластичности вовлекают как корковые, так и подкорковые структуры, такие как ствол мозга, базальные ядра и таламусы (Яхно Н.Н. и соавт., 2007).

Для успешной реабилитации является очень важным тот факт, что характер и степень перестройки нейронов определяется степенью направленной на них нагрузкой. Объединив нейростимуляцию с направленной лечебной гимнастикой для реабилитации детей с ДЦП, мы напрямую оказываем воздействие на функциональные рабочие сети, непосредственно вовлеченные в решение таких задач, как уменьшение спастичности и формирование моторных навыков, что подтверждается данными функциональной и диффузионной МРТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило обобщить МР-семиотику изменений головного мозга у детей со спастической диплегией в поздней резидуальной стадии 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-находками у детей со спастической диплегией по данным структурной МРТ являются последствия перивентрикулярной лейкомалляции (94,5%), особенностями которой является преимущественная локализация на уровне тел и задних рогов боковых желудочков с их умеренной и далатацией и неровностью контуров. У 82,4% детей с ДЦП были выявлены признаки истончения мозолистого тела, преимущественно в дорзальных отделах корпуса. Более чем у половины детей (58,1%) были выявлены признаки умеренной вентрикулодилатации, а у 36,4 % - признаки наружной заместительной гидроцефалии. У 2,7 % детей определялись порэнцефалические кисты как последствия внутрижелудочковых крофоизлияний. У 4,1% детей, по данным нашего исследования 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 равномерного уменьшения фракционной анизотропии как в моторных, так и в сенсорных трактах, что свидетельствует о нарушение миелинизации нервных волокон и комплексном сенсомоторном дефиците, лежащем в основе двигательных нарушений.

По данным фМРТп было выявлено достоверное снижение функциональной коннективности компонентов СПРР, сети выявления значимости,

соматосенсорной и лобно-теменной сетей с моторными областями коры головного мозга, что может свидетельствовать об общих процессах снижения активации рабочих нейронных сетей.

После комплексной терапии с ТЛНС в сравнении со стандартной двигательной реабилитацией выявлено статистически значимое увеличение функциональной коннективности 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, в результате чего клинически улучшаются двигательные функции у детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии с формированием новых моторных навыков, а также коррелирует с динамикой изменения показателей неврологических шкал после лечения.

ТЛНС ускоряет процессы синаптогенеза: так, через месяц после комплексной реабилитации было определено повышение ФА 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), 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 свидетельствует о ее неэффективности – клинически был заметен результат, хоть и менее выраженный в сравнении с ТЛНС. Более вероятно, что процессы структурной реорганизации проводящих путей протекают медленнее.

Таким образом, транслингвальная нейростимуляция повышает эффективность таргетной физической нагрузки и увеличивает активацию существующих нейронных сетей, запуская каскадную реакцию процессов нейромодуляции и активируя врожденную 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.

Также комплексная МРТ может быть вспомогательным методом оценки эффективности реабилитации детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии вместе с клиническим методом, и может быть полезна в дальнейшем изучении компенсаторных механизмов детского головного мозга для создания/планирования более продвинутой реабилитации или усовершенствования уже известных видов терапии.

## 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 патогномонично 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](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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аминов, Х.Д. Функциональные методы нейровизуализации при детском церебральном параличе / Х.Д. Аминов, А.И. Икрамов // Международный журнал прикладных фундаментальных исследований. — 2015. — № 1–1. — С. 25–28.
2. Баранов, А.А. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом / А.А. Баранов // М.: ПедиатрЪ. — 2014. С —. 20-36.
3. Батышева, Т.Т. Детский церебральный паралич и эпилепсия. Современные подходы к лечению / Т.Т. Батышева // Методические рекомендации № 27. — М.: Научный центр детской психоневрологии. - 2016. — С. 24.
4. Возможности магнитно-резонансной томографии головного мозга при детском церебральном параличе / А.Н. Белова, Г.Е. Шейко, Е.А. Клюев, [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2018. — № 17 – 4. — С. 272–278.
5. Возможности оценки моторных и сенсорных проводящих путей головного мозга с помощью диффузионно-тензорной трактографии у детей с детским церебральным параличом / А.М. Мамедъяров, Л.С. Намазова-Баранова, Ю.В. Ермолина [и др.] // Вестник РАМН. — 2014. — Т.69, № 9–10. — С. 70–76.
6. Детский церебральный паралич у детей / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Л.М. Кузенкова [и др.] // Клинические рекомендации. — М.: 2017. — С. 62.
7. Ефимцев, А.Ю. Возможности диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии в оценке поражения проводящих путей при неопухолевых заболеваниях головного мозга: дис. ... канд. мед. наук / Ефимцев Александр Юрьевич. — СПб, 2011. — С.151.
8. Залялова, З.А. Клинико-МРТ анализ пациентов с гиперкинетической формой детского церебрального паралича / З.А. Залялова, В.А. Аюпова //

Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. —2004. — Т. 36. — № 1–2 — С. 21–26.

9. Игнатова, Т.С. Транслингвальная нейростимуляция головного мозга в комплексном лечении детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии: дис. ... канд. мед. наук / Игнатова Татьяна Сергеевна. - Санкт-Петербург, 2021. – 156 с.

10. Количественный анализ структурной зрелости головного мозга плода, по данным диффузионно-взвешенной МРТ / А.М. Коростышевская, А.А. Савелов, Д.В. Цыденова [и др.] // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2015. - Т. 13, № 4. - С. 27–32.

11. Левченкова, В.Д. Современные представления о морфологической основе детского церебрального паралича / В.Д. Левченкова, К.А. Семенова // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112, № 2. — С. 4–8.

12. Лучевая диагностика в комплексной оценке особенностей нейропластичности у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела / А.В. Поздняков, Т.В. Мелашенко Т.В., А.И. Тащилкин [и др.] // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – 21-28.

13. Магнитно-резонансная томография в диагностике и оценке состояния выжившего плода при синдроме гибели одного плода изmonoхориальной двойни / А.А. Кузнецов, А.Д. Халиков, Т.Н. Трофимова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2020. Т.7, №4. – С. 61-73.

14. Международная классификация болезней X пересмотра, 2019

15. МРТ-паттерны гипоксически-ишемического поражения головного мозга у доношенных новорожденных / Т.В. Мелашенко, А.В. Поздняков, В.С. Львов [и др.] // Педиатр. - 2017. - Т. 8, №6. - С. 86-93.

