

Мультитаргетная транскраниальная магнитная стимуляция тета-вспышками для коррекции когнитивных нарушений у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом

Забирова А.Х., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю.,
Захарова М.Н., Гнедовская Е.В., Супонева Н.А., Пирадов М.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Когнитивные нарушения (КН) — распространенное проявление рассеянного склероза (РС), значимо влияющее на качество жизни. Наибольшая выраженность и мультидоменный характер КН отмечаются у пациентов с прогрессирующим РС (ПРС). Учитывая ограничения доступных методов терапии КН при ПРС, актуально изучение транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) для их коррекции.

Цель исследования — изучение безопасности, переносимости и эффективности мультитаргетной навигационной ТМС при КН у пациентов с ПРС.

Материал и методы. Для коррекции КН разработан протокол мультитаргетной стимуляции левой дорсолатеральной префронтальной коры и задней теменной коры интермиттирующими тета-вспышками (intermittent theta-burst stimulation, iTBS). В исследование включены 15 пациентов с ПРС и КН: имитация iTBS с последующей активной iTBS проводилась восьми пациентам, только активная iTBS — семи. Безопасность и переносимость оценивались с помощью опросников, эффективность — с помощью нейропсихологического тестирования, опросников субъективной выраженности КН и утомления.

Результаты. Серьезных нежелательных явлений (НЯ) и отказа от ТМС зарегистрировано не было. Легкие НЯ наблюдались во время 39,8% сессий и в течение 24 ч после 23,3% сессий без статистически значимых различий между группой имитации и группой активной iTBS. После активной стимуляции отмечалось улучшение вербальной рабочей и кратковременной памяти ($p=0,012$ и $p=0,049$ соответственно), скорости обработки информации ($p=0,026$), зрительно-пространственного восприятия ($p=0,023$), субъективных КН ($p=0,016$), утомления ($p=0,041$). Имитация iTBS статистически значимого влияния не оказывала. Статистически значимые различия между эффектами имитации и активной iTBS были обнаружены только для вербальной рабочей памяти ($p=0,043$).

Заключение. В пилотном исследовании подтвержден благоприятный профиль безопасности и переносимости разработанного протокола ТМС при ПРС с КН. Показана потенциальная эффективность в отношении вербальной рабочей и кратковременной памяти, скорости обработки информации, зрительно-пространственного восприятия, субъективных КН и утомления. Требуется проведение более крупных исследований.

Ключевые слова: прогрессирующий рассеянный склероз; когнитивные нарушения; транскраниальная магнитная стимуляция; стимуляция интермиттирующими тета-вспышками; мультитаргетная стимуляция; дорсолатеральная префронтальная кора; задняя теменная кора.

Контакты: Альфия Ходжаевна Забирова; alfijasabirowa@gmail.com

Для ссылки: Забирова АХ, Бакулин ИС, Пойдашева АГ, Лагода ДЮ, Захарова МН, Гнедовская ЕВ, Супонева НА, Пирадов МА. Мультитаргетная транскраниальная магнитная стимуляция тета-вспышками для коррекции когнитивных нарушений у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(2):36–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-36-43

*Multitarget transcranial magnetic theta-burst stimulation in the correction
of cognitive impairment in patients with progressive multiple sclerosis
Zabirova A.Kh., Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu.,
Zakharova M.N., Gnedovskaya E.V., Suponeva N.A., Piradov M.A.
Scientific Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia*

Cognitive impairment (CI) is a common symptom in multiple sclerosis (MS) that significantly impairs quality of life. Severe cognitive impairment with a multidomain phenotype is observed in progressive MS (PMS). Given the limitations of available therapeutic approaches to the treatment of CI in PMS, the investigation of transcranial magnetic stimulation (TMS) for its correction is relevant.

Objective: To investigate the safety, tolerability and efficacy of multitarget navigated TMS in PMS with CI.

Material and methods. A protocol for multitarget intermittent theta-burst stimulation (iTBS) of the left dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortex was developed. Fifteen patients with PMS and CI were enrolled in the study: 8 patients received sham stimulation followed by active iTBS, and 7 patients received only active iTBS. Safety and tolerability were assessed by questionnaires, efficacy by neuropsychological testing and questionnaires on subjective CI and fatigue.

Results. No serious adverse events (AEs) or discontinuation of TMS were observed. Mild AEs were recorded during 39.8% of sessions and within 24 hours after 23.3% of sessions, with no statistically significant differences between sham- and active iTBS. Verbal working and short-term memory ($p=0.012$ and $p=0.049$) as well as information processing speed ($p=0.026$), visuospatial perception ($p=0.023$), subjective CI ($p=0.016$) and fatigue ($p=0.041$) improved after the active protocol. Sham-iTBS had no significant effects. Significant differences between the effects of the sham and the active protocol were only observed for verbal working memory ($p=0.043$).

