

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Буккиева Т.А.<sup>1</sup>, Пospelова М.Л.<sup>1</sup>, Ефимцев А.Ю.<sup>1</sup>, Фионик О.В.<sup>1</sup>, Алексеева Т.М.<sup>1</sup>, Труфанов Г.Е.<sup>1</sup>, Самочерных К.А.<sup>1</sup>, Иванова Н.Е.<sup>1</sup>, Красникова В.В.<sup>1</sup>, Горбунова Е.А.<sup>1</sup>, Левчук А.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: tanya-book25@mail.ru

Постмастэктомический синдром (ПМЭС) – симптомокомплекс сосудистых, ортопедических, неврологических и психических осложнений, возникающий в послеоперационном периоде после тотальной мастэктомии и приводящий к стойкому снижению качества жизни пациенток. В современной концепции ПМЭС все больше внимания уделяется психоневрологическому компоненту, который проявляется в виде нарушений со стороны периферической и центральной нервной системы. Цель исследования: оценка изменений функциональной связности (связности) нейронных сетей головного мозга (в частности, сети пассивного режима работы мозга, СПРРМ) у пациенток с ПМЭС с использованием метода функциональной МРТ (фМРТ) в состоянии покоя. В исследовании приняли участие 20 женщин с ПМЭС и 20 здоровых женщин (группа контроля). Всем пациенткам были проведены клинический осмотр с оценкой жалоб, анамнеза и анкетирование с использованием опросников депрессии, тревоги, болевого синдрома и оценки качества жизни, далее выполнялась стандартная и функциональная МРТ головного мозга в состоянии покоя. У пациенток с ПМЭС была выявлена функциональная реорганизация нейронных сетей с вовлечением СПРРМ с преобладанием процессов разобщения внутри- и межполушарных связей ( $p < 0,001$ ). Отмечалось снижение функциональных связей между медиальной префронтальной корой (ключевой структурой СПРРМ) и рядом важных центров головного мозга (гиппокампом, мозжечком, медиальными ядрами таламуса, субкаллезной корой, корой средней височной извилины), отвечающих за регуляцию когнитивных процессов, эмоций, памяти. Полученные данные свидетельствуют о функциональной реорганизации нейронных сетей покоя головного мозга у пациенток ПМЭС в сравнении со здоровыми добровольцами и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак молочной железы, мастэктомия, постмастэктомический синдром, нейронные сети, сеть пассивного режима работы мозга, функциональная МРТ, коннектом.

## FUNCTIONAL REORGANIZATION OF BRAIN NETWORKS IN PATIENTS WITH POSTMASTECTOMY SYNDROME

Bukkueva T.A.<sup>1</sup>, Pospelova M.L.<sup>1</sup>, Efimtsev A.Y.<sup>1</sup>, Fionik O.V.<sup>1</sup>, Alekseeva T.M.<sup>1</sup>, Trufanov G.E.<sup>1</sup>, Samochernykh K.A.<sup>1</sup>, Ivanova N.E.<sup>1</sup>, Krasnikova V.V.<sup>1</sup>, Gorbunova E.A.<sup>1</sup>, Levchuk A.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBU «Almazov National Medical Research Centre» Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, e-mail: tanya-book25@mail.ru

Postmastectomy syndrome (PMES) is a complex of vascular, orthopedic, neurological and psychiatric complications that occurs in the postoperative period after total mastectomy and leads to a persistent decrease in the quality of life of patients. In the modern concept of PMES, more attention is paid to the neuropsychiatric component, which manifests as disorders of the peripheral and central nervous systems. The aim of the study was to assess changes in the functional connectivity of the neural networks of the brain (in particular, default mode network, DMN) in patients with PMES using resting state functional MRI (rs-fMRI). Materials and methods. The study involved 20 women with PMES and 20 healthy women (control group). All patients underwent a clinical examination with an assessment of complaints, anamnesis and questionnaires for depression, anxiety, pain syndrome and quality of life, then standard and rs-fMRI was performed. Results. In patients with PMES, a functional reorganization of neural networks with the involvement of DMN with a predominance of processes of separation of intra- and interhemispheric connections was revealed ( $p < 0.001$ ). There was a decrease in functional connections between the medial prefrontal cortex (the key structure of the DMN) and a number of important centers of the brain (hippocampus, cerebellum, medial thalamic nuclei, subcallosal cortex, middle temporal gyrus cortex), which are responsible for the regulation of cognitive processes, emotions, memory. The data obtained indicate a functional reorganization of the resting state neural networks of the brain in PMES patients in comparison with healthy volunteers and require further study.

