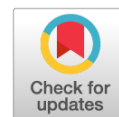


УДК 616.8-009.836:616.831-005.4:616-073.75

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632532>

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя у пациентов с рассеянным склерозом до и после проведения высокодозной иммуносупрессивной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Е.А. Потемкина¹, А.Г. Труфанов^{2, 3}, А.Ю. Ефимцев¹, А.Ю. Полушин³, В.В. Волгина¹, Я.А. Филин¹¹ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;² Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Рассеянный склероз — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся мультифокальными очагами демиелинизации в центральной нервной системе, обычно поражающее людей трудоспособного возраста. Болезнь вызывает повреждение гематоэнцефалического барьера, развитие мультифокального воспаления, разрушение миелиновой оболочки аксонов и различные степени повреждения. Клинически проявляется ограничением двигательной активности, остроты зрения, а также другими симптомами, приводящими к утрате работоспособности и инвалидизации пациента.

Цель исследования: определение изменений функциональной коннективности нейросетей головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом до и после проведения высокодозной иммуносупрессивной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток путем проведения функциональной магнитно-резонансной томографии покоя.

Материалы и методы. Был проведен анализ данных функциональной магнитно-резонансной томографии покоя пациентов с рассеянным склерозом в динамике до и после применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В исследовании участвовало 25 пациентов с верифицированным диагнозом «рассеянный склероз». Каждому была выполнена комплексная магнитно-резонансная томография в двух временных точках (до и после высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток) с разницей 12 мес, которая включала в себя структурную магнитно-резонансную томографию — с целью исключения наличия патологических очагов в головном мозге (помимо очагов рассеянного склероза) и функциональную магнитно-резонансную томографию покоя — для оценки функциональной коннективности. Также по общепринятой в классической неврологии методике выполнялось клиничко-неврологическое обследование.

Результаты. На этапе сравнения данных о двух группах, полученных с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя, были обнаружены изменения функциональной активности в различных участках головного мозга, предположительно ответственных за клинические различия в исследуемых группах.

Заключение. В настоящее время изучаются связи между структурами головного мозга и морфологическими изменениями, вызывающими когнитивные нарушения при рассеянном склерозе. Для прогнозирования прогрессирования заболевания требуется разработка биомаркеров, в том числе на основе функциональной магнитно-резонансной томографии. Оценка изменений функциональной коннективности нейросетей головного мозга может помочь персонализировать лечебные и реабилитационные подходы.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; нейронные сети головного мозга; рассеянный склероз; сеть пассивного режима; трансплантация стволовых клеток; функциональная МРТ; функциональная МРТ покоя.

Как цитировать

Потемкина Е.А., Труфанов А.Г., Ефимцев А.Ю., Полушин А.Ю., Волгина В.В., Филин Я.А. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя у пациентов с рассеянным склерозом до и после проведения высокодозной иммуносупрессивной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 291–299. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632532>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632532>

Resting state functional magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis before and after high-dose immunosuppressive therapy and autologous hemopoietic stem cell transplantation

Elena A. Potemkina¹, Artem G. Trufanov^{2, 3}, Alexander Yu. Efimtsev¹, Aleksey Yu. Polushin³, Viktoriya V. Volgina¹, Yana A. Filin¹

¹ Almazov Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease characterized by multifocal foci of demyelination in the central nervous system, usually affecting people of working age. The disease causes damage to the blood-brain barrier, the development of multifocal inflammation, destruction of the myelin sheath of axons and various degrees of damage. It is clinically manifested by restriction of motor activity, visual acuity, as well as other symptoms leading to loss of performance and disability of the patient.

AIM: determination of changes in the functional connectivity of brain neural networks in patients with multiple sclerosis before and after high-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation by performing functional magnetic resonance imaging at rest.

MATERIALS AND METHODS: The data of functional magnetic resonance imaging of patients with multiple sclerosis were analyzed in dynamics before and after the use of high-dose immunosuppressive therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation. The study involved 25 patients with a verified diagnosis of multiple sclerosis. Each underwent complex magnetic resonance imaging at two time points (before and after high-dose immunosuppressive therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation) with a difference of 12 months, which included structural magnetic resonance imaging – in order to exclude the presence of pathological foci in the brain (in addition to foci of multiple sclerosis) and functional magnetic resonance imaging. –resonance imaging at rest — to assess functional connectivity. Also, according to the method generally accepted in classical neurology, a clinical neurological examination was performed.

RESULTS: At the stage of comparing data on the two groups obtained using functional magnetic resonance imaging at rest, changes in functional activity were detected in various parts of the brain, presumably responsible for clinical differences in the studied groups.

CONCLUSION: Currently, the links between brain structures and morphological changes that cause cognitive impairment in multiple sclerosis are being studied. To predict the progression of the disease, the development of biomarkers, including those based on functional magnetic resonance imaging, is required. Evaluating changes in the functional connectivity of brain neural networks can help personalize therapeutic and rehabilitation approaches.