Conclusion. Thus, this pilot study confirmed good safety and tolerability of the TMS protocol in PMS with CI. It was shown that there is a potential efficacy for verbal working and short-term memory, information processing speed, visuospatial perception, subjective CI and fatigue. The efficacy needs to be confirmed in further large studies.

Keywords: progressive multiple sclerosis; cognitive impairment; transcranial magnetic stimulation; intermittent theta burst stimulation; multitarget stimulation; dorsolateral prefrontal cortex; posterior parietal cortex.

Contact: Alfiya Khodjaevna Zabirowa; alfijasabirowa@gmail.com

For reference: Zabirowa AKh, Bakulin IS, Poydasheva AG, Lagoda DYU, Zakharova MN, Gnedomskaya EV, Suponeva NA, Piradov MA. Multitarget transcranial magnetic theta-burst stimulation in the correction of cognitive impairment in patients with progressive multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):36–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-36-43

Когнитивные нарушения (КН) относятся к «скрытым» проявлениям рассеянного склероза (РС), которым часто не уделяется достаточно внимания в клинической практике [1]. Они регистрируются у 25–45% пациентов с ремиттирующим РС (РРС) и у 45–80% — с вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) [2, 3]. При ВПРС КН являются более выраженными и чаще мультидоменными [4]. КН ассоциированы с ухудшением качества жизни [5] и могут быть маркером прогрессирования заболевания [6, 7].

В патогенезе КН при РС участвует нарушение коннективности нейрональных сетей вследствие поражения их хабов и связей [8, 9]. Предполагается, что сначала коннективность компенсаторно усиливается, а затем наступает коллапс связей и нарушение интеграции в сетях, включая фронтопарietальную контрольную сеть (frontoparietal control network, FPCN) [10], но эта гипотеза остается предметом дискуссии [11].

Возможности терапии КН при РС ограничены: недостаточно данных об эффективности фармакотерапии [12, 13], а единственным методом с доказанной эффективностью остается нейропсихологический тренинг [14, 15]. В связи с этим актуален поиск дополнительных подходов к коррекции КН, включая неинвазивную нейромодуляцию.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) исследуется при КН разной этиологии [16–18] и обладает доказанной эффективностью при болезни Альцгеймера (БА) (уровень доказательности C) [19]. Включенный в рекомендации протокол состоит из стимуляции шести областей (по три за сессию): дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) и теменной коры билатерально, зон Брока и Вернике — в сочетании с онлайн-выполнением соответствующей когнитивной задачи [19, 20].

Все больше внимания уделяется стимуляции тета-вспышками (theta-burst stimulation, TBS), когда стимулы подаются вспышками из трех стимулов с частотой 50 Гц; частота вспышек — 5 Гц [21]. TBS оказывает нейромодулирую-

щий эффект за короткую по продолжительности сессию [22], что делает ее удобной для клинической практики. Для интермиттирующей TBS (iTBS) моторной коры показан положительный эффект в отношении спастичности при РС (уровень доказательности B) [19].

Данные об эффекте ТМС на когнитивные функции (КФ) пациентов с РС ограничены. Доступны результаты исследования влияния одной сессии фМРТ¹-направленной высокочастотной (ВЧ) ритмической ТМС (рТМС) на рабочую память [23]. Проводится ряд исследований с оценкой эффекта ТМС на КФ при РС [24, 25], но их результаты еще не представлены.

Учитывая эффективность мультифокусной ТМС при БА и высокую частоту мультидоменных нарушений при РРС, нами разработан протокол мультитаргетной iTBS. В качестве мишеней выбраны хабы FPCN — левая ДЛПФК и задняя теменная кора (ЗТК).

Целью исследования стало изучение безопасности и переносимости протокола, а также оценка его эффективности в отношении КН и утомления.

Материал и методы. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол №1-7/23 от 25.01.2023). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

- возраст 18–70 лет;
- диагноз РРС;
- отсутствие признаков обострения и ≥ 1 мес с момента завершения его терапии;
- тяжесть инвалидности по Расширенной шкале статуса инвалидизации пациента (Expanded Disability Status Scale, EDSS) < 7 баллов;

¹фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография.

- КН: снижение на 1,5 стандартного отклонения и более от средних нормативных показателей по данным Краткой международной шкалы когнитивной оценки при рассеянном склерозе (Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis, BICAMS) [26] не менее чем через 1 мес после терапии обострения;
- доминирующая правая рука [27].

Критерии не включения:

- отличные от РС заболевания и состояния, приводящие к КН (иные заболевания с нарушением КФ; депрессия; прием препаратов с известным негативным влиянием на КФ; злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами);
- заболевания и состояния, способные затруднять выполнение тестов (некорректируемые нарушения зрения/слуха, выраженные дизартрия, тремор или парез в доминирующей руке);
- тяжелая сопутствующая соматическая/неврологическая патология;
- противопоказания к проведению МРТ и/или ТМС;
- эпилепсия, эпилептические приступы в анамнезе или эпилептиформная активность по данным электроэнцефалографии.

