

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 612.82:616.832-004.2:616-073.756.8

ВЫЯВЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАТОГЕНЕЗА РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПОДКОРКОВЫХ СТРУКТУР

Труфанов А. Г.¹, Полушин А. Ю.², Горбунова Е. А.³, Лукин М. В.³

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Труфанов Артем Геннадьевич,
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия им. С. М. Кирова» Минобороны
России,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: trufanovart@gmail.com

Статья поступила в редакцию 10.01.2023
и принята к печати 20.01.2023.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить функциональные изменения таламуса, миндалевидного комплекса и гиппокампальной области методом функциональной МРТ в состоянии покоя и определить их клиническую и прогностическую значимость при различных типах течения РС. **Материалы и методы.** Обследовано 68 пациентов с диагнозом рассеянного склероза (РС): 40 больных с ремиттирующим типом течения (РРС) в стадии ремиссии и 28 — с вторично-прогрессирующим РС без признаков активности и прогрессирования (ВПРС). Группу контроля составили 10 здоровых человек соответствующего возраста и пола без неврологических и соматических заболеваний. Всем пациентам и контрольной группе была выполнена МРТ головного мозга на томографе Siemens Tim Trio с индукцией магнитного поля 3,0 Тл, использованием контрастного усиления, протоколов T1 градиентного эха, REST-BOLD и последующей обработкой полученных данных при помощи программного обеспечения CONN 19c. Клиническая оценка проводилась по шкалам: EDSS, MSSS, MMSE, FAB, MoCA, SDMT, теста Бека и HADS. Всем пациентам было выполнено МРТ головного мозга и МР-морфометрия с помощью программы Freesurfer 6.0. **Результаты.** В ходе исследования были обнаружены различные паттерны

изменения функциональных связей: у пациентов с ВПРС происходит уменьшение интенсивности связей таламуса с другими структурами головного мозга и уменьшение их количества по сравнению с больными с РРС, у которых количество связей существенно выше. Кроме того, у пациентов с ВПРС происходит значительное снижение параметров коннективности гиппокампальной формации слева, а в случае с миндалевидным комплексом — справа, это проявляется в суммарном уменьшении интенсивности связей с другими структурами головного мозга и уменьшении их количества. Нейродегенеративный процесс представлен уменьшением объемов хвостатого ядра и скорлупы, увеличением объема 3-го и боковых желудочков, увеличением объема СМЖ, наличием «черных дыр». От длительности заболевания зависит объем 3-го и боковых желудочков, объем СМЖ (общая нейродегенерация). На степень инвалидизации (EDSS) влияют объемы хвостатого ядра, бледного шара, прилежащего ядра и ствола головного мозга. В свою очередь на когнитивное снижение оказывают влияние объем таламуса, базальных ядер, ствола головного мозга, объем боковых желудочков и уменьшение объемов белого вещества и коры мозжечка. **Заключение.** Таким образом, метод функциональной МРТ в состоянии покоя вносит дополнительный вклад в понимание нейродегенеративных процессов при различных фенотипах рассеянного склероза. А динамическая оценка и наблюдение за объемом подкорковых образований головного мозга с помощью МР-морфометрии может выступать в роли прогностического фактора при переходе ремиттирующе-рецидивирующего фенотипа рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий фенотип.

Ключевые слова: вторично-прогрессирующий РС, гиппокамп, миндалина, рассеянный склероз, РС, таламус, функциональная коннективность, функциональная МРТ.

Для цитирования: Труфанов А.Г., Подушин А.Ю., Горбунова Е.А., Лукин М.В. Выявление особенностей патогенеза различных фенотипов рассеянного склероза на основе изучения морфологической и функциональной организации подкорковых структур. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(1):27-42. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-27-42.

IDENTIFICATION OF THE PATHOGENESIS FEATURES OF VARIOUS PHENOTYPES OF MULTIPLE SCLEROSIS BASED ON THE STUDY OF THE MORPHOLOGICAL FUNCTIONAL CONNECTIVITY OF SUBCORTICAL GRAY MATTER STRUCTURES

Trufanov A. G.¹, Polushin A. Y.², Gorbunova E. A.³, Lukin M. V.³

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Trufanov Artem G.,
S. M. Kirov Military Medical Academy,
Akademichian Lebedev str., 6,
Saint Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: trufanovart@gmail.com

Received 10 January 2023; accepted
20 January 2023.

ABSTRACT

Objective. The aim of study: to investigate the functional changes in the thalamus, amygdala, and hippocampal region using functional MRI at rest and determine their clinical significance in various types of MS. **Materials and methods.** 68 patients with a diagnosis of multiple sclerosis (MS) were examined: 40 patients with a relapsing-remitting MS (RRMS) in remission and 28 patients with secondary progressive MS without signs of activity and progression (SPMS). The control group consisted of 10 healthy people of the appropriate age and gender without neurological and somatic diseases. All patients and controls underwent MRI of the brain on a Siemens Tim Trio tomograph with a magnetic field induction of 3.0 TL, using contrast enhancement, T1 gradient echo protocols, REST-BOLD, and subsequent processing of the data obtained using CONN 19c software. **Results and conclusion.** In the course of the study, various patterns of changes in functional connections were found: in patients with RRMS, there is a decrease in the intensity of connections of the thalamus with other brain structures and a decrease in their number. In patients with RRMS, a greater number and intensity of connections within the thalamus and other structures of the brain were detected compared to SPMS. In patients with RRMS, there is a significant decrease in the connectivity parameters of the hippocampal formation, which is expressed on the left, and in the case of the amygdala complex – on the right, this is manifested in a total decrease in the intensity of connections with other brain structures and a decrease in their number. Thus, the method of functional MRI at rest makes an additional contribution to the understanding of neurodegenerative processes in various phenotypes of multiple sclerosis.

Key words: amygdala, fMRI, functional connectivity, hippocampus, multiple sclerosis, MS, secondary progressive MS, thalamus.

For citation: Trufanov AG, Polushin AY, Gorbunova EA, Lukin MV. Identification of the pathogenesis features of various phenotypes of multiple sclerosis based on the study of the morphological functional connectivity of subcortical gray matter structures. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(1):27-42. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-27-42.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — заболевание, известное с XV века своей способностью вызывать комплекс нарушений, включая двигательные. РС относят к неизлечимым инвалидизирующим заболеваниям. В настоящее время в мире насчитывается около 2,8 млн таких пациентов, и их число увеличивается на 5 % каждые 10 лет [1].

