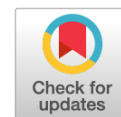


УДК 616.8-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111862>

Научная статья



Нарушения функциональной коннективности головного мозга у пациентов с постковидным синдромом в рамках теории тройственной нейросети

А.Г. Труфанов¹, А.Ю. Ефимцев², И.В. Литвиненко¹¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценить изменения связей между тремя основными нейросетями с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя у пациентов с постковидным синдромом, проявляющимся церебральными неврологическими симптомами, в рамках модели тройственной сети.

Материалы и методы. Всего нами было обследовано 15 пациентов (средний возраст $36,4 \pm 8,3$ лет; М : Ж = 10 : 5) с постковидным синдромом, которые предъявляли жалобы неврологического характера, в первую очередь на снижение памяти и внимания, общую слабость, низкую работоспособность и нарушение сна. Контрольную группу составили 15 здоровых человек (средний возраст $32,2 \pm 6,9$ лет; М : Ж = 11 : 4), ранее не переносивших COVID-19. Все представители контрольной группы были привиты вакциной «Спутник-V». Магнитно-резонансное обследование осуществлялось на томографе Siemens Espree с напряженностью магнитного поля 1,5Т. Для исключения структурного поражения головного мозга проводилось выполнение стандартных импульсных последовательностей T1-ВИ, T2-ВИ и Flair. Для постпроцессинговой обработки выполнялись протоколы T1, градиентное эхо и эхо-планарное сканирование в состоянии покоя. Постпроцессинговая обработка проводилась с использованием программного пакета CONN toolbox 20a с получением кластеров функциональной коннективности исследуемых нейросетей с применением протокола обработки «seed-to-voxel».

Результаты. Выявлено нарушение коннективности стандартной нейросети покоя с лингвальной, фузиформной и средней лобной извилинами. Салиентная нейросеть обладала худшей способностью формировать связи у пациентов с постковидным синдромом с латеральной затылочной корой, угловой извилиной, верхней теменной долькой и надкраевой извилиной в одном кластере, лобной корой и парацингулярной извилиной во втором кластере. Фронтотрипаретальная нейросеть покоя достоверно лучше взаимодействовала у группы контроля со структурами мозжечка, средней лобной извилиной, а также клином и предклинием.

Выводы. Пациенты с перенесенным COVID-19 и наличием постковидного синдрома имеют сниженную функциональную коннективность всех трех базовых нейросетей с целой плеядой анатомо-физиологических образований головного мозга.

Ключевые слова: COVID-19; постковидный синдром; салиентная нейросеть; seed-to-voxel; стандартная нейросеть покоя; фронтотрипаретальная нейросеть; функциональная коннективность; функциональная МРТ покоя.

Как цитировать:

Труфанов А.Г., Ефимцев А.Ю., Литвиненко И.В. Нарушения функциональной коннективности головного мозга у пациентов с постковидным синдромом в рамках теории тройственной нейросети // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 4. С. 393–398. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111862>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111862>

Research Article

Alterations in internetwork functional connectivity in patients with post COVID-19 syndrome within the boundaries of the Triple Network Model

Artem G. Trufanov¹, Aleksander Yu. Efimtsev², Igor V. Litvinenko¹¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

AIM: Was to assess the changes in the connections between the three main neural networks using resting-state fMRI in patients with post COVID-19 syndrome with cerebral neurological symptoms, within the boundaries of the triple network model.

MATERIALS AND METHODS: We examined a total of 15 patients (mean age 36.4 ± 8.3 years; M : W = 10 : 5) with post COVID-19 syndrome who presented with neurological complaints, primarily decreased memory and attention, general weakness, low performance and sleep disturbance. The control group consisted of healthy 15 subjects (mean age, 32.2 ± 6.9 years; M : W = 11 : 4) who had not previously been exposed to COVID-19. All members of the control group were vaccinated with the Sputnik-V vaccine. Magnetic resonance examination was performed on a Siemens Espree magnetic resonance imaging machine with a magnetic field strength of 1.5T. To exclude structural brain lesions, a standard magnetic resonance examination was performed with pulsed T1-WI, T2-WI, and Flair sequences. For postprocessing, T1 gradient echo and resting state echo-planar imaging protocols were performed. Postprocessing was performed using the software package CONN toolbox 20a to obtain clusters of functional connectivity of the studied neural networks using the seed-to-voxel processing protocol.