Критерии исключения:

- отказ от участия;
- подтверждение диагноза, отличного от РС;
- появление заболеваний и состояний, приводящих к развитию КН или затрудняющих выполнение тестов;
- декомпенсация или развитие острой коморбидной патологии;
- появление противопоказаний к МРТ и/или ТМС;
- необходимость терапии обострения или смены препаратов, изменяющих течение РС.

Сначала проводилась МРТ в режиме T1-MPR (multiplanar reconstruction) на томографе Siemens Magnetom Prisma (Siemens Healthineers AG, Германия) с TR 2300 мс, TE 2,98 мс, толщиной среза 1 мм, 176 срезов. iTBS проводилась с применением системы для ТМС MagPro X100+ MagOption (Tonica Elektronik A/S, Дания), навигационной системы Localite TMS Navigator (Localite GmbH, Германия) и роботизированного манипулятора Axilum Robotics TMS-Cobot (Axilum Robotics, Франция) восьмеркообразной катушкой с жидкостным охлаждением.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе пациентам проводилось последовательно пять сессий имитации стимуляции и пять сессий активной iTBS. Сессия включала два блока стимуляции: левой ДЛПФК и ЗТК, которые проводились последовательно. Левая ДЛПФК определялась в пределах верхней или средней лобной извилины (5 см от горячей точки для первой дорсальной межкостной мышцы кисти), а ЗТК — в области нижней теменной доли или ангулярной извилины (по МРТ). Стимулы подавались с частотой 50 Гц вспышками по три стимула с частотой вспышек 5 Гц. Вспышки подавались трейнами по 2 с с интервалом 8 с (20 трейнов, 600 стимулов за блок). Интенсивность — 75% от индивидуального пассивного моторного порога, поскольку для нее показан максимальный эффект у здоровых добровольцев [28].

Для имитации стимуляции использован койл, имитирующий звуки iTBS и локальные ощущения за счет периферической электрической стимуляции, но не индуцирующий магнитное поле.

Сессии iTBS проводились в последовательные будние дни. Пациенты заполняли опросники для оценки нежелательных явлений (НЯ) во время рТМС и в течение суток после стимуляции. Тестирование проводилось непосредственно до начала курса стимуляции, после завершения имитации и после завершения активной iTBS. Использованы следующие тесты:

- *Символьно-цифровой тест (СЦТ; Symbol Digit Modalities Test)* для оценки скорости обработки информации (оценивается количество правильно названных за 90 с символов).
- *Калифорнийский тест вербального обучения, версия 2 (КТВО-II; Californian Verbal Learning Test, version II)* для оценки кратковременной вербальной памяти. Непосредственное воспроизведение — суммарное количество правильно воспроизведенных слов за пять попыток, отсроченное — их количество через 15 мин.
- *Краткий тест визуально-пространственной памяти, пересмотренная версия (КТВП-II; Brief Visuospatial Memory Test — Revised)* для оценки кратковременной пространственной памяти. Непосредственное воспроизведение оценивается как суммарное количество правильно воспроизведенных фигур за три попытки, отсроченное — через 25 мин, интерференция — количество правильных ответов при предъявлении шести конгруэнтных и неконгруэнтных стимулов.
- *Тест Струпа* для оценки регуляторных функций. Тест состоял из чтения названий цветов, напечатанных черным цветом, называния цвета шестиугольников, называния цвета шрифта; рассчитывался коэффициент интерференции [29].
- *Тест контролируемых вербальных ассоциаций (ТКВА; Controlled Word Association Test)* на вербальную беглость. Литеральная беглость оценивалась как количество слов, начинающихся на согласную букву, называемых за 1 мин (одно тестирование — три разные буквы); категориальная — как количество названий животных за 1 мин (одна попытка).

Также проводился ряд тестов с использованием Psychology Experiment Building Language [30]:

- *Буквенно-цифровой тест (БЦТ; Letter-Digit Test)*, оценивающий скорость обработки информации (оценивалось время реакции).
- *Тест n-back с вербальными и пространственными стимулами (n=1, n=2)* для оценки вербальной и пространственной рабочей памяти; точность оценивалась с помощью показателя d' [31].
- *Тест сравнения паттерна (ТСП; Pattern Comparison)*, оценивающий визуально-пространственное восприятие (оценивалось время реакции).

Пациенты заполняли Опросник воспринимаемого дефицита (ОВД; Perceived Deficit Questionnaire) для субъективной оценки выраженности КН и Модифицированную шкалу влияния утомляемости (МШВУ; Modified Fatigue Impact Scale) [32].

