

КОПТЕВА
ЮЛИЯ ПАВЛОВНА

КОМПЛЕКСНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОННЕКТОМА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО
ДАННЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ
ТОМОГРАФИИ ПОКОЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕ-
РЕМИТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2025

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

Научные руководитель: заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Труфанов Геннадий Евгеньевич

Официальные оппоненты:
Поздняков Александр Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биофизики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Кротенкова Марина Викторовна
доктор медицинских наук, заведующая отделом лучевой диагностики ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»

Ведущая организация:
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2025 г. в ___ час на заседании диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространенным нетравматическим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), приводящим к инвалидизации молодых взрослых пациентов (Amin M., Hersh C.M., 2023; Stadelmann C. et al., 2025).

Согласно Клиническим рекомендациям по ведению пациентов с РС (2022), всем пациентам с этим заболеванием необходимо проведение комплексной реабилитации с участием различных групп специалистов.

В основе современной реабилитации лежит понимание процессов нейропластичности, основную роль в исследовании которой играет применение современных методик лучевого обследования центральной нервной системы, к которым относят функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ) в качестве методики функциональной визуализации, а также диффузионно-тензорную МРТ (ДТ-МРТ) в качестве методики структурной визуализации (Frizzell T.O. et al., 2022; Rahنمایان S. et al., 2025). С помощью специальных методик магнитно-резонансной томографии (МРТ) активно изучаются процессы восстановления функций головного мозга после различных факторов повреждения, а также разрабатываются предикторы возможных функциональных исходов (Поздняков А.В. и соавт., 2024; Трофимова Т.Н. и соавт., 2024; Tavazzi E. et al., 2022; Mahmoudi F. et al., 2025).

Степень разработанности темы

В диагностике рассеянного склероза МРТ дополняет клинические и лабораторные исследования, позволяя выявить на ранних этапах диссеминацию заболевания в пространстве и во времени, а также исключить другие заболевания и состояния (Кротенкова М.В. и соавт., 2021; Kolb H. et al., 2022; Falet J.R. et al., 2025).

Применение МРТ в оценке результатов нейрореабилитации в рутинной практике ограничено, тем не менее функциональная МРТ и ДТ-МРТ позволяют оценить степень и характер восстановления коннективности головного мозга в динамике, в том числе после применения различных форм реабилитации (Rocca M.A. et al., 2022; Helmlinger B. et al., 2025).

Несмотря на активное изучение различных подходов к нейрореабилитации при РС, отсутствуют достоверные критерии объективизации применения данных методик. Описанные в литературе изменения коннектома носят разнонаправленный характер. Отсутствуют работы, изучающие комплексные изменения основных и вспомогательных сетей покоя до и после курсов реабилитации у пациентов РС с легкой и умеренной степенью нарушения мобильности.

Цель исследования

Улучшение диагностики функциональных изменений головного мозга с построением коннектома у пациентов с легким и умеренным нарушением мобильности на фоне рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза.

Задачи исследования

1. Разработать протокол комплексного магнитно-резонансного исследования головного мозга пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом с легким и умеренным снижением мобильности.
2. Изучить МР-семиотику изменений головного мозга у пациентов с РС с применением фМРТ покоя до и после курса комплексной нейрореабилитации.
3. Сопоставить МР-семиотику выявленных структурных и функциональных изменений с клинико-неврологической симптоматикой.
4. Оценить стойкость выявленных функциональных изменений, а также определить отсроченные МР-изменения после прохождения курса комплексной нейрореабилитации.
5. Оценить изменения функциональных показателей головного мозга у пациентов с РС в сравнении со здоровыми добровольцами.

Научная новизна исследования

Обосновано применение дополнительной импульсной последовательности BOLD с целью выявления изменений со стороны функциональных связей и ключевых узлов коннектома головного мозга при проведении комплексной МРТ у пациентов с рассеянным склерозом, проходящих стационарное реабилитационное лечение ($p<0,05$). Использование усовершенствованного протокола МРТ позволяет получить объективную качественную и количественную информацию о функциональной реорганизации коннектома ($p<0,05$).

У пациентов после курса реабилитации выявлено снижение выраженности компенсаторных изменений головного мозга в виде повышения степени изоляции центральной исполнительной сети ($p<0,05$, $T=2,11$) и отдельных регионов

мозжечка ($p<0,05$), снижения связанности между мозжечковой сетью и правой лобной долей ($p<0,01$, $T=-8,5$), снижения функциональной активности левой вспомогательной моторной коры и правого гиппокампа ($p<0,05$), а также отдельных регионов сети определения значимости ($p<0,05$).

Выявлено повышение функциональной активности со стороны структур, обеспечивающих координацию двигательной деятельности и оценку сложной сенсомоторной информации, в виде усиления функциональной связанности между компонентами сети пассивного режима работы мозга и зрительными сетями ($p<0,01$), между дорзальной сетью внимания и левой лобной орбитальной корой ($p<0,01$), повышением функциональной активности зрительных сетей обеих гемисфер ($p<0,05$).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Усовершенствована методика комплексной МРТ головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом, проходящих реабилитацию: обосновано включение в стандартный протокол импульсной последовательности BOLD ($p<0,05$). Подтверждена возможность использования расширенного программного компонента CONN (на базе MatLab) с целью проведения автоматизированной постпроцессинговой обработки данных на этапах сегментации и последующей статистически обоснованной качественной и количественной оценки функциональных изменений на индивидуальном и межгрупповом уровнях у пациентов исследуемой группы.

Выявленное снижение функциональной активности центральной исполнительной сети, мозжечковой сети и отдельных регионов, входящих в сеть определения значимости ($p<0,05$) дополнило понимание механизмов компенсаторной нейропластичности в ответ на двигательные нарушения у пациентов с рассеянным склерозом.

