

М.Л. Поспелова, А.Ю. Ефимцев, А.С. Лепёхина, Г.Е. Труфанов, Т.М. Алексеева,  
Н.Е. Иванова, М.Ю. Ефимова, А.С. Воронин, А.М. Маханова, А.А. Михаличева

## ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КОННЕКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С АСИМПТОМНЫМ КАРОТИДНЫМ СТЕНОЗОМ

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Контактное лицо: Анна Станиславовна Лепёхина, e-mail: anna20.04.1994@yandex.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Изучение состояния коннектома у больных с асимптомным каротидным стенозом более 60 % при применении гирудотерапии.

**Материалы и методы:** Проведен анализ результатов обследования 15 пациентов в возрасте от 60 до 82 лет с асимптомным стенозом каротидных артерий в пределах 60–75 %. Пациентам проводили курс гирудотерапии, состоящий из 10 сеансов. Всем пациентам выполнялась структурная и функциональная магнитно-резонансная томография с выполнением анализа статистических данных в состоянии покоя, оценивались жалобы и неврологический статус – до и после курса гирудотерапии.

**Результаты:** На фоне курса гирудотерапии у пациентов с асимптомными каротидными стенозами при анализе неврологического статуса и жалоб отмечено значимое улучшение самочувствия. При проведении функциональной магнитно-резонансной томографии определены различия функциональной связанности между медиальной префронтальной корой и другими областями мозга. В основных структурах сети управляющего контроля и выявления значимости отмечалась активация. Увеличивалась коннективность между ведущими областями головного мозга, что служит признаком улучшения его деятельности.

**Заключение:** Исследование коннективности может служить для изучения работы сетей мозга и для определения эффективности терапии. Курс гирудотерапии значимо изменял функциональную связанность областей головного мозга, изменения коррелировали с уменьшением количества жалоб. Подобная работа является пилотной и будет продолжена для дальнейшей разработки лечебно-профилактических стратегий с включением гирудотерапии у пациентов с высоким риском сосудистых катастроф в условиях санаторно-курортного лечения.

**Ключевые слова:** асимптомный каротидный стеноз, гирудотерапия, фМРТ, коннектом

**Для цитирования:** Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю., Лепёхина А.С., Труфанов Г.Е., Алексеева Т.М., Иванова Н.Е., Ефимова М.Ю., Воронин А.С., Маханова А.М., Михаличева А.А. Изучение функциональной коннективности головного мозга у пациентов с асимптомным каротидным стенозом // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 59-63. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-59-63

## STUDY OF THE FUNCTIONAL RELATIONSHIP OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC CAROTIDAL SENOSIS

Pospelova M.L., Efimtsev A.Y., Lepekhina A.S., Trufanov G.E., Alekseeva T.M., Ivanova N.E.,  
Efimova M.Y., Voronin A.S., Makhanova A.M., Mikhailicheva A.A.

V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburgh, Russia

Contact person: A.S. Lepekhina, e-mail: anna20.04.1994@yandex.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** To explore functional connectivity in patients with asymptomatic internal carotid arteries stenosis of more than 60% when using hirudotherapy.

**Materials and methods:** The analysis of the results of the examination of 15 patients aged 60 to 82 years with asymptomatic stenosis of the carotid arteries in the range of 60–75 % was carried out. The patients underwent a course of hirudotherapy, consisting of 10 sessions. All patients underwent structural and functional magnetic resonance imaging with analysis of statistical data at rest, complaints and neurological status were assessed – before and after the course of hirudotherapy.

**Results:** When using a course of hirudotherapy in patients with asymptomatic internal carotid arteries stenosis, when analyzing the neurological status and complaints, a significant improvement in well-being was noted. During functional magnetic resonance imaging, differences in functional connectivity between the medial prefrontal cortex and other areas of the brain were determined. Activation was noted in the main structures of the network of managerial control and identification of significance. Connectivity between the leading regions of the brain increased, which is a sign of improved brain activity.