Keywords: breast cancer, mastectomy, postmastectomy syndrome, brain networks, default mode network, functional MRI, connectome.

Рак молочной железы в настоящее время является одной из важнейших медико-социальных проблем в России, занимая первое место в структуре женской онкологической заболеваемости (20,9% от общей онкологической заболеваемости женщин, что составляет до 96,2 на 100 тыс. человек в год) и смертности, при этом значительная часть пациенток относится к женщинам трудоспособного возраста [1]. Одним из основных методов лечения рака молочной железы является радикальная (тотальная) мастэктомия, заключающаяся в удалении молочной железы, окружающей жировой клетчатки и лимфатических узлов, а также, в зависимости от варианта мастэктомии, удалении большой и/или малой грудной мышц. Тотальная мастэктомия – калечащая операция, часто приводящая к развитию симптомокомплекса органических и функциональных осложнений, получившего название постмастэктомического синдрома (ПМЭС). По данным литературы, частота встречаемости ПМЭС как осложнения в позднем послеоперационном периоде после тотальной мастэктомии варьирует от 24% до 90% [2, 3]. Современная концепция ПМЭС определяет его как совокупность нарушений со стороны лимфатической, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной и нервной систем, патогенез которых обусловлен местными фиброзу-рубцовыми и атрофическими изменениями тканей на стороне оперативного лечения, а также нарушениями со стороны периферической и центральной нервной системы.

Выделяют несколько клинических вариантов ПМЭС, которые могут встречаться как изолированно, так и в различных сочетаниях: отечный, нейропатический, церебральный, патобиомеханический и смешанный варианты [3]. В настоящее время считается, что наиболее часто ПМЭС проявляется в смешанном варианте, при котором наблюдается сочетание симптомов со стороны различных систем организма. Все больше внимания уделяется психоневрологическим нарушениям, возникающим после тотальной мастэктомии, которые приводят к резкому ухудшению качества жизни пациенток в послеоперационном периоде.

Одним из самых перспективных способов оценки функциональных нарушений головного мозга при ПМЭС является функциональная МРТ (фМРТ) – методика, основанная на режиме BOLD («blood oxygenation level dependent»), позволяющем определить активацию различных зон головного мозга на основании гемодинамических изменений, возникающих в ответ на предъявление того или иного стимула или в покое. Наиболее распространенным вариантом фМРТ является выполнение ее в состоянии покоя (resting state fMRI, фМРТ покоя), что позволяет оценить функциональную связность (коннективность) различных

областей головного мозга, составляющих так называемые нейронные сети покоя [4]. Среди нейронных сетей покоя особое значение имеет так называемая default mode network, или сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ), в состав которой входят обширные зоны медиальной префронтальной коры (МПФК), кора задней части поясной извилины и предклинье. СПРРМ представляет собой динамическую систему, которая связана с различными областями головного мозга, и выполняет множество функций, участвуя в когнитивных процессах памяти, внимания, регуляции эмоций; доказана роль ее функциональных нарушений в патогенезе многих неврологических и психических заболеваний, а также хронического болевого синдрома [5].