Keywords: brain neural networks; default mode network; functional MRI; resting-state functional MRI; magnetic resonance imaging; multiple sclerosis; stem cell transplantation.

To cite this article

Potemkina EA, Trufanov AG, Efimtsev AY, Polushin AY, Volgina VV, Filin YA. Resting state functional magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis before and after high-dose immunosuppressive therapy and autologous hemopoietic stem cell transplantation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):291–299. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632532>

Received: 27.04.2024

Accepted: 25.05.2024

Published: 30.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632532>

多发性硬化症患者在接受大剂量免疫抑制治疗和自体造血干细胞移植前后的静息态功能性核磁共振成像研究

Elena A. Potemkina¹, Artem G. Trufanov^{2, 3}, Alexander Yu. Efimtsev¹, Aleksey Yu. Polushin³,
Viktoriya V. Volgina¹, Yana A. Filin¹

¹ Almazov Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

摘要

现实意义。多发性硬化症是一种慢性自身免疫性疾病，以中枢神经系统多灶性脱髓鞘性为特点，通常影响工作年龄的人群。该疾病会导致血脑屏障受损、多灶性炎症、轴突髓鞘破坏和不同程度的损害。临床表现为运动活动受限、视力减退，以及导致患者表现丧失和残疾的其他症状。

研究目的。使用静息态功能性核磁共振成像测定多发性硬化症患者在接受大剂量免疫抑制治疗和自体造血干细胞移植前后大脑神经网络功能连接的变化。

材料和方法。对多发性硬化症患者在接受大剂量免疫抑制治疗和自体造血干细胞移植前后的静息态功能性核磁共振成像数据进行了动态分析。25名经验证诊断为多发性硬化症的患者参与了研究。每名患者在两个时间点（大剂量免疫抑制治疗和自体造血干细胞移植前后）接受了综合性的核磁共振成像检查，间隔时间为12个月。检查包括用来排除大脑中是否存在病灶（除了多发性硬化症病变）的结构核磁共振成像磁和，用来评估功能连接性的静息态功能性核磁共振成像。同时根据经典神经病学中普遍接受的方法进行临床神经学检查。

结果。在通过静息态功能磁共振成像获得的两组数据的对比阶段，在不同的脑区检测到了功能活动的变化，这可能是造成研究组临床差异的原因。

结论。目前正在研究导致多发性硬化症认知障碍的大脑结构和形态变化之间的关系。为了预测疾病进展，需要开发生物标志物，包括基于功能性磁共振成像的生物标志物。许多研究人员认为，根据功能性磁共振成像测量大脑神经网络功能连接性的变化，可以反映疾病的进程、治疗效果和神经康复情况。对这些变化的评估可能有助于制定个性化的治疗和康复的方法。

关键词：核磁共振成像；大脑神经网络；多发性硬化症；默认模式网络；干细胞移植；功能性核磁共振成像；静息态功能性核磁共振成像。

To cite this article

Potemkina EA, Trufanov AG, Efimtsev AY, Polushin AY, Volgina VV, Filin YA. 多发性硬化症患者在接受大剂量免疫抑制治疗和自体造血干细胞移植前后的静息态功能性核磁共振成像研究. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):291–299. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar632532>

Received: 27.04.2024

Accepted: 25.05.2024

Published: 30.09.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием мультифокальных воспалительных очагов демиелинизации, диссеминированных во времени и пространстве в центральной нервной системе (ЦНС), обычно поражающее людей трудоспособного возраста [1].

В процессе развития болезни происходят повреждение гематоэнцефалического барьера, развитие мультифокального воспаления и реактивного глиоза, разрушение миелиновой оболочки аксонов, а также различные степени их повреждения [1].

Клинически РС протекает с такими симптомами, как ограничение двигательной активности (неустойчивость при ходьбе, дисметрия, интенционное дрожание), снижение остроты зрения до полной слепоты, офтальмоплегия, нистагм, снижение слуха, моно- и гемипарезы, нарушения чувствительности, а также когнитивные дисфункции (снижение памяти и внимания, хроническая усталость и утомляемость), что приводит к стойкой утрате работоспособности и инвалидизации пациента [2].

При прогрессировании заболевания пациент постепенно теряет профессиональную, функциональную трудоспособность, а также способность к самообслуживанию. Состояние пациента оценивают по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale — расширенная шкала степени тяжести состояния). С ее помощью возможно распределять пациентов в соответствии со степенью их инвалидизации от 0 (ее отсутствие) до 10 (РС — причина смерти больного) [3].

На сегодняшний день для установления диагноза РС используют критерии МакДональда в модификации 2021 г. [2, 3]. В их основе лежат 2 характеристики — диссеминация в пространстве (наличие двух и более клинических очагов поражения, распределение очагов в двух и более областях ЦНС по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)) и диссеминация во времени (клинические обострения с вовлечением нового участка ЦНС, появление новых очагов РС по данным МРТ) [2]. Также диагностика РС включает оценку спинномозговой жидкости и оценку наличия олигоклональных IgG. Для верификации диагноза используют МРТ.