16. Нейровизуализационные особенности строения головного мозга у детей с детским церебральным параличом, полученные методом магнитно-резонансной трактографии / Е.А. Клюев, Г.Е. Шейко, М.Г. Дунаев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 54–61.

17. Немкова, С.А. Детский церебральный паралич: современные технологии в комплексной диагностике и реабилитации когнитивных расстройств / С.А. Немкова. - М.: Медпрактика – М. - 2013. С. 135–136.
18. Никитюк, И.Е. Система управления вертикальным балансом у детей с церебральным параличом более синхронизирована по сравнению со здоровыми детьми / И.Е. Никитюк, Г.А. Икоева, О.И. Кивоенко // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 49–57.
19. Основные показатели Здравоохранения / А.В. Поликарпов, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев [и др.]. – 2019. - Часть VI.
20. Особенности развития мозолистого тела мозга детей по данным МРТ / П.А.Зыкин, А.Н. Ялфимов, Т.А. Александров [и др.] // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – №1. – С. 37–48.
21. Потапов, А. А. Длинные ассоциативные пути белого вещества головного мозга: современный взгляд с позиции нейронаук / А.А. Потапов, С.А. Горяйнов // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. — 2014. — Т. 78, № 5. — С. 66–77.
22. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга в нейрохирургии / А.С. Токарев, В.Н. Степанов, Ю.И. Шатохина [и др.] // Нейрохирургия. - 2017— №2-3. – С. 10.
23. Роль диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии и трактографии в диагностике структурных повреждений головного мозга у детей с церебральными параличами / Ю. В. Ермолина, Л. С. Намазова-Баранова, А. М. Мамедьяров [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15. - №2. – С. 141–147.
24. Роль областей цингулярной коры в функционировании памяти человека / С.А. Козловский, Б.Б. Величковский, А.В. Вартанов [и др.] // Экспериментальная психология. - 2012. - Том 5. - № 1. - С. 12–22.
25. Роль функциональной МРТ в картировании сенсорных обонятельных зон головного мозга у добровольцев при различной подаче одоранта / А.В.

Поздняков, В.А. Новиков, М.М. Гребенюк [и др.] // Визуализация в медицине. – 2020. – Т.2, № 1. – С. 40-48.

26. Сальков, В.Н. Детский церебральный паралич как следствие пренатального дизонтогенеза головного мозга / В.Н. Сальков, Р.М. Худоерков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2019. — № 64-3. — С. 11–16.
27. Семенова, К.А. Методические рекомендации по применению рабочей классификации детского церебрального паралича / К.А. Семенова. — М., 1973. — С. 20.
28. Современные возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в нейровизуализации / А.А. Беляевская, Н.В. Меладзе, М.А. Шария [и др.] // Медицинская визуализация. — 2018. — № 22 -1 — С. 7–216
29. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с детским церебральным параличом. — 2016.
30. Транслингвальная нейростимуляция головного мозга в лечении детей с церебральным параличом / Т.С. Игнатова, А.П. Скоромец, В.Е. Колбин [и др.] // Вестник восстановительной медицины. — 2016. — № 6. — С. 10-16.
31. Трофимова, Т.Н. Возможности магнитно-резонансной томографии в изучении формирования головного мозга плода / Т.Н. Трофимова, А.Д. Халиков, М.Д. Семенова // Лучевая диагностика и терапия. — 2017. — №4. — С.6-15.
32. Трофимова, Т.Н. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография головного мозга плода. Обзор литературы и собственные данные / Т.Н. Трофимова, А.Д. Халиков, М.Д. Семенова // REJR. — 2018. — Vol. 8, N 2. — P. 149-166.
33. Тупиков, В.А. Патоморфологические изменения скелетной мускулатуры у детей с церебральным параличом / В.А. Тупиков, В.Б. Шамик, М.В. Тупиков //Астраханский медицинский журнал. — 2013. — №8-1. — С. 273-276.
34. Ушаков, В. Визуализация крупномасштабных сетей головного мозга / В. Ушаков, Б. Величковский // Наука и инновации. — 2015. — №154. — С. 22.

35. Функциональная и спинальная стимуляция в комплексной реабилитации с ДЦП / А.В. Звозиль, Е.С. Моренко, С.В. Виссарионов [и др.] // *Vedical Sciency*. — 2015. — №2. — С. 40-46.
36. Функциональная МРТ покоя. Общие вопросы и клиническое применение / Т.А. Буккиева, Д.С. Чегина, А.Ю. Ефимцев [и др.] // *REJR*. — 2019. — № 9 - 2 — С. 150–170.
37. Халиков, А.Д. МРТ-диагностика мальформаций кортикального развития, аномалий дивертикуляции головного мозга плода / А.Д. Халиков, Т.Н. Трофимова // *Медицинский академический журнал*. - 2013. - Т. 13, № 1.
38. Шер, С. Оценка степени потенциального риска лекарственных препаратов для плода / С. Шер, А. Островская // *Педиатрическая фармакология*. – 2010. — №7-3. — С. 78-81.
39. A diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era / R.W. Lee, A. Poretti, J.S. Cohen [et al.] // *Neuromolecular Med.* -2014. – Vol. 16, N 4. – P. 821–844.
40. A magnetic resonance imaging finding in children with cerebral palsy: symmetrical central tegmental tract hyperintensity / B.E. Derinkuyu, E. Ozmen, H. Akmaz-Unlu [et al.] // *Brain Dev.* – 2017. – Vol. 39, N 3. – P. 211–217.
41. A novel magnetic resonance imaging score predicts neurodevelopmental outcome after perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia / L.C. Weeke, F. Groenendaal, K. Mudigonda [et al.] // *J Pediatr.* – 2018. – Vol. 192. – P. 33–40.
42. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children / M. Bosanquet, L. Copeland, R. Ware [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* – 2013. – Vol. 55, N 5. – P. 418–426.
43. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation / K. J. Worsley, S. Marrett, P. Neelin [et al.] // *Human brain mapping*. – 1996. - 4(1). – P. 58-73.
44. Aberrant Interhemispheric Functional Organization in Children with Dyskinetic Cerebral Palsy / Y. Qin, B. Sun, H. Zhang [et al.] // *Hindawi Neural Plasticity Volume* - 2019:4362539.

