

УДК 616-073.8

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634165>

Изменения сенсорных регионов головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом после комплексной нейрореабилитации по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя

Ю.П. Коптева^{1, 2}, С.Д. Пономарева¹, А.С. Агафьина¹, Я.А. Филин³, Г.Е. Труфанов³, С.Г. Щербак^{1, 2}¹ Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Россия;² Медицинский институт Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия;³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Рассеянный склероз — одна из главных причин нетравматической инвалидизации молодых пациентов. Углубленное понимание процессов нейропластичности, лежащей в основе реабилитационных мероприятий, позволит обеспечить полноценное и эффективное восстановление пациентов с данным заболеванием.

Цель исследования — оценка изменений коннектома головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом в ответ на комплексные реабилитационные мероприятия.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование было включено 20 пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим типом рассеянного склероза (EDSS 1,5–6,5) в стадии ремиссии. Все больные проходили комплексную стационарную нейрореабилитацию на протяжении пяти недель в объеме, соответствующем индивидуальным реабилитационным потребностям. Для оценки изменений коннектома проведена функциональная магнитно-резонансная томография в покое (фМРТп) в трех точках: до начала реабилитации, сразу после ее окончания и через месяц после выписки из стационара. Статистический анализ проводился с использованием программы CONN 7 (на базе MathLab). Клинико-неврологический осмотр включал обследование с применением функциональных тестов, прохождение опросников, определение баллов по шкале EDSS до и после реабилитации.

Результаты. Всего обследовано 20 пациентов, из них 13 — в трех контрольных точках. По данным фМРТп были выявлены кластеры ослабления коннективности между левой парагиппокампальной извилиной и латеральной корой правой затылочной доли и правой парагиппокампальной извилиной и предклиньем (p -FWE, p -FDR размера и массы кластера $<0,05$). Определены кластеры усиления коннективности:

- между левой нижней височной извилиной и латеральной затылочной корой левой гемисферы;
- левой средней височной извилиной и правым лобным полем;
- полюсом левой височной доли и латеральной корой левой гемисферы (p -FWE, p -FDR размера и массы кластера $<0,05$).

Другие кластеры достаточного объема демонстрировали пограничную статистическую значимость (отдельные значения скорректированных p размера и массы кластера превышали 0,05).

Заключение. Выявленные изменения свидетельствуют о функциональной реорганизации структур головного мозга, ответственных за восприятие сложной зрительной информации, работу систем исполнительного контроля, а также осуществление памяти и последовательного планирования действий.

Ключевые слова: коннектом; МРТ; нейровизуализация; нейрореабилитация; рассеянный склероз; реабилитация; сети покоя; функциональная МРТ.

Как цитировать

Коптева Ю.П., Пономарева С.Д., Агафьина А.С., Филин Я.А., Труфанов Г.Е., Щербак С.Г. Изменения сенсорных регионов головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом после комплексной нейрореабилитации по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 269–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634165>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634165>

Changes in the sensory regions of the brain in patients with multiple sclerosis after complex neurorehabilitation according to resting functional magnetic resonance imaging

Yuliya P. Kopteva^{1, 2}, Svetlana D. Ponomareva¹, Alina S. Agafina¹, Yana A. Filin³,
Gennadiy E. Trufanov³, Sergey G. Shcherbak^{1, 2}

¹ City Hospital N 40 of the Resort District of St. Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Postgraduate Medical Education, St. Petersburg, Russia;

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Multiple sclerosis is the one of leading causes of non-traumatic disability in young adult patients. An in-depth understanding of the processes of neuroplasticity underlying rehabilitation measures will ensure full and effective recovery of patients with this disease.

AIM: To evaluate changes in the brain connectome in patients with multiple sclerosis in response to complex rehabilitation.

MATERIALS AND METHODS: A prospective cohort study included 20 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (EDSS 1.5–6.5) in remission. All patients underwent comprehensive inpatient neurorehabilitation in a volume corresponding to individual rehabilitation needs for 5 weeks. To assess changes in the connectome, resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) was performed at three points: before the start of rehabilitation, immediately after its completion, and one month after discharge from the hospital. Statistical analysis is carried out using the CONN 7 (based on MathLab). Clinical neurological examination included examination using functional tests, passing questionnaires, and determining scores on the EDSS scale before and after rehabilitation.

RESULTS: A total of 20 patients were examined, 13 of them at three control points. According to rs-fMRI data, clusters of decreased connectivity were identified between the left parahippocampal gyrus and the lateral cortex of the right occipital lobe, and between the right parahippocampal gyrus and the precuneus (p-FWE, p-FDR of cluster size and mass <0.05). Clusters of increased connectivity were determined between the left inferior temporal gyrus and the lateral occipital cortex of the left hemisphere, between the left middle temporal gyrus and the right frontal field, between the pole of the left temporal lobe and the lateral cortex of the left hemisphere (p-FWE, p-FDR of cluster size and mass <0.05). Other clusters of sufficient size demonstrated borderline statistical significance (individual adjusted p values for cluster size and mass exceeded 0.05).

CONCLUSION: The identified changes indicate a functional reorganization of brain structures responsible for the perception of complex visual information, the functioning of executive control systems, as well as the implementation of memory and sequential action planning.

Keywords: connectome; functional MRI; MRI; multiple sclerosis; neuroimaging; neurorehabilitation; rehabilitation; resting networks.