В последнее время особое внимание уделяется изучению изменения функциональных связей между структурами головного мозга и морфологических изменений этих структур, лежащих в основе когнитивных нарушений, так как информация о состоянии вещества головного мозга играет одну из ведущих ролей в прогнозировании прогрессирования РС. Это требует разработки биомаркеров на основе высокотехнологичных методов нейровизуализации, в частности функциональной МРТ (фМРТ), что даст возможность получать информацию о состоянии вещества головного мозга и позволит прогнозировать прогрессирование заболевания.

фМРТ — методика нейровизуализации, применяемая для изучения изменений функциональной коннективности при диагностике различных неврологических расстройств, основанная на обнаружении изменений в сигнале, зависящем от уровня оксигенации крови (BOLD — Blood Oxygenation Level Dependent), на который, в свою очередь, влияют изменения активности нейронов в определенной области мозга [1].

Выделяют 2 типа: фМРТ покоя и динамическая фМРТ [4]. Исследование в состоянии покоя применяется для изучения функциональной коннективности головного мозга. При динамической фМРТ проводят оценку активации мозга в ответ на конкретные задачи, выполняемые пациентами во время проведения исследования. Задачи подразделяются на несколько типов, например: в рамках сенсорных и моторно-активных задач — сгибание-разгибание четырех пальцев доминирующей руки, сгибание-разгибание стопы, манипуляции с предметами повседневной жизни, противопоставление указательного пальца большому на доминантной руке; также выделяют когнитивно-активные задачи — PASAT (динамический слуховой последовательный тест) и PVSAT (динамический визуальный последовательный тест), немедленные и отсроченные задачи запоминания [5–9].

Изменения функциональной коннективности головного мозга, визуализируемые на фМРТ покоя, могут быть использованы как биомаркеры когнитивных нарушений, т. к. данный критерий отражает сложность работы биологических нейронных сетей.

Выделяют следующие основные типы сетей:

- сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ);
- сеть выявления значимости (СВЗ);
- центральная исполнительская сеть (ЦИС) и др. [3, 10].

Каждая сеть имеет свои топографию и спектр задач. Так, СПРРМ, которая снижает свою активность во время выполнения сложных задач, требующих повышенного внимания, включает несколько анатомических областей: вентромедиальная префронтальная кора, дорсомедиальная префронтальная кора, латеральная медиальная кора и кора задней части поясной извилины [11]. СВЗ выступает фильтром для наиболее значимых стимулов, обеспечивая возможность сосредоточиться на конкретной интеллектуальной задаче, ее анатомическое расположение — передняя островковая доля, дорсальная передняя поясная извилина. ЦИС функционально объединяет дорсолатеральную префронтальную кору с областью задней теменной коры и участвует в обработке получаемой информации, поддержании внимания, манипуляциях с памятью и задачах, требующих когнитивных усилий.

По мнению многих исследователей, изменения функциональной коннективности нейросетей головного мозга отражают течение заболевания, эффективность терапии и нейрореабилитации [3, 12, 13]. В будущем оценка функциональной коннективности головного мозга может

позволить персонализировать лечебные и реабилитационные подходы в зависимости от степени нарушения функций [12].

В настоящее время терапия РС состоит из трех компонентов: терапия обострения, препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), и симптоматическая терапия, но внимание многих исследователей сфокусировано на поиске новых подходов к лечению РС [2]. Одним из методов лечения является высокодозная иммуносупрессивная терапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК), которая способствует достижению стойких длительных ремиссий [14, 15].

Лечение состоит из нескольких этапов: мобилизация и забор гемопоэтических стволовых клеток костного мозга пациента с последующей криоконсервацией и хранением трансплантата, проведение высокодозной иммуносупрессии (кондиционирование), инфузия размороженного трансплантата через 48 ч после введения последней дозы цитостатика [16].

Цель исследования — определение изменений функциональной коннективности нейросетей головного мозга у пациентов с РС до и после проведения ВИСТ-АТГСК по данным фМРТ покоя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ данных фМРТ покоя пациентов с РС в динамике до и после применения ВИСТ-АТГСК. В исследовании участвовало 25 пациентов с верифицированным диагнозом РС. Каждому была выполнена комплексная МРТ в двух временных точках (до и после ВИСТ-АТГСК) с разницей 12 мес, которая включала в себя структурную МРТ — с целью исключения наличия патологических очагов в головном мозге (помимо очагов РС) и фМРТ покоя — для оценки функциональной коннективности.

МРТ проводили на томографе с индукцией магнитного поля 3,0 Тесла. Пациенты были проинструктированы:

лежать с открытыми глазами (не спать) без фиксации взгляда во время сканирования. Использовалась импульсная последовательность T1-взвешенного градиентного эхо MP-RAGE для совмещения изображений фМРТ с анатомическими структурами головного мозга (табл. 1).

Также по общепринятой в классической неврологии методике выполнялось клинико-неврологическое обследование, которое включало в себя помимо объективной оценки неврологического статуса оценку пациента по шкале EDSS.