Несмотря на ключевую роль фМРТ покоя в современных исследованиях функциональных нарушений головного мозга при различных заболеваниях, возможности ее применения с целью оценки и прогнозирования изменений со стороны центральной нервной системы при ПМЭС остаются недостаточно изученными. В зарубежной литературе встречается ряд работ, посвященных изучению изменений функциональной активности рабочих сетей покоя головного мозга у пациенток на фоне химиотерапевтического и лучевого лечения, которые показали повышенную уязвимость нейросетей пациенток с раком молочной железы в отношении развития нейродегенеративных процессов в будущем [6]. Недостатком этих исследований является отсутствие внимания к наличию изначальных изменений в активности рабочих сетей у пациенток до адьювантной терапии. В единичных исследованиях, посвященных изучению рабочих сетей головного мозга, показаны изменения функциональной активности в префронтальной и поясной коре по данным фМРТ у пациенток с диагностированной депрессией в позднем послеоперационном периоде после тотальной мастэктомии [7]. Таким образом, применение фМРТ покоя у пациенток с ПМЭС требует дальнейшего изучения, так как данный метод имеет большие перспективы в качестве современного инструмента, позволяющего прогнозировать и выявлять изменения работы СПРРМ у данной категории больных с целью предикции развития неврологических проявлений ПМЭС, осуществления индивидуального подхода при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий и оценки их эффективности в послеоперационном периоде после тотальной мастэктомии.

Цель исследования – изучение особенностей функциональной реорганизации нейронных сетей головного мозга у пациенток с ПМЭС с применением метода фМРТ в состоянии покоя.

### **Материалы и методы исследования**

Проведено открытое одноцентровое контролируемое исследование функциональной связанности нейронных сетей головного мозга у пациенток с ПМЭС. В исследование вошли

20 пациенток с ПМЭС и 20 здоровых женщин-добровольцев. Средний возраст пациенток составил  $46,0 \pm 4,8$  года (от 32 до 50 лет), средний возраст здоровых женщин-добровольцев –  $40,0 \pm 7,2$  года (от 27 до 42 лет). Все пациентки находились в позднем послеоперационном периоде ( $>6$  месяцев) после тотальной мастэктомии (одно- или двусторонней) по поводу рака молочной железы.

У всех участвующих пациенток был проведен осмотр невролога, сбор анамнеза (дата операции, наличие химиотерапии, лучевой терапии) и жалоб (на отек верхней конечности на стороне оперативного лечения, нарушения чувствительности верхней конечности, парестезии, мышечную слабость, ограничение движения в плечевом суставе, болевой синдром в верхней конечности и надплечье, головные боли, головокружения, нарушения сна). Во время осмотра производились оценка подвижности в плечевом суставе, проба Адсона, используемая для оценки синдрома верхней апертуры грудной клетки и заключающаяся в пальпации пульса на правой и левой лучевой артерии при повороте головы вправо и влево с одновременным глубоким вдохом, кистевая динамометрия для оценки силы кистей рук с двух сторон. Осуществлялось сравнительное измерение окружности рук в 5 точках для оценки отека.

Проводились комплексная МРТ головного мозга, включавшая традиционный протокол МРТ в 3 взаимно перпендикулярных плоскостях (с использованием стандартных импульсных последовательностей T1-, T2-, TIRM, MPRAGE), а также фМРТ в состоянии покоя (последовательность BOLD), направленная на визуализацию функциональной активности нейронных сетей головного мозга в состоянии покоя. Исследование проводилось на МР-томографе Siemens Magnetom Trio A Tim 3,0 T.

Все пациентки подписывали информированное согласие. Исследование выполнено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с согласия Этического комитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (заключение от 31.10.2019).

Статистическая обработка и оценка результатов данных фМРТ покоя осуществлялись с использованием программного пакета CONN v.18 (Functional connectivity toolbox), который позволяет провести статистическое картирование зон активации, определить структурные особенности сетей покоя и осуществить индивидуальный и межгрупповой анализ СПРРМ. В исследовании использовали анализ roi-to-roi и seed-to-voxel на основе выбора зоны интереса.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

У всех пациенток отмечались те или иные клинические проявления ПМЭС: отек верхней конечности на стороне оперативного лечения ( $n=18$ , 90%), нарушения чувствительности верхней конечности ( $n=12$ , 60%), парестезии ( $n=11$ , 55%), мышечная

слабость (n=14, 70%), ограничение движения в плечевом суставе (n=8, 40%), болевой синдром в верхней конечности (n=12, 60%) и надплечье (n=9, 45%), головные боли (n=11, 55%), головокружения (n=4, 20%), нарушения сна (n=5, 25%). При выполнении функциональных проб положительная проба Адсона была выявлена у 12 пациенток (60%). У 14 из 20 пациенток (70%) отмечалось снижение силы кисти на стороне оперативного лечения при выполнении кистевой динамометрии.