To cite this article

Kopteva YuP, Ponomareva SD, Agafina AS, Filin YaA, Trufanov GE, Shcherbak SG. Changes in the sensory regions of the brain in patients with multiple sclerosis after complex neurorehabilitation according to resting functional magnetic resonance imaging. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):269–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634165>

Received: 09.07.2024

Accepted: 29.07.2024

Published: 30.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634165>

根据静息功能磁共振成像数据分析多发性硬化症患者在接受综合神经康复治疗后大脑感觉区域的变化

Yuliya P. Kopteva^{1, 2}, Svetlana D. Ponomareva¹, Alina S. Agafina¹, Yana A. Filin³,
Gennadiy E. Trufanov³, Sergey G. Shcherbak^{1, 2}

¹ City Hospital N 40 of the Resort District of St. Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Postgraduate Medical Education, St. Petersburg, Russia;

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

摘要

论证。多发性硬化症是导致年轻患者非创伤性残疾的主要原因之一。深入了解康复措施背后的神经可塑性过程，将有助于该病患者全面、有效的康复。

研究目的。评估多发性硬化症患者大脑连接体在综合康复措施下的变化。

材料和方法。这项前瞻性队列研究纳入了20名缓解期复发缓解型多发性硬化症患者（EDSS 1.5–6.5）。所有患者都接受了为期五周的综合住院神经康复治疗，其数量与个人康复需求相对应。为了评估连接体的变化，在三个时间点进行了静态功能磁共振成像（fMRIp）：康复开始前、康复结束后和出院后一个月。统计分析使用 CONN 7 软件（基于 MathLab）进行。临床和神经病学检查包括使用功能测试的检查、通过问卷、确定康复前后的EDSS评分。

结果。共对 20 名患者进行了检查，其中包括三个对照点的 13 名患者。fMRIp 数据显示，左侧海马旁回和右侧枕叶外侧皮层之间以及右侧海马旁回和楔前皮层之间存在连接性减弱的簇群（p-FWE、簇群大小和质量的 p-FDR < 0.05）。确定了连接性增强的簇群：

- 左侧颞下回和左半球枕叶外侧皮层之间
- 左侧颞中回和右侧额叶之间
- 左侧额叶极点和左半球外侧皮层之间（p-FWE，簇群大小和质量的 p-FDR < 0.05）。

其他足够大的簇群显示出边缘统计学意义（簇群大小和质量的单个调整后 p 值超过 0.05）。

结论。检测到的变化表明大脑结构的功能重组，负责复杂视觉信息的感知、执行控制系统的工作以及记忆和顺序行动计划的实施。

关键词：连接体；磁共振成像；神经成像；神经康复；多发性硬化症；康复；静息网络；功能性磁共振成像。

To cite this article

Kopteva YuP, Ponomareva SD, Agafina AS, Filin YaA, Trufanov GE, Shcherbak SG. 根据静息功能磁共振成像数据分析多发性硬化症患者在接受综合神经康复治疗后大脑感觉区域的变化. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):269–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634165>

Received: 09.07.2024

Accepted: 29.07.2024

Published: 30.09.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее заболевание, являющееся одной из ключевых причин хронической неврологической дисфункции у молодых пациентов [1]. Общемировая распространенность заболевания составляет около 2,3 млн случаев и продолжает неуклонно расти с преимущественным поражением населения европейской части Российской Федерации [2]. Этиология и патофизиология РС являются комплексными, с вероятным вовлечением факторов окружающей среды, инфекционного (в том числе вируса Эпштейна–Барр), генетического, нутриционного (в том числе дефицита витамина D) и эпигенетического компонентов, потенциально играющих роль в возникновении и прогрессировании патологического процесса [3].

Клиническое течение РС может проходить двумя основными путями: с наличием чередования рецидивов и периодов ремиссии или постепенной прогрессией, причем конкретные клинические проявления зависят в большей степени от возраста пациентов и степени их инвалидизации по шкале Expanded Disability Status Scale (EDSS), а не от типа течения рассеянного склероза. У пациентов с РС могут быть выявлены нарушения со стороны зрительной, сенсорной (наиболее распространенные), пирамидальной, мозжечковой, стволовой систем, функции тазовых органов, а также симптоматики со стороны больших полушарий [4].

Современные исследования демонстрируют, что реабилитационное лечение может улучшить функциональный статус больных РС и ограничить степень их функциональной дезадаптации, что делает реабилитацию важным компонентом восстановления повседневной жизнедеятельности [5]. Доказано влияние реабилитации не только на микроструктурную организацию головного мозга, но и на иммуномодуляцию, сердечно-сосудистый статус, нейромышечную функцию, амбулаторность и психоневрологический статус пациентов [6].

В основу нейрореабилитации заложена нейропластичность — свойство центральной нервной системы (ЦНС) адаптироваться и перестраиваться в ответ на воздействие окружающей среды, в том числе в результате травмы или повреждения [7]. Одной из ключевых методик, позволяющих оценить функциональные изменения головного мозга в режиме реального времени, является функциональная магнитно-резонансная томография покоя (фМРТп) [8].

Коннектом — совокупность всех функциональных сетей головного мозга, обеспечивающих непрерывную обработку информации, поступившей извне и от самого организма. За последние годы были выделены ключевые сети покоя головного мозга — структуры, иногда не имеющие прямой анатомической связи между компонентами, но с наличием функциональных взаимоотношений, выявленных на основе аналогичного динамического

кровоснабжения с применением импульсной последовательности BOLD [9]. Описаны следующие сети покоя головного мозга: сенсомоторная, сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ), сеть определения значимости (СОЗ), сеть целевой активности, визуальная сеть, языковая сеть, лобно-теменная сеть.

В современной литературе описаны изменения коннектома головного мозга у пациентов с РС [10], предпринимались попытки оценить эффективность тех или иных терапевтических методик на основании данных фМРТ покоя [11], однако полученные результаты носят разнородный характер, преимущественно оценивалась глобальная коннективность головного мозга, а не влияние реабилитации на его отдельные функциональные регионы. Выявление общих закономерностей в нейропластичности у пациентов с РС в ответ на проведенное восстановительное лечение может способствовать не только углубленному теоретическому пониманию процессов функциональной трансформации головного мозга, но и выявлению потенциальных ключевых точек приложения реабилитации, что позволит обеспечить ее большую эффективность.

Цель исследования — оценка изменений коннектома головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом в ответ на комплексные реабилитационные мероприятия путем проведения функциональной МРТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование являлось проспективным когортным по типу «случай – контроль». Объектом исследования были пациенты ($N = 20$) с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (вне обострения) с выявленным моторным дефицитом от 1,5 до 6,5 баллов по шкале EDSS.

Всем пациентам до поступления проводилось комплексное обследование неврологом с применением основных функциональных тестов и персональных опросников.

Продолжительность стационарной реабилитации составила 5 недель. Каждый пациент получал около 200 восстановительных процедур согласно индивидуальному реабилитационному плану (с учетом потребностей и функциональных ограничений), в том числе с широким применением современного оборудования с системами биологической обратной связи.

Функциональную МРТ покоя (фМРТп) проводили в трех контрольных точках: до начала реабилитации, сразу после ее завершения (в течение трех дней), через месяц после выписки (25–35 дней).

Обсчет полученных результатов фМРТп и их статистический анализ проводился с использованием программного пакета CONN v.22*.

* <https://web.conn-toolbox.org/>

Критерии соответствия

Критерии включения:

- наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании;
- возраст от 18 лет;
- наличие рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза вне обострения;
- балл EDSS 1,5–6,5.

Критерии исключения:

- наличие противопоказаний к проведению МРТ;
- другие причины структурных изменений головного мозга (объемные образования, сосудистые мальформации, наличие перенесенных оперативных вмешательств на головном мозге в анамнезе).

Условия проведения

Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40» Курортного района.

Продолжительность исследования

Общая продолжительность исследования — 9 недель.

Первый этап:

- прохождение комплексного неврологического осмотра;
- выполнение комплексной МРТ на томографе с индукцией магнитного поля 1,5Т Тл с применением специальной высокочастотной катушки для головы пациентам с РС до курса нейрореабилитации (первая временная точка) — структурная МРТ (T2-ВИ, T2-SPC, T1-MPRAGE) и фМРТп;

Второй этап: комплексная стационарная реабилитация продолжительностью 35 дней.

Третий этап: выполнение контрольной фМРТп после курса нейрореабилитации (вторая временная точка); проведение контрольного неврологического обследования.

Четвертый этап: проведение фМРТп через месяц после окончания реабилитации (третья временная точка).

Описание медицинского вмешательства (исследования)

Характер и объем реабилитационных мероприятий определялись в индивидуальном порядке. Лечение включало в себя коррекцию сопутствующей патологии, влияющей на качество жизни пациентов.

К основным применяемым методикам относились занятия специальной лечебной гимнастикой, прохождение антиспастического массажа, занятия на специализированных тренажерах, водолечение, а также роботизированная механотерапия и упражнения на стабиллоплатформе с системой биологической обратной связи.

Методы регистрации исходов

В перечень процедур, проводимых врачом-неврологом до и после прохождения стационарной реабилитации, входили следующие шкалы и опросники:

- шкала EDSS (Expand Disability Status Scale, в баллах);
- тест на 25 шагов (с результатом в секундах);
- тест на ходьбу в течение двух и шести минут (с дальностью в метрах);
- тест «встань и иди» (с результатом в секундах);
- тест четырех квадратов (с результатом в секундах);
- шкала равновесия Берга (в баллах);
- тест с девятью колышками на правую и на левую руку (в секундах);
- шкала MoCa (Монреальская когнитивная шкала, в баллах);
- тест MMSE (на деменцию, в баллах);
- тест символьно-цифрового кодирования (SDMT) (в баллах за 90 секунд);
- шкала MFIS (Модифицированная шкала влияния усталости, в баллах);
- шкала HADS (Шкала тревожности и депрессии, в баллах);
- опросник MSQOL-54 (индивидуальная оценка качества жизни).

Структурная и функциональная МРТ головного мозга проводилась на томографе с индукцией магнитного поля в 1,5 Тл. В стандартный протокол структурной МРТ в трех взаимно перпендикулярных плоскостях включены следующие импульсные последовательности: T2-ВИ, TIRM-3D-ВИ, MPRAGE.

Параметры импульсной последовательности BOLD, применяемой для проведения фМРТп, представлены ниже (табл. 1).

Для стандартизации нахождения пациентов в условиях покоя все исследования проводились в утреннее время. Пациенты находились в состоянии неподвижного бодрствования с закрытыми глазами.

Таблица 1. Параметры импульсной последовательности фМРТп

Table 1. Parameters of the fMRI pulse sequence

Время повторения (TR)	3500	Матрица	64 × 64
Время эхо (TE)	50	Толщина среза	5,0 мм
Угол поворота спинов (FA)	90	Количество срезов	23
Поле зрения (FOV)	220 × 220	Количество повторений	80

Статистический анализ

Оценка данных, полученных при проведении фМРТп, а также их последующая статистическая обработка проводились с использованием программного пакета CONN v.22 на базе MathLab.

На этапе индивидуальных обчислений выстраивались карты на основе корреляции начальных значений (SBC), а также матрицы связанности регионов интереса (RRS), характеризующие паттерны функциональной связности между 164 независимыми функциональными регионами и зонами интереса, выделенными с применением атласа Гарвард-Оксфорд.