RESULTS: Disruption of connectivity of the standard resting neural network with lingualis ingual, fusiform, and middle frontal gyrus was detected. The salient resting neural network had a worse ability to form connections in patients with post COVID-19 syndrome with lateral occipital cortex, angular gyrus, superior parietal lobule and supramarginal gyrus in one cluster and frontal cortex, and paracingular gyrus in the second cluster. The resting frontoparietal neural network interacted significantly better in the control group with the cerebellar structures, the middle frontal gyrus, and the cuneus and precuneus.

CONCLUSION: Patients with COVID-19 and the presence of post COVID-19 syndrome have reduced functional connectivity of all three basic neural networks with the big number of anatomo-physiological brain structures.

Keywords: COVID-19; post COVID-19 syndrome; functional connectivity; resting state fMRI; standard resting neural network; salient neural network; frontoparietal network; seed-to-voxel.

To cite this article:

Trufanov AG, Efimtsev AY, Litvinenko IV. Alterations in internetwork functional connectivity in patients with post COVID-19 syndrome within the boundaries of the Triple Network Model. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(4):393–398. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111862>

Received: 12.10.2022

Accepted: 19.10.2022

Published: 17.11.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пациенты, перенесшие COVID-19, имеют высокий риск неврологических осложнений, включая энцефалопатию, синдром Гийена–Барре, эпилептические приступы и нервно-мышечные заболевания. Многие отмечают потерю обоняния и вкуса, а также сообщают о сохраняющихся когнитивных нарушениях. Диагностика и лечение этих осложнений не отличаются от таковых у других пациентов, хотя сложные тесты могут быть недоступны для пациента, находящегося в реанимации и респираторной изоляции. Самым частым неврологическим нарушением после перенесенной инфекции является постковидный цереб्रोастенический синдром [1].

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) в состоянии покоя представляет функциональную связность (ФС) между периферическими структурами мозга на основе регистрации BOLD-эффекта (зависимость от уровня кислорода в крови) [2].

Существуют два основных способа описания изменений в сетях мозга с помощью этого метода: изучение внутрисетевой или межсетевой ФС. В большинстве предыдущих исследований, использующих анализ «seed-базы», сообщалось об изменениях функциональной связности одной или двух сетей, в то время как очень немногие исследования оценивали сложные модели взаимодействия сетей [3, 4].

Для лучшего понимания межсетевых изменений ФК у пациентов с постковидным синдромом полученные данные были оценены в рамках модели тройной сети, которая уже использовалась для описания патогенеза некоторых психиатрических и неврологических заболеваний. Модель предполагает, что отображение стимулов и вход лимбических сигналов вознаграждения и мотивации в салиентную нейросеть (SN) приводят к динамическому переключению между фронтопариетальной сетью (FPN), связанной с познанием и адаптивным поведением, релевантным целям, и сетью режима по умолчанию (DMN) — основной сетью покоя когнитивной деятельности, связанной с самой собой. Таким образом, суть модели тройной сети заключается в обнаружении динамических межсетевых взаимодействий, лежащих в основе широкого спектра нейро- и психопатологий [5].

Цель данного исследования — оценить изменения связей между тремя основными нейросетями с помощью фМРТ в состоянии покоя у пациентов с постковидным синдромом в рамках модели тройственной нейросети.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего нами было обследовано 15 пациентов (средний возраст $36,4 \pm 8,3$ лет; М : Ж = 10 : 5) с постковидным синдромом, которые предъявляли жалобы неврологического характера, в первую очередь на общую слабость, снижение памяти и внимания, потерю концентрации и нарушение сна.

Контрольную группу составили 15 человек здоровых (средний возраст $32,2 \pm 6,9$ лет; М : Ж = 11 : 4), ранее не переносивших COVID-19. Все они были привиты вакциной «Спутник-V».