На втором этапе исследования для минимизации эффекта порядка проведения протоколов мы проводили пациентам пять сессий активной iTBS без предварительной имитации iTBS. Оценка эффекта проводилась с помощью аналогичного тестирования до начала стимуляции и по завершении курса.

Для статистического анализа использована программа IBM SPSS Statistics v. 25 (IBM, США). Распределения результатов тестирования отличались от нормального, поэтому использованы методы непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни для сравнения эффекта между группами, критерий Вилкоксона и дисперсионный анализ Фридмана для оценки эффекта протоколов внутри группы, точный критерий Фишера для сравнения частот). Поправка на множественные сравнения проводилась с помощью метода Бонферрони.

Результаты. Характеристика пациентов. Скрининг прошли 26 пациентов, девять соответствовали критериям невключения [симптомы, затрудняющие выполнение когнитивных задач ($n=4$); EDSS $\geq 7,0$ ($n=3$); препараты с влиянием на КФ ($n=2$)]. Всего из исследования исключены два пациента: один пациент был исключен из-за необходимости проведения пульс-терапии глюкокортикоидами, второй — из-за развития ОРВИ. Проанализированы данные 15 пациентов (из них 13 — с ВПРС; семь мужчин и восемь женщин; средний возраст — 53,0 [40,0; 65,0] года; среднее значение EDSS — 6 [4,5; 6] баллов; здесь и далее данные приведены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]). Восемью пациентам проводилась имитация iTBS с последующей активной iTBS, семи — только активный протокол.

Безопасность протокола. Серьезных НЯ и случаев отказа от ТМС из-за плохой переносимости зарегистрировано не было. Легкие НЯ наблюдались во время 39,8% сессий (45,5% сессий имитации и 37,1% сессий активной стимуляции), в течение 24 ч — в 23,3% сессий (32,4% сессий имитации и 17,9% сессий активной стимуляции). Статистически значимых различий между имитацией и активной стимуляцией по частоте НЯ обнаружено не было (точный критерий Фишера; $p=0,52$). Чаше всего регистрировалась сонливость (36,4 и 22,9% сессий имитации и активной стимуляции соответственно; $p=0,16$). Легкая боль отмечалась только во время имитации iTBS (9,1% сессий), неприятные небольшие ощущения (постукивание, по-

дергивание мышц лица или жжение) — только во время активной iTBS (21,4% сессий). В течение суток после ТМС наиболее частым НЯ была легкая или умеренная головная боль (17,6% сессий имитации и 8,9% сессий активной iTBS; $p=0,32$).

Влияние протоколов стимуляции на КФ. На первом этапе проводилось сравнение показателей в трех временных точках (Т1 — до имитации, Т2 — после завершения имитации и Т3 — после курса активной iTBS) с помощью дисперсионного анализа Фридмана (табл. 1). Статистически значимые различия получены для тестов ТКВА (категориальная беглость; $p=0,028$), вербального теста n-back с $n=1$ ($p=0,041$), ТСП ($p=0,002$), опросника ОВД ($p=0,040$).

Таблица 1. Оценка эффекта имитации iTBS и активного протокола
Table 1. Evaluation of the effect of iTBS sham and active protocol

Название теста	T1	T2	T3	p
СЦТ	40,50 [37,00; 54,50]	46,50 [37,75; 54,25]	45,00 [37,25; 48,25]	0,381
КТВО-II:				
непосредственное воспроизведение	47,50 [40,00; 56,50]	48,5 [44,25; 61,25]	52,50 [45,50; 61,50]	0,079
отсроченное воспроизведение	10,00 [8,25; 12,75]	11,00 [9,00; 13,50]	11,50 [8,25; 14,50]	0,891
КТВПП-П:				
непосредственное воспроизведение	19,50 [15,00; 23,00]	20,00 [14,50; 26,75]	22,50 [18,75; 24,75]	0,417
отсроченное воспроизведение	9,00 [5,50; 10,75]	9,00 [5,00; 10,75]	8,00 [6,25; 9,50]	0,786
интерференция	12,00 [10,25; 12,00]	12,00 [10,25; 12,00]	12,00 [11,00; 12,00]	0,861
Тест Струпа	4,53 [-2,28; 16,55]	7,65 [3,63; 12,83]	6,35 [2,53; 12,26]	0,882
ТКВА:				
литеральная беглость	41,50 [32,00; 45,75]	43,00 [38,25; 57,75]	50,00 [36,50; 55,00]	0,053
категориальная беглость	16,00 [14,00; 24,00]	19,00 [13,00; 25,00]	23,00 [17,00; 28,00]	0,028
БЦТ	3136,00 [2495,00; 3620,00]	3209,00 [2492,00; 3563,00]	3116,00 [2278,00; 3579,00]	0,368
Тест n-back:				
вербальный (n=1)	2,49 [2,47; 3,22]	2,80 [2,22; 3,22]	3,22 [2,80; 3,22]	0,041
пространственный (n=1)	3,22 [2,80; 3,22]	3,22 [2,88; 3,22]	3,22 [3,22; 3,22]	0,174
вербальный (n=2)	2,29 [1,96; 2,50]	2,29 [1,46; 3,25]	2,29 [1,86; 3,25]	0,595
пространственный (n=2)	2,53 [1,53; 2,92]	1,86 [1,44; 2,90]	2,29 [1,53; 3,22]	0,607
ТСП	2203,29 [1731,58; 2682,29]	1719,70 [1584,58; 2027,83]	1590,35 [1475,77; 1774,21]	0,002
ОВД	29,00 [21,00; 37,00]	21,00 [13,50; 28,75]	18,50 [11,75; 35,25]	0,040
МШВУ	88,50 [76,75; 107,00]	82,00 [56,50; 97,00]	86,00 [57,50; 93,00]	0,368