В исследовании анализировали изменения функциональных связей МПФК с другими отделами головного мозга. Выбор МПФК в качестве ключевой точки в исследовании обусловлен ее значением как одного из центральных звеньев СПРРМ. МПФК связывает обширные зоны, включающие орбитофронтальную кору и такие структуры, как центральное серое вещество среднего мозга, миндалевидное тело и гипоталамус, при этом играя важную связующую роль в передаче соматосенсорной информации в структуры, которые отвечают за моторные и висцеральные реакции, участвуя в системе внутреннего «вознаграждения» (reward system) и отвечая за принятие решений.

По результатам исследования данных фМРТ в покое у пациенток с ПМЭС (20 пациенток), в отличие от группы здоровых женщин-добровольцев (20 человек) того же возраста, определялись значимые изменения функциональной коннективности головного мозга при выполнении межгруппового статистического анализа ( $p < 0,005$ ) (two-sample t-test, seed-to-voxel). В таблице 1 представлен результат межгруппового сравнения, который демонстрирует изменения функциональной коннективности между различными областями ЦНС у пациенток с ПМЭС.

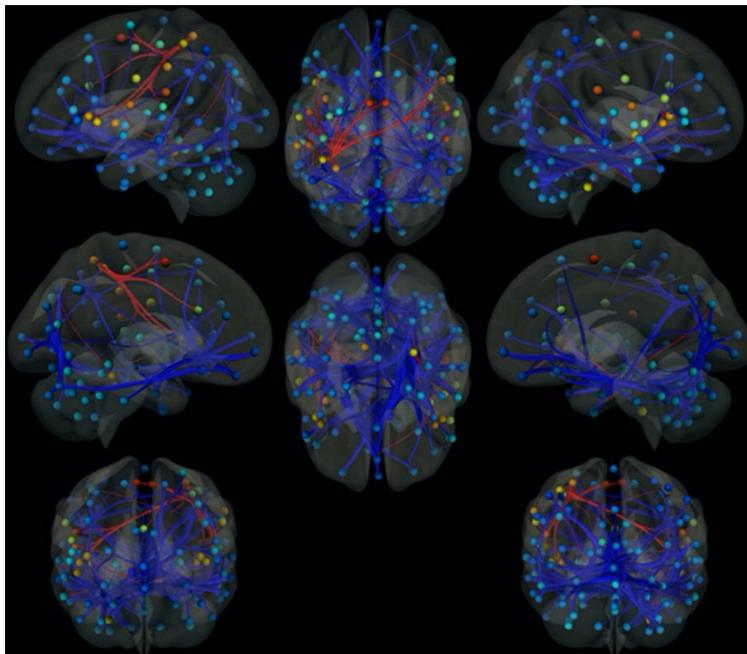
Таблица 1

Межгрупповой анализ данных фМРТ покоя пациенток с ПМЭС в сравнении со здоровыми женщинами-добровольцами

Рабочая сеть покоя: медиальная префронтальная кора	
Область исследования	Статистический показатель, T
Гиппокамп, правый	-4,71
Гиппокамп, левый	-4,58
Субкаллезная кора	-5,36
Мозжечок	-2,16
Средняя височная извилина (передние отделы), правая	-2,96
Средняя височная извилина (передние отделы), левая	-4,94
Правый таламус (медиальные ядра)	-2,85
Левый таламус (медиальные ядра)	-4,02

Отмечалось угасание функциональной связанности МПФК с другими структурами СПРРМ. Наблюдалось значимое уменьшение числа функциональных связей между МПФК и гиппокампом (с двух сторон), мозжечком, субкаллезной корой, билатеральное ослабление связей со средней височной извилиной и медиальными ядрами таламуса у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой.

У пациенток происходила функциональная реорганизация нейронных сетей с вовлечением СПРР с преобладанием процессов разобщения внутри- и межполушарных связей, т.е. значимо нарастали процессы дезорганизации и нейродегенерации ( $p < 0,001$ ) (рисунок).