Повышение функциональной связанности между компонентами сети пассивного режима работы мозга и зрительными сетями, а также между сетью определения значимости, сетью пассивного режима работы мозга и соматосенсорными сетями ($p<0,05$) подтвердило важную роль когнитивных систем и центральных отделов сенсорных систем в обеспечении двигательной активности у пациентов с рассеянным склерозом. Выявленные регионы головного мозга с изменениями функциональной активности могут выступать в качестве потенциальных точек приложения реабилитационных мероприятий.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена на базе СПб ГБУЗ ГБ№40, отбор пациентов и комплексное клиническое обследование проводили неврологи, комплексная реабилитация проходила на отделениях медицинской реабилитации №1 и №2.

Объектом исследования являлись пациенты с легким и умеренным (EDSS: 1-6,5) моторным дефицитом на фоне рецидивирующе-ремиттирующего типа течения рассеянного склероза (в стадии ремиссии).

Предмет исследования – оценка данных комплексной МРТ с использованием дополнительных постпроцессинговых программных пакетов SPM и CONN (на базе MatLab) с целью выявления динамических изменений функциональных связей головного мозга у обследуемых пациентов после проведенного курса стационарной реабилитации.

Исследование являлось проспективным когортным с использованием наблюдательной концепции «случай-контроль», выполнено согласно принципам доказательной медицины и клинико-диагностических методов исследования и обработки научных данных. В работе использовались методы сбора, обработки и анализа данных, отвечающие требованиям к научно-исследовательской работе.

Методы и дизайн исследования

Согласно установленному плану, проведение исследования было разделено на следующие этапы:

I: ознакомление с современными отечественными и зарубежными публикациями по смежной проблематике.

II-IV: проведение МРТ головного мозга (1,5Тл) по оптимизированному протоколу до начала лечения (1 временная точка); проведение контрольной фМРТ покоя (BOLD) во второй временной точке (3-5 дней после завершения реабилитации); проведение очередной фМРТ покоя (BOLD) в третьей временной точке (30 дней после завершения реабилитации);

V: динамическая статистическая оценка внутригрупповых изменений коннектома головного мозга у обследуемых пациентов с выявлением маркеров нейропластичности в двух контрольных точках, а также сравнение изменений в выявленных регионах интереса с группой здоровых добровольцев.

Положения, выносимые на защиту

1. Проведение комплексной МРТ с применением оптимизированного протокола и функциональной МРТ покоя у пациентов с рецидивирующе-

рецидивирующими типом течения рассеянного склероза позволяет выявить достоверные ($p<0,05$) изменения коннектома в динамике после реабилитации, а дополнительные программные компоненты постпроцессинговой обработки (SPM, CONN) отображают выявленную перестройку функциональных связей в графическом и цифровом эквивалентах ($p<0,05$).

2. В результате комплексной нейрореабилитации в рамках стабилизации компенсаторного ответа на заболевание повышается коэффициент кластеринга в центральной исполнительной сети ($p<0,05$), снижается коннективность между мозжечковой сетью и регионами правой лобной доли и покрышки ($p\text{-FDR}<0,01$), повышаются показатели сегрегации 4-6, 9-10 регионов мозжечка ($p<0,05$), снижаются интегративные показатели левой вспомогательной двигательной коры ($p<0,05$), уменьшается функциональная активность правого гиппокампа в виде снижения его связанности с компонентами сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ) ($p\text{-FDR}<0,01$), снижаются интегративные показатели отдельных регионов сети определения значимости ($p<0,05$).

3. У пациентов с рассеянным склерозом после лечения усиливаются функциональные связи компонентов СПРРМ с когнитивными структурами и регионами, ответственными за восприятие сложной сенсорной информации ($p\text{-FDR}<0,01$), активируется дорзальная сеть внимания ($p\text{-FDR}<0,01$) и зрительные сети обеих гемисфер ($p\text{-FDR}<0,01$).

Степень достоверности и аprobация диссертационной работы

Степень достоверности результатов обусловлена достаточным объемом и репрезентативностью выборки ($n=74$). При анализе полученных данных использовался комплексный статистический анализ, учитывались общепринятые доверительные интервалы ($p<0,05$) с последующей групповой коррекцией по FDR и FWE, а также проводились дополнительные методики математического моделирования с использованием алгоритмов рандомизации и перестановки.

Материалы диссертационного исследования были доложены на международных конгрессах: III Нейрофорум (М., 2023), VIII Всероссийская (с международным участием) Научная конференция молодых ученых - «Будущее Нейронаук» (Казань, 2024), Невский радиологический форум (СПб., 2024, 2025), научно-практических конференциях - Поленовские чтения (СПб., 2024, 2025).

Апробация работы проведена на заседании Проблемной комиссии «Нейронауки» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 21.05.2025 г., протокол № 5 – 2025.

Внедрение результатов работы

В рамках клинического использования результаты исследования были внедрены в работу рентгеновского отделения СПб ГБУЗ №40, отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», а также кабинета МРТ многопрофильной клиники «Сестрорецкая».

Полученные теоретические данные применяются в образовательном процессе на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, в рамках курса нейровизуализации на кафедре последипломного образования Медицинского института СПбГУ, кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова.

Личный вклад автора

Тема и план диссертации были разработаны совместно с научным руководителем.

Автором была самостоятельно обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи, определен дизайн исследования.

Автор лично провел комплексную магнитно-резонансную томографию всем исследуемым пациентам и здоровым добровольцам, провел постпроцессинговую обработку полученных данных с использованием специализированного программного обеспечения, определил параметры для дальнейшего статистического межгруппового обсчета.

Личный вклад автора в формирование обзора литературы, сбор и обработку полученных данных, статистическую обработку результатов и написание диссертации составил 100%.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликованы 23 печатные работы, из них 3 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения с практическими рекомендациями, списка литерату-

ры и приложений. В работе содержится 18 таблиц и 14 рисунков. Список цитируемой литературы содержит 303 источника (36 - отечественных, 267 - иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных пациентов

В исследовании приняли участие 74 пациента, из них 39 с рецидивирующе-ремиттирующим типом РС и 35 здоровых добровольцев. Средний возраст пациентов с РС составил 41,4 года ($\pm 10,49$ лет), здоровых добровольцев – 42,3 года ($\pm 10,58$ лет). В обеих группах преобладали женщины.