**Conclusion:** Connectivity research can be used to study the functioning of brain networks and to determine the effectiveness of therapy. The course of hirudotherapy significantly changed the functional connectivity of the brain regions, the changes correlated with a decrease in the number of complaints. This work is a pilot and will be continued for the further development of treatment-and-prophylactic strategies with the inclusion of hirudotherapy in patients with a high risk of vascular accidents in a treatment.

**Keywords:** asymptomatic carotid stenosis, hirudotherapy, fMRI, connectome

**For citation:** Pospelova ML, Efimtsev AY, Lepekhina AS, Trufanov GE, Alekseeva TM, Ivanova NE, Efimova MY, Voronin AS, Makhanova AM, Mikhailicheva AA. Study of the functional relationship of the brain in patients with asymptomatic carotid stenosis. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(2):59-63. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-59-63

## Введение

Асимптомный каротидный атеросклеротический стеноз (АКАС) является одной из причин возникновения острых сосудистых эпизодов таких как транзиторная ишемическая атака и острое нарушение мозгового кровообращения. Перспективным является изучение компенсаторных механизмов и функциональной коннективности головного мозга у пациентов с АКАС, что может оптимизировать тактику ведения пациентов.

В начале 21 века в нейронауке возникло новое направление – коннектомика, область исследований, включающая в себя картографирование и анализ архитектуры нейрональных связей [1]. Доказано, что изменения в организации нервных сетей (коннектом), – фундаментальная основа церебральной патологии [2]. Это обуславливает необходимость всестороннего изучения механизмов компенсаторных процессов, происходящих в центральной нервной системе на фоне хронической ишемии. В основе компенсации нарушенных функций нервной системы лежат механизмы нейропластичности. Описано несколько механизмов реорганизации коннектома, которые и лежат в основе нейропластичности; среди них – изменение удельного веса существующих связей, рекомбинация, переподключение и регенерация. Использование техники мультимодальной визуализации позволяет выявить у пациентов нарушения структурных и функциональных нейрональных связей [3].

Изучение механизмов нейропластичности при АКАС и выявление изменений коннектома при цереброваскулярных заболеваниях и на фоне лечения представляются актуальными в свете разработки новых профилактических и терапевтических стратегий, а также прогнозирования исходов заболевания. Гирудотерапия является методом комPLEMENTАРНОЙ МЕДИЦИНЫ, который широко распространен в лечении больных с сосудистыми заболеваниями и доказан на патогенетическом уровне [4].

Цель исследования – изучение состояния коннектома у больных с асимптомным каротидным стенозом более 60 % при применении гирудотерапии.

## Материал и методы

Проводилось одноцентровое открытое неконтролируемое исследование состояния рабочей сети покоя у пациентов с АКАС более 60 % на при применении гирудотерапии. Принципы надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации были соблюдены, получена выписка из этического комитета Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (протокол №17 от 14.01.19) с одобрением проведения исследования. Письменное информированное согласие получено от всех участников исследования.

Исследованы 15 пациентов – 10 женского и 5 мужского пола, возраст – от 60 до 82 лет с АКАС внутренних сонных артерий в пределах 60–75 %. Трое пациентов перенесли операцию каротидной эндартерэктомии из одной внутренней сонной артерии, с сохраняющимся стенозом более 65 % контралатеральной ВСА. У всех больных в анамнезе отмечалась гипертоническая болезнь более трех лет. У 2 пациентов – сахарный диабет II типа. Диагноз асимптомного каротидного стеноза ставился на основании жалоб и анамнеза, данных инструмен-

тального обследования (ультразвукового триплексного исследования брахиоцефальных артерий на аппарате Logiq Q7 Expert General Electric). Критерии исключения из исследования: 1. Психоорганическая патология, опухоли головного мозга эпилепсия в анамнезе 2. Тяжелые сопутствующие заболевания (острый инфаркт миокарда (ОИМ), сердечная недостаточность (СН) 3–4 степени, кардиомиопатия, острая инфекция и др.). 3. Прием медикаментов, которые могут исказить результаты терапии (барбитураты, анксиолитики, резерпин, антидепрессанты, наркотические анальгетики).