45. Al-Chalabi, M. Neuroanatomy, Spinothalamic Tract / M. Al-Chalabi, V. Reddy, S. Gupta // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). – 2021.
46. Altered Connectivity of the Balance Processing Network After Tongue Stimulation in Balance-Impaired Individuals / J. Wildenberg, M.E. Tyler, Y.P. Danilov [ et.al.] // Brain Connectivity. – 2013. – Vol. 3, N 1. – P. 87-97.
47. Altered regional and circuit resting-state activity in patients with occult spastic diplegic cerebral palsy / X. Mu, Z. Wang, B. Nie [et al.] // Pediatr Neonatol. – 2018. – Vol. 59, N 4. – P. 345-351.
48. Anderson, P.J. The predictive validity of neonatal MRI for neurodevelopmental outcome in very preterm children / P.J. Anderson, J.L.Y. Cheong, D.K. Thompson // Semin. Perinatol. – 2015. – Vol. 39, N 2. – P.147–158.
49. Anterolateral motor cortex connects with a medial subdivision of ventromedial thalamus through cell type-specific circuits, forming an excitatory thalamo-cortico-thalamic loop via layer 1 apical tuft dendrites of layer 5B pyramidal tract type neurons / K. Guo, N. Yamawaki, L. Svoboda [et al] // J Neuroscience. – 2018. – Vol.38. – P. 8787–8797.
50. Arcuate fasciculus architecture is associated with individual differences in pre-attentive detection of unpredicted music changes // L. Vaquero, N. Ramos-Escobar, D. Cucurell [et al] / Neuroimage. – 2021. – Vol. 1. – P. 229.
51. Arnfield, E. Relationship between brain structure on magnetic resonance imaging and motor outcomes in children with cerebral palsy: a systematic review / E. Arnfield, A. Guzzetta, R. Boyd // Res Dev Disabil. – 2013. - Vol. 34, N 7. – P. 2234-2250.
52. Assessment of the structural brain network reveals altered connectivity in children with unilateral cerebral palsy due to periventricular white matter lesions / K. Pannek, R.N. Boyd, S. Fiori [et al.] // Neuroimage Clin. – 2014. – Vol. 5. – P. 84-92.
53. Atlas-based analysis of neurodevelopment from infancy to adulthood using diffusion tensor imaging and applications for automated abnormality detection / A.V. Faria, J. Zhang, K. Oishi [et al.] // Neuroimage. – 2010. – Vol. 52, N 2. – P. 415–428.

54. Automatic Removal of False Connections in Diffusion MRI Tractography Using Topology-Informed Pruning (TIP) / F.C. Yeh, S. Panesar, J. Barrios [et al.] // J Neurotherapeutics. – 2019. – Vol.16(1). – P. 52-58.
55. Ayubi, E. Maternal Infection During Pregnancy and Risk of Cerebral Palsy in Children: A Systematic Review and Meta-analysis / E. Ayubi, S. Sarhadi, K. Mansori // Journal of Child Neurology. – 2021. - Vol. 36, N 5. – P. 385-402.
56. Bach-y-Rita, P. Late postacute neurologic rehabilitation: Neuroscience, engineering, and clinical programs // Arch Phys Med Rehabil. – 2003. - Vol. 84 – P. 1100–1108.
57. Back, S.A. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms // Acta Neuropathol. – 2017. - Vol. 134, N 3. – P. 331– 349.
58. Barty, E. Development and reliability of the Functional Communication Classification System for children with cerebral palsy / E. Barty, K. Caynes, L.M. Johnston // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2016. – Vol. 58, N 10. – P. 1036-1041.
59. Basser, P.J. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. 1996 / P.J. Basser, C. Pierpaoli // J. Magn. Reson. – 2011. – Vol. 213, N 2. – P. 560-570.
60. Bear, J.J. Maternal Infections During Pregnancy and Cerebral Palsy in the Child / J.J. Bear, W. Yvonne Wu, // Pediatric Neurology. – 2016. - Vol. 57. - P.74-79.
61. Benjamini, Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing / Y. Benjamini, Y. Hochberg // Journal of the Royal statistical society: series B (Methodological). – 1995. – Vol. 57(1). – P. 289-300.
62. Brain functional reorganization in children with hemiplegic cerebral palsy: Assessment with TMS and therapeutic perspectives / R. Nardone, L. Sebastianelli, D. Ferrazzoli [et al.] // Neurophysiol Clin. – 2021. – Vol. 51, N 5. – P. 391-408.
63. Brain magnetic resonance imaging and motor and intellectual functioning in 86 patients born at term with spastic diplegia / A. Numata, A. Onuma, Y. Kobayashi [et al.] // Dev Med Child Neurol. -2013. – Vol. 55, N 2. – P. 167–172.

64. Cerebral palsy / H.K. Graham, P. Rosenbaum, N. Paneth [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2016. – Vol. 7, N 2. - 15082.
65. Cerebral palsy among children born moderately and late preterm / M. Hirvonen, R. Ojala, P. Korhonen [et al.] // Pediatrics. – 2014. – Vol. 134, N 6. – P. 1584–1593.
66. Cerebral Palsy—Trends in Epidemiology and Recent Development in Prenatal Mechanisms of Disease, Treatment, and Prevention / M. Stavsky, O. Mor, S.A. Mastrolia [et al.] // Front. Pediatr. – 2017. – Vol. 5. – P. 21.
67. Cerebral white matter maturation patterns in preterm infants: an MRI T2 relaxation anisotropy and diffusion tensor imaging study / M. Knight, A. Smith-Collins, S Newell [et al.] // J Neuroimaging – 2018. - Vol. 28. – P. 86-94.
68. Changes of Structural Brain Network Following Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Children With Bilateral Spastic Cerebral Palsy: A Diffusion Tensor Imaging Study / W. Zhang, S. Zhang, M. Zhu [et al.] // Front Pediatr. – 2021. – Vol. 8:617548.
69. Chen, Y. Effectiveness of Virtual Reality in Children With Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. / Y. Chen, H.D. Fanchiang, A. Howard // Phys Ther. - 2018. – Vol. 98, N 1. – P. 63-77.
70. Chorioamnionitis in the development of cerebral palsy: a meta-analysis and systematic review / Z. Shi, L. Ma, K. Luo [et al.] // Pediatrics. – 2017. – Vol. 139, N 6: e20163781.
71. Colver, A. Cerebral palsy / A. Colver, C. Fairhurst, Peter O.D. Pharoah // The Lancet. - Vol. 383.– 2014. – P. 1240-1249.
72. Cortical ischaemic patterns in term partial-prolonged hypoxic-ischaemic injury-the inter-arterial watershed demonstrated through atrophy, ulegyria and signal change on delayed MRI scans in children with cerebral palsy / A. Chacko, S. Andronikou, A. Mian [et al.] // Insights Imaging. – 2020. – Vol.11(1). – P 53.
73. Cortical Sparing in Preterm Ischemic Arterial Stroke / N.E. van der Aa, M.J Benders, P.G. Nikkels [et al.] // Stroke. - 2016. – Vol 47, N 3. – P. 869 – 871.