Сила функциональной связности отображалась с помощью преобразованных по Фишеру двумерных коэффициентов корреляции из взвешенной общей линейной модели, определяемой индивидуально для каждой пары начальных и целевых областей, с последующим моделированием их связи на сериях данных BOLD.

Индивидуальные сканы взвешивались по серии импульсов, которые характеризовали каждое персональное задание или экспериментальное состояние, связанное с каноническим гемодинамическим функциональным ответом, и корректировались.

Межгрупповой анализ проводился с использованием общей линейной модели. Для каждого отдельного вокселя определялась отдельная общая линейная модель: значения связности в данном вокселе на индивидуальном уровне принимались в качестве зависимых значений (один независимый образец на каждого субъекта и одно измерение на каждое экспериментальное состояние), а групповые или другие субъективные идентификаторы — в качестве независимых переменных.

Гипотезы на уровне вокселей оценивались с применением многомерной параметрической статистики со случайными эффектами для испытуемых и выборочной оценки ковариации по нескольким измерениям.

Выводы калькулировались на уровне отдельных кластеров (групп смежных вокселей) и основывались на параметрической статистике с применением гауссовской теории случайного поля. За пороговый уровень принимались значения $p < 0,001$ на уровне вокселей и $p\text{-FDR} < 0,005$

для размера кластера. В качестве непараметрической методики обсчета использовался анализ перестановки/рандомизации с применением 1000 случайных повторений остаточной рандомизации, пороговые значения составляли соответственно $p < 0,05$ для $p\text{-FDR}$ скорректированной массы кластера и $p < 0,01$ для размера вокселя.

Для оценки межрегиональной связности (RRS) использовалась параметрическая одновариантная статистика с отображением связанности, $p < 0,05$ для $p\text{-FDR}$ скорректированных значений.

Для проверки гипотезы (наличие различий между состояниями до и после реабилитации на разных этапах) использовалась модель различия, где за «-1» принимается состояние до лечения, за «1» — состояние после реабилитации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования выявлены статистически значимые (с $p < 0,05$, скорректированным по FWE и FDR для массы и размера кластера) кластеры ослабления связности между задним направлением левой парагиппокампальной извилины и верхним направлением латеральной коры правой затылочной доли (рис. 1), а также передним направлением правой парагиппокампальной извилины и предклиньем (рис. 2).

Статистически значимый кластер усиления связности выявлен между задним направлением левой нижней височной извилины и верхним направлением латеральной коры левой затылочной доли, а также между смежными отделами верхней левой теменной доли (рис. 3).

При этом также выявлены кластеры усиления связности между указанным регионом левой височной доли, а также между полюсом левой лобной доли и правой ножкой мозжечка, однако статистическая их достоверность оценивается как промежуточная — скорректированные p -значения по размеру или массе кластера превышают $>0,05$ (при превышении всех четырех значений кластер оценивался как статистически недостоверный).



Рис. 1. Кластер ослабления связности, локализованный в правой затылочной доле

Fig. 1. Cluster of decreased connectivity, localized in the right occipital lobe



Рис. 2. Кластер ослабления связности, локализованный в предклинье

Fig. 2. Cluster of decreased connectivity, localized in the precuneus

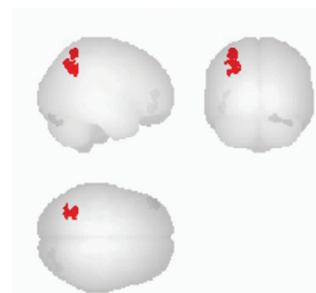


Рис. 3. Кластер усиления связности, локализованный в левой теменно-затылочной области

Fig. 3. Cluster of increased connectivity, localized in the left parietal and occipital lobes

Определялся кластер усиления коннективности между задним направлением средней левой височной извилины и полюсом правой лобной доли (рис. 4). При этом усиливалась связь между полюсом левой височной доли и нижним направлением латеральной коры левой затылочной доли, а также между прилежащими отделами височно-затылочной части левой средней височной

извилины (рис. 5). Дополнительный кластер усиления коннективности определялся между треугольной частью левой нижней лобной извилины и верхним направлением латеральной коры левой затылочной доли (рис. 6).

В сводной таблице 2 отображены наиболее крупные кластеры, выявленные при анализе результатов SBC-обсчета.

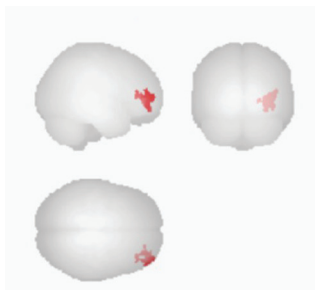


Рис. 4. Кластер усиления коннективности, локализованный в полюсе правой лобной доли

Fig. 4. Cluster of increased connectivity, localized in the right lobe pole



Рис. 5. Кластер усиления коннективности, локализованный в левой височно-затылочной области

Fig. 5. Cluster of increased connectivity, localized in the left temporal and occipital lobes