Было проведено 10 сеансов гирудотерапии на протяжении 2 месяцев (1–2 раза в неделю) по патенту РФ № 2327494, однократно приставляя по 2–5 пиявок. Точками приставки являлись затылочная область и зона над сосцевидными отростками; шейный, поясничный отделы позвоночника, зона копчика; зоны печени, селезенки, сердца. На фоне комPLEMENTАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫЕ ПРОДОЛЖАЛИ ПРИЕМ ГИПОТЕНЗИВНЫХ, АНТИАГРЕГАНТНЫХ, ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ.

Оценивался неврологический статус и жалобы пациентов до начала курса лечения с применением гирудотерапии и после через 2 мес.

Проводилась функциональная МРТ в покое до и после применения комPLEMENTАРНЫХ методов лечения. Для сопоставления функциональных данных со структурами головного мозга использовалась импульсная последовательность MP-RAGE (изотропный воксел  $V=0,8 \text{ мм}^3$ ). Время сканирования составило 9 мин; 4,5 мм – толщина среза, 29 срезов, 120 – количество повторений. Больные были проинформированы о проведении исследования с открытыми глазами в состоянии бодрствования. Для каждого пациента поддерживались однородные условия состояния покоя, что минимизировало воздействие на слуховую и зрительную сети.

Далее проводили обработку данных, полученных при магнитно-резонансной томографией, в частности фМРТ в покое и оценивались результаты. Для этого применяли плагин CONN v.18, работающий на базе MATLAB (пакет прикладных программ), предназначенный для детерминации коннективности головного мозга и статистического установления активных зон. Статистический анализ осуществляли с применением непараметрического критерия Мак-Немара для зависимых бинарных величин.

## Результаты

Все пациенты отмечали постоянную или пароксизмальную цефалгию пульсирующего/ноющего характера; несистемные и/или системные мгноленные, кратковременные или длительные головокружения; шум в голове и и/или в ушах; снижение слуха; невозможность смотреть на двигающиеся объекты; мелькание мушек перед глазами.

Неврологический статус: у 5 пациентов отмечалась вялость зрачковых реакций, 4 – нистагм при крайних отведениях, 3 – недостаточность конвергенции, 5 – тремор пальцев вытянутых рук, 8 – асимметрия сухожильных рефлексов, 5 – элементы динамической и статико-локотаторной атаксии, 7 – вегетативная неустойчивость.

На фоне курса гирудотерапии у пациентов с асимптомными каротидными стенозами было отмечено значимое улучшение состояния (табл. 1).

Таблица 1

Оценка эффективности лечения пациентов с асимптомным атеросклеротическим каротидным стенозом (n=15)

Table 1

Evaluation of the effectiveness of treatment of patients with asymptomatic atherosclerotic carotid stenosis (n=15)

	До начала курса гирудотерапии (количество пациентов)	После курса лечения (количество пациентов)	Критерий Мак-Немара (p)
<b>Головная боль:</b> пульсирующая	5	0	не применимо
ноющая	12	3	0,008
постоянная	9	0	не применимо
приступообразная и постоянная	11	4	0,023
односторонняя	10	3	0,023
двусторонняя	9	2	0,023
в целом головная боль	14	4	0,004
<b>Головокружение:</b> несистемное	11	4	0,023
системное	1	0	не применимо
мгновенное (секунды)	10	3	0,023
кратковременное (минуты, часы)	9	2	0,023
длительное (дни, недели)	5	0	не применимо
в целом головокружения	13	3	0,004
Шум в голове	8	4	0,13
Шум в ушах	6	3	0,25
В целом шум в голове и в ушах	10	5	0,073
Снижение слуха	6	5	1,0
Оптико-вестибулярный синдром	10	2	0,013
Преходящие зрительные расстройства	12	3	0,008

**Примечания:** 1) Ухудшения не зафиксировано не по одному из наблюдаемых показателей; 2) Улучшение составило от 16,7 % до 100 %, в среднем – 58,4 %; 3) Статически значимые изменения состояния наблюдались по следующим показателям – ноющая, приступообразная и ноющая, односторонняя, двусторонняя, и в целом головная боль; несистемное, мгновенное, кратковременное и в целом головокружение; оптико-вестибулярный синдром и преходящие зрительные расстройства; 4) Улучшение в 100 % случаев были достигнуты по следующим показателям: пульсирующая, постоянная головная боль; системное, системное в сочетании с несистемным, длительное головокружение.