Этиопатогенез заболевания рассматривают как взаимодействие генетических, эпигенетических, экзо- и эндогенных факторов, которое приводит к демиелинизации и нейродегенерации. Воспалительный процесс может развиваться как в направлении «с периферии в ЦНС» через Т-клеточные механизмы, так и запускаться в ЦНС, посредством первичного поражения ткани мозга, а на более поздних сроках — формирования эктопических В-клеточных фолликулов и кортикальной демиелинизации [2–6]. Дальнейшее совершенствование представлений о патогенезе обеспечивает повышение эффективности терапии, оцениваемой по критериям NEDA. Однако большого прогресса в лечении нейродегенеративной составляющей заболевания пока не достигнуто, что обуславливает необходимость поиска новых подходов к изучению изменений в ткани головного мозга.

В начале этого века была разработана особая методика магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющая оценивать активность нейронов головного мозга, которая получила название функциональной МРТ (фМРТ) [7]. Функциональная МРТ покоя — методика фМРТ, в которой ограничительным условием выступает отсутствие двигательных и когнитивных действий (парадигм) со стороны пациента [8, 9]. В качестве оцениваемого параметра используются колебания оксигенации церебрального кровотока в пространстве и времени (BOLD-сигнал). При анализе этого сигнала выявляются синхронно работающие участки головного мозга, при

этом фиксируется сила их взаимосвязи (коннективности). Эти особенности метода повлияли на выбор фМРТ с целью изучения особенностей функционирования ЦНС у больных с РС при аутоиммунном воспалении и нейродегенерации.

Особый интерес представляет недостаточно изученная проблема структурных и функциональных изменений в медиобазальных отделах височной доли — миндалевидного комплекса, гиппокампальной области и таламуса, а также их вкладе в развитие нейродегенеративного процесса и формирование особенностей когнитивных нарушений у больных РС. Степень коннективности может оказаться ценным маркером и предиктором повреждения связей между ядрами таламуса и различными структурами лимбической системы, что позволит выделить особенности их проявления, включая гетерогенность нейродегенеративного процесса при различных типах течения РС.

Что касается методик нейровизуализации, их использование в исследовательских целях оправдано поиском в данных изображениях биомаркеров в форме структурных [30] и/или функциональных изменений, особенно с количественной оценкой, что позволяет на ранней стадии идентифицировать пациентов с рассеянным склерозом и дифференцировать у них различные двигательные нарушения, связанные с нейродегенерацией [31].

В диагностике различных фенотипов рассеянного склероза удовлетворительные результаты показывают использование методов искусственного интеллекта [32]. Основные методики визуализации включают T1-взвешенные изображения, T2-взвешенные изображения, диффузионно-тензорную визуализацию, МР-морфометрию и функциональную магнитно-резонансную томографию. С помощью различных моделей машинного и глубокого обучения вырисовывается перспектива преодоления субъективных ограничений традиционной диагностики, осуществляемой врачами-рентгенологами,

и переход от субъективного качественного анализа к объективному количественному анализу.

Растущее количество научных исследований и разработок в области интеллектуального ПО демонстрирует определенные результаты. Луо и соавторы [33] применили обучение к данным мультимодальной нейровизуализации. При этом методики машинного обучения, основанные на модели SVM, дают лучшие результаты. Ду и коллеги [34] использовали анализ главных компонент ядра графа для извлечения признаков из дискриминантных подсетей и приняли модель SVM для классификации. Eslami и Saeed [36] использовали модель, основанную на классификаторе KNN, а также разработали метод выбора модели для выбора значения k для KNN. Другая группа ученых из Китая предложили улучшенный метод, который сочетает в себе анализ данных как функциональной связности, так и амплитуды низкочастотных колебаний [37].

Принимая во внимание данные систематических обзоров и метаанализа научных исследований головного мозга с применением методик фМРТп, трактографии и морфометрии, следует отметить, что трактовка их результатов иногда носит противоречивый характер. Это обусловлено немногочисленными и разнородными выборками, различиями в методологии выполнения исследований, различиями используемого программного обеспечения для анализа данных и рядом прочих факторов, не подлежащих объективному контролю. И поэтому четкое выявление конкретных нейровизуализационных маркеров, характеризующих тот или иной патологический процесс, динамику изменений или, тем более, позволяющих прогнозировать какие-либо изменения при патологическом процессе, на сегодняшний день является сложной нерешенной задачей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 68 пациентов с диагнозом РС по критериям McDonald (2017 г.) [12]: 40 больных с ремиттирующим типом течения (РРС) в стадии ремиссии и 28 — с вторично-прогрессирующим РС без признаков активности и прогрессирования (ВПРС) [13]. Группу контроля составили 10 здоровых человек соответствующего возраста и пола без неврологических и соматических заболеваний. Неврологическая оценка пациентов проведена по шкалам инвалидизации (EDSS) и агрессивности РС (MSSS). Когнитивную и психическую сферы тестировали с использованием MMSE, FAB, MoCA, SDMT, теста Бека и HADS.

Всем пациентам и группе контроля (лица без неврологических заболеваний того же возраста) была выполнена МРТ головного мозга на томографе Siemens Tim Trio с индукцией магнитного поля 3,0 Тл, 16-канальной головной катушкой, с использованием контрастного усиления, протокола T1 градиентного эха (176 срезов, размер вокселей: 1 мм, echo time (TE) — 3,41 мс, repetition time (TR) — 1900 мс), который использовался для ориентирования протокола функциональной МРТ — REST-BOLD (47 срезов, размеры вокселей: 3 мм, TE — 30 мс, TR — 3890 мс). Всем пациентам была проведена морфометрическая оценка полученных данных с помощью программы Freesurfer 6.0. Последующая постпроцессинговая обработка полученных нейрофункциональных данных производилась при помощи программного обеспечения CONN 19с [14].

Статистический анализ проводился с использованием t-теста, F-теста, множественной линейной регрессии с поправкой на множественные сравнения Бенджамини-Хохберга (False Discovery Rate, FDR) [10, 11], позволяющий значитель-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Table 1. Characteristics of patients

Группа	Все больные	РРС	ВПРС	Контроль
Количество пациентов	68	40	28	10
Пол (м/ж)	15/53	8/32	7/21	5/5
Возраст (лет)	32,2 ± 7,4	31,8 ± 5,96	33,3 ± 5,7	35,6 ± 2,19
Длительность РС (лет)/Duration of MS (years)	4,19 ± 3,79	2,3 ± 1,5	5,56 ± 4,4	
EDSS	2,63 ± 1,52	1,54 ± 0,5	4,2 ± 0,85	

но уменьшить количество ложноположительных результатов. Значимым считалось отличие с $pFDR\text{-corr} < 0,05$.