Примечание. В табл. 1–3 полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p<0,05$).

В post-hoc анализе статистически значимые различия обнаружены для теста ТКВА (категориальная беглость) между точками T2 и T3 и для теста ТСП между точками T2 и T3, T1 и T3 (табл. 2).

При сравнении эффекта имитационной и активной iTBS (разность показателей тестирования во временных точках T2–T1 и T3–T2) статистически значимые различия обнаружены только для теста n-back с вербальными стимулами и $n=1$ ($p=0,043$); эффект был выше у iTBS.

Поскольку при анализе данных нельзя исключить эффект порядка протоколов, мы сравнили эффект имитационной iTBS с эффектом активного протокола в группе пациентов, которым проводилось только пять сессий активной iTBS без предварительного курса имитации стимуляции, с помощью критерия Манна–Уитни. Статистически значимых различий обнаружено не было.

Для уточнения влияния порядка протоколов проанализированы различия эффекта активной iTBS между группами, где она проводилась после имитации iTBS или в качестве единственного протокола. Статистически значимые различия получены для КТВПП-П (непосредственное воспроизведение, критерий Манна–Уитни; $p=0,040$) и вербального теста n-back с $n=2$ ($p=0,038$).

Учитывая отсутствие влияния порядка протоколов на эффект iTBS для большинства тестов, проанализирован эффект активной iTBS в объединенной группе пациентов (табл. 3). Статистически значимое улучшение показано для непосредственного воспроизведения в тесте КТВО-II (критерий Вилкоксона; $p=0,049$), БЦТ ($p=0,026$), вербального теста n-back с $n=1$ ($p=0,012$), ТСП ($p=0,023$), а также опросников ОВД и МШВУ ($p=0,016$ и $p=0,041$ соответственно).

Обсуждение. Подтверждена безопасность и хорошая переносимость протокола мультитаргетной iTBS у пациентов с ПРС и КН. Статистически значимое положительное влияние показано в отношении вербальной кратковременной и рабочей памяти, скорости обработки информации, зрительно-пространственного восприятия. После имитации iTBS статистически значимых изменений обнаружено не было. Активная iTBS также статистически значимо уменьшала субъективную выраженность КН и утомления. При анализе статистически зна-

чимые различия между активным протоколом и имитацией iTBS были обнаружены только для теста на вербальную рабочую память.

Данные исследований относительно эффекта ТМС на КФ у пациентов с РС ограничены оценкой эффекта одной сессии фМРТ-направленной ВЧ рТМС правой ДЛПФК, при которой показан статистически значимый эффект на пространственный тест n-back ($n=2$, $n=3$), а также активацию и функциональную коннективность по

Таблица 2.

Результаты post-hoc анализа попарных сравнений

Table 2.

Results of the post-HOC analysis of the pairwise comparisons

Название теста	P_{T1-T2}^*	P_{T2-T3}^*	P_{T1-T3}^*
ТКВА, категориальная беглость	1,000	0,033	0,184
Тест n-back вербальный ($n=1$)	1,000	0,098	0,425
ТСП	0,952	0,001	0,037
ОВД	1,000	0,081	0,119

Примечание. * — приведены значения с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

Таблица 3.

Эффективность активного протокола

Table 3.