Ухудшения состояния пациентов, побочных и аллергических реакций в ходе лечения не было.

После лечения с применением гирудотерапии наблюдалось снижение динамической атаксии у 6 и статиколокомоторной – у троих из 5 больных, вегетативной неустойчивости – у пятерых из 8 больных.

При проведении статистического анализа two-sample t-test между группами до и после курса лечения было выявлено нарастание положительных функциональных связей медиальной префронтальной коры (МПФК) с червем и 10 зоной правого полушария мозжечка при выборе МПФК в качестве области интереса. Данные изменения функциональной связности коррелировали с клиническими проявлениями в виде ослабления выраженности вестибулярных нарушений. Определялось нарастание отрицательных функциональных связей

МПФК с левой средней лобной извилиной и уменьшение выраженности отрицательных функциональных связей МПФК с правой парагиппокамповой извилиной.

После проведения курса лечения в сравнении с результатами до терапии при анализе данных, основанных на теории графов, отмечаются устойчивые связи между задними отделами средней височной, правыми передними отделами верхней височной, левыми отделами нижней височной извилин, зрительной рабочей сетью, лингвальной рабочей сетью, 6 зоной правого полушария мозжечка, червем мозжечка, полюсом затылочной доли и уменьшение выраженности активации правой верхней и нижней лобных извилин – лингвальная сеть (рис. 1, рис. 2, табл. 2).

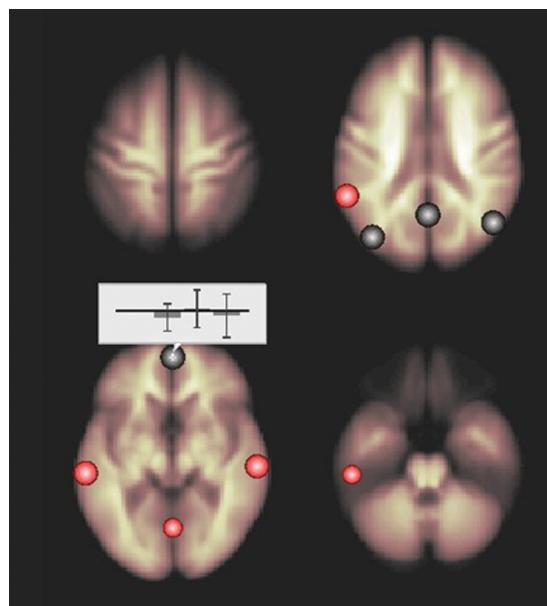


Рис. 1. Результаты внутригруппового сравнения до и после курса гирудотерапии

Fig. 1. Results of an intragroup comparison before and after a course of hirudotherapy

**Примечание:** красным цветом отмечены участки, которые связаны с МПФК положительно, синим – отрицательно

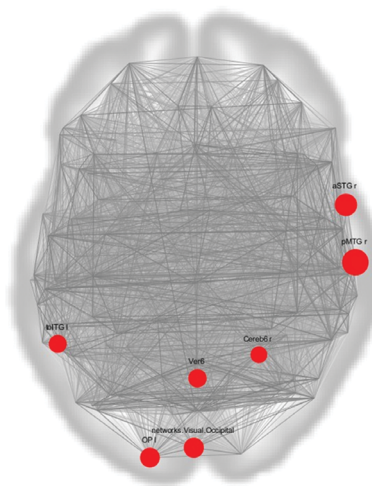


Рис. 2. Картированные данные функциональной связности после курса гирудотерапии

Fig. 2. Functional connectivity data after a course of hirudotherapy

**Примечание:** усиление функциональной связности отмечено красным цветом

Таблица 2

## Выраженность функциональных активаций

Table 2

Severity of functional activations	
ROI	<i>t</i>
Network	-0,98
Cerebr	1,85
toITG l	1,98
pMTG r	2,95
aSTG r	2,48
Visual Occipital	2,24
OP l	2,19
Vermis 6	2,03