Критерии включения пациентов для проведения ВИСТ-АТГСК:

1. Возраст 18–65 лет; верифицированный диагноз РС (EDSS 1,0–6,5).

2. Наличие подтвержденного прогрессирования заболевания на фоне стандартной терапии; ухудшение EDSS на 1 балл и более при исходном уровне <5 баллов, ухудшение EDSS на 0,5 балла и более при исходном уровне > 5 баллов.

3. Появление новых (в т. ч. Gd+) очагов РС по данным МРТ.

4. Отсутствие тяжелой сопутствующей патологии.

5. Отсутствие лечения препаратами интерферона и иммуносупрессантами за последние 3 мес.

По результатам проведения ВИСТ-АТГСК пациенты были разделены на 2 группы:

- группа № 1 ($n = 18$) — пациенты с полной ремиссией заболевания в течение 1 года (группа благоприятного исхода);
- группа № 2 ($n = 7$) — пациенты с наличием хотя бы одного обострения в течение 1 года после терапии (группа неблагоприятного исхода).

Оценку функциональной коннективности нейросетей проводили с помощью специального программного обеспечения CONN toolbox v20a на основе SPM 12. Было проведено межгрупповое сравнение, целью которого было выявление отдельных участков изменения функциональной коннективности нейросетей покоя у данных групп пациентов.

Таблица 1. Протокол МРТ-исследования

Table 1. MRI protocol

№ п/п	Импульсная последовательность	Время сканирования	Характеристики импульсных последовательностей
1	t2_tse_tra_320_p2	2 мин 30 с	FOV — 220 × 220 мм, толщина среза — 4,0 мм, TR — 6000 мс, TE — 93 мс, матрица — 320 × 320, количество срезов — 27
2	t2_tirm_tra_dark-fluid	4 мин 30 с	FOV — 199 × 220 мм, толщина среза — 4,0 мм, TR — 9000 мс, TE — 93 мс, матрица — 256 × 232, количество срезов — 27
3	T 1 BI (MPRAGE)	9 мин	FOV — 240 × 256 мм, толщина среза — 1,2 мм, TR — 2300 мс, TE — 3 мс, матрица — 256 × 240, количество срезов — 160
4	gre_field_mapping	1 мин 30 с	FOV — 192 × 192 мм, толщина среза — 1,2 мм, TR — 400 мс, TE — 7,4 мс, матрица — 64 × 64, количество срезов — 36
5	ep2_120_bold_Rest	6 мин	FOV — 192 × 192 мм, толщина среза — 4,5 мм, TR — 3000 мс, TE — 30 мс, матрица — 64 × 64, количество срезов — 36

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе сравнения данных о двух группах, полученных с помощью фМРТ покоя, были обнаружены изменения функциональной активности в различных участках головного мозга, предположительно ответственных за клинические различия в исследуемых группах.

Изменения были обнаружены в следующих нейросетях: СПРРМ, сенсомоторная нейросеть, сеть дорзального внимания, фронтопариетальная сеть, передняя и задняя мозжечковые нейросети (табл. 2).

Оценка СПРРМ

Первой нейросетью покоя, которая была подвергнута сравнению, стала СПРРМ. Это «истинная» сеть покоя головного мозга, так как она определяется при отсутствии у исследуемого когнитивных и двигательных парадигм. Если же выявляется патология функциональной связности в данной сети, то можно утверждать о наличии как когнитивных расстройств, так и аффективных, что подтверждается различными исследованиями [7, 17].

Более того было показано, что процесс инвалидизации пациентов коррелирует с распадом основной нейросети покоя.

Оценка изменения функциональной связности при межгрупповом сравнении по отношению к данной сети показало увеличение кластеров в префронтальной области у пациентов группы № 1 (группы с удачным исходом трансплантации), что может свидетельствовать о восстановлении связей в данной нейросети за счет пула зеркальных/молчащих нейронов префронтальной области.

Увеличение функциональной связности верхних лобных извилин с обеих сторон (рис. 1), а также диффузно в области лобных долей, влечет изменения клинической картины: снижение выраженности уровня аффективных расстройств у пациентов, улучшение результата в тестах SDMT (тест символьно-цифрового кодирования).

При оценке кластера № 2 (рис. 2) было выявлено увеличение активности в области язычной извилины. Данные изменения также вносят вклад в улучшение результатов клинических тестирований, а главное, в качество жизни пациентов. Увеличение в области обнаруженного

Таблица 2. Кластеры сети пассивного режима работы мозга
Table 2. Clusters of the default mode network of the brain

№ кластера	Расположение (x, y, z)	Размер кластера	FWR	FDR	p-unc	peak p-FWE	peak p-unc	Локализация кластера
1	+04, +60, +24	344	0,000000	0,000000	0,000000	0,000387	0,000000	Правая лобная доля, верхняя лобная извилина справа, верхняя лобная извилина слева, левая лобная доля, параингулярная извилина справа
2	-20, -70, +00	121	0,002707	0,002514	0,000055	0,477232	0,000003	Язычная извилина слева, интракалькариновая кора слева, затылочная веретенообразная извилина слева
3	+18, -50, -42	112	0,004425	0,002743	0,000090	0,123083	0,000001	Правая гемисфера мозжечка