Критерии включения в исследование: верифицированный неврологом рассеянный склероз (рецидивирующее-ремиттирующий); 1,5-6,5 баллов по EDSS с преимущественным поражением двигательной системы; возраст старше 18 лет.

Критерии исключения:

- невозможность проведения МРТ в связи с наличием абсолютных противопоказаний;
- клинически верифицированный рецидив рассеянного склероза;
- прогрессирующий тип течения РС;
- наличие структурных и функциональных изменений головного мозга, потенциально искажающих полученные данные фМРТ покоя.

Клинико-неврологические методы обследования, применяемое восстановительное лечение

Клинический осмотр пациентов проводился врачом-неврологом. Степень функциональных нарушений на фоне РС определялась с использованием EDSS (Expand Disability Status scale).

Для определения уровня двигательных функций пациентов в динамике до и после реабилитации использовали тест на 25 шагов, тест на ходьбу в течение 2 и 6 минут. Для оценки равновесия у пациентов использовали тест «встань и иди», тест четырех квадратов, шкалу равновесия Берга. Для оценки функции верхних конечностей использовали тест с девятью колышками на правую и на левую руку. Для определения когнитивного статуса пациентов использовали шкалу MoCa, тест MMSE, тест символьно-цифрового кодирования (SDMT). В качестве субъективных опросников применяли шкалу MFIS, шкалу HADS, опросник MSQOL-54.

Продолжительность курса стационарной реабилитации составляла 35 дней. Направление, объем и интенсивность реабилитационных мероприятий определяла мультидисциплинарная команда по индивидуальному плану с учетом реабилитационных потребностей и ограничений каждого пациента.

Усовершенствованная методика комплексной магнитно-резонансной томографии

В ходе исследования использовался высокопольный томограф (1,5Тл), оснащенный стандартным набором катушек, в т.ч. головной катушкой. Все пациенты с подтвержденным диагнозом проходили МРТ по оптимизированному протоколу трижды: в день поступления (до начала восстановительного лечения), сразу после окончания реабилитации (в течение 3-5 дней) и в отсроченном периоде (через 30-35 дней после выписки). МРТ у здоровых добровольцев из группы контроля проводилась один раз, с учетом циркадных ритмов (по возможности).

Методика МРТ включала применение импульсных последовательностей, представленных в таблице 1.

Таблица 1 – Импульсные последовательности при МРТ

| Импульсная последовательность | Плоскость | Время |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Локалайзер | аксиальная, сагittalная, коронарная | 0:10 |
| T2-TSE | аксиальная | 1:50 |
| T1-MPRAGE | аксиальная | 4:49 |
| T2-spc-dark-fluid | сагиттальная | 6:15 |
| GRE Field Mapping | аксиальная | 0:55 |
| BOLD | аксиальная | 4:50 |

Методика функциональная МРТ головного мозга в покое

Для оценки функциональных изменений головного мозга в покое применяли импульсную последовательность BOLD в аксиальной плоскости (Таблица 2).

Таблица 2 – Параметры импульсной последовательности BOLD

| | |
|---------------------|--|
| Время сканирования | 4:50 |
| Геометрия | FoV – 192x192 мм (матрица 64x64), 23 среза, толщина среза – 5,0 мм, количество повторений - 80 |
| Временные параметры | TR – 3500 мс, TE – 50 мс |

Препроцессинговая и постпроцессинговая обработка данных

Для оптимизации качества полученных МР-данных в нашем исследовании использовали программное обеспечение Conn release 22.v2407 (Nieto-Castanon A.,

Whitfield-Gabrieli S., 2022) и SPM 12.7771 (Penny W.D., Friston K.J., 2011) на базе MatLab.

В качестве основных инструментов статистического анализа использовали встроенные специализированные пакеты Conn release 22.v2407, а также расширенные пакеты Excel-Статистика (на базе Microsoft Office).

Для описательной статистики, применяемой к оценке клинических изменений в динамике, использовали показатели среднего значения и стандартного отклонения, а также уровень надежности (95%) с определением р-значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты традиционной магнитно-резонансной томографии

Из 74 пациентов МРТ была проведена 39 пациентам с рецидивирующе-ремиттирующим типом рассеянного склероза и 35 здоровым добровольцам.

На структурных импульсных последовательностях у пациентов с РС определялись очаги демиелинизации (Рисунок 1). Менее 10 очагов у пациентов выявлено не было, значимых отличий между количеством пациентов с 20-40 и более 40 очагов также выявлено не было.

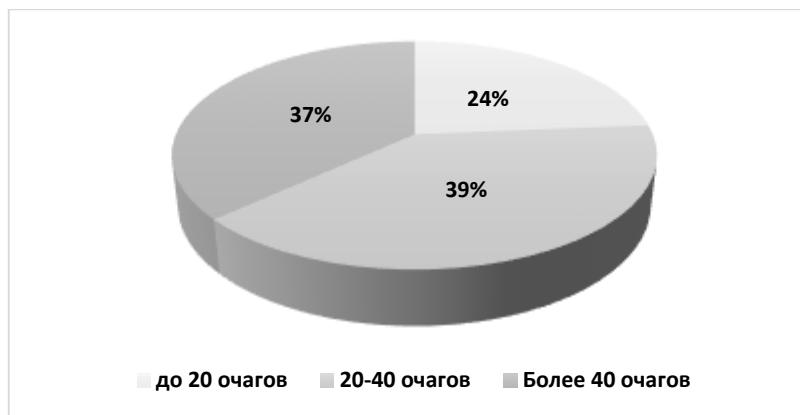


Рисунок 1 – Распределение пациентов по количеству очагов демиелинизации

У всех пациентов ($n=38$) были определены инфратенториальные очаги, тогда как очаги в видимых отделах спинного мозга выявлялись у 27(71%) пациентов.