*Результаты межгруппового анализа фМРТ в покое группы пациенток с ПМЭС и здоровых женщин-добровольцев того же возраста. Схематические данные, полученные путем анализа графов. Красным цветом отмечены значимые положительные (усиление) функциональные связи, синим – значимые отрицательные (угасание, реорганизация)*

Функциональные связи между МПФК и гиппокампом обеспечивают формирование комплексных механизмов долговременной памяти, включая так называемую рабочую память, необходимую для процесса принятия решений [8]. Снижение функциональной коннективности между МПФК и гиппокампом может являться предиктором начальных когнитивных нарушений у пациенток, которые могут быть связаны с различными патофизиологическими механизмами.

Средняя височная извилина представляет собой важный центр, участвующий в таких сложных когнитивных процессах, как целенаправленное внимание, распознавание лиц,

семантическая память, также доказано ее участие в языковых процессах [9]. Кроме того, центры средней височной извилины благодаря функциональным связям с гиппокампом вовлечены в регуляцию механизмов долговременной памяти. Ослабление функциональной коннективности между средней височной извилиной и МПФК может указывать на начальное снижение когнитивных функций, таких как долговременная память и внимание. По данным последних исследований была также выявлена связь между нарушениями коннективности в системе МПФК – средняя височная извилина и развитием депрессивных расстройств [10].

Субкаллезная поясная кора (поле Бродмана 25) играет важную роль в патофизиологии депрессивных расстройств. В современных исследованиях показано, что гиперактивация в данной области является одной из возможных нейрофизиологических причин развития депрессии. В нейровизуализационных исследованиях депрессии субкаллезная поясная кора характеризовалась более высокой коннективностью с орбитофронтальной корой и отрицательными связями с МПФК [11], и данные функциональные связи были вовлечены в так называемую систему отсутствия вознаграждения, которая является ключевым звеном развития депрессивной симптоматики. Таким образом, нарушение функциональной коннективности между МПФК и субкаллезной корой может свидетельствовать о дисбалансе нормальной регуляции в системе вознаграждения, что приводит к развитию симптомов депрессии [12].

Функциональные связи между медиальными ядрами таламуса и МПФК принимают участие во многих нейрофизиологических процессах. В физиологических условиях активация медиального таламуса и увеличение функциональных связей между таламусом и МПФК влияют на улучшение рабочей памяти. Так как таламус является ключевым связующим звеном в восприятии болевых стимулов, то этот механизм может служить для преобразования болезненного стимула в кратковременно поддерживаемую в памяти «конструкцию», чтобы направлять поведение человека и избегать опасных ситуаций [13]. Однако при патологических состояниях происходит нарушение нормального распределения функциональных связей между медиальным таламусом и МПФК, что может быть фактором, способствующим развитию хронической боли [14].

Несмотря на общее представление о мозжечке как структуре, не имеющей значительной вовлеченности в сеть пассивного режима работы мозга (СПРР), в настоящее время существует ряд исследований, показывающих роль мозжечка в ряде высших когнитивных процессов благодаря обширным связям с различными областями префронтальной коры [15]. Поэтому снижение функциональных связей между мозжечком и МПФК может свидетельствовать в целом о снижении активности в СПРР.

## **Выводы**

Полученные результаты фМРТ покоя у пациенток с ПМЭС свидетельствуют о реорганизации СПРР со снижением общей коннективности, а также уменьшением числа функциональных связей МПФК с важнейшими зонами головного мозга, участвующими в регуляции когнитивных процессов памяти, внимания, эмоций. Полученные результаты требуют дальнейшего обсуждения и изучения в контексте их корреляции с клиническими данными и результатами других исследований.

Список сокращений:

МПФК – медиальная префронтальная кора

ПМЭС – постмастэктомический синдром

СПРРМ – сеть пассивного режима работы мозга

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

*Работа поддержана грантом Минобрнауки РФ 075-15-2020-901 на создание и развитие научных центров мирового уровня*