Примечание. FWR — Family-Wise Error Rate, значение p при групповой вероятности ошибки; FDR — False Discovery Rate, значение p при частоте ложных обнаружений; p -unc — нескорректированное значение p ; peak p -FWE — пиковое значение p при групповой вероятности ошибки; peak p -unc — пиковое нескорректированное значение p

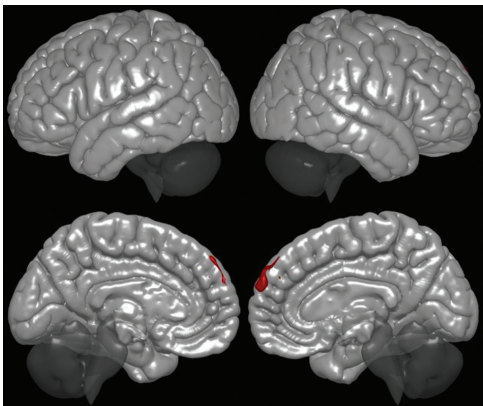


Рис. 1. Кластер № 1 сети пассивного режима
Fig. 1. Cluster N 1 of the default mode network

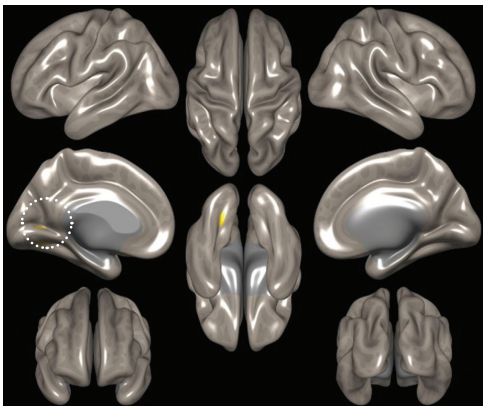


Рис. 2. Кластер № 2 сети пассивного режима
Fig. 2. Cluster N 2 of the default mode network

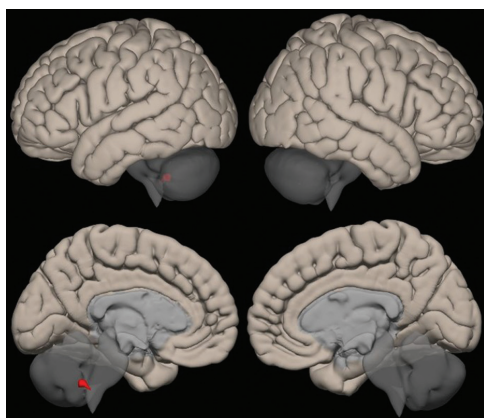


Рис. 3. Кластер № 3 сети пассивного режима
Fig. 3. Cluster N 3 of the default mode network

кластера демонстрирует высокий потенциал к восстановлению основной нейросети покоя головного мозга, т. к. часть клеток этой области связана с медиальной префронтальной корой. Эти изменения помогают заподозрить причину положительного изменения настроения пациентов, уровня когнитивных способностей, некоторых двигательных функций.

Если говорить о функциональной принадлежности обнаруженных кластеров, то участки 2 и 3 кластера (рис. 2, 3), ассоциированных с сетью пассивного режима (СПР), лежат в областях, расположенных близко к структурам, участвующим в образовании данной нейросети, что свидетельствует о восстановлении функциональной связности самой нейросети. И на основе этого феномена потенциально можно ожидать улучшения результатов тестирования памяти, внимания, психологической составляющей, снижается

выраженность двигательной дисфункции за счет улучшения функции планирования действий, повышается качество жизни.

Полученные нами данные о том, что в группе пациентов, которые находятся в ремиссии больше года после терапии, есть увеличение функциональной связности данной нейросети, свидетельствуют о появлении репаративного потенциала, возможно, на основе нейропластичности или нейрогенеза.

Оценка сенсомоторной нейросети (СМС)

СМС — это нейросеть покоя, которая является основной при выполнении каких-либо двигательных действий (табл. 3).

При оценке 1-го и 2-го кластеров сенсомоторной нейросети отмечается увеличение функциональной связности в области лобных долей (рис. 4, 5).

Обнаружено повышение функциональной связности в левой височной доле (рис. 6), особое внимание обращает на себя тот факт, что изменение функциональной связности происходит в сером веществе и площадь увеличения активности довольно большая.

При оценке кластера № 4 (рис. 7) отмечается увеличение функциональной связности в угловой извилине. Угловая извилина — регион головного мозга, лежащий в основном в антеролатеральном регионе теменной доли. Ее значение связано с передачей визуальной информации в область Вернике для усвоения письменной речи.