Степень расширения наружных ликворных пространств и сопутствующая кортикальная атрофия оценивались на T2-ВИ и T1-MPRAGE по стандартной шкале GCA (Global Cortical Atrophy). Распределение пациентов представлено на рисунке 2.

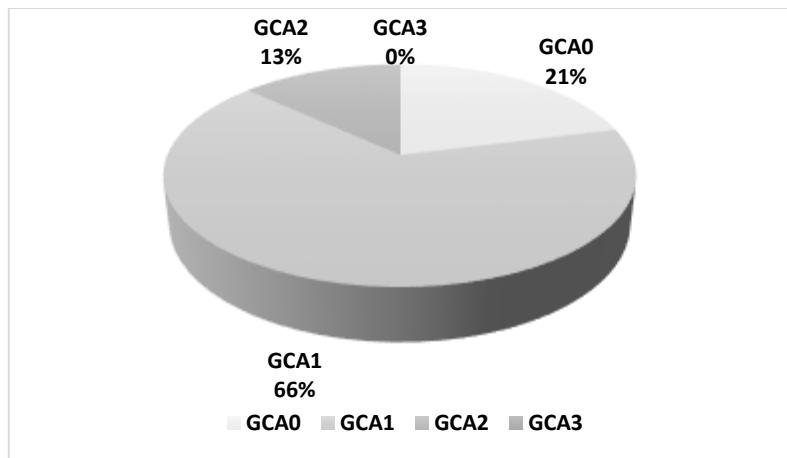


Рисунок 2 – Распределение пациентов по степени выраженности расширения наружных ликворных пространств

Как отображено в диаграмме 2, пациенты с выраженной атрофией выявлены не были, преобладало незначительное расширение наружных ликворных пространств (у 65%), соответствующее GCA1.

Расширение внутренних ликворных пространств (боковых желудочков по данным вентрикуло-краиального индекса 1, $>26,4\%$) наблюдалось у 27 (71%) пациентов.

Таким образом, при выполнении структурной МРТ у всех пациентов были выявлены очаги демиелинизации супра- и инфратенториальной локализации в количестве более 10, при этом признаки значимой кортикальной атрофии не были обнаружены.

Результаты функциональной магнитно-резонансной томографии покоя с выбором регионов интереса и оценкой межрегиональной коннективности

В первой контрольной точке оценивали изменения головного мозга после курса реабилитации с использованием параметрического (Таблица 3) и непараметрического обсчета (Таблица 4) по теории рандомного поля. Статистически значимыми считали кластеры с р-корректированным $<0,01$ по FDR и FWE.

Таблица 3 – Динамика изменений SBC-показателей в первой контрольной точке с использованием параметрического обсчета

| Регион интереса | Локализация кластера | Размер кластера | T эффекта |
|---------------------------|--|-----------------|-----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Передняя мозжечковая сеть | Кора правых лобной и теменной покрышки, оперкулярная часть нижней правой лобной извилины | 95 | -8,5 |

Продолжение таблицы 3

| | | | |
|---|--|-----|-------|
| Передняя мозжечковая сеть | Левая внутришпорная кора, левая язычная извилина | 92 | 8,4 |
| Треугольная часть левой нижней лобной извилины | Левая теменная долька, верхние отделы латеральной коры левой затылочной доли, предклинье | 118 | 6,93 |
| Задние отделы нижней левой височной извилины | Правая ножка мозжечка, регион 1 | 85 | 6,79 |
| Височно-затылочные отделы нижней правой височной извилины | Верхние отделы латеральной коры правой затылочной доли | 86 | 6,28 |
| Задние отделы правой надкраевой извилины | Предклинье, верхняя правая теменная долька, правая и левая постцентральная кора | 159 | 7,08 |
| Передние отделы правой парагиппокампальной извилины | Предклинье, верхние отделы латеральной коры правой и левой затылочных долей | 332 | -9,93 |
| Левый бледный шар | Левая височная покрышка, левая теменная покрышка | 90 | -6,0 |

Из таблицы 3 следует, после комплексной реабилитации у всех пациентов снизилась функциональная связанность между мозжечком и сенсорными структурами правой гемисфера, между левым бледным шаром и левой покрышкой, правой парагиппокампальной извилиной и сетью пассивного режима работы мозга, а также верхними зрительными регионами. Выявлено усиление связанности между мозжечковой сетью и левой затылочной долей (и прилежащими отделами левой височной доли), левой нижней лобной извилиной и сенсомоторными структурами левой гемисфера, между регионами сети определения значимости и сети пассивного режима работы мозга. Также усилилась связанность между зрительными структурами правой височной доли и смежными отделами правой затылочной доли.

При применении моделирования статистически значимым ($p<0,01$) стало усиление связанности между языковой сетью и структурами, локализованными в правой теменно-затылочной области ($p\text{-FDR}<0,01$, $T= 7,64$).

Через 4 недели после завершения курса реабилитации было обследовано 23 пациента (Таблица 4).