Результаты неврологического обследования

Всем пациентам было проведено комплексное нейропсихологическое тестирование (табл. 2).

Результаты контрольной группы соответствовали норме. По результатам не было обнаружено

достоверных различий между стандартными когнитивными шкалами, что указывает на их низкую чувствительность при выявлении когнитивной дисфункции при РС. Отрицательный результат показал письменный раздел SDMT, несмотря на большое расхождение в абсолютных значениях между тестируемыми группами (17,24 %). Высокая степень достоверности ($p = 0,018$) отмечена при проведении устного раздела SDMT.

Таблица 2. Результаты нейропсихологического обследования

Table 2. Results of neuropsychological examination

Группа	PPC	ВПРС	p
EDSS	1,54 ± 0,46	4,17 ± 0,85	< 0,05
MSSS	3,75 ± 1,58	5,96 ± 1,62	< 0,05
MMSE	28,75 ± 1,13	27,56 ± 1,70	> 0,05
FAB	17,5 ± 0,50	16,11 ± 1,65	> 0,05
MoCA	28,42 ± 1,08	26,67 ± 2,23	> 0,05
SDMT устный	57,67 ± 9,39	43,00 ± 8,00	0,018
SDMT письменный	58,00 ± 10,50	48,11 ± 8,98	> 0,05
BDI	8,75 ± 3,38	18,67 ± 7,11	0,008
HADS I	4,67 ± 1,72	8,19 ± 2,74	0,027
HADS II	3,83 ± 1,94	9,56 ± 3,38	0,002
HADS общий	8,50 ± 3,50	17,44 ± 5,72	0,003

Таблица 3. Параметры коннективности левого и правого таламусов у группы контроля и пациентов с PPC и ВПРС ($p\ FDR\text{-corr} < 0,05$)

Table 3. Connectivity parameters of the left and right thalamus in healthy controls and RMS and SPMS patients ($p\ FDR\text{-corr} < 0,05$)

Параметр коннективности	Все больные		PPC		ВПРС		Контроль	
	S	D	S	D	S	D	S	D
Суммарная интенсивность связей	226,43 (+241 %)* (+351 %)**	190,49 (+68 %)* (+273 %)**	138,85 (+109 %)*	219,63 (+94 %)*	50,26 (-32 %)* (-64 %)***	51,11 (-122 %)* (-77 %)***	66,49	113,38
Количество связей	48 (+269 %)* (+500 %)**	40 (+67 %)* (+400 %)**	31 (+139 %)*	51 (+113 %)*	8 (-63 %)* (-74 %)***	8 (-200 %)* (-84 %)***	13	24

*— отличие от контроля с $pFDR < 0,05$

** — отличие от ВПРС с $pFDR < 0,05$

*** — отличие от PPC с $pFDR < 0,05$

Таблица 4. Параметры коннективности левого и правого гиппокампов у группы контроля и пациентов с PPC и ВППС (p FDR-corr < 0,05)**Table 4. Connectivity parameters of the left and right hippocampus in healthy controls and RMS and SPMS patients (p FDR-corr < 0,05)**

Параметр коннективности	Больные		PPC		ВППС		Контроль	
	S	D	S	D	S	D	S	D
Суммарная интенсивность связей	316,23 (+341 %)* (+4750 %)**	378,83 (+227 %)* (+268 %)**	304,02 (+324 %)*	266,27 (+130 %)*	6,52 (-1001 %)* (-98 %)***	102,82 (-13 %)* (-61 %)***	71,77	116,00
Количество связей	74 (+429 %)* (+7300 %)**	81 (+252 %)* (+305 %)**	60 (+329 %)*	56 (+143 %)*	1 (-1300 %)* (-98 %)***	20 (-15 %)* (-64 %)***	14	23

*— отличие от контроля с pFDR < 0,05

** — отличие от ВППС с pFDR < 0,05

*** — отличие от PPC с pFDR < 0,05

При сравнении PPC и ВППС, при оценке Шкалы депрессии Бека (BDI) и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) были получены достоверные различия между исследуемыми группами по уровню оценки психических функций, как в суммарных оценках, так и в отдельных подразделах.

Результаты функциональной МРТ покоя

С помощью программного обеспечения CONN v19c в автоматическом режиме нами были получены статистически достоверные (p FDR-corr < 0,05) различия между функциональными связями таламусов, миндалин и гиппокампов у пациентов с PPC и ВППС, представленные в виде графических схем (рис. 1–3) и числовых параметров связей (табл. 2–4).

Полученные характеристики параметров коннективности представлены в таблице 2. Как следует из таблицы 2, при ВППС происходит значительное снижение параметров коннективности таламуса с обеих сторон, что проявляется в суммарном уменьшении интенсивности связей с другими структурами головного мозга и уменьшении их количества. При PPC обнаружено статистически достоверно большее количество и интенсивность связей между различными ядерными структурами таламуса по сравнению с ВППС и контролем.

Результаты МР-морфометрии

Сначала провели оценку связи клинических параметров с изменениями по данным МР-морфо-

метрии. Были выявлены положительные корреляционные связи длительности заболевания с объемом третьего желудочка и боковых желудочков головного мозга, а также объемом ликвора. При оценке корреляционного анализа по шкале инвалидизации РС от различных переменных выявили отрицательные связи средней силы к объемам хвостатого ядра и бледного шара слева, объема ствола головного мозга и хвостатого и прилежащего ядер справа (табл. 6).

При оценке корреляционного анализа шкал MSSS, MMSE и FAB достоверных связей с волюметрическими показателями подкорковых образований не выявлено.

Только Монреальская шкала оценки когнитивных функций показала взаимосвязь с подкорковыми образованиями. Получены положительные связи средней силы (все выше 0,6) с объемами обоих таламусов и хвостатых ядер (табл. 3).

Шкала SDMT (устный раздел) выявила достаточное количество положительных корреляционных взаимодействий (все связи выше 0,6) с волюметрическими показателями хвостатых ядер, левого бледного шара, ствола головного мозга и белым веществом мозжечка слева.