Сенсомоторная нейросеть также показала положительный прирост функциональной связности как в областях собственных структур, так и в области лобных долей и височной доли слева (все пациенты — правши),

Таблица 3. Кластеры сенсомоторной нейросети

Table 3. Clusters of the sensorimotor neural network

№ кластера	Расположение (x, y, z)	Размер кластера	FWR	FDR	p-unc	peak p-FWE	peak p-unc	Локализация кластера
1	+06, +58, +22	371	0,000000	0,000000	0,000000	0,006336	0,000000	Правая лобная доля, левая лобная доля, верхняя лобная извилина слева, верхняя лобная извилина справа, параингулярная извилина слева, параингулярная извилина справа
2	+36, +46, +14	190	0,000100	0,000069	0,000002	0,974484	0,000027	Правая лобная доля, средняя лобная извилина справа
3	-50, +08, -42	141	0,001061	0,000382	0,000022	0,840376	0,000011	Левая височная доля
4	+48, -46, +12	140	0,001117	0,000382	0,000023	0,776472	0,000008	Угловая извилина справа, средняя височная извилина, височно-затылочная область справа, задний отдел супрамаргинальной извилины справа

Примечание. FWR — Family-Wise Error Rate, значение p при групповой вероятности ошибки; FDR — False Discovery Rate, значение p при частоте ложных обнаружений; p-unc — нескорректированное значение p ; peak p-FWE — пиковое значение p при групповой вероятности ошибки; peak p-unc — пиковое нескорректированное значение p

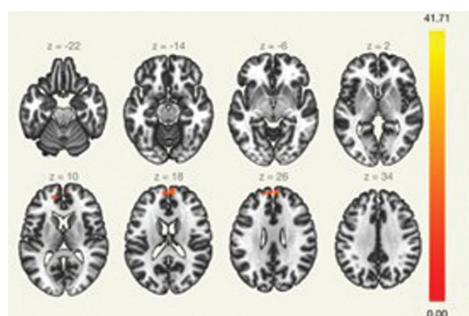


Рис. 4. Кластер № 1 сенсомоторной нейросети
Fig. 4. Cluster N 1 of the sensorimotor neural network

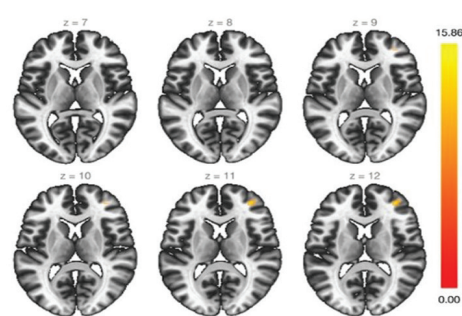


Рис. 5. Кластер № 2 сенсомоторной нейросети
Fig. 5. Cluster N 2 of the sensorimotor neural network

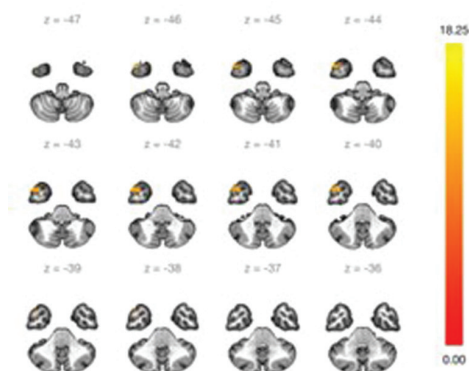


Рис. 6. Кластер № 3 сенсомоторной нейросети
Fig. 6. Cluster N 3 of the sensorimotor neural network

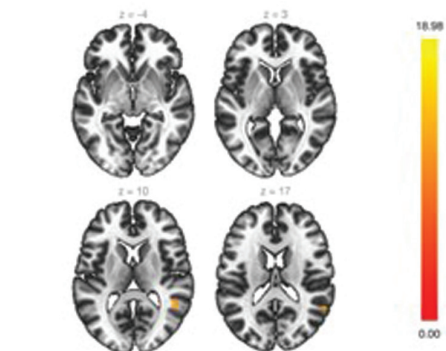


Рис. 7. Кластер № 4 сенсомоторной нейросети
Fig. 7. Cluster N 4 of the sensorimotor neural network

что позволяет предположить, что у пациентов повышается контроль за собственными движениями и восстанавливаются области, которые ответственны за получение двигательных навыков.

ОБСУЖДЕНИЕ

РС — хроническое и потенциально инвалидизирующее заболевание, требующее ранней диагностики и назначения адекватного лечения.

На сегодняшний день стандартной схемой лечения является применение глюкокортикостероидов и лекарственных средств из группы ПИТРС. Но назначение данных групп препаратов не позволяет достичь полноценной стойкой ремиссии, поэтому исследователи ищут новые методы лечения, одним из которых является проведение ВИСТ-АТГСК. По данным современных источников литературы, применение ВИСТ-АТГСК снижает ежегодный показатель рецидивов, что соотносится с результатами нашего исследования (более 70 % пациентов достигли полной ремиссии в течение года).