Все участники получили полное описание исследования и дали письменное информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

МРТ исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Siemens Espree с напряженностью магнитного поля 1,5Т. Для исключения структурного поражения головного мозга проводилось стандартное МР-исследование с выполнением импульсных последовательностей T1-ВИ, T2-ВИ и Flair. С целью проведения постпроцессинговой обработки выполнялись протоколы T1 градиентное эхо (301 axial sections, 1×1 mm in-plane resolution; repetition time/ echo time, 8.0/3.7 ms; flip angle = 8) и EPI (эхо-планарное сканирование; 35 axial sections; 3.03×3.03 mm in-plane resolution; 4.0 mm section thickness; repetition time/echo time, 3000/50 ms; flip angle = 90) в состоянии покоя.

Постпроцессинговая обработка проводилась с использованием программного пакета CONN toolbox 20a [6] с получением кластеров функциональной связности исследуемых нейросетей с применением протокола обработки «seed-to-voxel».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе получения информации первыми анализировались кластеры функциональной связности со стандартной нейросетью покоя (DMN). Всего было получено 2 кластера связности (табл. 1).

На рис. 1 изображен кластер № 1, который представляет собой функциональную зону связности правой лингвальной извилины и части фузиформно-затылочной коры.

Таким образом, видно, что группа контроля обладает достоверно лучшей связностью сети DMN с анатомическими образованиями, отвечающими за обеспечение когнитивной функции (лингвальная и фузиформная извилины), а также с центрами обеспечения фазы быстрого сна (фузиформная извилина).

Рис. 2 демонстрирует кластер № 2, который представлен частью правой средней лобной извилины, а также компонентом правого лобного поля.

Обе выявленные структуры выполняют не только функцию обеспечения процессов памяти и планирования каких-либо актов, но также и функцию поддержания контроля и внимания при выполнении определенной задачи.

Далее были проанализированы кластеры функциональных связей областей коры головного мозга с салиентной нейросетью или нейросетью выбора (SN) (табл. 2).

Таблица 1. Кластеры стандартной нейросети покоя

Cluster N	Cluster (x, y, z)	size	size p-FWE	size p-FDR	size p-unc	peak p-FWE	peak p-unc
1	+24, -52, -14	187	0.106126	0.072940	0.000493	1.000000	0.000194
2	+32, +38, +46	169	0.168390	0.072940	0.000810	0.999992	0.000138

Таблица 2. Кластеры салиентной нейросети

Cluster N	Cluster (x, y, z)	size	size p-FWE	size p-FDR	size p-unc	peak p-FWE	peak p-unc
1	-42, -68, +28	1207	0.001880	0.001709	0.000005	1.000000	0.000803
2	-12, +38, +38	1061	0.005156	0.002348	0.000013	0.993338	0.000047

Таблица 3. Кластеры фронтотемпоральной нейросети

Cluster N	Cluster (x, y, z)	size	size p-FWE	size p-FDR	size p-unc	peak p-FWE	peak p-unc
1	-44, -62, -50	257	0.001530	0.001088	0.000010	0.923920	0.000021
2	+40, +32, +44	163	0.030587	0.010081	0.000206	0.729182	0.000009
3	+06, -76, +42	154	0.041687	0.010081	0.000283	0.999805	0.000093

Салиентная нейросеть продемонстрировала значительно большее количество достоверных различий в количестве и объеме функциональной связности с другими областями коры головного мозга, чем DMN (рис. 3). Основными выявленными зонами были структуры височной и затылочной долей, такие как латеральная затылочная кора, угловая извилина, верхняя теменная доля и надкраевая извилина. Все обнаруженные в процессе анализа области находились в левом полушарии головного мозга.

Стоит отметить, что латеральная затылочная кора обеспечивает не только функцию зрения, но также и зрительно-пространственного ориентирования, распознавания и воспроизведения сложных конструкций, что является важными компонентами когнитивной сферы.

Остальные выявленные области также участвуют в обеспечении когнитивной сферы, таких как непосредственная функция памяти и фонологический процессинг, т. е. анализ устной и письменной речи.

Второй кластер с SN достаточно сильно отличался от первого и был представлен обширными зонами лобной коры как с дорзальной, так и с медиальной поверхности головного мозга (рис. 4). Также отмечалось двустороннее вовлечение параингулярной извилины.

На заключительном этапе исследования выявлялись кластеры фронтотемпоральной или исполнительной нейросети.

В отличие от предыдущих нейросетей было обнаружено 3 кластера функциональной связности (табл. 3).

Кластер № 1 был полностью представлен такими структурами мозжечка, как его левые верхняя и нижняя ножки, а также 7-й отдел коры (рис. 5).

Кластер № 2 представлял собой единственную структуру — правую среднюю лобную извилину.

Стоит отметить, что данная структура уже выявлялась в процессе анализа кластерной связности сети DMN, и ее функция состоит в планировании многокомпонентных актов, поддержании и концентрации внимания.

Третий кластер связности включал в себя кору предклинья и непосредственно сам клин.

Клин представляет собой участок зрительной коры, который участвует в стандартном процессинге получения зрительной информации об окружающем мире, например такой, как границы объекта.

Предклинье же является когнитивным центром, который отвечает за функцию памяти, аффективный ответ на боль, воображение, а также получение гештальта, реакцию на подсказки при выполнении задания и восстановление эпизодической памяти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациенты с перенесенным COVID-19 и наличием постковидного синдрома имеют сниженную функциональную связность всех трех базовых нейросетей с целой плеядой анатомо-физиологических образований головного мозга.

Выявленные нами структуры сниженной связности полностью объясняют имеющиеся у пациентов неврологические нарушения, такие как расстройство памяти, внимания, снижение концентрации и нарушение сна.

Функциональная МРТ покоя может быть использована с целью оценки динамики состояния пациентов с постковидным синдромом в сочетании с клиническим обследованием. Это позволит лучше понимать патогенетическую сущность неврологических последствий перенесенной инфекции, планировать терапию и осуществлять динамический контроль за ее эффективностью.

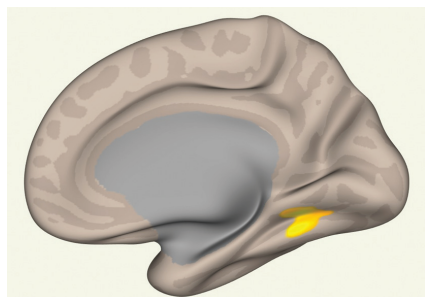


Рис. 1. Кластер связности с сетью DMN № 1 (контроль > пациенты). 65 voxels (35%) covering 4% of atlas.LG_r (Lingual Gyrus Right) 61 voxels (33%) covering 7% of atlas.TOFusC_r (Temporal Occipital Fusiform Cortex Right)

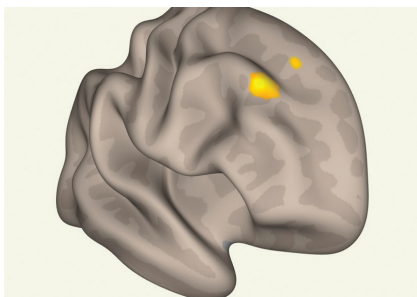


Рис. 2. Кластер связности с сетью DMN № 2 (контроль > пациенты). 85 voxels (50%) covering 3% of atlas.MidFG_r (Middle Frontal Gyrus Right) 61 voxels (36%) covering 1% of atlas.FP_r (Frontal Pole Right)

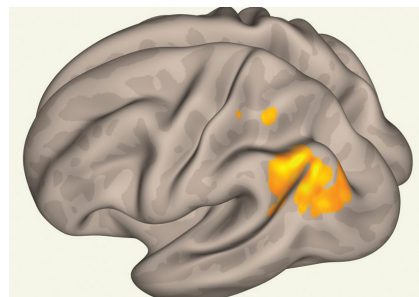


Рис. 3. Кластер функциональной связности с SN № 1 (контроль > пациенты). 737 voxels (61%) covering 15% of atlas.sLOC_l (Lateral Occipital Cortex, superior division Left) 233 voxels (19%) covering 25% of atlas.AG_l (Angular Gyrus Left) 53 voxels (4%) covering 4% of atlas.SPL_l (Superior Parietal Lobule Left) 42 voxels (3%) covering 4% of atlas.pSMG_l (Supramarginal Gyrus, posterior division Left)

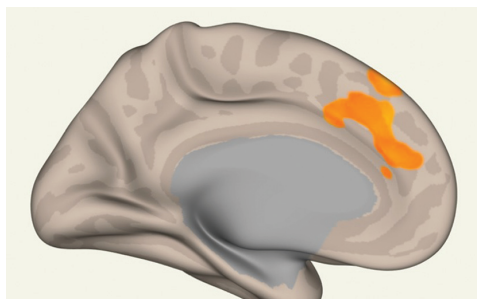


Рис. 4. Кластер функциональной связности с SN № 2 (контроль > пациенты). 307 voxels (29%) covering 11% of atlas.SFG_l (Superior Frontal Gyrus Left) 177 voxels (17%) covering 3% of atlas.FP_l (Frontal Pole Left) 146 voxels (14%) covering 11% of atlas.PaCiG_l (Paracingulate Gyrus Left) 65 voxels (6%) covering 5% of atlas.PaCiG_r (Paracingulate Gyrus Right)

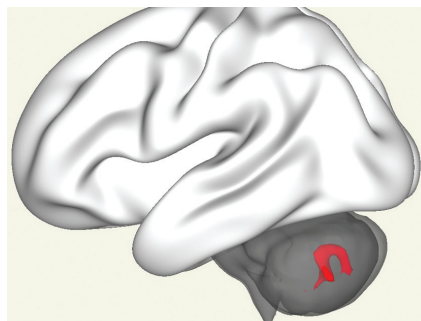
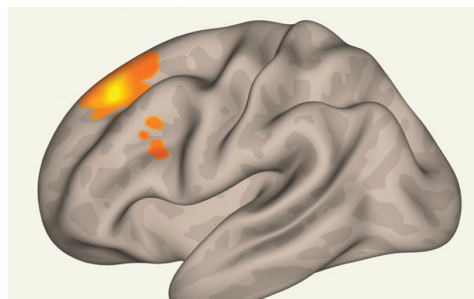


Рис. 5. Кластер связности с сетью FPN № 1 (контроль > пациенты). 151 voxels (59%) covering 8% of atlas.Cereb2_l (Cerebellum Crus2 Left) 65 voxels (25%) covering 3% of atlas.Cereb1_l (Cerebellum Crus1 Left) 22 voxels (9%) covering 4% of atlas.Cereb7_l (Cerebellum 7b Left)

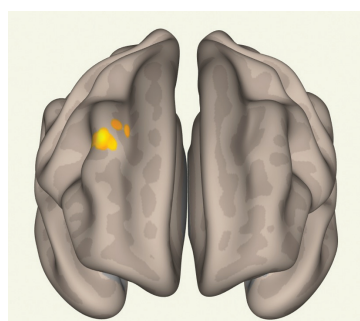


Рис. 6. Кластер связности с сетью FPN № 2 (контроль > пациенты). 133 voxels (82%) covering 5% of atlas.MidFG_r (Middle Frontal Gyrus Right)