74. Danilov, Y. Translingual Neurostimulation (TLNS): A Novel Approach to Neurorehabilitation / Y. Danilov, D. Paltin // Phys Med Rehabil Int. – 2017. – Vol. 4, N2 - 1117.
75. De León Reyes, N.S. Development and plasticity of the corpus callosum / N.S. De León Reyes, L. Bragg-Gonzalo // Development. – 2020. – Vol. 28, 147(18). - dev189738.
76. Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines / M. Severino, A.F. Geraldo, N. Utz [et al.] // Brain. – 2020. – Vol. 143, N 10. – P. 2874-2894.
77. Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy / F.C. Yeh, T.D. Verstynen, Y. Wang [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol.8(11):e80713.
78. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy / R. Palisano, P. Rosenbaum, Walter S [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 1997. - №39. – P. 214-223.
79. Diagnosing cerebral palsy in full-term infants / C. Morgan, M. Fahey, B. Roy [et al.] // J Paediatr Child Health. -2018. – Vol. 54, N 10. – P. 1159–1164.
80. Diagnostic accuracy of early magnetic resonance imaging to determine motor outcomes in infants born preterm: a systematic review and meta-analysis / J.M. George, K. Pannek, S.E. Rose [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2018. – Vol. 60, N 2. – P. 134–146.
81. Does infection during pregnancy outside of the time of delivery increase the risk of cerebral palsy? / K.F. Brookfield, S.S. Osmundson, A.B. Caughey [et al.] // Am J Perinatol. – 2017. – Vol.34, N 3. – P. 223–228.
82. Durkin, M.S. The role of socio-economic status and perinatal factors in racial disparities in the risk of cerebral palsy / M.S. Durkin, M.J. Maenner, R.E. Benedict // Dev Med Child Neurol. – 2015. - Vol. 57, N 9. – P. 835-843.
83. Early Diagnosis and Classification of Cerebral Palsy: An Historical Perspective and Barriers to an Early Diagnosis / A. te Velde, C. Morgan, I. Novak [et al] // J Clin Med. - 2019. – Vol. 8, N 10. – P 1599.

84. Early prediction of unilateral cerebral palsy in infants at risk: MRI versus the hand assessment for infants / N. Wagenaar, C.H. Verhage, L.S. de Vries [et al.] // Pediatr Res. - 2020. – Vol.87(5). – P.932-939.
85. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment / I. Novak, C. Morgan, L. Adde [et al.] // JAMA Pediatr. - 2017. – Vol. 171, N 9. – P. 897-907.
86. Effect of motor imagery in children with unilateral cerebral palsy: fMRI study / E. Chinier, S. N'Guyen, G. Lignon [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N 4: e93378.
87. Effects of dose and duration of Robot-Assisted Gait Training on walking ability of children affected by cerebral palsy / E. Peri, A.C. Turconi, E. Biffi [et al.] // Technol Health Care. - 2017. – Vol. 25, N 4. – P. 671-681.
88. Effects of spinal cord stimulation on motor functions in children with cerebral palsy / I.A. Solopova, I.A. Sukhotina, D.S. Zhvansky, [et al.] // Neurosci Lett. - 2017. – Vol. 639. – P. 192-198.
89. Eickhoff, S.B. Towards clinical applications of movie fMRI / S.B. Eickhoff, M. Milham, T. Vanderwal // Neuroimage. – 2020. – Vol. 217. - Article 5116860.
90. Electrical stimulation of cranial nerves in cognition and disease / D. Adair, D. Truong, Z. Esmaeilpour [et al] // Brain Stimul. – 2020. – Vol. 13, N 3. – P. 717-750.
91. Englander, Z.A. Brain structural connectivity increases concurrent with functional improvement: evidence from diffusion tensor MRI in children with cerebral palsy during therapy / Z.A. Englander, J. Sun, L. Case // Neuroimage Clin. – 2015. – Vol. 9, N 7. – P. 315-324.
92. Evaluation of the relationship between cranial magnetic resonance imaging findings and clinical status in children with cerebral palsy / N. Şık, F.C. Sarıoğlu, Ö. Öztekin [et al.] // Turk J Med Sci. – 2021. – Vol. 28, N3. – P. 1296-1301.
93. Exercise interventions for cerebral palsy / J.M. Ryan, E.E. Cassidy, S.G. Noorduyn [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. - 2017. – Vol. 6:CD011660.
94. Fahey, M.C. The genetic basis of cerebral palsy / M.C. Fahey, A.H. Maclennan, D. Kretzschmar // Dev Med Child Neurol. – 2017. – Vol. 59, N 5. – P. 462-469.

95. Forthun, I. Parental education and the risk of cerebral palsy for children: an evaluation of causality / I. Forthun, R.T. Lie, K. Strandberg-Larsen // *Dev Med Child Neurol.* – 2020. – Vol. 62, N 10. – P.1176-1181.
96. Fukasawa, T. Diffusion tensor imaging at term-equivalent age in extremely-low-birth-weight infants with periventricular leukomalacia / T. Fukasawa, H. Yamamoto, T. Kubota // *No to Hattatsu.* - 2012. – Vol. 44, N 1. – P. 19-24.
97. Functional Connectivity Alterations in Children with Spastic and Dyskinetic Cerebral Palsy / Y. Qin, Y. Li, B. Sun [et al.] // *Neural Plast.* 2018:7058953.
98. Functional electrical stimulation of the ankle dorsiflexors during walking in spastic cerebral palsy: a systematic review / I. Moll, J.S.H. Vles, D. Soudant [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* - 2017. – Vol. 59, N 12. - P. 1230-1236.
99. Functional outcomes of children with dyskinetic cerebral palsy depend on etiology and gestational age / Y. Kitai, S. Hirai, N. Okuyama [et al.] // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2021/ - Vol. 30. – P. 108-112.
100. Fundamentals of the Development of Connectivity in the Human Fetal Brain in Late Gestation: From 24 Weeks Gestational Age to Term // I. Kostović, M. Radoš, M. Kostović-Srzentić [et al] / *J Neuropathology Exp Neurol.* – 2021. – Vol. 80 N 5. – P. 393-414.
101. Global, voxel, and cluster tests, by theory and permutation, for a difference between two groups of structural MR images of the brain / E. T. Bullmore, J. Suckling, S. Overmeyer [et al.] // *IEEE transactions on medical imaging.* – 1999. – Vol. 18(1). – P. 32-42.
102. Gulati, S. Cerebral Palsy: An Overview / S. Gulati, V. Sondhi / *Indian J Pediatr.* – 2018. – Vol. 85, N 11. – P. 1006-1016.
103. Haber, S. N. Corticostriatal circuitry / *Dialogues in clinical neuroscience*, - 2016. – Vol. 18, N 1. – P. 7–21.
104. Hidden etiology of cerebral palsy: genetic and clinical heterogeneity and efficient diagnosis by next-generation sequencing / M. Rosello, A. Caro-Llopis, C. Orellana [et al.] // *Pediatr Res.* – 2021. – Vol. 90, N 2. – P. 284-288.