Самое большое количество корреляций было выявлено при анализе связей шкалы SDMT (письменный раздел) с волюметрическими характеристиками структур головного мозга. Впервые были выявлены связи с корой мозжечка с обеих сторон и левым миндалевидным комплексом,

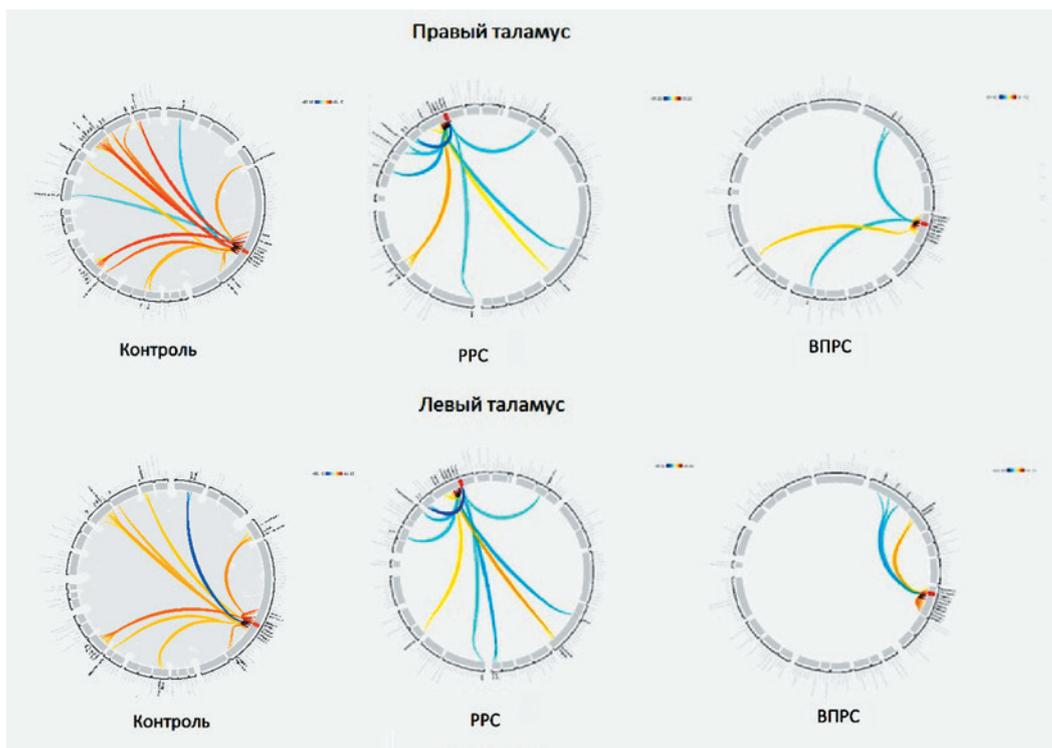


Рис. 1. Различия между функциональными связями таламусов у группы контроля и пациентов с PPC и ВПРС

Figure 1. Differences between the functional connections of the thalamus in healthy controls and patients with RMS and SPMS

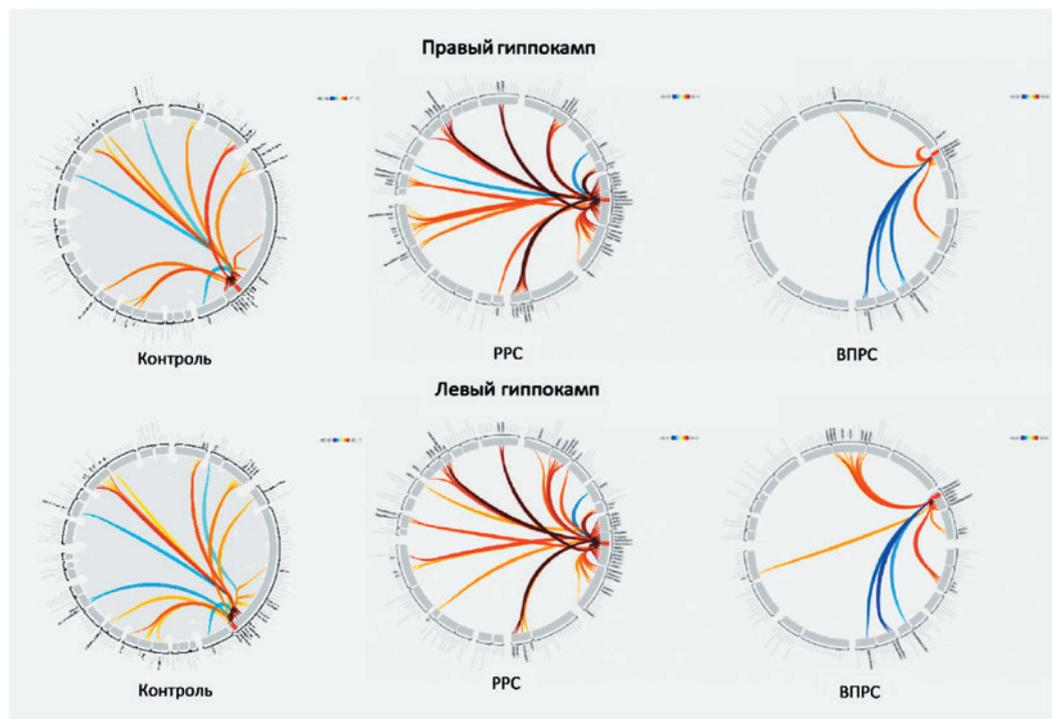


Рис. 2. Различия между функциональными связями гиппокампов у группы контроля и пациентов с PPC и ВПРС

Figure 2. Differences between the functional connections of the hippocampus in healthy controls and patients with RMS and SPMS

показаны корреляции со скорлупой, бледным шаром и хвостатым ядром с обеих сторон, а также левым таламусом и стволом головного мозга (табл. 4).

Также был выполнен анализ корреляционной связи морфометрических параметров головного мозга со шкалами для выявления тревоги и депрессии.

При оценке по шкале депрессии Бека выявлены отрицательные связи средней силы с объемными параметрами ствола головного мозга, левым и правым прилежащими ядрами.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии сравнивалась по 3 разделам: раздел тревоги, раздел депрессии и вся шкала в целом.

Результаты первого раздела шкалы HADS (тревога) показали отрицательные слабые корреляции (с тенденцией к переходу в корреляции средней силы) с волюметрией ствола головного мозга и правого прилежащего ядра. Раздел шкалы HADS (депрессия) выявил только одну отрицательную корреляционную связь слабой силы с объемом ствола головного мозга.