Таблица 4 – Динамика изменений SBC-показателей через месяц после завершения реабилитации с использованием параметрического обсчета

| Регион интереса | Локализация кластера | Размер кластера | T эффекта |
|---|--|-----------------|-----------|
| Дорзальная сеть внимания, правая внутритеменная борозда | Полюс левой височной доли, левая лобная орбитальная кора | 96 | 8,16 |
| Задние отделы средней левой височной извилины | Полюс левой лобной доли | 128 | 8,88 |
| Задние отделы средней левой височной извилины | Левая ножка мозжечка, 1 и 2 регионы | 96 | 9,29 |
| Правый таламус | Правая угловая извилина, верхние отделы правой латеральной затылочной коры | 200 | 9,69 |
| Левый бледный шар | Верхние и нижние отделы латеральной коры правой затылочной доли | 192 | -11,66 |

Из таблицы 4 следует, что через месяц после завершения реабилитации у пациентов определяется снижение связанности между левым бледным шаром и структурами правой затылочной доли. Сформировалось усиление связанности между правым таламусом и правой затылочной долей, между зрительными регионами левой височной извилины и левой ножкой мозжечка, а также между функциональными зонами, входящими в заднюю сеть внимания, и левой височной долей. При применении непараметрического обсчета статистически значимой дополнительно стала повышенная связанность между верхней правой височной извилиной и регионами сети пассивного режима работы мозга ($p\text{-FDR}<0,01$, $T=7,69$). Картрированные регионы с измененными показателями функциональной связанности были выбраны в качестве зон интереса для сравнения изменений между пациентами с рассеянным склерозом и здоровыми добровольцами (Таблица 5). Статистически значимыми считали кластеры с p -корректированным $<0,01$ по FDR.

Таблица 5– Различие SBC-показателей между пациентами с рассеянным склерозом и здоровыми добровольцами

| Регион интереса | Локализация кластера | Размер кластера | T эффекта |
|---|---|-----------------|-----------|
| Сеть определения значимости (левая надкраевая извилина) | Предклинье, верхние отделы латеральной коры левой затылочной доли | 144 | 5,71 |
| Полюс левой височной доли | Верхние отделы латеральной коры левой затылочной доли | 106 | -5,52 |
| Левая височная покрышка | Предклинье, поясная кора | 119 | 5,82 |

Из таблицы 5 следует, что у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению со здоровыми добровольцами определялось снижение связанности между полюсом левой височной доли и левой затылочной долей, между левой височной покрышкой и сетью пассивного режима работы мозга. При этом повышалась связанность между регионами сетью определения значимости в левой гемисфере и сетью пассивного режима работы мозга, а также зрительными структурами левой гемисфера.

При оценке межрегиональной коннективности в первой контрольной точке у пациентов с рассеянным склерозом было выявлено снижение коннективности между левым бледным шаром и левой височной площадкой ($p\text{-FDR}<0,05$, $T=-4,78$), между левым бледным шаром и правой теменной покрышкой ($p\text{-FDR}<0,05$, $T=-4,1$), а также повышение коннективности между левой извилиной Гешля и передними отделами правой парагиппокампальной извилины ($p\text{-FDR}<0,05$, $T=4,68$). Выявленные изменения в форме коннектограммы представлены на рисунке 1.

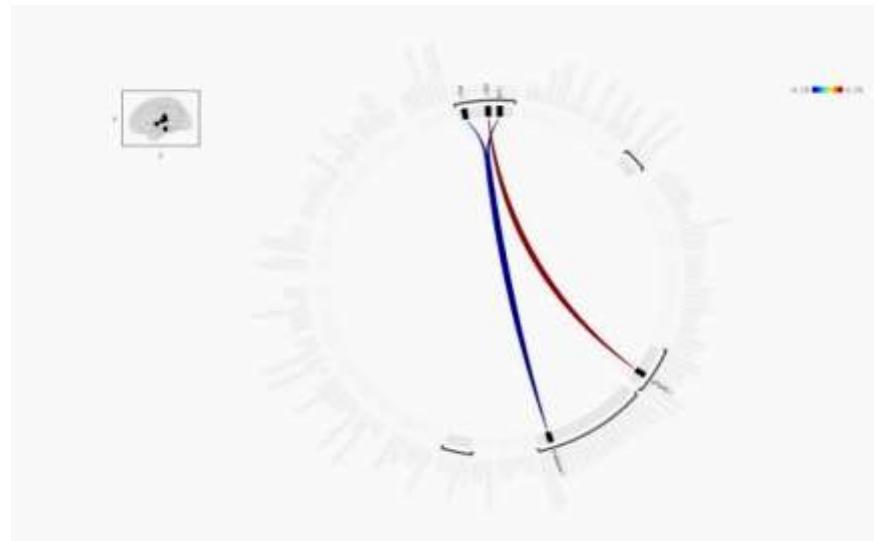


Рисунок 1 – Коннектограмма, схематично отображающая изменения связанности у пациентов с РС в первой контрольной точке. Синим цветом проиллюстрировано ослабление связанности, красным – ее усиление

При выполнении RRS-обсчета для оценки различий между пациентами с рассеянным склерозом и здоровыми добровольцами при РС было выявлено усиление коннективности между левой затылочно-височной физиформной корой и височно-затылочной корой правой средней височной извилины ($p\text{-FDR}<0,05$, $T=4,33$), а также задними отделами правой верхней теменной извилины ($p\text{-FDR}<0,05$, $T=4,04$).

Результаты функциональной магнитно-резонансной томографии покоя с использованием теории графов

1. При оценке изменений глобальной эффективности в первой контрольной точке было выявлено ее повышение в орбитофронтальной коре правой лобной доли ($T=3,03$; $p<0,01$), правой верхней теменной дольке ($T=2,28$; $p=0,034$) и задних отделах левой средней височной извилины ($T=2,11$; $p=0,048$).

2. После реабилитации повысилась локальная эффективность в левой височной доле, правой гемисфере мозжечка и 3 регионе червя, при этом снизилась эффективность со стороны правого островка и 8 региона червя ($p<0,05$).

3. После реабилитации определялись разнонаправленные изменения степени посредничества со стороны структур головного мозга, преимущественно изменения локализовались в левой височной доле, левой затылочной доле и переднемедиальных отделах правой гемисфера ($p<0,05$).

4. Определялось повышение степени близости в орбитофронтальной коре правой лобной доли ($T=2,81$; $p=0,01$) и в левой теменной покрышке ($T=2,1$; $p=0,047$), а также снижение степени близости в 4-5 регионах правой гемисфера мозжечка ($T=-2,46$; $p=0,024$).