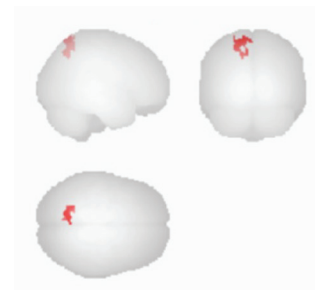


Рис. 6. Кластер усиления коннективности, локализованный в левой затылочной доле

Fig. 6. Cluster of increased connectivity, localized in the left occipital lobe

Таблица 2. Сводные результаты проведенного исследования

Table 2. Summary results of the study

РОИ	Кластер	Коннек- тивность	Размер кластера	Кластер p-FWE	Кластер p-FDR	Масса	Массы p-FWE	Массы p-FDR
Левая парагип- покампальная извилина, заднее направление	Латеральная кора правой затылочной доли, верхнее направление + предклинье	↓	549	0,013	0,013	7948,28	0,015	0,014
Правая парагип- покампальная извилина, перед- нее направление	Предклинье	↓	306	0,021	0,022	4210,70	0,023	0,024
Левая нижняя височная извилина, заднее направление	Латеральная кора левой затылоч- ной доли, верхнее направление + верхняя левая теменная доля	↑	345	0,031	0,03	4474,38	0,033	0,027
Левая нижняя височная из- вилина, заднее направление	Полюс левой лобной доли	↑	219	0,1	0,06	3901,33	0,05	0,027
Левая нижняя височная из- вилина, заднее направление	Правая ножка мозжечка	↑	191	0,144	0,061	2858,89	0,104	0,042
Левая средняя височная из- вилина, заднее направление	Полюс правой лобной доли	↑	436	0,024	0,027	5894,19	0,021	0,0238
Левая нижняя лобная извилина, треугольная часть	Латеральная кора левой затылоч- ной доли, верхнее направление	↑	311	0,051	0,054	4512,86	0,044	0,046
Полюс левой височной доли	Латеральная кора левой затылоч- ной доли, нижнее направление + левая средняя височная изви- лина, височно-затылочная часть	↑	354	0,044	0,040	5243,52	0,035	0,032

При проведении RRS-обсчета установлено усиление коннективности между верхними отделами сенсомоторной сети покоя и правой гемисферой мозжечка (9-й регион) (p -FDR 0,047) (рис. 7).

Выявленные изменения относятся к раннему постреабилитационному периоду. При оценке изменений в подгруппе, прошедшей все три контрольные точки ($n = 13$), на данном этапе статистически значимых изменений при обсчете результатов в отсроченном постреабилитационном периоде выявлено не было.

Дополнительные результаты исследования

Динамика по количеству баллов EDSS у пациентов отсутствовала.

В сводной таблице 3 представлен статистический анализ клинико-неврологических изменений, выявленных у пациентов после прохождения нейрореабилитации.

Из результатов клинико-неврологического осмотра следует, что у пациентов в среднем увеличивалась скорость и дальность ходьбы, восстанавливался баланс по данным тестов «встань и иди» и четырех квадратов, уменьшалось время прохождения теста на функцию правой руки (с увеличением времени для левой руки). Значимых изменений со стороны когнитивных функций не было, при этом, по данным индивидуальных

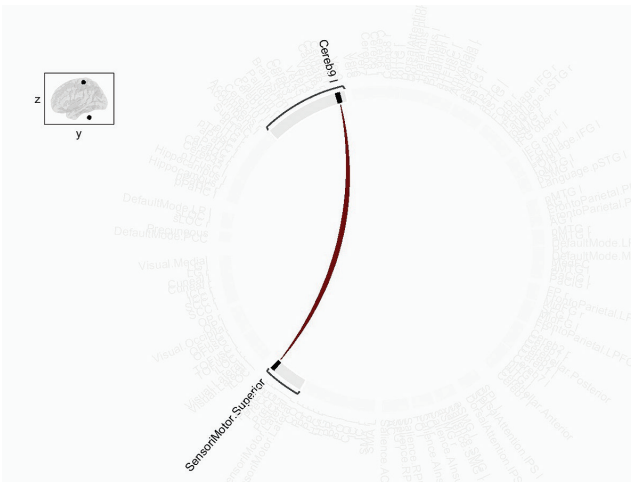


Рис. 7. Коннектограмма с отображением повышения связанности между правой гемисферой мозжечка и сенсомоторной сетью покоя

Fig. 7. Connectogram showing increased connectivity between the right cerebellar hemisphere and the sensorimotor network

опросников, пациенты субъективно отмечали снижение показателей по шкалам тревожности и депрессии, а также общее улучшение физического и ментального состояния.

Таблица 3. Сводные результаты клинико-неврологических изменений

Table 3. Summary results of clinical and neurological changes

Тесты	Среднее	Стандартная ошибка	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Уровень надежности (95 %)
Тест 25 шагов, секунды	-1,26	0,66	2,55	-9,1	1,72	1,41
Ходьба 2 минуты, метры	4,03	5,65	21,9	-36	42	12,13
Ходьба 6 минут, метры	19,2	6,82	26,42	-15	64	14,6
Тест «встань и иди», секунды	-1,25	0,85	3,28	-11,84	2,91	1,82
Тест 4 квадратов	-2,46	1,55	5,57	-21,43	2,3	3,09
Тест Берга	-0,33	1,11	4,29	-12	3	2,37
Тест 9 колышек справа, секунды	1,33	1,33	5,14	-4,4	17,07	2,84
Тест 9 колышек слева, секунды	-0,84	1,23	4,76	-10,9	7	2,64
MoCa	0,4	0,51	1,96	-4	3	1,08
MMSE	0,47	0,26	0,99	-1	3	0,55
SDMT	-0,07	1,41	5,46	-16	6	3,02
MFIS	-8	3,83	14,83	-36	19	8,21
HADS-T	-1,8	0,74	2,86	-8	2	1,58
HADS-D	-0,73	0,55	2,12	-5	2	1,17
MSQOL-56-P	6,48	3,05	11,81	-25,39	25,06	6,54
MSQOL-56-M	4,68	4,24	16,41	-45,18	22,81	9,09

Нежелательные явления

Нежелательные явления во время проведения исследования выявлены не были.