При сравнении общего раздела шкалы HADS, с общей оценкой из первой и второй частей шкалы, корреляции были выявлены с объемом ствола головного мозга и обоими прилежащими ядрами (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении групп пациентов с PPC и ВПРС получены достоверные ($p < 0,05$) различия по длительности заболевания, которые составили $2,33 \pm 1,50$ года для больных с PPC и $5,56 \pm 4,41$ года для больных с ВПРС. Похожие различия ($p < 0,05$) выявлены по баллам шкалы EDSS, при PPC составляли $1,54 \pm 0,46$ балла, при ВПРС $4,17 \pm 0,85$ балла.

По шкале MSSS (тяжести рассеянного склероза), которая является производной от EDSS и показывает скорость прогрессирования заболевания с течением времени, показатели достоверно ($p < 0,05$) различались между пациентами с PPC ($3,75 \pm 1,58$ балла) и ВПРС ($5,96 \pm 1,62$ балла), что отражает четкую закономерность прогрессирования заболевания по мере перехода пациентов от PPC к ВПРС.

Для оценки когнитивной дисфункции использовали шкалы: MMSE, FAB и MoCA, письменный и устный разделы SDMT теста. Раннее определение наличия когнитивной дисфункции позволит вовремя назначить соответствующую терапию, так как сами пациенты обычно начинают отмечать когнитивные изменения при вторично-прогрессирующем течении.

При этом ни одна шкала не показала достоверных различий между PPC и ВПРС, за исключением

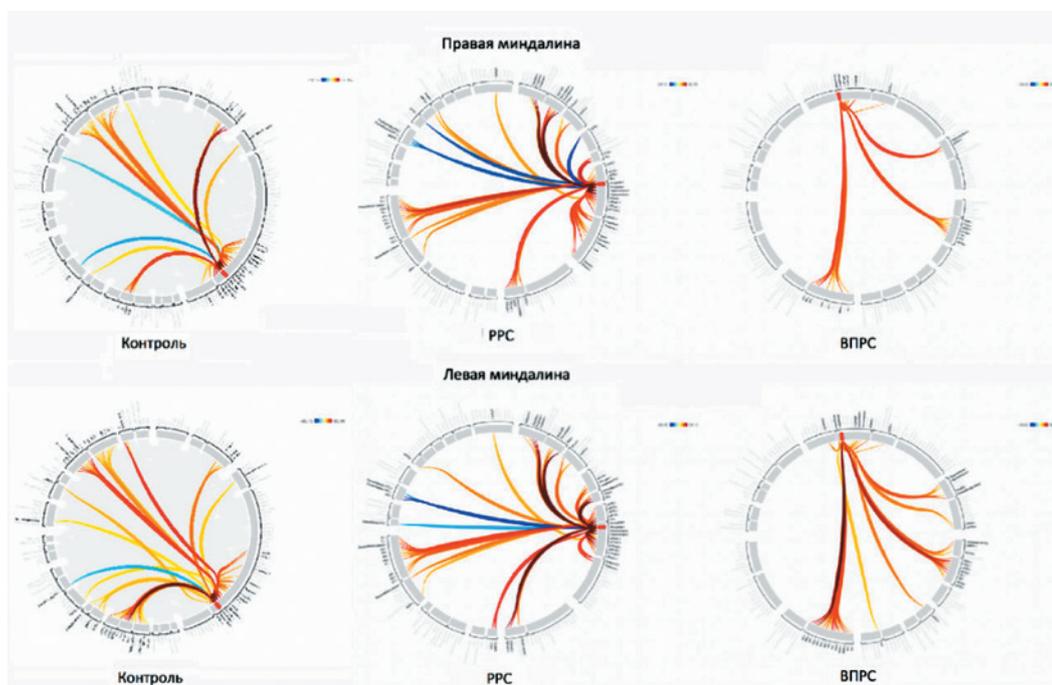


Рис. 3. Различия между функциональными связями миндалин у группы контроля и пациентов с PPC и ВПРС

Figure 3. Differences between the functional connections of the amigdala in healthy controls and patients with RMS and SPMS

письменного раздела SDMT теста. Скорее всего, это связано с низкой чувствительностью стандартных когнитивных шкал к невыраженным когнитивным нарушениям у пациентов с РС на ранних стадиях. При ремиттирующем фенотипе течения РС высокую чувствительность к когнитивным изменениям показал устный раздел SDMT.

Так как стандартные шкалы оценки когнитивной функции обладают низкой чувствительностью, то использовать их при РС нецелесообразно.

Результаты, полученные по шкалам для выявления тревоги и депрессии: шкала BDI (шкала депрессии Бека) и шкала HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии), были подтверждены после

Таблица 5. Параметры коннективности левой и правой миндалин у группы контроля и пациентов с PPC и ВПРС (p FDR-corr < 0,05)

Table 5. Connectivity parameters of the left and right amygdala in healthy controls and RMS and SPMS patients (p FDR-corr < 0,05)

Параметр коннективности	Больные		PPC		ВПРС		Контроль	
	S	D	S	D	S	D	S	D
Суммарная интенсивность связей	446,44 (+145 %)* (+101 %)**	359,33 (+142 %)* (+322 %)**	275,94 (+51 %)*	245,12 (+65 %)*	221,61 (+22 %)* (-20 %)***	85,05 (-75 %)* (-65 %)***	182,40	148,60
Количество связей	96 (+113 %)* (+96 %)**	82 (+141 %)* (+356 %)**	58 (+29 %)*	57 (+68 %)	49 (+11 %)* (-16 %)***	18 (-89 %)* (-68 %)***	45	34

*— отличие от контроля с pFDR < 0,05

** — отличие от ВПРС с pFDR < 0,05

*** — отличие от PPC с pFDR < 0,05

Таблица 6. Корреляционные связи клинических параметров заболевания с данными МР-морфометрии (p < 0,05)

Table 6. Correlations of clinical parameters of the disease with MR morphometry data (p < 0.05)

Структура	R
Длительность заболевания	
Объем 3-го желудочка	0,84
Объем ЦСЖ	0,67
Объем боковых желудочков	0,78
EDSS	
Левое хвостатое ядро	-0,64
Левый бледный шар	-0,61
Объем ствола головного мозга	-0,64
Правое хвостатое ядро	-0,61
Правое прилежащее ядро	-0,68

Таблица 7. Корреляционные связи шкалы MoCA с данными МР-морфометрии (p < 0,05)