105. Himmelmann, K. Function and neuroimaging in cerebral palsy: a population-based study / K. Himmelmann, P. Uvebrant // *Dev Med Child Neurol.* – 2011. – Vol. 53, N 6, P. 516–521.
106. Improvements in Upper Extremity Function Following Intensive Training Are Independent of Corticospinal Tract Organization in Children With Unilateral Spastic Cerebral Palsy: A Clinical Randomized Trial / K. M. Friel, C. L. Ferre, M. Brandao [et al.] // *Frontiers in neurology.* – 2021. – Vol. 12, 660780.
107. Individual Differences in Anterior Cingulate/Paracingulate Morphology Are Related to Executive Functions in Healthy Males / A. Fornito, M. Yücel, S. Wood [et al.] // *Cerebral Cortex.* – 2004. – Vol. 14, N 4. – P. 424–431.
108. Insights From Genetic Studies of Cerebral Palsy / S.A. Lewis, S. Shetty, B.A. Wilson [et al.] // *Front Neurol.* – 2021. – Vol. 21, N 11:625428.
109. Jakab, A. In utero diffusion tensor imaging of the fetal brain: a reproducibility study / A. Jakab, R. O`Gorman Tuura, C. Kellenberger, I. Scheer // *Neuroimage Clin.* – 2017. – Vol.15. – P. 601–612
110. Jeevanantham, D. Classifying the manual abilities of young children with cerebral palsy/ D. Jeevanantham // *Dev Med Child Neurol.* – 2017. – Vol. 59, N 1. – P. 11
111. Jiang, H. Early Diagnosis of Spastic Cerebral Palsy in Infants with Periventricular White Matter Injury Using Diffusion Tensor Imaging / H. Jiang, X. Li, C. Jin // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2019. – Vol. 40, N 1. – P. 162-168.
112. Jongsma, M.L.A. Lateralized EEG mu power during action observation and motor imagery in typically developing children and children with unilateral Cerebral Palsy / M.L.A. Jongsma, B. Steenbergen, C.M. Baas // *Clin Neurophysiol.* – 2020. – Vol. 131, N 12. – P. 2829-2840.
113. Ku, J. Neuroanatomy, Anterior White Commissure / J. Ku, E.H. Morrison // *StatPearls [Internet].* Treasure Island. – 2021.
114. Kuczynski, A.M. Sensory tractography and robot-quantified proprioception in hemiparetic children with perinatal stroke / A.M. Kuczynski, H.L. Carlson, C. Lebel // *Hum Brain Mapp.* – 2017. – Vol. 38, N 5. – P. 2424-2440.

115. Kułak, P. Volumetric Magnetic Resonance Imaging Study of Brain and Cerebellum in Children with Cerebral Palsy / P. Kułak, E. Maciorkowska, E. Gościk // BioMed Research International. – 2016. - 5961928.
116. Laporta-Hoyos, O. Brain lesion scores obtained using a simple semi-quantitative scale from MR imaging are associated with motor function, communication and cognition in dyskinetic cerebral palsy / O. Laporta-Hoyos, S. Fiori, K. Pannek // Neuroimage Clin. – 2018. – Vol.19. – P. 892-900.
117. Longitudinal Change in Speech Rate and Intelligibility Between 5 and 7 Years in Children With Cerebral Palsy / M.D. Braza, A. Sakash, P. Natzke [et al.] // Am J Speech Lang Pathol. – 2019. Vol. 28, N 3. – P. 1139-1151.
118. Lu, X.H. Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know / X.H. Lu, X.Z. Wang, E. Tong / AJNR Am J Neuroradiol. – 2018. – Vol. 39, N 8. – P. 1390-1399.
119. M. Association between corpus callosum development on magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging, and neurodevelopmental outcome in neonates born very preterm / A. M. Malavolti, V. Chau, M. Brown-Lum [et al.] // Dev. Med. Child Neurol. – 2017. – Vol. 59. – P. 433–440.
120. Magnetic resonance imaging findings in children with cerebral palsy / M. Hou, X.W. Fan, Y.T. Li [et al.] // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2004. – Vol. 42(2). – P. 125-128.
121. Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Palsy in the Assessment of Time of Brain Insult / R. Ara, M.S. Islam, M. Rahman [et al.] // Med J. – 2018. – Vol. 27, N 3. – P. 453-460.
122. Manning, K.Y. Neuroplastic Sensorimotor Resting State Network Reorganization in Children With Hemiplegic Cerebral Palsy Treated With Constraint-Induced Movement Therapy / K.Y. Manning, R.S. Menon, J.W. Gorter // J Child Neurol. – 2016. – Vol. 31, N 2. – P. 220-226.
123. Maternal age as a risk factor for cerebral palsy / M. Sternal, B. Kwiatkowska, K. Borysławski [et al.] // Anthropological Review. – 2021. - Vol. 84, N 2. – P. 117-131.