5. Определялось повышение ценности орбитофронтальной коры правой лобной доли ($T=2,86$; $p=0,01$), левой верхней теменной дольки ($T=2,49$; $p=0,022$) и задних отделов левой средней височной извилины ($T=2,37$; $p=0,028$), а также снижение ценности левой вспомогательной моторной коры ($T=-2,15$; $p=0,044$).

6. Отмечалось снижение общей длины пути орбитофронтальной коры правой лобной доли ($T=-2,8$; $p=0,01$), а также повышение общей длины пути 4-5 регионов левой гемисфера мозжечка ($T=2,62$; $p=0,017$), правого хвостатого ядра ($T=2,21$; $p=0,039$) и правого гиппокампа ($T=2,11$; $p=0,048$).

7. Было выявлено повышение степени вершины со стороны орбитофронтальной коры правой лобной доли ($T=2,86$; $p=0,01$), правой верхней теменной дольки ($T=2,49$; $p=0,022$) и задних отделов средней левой височной извилины ($T=2,37$; $p=0,028$), а также снижение степени вершины левой вспомогательной моторной коры ($T=-2,1$; $p=0,044$).

8. После реабилитации определялись разнонаправленные изменения со стороны меры влияния вершины, в том числе произошла функциональная активация правой верхней теменной дольки и правой лобной доли, снизилась

функциональная значимость со стороны мозжечка и вспомогательной моторной коры ($p<0,05$).

9. Эксцентризитет в стволе, надшпорной коре левой затылочной доли, правой и левой гемисферах мозжечка, передних отделах верхней левой височной извилине, левой околопоясной извилине и средней извилине левой лобной доли повысился ($p<0,05$).

10. После реабилитации было выявлено разнонаправленное изменение степени коэффициента кластеринга с преимущественно выраженным изменениями в левой гемисфере ($p<0,05$).

Таким образом, после комплексной реабилитации на фоне рассеянного склероза определяются изменения в ключевых сетях покоя, в т.ч. в сети пассивного режима работы мозга, сети определения значимости, сенсомоторной сети, языковой и слуховой сетях, а также со стороны структур базальных ядер и мозжечка.

Изменения клинико-неврологического статуса пациентов

Динамика изменений клинико-неврологического статуса пациентов отображена в таблице 6.

Таблица 6 – Динамика изменений клинико-неврологического статуса пациентов после комплексной нейрореабилитации

| Тесты | Среднее значение | Стандартное отклонение | Уровень надежности (95%) |
|---|------------------|------------------------|--------------------------|
| Тест 25 шагов (секунды) | -1,34 | 2,57 | 1,42 |
| Ходьба 2 мин. (метры) | 8,63 | 19,06 | 10,56 |
| Ходьба 6 мин. (метры) | 20,0 | 26,07 | 14,44 |
| Тест «Встань и иди» (секунды) | -1,52 | 3,12 | 1,73 |
| Тест 4 квадратов (секунды) | -2,74 | 5,41 | 3 |
| Тест Берга | -0,53 | 4,19 | 2,32 |
| Тест 9 колышек справа (секунды) | 1,14 | 5,17 | 2,86 |
| Тест 9 колышек слева (секунды) | -1,36 | 4,25 | 2,35 |
| MoCA | 0,53 | 1,96 | 1,08 |
| MMSE | 0,53 | 0,99 | 0,55 |
| Тест символьных цифр (SDMT) | 0,4 | 5,38 | 2,98 |
| Модифицированная шкала оценки утомляемости (MFIS) | -9,27 | 14,16 | 7,84 |
| HADS-T | -2,0 | 2,8 | 1,55 |
| HADS-D | -1,13 | 2,33 | 1,29 |

Из таблицы 6 следует, что несмотря на общую положительную направленность клинических изменений после реабилитационных мероприятий (увеличение скорости и дальности ходьбы, восстановление баланса и улучшение когнитивных показателей), со статистической точки зрения изменения носят неоднородный характер.

Следовательно, в ходе проведенной комплексной реабилитации при оценке головного мозга в первую неделю после завершения нейропротекции у пациентов с рассеянным склерозом преимущественно происходили изменения со стороны мозжечковой сети, сети пассивного режима работы мозга, сети определения значимости, зрительных сетей и левого бледного шара.

На контрольном исследовании через месяц изменения дополнительно определялись в дорзальной сети внимания, правом таламусе и полюсах лобных долей, также сохранялись стойкие изменения со стороны левого бледного шара, мозжечковых регионов и структур, осуществляющих сложное зрительное восприятие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассеянный склероз остается главной причиной нетравматической неврологической инвалидизации в группе молодых взрослых пациентов. В настоящее время отсутствуют данные о механизмах функционального ответа головного мозга в ответ на комплексные реабилитационные мероприятия.

Целью нашего исследования стало улучшение диагностики функциональных изменений головного мозга с построением коннектома у пациентов с легким и умеренным нарушением амбулаторности на фоне рецидивирующемиттирующего рассеянного склероза.

Нами было выявлено снижение степени выраженности компенсаторной активации со стороны структур, входящих в мозжечковые сети покоя, центральную исполнительную сеть, сеть определения значимости, СПРРМ. Также было выявлено повышение функциональной активности структур, участвующих в сложном планировании, обработке сенсомоторной информации, осуществлении комплексной двигательной активности.

Проведенное исследование дополнительно обосновало важность применения комплексного подхода к реабилитационным мероприятиям с одновременным

вовлечением как двигательных, так и сенсорных структур, участвующих в анализе сложной зрительной информации.

ВЫВОДЫ

1. Проведение комплексной МРТ с применением оптимизированного протокола и функциональной МРТ покоя у пациентов с рецидивирующе-рецидивирующим типом течения рассеянного склероза позволяет выявить достоверные ($p<0,05$) изменения коннектома в динамике после реабилитации.