Обсуждение результатов исследования

При анализе литературы выявленные нами изменения функциональных связей по данным фМРТп в ответ на комплексную нейрореабилитацию ранее описаны не были. Тем не менее в некоторых статьях оценивались патологические изменения со стороны отдельных регионов интереса у пациентов с РС, а также была получена актуальная информация об их нормальном функционировании.

Со стороны предклинья, относящегося к сети пассивного режима работы мозга, описывалась корреляция между повышением центральности в его структуре и большим неврологическим дефицитом у пациентов с рассеянным склерозом, а также патологическая его активация у пациентов с рассеянным склерозом и повышенной утомляемостью в ответ на выполнение задач при тестировании по сравнению с добровольцами [12, 13].

В свою очередь, у пациентов с РС отмечалось снижение толщины коры в парагиппокампальных извилинах, коррелирующее с ухудшением результатов прохождения символично-цифрового теста [14].

С учетом доказанной патологической активации сети пассивного режима работы мозга у пациентов с РС и ее роли функционального антагониста по отношению к сети исполнительного контроля, а также с учетом участия парагиппокампальных извилин в формировании памяти на внешние и внутренние события, распознавании окружающей среды и эмоциональной сфере выявленное нами ослабление коннективности между указанными регионами можно трактовать как положительный ответ на проведенную нейрореабилитацию, связанный с растормаживанием сети исполнительного контроля и стабилизацией эмоционального состояния пациентов.

У пациентов с РС и ослаблением коннективности в структурах латеральных отделов левой затылочной доли были описаны как социальные нарушения, так и зрительный дефицит [15, 16]. Дополнительно описывалась связь между поражением указанного региона у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и ослаблением функции верхней конечности [17]. К функциям латеральной затылочной коры дополнительно относят распознавание крупных объектов, обработку характера движений для их последующего воспроизведения и определение симметричности объектов.

Отдельные нарушения со стороны левых средней и нижней височных извилин у пациентов с РС описаны не были. К нормальным их функциям относят участие в формировании вентрального зрительного пути и распознавании образов, лиц и объектов, сложной зрительной памяти, более чувствительной к сложным предметам, а также воспроизведение мелкой моторики, в том числе

связанной с визуальной оценкой предметов. К функциям полюсов лобных долей относят прогнозирование исходов событий, в том числе сложное планирование.

Было описано влияние теменных долек на практические навыки, а также на скорость обработки информации у пациентов с РС [18, 19].

Таким образом, выявленное усиление коннективности между данными регионами можно трактовать как положительный результат нейрореабилитации с восстановлением их нормальной функциональной активности, в том числе со стороны структур, направленных на планирование осуществления действий с вовлечением мелкой моторики.

Описаны функциональные нарушения со стороны левой нижней лобной извилины у пациентов с РС и изменением проспективного запоминания [20]. К нормальным функциям указанного региона относят моторное осуществление речи, грамматику, артикуляцию, поиск сематических значений и синонимов, решение сложных нелингвистических когнитивных задач. Усиление коннективности в левой нижней лобной доле может свидетельствовать об улучшении когнитивного статуса пациентов.

К функциям мозжечка относят контроль за точностью и скоростью движений, координацией и вспомогательное участие в запоминании. Усиление связанности между сенсомоторной сетью и мозжечком — результат изменения функционирования головного мозга, направленный на усиление указанных функций.

Изменения показателей клинично-неврологических тестов и опросников со статистической точки зрения носят неоднородный характер.

Общая направленность изменений — повышение скорости и точности движений, при этом замедляется функция левой верхней конечности, что, скорее всего, связано с большей нацеленностью на функциональную активацию ведущей правой руки (у правшей).

Ограничения исследования

На данном этапе основным ограничивающим фактором является объем выборки, а также географическая удаленность отдельных пациентов, не имеющих возможность пройти фМРТп в третьей контрольной точке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время активно изучаются новые подходы к осуществлению комплексной реабилитации у пациентов с РС в связи с ее доказанной значимостью в восстановлении функционального статуса таких больных. Применение актуальных знаний о нейропластичности в организации реабилитационных мероприятий может позволить обеспечить их максимальную эффективность, а также индивидуальный подход к пациентам.

Несмотря на продолжающееся активное изучение роли нарушений со стороны коннектома в развитии различных заболеваний, а также его изменений в ответ

на лечение, в настоящее время отсутствует как единый подход к проведению функциональной МРТ покоя у пациентов с РС, так и описанные общие закономерности изменений функциональных сетей покоя в ответ на комплексную реабилитацию у таких пациентов.

В ходе исследования выявлено ослабление коннективности между парагиппокампальными извилинами с обеих сторон и предклиньем (регионом сети пассивного режима работы мозга). Также отмечалось усиление коннективности между левыми средней и нижней височной извилинами, а также между извилинами левой затылочной доли. Дополнительно определялось усиление связанности между сенсомоторной сетью покоя и правой гемисферой мозжечка.