Efficacy of the active protocol

Название теста	До	После	p
СЦТ	40,00 [33,00; 47,00]	41,00 [34,00; 46,00]	0,572
КТВО-II:			
непосредственное воспроизведение	45,00 [39,00; 51,00]	48,00 [40,00; 56,00]	0,049
отсроченное воспроизведение	11,00 [8,50; 12,00]	48,00 [40,00; 56,00]	0,181
КТВПП-П:			
непосредственное воспроизведение*	—	—	—
отсроченное воспроизведение	9,50 [7,75; 11,00]	8,00 [6,75; 10,00]	0,363
интерференция	12,00 [11,00; 12,00]	12,00 [10,75; 12,00]	0,317
Тест Струпа	4,00 [-4,26; 12,30]	2,90 [1,04; 8,10]	0,443
ТКВА:			
литеральная беглость	38,50 [27,50; 45,00]	41,50 [30,25; 51,25]	0,248
категориальная беглость	18,00 [13,50; 23,00]	22,50 [17,25; 26,00]	0,182
БЦТ	3209,00 [2744,00; 3563,00]	3098,00 [2541,00; 3321,00]	0,026
Тест n-back:			
вербальный ($n=1$)	2,65 [1,93; 3,22]	3,22 [2,80; 3,22]	0,012
пространственный ($n=1$)	1,86 [1,27; 2,68]	3,22 [3,13; 3,22]	0,248
вербальный ($n=2$)	—	—	—
пространственный ($n=2$)	1,86 [1,27; 2,68]	2,13 [1,44; 2,85]	0,346
ТСП	1899,38 [1705,80; 2396,08]	1766,13 [1542,95; 2318,28]	0,023
ОВД	20,00 [9,00; 27,00]	15,50 [6,00; 21,00]	0,016
МШВУ	73,00 [44,50; 89,00]	71,00 [44,00; 89,00]	0,041

Примечание. * — оценка эффекта не проводилась из-за возможного влияния порядка протоколов.

данным фМРТ с парадигмой [23], однако прямое его сравнение с полученными нами результатами невозможно из-за отличий дизайна. Проводятся исследования с оценкой эффективности курса iTBS левой ДЛПФК с выбором мишени с максимальной коннективностью с хвостатым ядром [25] и эффектов ВЧ рТМС дополнительной моторной области [24], однако их результаты на текущий момент не опубликованы.

Учитывая возможную роль дезадаптивных изменений нейрональных сетей в патогенезе КН, нами выбран протокол с последовательной стимуляцией левой ДЛПФК и ЗТК. Мультифокусная ТМС показала эффективность при БА (протокол TMS-COG) [20], однако нет доступных данных об эффекте подобных протоколов при КН иной этиологии или у здоровых добровольцев.

Статистически значимый эффект iTBS в отношении показателей вербальной кратковременной и рабочей памяти согласуется с данными литературы об эффектах стимуляции одной области. В частности, улучшение рабочей памяти после ТМС левой ДЛПФК показано у здоровых добровольцев [33, 34], а также у пациентов с умеренными КН нейродегенеративного [35] и сосудистого генеза [17]. Положительный эффект в отношении вербальной кратковременной памяти наблюдался при БА после ВЧ рТМС левой теменной коры [36].

Мы обнаружили статистически значимые изменения в показателях МШВУ. Ранее в отношении утомления показан положительный эффект глубокой ТМС [37], iTBS [38] и ВЧ рТМС моторной коры [39]. Опубликован протокол исследования по изучению влияния iTBS левой ДЛПФК на утомление у пациентов с РС [40].

Нам не удалось показать статистически значимых различий когнитивного эффекта между активной iTBS и имитацией стимуляции для большинства тестов, кроме

вербального теста n-back (n=1), что может быть обусловлено недостаточной статистической мощностью. Следует отметить, что для имитации iTBS не обнаружено статистически значимых эффектов ни по одному из оцениваемых тестов, что делает маловероятным значимый эффект научения и косвенно подтверждает эффективность активного протокола.

Данное пилотное исследование имеет ряд *ограничений*. Помимо небольшого размера выборки, ими являются отсутствие рандомизации и «ослепления» исследователя, а также отсутствие опроса пациентов относительно их предположений о протоколе (активная iTBS или ее имитация). Ограничением может быть и небольшое число сессий, хотя данные о влиянии числа сессий на эффект неоднозначны. В нашем исследовании также не оценивалась длительность эффекта, что необходимо учитывать в дальнейшем.

Полученные данные могут послужить основой для дальнейшего изучения протоколов iTBS при КН у пациентов с РС. Помимо оценки эффекта разработанного протокола в более крупных исследованиях, возможна его оценка при разных типах течения РС, а также сравнение со стандартными протоколами. Целесообразно исследование эффектов большего количества сессий и «поддерживающих» сессий после завершения основного курса.