Одним из возможных методов оценки лечения и реабилитации является фМРТ. В нашем исследовании была проведена фМРТ покоя для оценки функциональной коннективности СПРРМ и СМС. В вышеописанных нейросетях отмечалось наличие кластеров с увеличением функциональной коннективности в клинически значимых зонах головного мозга у пациентов с удачным исходом

ВДИТ-АТГСК (например, в лобных долях, в угловой и язычной извилинах), которые коррелируют с улучшением теста символично-цифровых модальностей (SDMT) и снижением выраженности уровня аффективных расстройств. Однако требуется дальнейшее динамическое магнитно-резонансное наблюдение с применением методики фМРТ покоя и динамическое неврологическое наблюдение с сопоставлением магнитно-резонансной картины с клинико-неврологическими данными, а также расширение выборки пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование методики фМРТ покоя позволяет количественно объективно выявлять изменения функциональной коннективности нейросетей у пациентов с удачным исходом высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Последующее изучение функциональной коннективности нейросетей головного мозга у данной группы пациентов может дать возможность выявления функциональных маркеров, которые позволят в дальнейшем спрогнозировать исход ВИСТ-АТГСК. Это, в свою очередь, определяет необходимость целенаправленного исследования нейросетей головного мозга при помощи методики фМРТ покоя, а также динамического магнитно-резонансного наблюдения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Финансирование. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в рамках диссертационной работы, одобренной Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Выписка № 0410-22 из протокола заседания ЛЭК № 10-22 от 03.10.2022 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Prosperini L., Piattella M.C., Gianni C., Pantano P. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis // *Neural Plast.* 2015. Vol. 2015. Art. 481574. doi: 10.1155/2015/481574
- Клинические рекомендации — Рассеянный склероз — 2022–2023–2024 (13.07.2022) — Утверждены Минздравом РФ. По состоянию на 13.07.2022 на сайте МЗ РФ. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/12/1226_kr22G35p0MZ.pdf (дата обращения: 20.04.2024).
- Hejazi S., Karwowski W., Farahani F.V., et al. Graph-Based Analysis of Brain Connectivity in Multiple Sclerosis Using Functional MRI: A Systematic Review // *Brain Sci.* 2023. Vol. 13, N 2. P. 246. doi: 10.3390/brainsci13020246
- Giorgio A., De Stefano N. Advanced Structural and Functional Brain MRI in Multiple Sclerosis // *Semin. Neurol.* 2016. Vol. 36, N 2. P. 163–176. doi: 10.1055/s-0036-1579737
- 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. Art. 103076. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103076
- Manca R., Sharrack B., Paling D., et al. Brain connectivity and cognitive processing speed in multiple sclerosis: A systematic review // *J. Neurol. Sci.* 2018. Vol. 388. P. 115–127. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.003
- Rocca M.A., De Meo E., Filippi M. Functional MRI in investigating cognitive impairment in multiple sclerosis // *Acta Neurol. Scand.* 2016. Vol. 134, Suppl 200. P. 39–46. doi: 10.1111/ane.12654
- Demir S. Multiple Sclerosis Functional Composite // *Noro Psikiyatr. Ars.* 2018. Vol. 55, Suppl. 1, P. S66–S68. doi: 10.29399/npa.23349
- Nelson F., Akhtar M.A., Zúñiga E., et al. Novel fMRI working memory paradigm accurately detects cognitive impairment in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2017. Vol. 23, N 6. P. 836–847. doi: 10.1177/1352458516666186
- Jandric D., Doshi A., Scott R., et al. A Systematic Review of Resting-State Functional MRI Connectivity Changes and Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis // *Brain Connect.* 2022. Vol. 12, N 2. P. 112–133. doi: 10.1089/brain.2021.0104
- Smallwood J., Bernhardt B.C., Leech R., et al. The default mode network in cognition: a topographical perspective // *Nat. Rev. Neurosci.* 2021. Vol. 22, N 8. P. 503–513. doi: 10.1038/s41583-021-00474-4
- Tavazzi E., Cazzoli M., Pirastu A., et al. Neuroplasticity and Motor Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review on MRI Markers of Functional and Structural Changes // *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. Art. 707675. doi: 10.3389/fnins.2021.707675
- Tavazzi E., Bergsland N., Cattaneo D., et al. Effects of motor rehabilitation on mobility and brain plasticity in multiple sclerosis: a structural and functional MRI study // *J. Neurol.* 2018. Vol. 265, N 6. P. 1393–1401. doi: 10.1007/s00415-018-8859-y
- Tolf A., Fagius J., Carlson K., et al. Sustained remission in multiple sclerosis after hematopoietic stem cell transplantation // *Acta Neurol. Scand.* 2019. Vol. 140, N 5. P. 320–327. doi: 10.1111/ane.13147
- Msheik A., Assi F., Hamed F., et al. Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: A 2023 Review of Published Studies // *Cureus.* 2023. Vol. 15, N 10. P. e47972. doi: 10.7759/cureus.47972
- Nicholas R.S., Rhone E.E., Mariottini A., et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Active Multiple Sclerosis: A Real-world Case Series // *Neurology.* 2021. Vol. 97, N 9. P. e890–e901. doi: 10.1212/WNL.00000000000012449
- Bonavita S., Sacco R., Esposito S., et al. Default mode network changes in multiple sclerosis: a link between depression and cognitive impairment? // *Eur. J. Neurol.* 2016. Vol. 24, N 1. P. 27–36. doi: 10.1111/ene.13112