Table 7. Correlations of the MoCA scale with MR morphometry data (p < 0.05)

Структура	R
MoCA	
Левый таламус	0,62
Левое хвостатое ядро	0,61
Правый таламус	0,67
Правое хвостатое ядро	0,61

Таблица 8. Корреляционные связи шкалы SDMT (устный раздел) и SDMT (письменный раздел) с данными МР-морфометрии (p < 0,05)

Table 8. Correlations of the SDMT scale (oral section) and SDMT (written section) with MR morphometry data (p < 0.05)

Структура	R
SDMT (устный раздел)	
Левое хвостатое ядро	0,70
Левый бледный шар	0,64
Ствол головного мозга	0,67
Правое белое вещество мозжечка	0,68
Правое хвостатое ядро	0,72
SDMT (письменный раздел)	
Кора мозжечка слева	0,68
Левый таламус	0,66
Левое хвостатое ядро	0,77
Левая скорлупа	0,64
Левый бледный шар	0,65
Ствол головного мозга	0,83
Левое миндалевидное тело	0,67
Боковые желудочки	0,70
Белое вещество мозжечка справа	0,64
Кора мозжечка справа	0,74
Правое хвостатое ядро	0,80
Правая скорлупа	0,62
Правый бледный шар	0,61

Таблица 9. Корреляционные связи шкалы BDI, шкалы HADS I (раздел «тревога»), шкалы HADS II (раздел «депрессия»), шкалы HADS общий с данными МР-морфометрии ($p < 0,05$)

Table 9. Correlations of BDI scale, HADS I scale (section “anxiety”), HADS II scale (section “depression”), HADS general scale with MR morphometry data ($p < 0.05$) with MR morphometry data ($p < 0.05$)

Структура	R
BDI	
Ствол головного мозга	-0,57
Левое прилежащее ядро	-0,61
Правое прилежащее ядро	-0,53
HADS I (раздел «тревога»)	
Ствол головного мозга	-0,47
Правое прилежащее ядро	-0,45
HADS II (раздел «депрессия»)	
Ствол головного мозга	-0,47
HADS общий	
Ствол головного мозга	-0,50
Левое прилежащее ядро	-0,52
Правое прилежащее ядро	-0,50

консультации врача-психиатра в 100 % случаев. Это позволяет использовать эти шкалы при подозрении на тревожно-депрессивное расстройство.

При ВПРС в два раза более выраженные изменения по шкалам BDI и HADS, чем при PPC.

Для определения прогрессирования РС выполнен перекрестный корреляционный анализ между всеми полученными данными. Пациенты были объединены в одну группу для более точного анализа.

Длительность заболевания имела положительные корреляционные связи с объемом боковых и 3-го желудочков, цереброспинальной жидкости. У пациентов с течением заболевания развивается заместительная гидроцефалия, которая более выражена при вторично-прогрессирующем РС.

Достоверные результаты были получены при оценке корреляций со шкалой EDSS (степень инвалидизации). Выявлены отрицательные связи с объемом левого и правого хвостатых ядер, объемом ствола головного мозга и правого прилежащего ядра. По шкале EDSS баллы были тем выше, чем меньше был объем левого и правого хвостатых ядер, объем ствола головного мозга и правого прилежащего ядра.

Достоверных связей при анализе по шкалам MSSS, MMSE и FAB с волюметрическими показателями подкорковых образований не получили.

Только при анализе с использованием шкалы MoCA были положительные корреляции с хвостатыми ядрами и таламусами с обеих сторон. Во многих работах отмечалась связь когнитивных изменений с таламусом [24–27].

Баллы когнитивной шкалы SDMT (устный раздел) выявили положительные корреляционные связи с показателями хвостатых ядер, левого бледного шара, ствола головного мозга и белым веществом мозжечка слева.

Самое большое количество корреляций получили при оценке письменного раздела шкалы SDMT. Корреляции выявлены со скорлупой, бледным шаром и хвостатым ядром с обеих сторон, левым таламусом и стволом головного мозга. Впервые были выявлены связи с корой мозжечка с обеих сторон (слева $r = 0,68$; справа $r = 0,74$), с левым миндалевидным комплексом ($r = 0,67$). Миндалевидный комплекс участвует в формировании психоэмоциональной сферы. При оценке были выраженные

отличия когнитивных функций между пациентами с РРС и ВПРС.

Оценка взаимосвязей структур головного мозга и шкал оценки психоэмоциональной сферы проводилась среди шкалы (шкала депрессии Бека) и подразделов шкалы HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии).

Оценка шкалы депрессии Бека (BDI) показала отрицательные связи со стволом головного мозга, с левым и правым прилежащими ядрами. Правое и левое прилежащие ядра входят в состав мезолимбического пути. Прилежащее ядро участвует в формировании удовольствия, агрессии и страха. При атрофии этой зоны отмечается увеличение баллов по шкале BDI, и, как следствие, выявляются пациенты с повышенным риском развития депрессии.

Связи по шкале HADS проводились по нескольким подразделам. В результате получили отрицательные корреляции с волюметрией ствола головного мозга и правого прилежащего ядра при оценке раздела тревоги HADS. Похожие результаты получены при оценке по шкале депрессии Бека. При оценке раздела депрессии шкалы HADS отмечена только одна отрицательная корреляционная связь с объемом ствола головного мозга. Общий раздел HADS выявил связь с объемом ствола головного мозга и обоими прилежащими ядрами. Похожий результат получен при анализе по шкале BDI.

Суммируя результаты проведенного исследования, можно сказать, что психоэмоциональное состояние пациентов с РС имеет отчетливую связь с объемом ствола головного мозга, прилежащих ядер. Это может помочь в раннем определении развития тревожного и/или депрессивного состояния для более раннего назначения лекарственной терапии.

Техническое усовершенствование метода МРТ позволило использовать его не только для исследования структурных особенностей головного мозга, но и для изучения его функционирования, что легло в основу фМРТ.