Примечание: ROI – зона интереса, *t* – коэффициент Стьюдента

При выборе зоной интереса мозжечковой сети определяется положительная функциональная связанность с правым и левым полушариями мозжечка (8 зон), червем мозжечка, задними отделами поясной извилины и угловыми извилинами и (рис. 3).

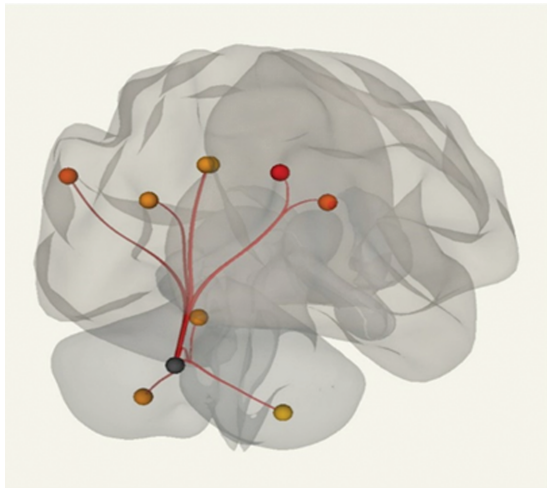


Рис. 3. Мозжечковая сеть

Fig. 3. Cerebellar network

Примечание: межгрупповое сравнение

## Обсуждение

По результатам настоящего исследования, после проведенного курса гирудотерапии у пациентов отмечалось статистически значимое снижение частоты головокружений, цефалгии, шума в голове и ушах. Подобная положительная динамика отмечена ранее нами и рядом других авторов у больных гипертонической ангиоэнцефалопатией и хронической вертебрально-базилярной недостаточностью [5]. Снижение выраженности зрительных нарушений при применении гирудотерапии доказано офтальмологами. В МНТК «Микрохирургия глаза» гирудотерапия используется около 20 лет, ежегодно более 300 пациентов получают курсы гирудотерапии [6].

При исследовании данных функционального МРТ в покое определили активацию основных структур сети управляющего контроля и выявление значимости применения гирудотерапии. Клинически отмечалось ослабление вестибулярных расстройств, что проявлялось усилением функциональной связности МПФК мозжечком. Ослабление связности с левой средней лобной извилиной может говорить об уменьшении тормозящего компонента сети.

По данным некоторых исследований, отмечалась утрата меж- и внутрислоушарных связей между структурами сетей и управляющего контроля и выявления значимости у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения, что служит феноменом разобщения [7, 8]. После проведения лечения с применением комPLEMENTАРНЫХ методов усиливалась связность ведущих структур головного мозга, что может служить признаком изменения функционирования головного мозга в виде восстановления эмоциональных и поведенческих расстройств и когнитивных нарушений у больных с АКАС.