REFERENCES

- Prosperini L., Piattella M.C., Gianni C., Pantano P. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural Plast.* 2015;2015:481574. doi: 10.1155/2015/481574
- Clinical guidelines — Multiple sclerosis — 2022–2023–2024 (13.07.2022) — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. As of July 13, 2022 on the website of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available from: http://disuria.ru/_ld/12/1226_kr22G35p0MZ.pdf (In Russ.)
- Hejazi S., Karwowski W., Farahani F.V., et al. Graph-Based Analysis of Brain Connectivity in Multiple Sclerosis Using Functional MRI: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2023;13(2):246. doi: 10.3390/brainsci13020246
- Giorgio A., De Stefano N. Advanced Structural and Functional Brain MRI in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2016;36(2):163–176. doi: 10.1055/s-0036-1579737
- 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;35:103076. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103076

6. Manca R, Sharrack B, Paling D, et al. Brain connectivity and cognitive processing speed in multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2018;388:115–127. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.003
7. Rocca MA, De Meo E, Filippi M. Functional MRI in investigating cognitive impairment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2016;134 Suppl 200:39–46. doi: 10.1111/ane.12654
8. Demir S. Multiple Sclerosis Functional Composite. *Noro Psikiyatr Ars.* 2018;55(Suppl 1):S66–S68. doi: 10.29399/npa.23349
9. Nelson F, Akhtar MA, Zúñiga E, et al. Novel fMRI working memory paradigm accurately detects cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(6):836–847. doi: 10.1177/1352458516666186
10. Jandric D, Doshi A, Scott R, et al. A Systematic Review of Resting-State Functional MRI Connectivity Changes and Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Brain Connect.* 2022;12(2):112–133. doi: 10.1089/brain.2021.0104
11. Smallwood J, Bernhardt BC, Leech R, et al. The default mode network in cognition: a topographical perspective. *Nat Rev Neurosci.* 2021;22(8):503–513. doi: 10.1038/s41583-021-00474-4
12. Tavazzi E, Cazzoli M, Pirastru A, et al. Neuroplasticity and Motor Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review on MRI Markers of Functional and Structural Changes. *Front Neurosci.* 2021;15:707675. doi: 10.3389/fnins.2021.707675
13. Tavazzi E, Bergsland N, Cattaneo D, et al. Effects of motor rehabilitation on mobility and brain plasticity in multiple sclerosis: a structural and functional MRI study. *J Neurol.* 2018;265(6):1393–1401. doi: 10.1007/s00415-018-8859-y
14. Tolf A, Fagius J, Carlson K, et al. Sustained remission in multiple sclerosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Neurol Scand.* 2019;140(5):320–327. doi: 10.1111/ane.13147
15. Msheik A, Assi F, Hamed F, et al. Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: A 2023 Review of Published Studies. *Cureus.* 2023;15(10):e47972. doi: 10.7759/cureus.47972
16. Nicholas RS, Rhone EE, Mariottini A, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Active Multiple Sclerosis: A Real-world Case Series. *Neurology.* 2021;97(9):e890–e901. doi: 10.1212/WNL.0000000000012449
17. Bonavita S, Sacco R, Esposito S, et al. Default mode network changes in multiple sclerosis: a link between depression and cognitive impairment? *Eur J Neurol.* 2016;24(1):27–36. doi:10.1111/ene.13112

ОБ АВТОРАХ

Елена Алексеевна Потемкина; ORCID: 0000-0003-3987-9916; ResearcherID: ABF-8381-2021; e-mail: lenagorbunova-124@yandex.ru

Артем Геннадьевич Труфанов, докт. мед. наук, профессор кафедры; ORCID: 0000-0003-2905-9287; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Александр Юрьевич Ефимцев, докт. мед. наук, доцент кафедры; ORCID: 0000-0003-2249-1405; eLibrary SPIN: 3459-2168; ResearcherID: L-1124-2015; e-mail: atralf@mail.ru

Алексей Юрьевич Полушин, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-8699-2482; e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Виктория Владимировна Волгина; ORCID: 0009-0003-1517-8709; e-mail: volginaviktoria1@gmail.com

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Elena A. Potemkina; ORCID: 0000-0003-3987-9916; ResearcherID: ABF-8381-2021; e-mail: lenagorbunova-124@yandex.ru

Artem G. Trufanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor at the Department; ORCID: 0000-0003-2905-9287; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Alexander Yu. Efimtsev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department; ORCID: 0000-0003-2249-1405; eLibrary SPIN: 3459-2168; ResearcherID: L-1124-2015; e-mail: atralf@mail.ru

Aleksey Yu. Polushin, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0001-8699-2482; e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Viktoriya V. Volgina; ORCID: 0009-0003-1517-8709; e-mail: volginaviktoria1@gmail.com

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