Использование современного интегративного анализа при помощи фМРТ покоя с построением схем, отражающих взаимодействия миндалевидного тела с другими отделами головного мозга, позволяет выявить изменения функциональной связности. Последняя отражает совокупный результат повреждения вследствие воспалительного и нейродегенеративного процессов, развивающихся в белом и сером веществе головного мозга. Достоверные различия в параметрах связности между правым и левым миндалевидными телами, обнаруженные при РРС и похожие на функциональную латерализацию, свидетельствуют о субкомпенсации благодаря корковой

реорганизации мозга пациентов (табл. 3) на фоне неоднородного снижения параметров связности гиппокампов с обеих сторон (табл. 4). При этом при ВПРС, по сравнению с РРС, наблюдается изменение профиля функциональных связей миндалевидного тела с другими структурами головного мозга (рис. 3). Вероятно, это обусловлено перераспределением и обеднением связей в условиях более выраженного воспалительного и, особенно, нейродегенеративного микроглиально-астроглиального повреждения.

Гиппокампальное образование отвечает за кодировку эмоциональной составляющей миндалин, а также участвует в консолидации информации из кратковременной памяти в долговременную [15]. Кроме этого, гиппокампальные ассоциативные области интегрируют сенсорную информацию всех модальностей [16]. Также гиппокамп участвует в процессах нейрогенеза [17], поэтому при усилении нейродегенеративного процесса может способствовать активации процессов нейропластичности для компенсации атрофии [18, 19].

Предполагается, что нейропластичность возможна за счет рекрутирования «молчащих связей», реорганизации дистантных участков коры [20, 21]. Возможность корковой реорганизации у пациентов с РС была предположена после проведения мультимодальной фМРТ, зафиксировавшей статистическое рассогласование результатов атрофии и функциональной связности [22, 23]. Необходимо отметить также противоречивость и неоднозначность сведений [24, 25] о снижении степени функциональной латерализации структур головного мозга, вплоть до ее полного отсутствия [25–27].

Известно, что у пациентов с РРС отмечается повсеместное снижение функциональной связности как между левой миндалиной, затылочными и теменными регионами, так и между средней, задней крючковой извилиной и верхней лобной извилиной с двух сторон [28]. Также снижена связность скорлупы с двух сторон и повышена связность между гиппокампами с двух сторон и левой миндалиной. Это повышение коррелирует с повреждением белого вещества между правым гиппокампом и ипсилатеральной миндалиной [29].

В проведенном исследовании наблюдается увеличение параметров связности всех заинтересованных структур при РРС (табл. 2–4) и левого миндалевидного комплекса при ВПРС (табл. 4). Это демонстрирует расширение рабочих нейросетей для компенсации потерь функционально значимой ткани, которое возможно и на более поздних сроках заболевания, но при условии, что зоны нейрогенеза не подверглись значимой атрофии.

И также свидетельствует о том, что корковая адаптационная реорганизация начинается совместно с дебютом заболевания и, возможно, продолжается до достижения необратимой нейродегенерации.

Кроме этого, было установлено достаточно неоднородное снижение параметров функциональной связности структур гиппокампального образования с другими участками коры головного мозга при ВПРС, что, с одной стороны, визуализирует выраженность нейродегенеративного процесса, а с другой — свидетельствует о неполной компенсации этого процесса в правой гиппокампальной области.

Полученные результаты указывают на различия между РРС и ВПРС, состоящие в резком снижении количества и функциональной активности связей таламуса со многими структурами головного мозга. Особенно это касается корковых связей, которые обеспечивают анализ всей чувствительной информации, поступающей в зрительный бугор и передающейся для дальнейшего анализа и принятия решения, посредством таламо-кортикальных путей.

Уменьшение количества таламо-кортикальных связей, а также отсутствие феномена функциональной латерализации могут объяснять более частое развитие когнитивных нарушений, астенического синдрома, эмоциональных расстройств у пациентов с ВПРС. Функциональные нарушения у таких пациентов, которые выявлены на фМРТ путем оценки степени кровотока в ядрах миндалина и гиппокампа, указывают на происходящий в этих структурах дегенеративный процесс.

Также нами установлено обеднение связей таламуса с подкорковыми структурами при ВПРС. Относительную сохранность продемонстрировали только гиппокамп, хвостатое ядро и скорлупа с левой стороны. Все остальные связи также подверглись дегенерации, в отличие от пациентов с РРС. При РРС в нашем исследовании отмечено повышение связности между гиппокампами с двух сторон и левой миндалиной, а также снижение функциональной коннективности скорлупы с двух сторон. Повышение функциональной коннективности может коррелировать с повреждением белого вещества между правым гиппокампом и ипсилатеральной миндалиной [29].

Таким образом, фМРТ покоя вносит дополнительный вклад в понимание патогенеза, в частности, роли нейродегенеративного процесса и нейропластичности при различных типах течения РС. Выявленные выше изменения нельзя объяснить с позиций возрастной нейродегенерации, так как все пациенты, участвующие в исследовании, имели схожий возраст, не превышающий 40 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, динамическая оценка и наблюдение за объемом подкорковых образований головного мозга с помощью МР-морфометрии может выступать в роли прогностического фактора при переходе рецидивирующе-ремиттирующего фенотипа рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий фенотип, что является количественным показателем прогрессирования заболевания и позволит своевременно корректировать иммуномодулирующую терапию, не дожидаясь клинических маркеров прогрессирования, и более точно отслеживать процесс нарастания нейродегенеративной составляющей в патогенезе рассеянного склероза.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 2013. Accessed May 04, 2020. URL: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
2. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007; 17 (2): 210–218. DOI:10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x.
3. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* 2000; 47 (6): 707–717. DOI:10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q.
4. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365 (23): 2188–2197. DOI:10.1056/NEJMoa1100648.
5. Boyko AN, Boyko OV, Gusev EI. The choice of the optimal drug for pathogenic treatment of multiple sclerosis: a current state of the problem (a review). *Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni S. S. Korsakova.* 2014; 10(2): 77–91. In Russian [Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. № 10, вып. 2. С. 77–91.]
6. Bisaga GN. Multiple sclerosis: from morphology to pathogenesis. SPb, 2015. 104. In Russian [Бисага Г.Н. Рассеянный склероз: от морфологии к патогенезу / Г. Н. Бисага. — СПб, 2015. — 104 с.]