124. Maternal thyroid disorder in pregnancy and risk of cerebral palsy in the child: a population-based cohort study / T.G. Petersen, A.N. Andersen, P. Uldall [et al.] // BMC Pediatr. - 2018 - Vol. 18, N 1. – P. 81.
125. Maturation of corpus callosum anterior midbody is associated with neonatal motor function in eight preterm-born infants / P. Mathew, K. Pannek, P. Snow [et al.] // Neural Plast. - 2013:359532.
126. Merhar, S.L. Neonatal Functional and Structural Connectivity Are Associated with Cerebral Palsy at Two Years of Age / S.L. Merhar, E. Gozdas, J.A. Tkach // Am J Perinatol. – 2020. – Vol. 37(2). – P. 137-145.
127. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations / K. Himmelmann, V. Horber, J. De La Cruz [et al.] // Dev Med Child Neurol. -2017. – Vol. 59, N 1. – P. 57–64.
128. Multi-Organ Dysfunction in Cerebral Palsy / J. Allen, Z. Zareen, S. Doyle [et al.] // Front Pediatr. – 2021. – Vol. 9:668544.
129. Navarro-Orozco, D. Neuroanatomy, Medial Lemniscus / D. Navarro-Orozco, P.C. Bollu // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). – 2021.
130. Neuroimaging biomarkers of preterm brain injury: toward developing the preterm connectome / A. Panigrahy, J.L. Wisnowski, A. Furtado [et al.] // Pediatr Radiol. – 2012. – Vol. 1. – P. 33-61.
131. Neuro-Imaging Changes in Cerebral Palsy: A Cross Sectional Study / G.K. Kundu, S. Ahmed, S. Akhter [et al.] // Mymensingh Med J. – 2020. – Vol. 29, N 1. – P. 121-128.
132. Neuroimaging Patterns and Function in Cerebral Palsy—Application of an MRI Classification / K. Himmelmann, V. Horber, E. Sellier [et al.] // Front. Neurol. – 2021. – Vol. 3, N. 11:617740.
133. Neuroradiology can predict the development of hand function in children with unilateral cerebral palsy / M. Holmefur, A. Kits, J. Bergstrom [et al.] // Neurorehabil Neural Repair. – 2013. – Vol. 27, N 1. – P. 72–78.

134. Neurosurgical treatment of the spastic syndrome in children with cerebral palsy / A.V. Dekopov, A.G. Bril', A.V. Vinogradov [et al.] // Zh. Nevrol. Psichiatr. Im S.S. Korsakova. – 2012. – Vol. 112, N 7, Pt 2. – P. 34-40.
135. Nieto-Castanon, A. Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN / A. Nieto-Castanon // MA: Hilbert Press. - 2020.
136. Non-Invasive Brain Stimulation in Children With Unilateral Cerebral Palsy: A Protocol and Risk Mitigation Guide / B.T. Gillick, A.M. Gordon, T. Feyma [et al.] // Front Pediatr. – 2018. – Vol. 6. – P. 56.
137. Parikh, N.A. Early Detection of Cerebral Palsy Using Sensorimotor Tract Biomarkers in Very Preterm Infants / N.A. Parikh, A. Hershey, M. Altaye // Pediatr Neurol. 2019. – Vol. 98. – P. 53-60.
138. Population-based studies of brain imaging patterns in cerebral palsy / S.M. Reid, C.D. Dagia, M.R. Ditchfield [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2014. – Vol. 56, N 3. – P. 222-322.
139. Population-based study of neuroimaging findings in children with cerebral palsy / K. Towsley, M.I. Shevell, L. Dagenais [et al.] // Eur J Paediatr Neurol. – 2011. – Vol. 15, N 1. – P. 29–35.
140. Prediction of Gait Impairment in Toddlers Born Preterm From Near-Term Brain Microstructure Assessed With DTI, Using Exhaustive Feature Selection and Cross-Validation / K. Cahill-Rowley, K. Schadl, R. Vassar [et al.] // Frontiers in human neuroscience. – 2019. – Vol. 13. – P. 305.
141. Prenatal Tobacco Exposure and Childhood Neurodevelopment among Infants Born Prematurely / L.S. Robbins, C.T. Blanchard, R.G. Sinkey [et al.] // Am J Perinatol. – 2021. – Vol. 38, N 3. – P. 218-223.
142. Quantitative analysis of brain pathology based on MRI and brain atlases — applications for cerebral Palsy / A.V. Faria, A. Hoon, E. Stashinko [et al.] // Neuroimage. – 2011. – Vol. 54, N 3. – P. 1854-1861.
143. Quantitative diffusion tensor tractography of the motor and sensory tract in children with cerebral palsy / S. Yoshida, K. Hayakawa, A. Yamamoto [et al.] // Developmental Medicine and Child Neurology. – 2010. – Vol. 52, N 10. – P. 935-40.

144. Recent advances in diffusion neuroimaging: applications in the developing preterm brain / D. Pecheva, C. Kelly, C. Kimpton [et al.] // F1000Research. – 2018. – Vol. 7. - F1000 Faculty Rev-1326.
145. Reid, SM. Relationship between characteristics on magnetic resonance imaging and motor outcomes in children with cerebral palsy and white matter injury / SM. Reid, MR. Ditchfield, J. Bracken, DS. Reddihough // Res Dev Disabil. 2015;45–46:178–187.
146. Relationships among parenting stress, health-promoting behaviors, and health-related quality of life in Korean mothers of children with cerebral palsy / M.H. Lee, A.K. Matthews, C.G. Park [et al.] // Res Nurs Health. – 2020. – Vol. 43, N 6. – P. 590-601.
147. Reliability of fractional anisotropy measurement for children with cerebral palsy / K. Min, S.J. Yu, J.H. Lee [et al.] // Neuropediatrics. – 2014. – Vol. 45, N 2. – P. 84–92.
148. Reorganisation of the somatosensory system after early brain lesion: A lateralization index fMRI study / J.M. Lemée, E. Chinier, P. Ali [et al.] // Ann Phys Rehabil Med. – 2019 – Vol. 63, N 5. – P. 416-421.
149. Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know / H. Lv, Z. Wang, E. Tong [et al.] // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2018. – Vol. 39. – P.1390–1399.
150. Risk factors for cerebral palsy in neonates due to placental abruption / K. Ichizuka, S. Toyokawa, N. Ikenoue [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2021. – Vol. 47, N 1. – P. 159-166.
151. Sadowska, M. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options / M. Sadowska, B. Sarecka-Hujar, I. Kopyta // Neuropsychiatr Dis Treat. -2020. – Vol. 16. – P. 1505-1518.
152. Scheck, S.M. New insights into the pathology of white matter tracts in cerebral palsy from diffusion magnetic resonance imaging: a systematic review / S.M. Scheck, R.N. Boyd, S.E. Rose // Dev Med Child Neurol. – 2012. – Vol. 54, N 8. – P. 684–696.

153. Sensory-motor network functional connectivity in children with unilateral cerebral palsy secondary to perinatal stroke / K.E. Woodward, H.L. Carlson, A. Kuczynski [et al.] // NeuroImage: Clinical. – 2019. – Vol. 21:101670.
154. Solaski, M. Contribution of socio-economic status on the prevalence of cerebral palsy: a systematic search and review / M. Solaski, A. Majnemer, M. Oskoui // Dev Med Child Neurol. - 2014 / - Vol. 56, N 11. – P. 1043-1051.
155. Soleimani, F. Cerebral palsy and patterns of magnetic resonance imaging (MRI): a Review / F. Soleimani, F. Narenji, M. Pourmohsen // Iranian Rehabilitation Journal. - 2014. – Vol. 12, N 22. – P. 59–64.
156. Staudt, M. Imaging cerebral palsy / M. Staudt // Handb Clin Neurol. – 2013. – Vol. 111. – P. 177-181.
157. Stronger proprioceptive BOLD-responses in the somatosensory cortices reflect worse sensorimotor function in adolescents with and without cerebral palsy / T. Nurmi, J. Jaatela, J. Vallinoja [et al.] // J NeuroImage. Clinical. – 2021. – Vol. 32: 102795.
158. Structural Brain Lesions and Gait Pathology in Children With Spastic Cerebral Palsy // E. Papageorgiou, N. De Beukelaer, C. Simon-Martinez [et al.] // Front Hum Neurosci. – 2020. - Vol. 4. – P.275
159. The applicability of magnetic resonance imaging classification system (MRICS) for cerebral palsy and its association with perinatal factors and related disabilities in a Croatian population-based sample / S.L. Kojundžić, B.D. Mršić, I. Jelovina [et al.] // Croat Med J. – 2021. – Vol. 62, N 4. – P. 367-375.
160. The chonnectome: time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery / V.D. Calhoun, R. Miller, G. Pearlson [et al.] // Neuron. – 2014. Vol. 84, N 2. – P. 262-274.
161. The cingulum and cingulate U-fibers in children and adolescents with autism spectrum disorders / J. Hau, S. Aljawad, N. Baggett [et al.] // Hum Brain Mapp. – 2019. – Vol. 40, N 11. – P. 3153-3164.

162. The clinical outcomes of deep gray matter injury in children with cerebral palsy in relation with brain magnetic resonance imaging / J.Y. Choi, Y.S. Choi, D.W. Rha [et al.] // *Dev Disabil.* – 2016. – Vol.55. – P. 218-25.
163. The development of extremely preterm infants born to women who had genitourinary infections during pregnancy / A. Leviton, AE.N. Allred, K.C. Kuban [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2016. – Vol. 183, N 1. – P. 28–35.
164. The Frontal Aslant Tract: A Systematic Review for Neurosurgical Applications / E. La Corte, D. Eldahaby, E. Greco [et al.] / *Frontiers in neurology*, - 2021. – Vol. 12. - 641586.
165. The influence of neonatal infections on the development of cerebral palsy / M. Sternal, B. Kwiatkowska, K. Borysławski [et al.] // *Anthropological Review*. – 2021. - Vol.84, N 1. – P. 37-49.
166. The Minimal Preprocessing Pipelines for the Human Connectome Project [Text] / M.F. Glasser [et al.] // *NeuroImage*. - 2013. - Vol. 80. – P. 105–124.
167. The Neurological Hand Deformity Classification for children with cerebral palsy / M. Georgiades, C. Elliott, J. Wilton [et al.] // *Australian Occupational Therapy Journal*. – 2014. – Vol. 61, N 6. – P. 394-402.
168. The Origin of the Cerebral Palsies: Contribution of Population-Based Neuroimaging Data / V. Horber, E. Sellier, K. Horridge [et al.] // *Neuropediatrics*. – 2020. – Vol. 51, N 2. – P. 113-119.
169. The supplementary motor area modulates interhemispheric interactions during movement preparation / Q. Welniarz, C. Gallea, J.C. Lamy [et al.] // *Hum Brain Mapp*. – 2019. – Vol. 40, N 7. – P. 2125-2142.
170. The usefulness of MRI Classification System (MRICS) in a cerebral palsy cohort / E. Nagy, Z. Herbert, I. Péter [et al.] // *Acta Paediatr*. – 2020. – Vol. 109, N 12. – P. 2783-2788.
171. Tongue-based biofeedback for balance in stroke: results of an 8-week pilot study / M.B. Badke, J. Sherman, P. Boyne [et al.] // *Arch Phys Med Rehabil*. – 2011. - Vol. 92, N 13. – P. 64-70.

172. Topological FDR for neuroimaging / J. Chumbley, K. Worsley, G. Flandin [et al.] // *Neuroimage*. – 2010. – Vol. 49, N 4. – P. 3057-3064.
173. Tracing superior longitudinal fasciculus connectivity in the human brain using high resolution diffusion tensor tractography / A. Kamali, A.E. Flanders, J. Brody [et al.] // *Brain Struct Funct*. – 2014. – Vol. 219, N 1. – P. 269-81.
174. Transient Changes in Brain Metabolites after Transcranial Direct Current Stimulation in Spastic Cerebral Palsy: A Pilot Study / P. Auvichayapat, B. Aree-Uea, N. Auvichayapat [et al.] // *Front Neurol*. - 2017. - Vol. 8. - P. 366.
175. Transient networks of spatiotemporal connectivity map communication pathways in brain functional systems / A. Griffa, X. Bresson, A. Daducci [et al.] // *Neuroimage*. – 2017. – Vol. 155. – P. 490 –502.
176. Ubalde, L. Neurophysiological Assessments of Brain and Spinal Cord Associated with Lower Limb Functions in Children with Cerebral Palsy: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis / L. Ubalde, J. N. Liang // *Brain sciences*. – 2021. – Vol. 11, N5. – P.628.
177. Using diffusion tensor imaging to identify corticospinal tract projection patterns in children with unilateral spastic cerebral palsy / H.C. Kuo, C.L. Ferre, J.B. Carmel [et al.] // *Dev Med Child Neurol*. – 2017. – Vol. 59, N 1. – P. 65-71.
178. Validation of in utero tractography of human fetal commissural and internal capsule fibers with histological structure tensor analysis / C. Mitter, A. Jakab, P. Brugger [et al.] // *Front Neuroanat*. – 2015. – Vol. 9. – P. 164
179. Vasung, L. Exploring early human brain development with structural and physiological neuroimaging / L. Vasung, E. Abaci Turk, S.L. Ferradal // *NeuroImage*. – 2019. – Vol. 187. – P. 226-257.
180. Vitrikas, K. Cerebral Palsy: An Overview / K. Vitrikas, H. Dalton, D. Breish // *Am Fam Physician*. – 2020. – Vol. 101, N 4, P. 213-220.
181. Weaker Connectivity of the Cortical Networks Is Linked with the Uncharacteristic Gait in Youth with Cerebral Palsy / G. E. Doucet, S. Baker, T. Wilson [et al.] // *Brain sciences*. – 2021. – Vol. 11, N 8. – P. 1065.

182. Welniarz, Q. The corticospinal tract: Evolution, development, and human disorders // Q. Welniarz, I. Dusart, E. Roze // *Dev Neurobiol.* – 2017. – Vol.77 N 7. – P. 810-829.
183. What constitutes cerebral palsy in the twenty-first century? / H. Smithers-Sheedy, N. Badawi, E. Blair [et al.] // *Developmental Medicine and Child Neurology.* – 2014. - №56. – P. 323–328.
184. Whitfield-Gabrieli, S. Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks / S. Whitfield-Gabrieli, A. Nieto-Castanon // *Brain connectivity.* – 2021. – Vol. 2, N 3. – P. 125-141
185. Yeh, F.C. Connectometry: A statistical approach harnessing the analytical potential of the local connectome / F.C. Yeh, D. Badre, T. Verstynen // *Neuroimage.* – 2016. – Vol.125. – P.162-171.
186. Yin, R. Magnetic resonance imaging findings in cerebral palsy / R. Yin, DS. Reddihough, MR. Ditchfield, KJ. Collins // *J Paediatr Child Health.* – 2000. - 36(2). – P. 139–144.
187. Zalesky, A. On the use of correlation as a measure of network connectivity / A. Zalesky, A. Fornito, E.T. Bullmore // *Neuroimage.* – 2012. – Vol. 60, N 4. – P. 2096-2106.

## СПИСОК ПАЦИЕНТОВ

№ п/п	ФИО	№ и/б	Год	№ п/п	ФИО	№ и/б	Год
1	Ф-ва И.М.	амб	2017	53	Х-ин А.М.	амб	2021
2	Гр-на Т.Ю.	амб	2017	54	Б-на В.В.	амб	2021
3	М-ин В.А.	амб	2017	55	Г-ва А.С.	амб	2021
4	Кр-ва К.Ю.	амб	2017	56	Ж-ва С.С.	амб	2021
5	Л-ов Л.Г.	амб	2017	57	Б-на В.В.	амб	2021
6	М-ук Д.В.	амб	2017	58	А-ва Р.А.	амб	2021
7	Г-ин М.Г.	амб	2019	59	П-ва А.А.	амб	2021
8	Из-ва В.А.	амб	2019	60	П-ов А.А.	амб	2021
9	К-ов М.А.	амб	2020	61	П-ов К.А.	амб	2021
10	Ч-ва С.А.	амб	2020	62	П-ва С.А.	амб	2021
11	З-ук М.Г.	амб	2020	63	Ф-ва В.А.	амб	2021
12	К-ин И.С.	амб	2020	64	Ж-ва Е.И.	амб	2021
13	М-ва Д.В.	амб	2021	65	Ж-ва К.И.	амб	2021
14	М-ва У.В.	амб	2021	66	Ж-ва Е.И.	амб	2021
15	Ж-ва П.П.	амб	2021	67	Л-ко К.О.	амб	2021
16	К-ян С.Г.	амб	2021	68	Л-ко И.О.	амб	2021
17	Д-ов О.Л.	амб	2021	69	М-ев Н.Л.	амб	2021
18	Г-ва С.В.	амб	2021	70	М-ев Е.Л.	амб	2021
19	Г-т М.А.	амб	2021	71	Ш-ец К.М.	амб	2021
20	З-на В.М.	амб	2021	72	Ш-ец К.М.	амб	2021
21	И-н С.С.	амб	2021	73	Г-ян А.А.	амб	2021
22	П-ов П.А.	амб	2021	74	П-ва Д.Д.	амб	2021
23	Г-ян М.А.	амб	2021	75	П-ов А.Д.	амб	2021
24	Ф-ва С.В.	амб	2021	76	Ф-ва У.А.	амб	2021
25	Т-ов Н.С.	амб	2021	77	А-ва А.Ф.	амб	2021

26	К-ва А.Н.	амб	2021	78	А-ов А.Ф.	амб	2021
27	А-ва М.В.	амб	2021	79	П-ов С.А.	амб	2021
28	М-ин В.А.	амб	2021	80	Б-ва С.О.	амб	2021
29	К-ва Д.Д.	амб	2021	81	И-ов А.Д.	амб	2021
30	С-ва М.Н.	амб	2021	82	Б-ин И.А.	амб	2021
31	Ф-ов А.А.	амб	2021	83	П-ва Е.В.	амб	2021
32	А-ва А.Р.	амб	2021	84	Ш-ов Д.В.	амб	2021
33	С-ва Д.Н.	амб	2021	85	Г-ин И.О.	амб	2021
34	Я-ва П.С.	амб	2021	86	Б-ва В.А.	амб	2021
35	С-ка М.П.	амб	2021	87	Ч-ая А.Б.	амб	2021
36	Л-ов А.А.	амб	2021	88	М-на А.А.	амб	2021
37	М-ов Н.С.	амб	2021	89	Я-ва Д.А.	амб	2021
38	С-ва Д.Г.	амб	2021	90	П-ов А.Д.	амб	2021
39	П-ов И.С.	амб	2021	91	Т-ов Я.С.	амб	2021
40	И-ов Д.Ю.	амб	2021	92	Л-ов А.В.	амб	2022
41	Т-ва А.Д.	амб	2021	93	Л-ва Д.А.	амб	2021
42	П-ий Д.А.	амб	2021	94	И-ин Г.С.	амб	2021
43	К-ва М.С.	амб	2021	95	К-ов А.М.	амб	2021
44	Еф-ев А.А.	амб	2021	96	Р-ов Г.И.	амб	2021
45	Еф-ев Н.А.	амб	2021	97	Ш-ин Ф.К.	амб	2021
46	Е-ов Ю.К.	амб	2021	98	В-ва А.В.	амб	2021
47	Х-на С.М.	амб	2021	99	Ж-ев А.К.	амб	2021
48	П-ан В.А.	амб	2020	100	Д-ук М.С.	амб	2019
49	П-ин А.А.	амб	2020	101	М-ва Д.Д.	амб	2019
50	П-ич В.С.	амб	2020	102	Н-ва Д.А.	амб	2019
51	Г-ва С.Т.	амб	2020	103	Т-ич С.И.	амб	2019
52	М-н С.А.	амб	2019	104	Щ-ко А.С.	амб	2020