## Заключение

Имеющиеся доказательства патогенетического воздействия гирудотерапии, индуцирующей комплекс реакций, направленных на последовательное устранение ишемии и гипоксии, микроциркуляторных расстройств, нашли свое отражение в значимых изменениях коннектома больных с АКАС, которые коррелировали с уменьшением количества жалоб. Данную работу можно считать пилотной; продолжение исследований даст возможность сблизить методологический аппарат доказательной медицины с наиболее эффективными и хорошо зарекомендовавшими себя методами комPLEMENTАРНОЙ медицины, такими, как гирудотерапия.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сеунг С. Коннектом. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2014. С. 440. ISBN 978-5-9963-1685-4.
2. Fornito A., Bullmore E.T. Connectomics: a New Paradigm for Understanding Brain Disease // *European Neuropsychopharmacology*. 2015. V.25, No. 5 P. 733-748. doi:10.1016/j.euro-neuro.2014.02.011.
3. Fornito A., Zalesky A., Breakspear M. The Connectomics of Brain Disorders // *Nature Reviews Neuroscience*. 2015. V.16, No. 3. P. 159-172. DOI:10.1038/nrn3901.
4. Porshinsky B.S., Saha S., Grossman M.D., et al. Clinical Uses of the Medicinal Leech: a Practical Review // *Journal of Postgraduate Medicine*. 2011. V.57, No. 1. P. 65-71. DOI: 10.4103/0022-3859.74297.
5. Поспелова М.Л., Барнаулов О.Д. Допплерографическая оценка эффективности гирудотерапии пациентов с хронической вертебрально-базилярной недостаточностью и дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010. Т.2, № 34. С. 40-43. DOI:10.24884/1682-6655-2010-9-2-40-43.
6. Семикова Т.С., Семикова М.В. Гирудотерапия в офтальмологической практике // *Новые технологии микрохирургии глаза: Материалы XII научно-практической конференции*. Оренбург: ИПК «Газпромпечатъ», 2001. С. 65–66. ISBN 5-94397-017-7.
7. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н. и др. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. № 3. С. 64-71. DOI:10.17116/jnevro201811811164.
8. Поспелова М.Л., Зайцев Д.Е., Лепёхина А.С., Ефимцев А.Ю., Алексеева Т.М., Труфанов Г.Е. Когнитивные нарушения у пациентов с асимптомными каротидными стенозами более 70% – показание к оперативному лечению? // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29046> (дата обращения: 01.06.2021).

## REFERENCES

1. Seung S. Konnektom = Connectome. Moscow, Binom. Laboratoriya Znaniy Publ., 2014. P. 440. ISBN 978-5-9963-1685-4 (In Russ.).
2. Fornito A., Bullmore E.T. Connectomics: a New Paradigm for Understanding Brain Disease. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25;5:733-748. DOI:10.1016/j.euroneuro.2014.02.011.
3. Fornito A., Zalesky A., Breakspear M. The Connectomics of Brain Disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16;3:159-172. DOI:10.1038/nrn3901.
4. Porshinsky B.S., Saha S., Grossman M.D., et al. Clinical Uses of the Medicinal Leech: a Practical Review. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2011;57;1:65-71. DOI: 10.4103/0022-3859.74297.
5. Pospelova M.L., Barnaulov O.D. Doppler Study of the Effectiveness of Hirudotherapy in Patients with Chronic Vertebrobasilar Insufficiency and Stage 1 Discirculatory Encephalopathy. *Regionarnoye Krovoobrashcheniye i Mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2010;2;34:40-43. DOI:10.24884/1682-6655-2010-9-2-40-43 (In Russ.).
6. Semikova T.S., Semikova M.V. Girudoterapiya v Oftalmologicheskoy Praktike = Hirudotherapy in Ophthalmic Practice. *Novyye Tekhnologii Mikrokhirurgii Glaza: Materialy XII Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii = New Technologies of Eye Microsurgery: Materials of the XII Scientific-Practical Conference*. Orenburg, IPK "Gazprompechat" Publ., 2001. P. 65-66. ISBN 5-94397-017-7 (In Russ.).
7. Dobrynina L.A., Gadzhuyeva Z.SH., Morozova S.N., et al. Executive Functions: Fmri of Healthy Volunteers During Stroop Test and the Serial Count Test. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;3:64-71. DOI:10.17116/jnevro201811811164 (In Russ.).
8. Pospelova M.L., Zaytsev D.Ye., Lepekhina A.S., YEfimtsev A.Yu., Alekseyeva T.M., Trufanov G.Ye. Cognitive Lesion in Patients with Asymptomatic Carotid Stenoses more than 70% – Indication for Surgical Treatment? *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2019;5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29046> (Date of Access: 06/01/2021) (In Russ.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.