Заключение. Таким образом, в исследовании показаны хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности разработанного протокола мультитаргетной навигационной iTBS у пациентов с ПРС и КН. Обнаружен положительный эффект протокола в отношении вербальной кратковременной и рабочей памяти, скорости обработки информации, зрительно-пространственного восприятия, а также субъективной выраженности КН и утомления. Для окончательных выводов необходимо проведение более крупных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lakin L, Davis BE, Binns CC, et al. Comprehensive Approach to Management of Multiple Sclerosis: Addressing Invisible Symptoms – A Narrative Review. *Neurol Ther.* 2021 Jun;10(1):75–98. doi: 10.1007/s40120-021-00239-2. Epub 2021 Apr 20.
2. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(9):1258–67. doi: 10.1177/1352458516674367. Epub 2016 Oct 13.
3. Renner A, Baetge SJ, Filser M, et al. Characterizing cognitive deficits and potential predictors in multiple sclerosis: A large nationwide study applying Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in standard clinical care. *J Neuropsychol.* 2020 Sep;14(3):347–69. doi: 10.1111/jnp.12202. Epub 2020 Feb 13.
4. De Meo E, Portaccio E, Giorgio A, et al. Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021 Apr;78(4):414–25. doi: 10.1001/jama-neurol.2020.4920
5. Hojsgaard Chow H, Schreiber K, Magyari M, et al. Progressive multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life. *Brain Behav.* 2018 Jan;8(2):e00875. doi: 10.1002/brb3.875
6. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler.* 2016 Apr;22(5):659–67. doi: 10.1177/1352458515599075. Epub 2015 Sep 11.
7. Pitteri M, Romualdi C, Magliozzi R, et al. Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study. *Mult Scler.* 2017 May;23(6):848–54. doi: 10.1177/1352458516665496. Epub 2016 Aug 15.
8. Забирова АХ, Бакулин ИС, Пойдашева АГ и др. Когнитивные нарушения и методы их терапии у пациентов с рассеянным склерозом. *Альманах клинической медицины.* 2023;51(2):110–25. doi:10.18786/2072-0505-2023-51-009 [Zabirova AKh, Bakulin IS, Poydasheva AG, et al. Cognitive impairment and their treatment in patients with multiple sclerosis. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2023;51(2):110–25. doi:10.18786/2072-0505-2023-51-009 (In Russ.)].
9. Zhang J, Cortese R, De Stefano N, Giorgio A. Structural and Functional Connectivity Substrates of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2021 Jul;12:671894. doi: 10.3389/fneur.2021.671894
10. Rocca MA, Schoonheim MM, 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 Jun;35:103076. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103076. Epub 2022 Jun 6.
11. 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 Mar;12(2):112–33. doi: 10.1089/brain.2021.0104

12. Miller E, Morel A, Redlicka J, et al. Pharmacological and Non-pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2018;16(4):475-83. doi: 10.2174/1570159X15666171109132650
13. Motavalli A, Majdi A, Hosseini L, et al. Pharmacotherapy in multiple sclerosis-induced cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102478. doi: 10.1016/j.msard.2020.102478. Epub 2020 Aug 30.
14. Chen MH, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Neurological update: cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2021 Dec;268(12):4908-14. doi: 10.1007/s00415-021-10618-2. Epub 2021 May 24.
15. Taylor LA, Mhizha-Murira JR, Smith L, et al. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct;10(10):CD008754. doi: 10.1002/14651858.CD008754.pub4
16. Пирадов МА, Бакулин ИС, Забирова АХ и др. Транскраниальная магнитная стимуляция в клинической и исследовательской практике. Пирадов МА, редактор. Москва: Горячая линия – Телеком; 2024. 584 с. [Piradov MA, Bakulin IS, Zabirowa AKh, et al. Transcranial magnetic stimulation in clinical and research practice. Moscow: Goryachaya liniya – Telekom; 2024. 584 p. (In Russ.)].
17. Лагода ДЮ, Бакулин ИС, Пойдашева АГ и др. фМРТ-направленная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(2):24-33. doi: 10.17816/ACEN.1087 [Lagoda DY, Bakulin IS, Poydasheva AG, et al. Functional MRI-guided Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2024;18(2):24-33. doi: 10.17816/ACEN.1087 (In Russ.)].
18. Lanza G, Fisicaro F, Dubbioso R, et al. A comprehensive review of transcranial magnetic stimulation in secondary dementia. *Front Aging Neurosci*. 2022 Sep;14:995000. doi: 10.3389/fnagi.2022.995000.
19. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. Epub 2020 Jan 1.
20. Sabbagh M, Sadowsky C, Tousi B, et al. Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training intervention in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2020 Apr;16(4):641-50. doi: 10.1016/j.jalz.2019.08.197. Epub 2020 Jan 16.
21. Rounis E, Huang YZ. Theta burst stimulation in humans: a need for better understanding effects of brain stimulation in health and disease. *Exp Brain Res*. 2020 Aug;238(7-8):1707-14. doi: 10.1007/s00221-020-05880-1. Epub 2020 Jul 15.
22. Wischniewski M, Schutter DJ. Efficacy and Time Course of Theta Burst Stimulation in Healthy Humans. *Brain Stimul*. 2015 Jul-Aug;8(4):685-92. doi: 10.1016/j.brs.2015.03.004. Epub 2015 Mar 26.
23. Hulst HE, Goldschmidt T, Nitsche MA, et al. rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 May;88(5):386-94. doi: 10.1136/jnnp-2016-314224. Epub 2016 Dec 14.
24. Agüera E, Caballero-Villarraso J, Feijoo M, et al. Clinical and Neurochemical Effects of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Multiple Sclerosis: A Study Protocol for a Randomized Clinical Trial. *Front Neurol*. 2020 Aug;11:750. doi: 10.3389/fneur.2020.00750
25. Blanchard C, De Dios Perez B, Tindall T, et al. Trial protocol: Feasibility of neuromodulation with connectivity-guided intermittent theta-burst stimulation for improving cognition in multiple sclerosis. *Open Med (Wars)*. 2023 Sep;18(1):20230814. doi: 10.1515/med-2023-0814
26. Evdoshenko E, Laskova K, Shumilina M, et al. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in the Russian Population. *J Int Neuropsychol Soc*. 2022 May;28(5):503-10. doi: 10.1017/S1355617721000722. Epub 2021 Jun 16.
27. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971 Mar;9(1):97-113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
28. Chung SW, Rogasch NC, Hoy KE, et al. Impact of different intensities of intermittent theta burst stimulation on the cortical properties during TMS-EEG and working memory performance. *Hum Brain Mapp*. 2018 Feb;39(2):783-802. doi: 10.1002/hbm.23882. Epub 2017 Nov 9.
29. Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol*. 2017 Apr;8:557. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00557
30. Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J Neurosci Methods*. 2014 Jan;222:250-9. doi: 10.1016/j.jneumeth.2013.10.024. Epub 2013 Nov 20.
31. Haatveit BC, Sundet K, Hugdahl K, et al. The validity of d prime as a working memory index: results from the "Bergen n-back task". *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010 Oct;32(8):871-80. doi: 10.1080/13803391003596421
32. Gavrilov YV, Shkilnyuk GG, Valko PO, et al. Validation of the Russian version of the Fatigue Impact Scale and Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand*. 2018 Nov;138(5):408-16. doi: 10.1111/ane.12993
33. Супонева НА, Бакулин ИС, Пойдашева АГ и др. Частотно-зависимый эффект транскраниальной стимуляции тета-вспышками префронтальной коры на когнитивные функции. *Вестник РГМУ*. 2023;(6):60-8. doi: 10.24075/vrgmu.2023.045 [Suponeva NA, Bakulin IS, Poydasheva AG, et al. Prefrontal cortex transcranial theta-burst stimulation frequency-dependent effects on cognitive functions. *Vestnik RGMU*. 2023;(6):60-8. doi: 10.24075/vrgmu.2023.045 (In Russ.)].
34. Patel R, Silla F, Pierce S, et al. Cognitive functioning before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): A quantitative meta-analysis in healthy adults. *Neuropsychologia*. 2020 Apr;141:107395. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2020.107395. Epub 2020 Mar 4.
35. Senczyszyn A, Szczesniak D, Wieczorek T, et al. Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation – a randomized controlled pilot study. *Front Psychiatry*. 2023 Nov;14:1196478. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1196478
36. Jia Y, Xu L, Yang K, et al. Precision Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Left Parietal Cortex Improves Memory in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Study. *Front Aging Neurosci*. 2021 Jun;13:693611. doi: 10.3389/fnagi.2021.693611
37. Gaede G, Tiede M, Lorenz I, et al. Safety and preliminary efficacy of deep transcranial magnetic stimulation in MS-related fatigue. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Dec;5(1):e423. doi: 10.1212/NXI.0000000000000423
38. Mori F, Ljoka C, Magni E, et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011 Jul;258(7):1281-7. doi: 10.1007/s00415-011-5924-1. Epub 2011 Feb 1.
39. Korzhova J, Bakulin I, Sinitsyn D, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intermittent theta-burst stimulation for spasticity management in secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2019 Apr;26(4):680-e44. doi: 10.1111/ene.13877. Epub 2019 Jan 15.
40. Matias-Guiu JA, Gonzalez-Rosa J, Hernandez MA, et al. Amantadine and/or transcranial magnetic stimulation for fatigue associated with multiple sclerosis (FETEM): study protocol for a phase 3 randomised, double-blind, cross-over, controlled clinical trial. *BMJ Open*. 2024 Jan;14(1):e078661. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078661

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
02.02.2025 / 02.04.2025 / 03.04.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Новые технологии нейрореабилитации» (регистрационный номер 123120100062-0). Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was conducted as part of the research project “New technologies of neurorehabilitation” (registration number 123120100062-0). The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Забирова А.Х. <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>
Бакулин И.С. <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
Пойдашева А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
Лагода Д.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
Захарова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>
Гнедовская Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>
Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>