Дополнительные программные компоненты постпроцессинговой обработки (SPM, CONN) отображают выявленную перестройку функциональных связей в графическом и цифровом эквивалентах ($p<0,05$).

2. После курса проведенной реабилитации определяется ослабление функциональной связанности между передней мозжечковой сетью и правой покрышкой ($p<0,01$, $T=-8,5$), между передними отделами правой парагиппокампальной извилины и предклиньем, прилежащими отделами латеральной коры затылочных долей правой и левой гемисфер ($p<0,01$, $T=-9,93$), между левым бледным шаром и левой височно-теменной покрышкой ($p<0,01$, $T=-6$). Усиливается функциональная связанность между передней мозжечковой сетью и левой зрительной сетью ($p<0,01$, $T=8,4$), между правой ножкой мозжечка и задними отделами левой нижней височной извилины ($p<0,01$, $T=6,79$), между задними отделами правой надкраевой извилины и предклинилем, правой верхней теменной долькой ($p<0,01$, $T=7,08$).

3. Выявленные функциональные изменения головного мозга сопровождаются улучшением по средним показателям клинико-неврологических шкал и опросников ($p>0,05$).

4. Через месяц после реабилитации отмечается ослабление связанности между левым бледным шаром и латеральной корой правой затылочной доли ($p<0,01$, $T=-11,6$), усиление связанности между правым таламусом и правой затылочной долей ($p<0,01$, $T=9,69$), между левой средней височной извилиной и левой гемисферой мозжечка ($p<0,01$, $T=9,29$), а также полюсом левой лобной доли ($p<0,01$, $T=8,88$), между правой внутритеменной бороздой и полюсом левой височной доли ($p<0,01$, $T=8,16$).

5. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с РС определяется усиление связанности между левой надкраевой извилиной и

предклиньем, а также латеральной корой левой затылочной доли ($p<0,01$, $T=5,71$), между левой покрышкой и предклиньем и поясной корой ($p<0,01$, $T=5,82$). На фоне рассеянного склероза отмечается ослабление связанности между полюсом левой височной доли и латеральной корой левой затылочной доли ($p<0,01$, $T=-5,52$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с РС, поступающим для проведения комплексной нейрореабилитации, рекомендовано проведение функциональной МРТ покоя для определения степени выраженности функционального ответа коннектома на проведенное лечение.
2. В рамках постпроцессинговой обработки полученных данных фМРТ покоя рекомендовано к применению программное обеспечение с открытым кодом и наличием интуитивно понятного графического интерфейса, позволяющего использовать CONN медицинским работникам, не владеющим специализированными языками программирования и не обладающим соответствующим образованием.
3. При выборе параметров сканирования для настройки дополнительных импульсных последовательностей, в т.ч. BOLD, рекомендовано использовать открытые протоколы Human connectome project с целью унификации получаемых данных (http://www.humanconnectomeproject.org/wpcontent/uploads/2014/08/HCP_Protocol.pdf).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В первую очередь, перспективным направлением является увеличение наблюдаемой выборки с целью изучения процессов нейропластичности у пациентов с большей степенью нарушения мобильности на фоне рассеянного склероза ($EDSS>6,5$), выявлению различий в рамках функциональных подгрупп с разделением по направленности большего функционального дефицита – моторного, сенсорного, когнитивного, а также выявлению особенностей реабилитационного ответа у пациентов с прогрессирующими типами течения рассеянного склероза.

Потенциально актуальным является изучение структурных изменений после проведенной реабилитации с исследованием данных МР-трактографии, МР-

морфометрии и МР-спектроскопии, а также новых импульсных последовательностей и машинного анализа структурных данных.

В рамках перспектив со стороны машинного обсчета данных возможна разработка и внедрение в практику систем автоматического обсчета на основе технологий больших данных с активным использованием систем искусственного интеллекта.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Коптева, Ю.П. Магнитно-резонансная томография коннектома в оценке результатов нейрореабилитации у пациентов с рассеянным склерозом (обзор литературы) / Ю.П. Коптева, А.С. Агафьина, Г.Е. Труфанов [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2023. – Т.3, №1. – С. 43-53.
2. Коптева, Ю.П. Изменения сенсорных регионов головного мозга по данным функциональной МРТ покоя у пациентов с рассеянным склерозом после комплексной нейрореабилитации / Ю.П. Коптева, С.Д. Пономарева, А.С. Агафьина [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2024. – Т. 43, № 3. – С. 269-278.
3. Коптева, Ю.П. Изменения коннектома головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом после комплексной нейрореабилитации: проспективное исследование / Ю.П. Коптева, С.Д. Пономарева, А.С. Агафьина [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2024. – Т. 4, № 15. – С. 93-103.
4. Коптева, Ю.П. Оценка нейропластичности по данным функциональной МРТ покоя головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом в ответ на реабилитационные мероприятия с применением теории графов. / Ю.П. Коптева, С.Д. Пономарева, А.С. Агафьина [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 6-20.
5. Коптева, Ю.П. Возможности магнитно-резонансной томографии коннектома в оценке результатов нейрореабилитации у пациентов с рассеянным склерозом / Ю.П. Коптева // Лучевая диагностика и терапия – 2023. – № 14. – С. 33-35.
6. Коптева, Ю.П. Магнитно-резонансная томография коннектома в оценке результатов реабилитации у пациентов с двигательными нарушениями на фоне рассеянного склероза / Ю.П. Коптева, А.С. Агафьина, Г.Е. Труфанов [и др.] //

Материалы XXII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Поленовские чтения». – СПб., 2023. – Т. 15. – С. 28-29.

7. Коптева, Ю.П. Возможности магнитно-резонансной томографии коннектома в оценке результатов нейрореабилитации у пациентов с рассеянным склерозом / Ю.П. Коптева // Материалы XVII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2023». – М., 2024. – С. 87.

8. Коптева, Ю.П. Функциональные и анатомические магнитно-резонансные изменения коннектома в оценке результатов нейрореабилитации у пациентов с рассеянным склерозом / Ю.П. Коптева // Трансляционная медицина» Тезисы Алмазовского молодёжного медицинского форума. – СПб, 2023. – Приложение №3. – С. 203.

9. Коптева, Ю.П. Возможности функциональной МРТ покоя в оценке результатов нейрореабилитации у пациентов с рассеянным склерозом. / Ю.П. Коптева, А.С. Агафьина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – Т.123, №.7-2 – С. 155.

10. Коптева, Ю.П. Корреляция изменений результатов функциональной магнитно-резонансной томографии покоя и клинико-неврологических показателей у пациентов с умеренным снижением мобильности на фоне рассеянного склероза после курса комплексной нейрореабилитации / Ю.П. Коптева, А.Е. Борхович, А.С. Агафьина [и др.] // Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – СПб., 2023. – С. 107-108.

11. Коптева, Ю.П. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в исследовании нейропластичности у пациентов с рассеянным склерозом в ответ на реабилитационные мероприятия / Ю.П. Коптева // Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – СПб., 2023. – С. 109-110.

12. Коптева, Ю.П. Оценка изменений коннектома с использованием функциональной МРТ покоя у пациентов с рассеянным склерозом в ответ на реабилитационные мероприятия / Ю.П. Коптева // Материалы XV Международного конгресса «Невский радиологический форум». – СПб., 2024. – С. 34.

13. Коптева, Ю.П. Сравнение результатов клинико-функциональных тестов и функциональных изменений головного мозга по данным фМРТ покоя у пациентов с рассеянным склерозом на фоне высокointенсивной стационарной

реабилитации / Ю.П. Коптева, С.Д. Пономарева, А.С. Агафьина [и др.] // Материалы XV Международного конгресса «Невский радиологический форум». – СПб., 2024. – С. 35.

14. Коптева, Ю.П. Корреляция между результатами неврологического осмотра и функциональными изменениями коннектома головного мозга по данным фМРТ покоя у пациентов с рассеянным склерозом на фоне высокоинтенсивной стационарной реабилитации / Ю.П. Коптева, С.Д. Пономарева, А.С. Агафьина [и др.] // Материалы XXIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Поленовские чтения». – СПб., 2024. – Т. 16. – С. 13-14.

15. Коптева, Ю.П. Влияние комплексной нейрореабилитации на коннектом головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом по данным функциональной МРТ покоя / Ю.П. Коптева, С.Д. Пономарева, А.С. Агафьина [и др.] // Материалы XVIII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024». – М., 2024. – С. 73.

16. Коптева, Ю.П. Комплексные изменения со стороны визуальных сетей покоя у пациентов с рассеянным склерозом после стационарной реабилитации. / Ю.П. Коптева // Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – СПб., 2024. – С. 129-130.

17. Коптева, Ю.П. Функциональная реорганизация головного мозга и изменения клинико-неврологического статуса пациентов с рассеянным склерозом в ответ на стационарную нейрореабилитацию / Ю.П. Коптева, С.Д. Пономарева, А.С. Агафьина [и др.] // Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – СПб., 2024. – С. 127-128.

18. Коптева, Ю.П. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в исследовании нейропластичности у пациентов с рассеянным склерозом в ответ на реабилитационные мероприятия / Ю.П. Коптева, С.Д. Пономарева, А.С. Агафьина [и др.] // VII Национальный Конгресс «Реабилитация – XXI век: традиции и инновации». – СПб., 2024. – Постерный доклад. С. 24.

19. Коптева, Ю.П. Оценка изменений ключевых сетей покоя по данным функциональной МРТ у пациентов с рассеянным склерозом в ответ на комплексные реабилитационные мероприятия / Ю.П. Коптева // Коморбидная неврология. – М., 2024. – Т. 4. – С. 112.

20. Коптева, Ю.П. Изменения сенсорных сетей покоя у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом в ответ на комплексную

стационарную реабилитацию / Ю.П. Коптева // Актуальные проблемы лучевой диагностики. Материалы международной научно-практической конференции – Смоленск, 2024. – С. 99-103.

21. Коптева, Ю.П. Корреляция между функциональной реорганизацией соматосенсорных сетей головного мозга и динамикой клинико-неврологического статуса пациентов с рассеянным склерозом в ответ на стационарную нейрореабилитацию / Ю.П. Коптева, С.Д. Пономарева, А.С. Агафьина [и др.] // Актуальные проблемы лучевой диагностики. Материалы международной научно-практической конференции – Смоленск, 2024. – С. 104-108.

22. Коптева, Ю.П. Изменения показателей графов коннектома с использованием функциональной МРТ покоя у пациентов с рассеянным склерозом в ответ на реабилитационные мероприятия / Ю.П. Коптева // Материалы XVI Международного конгресса «Невский радиологический форум». – СПб., 2025. – С. 29-30.

23. Коптева, Ю.П. Применение теории графов при оценке функциональных изменений головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом в ответ на комплексную нейрореабилитацию / Ю.П. Коптева, С.Д. Пономарева, А.С. Агафьина [и др.] // Материалы Петербургского международного конгресса по нейронаукам. – СПб., 2025. – С. 24.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДТ – диффузионно-тензорная

МРТ – магнитно-резонансная томография,

РС – рассеянный склероз

СОЗ – сеть определения значимости

СПРРМ – сеть пассивного режима работы мозга

φ – функциональная

EDSS – расширенная шкала оценки степени инвалидизации

GCA – шкала общей кортикалной атрофии

GLM – общая линейная модель

HADS – шкала тревожности и депрессии

MFIS – модифицированная шкала влияния усталости

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса

MoCa – Монреальская когнитивная шкала

MSQOL-54 – опросник качества жизни при рассеянном склерозе

RRS – матрицы связности регионов интереса

SBC – карты на основе корреляции начальных значений