### Список литературы

1. Широкова И., Прожерина Ю. Рак молочной железы: взгляд экспертов Ремедиум // Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2016. № 10. С. 53-58.
2. Vilholm O.J., Cold S., Rasmussen L., Sindrup S.H. The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *British journal of cancer*. 2008. Vol. 99. No. 4 P. 604-610. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604534.
3. Тишакова В.Э., Филоненко Е.В., Чиссов В.И., Ефименко Н.А., Урлова А.Н. Физические методы реабилитации онкологических больных после комбинированного лечения рака молочной железы // *Biomedical Photonics*. 2017. Т. 6. № 1. С. 28-37. DOI: 10.24931/2413-9432-2017-6-1-28-37.
4. Lv H., Wang Z., Tong E., Williams L.M., Zaharchuk G., Zeineh M., Goldstein-Piekarski A.N., Ball T.M., Liao C., Wintermark M. Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know. *ANJR. American Journal of Neuroradiology*. 2018. Vol. 39. No. 8. P. 390-1399. DOI: 10.3174/ajnr.A5527.
5. Mak L.E., Minuzzi L., MacQueen G., Hall G., Kennedy S.H., Milev R. The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connect*. 2017. Vol. 7. No. 1. P. 25-33. DOI: 10.1089/brain.2016.0438.

6. Hosseini S.M., Kesler S.R. Multivariate pattern analysis of fMRI in breast cancer survivors and healthy women. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2014. Vol. 20. No. 4. P. 391-401. DOI: 10.1017/S1355617713001173.
7. Gawrysiak M.J., Carvalho J.P., Rogers B.P., Nicholas C.R., Dougherty J.H., Hopko D.R. Neural Changes following Behavioral Activation for a Depressed Breast Cancer Patient: A Functional MRI Case Study. *Case Rep Psychiatry.* 2012. Vol. 2012. P. 152916. DOI: 10.1155/2012/152916.
8. Cohen M.X. Hippocampal-prefrontal connectivity predicts midfrontal oscillations and long-term memory performance. *Curr. Biol.* 2011. Vol. 22. No. 21 (22). P. 1900-1905. DOI: 10.1016/j.cub.2011.09.036.
9. Davey J., Thompson H.E., Hallam G., Karapanagiotidis T., Murphy C., De Caso I., Krieger-Redwood K., Bernhardt B.C., Smallwood J., Jefferies E. Exploring the role of the posterior middle temporal gyrus in semantic cognition: Integration of anterior temporal lobe with executive processes. *NeuroImage.* 2016. Vol. 137. P. 165-177. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.05.051.
10. Ma C., Ding J., Li J., Guo W., Long Z., Liu F., Gao Q., Zeng L., Zhao J., Chen H. Resting-state functional connectivity bias of middle temporal gyrus and caudate with altered gray matter volume in major depression. *PLoS One.* 2012. Vol. 7. No. 9. P. e45263. DOI: 10.1371/journal.pone.0045263.
11. Cheng W., Rolls E.T., Qiu J., Xie X., Wei D., Huang C.C., Yang A.C., Tsai S.J., Li Q., Meng J., Lin C.P., Xie P., Feng J. Increased functional connectivity of the posterior cingulate cortex with the lateral orbitofrontal cortex in depression. *Transl. Psychiatry.* 2018. Vol. 8. No. 1. P. 90. DOI: 10.1038/s41398-018-0139-1.
12. Dunlop B.W., Rajendra J.K., Craighead W.E., Kelley M.E., McGrath C.L., Choi K.S., Kinkead B., Nemeroff C.B., Mayberg H.S. Functional Connectivity of the Subcallosal Cingulate Cortex And Differential Outcomes to Treatment With Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Major Depressive Disorder. *Am. J. Psychiatry.* 2017. Vol. 174. No. 6. P. 533-545. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16050518.
13. Ong W.Y., Stohler C.S., Herr D.R. Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. *Molecular neurobiology.* 2019. Vol. 56. No. 2. P. 1137-1166. DOI: 10.1007/s12035-018-1130-9.
14. Kummer K.K., Mitrić M., Kalpachidou T., Kress M. The Medial Prefrontal Cortex as a Central Hub for Mental Comorbidities Associated with Chronic Pain. *International journal of molecular sciences.* 2020. Vol. 21. No. 10. P. 3440. DOI: 10.3390/ijms21103440.

15. Fenna M. Krienen, Randy L. Buckner, Segregated Fronto-Cerebellar Circuits Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*. 2009. Vol. 19. No. 10. P. 2485-2497. DOI: 10.1093/cercor/bhp135.