Выявленные изменения в функционально активных регионах предлагается использовать в качестве потенциальных ключевых точек воздействия в ходе реабилитационных мероприятий, в том числе выбирать методики,

направленные на комплексное вовлечение сенсомоторных структур, включая применение эрготерапевтического подхода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза. Исследование проводится с согласия Экспертного совета по этике при СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» (выписка из протокола заседания № 223 от 29.09.2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Olek M.J. Multiple sclerosis // *Ann. Intern. Med.* 2021. Vol. 174, N 6. P. ITC81–ITC96. doi: 10.7326/AITC202106150
2. Haki M., Al-Biati H.A., Al-Tameemi Z.S., et al. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment // *Medicine (Baltimore)*. 2024. Vol. 103, N 8. P. e37297. doi: 10.1097/MD.00000000000037297
3. Amin M., Hersh C.M. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics // *Neurodegener. Dis. Manag.* 2023. Vol. 13, N 1. P. 47–70. doi: 10.2217/nmt-2021-0058
4. Lublin F.D., Häring D.A., Ganjgahi H., et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability // *Brain*. 2022. Vol. 145, N 9. P. 3147–3161. doi: 10.1093/brain/awac016
5. Salari N., Hayati A., Kazeminia M., et al. The effect of exercise on balance in patients with stroke, Parkinson, and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Neurol Sci.* 2022. Vol. 43, N 1. P. 167–185. doi: 10.1007/s10072-021-05689-y
6. Centonze D., Leocani L., Feys P. Advances in physical rehabilitation of multiple sclerosis // *Current Opinion in Neurology*. 2020. Vol. 33, N 3. P. 255–261. doi: 10.1097/wco.0000000000000816
7. Sîrbu C.A., Thompson D.C., Plesa F.C., et al. Neurorehabilitation in Multiple Sclerosis—A Review of Present Approaches and Future Considerations // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11, N 23. P. 7003. doi: 10.3390/jcm11237003
8. Guerra-Carrillo B., Mackey A.P., Bunge S.A. Resting-state fMRI: a window into human brain plasticity // *Neuroscientist*. 2014. Vol. 20, N 5. P. 522–533. doi: 10.1177/1073858414524442
9. Thiebaut de Schotten M., Forkel S.J.. The emergent properties of the connected brain // *Science*. 2022. Vol. 378, N 6619. P. 505–510. doi: 10.1126/science.abq2591
10. Rocca M.A., Schoonheim M.M., Valsasina P., et al. Task- and resting-state fMRI studies in multiple sclerosis: From regions to systems and time-varying analysis. Current status and future perspective // *Neuroimage Clin.* 2022. Vol. 35. P. 103076. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103076
11. Bučková B., Kopal J., Řasová K., et al. Open Access: The Effect of Neurorehabilitation on Multiple Sclerosis—Unlocking the Res-
- ting-State fMRI Data // *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. P. 662784. doi: 10.3389/fnins.2021.662784
12. Carotenuto A., Valsasina P., Schoonheim M.M., et al. Investigating Functional Network Abnormalities and Associations With Disability in Multiple Sclerosis // *Neurology*. 2022. Vol. 99, N 22. P. 2517–2530. doi: 10.1212/WNL.0000000000001264
13. Chen M.H., Wylie G.R., Sandroff B.M., et al. Neural mechanisms underlying state mental fatigue in multiple sclerosis: a pilot study // *J. Neurol.* 2020. Vol. 267, N 8. P. 2372–2382. doi: 10.1007/s00415-020-09853-w
14. Tao Y., XueSong Z., Xiao Y., et al. Association between symbol digit modalities test and regional cortex thickness in young adults with relapsing-remitting multiple sclerosis // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2021. Vol. 207. P. 106805. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106805
15. Golde S., Heine J., Pöttgen J., et al. Distinct Functional Connectivity Signatures of Impaired Social Cognition in Multiple Sclerosis // *Front. Neurol.* 2020. Vol. 11. P. 507. doi: 10.3389/fneur.2020.00507
16. Cooray G.K., Sundgren M., Brismar T. Mechanism of visual network dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis and its relation to cognition // *Clin. Neurophysiol.* 2020. Vol. 131, N 2. P. 361–367. doi: 10.1016/j.clinph.2019.10.029
17. Huang Q., Lin D., Huang S., et al. Brain Functional Topology Alteration in Right Lateral Occipital Cortex Is Associated With Upper Extremity Motor Recovery // *Front. Neurol.* 2022. Vol. 13. P. 780966. doi: 10.3389/fneur.2022.780966
18. Carotenuto A., Coccozza S., Quarantelli M., et al. Pragmatic abilities in multiple sclerosis: The contribution of the temporo-parietal junction // *Brain Lang.* 2018. Vol. 185. P. 47–53. doi: 10.1016/j.bandl.2018.08.003
19. Grothe M., Jochem K., Strauss S., et al. Performance in information processing speed is associated with parietal white matter tract integrity in multiple sclerosis // *Front. Neurol.* 2022. Vol. 13. P. 982964. doi: 10.3389/fneur.2022.982964
20. Toko M., Kitamura J., Ueno H., et al. Prospective Memory Deficits in Multiple Sclerosis: Voxel-based Morphometry and Double Inversion Recovery Analysis // *Intern. Med.* 2021. Vol. 60, N 1. P. 39–46. doi: 10.2169/internalmedicine.5058-20

REFERENCES

1. Olek MJ. Multiple sclerosis. *Ann Intern Med.* 2021;174(6): ITC81–ITC96. doi: 10.7326/AITC202106150
2. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, et al. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(8):e37297. doi: 10.1097/MD.00000000000037297
3. Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag.* 2023;13(1):47–70. doi: 10.2217/nmt-2021-0058
4. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain.* 2022;145(9):3147–3161. doi: 10.1093/brain/awac016
5. Salari N, Hayati A, Kazemina M, et al. The effect of exercise on balance in patients with stroke, Parkinson, and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Neurol Sci.* 2022;43(1):167–185. doi: 10.1007/s10072-021-05689-y
6. Centonze D, Leocani L, Feys P. Advances in physical rehabilitation of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology.* 2020;33(3): 255–261. doi: 10.1097/wco.0000000000000816
7. Sîrbu CA, Thompson DC, Plesa FC, et al. Neurorehabilitation in Multiple Sclerosis—A Review of Present Approaches and Future Considerations. *J Clin Med.* 2022;11(23):7003. doi: 10.3390/jcm11237003
8. Guerra-Carrillo B, Mackey AP, Bunge SA. Resting-state fMRI: a window into human brain plasticity. *Neuroscientist.* 2014;20(5): 522–533. doi: 10.1177/1073858414524442
9. Thiebaut de Schotten M, Forkel SJ. The emergent properties of the connected brain. *Science.* 2022;378(6619):505–510. doi: 10.1126/science.abq2591
10. Rocca MA, Schoonheim MM, Valsasina P, et al. Task- and resting-state fMRI studies in multiple sclerosis: From regions to systems and time-varying analysis. Current status and future perspective. *Neuroimage Clin.* 2022;35:103076. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103076
11. Bučková B, Kopal J, Řasová K, et al. Open Access: The Effect of Neurorehabilitation on Multiple Sclerosis—Unlocking the Resting-State fMRI Data. *Front Neurosci.* 2021;15:662784. doi: 10.3389/fnins.2021.662784
12. Carotenuto A, Valsasina P, Schoonheim MM, et al. Investigating Functional Network Abnormalities and Associations With Disability in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2022;99(22):e2517–e2530. doi: 10.1212/WNL.00000000000021264
13. Chen MH, Wylie GR, Sandroff BM, et al. Neural mechanisms underlying state mental fatigue in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol.* 2020;267(8):2372–2382. doi: 10.1007/s00415-020-09853-w
14. Tao Y, XueSong Z, Xiao Y, et al. Association between symbol digit modalities test and regional cortex thickness in young adults with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;207:106805. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106805
15. Golde S, Heine J, Pöttgen J, et al. Distinct Functional Connectivity Signatures of Impaired Social Cognition in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2020;11:507. doi: 10.3389/fneur.2020.00507
16. Cooray GK, Sundgren M, Brismar T. Mechanism of visual network dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis and its relation to cognition. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):361–367. doi: 10.1016/j.clinph.2019.10.029
17. Huang Q, Lin D, Huang S, et al. Brain Functional Topology Alteration in Right Lateral Occipital Cortex Is Associated With Upper Extremity Motor Recovery. *Front Neurol.* 2022;13:780966. doi: 10.3389/fneur.2022.780966
18. Carotenuto A, Coccozza S, Quarantelli M, et al. Pragmatic abilities in multiple sclerosis: The contribution of the temporo-parietal junction. *Brain Lang.* 2018;185:47–53. doi: 10.1016/j.bandl.2018.08.003
19. Grothe M, Jochem K, Strauss S, et al. Performance in information processing speed is associated with parietal white matter tract integrity in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2022;13:982964. doi: 10.3389/fneur.2022.982964
20. Toko M, Kitamura J, Ueno H, et al. Prospective Memory Deficits in Multiple Sclerosis: Voxel-based Morphometry and Double Inversion Recovery Analysis. *Intern Med.* 2021;60(1):39–46. doi: 10.2169/internalmedicine.5058-20

ОБ АВТОРАХ

Юлия Павловна Коптева, врач кабинета КТ и МРТ отделения лучевой диагностики, ассистент кафедры последипломного мед. образования мед. факультета; ORCID: 0009-0001-1223-0255; eLibrary SPIN: 5552-2764; e-mail: koptevaup@ctmri.ru

Светлана Дмитриевна Пономарева, врач-невролог; ORCID: 0009-0000-5167-5110; eLibrary SPIN: 9251-4697; e-mail: sd.ponomarevaa@gmail.com

Алина Сергеевна Агафина, канд. мед. наук, врач-невролог, зав. отделом клинических и доклинических исследований; ORCID: 0000-0003-2598-4440; e-mail: a.agafina@mail.ru

***Яна Альбертовна Филин**; адрес: 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: 0009-0009-0778-6396; e-mail: filin_yana@mail.ru

Геннадий Евгеньевич Труфанов, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-1611-5000; eLibrary SPIN: 3139-3581; e-mail: trufanovge@mail.ru

Сергей Григорьевич Щербак, докт. мед. наук, профессор, главный врач, зав. кафедрой последипломного медицинского образования медицинского факультета; ORCID: 0000-0001-5036-1259; eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Yuliya P. Kopteva, MD, doctor of the CT and MRI Room of the Radiology Department, Assistant at the Department of Postgraduate Medical Education of the Faculty of Medicine; ORCID: 0009-0001-1223-0255; eLibrary SPIN: 5552-2764; e-mail: koptevaup@ctmri.ru

Svetlana D. Ponomaryova, MD, Neurologist; ORCID: 0009-0000-5167-5110; eLibrary SPIN: 9251-4697; e-mail: sd.ponomarevaa@gmail.com

Alina S. Agafina, MD, Cand. Sci. (medicine), neurologist, the head of the clinical and preclinical Research Department; ORCID: 0000-0003-2598-4440; e-mail: a.agafina@mail.ru

***Yana A. Filin**; address: 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341; ORCID: 0009-0009-0778-6396; e-mail: filin_yana@mail.ru

Gennady E. Trufanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-1611-5000; eLibrary SPIN: 3139-3581; e-mail: trufanovge@mail.ru

Sergey G. Sherbak, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Medical Officer, the Head of the Department of Postgraduate Medical Education of the Faculty of Medicine; ORCID: 0000-0001-5036-1259; eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru