

Сведения о выполненных работах и
полученных научных результатах в 2024 году

по проекту **«Роль демиелинизации мозга в сохранении когнитивных, аффективных и неврологических нарушений после COVID-19»**,
поддержанному Российским научным фондом

Соглашение № 22-15-00481

Руководитель: Светлик Михаил Васильевич, канд. биол. наук

Прежний руководитель: Ходанович Марина Юрьевна (дата замены: 15.02.2023)

В 2024 году был проведен сравнительный анализ МПФ карт пациентов с постковидным синдромом (ПКС) и пациентов с рассеянным склерозом и болезнью Паркинсона для выявления дифференциальных признаков нарушений ЦНС у пациентов после COVID-19. Сравнительный анализ для глобальных значений МПФ, скорректированных по возрасту и полу, показал, что объем очагов, снижение содержания миелина в них и диффузная демиелинизация гораздо более выражены для пациентов с рассеянным склерозом (РС) и болезнью Паркинсона (БП), чем для пациентов с постковидной депрессией (ПКД). Так, объем очагов у пациентов с БП в 18.2 раз больше, а у пациентов с РС в 16.8 раз больше, чем у пациентов с ПКД. МПФ в очагах демиелинизации у пациентов с РС (8.75 %) значимо ниже, чем у пациентов с ПКД (10.37 %) и БП (9.32 %), в то время как эти группы значимо не различаются по степени демиелинизации очагов. У пациентов с РС наблюдалась значимая демиелинизация для всех глобальных измерений МПФ по сравнению с контролем, у пациентов с БП и ПКД – только для белого вещества (БВ).

Были выявлены специфические для РС, БП и ПКД диагностические признаки, которые не зависят от наличия и объема очагов, не могут быть выявлены с помощью конвенциональной МРТ, а основаны на количественных измерениях диффузной демиелинизации конкретных структур мозга. Для пациентов с ПКД такой структурой является IFOF, для пациентов с БП – подкорковое серое вещество (П-СВ), для пациентов с РС – структуры БВ, связанные с организацией движений. Были выявлены предикторы региональных изменений миелинизации у пациентов, перенесших COVID-19 в зависимости от срока и тяжести перенесенного заболевания. Для пациентов с постковидным синдромом выделено 12 независимых факторов, характеризующих 80 % дисперсии отклонений региональных измерений МПФ от контроля. Обнаружено, что тяжесть заболевания сама по себе и в сочетании со старшим возрастом являются предикторами демиелинизации широкого круга структур проводящих трактов (CR, CC, задней таламической лучистости, крыша нижнего рога бокового желудочка, SLF), юстакортикального БВ и хвостатого ядра. Выраженность симптомов COVID-19 в острой фазе сама по себе и в сочетании с пожилым возрастом является предиктором демиелинизации структур, в основном связанных с организацией движений (CST, ножки мозга, ножки мозжечка, Pontine crossing tract), и структур ствола мозга. Предикторами демиелинизации подкорковых ядер (бледный шар и скорлупа) является срок после первого заболевания в сочетании

с женским полом или со старшим возрастом. Зависимость от срока после первого заболевания, вероятно, объясняется большей тяжестью заболевания при заражении более ранними штаммами SARS-CoV-2, до появления варианта «омикрон».

Обобщающий статистический анализ изменений миелинизации, ассоциированных с когнитивными и неврологическими нарушениями у пациентов после COVID-19 выявил 4 независимых фактора, характеризующих результаты когнитивных тестов: 1) время называния цвета фигур (C) и слов с несовпадающими по цвету чернилами (CW) в задаче Струпа, немедленное 2) и отсроченное 3) воспроизведение слов в тесте на память (WMT), 4) время выполнения теста ГМТ и прочтения слов (W) в тесте Струпа. Предиктором менее успешного выполнения теста Струпа была демиелинизация БВ средней фронто-орбитальной, прямой, фузиформной извилин и энторинальной коры. Средняя лобная извилина тесно связана с переключением внимания, веретенообразная извилина - с высокоуровневой обработкой зрительной информации и мультисенсорной интеграцией, а энторинальная кора - с памятью и ориентацией в пространстве и времени. Вероятно, демиелинизация связей между этим регионами нарушает выполнение сложных задач, требующих переключения внимания и зрительно-вербальной интеграции.

У пациентов с инсомнией обнаружена демиелинизация Ю-БВ, CST, CC, aCR, ножек мозга, сагиттального слоя, задней таламической лучистости, ножек мозжечка и гиппокампа. В качестве наилучших предикторов инсомнии выявлена демиелинизация aCR, CST, aIC и БВ поясной извилины. Инсомния показала тесную связь со шкалой Гамильтона ($r = 0.64$, $p < 0.001$), что является типичным для пациентов с депрессией. Оказалось, что наборы структур, демиелинизация которых связана с нарушениями сна и депрессией, в значительной степени пересекается. Специфической при нарушениях сна является демиелинизация подкорковое БВ (CC, CR, IC, ножки мозжечка, ножки мозга), а наилучшим предиктором нарушений сна у пациентов с депрессией являлся IFOF. Обнаружена связь симптомов утомляемости с демиелинизацией структур, вовлеченных в организацию движений (постцентральная извилина, CST, ножки мозжечка, ствол мозга) и нарушений вкуса – с демиелинизацией амигдалы и энторинальной коры.

Анализ биомаркеров крови, ассоциированных с демиелинизацией мозга и когнитивными, аффективными, неврологическими нарушениями после COVID-19, выявил следующие связи. Уровень антител к МВР коррелировал с объемом очагов демиелинизации ($r = 0.98$, $p = 0.0001$). Одна из самых важных корреляционных связей для группы с ПКД показала, что уровень белка МВР отрицательно коррелировал ($r = -0.60$, $p = 0.005$) с МПФ в нижнем лобно-затылочном пучке (IFOF), который был ранее выделен как критическая структура для ПКД.

В целом, исследование подтвердило высокую точность картирования МПФ для количественной оценки миелинизации, в том числе ее динамических изменений, что с успехом может быть использовано для мониторинга успешности терапии и развития заболеваний, связанных с демиелинизацией. Исследование показало важную роль миелинизации СВ в восстановлении аффективных и когнитивных нарушений после

COVID-19, что может быть использовано в клинике как прогностический признак восстановления.

Результаты проекта имеют значительный потенциал для практического использования. При внедрении метода картирования МПФ в постоянную практику государственных и частных учреждений здравоохранения в Российской Федерации, занимающихся оказанием медицинской помощи в области лучевой диагностики, неврологии и психиатрии, результаты проекта позволят вывести клиническую МРТ на принципиально новый уровень возможностей, обусловленный сочетанием визуальной интерпретации изображений и сравнимой с гистологической информативности количественного исследования ткани. Это будет способствовать решению ряда актуальных в настоящее время клинических проблем. В частности, при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, клинической депрессии и многих других заболеваниях ЦНС, для которых демиелинизация является существенным симптомом, будет возможна более ранняя постановка диагноза и назначение специализированной терапии в целях предотвращения инвалидизации.