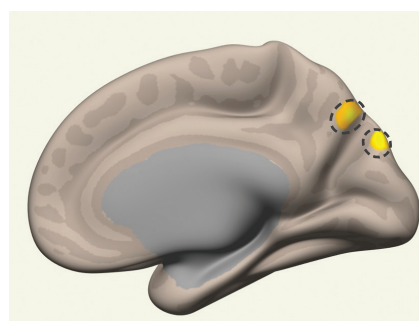


Рис. 7. Кластер связности с сетью FPN № 3 (контроль > пациенты). 103 voxels (67%) covering 2% of atlas.Precuneous (Precuneous Cortex) 44 voxels (29%) covering 7% of atlas.Cuneal_r (Cuneal Cortex Right)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McCallum K. Post-COVID Syndrome: What Should You Do If You Have Lingering COVID-19 Symptoms? Available at: https://www.houstonmethodist.org/blog/articles/2020/nov/post-covid-syndrome-what-should-you-do-if-you-have-lingering-covid-19-symptoms/?utm_source=link&utm_campaign=HM_SocialShare_link&utm_medium=Social#.Y08ULnE4u6c.link (accessed 10.10.2022).
2. Smith S.M., Beckmann C.F., Andersson J., et al. Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. *Neuroimage*. 2013. Vol. 80. P. 144–168. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.039
3. Androulakis X.M., Krebs K.A., Jenkins C, et al. Central Executive and Default Mode Network Intranet work Functional Connecti-

1. vity Patterns in Chronic Migraine. *J. Neurol. Disord.* 2018; 6(5): 393. DOI: 10.4172/2329-6895.1000393
4. Trufanov A., Markin K., Frunza D., Litvinenko I., Odinak M. Alterations in internetwork functional connectivity in patients with chronic migraine within the boundaries of the Triple Network Model // *Neurol. Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 8. P. 289–297. DOI: 10.1111/ncn3.12423
5. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model // *Trends. Cogn. Sci.* 2011. Vol. 15, No. 10. P. 483–506. DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.003
6. Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks // *Brain Connect.* 2012. Vol. 2, No. 3. P. 125–141. DOI: 10.1089/brain.2012.0073

REFERENCES

1. McCallum K. Post-COVID Syndrome: What Should You Do If You Have Lingering COVID-19 Symptoms? Available at: https://www.houstonmethodist.org/blog/articles/2020/nov/post-covid-syndrome-what-should-you-do-if-you-have-lingering-covid-19-symptoms/?utm_source=link&utm_campaign=HM_SocialShare_link&utm_medium=Social#.Y08ULnE4u6c.link (accessed 10.10.2022).
2. Smith SM, Beckmann CF, Andersson J, et al. Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. *Neuroimage*. 2013;80:144–168. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.039
3. Androulakis XM, Krebs KA, Jenkins C, et al. Central Executive and Default Mode Network Intranet work Functional Connecti-

1. vity Patterns in Chronic Migraine. *J. Neurol. Disord.* 2018;6(5):393. DOI: 10.4172/2329-6895.1000393
4. Trufanov A, Markin K, Frunza D, Litvinenko I, Odinak M. Alterations in internetwork functional connectivity in patients with chronic migraine within the boundaries of the Triple Network Model. *Neurol Clin Neurosci.* 2020;8:289–297. DOI: 10.1111/ncn3.12423
5. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci.* 2011;15(10): 483–506. DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.003
6. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect.* 2012;2(3):125–141. DOI: 10.1089/brain.2012.0073

ОБ АВТОРАХ

***Артём Геннадьевич Труфанов**, докт. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>; Scopus Author ID: 55543694800; eLibrary SPIN: 7335-6463; Author ID: 696646; ResearcherID: W-2584-2017; e-mail: trufanovart@gmail.com

Александр Юрьевич Ефимцев, канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ведущий научный сотрудник НИЛ лучевой визуализации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2249-1405>; Scopus Author ID: 56012481900; eLibrary SPIN: 3459-2168; Author ID: 772314; ResearcherID: L-1124-2015; e-mail: atralf@mail.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

AUTHORS' INFO

***Artem G. Trufanov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor of the Nervous Diseases Department; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>; Scopus Author ID: 55543694800; eLibrary SPIN: 7335-6463; Author ID: 696646; ResearcherID: W-2584-2017; e-mail: trufanovart@gmail.com

Aleksander Yu. Efimtsev, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Leading Researcher of the Research Laboratory of Radiation Imaging; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2249-1405>; Scopus Author ID: 56012481900; eLibrary SPIN: 3459-2168; Author ID: 772314; ResearcherID: L-1124-2015; e-mail: atralf@mail.ru

Igor V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author