7. DeYoe E, Bandettini P, Neitz J, Miller D, Winans P. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the human brain. *Neurosci Methods*. 1994; 54 (2):171–187. DOI: 10.1016/0165-0270(94)90191-0; PMID:7869750.
8. Peng X, Lam F, Li Y, et al. Simultaneous QSM and metabolic imaging of the brain using SPICE. *Magn Reson Med*. 2018; 79 (1):13–21. DOI: 10.1002/mrm.26972. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29067730.
9. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013; 34 (10):1866–1872. DOI: 10.3174/ajnr.A3263. Epub 2012 Aug 30. PMID: 2293609.
10. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 1995; 57: 289–300. DOI:10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.
11. Benjamini Y, Heller R. False discovery rates for spatial signals. *J Am Stat Assoc*. 2007; 102: 1271–1281. DOI:10.1198/016214507000000941.
12. Thompson AJ, Banwell B, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurology*. 2018; 17: 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. PMID: 29275977.
13. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83(3): 278–286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560. PMID: 24871874.
14. Nieto-Castanon A. *Handbook of fcMRI methods in CONN*. MA: Hilbert Press, Boston. 2020, 114p.
15. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*. 2013; 153(6):1219–1227. DOI:10.1016/j.cell.2013.05.002. PMID: 23746839.
16. Saygin ZM, Kliemann D, Iglesias JE, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. High-resolution magnetic resonance imaging reveals nuclei of the human amygdala: manual segmentation to automatic atlas. *Neuroimage* 2017; 155:370–382. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.04.046. PMID: 28479476.
17. Ihunwo AO, Tembo LH, Dzamalala C. The dynamics of adult neurogenesis in human hippocampus. *Neural Regen Res*. 2016;11(12):1869–1883. DOI:10.4103/1673-5374.195278.
18. Lipp I, Tomassini V. Neuroplasticity and motor rehabilitation in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2015; 6:59. DOI:10.3389/fneur.2015.00059.
19. Barbarulo AM, Lus G, Signoriello E, et al. Integrated Cognitive and Neuromotor Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Pragmatic Study. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:196. DOI:10.3389/fnbeh.2018.00196.
20. Waxman SG. Demyelinating diseases--new pathological insights, new therapeutic targets. *N Engl J Med*. 1998; 338 (5):323–325. DOI:10.1056/NEJM199801293380610.
21. Lemus HN, Warrington AE, Rodriguez M. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurol Clin*. 2018; 36 (1):1–11. DOI:10.1016/j.ncl.2017.08.002.
22. Rocca MA, Filippi M. Functional MRI to study brain plasticity in clinical neurology. *Neurol Sci*. 2006; 27 Suppl 1:S24–S26. DOI:10.1007/s10072-006-0541-y.
23. Zurita M, Montalba C, Labbé T, et al. Characterization of relapsing-remitting multiple sclerosis patients using support vector machine classifications of functional and diffusion MRI data. *Neuroimage Clin*. 2018; 20: 724–730. DOI:10.1016/j.nicl.2018.09.002.
24. Ksiazek-Winiarek DJ, Szpakowski P, Glabinski A. Neural Plasticity in Multiple Sclerosis: The Functional and Molecular Background. *Neural Plast*. 2015; 2015:307175. DOI:10.1155/2015/307175.
25. Laura G, Silvia T, Nikolaos P, Patrizia P. The Role of fMRI in the Assessment of Neuroplasticity in MS: A Systematic Review [published correction appears in *Neural Plast*. 2019;5181649]. *Neural Plast*. 2018; 2018: 3419871. DOI:10.1155/2018/3419871.
26. Tahedi M, Levine SM, Greenlee MW, et al. Functional Connectivity in Multiple Sclerosis: Recent Findings and Future Directions. *Front Neurol*. 2018; 9:828–832. DOI:10.3389/fneur.2018.00828.
27. Fleischer V, Muthuraman M, Anwar AR, et al. Continuous reorganization of cortical information flow in multiple sclerosis: A longitudinal fMRI effective connectivity study. *Sci Rep*. 2020; 10 (1):806. DOI:10.1038/s41598-020-57895-x.
28. Leonardi N, Richiardi J, Gschwind M, et al. Principal components of functional connectivity: a new approach to study dynamic brain connectivity during rest. *Neuroimage* 2013; 83:937–950. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.019.
29. Zhou F, Zhuang Y, Wang L, et al. Disconnection of the hippocampus and amygdala associated with lesion load in relapsing-remitting multiple sclerosis: a structural and functional connectivity study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1749–1765. DOI: 10.2147/NDT.S84602.
30. Picillo M, Tepedino MF, Abate F, et al. Midbrain MRI assessments in progressive supranuclear palsy subtypes // *J. Neurol. Neurosurg. Psych*. 2020. Vol.9. P. 98–103.
31. Bocchetta M, Iglesias JE, Chelban V, et al. Automated brainstem segmentation detects differential involvement in atypical parkinsonian syndromes // *J. Mov. Disord*. 2020. Vol. 13. P. 39–46. DOI: 10.14802/jmd.19030.
32. Mateos-Pérez JM, Dadar M, Lacalle-Aurioles M, et al. Structural neuroimaging as clinical predictor: A review of machine learning applications // *NeuroImage Clinical*. 2018. Vol. 20. P. 506–522. ISSN 2213-1582.

33. Luo Y, Alvarez TL, Halperin JM, Li X. Multimodal neuroimaging-based prediction of adult outcomes in childhood-onset ADHD using ensemble learning techniques // *NeuroImage Clin.* 2020. Vol. 26. P. 102–238.

34. Du J, Wang L, Jie B, et al. Network-based classification of ADHD patients using discriminative subnetwork selection and graph kernel PCA // *Comput. Med. Imaging Graph.* 2016. Vol. 52. P. 82–88.

35. Iannaccone R, Hauser TU, Ball J, et al. Classifying adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) based on functional and structural imaging. *Eur J Child Adolesc. Psychiatry.* 2015. Vol. 24. P. 1279–1289.

36. Eslami T, Saeed F. Similarity based classification of ADHD using singular value decomposition // In Proceedings of the Proceedings of the 15th ACM International Conference on Computing Frontiers, Ischia. 2018. P. 19–25.

37. Shao L, Zhang D, Du H, Fu D. Deep Forest in ADHD Data Classification. *IEEE Access* 2019, 7, 137913–137919.

Информация об авторах:

Труфанов Артем Геннадьевич, д.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Полушин Алексей Юрьевич, к.м.н., руководитель отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, заведующий НИЛ нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, доцент кафедры неврологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Горбунова Елена Алексеевна, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лукин Максим Владимирович, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Trufanov Artem G., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Kirov S. M. Military Medical Academy;

Polushin Aleksey Y., Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Head of the Research Laboratory of Neurooncology and Autoimmune Diseases of the R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Associate Professor of the Department of Neurology, First Saint Petersburg State Medical University;

Gorbunova Elena A., PhD Student of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Lukin Maksim V., Resident of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre.