

КРОТЕНКОВА ИРИНА АНДРЕЕВНА

**АТРОФИЯ ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА
ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ (КЛИНИКО -
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.11 – Нервные болезни

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Захарова Мария Николаевна

кандидат медицинских наук

Брюхов Василий Валерьевич

Официальные оппоненты:

Спирин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Пронин Игорь Николаевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Федерального государственного автономного учреждения «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Защита состоится: 14 марта 2017 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01,

кандидат медицинских наук _____ **Гнедовская Елена Владимировна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее значимых проблем современной неврологии. Повышенное внимание к проблеме РС связано с тем, что этим заболеванием страдают преимущественно молодые люди, ведущие активную социальную и трудовую деятельность. Более чем у половины больных РС через 10 лет возникают трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет – проблемы в самостоятельном передвижении, а при длительности РС более 20 лет – в самообслуживании. При этом механизмы формирования неврологического дефицита, особенно необратимого, остаются предметом многочисленных научных исследований.

В настоящее время именно атрофия головного и спинного мозга считается ответственной за неуклонное прогрессирование как очаговой неврологической симптоматики, так и когнитивных нарушений (Miller et al. 2002). При этом атрофия головного и спинного мозга при РС обусловлена не только очаговой и диффузной потерей миелина, но и нейродегенеративным процессом с потерей аксонов, возможно, нейронов, что отражается в уменьшении объема коры и подкорковых структур головного мозга. Первоначально наличие атрофии головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом на МРТ характеризовалось качественно (описательно) в виде расширения желудочков мозга, субарахноидальных пространств и уменьшения объема вещества мозга. Следующим этапом явилась полуавтоматическая количественная оценка без дифференциации на серое и белое вещество. Наконец, более детальный количественный анализ степени атрофии стал возможным после внедрения техники, позволяющей получать тонкие срезы с помощью МРТ с высокой степенью пространственного разрешения в специальных программах с целью дальнейшего постпроцессинга. Один из них – воксельная МРТ-морфометрия, которая позволяет вычислять объем мозга (серого и белого вещества, в целом и в отдельности) и при проведении серийных исследований изучать его изменение, произошедшее в течение определенного времени (Esteban

et al. 2009; Vollmer et al. 2015). В ходе некоторых исследований, в которых отдельно друг от друга оценивалась атрофия белого (БВ) и серого вещества (СВ) головного мозга при рассеянном склерозе, отмечено, что атрофические изменения СВ начинаются на ранних стадиях заболевания, развиваются быстрее и в большей степени коррелируют с развитием нетрудоспособности и когнитивными нарушениями, чем патология БВ (Riccitelli et al. 2012; Steenwijk et al. 2016; Galego et al. 2015; Paul 2016). Однако согласно мнению других исследователей, поражение СВ преобладает на более поздних стадиях болезни (Riley et al. 2012). Таким образом, исследования по указанной проблеме на настоящий момент довольно противоречивы. Нет четкой концепции последовательности вовлечения различных структур ЦНС в атрофический процесс по мере течения заболевания, в том числе и при трансформации во вторичное прогрессирование. Также отсутствуют данные о взаимосвязи атрофии головного и спинного мозга.

В настоящее время одним из активно обсуждаемых аспектов патогенеза РС является участие сосудистого фактора. В частности, по немногочисленным данным ОФЭКТ и МРТ наблюдается гипоперфузия серого и белого вещества, особенно у пациентов старшей возрастной группы (Marshall et al. 2016). Ведется дискуссия об участии сосудистых изменений, вероятнее вторичных, в формировании неврологических нарушений, включая и когнитивный дефицит. Также обсуждается вопрос о возможности коррекции терапевтических подходов в связи с выявленными перфузионными нарушениями. На данный момент отсутствуют четкие количественные данные о состоянии перфузии серого и белого вещества при различных вариантах течения РС и разной степени очагового поражения ЦНС. Детальная количественная оценка перфузии головного мозга и клинко-нейровизуализационных корреляций позволит определить патогенетическое значение изменений кровоснабжения вещества мозга мелкими сосудами на различных этапах течения болезни.

Практическая значимость оценки атрофических изменений связана с необходимостью выявления особенностей течения болезни (в том числе атрофического нейродегенеративного компонента) уже на самых ранних этапах

заболевания. В некоторых работах показано, что у пациентов со стойким прогрессирующим нетрудоспособности по шкале EDSS отмечается значительно более высокая скорость атрофических процессов по сравнению с пациентами со стабильной неврологической симптоматикой (Jasperse et al. 2007; Papathanasiou et al. 2015; Haider et al. 2016). Кроме этого, было отмечено, что при прогрессировании нетрудоспособности по шкале EDSS более 2 лет выявляются атрофические изменения таламуса; у пациентов с прогрессирующей неврологической симптоматикой выявляются более высокие темпы уменьшения объема коры головного мозга (Audoin et al. 2006; DeStefano et al. 2016).

Таким образом, разработка прогностических маркеров нарастания атрофии имеет важное значение не только в плане предопределения прогрессирования инвалидизации, но и в плане терапевтического выбора, направленного преимущественно на иммуно-воспалительный или нейродегенеративный компоненты.

Цель исследования:

Изучить патогенетическое и прогностическое значение атрофических изменений вещества головного и спинного мозга при рассеянном склерозе на основании клинико-нейровизуализационных сопоставлений.

Задачи исследования:

1. Оценить степень атрофии серого и белого вещества головного мозга и спинного мозга у пациентов с различными вариантами течения рассеянного склероза: ремиттирующим и вторично-прогрессирующим;
2. Проанализировать динамику развития атрофического процесса серого и белого вещества головного мозга и спинного мозга у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом;
3. Оценить перфузию головного мозга при различных вариантах течения рассеянного склероза;

4. Исследовать корреляционные связи между клинической картиной и данными нейровизуализации с целью уточнения патогенетических механизмов и особенностей течения заболевания и нарастания инвалидизации пациентов.

Научная новизна

На группе пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом проведено комплексное клиничко-нейровизуализационное сопоставление атрофических изменений серого и белого вещества головного и спинного мозга. Были выявлены морфометрические маркеры атрофии, достоверные корреляционные взаимосвязи между количественными показателями атрофии, степенью нетрудоспособности и когнитивными нарушениями.

Впервые проведено динамическое исследование пациентов с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза во время обострения и затем трехкратное наблюдение во время ремиссии в течение трех лет, с сопоставлением нейровизуализационных и клинических данных.

Впервые показана связь между состоянием когнитивных функций и изменениями характера кровотока головного мозга, измеряемого с помощью КТ-перфузии, у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим типами течения рассеянного склероза.

Теоретическая значимость

Полученные результаты имеют большое значение для понимания процессов нейродегенерации с уточнением особенностей распределения зон наибольшей атрофии вещества головного и спинного мозга.

Последовательность вовлечения структур центральной нервной системы в дегенеративный процесс (с поражением подкоркового серого вещества на самых ранних стадиях с последующим вовлечением коры, белого вещества головного мозга и затем спинного мозга) объясняет особенности развития и неуклонного

прогрессирования неврологической симптоматики у пациентов с рассеянным склерозом.

Практическая значимость

Взаимосвязь степени инвалидизации и атрофии отдельных структур головного мозга и спинного мозга говорит о необходимости направления лечения в сторону предотвращения дегенеративного процесса.

Воксельная МРТ морфометрия с измерением объема отдельных структур головного мозга может быть использована для оценки степени и тонких топических особенностей дегенеративного процесса у пациентов с рассеянным склерозом.

В комплексной терапии пациентов с рассеянным склерозом выявленные нарушения церебральной перфузии позволяют предложить препараты, влияющие на мозговой кровоток.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Ремиттирующий и вторично-прогрессирующий типы течения рассеянного склероза характеризуются различными паттернами тонких атрофических изменений головного и спинного мозга.
2. Последовательность вовлечения отдельных структур центральной нервной системы в дегенеративный процесс имеет свои особенности: на самых ранних этапах развития заболевания выявляется атрофия подкоркового серого вещества головного мозга, во вторую очередь вовлекается кора, затем белое вещество головного мозга и в последнюю очередь спинной мозг.
3. Степень инвалидизации и прогрессирование неврологической симптоматики у пациентов с рассеянным склерозом связана в первую очередь с дегенеративным процессом.
4. У пациентов с рассеянным склерозом отмечается гипоперфузия во внешне неизменном белом веществе, что говорит о развитии патологического

процесса не только в очагах демиелинизации, но и во внешне неизменном веществе мозга.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе современных методов обследования, применением адекватного задачам исследования статистического анализа.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, 1-го, 2-го, 3-го, 5-го, 6-го неврологических, нейрохирургического отделений, научно-координационного и образовательного отдела, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики, лаборатории клинической нейрофизиологии, ДНК-лаборатории, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, лаборатории патологической анатомии, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (Протокол №6 от 18 августа 2016 года).

Материалы диссертации были представлены и обсуждены: на конгрессе Российской ассоциации радиологов (Москва, 2014), IX Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2015» (Москва, 2015), III Национальный съезд нейрорадиологов (С.-Петербург, 2016), European Congress of Radiology (Vienna 2015, 2016), Congress of European Society of Neuroradiology (Istanbul, 2015), Congress of European Society of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (London, 2016).

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в практику отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Проведены сбор анамнеза, подробный неврологический осмотр, оценка по клиническим шкалам. Самостоятельно проведена магнитно-резонансная томография и компьютерно-томографическая перфузия всем больным с последующей обработкой и статистическим анализом полученных данных. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, подготовлены публикации по теме диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц и 18 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных больных и методов исследования, главы, отражающей собственные результаты, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, насчитывающего 198 источников (в том числе 29 отечественных и 169 иностранных работ).

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных

Работа проводилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» на базе 6 неврологического отделения и отделения лучевой диагностики. В исследовании принимали участие 65 пациентов с РС (из них 45 женщин) в возрасте от 19 до 63 лет (медиана 35 [28;50] лет). А также группа из 20 здоровых добровольцев (из них 14 женщин), сопоставимая по полу и возрасту (36 [30,6;48,3] лет). Все обследуемые были правши (Edinburgh Handedness Inventory).

Были обследованы 25 пациентов с ремиттирующим течением РС (РРС) (из них 18 женщин) в возрасте от 19 до 50 лет (31 [26; 42] год) в динамике: во время обострения; через три месяца при переходе в ремиссию и через год после первого обследования. Из этой группы 13 пациентам также выполнялось повторное обследование через 3 года от момента первого исследования. Кроме того, 20 пациентов с РРС (из них 13 женщин) в возрасте от 26 до 59 лет (37 [28; 53,5] лет) и 20 пациентов с вторично-прогрессирующим течением РС (ВПРС) (из них 14 женщин) в возрасте от 22 до 63 лет (39 [31,3;55,3] лет) были обследованы однократно во время обострения. Давность начала обострения на момент первого обследования составляла до 30 дней у всех пациентов. Все пациенты были обследованы до начала кортикостероидной терапии и до появления субъективного уменьшения выраженности симптомов, возникших во время настоящего обострения.

Методология и методы исследования

Неврологический осмотр:

1. Расширенная шкала оценки инвалидизации EDSS.
2. Функциональная шкала MSFC с оценкой когнитивного теста PASAT выполнялась пациентам с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС, обследованным однократно.

Инструментальные методы исследования:

Всем обследуемым проводилась МРТ головного мозга, шейного отдела позвоночника и спинного мозга:

- пациентам с ремиттирующим течением РС, обследуемым в динамике, на магнитно-резонансном томографе Magnetom Avanto (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла.
- пациентам с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС, обследованным однократно, а также группе контроля на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 3.0 Тесла.

МРТ головного мозга включала в себя:

- Стандартные режимы T2 dark-fluid (FLAIR) и T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) для исключения другой патологии головного мозга и оценки очагового поражения вещества мозга. Далее с помощью компьютерной программы xViewSys на каждом срезе головного мозга проводилось полуавтоматическое измерение общего объема очагового поражения в кубических сантиметрах (рисунок 1).
- Исследование в режиме 3D T1-MPR выполнялось с целью последующего проведения морфометрического анализа. В ходе постобработки режима T1-MPR были получены количественные результаты с возможностью последующего статистического анализа данных. Постобработка проводилась при помощи программы SPM8 (Statistical parametric mapping, Welcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK) на базе MatLab 7.4 (MATlab).
- T1-ВИ до и после внутривенного введения КВ для выявления «активных» очагов демиелинизации выполнялись пациентам с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС, обследованным однократно.

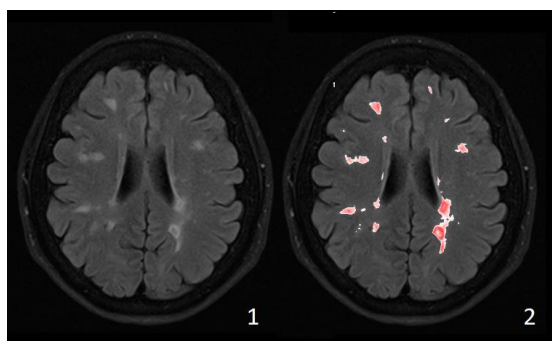


Рисунок 1. Оценка объема очагового поражения головного мозга в программе xViewSys: срез головного мозга в ИП T2 dark-fluid (1), очаги выделены красным цветом полуавтоматическим методом в программе xViewSys (2).

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга включала в себя стандартный режим T2-взвешенных изображений (T2-ВИ) для уточнения наличия очагового поражения вещества спинного мозга и исключения другой патологии. Режим 3D-T1 градиентное эхо (3D T1-MPR), получаемый при сканировании головного мозга, использовался для оценки площади спинного мозга на уровне C2-C3 межпозвонкового диска с помощью компьютерной программы xViewSys (рисунок 2).

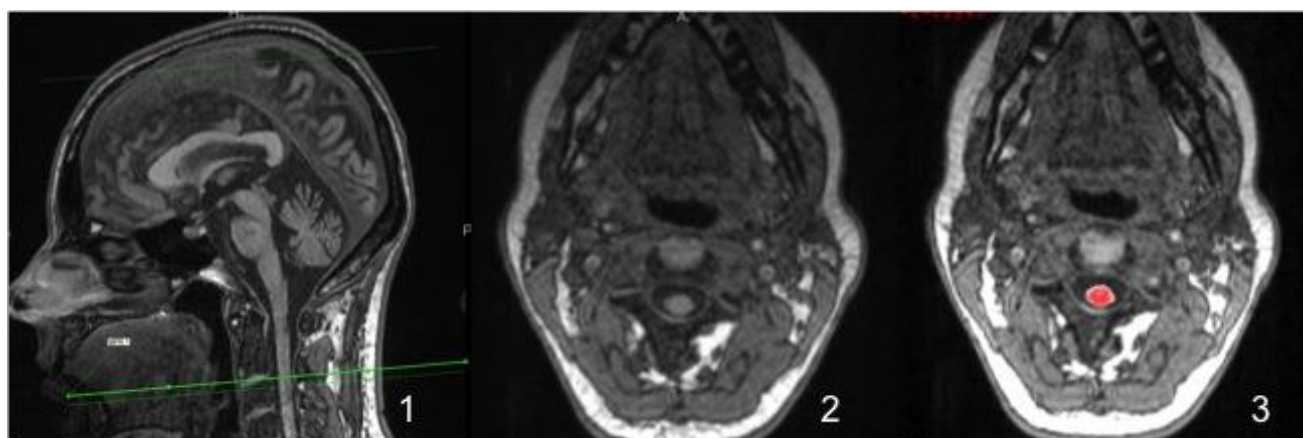


Рисунок 2. Процесс подсчета площади спинного мозга: уровень C2-C3 межпозвонкового диска (1), построение реконструкции в аксиальной плоскости (2), измерение площади спинного мозга с помощью компьютерной программы xViewSys (см²) (3).

Перфузионная компьютерная томография головного мозга выполнялась пациентам с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС, обследованным однократно, на мультиспиральном компьютерном томографе Somatom Definition AS (Siemens, Германия). В исследовании применялся протокол Neuro VPCT (Volume Perfusion Computed tomography) 4D adaptive, заключающийся в динамическом сканировании, которое проводилось на уровне базальных

ганглиев, тел боковых желудочков и семиовальных центров. В исследовании оценивались следующие характеристики церебрального кровотока: церебральный объем крови (CBV), церебральный кровоток (CBF), среднее время прохождения крови (МТТ), время пика (ТТР), время дренирования (ТТD), проницаемость гематоэнцефалического барьера (ВВР).

Области интереса на перфузионных картах выбирались вручную и сопоставлялись с данными МРТ исследования с внутривенным введением контрастного вещества и включали следующие зоны: очаги, накапливающие контрастное вещество («острые очаги»); неактивные очаги, которые в свою очередь делились на 2 категории: повышенной интенсивности МР-сигнала в Т2-ВИ, изоинтенсивные в Т1-ВИ и повышенной интенсивности МР-сигнала в Т2-ВИ, и пониженной – в Т1-ВИ; внешне неизмененное белое вещество, которое измерялось на расстоянии минимум 10 мм от неактивных очагов и 30 мм от очагов, накапливающих КВ, а также таламус (рисунок 3).

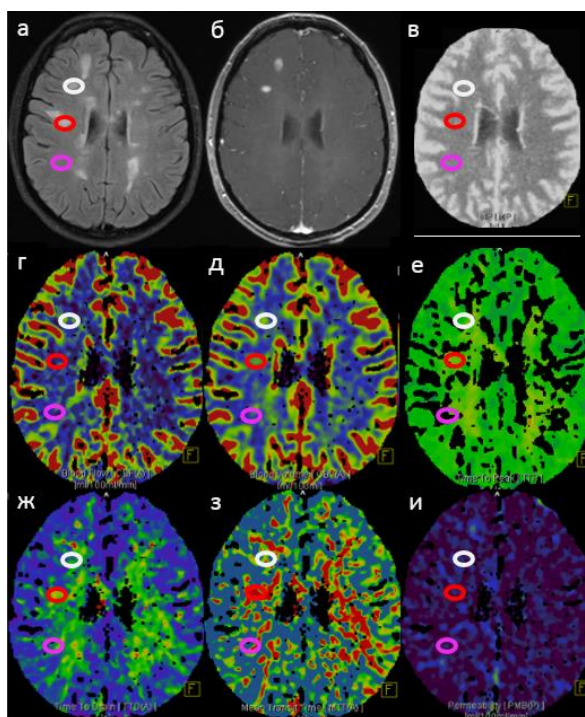


Рисунок 3. КТ исследование и перфузионные карты параметров CBF, CBV, ТТР, ТТD, МТТ, РМВ (в-и, соответственно) в сопоставлении с МРТ-данными: T2dark-fluid (а) и Т1-ВИ после введения контрастного вещества (б) в выделенных областях интереса: белый круг – «активный» очаг, накапливающий КВ, красный круг – неактивный очаг демиелинизации, лиловый круг – внешне неизмененное белое вещество.

Статистическая обработка результатов

Помимо статистического анализа данных МРТ, проводимого с помощью вышеописанных приложений на базе MATLAB, статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel, а также пакетов компьютерной прикладной программы SPSS 20.0. При этом применялись следующие непараметрические методы: ранговый анализ связи (корреляции) двух признаков (метод Спирмена); сопоставление двух независимых групп по количественному признаку (с использованием U-критерия Манн-Уитни (Mann-Whitney U-Test); сопоставление двух зависимых групп по количественному признаку (с использованием критерия Уилкоксона (Wilcoxon matched pairs test); описательная статистика. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей (Me [1^й квартиль; 3^й квартиль]). Статистически значимыми считались результаты при $p < 0.05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №11/13 от 13.11.2013г.) Всеми пациентами было подписано информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Пациенты с ремиттирующим, вторично-прогрессирующим РС и группа контроля (ГК) были сопоставимы по возрасту и половому соотношению. У пациентов с ВПРС по сравнению с РРС отмечалось более длительное течение заболевания и степень инвалидизации по шкале EDSS, а также достоверно больший балл по шкале FS-пирамидная симптоматика и FS-мозжечковая симптоматика без различия по остальным FS-шкалам. (Mann-Whitney U-test, $p < 0,05$). Демографические и клинические данные всех пациентов с РРС, ВПРС и группы нормы суммированы в таблице 1.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики всех пациентов с РРС, ВПРС и группы контроля на момент включения в исследование.

	Пациенты с РРС	Пациенты с ВПРС	ГК	p (РРС-ВПРС)
Количество	45	20	20	>0,05
Возраст	34 [28;42]	39 [31,3; 55,3]	36 [30,6;48,3]	>0,05
Пол (Муж/Жен)	14/31	6/14	6/14	>0,05
Длительность болезни (лет)	5 [2,5; 11]	10 [8; 19,25]	-	0,004
EDSS (расширенная шкала оценки степени инвалидизации)	4 [3,5; 4,5]	6 [5; 6,5]	-	<0,001
FS (зрительные нарушения)	0 [0;0]	0 [0; 0]	-	>0,05
FS (стволовые нарушения)	1,2 [1;2]	2 [1; 2]	-	>0,05
FS (пирамидная симптоматика)	3 [2; 3]	3,5 [3; 4]	-	0,002
FS (мозжечковые нарушения)	1 [1;2,75]	3 [2; 4]	-	0,04
FS (нарушения чувствительности)	2 [2; 3]	2 [1; 3]	-	>0,05
FS (тазовые нарушения)	0 [0;1]	1 [0; 2]	-	>0,05
PASAT (% правильных ответов)	73,3 [58;82]	51,7 [30; 55]	-	0,038

Анализ морфометрических данных у пациентов с РРС

Анализ морфометрических данных головного мозга у пациентов с РРС по сравнению с группой нормы

При сравнении пациентов с РРС с группой контроля у первых была выявлена статистически значимая атрофия подкоркового серого вещества: таламус с обеих сторон, хвостатые и лентикулярные ядра ($p < 0,05$) (Рисунок 3). Однако, отсутствовала разница в объеме СВ в целом, отдельных регионов коры головного мозга, а также БВ. Подкорковые структуры широко связаны с другими отделами ЦНС, что объясняет их выраженную атрофию при РС. Не зря таламус, атрофия которого была выражена в наибольшей степени, называют "барометром" диффузного нейродегенеративного процесса при РС, что связано с хорошо развитыми реципрокными связями с корой и субкортикальным серым веществом. Также, наличие выраженной атрофии подкорковых структур по сравнению с корой головного мозга, говорит о вероятной атрофии глубоких отделов СВ в результате повреждения аксонов, нежели прямого воздействия.

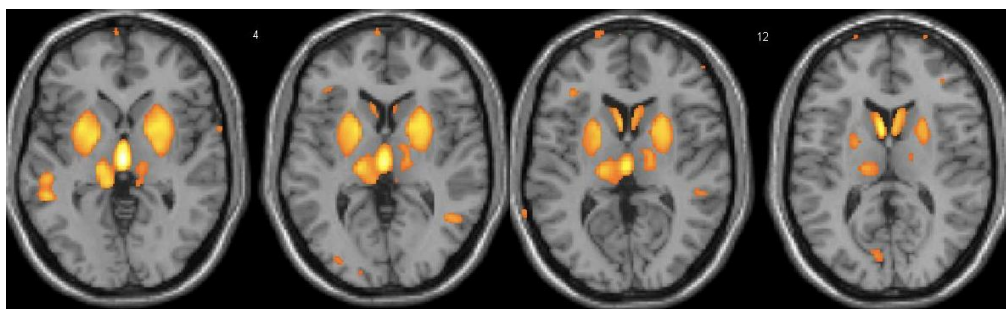


Рисунок 3. Результаты воксельной МРТ морфометрии при сравнении группы пациентов с РРС и группы контроля в программе SPM8 (MATLAB). Желтым цветом выделены области, которые были статистически меньше в объеме у пациентов с РРС ($p < 0,05$).

Анализ взаимосвязи длительности заболевания и морфометрических показателей у пациентов с РРС

Корреляционный анализ по методу Спирмена показал наличие обратной связи между длительностью заболевания у пациентов с РРС и объемом отдельных структур СВ: таламуса и тела левого хвостатого ядра, коры лобных и теменных долей, а также мозолистого тела (рисунок 4). Кроме того, было отмечено, что при

наибольшей длительности заболевания отмечается больший объем ликворной системы головного мозга.

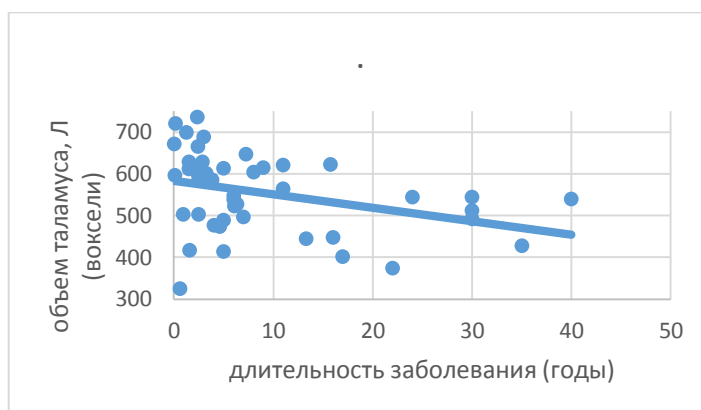


Рисунок 4. Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая наличие отрицательной связи между длительностью заболевания и морфометрическими показателями у пациентов с РРС.

Для определения количественных различий в объеме выявленных структур головного мозга пациенты с РРС были поделены на три подгруппы по длительности заболевания: в первой были пациенты с длительностью меньше 3 лет, во второй – от 3 до 10 лет и в третьей подгруппе – с длительностью более 10 лет.

При сравнении первых двух групп между собой, было выявлено статистически значимое уменьшение размеров левых отделов таламуса ($p=0,042$) у пациентов с большей длительностью заболевания (от 3 до 10 лет). При сравнении второй и третьей групп, у последних (>10 лет) был показан достоверно меньший объем правых отделов таламуса ($p=0,042$), коры правой лобной и теменных долей (правой прецентральной извилины ($p=0,02$), правой верхней теменной доли ($p=0,033$) и нижней теменной доли в обоих полушариях большого мозга ($p=0,023$ и $p=0,03$, соответственно в правом и левом полушариях). В результате сравнения первой (<3 лет) и третьей (>10 лет) групп была выявлена статистически значимая разница в объеме СВ в целом и отдельных его регионов, как подкорковых структур, так и коры головного мозга. Также, у пациентов с большей длительностью течения заболевания выявлялась значимая атрофия БВ и расширение ликворосодержащей системы, без разделения на желудочки мозга и субарахноидальное пространство

(Mann-Whitney U-test, $p < 0,05$). Анализ морфометрических данных в группе нормы и группе с наименьшей продолжительностью заболевания показал, что топографическое распределение зон атрофии не отличается от такового при сравнении группы нормы с пациентами с РРС без деления на группы по длительности течения заболевания, а именно изолированно затрагивает подкорковое СВ. Сравнение группы нормы со второй группой (с длительностью заболевания от 3 до 10 лет) показало зоны снижения объема СВ в целом, отдельных его регионов, а также расширение третьего и боковых желудочков мозга. В группе пациентов, страдающих РРС более 10 лет, отмечалась значимая атрофия как СВ, так и БВ с расширением ликворосодержащих пространств головного мозга (Mann-Whitney U-test, $p < 0,05$). Суммарные данные представлены в таблице 2. Таким образом, была выявлена закономерность развития атрофических процессов в отдельных регионах головного мозга. Так, на самых ранних этапах заболевания отмечается атрофия подкорковых структур, с преимущественным поражением таламуса, на более поздних этапах вовлекается кора головного мозга и затем только БВ, уменьшение объема которого отмечалось у пациентов с длительностью течения более 10 лет.

Таблица 2

Атрофия головного мозга у пациентов с РРС
с разной длительностью заболевания.

< 3 лет	3-10 лет	> 10 лет
Таламус Лентикулярные ядра Хвостатые ядра	Таламус Лентикулярные ядра Хвостатые ядра	Таламус Лентикулярные ядра Хвостатые ядра
-	СВ в целом	СВ в целом
-	-	Прецентральные изв. Постцентральные изв. Верхние лобные изв. Средние лобные изв. Теменные доли БВ в целом БВ больших полушарий Мозолистое тело

Анализ взаимосвязи неврологической симптоматики и морфометрических показателей у пациентов с РРС

В результате корреляционного анализа степени нетрудоспособности у пациентов с РРС и объемом головного мозга была показана отрицательная связь между баллом по шкале EDSS и объемом СВ, а именно с левым лентикулярным ядром ($r=-0,35$, $p=0,019$) и прецентральной извилинами ($r=-0,34$, $p=0,024$) обоих полушарий головного мозга (рисунок 5). Также, была выявлена отрицательная корреляция между баллами по FS-пирамидная симптоматика и объемами лентикулярных ядер обоих полушарий (справа $r=-0,32$, $p=0,031$; слева $r=-0,38$, $p=0,01$), прецентральной извилинами (справа $r=-0,36$, $p=0,014$; слева $r=-0,39$, $p=0,007$). Вовлечение прецентральных извилин может быть объяснено двигательными нарушениями у пациентов, а лентикулярного ядра – его большим количеством связей с центральными извилинами. При этом наибольшая корреляции неврологической симптоматики со структурами левого полушария большого мозга может быть результатом их более выраженной атрофии по сравнению со структурами правого полушария.

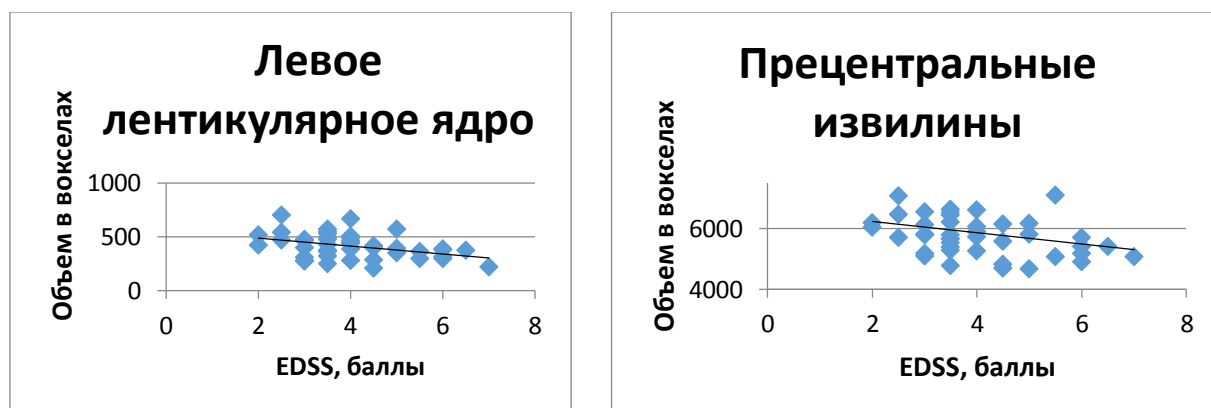


Рисунок 5. Диаграммы рассеяния, иллюстрирующие наличие отрицательной связи между степенью инвалидизации, оцениваемой с помощью баллов по шкале EDSS, у пациентов с РРС и объемами левого лентикулярного ядра (слева) и прецентральных извилин (справа).

Анализ морфометрических данных у пациентов с ВПРС

Анализ морфометрических данных головного мозга у пациентов с ВПРС по сравнению с группой контроля

У пациентов с ВПРС по сравнению с группой контроля отмечалась как атрофия СВ в целом, так и отдельных его регионов: подкорковых структур и коры лобных долей, включая прецентральные извилины, верхние и средние лобные извилины, кору теменных долей, включая верхние и нижние теменные дольки, а также поясные извилины и передние дольки мозжечка (Mann-Whitney U-test, $p < 0,05$) (рисунок 6). Не было отмечено уменьшение объема БВ в целом, однако выявлялась изолированная атрофия мозолистого тела. Таким образом, у пациентов с ВПРС помимо изменения подкорковых структур выявлялась также атрофия отдельных регионов коры головного мозга, что объясняется несколькими причинами. Во-первых, наличием очагов демиелинизации непосредственно в коре, которые не визуализируются в стандартных режимах исследования. Во-вторых, не прямое повреждение в результате дегенеративных изменений аксонов.

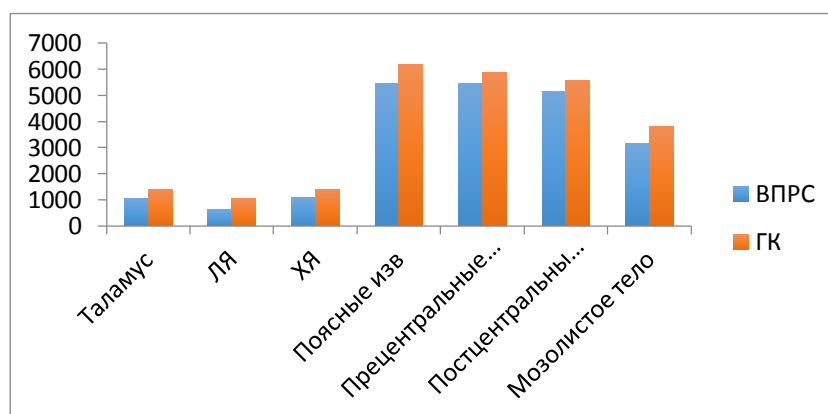


Рисунок 6. Отделы головного мозга, в которых была выявлена атрофия, у пациентов с ВПРС по сравнению с группой контроля (объем в вокселях) ($p < 0,05$).

Анализ взаимосвязи неврологической симптоматики и морфометрических показателей у пациентов с ВПРС

У пациентов с ВПРС была выявлена обратно пропорциональная связь между степенью инвалидизации по шкале EDSS и объемами лентикулярных ядер обоих полушарий большого мозга ($r = -0,48^*$ и $-0,47^*$, в левом и правом полушариях соответственно, $p = 0,031$). При оценке связи между когнитивными расстройствами и объемами головного мозга было выявлено, что объем левой нижней теменной доли прямо пропорционален количеству правильных ответов в тесте PASAT ($r = 0,677$, $p = 0,011$), что подтверждает роль теменных долей в когнитивных функциях.

Анализ морфометрических данных у пациентов с РРС и ВПРС

При сравнении пациентов с РРС и ВПРС, у последних отмечалась более выраженная атрофия подкоркового СВ, а именно лентикулярных ядер в обоих полушариях большого мозга ($p = 0,004$) и тела левого хвостатого ядра ($p = 0,003$), без различий в объеме СВ в целом и БВ (рисунок 7).

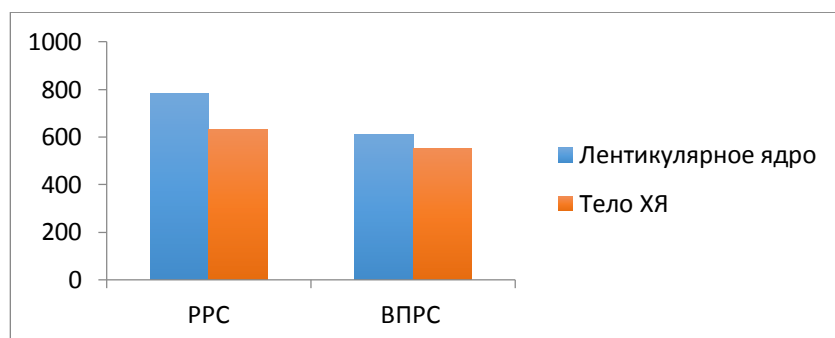


Рисунок 7. Отделы головного мозга, в которых была выявлена большая атрофия, у пациентов с ВПРС по сравнению с РРС (объем в вокселях).

Анализ оценки площади спинного мозга у пациентов с РРС и ВПРС

При анализе площади спинного мозга на уровне С2-С3 межпозвонкового диска было показано, что у пациентов с ВПРС отмечается уменьшение его размеров по сравнению с РРС и группой контроля. В то время как между группой РРС и здоровыми добровольцами статистически значимой разницы выявлено не было (рисунок 8), что может быть связано с тем, что у некоторых пациентов

выявлялись «острые» очаги на данном уровне, что зачастую приводит к увеличению площади СМ и может давать ложноотрицательный результат.

Корреляционный анализ по методу Спирмена у пациентов с РРС выявил отрицательную взаимосвязь площади спинного мозга с длительностью заболевания ($r = -0,64$, $p < 0,001$), а также с баллами по шкале EDSS ($r = -0,31$, $p = 0,043$).

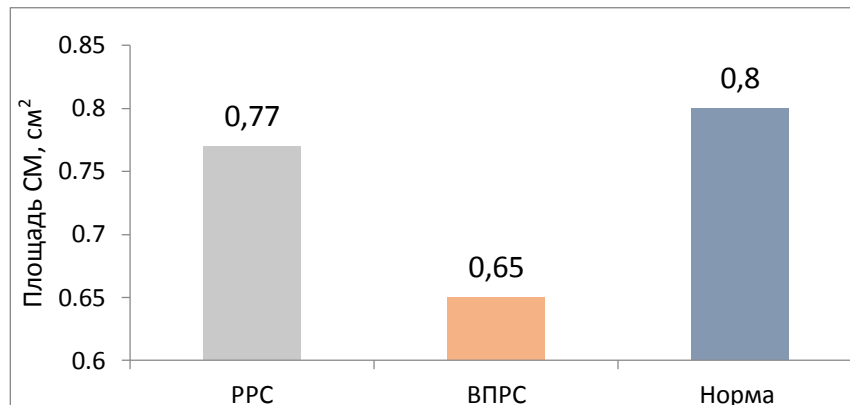


Рисунок 8. Площадь спинного мозга на уровне С2-С3 межпозвонкового диска у пациентов с ВПРС по сравнению с РРС и с группой контроля: $p(\text{РРС-ВПРС}) = 0,047$, $p(\text{ВПРС-ГК}) = 0,001$.

Анализ морфометрических данных у пациентов с РРС, обследуемых в динамике

В таблице 3 представлены суммарные данные объема отдельных структур головного мозга, а также ликворосодержащих пространств, которые достоверно изменялись при динамическом трехлетнем исследовании у пациентов с РРС во время обострения (1-е исследование), через 3, 12 и 36 месяцев, а также площадь СМ и объем очагового поражения головного мозга (рисунки 9-11).

Таблица 3

Атрофия головного мозга у пациентов с РРС в ходе динамического наблюдения, изменение площади СМ и объема очагового поражения головного мозга. Цифры объемов представлены в виде медианы (1 – первое исследование, 2 – через 3 месяца, 3 – через 12 месяцев, 4 – через 36 месяцев).

Объем в вокселях при исследовании в динамике	

Отдел ГОЛОВНОГО МОЗГА, сторона	1 n=25	2 n=25	3 n=25	4 n=13	P*
СВ в целом	204920	203481	204752	203186	1-2=0,007 1-3=0,002 1-4=0,041
Поясная изв Л	2652	2601	2614	2536	1-2=0,001 1-3=0,002 1-4=0,023
Поясная изв П	2955	2944	2936	2886	1-3=0,032
Прецентральная изв П	2981	2944	2935	2944	1-3=0,021
Постцетральная изв П	2865	2810	2796	2836	1-3=0,049
Верхняя лобная изв Л	5451	5365	5448	5301	1-2=0,016
Верхняя лобная изв П	5800	5753	5838	5661	1-2=0,026
Нижняя теменная долька Л	2907	2763	2805	2775	1-3=0,049
Передние доли мозжечка	7442	7493	7549	7776	1-3=0,016 1-4=0,034
БВ в целом	152315	150949	151414	148118	1-3<0,001 1-4=0,034
БВ больших полушарий	101825	101009	101320	97891	1-3<0,001 1-4=0,041
Мозолистое тело	3825	3837	3813	3742	1-3=0,001 1-4=0,034
Ликвор в целом	88543	88862	90250	91881	1-4=0,031
Субарахноидальное пространство	85489	85003	86492	74826	1-2=0,034 1-4=0,021
	Площадь в см ² при исследовании в динамике				
Спинной мозг (уровень С2-С3)	0,83 [0,76;0,92]	0,81 [0,72; 0,92]	0,8 [0,71;0,89]	0,76 [0,68;0, 83]	1-2 =0,01 1-4=0,05
	Объем в см ³ при исследовании в динамике				
Очаговое поражение	10,33 [6,56;18,8]	8,4 [5,38;16,7]	7,8 [4,78;13,46]	7 [6,25;7,46]	1-2=0,016 1-3=0,027 1-4 =0,05

У пациентов с РРС при данном динамическом исследовании на разных этапах оценки отмечалась атрофия СВ и БВ. Через 3 месяца после обострения выявлялось уменьшение объема СВ в целом, левой поясной извилины, обеих верхних лобных извилин, а также сопутствующее расширение субарахноидального пространства. При исследовании через 12 месяцев от момента первого сканирования было выявлено уменьшение в объеме СВ в целом, поясных извилин, правых

центральных извилин, левой нижней теменной дольки, передних долей мозжечка, а также БВ в целом и отдельно БВ полушарий большого мозга и мозолистого тела. На первый взгляд кажется странным, что выявляемое уменьшение объема поясной и верхних лобных извилин при исследовании через 3 месяца полностью отсутствовало через 12 месяцев. Однако, учитывая, что при первом исследовании все пациенты находились в стадии обострения и затем принимали стероидную терапию, нельзя воспринимать изменение данных объемов как истинное уменьшение. Вероятнее всего, данная динамика объемов объясняется эффектом «псевдоатрофии» в результате разрешения воспаления под влиянием препаратов или самостоятельно. При выполнении повторного исследования через 3 года была выявлена атрофия СВ в целом, левой поясной извилины и СВ передних долей мозжечка, также отмечалось уменьшение БВ как в целом, так и отдельно БВ полушарий большого мозга и мозолистого тела, при этом атрофия СВ имела более значимых характер по сравнению с БВ. На фоне уменьшения объемов отдельных структур головного мозга, показано увеличение объема ликворосодержащих пространств в виде изолированного расширения субарахноидального пространства. Так же было показано, что темп прогрессирования неврологической симптоматики зависит от степени атрофии лентикулярных ядер ($r=0,98$, $p=0,005$) и правых центральных извилин ($r=0,97$, $p=0,005$), то есть связан как с подкорковым СВ, так и с корой, что подчеркивает важность атрофии СВ в течении заболевания и может использоваться в клинических испытаниях в качестве предикторов нарастания степени инвалидизации.

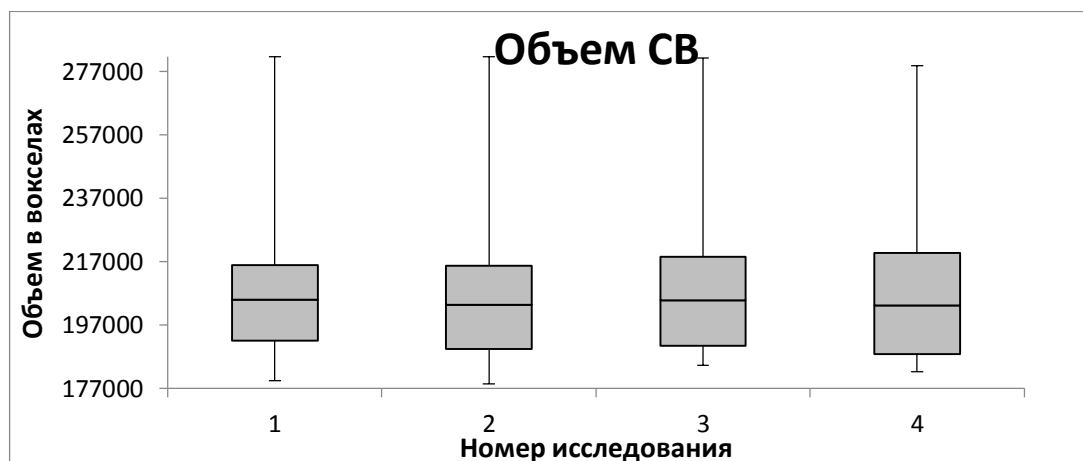


Рисунок 9. Изменение объема серого вещества головного мозга в динамике у пациентов с РРС (1 – первое исследование, 2 – через 3 месяца, 3 – через 12 месяцев, 4 – через 36 месяцев).

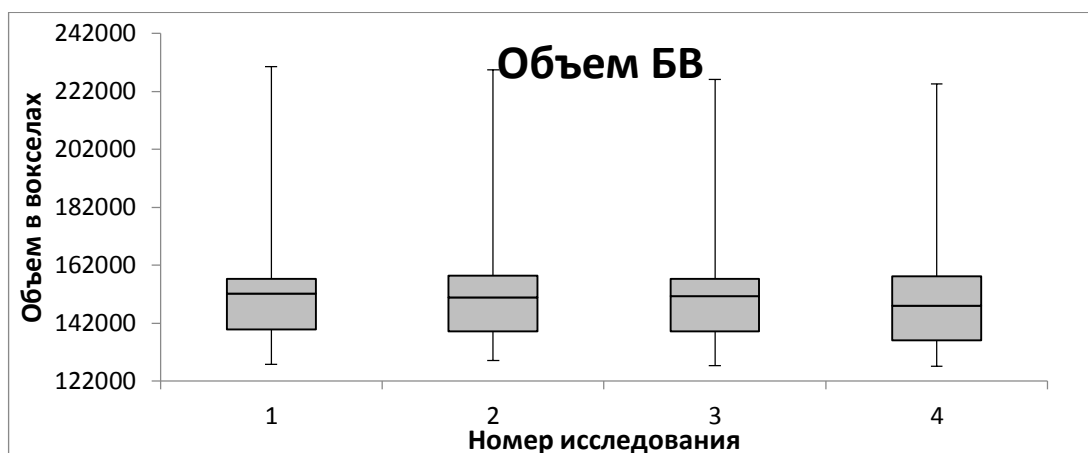


Рисунок 10. Изменение объема белого вещества головного мозга в динамике у пациентов с РРС (1 – первое исследование, 2 – через 3 месяца, 3 – через 12 месяцев, 4 – через 36 месяцев).

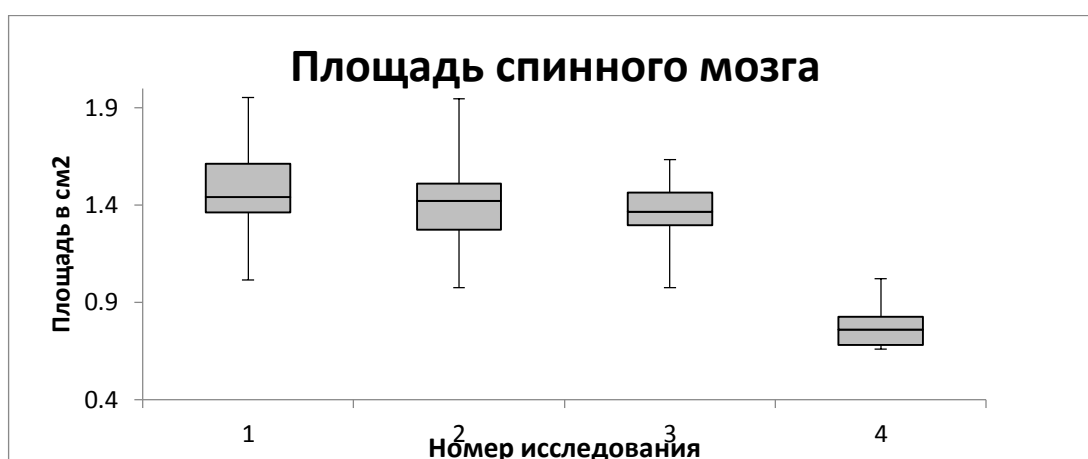


Рисунок 11. Уменьшение площади спинного мозга на уровне С2-С3 межпозвонкового диска в динамике у пациентов с РРС (1 – первое исследование, 2 – через 3 месяца, 3 – через 12 месяцев, 4 – через 36 месяцев).

Анализ перфузионных показателей у пациентов с РРС и ВПРС

В результате сравнения перфузионных характеристик ВНБВ лобных и теменных долей, а также таламуса с обеих сторон у пациентов с РРС и ВПРС, у последних было выявлено увеличение среднего времени прохождения (МТТ) и времени достижения пика КВ (ТТР) и снижение скорости кровотока (СВФ) во ВНБВ лобных долей, а также увеличение времени дренирования КВ (ТТД) в

таламусе с обеих сторон (Таблица 4). Данные показатели говорят о более выраженных перфузионных изменениях у пациентов с прогрессирующим типом течения. Причинами гипоперфузии могут быть как первичные сосудистые нарушения, так и вторичный характер данного феномена в связи со снижением метаболизма при аксональной дегенерации.

Таблица 4

Отделы головного мозга, в которых была выявлена разница перфузионных показателей у пациентов с РРС и ВПРС.

	РРС	ВПРС	р
Таламус П, ТТР (сек)	8,9 [8,3;9,4]	9,5 [9,1;10,2]	0,03
Таламус Л, ТТР (сек)	8,9 [8,2;9,4]	9,4 [9,1;9,9]	0,029
ВНБВ лобных долей, СВФ(мл/100мл/сек)	29,19 [25,5;34,7]	23,7 [21,7;27,1]	0,012
ВНБВ лобных долей, МТТ (сек)	4,4 [3,7;4,9]	5,67 [5,1;6,3]	0,005
ВНБВ лобных долей, ТТД (сек)	5,6 [5,3;6,1]	6,4 [6,2;7,3]	0,007

У пациентов с РРС количество правильных ответов в тесте PASAT отрицательно коррелировало с временными показателями кровотока ВНБВ лобных долей (ТТД, ММТ). А временные параметры, в свою очередь, были обратно пропорциональны церебральному кровотоку. Соответственно, чем хуже был церебральный кровоток, тем более выражены были когнитивные расстройства. У пациентов с ВПРС была выявлена отрицательная связь между перфузионными показателями во ВНБВ теменных долей, а именно показателя РМВ, отражающего проницаемость ГЭБ, и когнитивными изменениями. То есть чем выше была проницаемость ГЭБ во ВНБВ, тем ниже были когнитивные способности, которые оценивались с помощью теста PASAT.

При сравнении очагов с различными МРТ характеристиками между собой было выявлено, что очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме Т2 и пониженной – в Т1 (так называемые «хронические черные дыры»), то есть очаги, отражающие полную аксональную гибель, имели более низкие показатели церебрального кровотока (СВФ) и более высокие временные характеристики (ТТД, МТТ) по сравнению с очагами повышенной интенсивности МР-сигнала в Т2 и изоинтенсивного МР-сигнала в Т1, с активными очагами и ВНБВ. При сравнении

остальных очагов и ВНБВ между собой, а также идентичных очагов у пациентов с РС с разделением на группы по типу течения статистически значимой разницы получено не было.

В заключение необходимо отметить, что выявленная атрофия головного и спинного мозга, а также нарушения микроциркуляции измененного и ВНБВ влияют на развитие и прогрессирование неврологической нетрудоспособности при РС, в частности степень атрофии СВ головного мозга влияет на скорость нарастания инвалидизации, что может лечь в основу разработки тактики лечения таких пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Ремиттирующий и вторично-прогрессирующий типы течения рассеянного склероза характеризуются определенными паттернами распределения атрофии, с преобладанием дегенеративных изменений у пациентов с вторично-прогрессирующим течением.
2. У пациентов с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза определена последовательность вовлечения отдельных структур центральной нервной системы в дегенеративный процесс: на самых ранних этапах развития заболевания выявляется атрофия подкоркового серого вещества головного мозга, наиболее выраженная в таламусе, во вторую очередь вовлекается кора с преимущественным поражением центральных извилин, затем белое вещество головного мозга и в последнюю очередь спинной мозг.
3. Установлено, что степень инвалидизации у пациентов с рассеянным склерозом не связана с объемом очагового поражения, несмотря на выраженные изменения белого вещества, а зависит от выраженности атрофии головного и спинного мозга. При этом темп прогрессирования неврологической симптоматики и степени инвалидизации зависит от степени нарастания атрофии как подкоркового серого вещества, так и коры головного мозга.
4. Снижение когнитивных функций связано как с объемом поражения белого вещества головного мозга, атрофией коры теменных долей, так и с патологией

внешне неизмененного белого вещества, заключающейся в изменении показателей кровотока.

5. При вторично-прогрессирующем типе течения выявлена гипоперфузия во внешне неизмененном белом веществе по сравнению с ремиттирующим типом, что говорит о развитии патологического процесса не только в очагах демиелинизации, но и во внешне неизмененном веществе мозга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Воксельная МРТ морфометрия с измерением отдельных структур головного мозга может быть использована для динамической оценки степени нарастания дегенеративного процесса.
2. Взаимосвязь степени инвалидизации и атрофии отдельных структур головного мозга и спинного мозга в первую очередь говорит о необходимости направления лечения в сторону предотвращения дегенеративного процесса.
3. Взаимосвязь неврологической симптоматики и нейродегенеративного процесса с перфузионными показателями серого и белого вещества головного мозга говорит о вкладе нарушений микроциркуляции в процесс развития заболевания и предполагает целесообразность включения в комплексное лечение пациентов препаратов, влияющих на мозговой кровоток.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ,

ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Переседова А.В., Кротенкова М.В. Атрофия центральной нервной системы при рассеянном склерозе: данные МРТ-морфометрии // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова** – 2014. – Т.114. – №10. С.50-56.
2. Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова И.А., Кротенкова М.В., Переседова А.В. МРТ в диагностике рассеянного склероза // **Медицинская визуализация** – 2014. – №2. – С.10-21.
3. Брюхов В.В., Кротенкова И.А., Морозова С.Н., Кротенкова М.В. Стандартизация МРТ исследований при рассеянном склерозе // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова** – 2016. – Т.116. – №2. С.27-34.

4. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Захарова М.Н., Кротенкова М.В., Аскарова Л.Ш. Атрофия головного и спинного мозга у пациентов с ремиттирующим типом рассеянного склероза: 3-летнее динамическое исследование // **Лучевая диагностика и терапия** – 2016. – в печати.
5. Ятченко А., Гаврилов А., Куликов И., Кротенкова И., Брюхов В., Коновалов Р., Суслин А. Оценка состояния венул по МРТ SWI изображениям с применением масок белого и серого вещества // Архипов И., Сборник: 24-th International Conference on Computer Graphics and Vision Graphicon – 2014 – С.96-99.
6. Krotenkova I., Bryukhov V., Peresedova A., Kulikova S. Brain atrophy and neurological deficit in relapsing remitting multiple sclerosis: a 1-year follow-up study // Electronic Presentation Online System (EPOS) – 2015 – С-1983. doi 10.1594/ecr2015/C-1983.
7. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Захарова М.Н., Морозова С.Н., Кротенкова М.В. Оценка атрофии головного и спинного мозга у пациентов с ремиттирующим типом рассеянного склероза: динамическое наблюдение за 12 месяцев // REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики) – 2015 – №2 – Т.5 – С.166.
8. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Захарова М.Н., Морозова С.Н., Кротенкова М.В. Атрофия головного мозга у пациентов с ремиттирующим типом рассеянного склероза // REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики) – 2015 – №2 – Т.5 – С.165-166.
9. Krotenkova I., Bryukhov V., Zaharova M., Askarova L., Krotenkova M. Thalamus atrophy and reduced perfusion in multiple sclerosis // Сборник материалов – 38 ESNR Annual Meeting – European Society of Neuroradiology 2015 – EPO-177.
10. Krotenkova I., Bryukhov V., Zaharova M., Morozova S., Krotenkova M. Atrophy and other MRI-parameters as predictors of neurological deficit in relapsing remitting multiple sclerosis: a 3-year follow-up study // Сборник материалов – European congress of Radiology – 2016.
11. Krotenkova I., Bryukhov V., Zaharova M., Morozova S., Krotenkova M. Atrophy and other MRI-parameters as predictors of neurological deficit in relapsing remitting multiple sclerosis: a 3-year follow-up study // Electronic Presentation Online System (EPOS) – 2016.
12. Krotenkova I., Bryukhov V., Zaharova M., Askarova L., Krotenkova M. Atrophy and neurological disability in relapsing remitting multiple sclerosis: a 3-year follow-up study // Сборник материалов – European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis – 2016.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БВ	белое вещество
ВПРС	вторично-прогрессирующий тип течения рассеянного склероза
ГК	группа контроля
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ИП	импульсная последовательность
КВ	контрастное вещество
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
СВ	серое вещество
РРС	ремиттирующий тип течения рассеянного склероза
РС	рассеянный склероз
СМ	спинной мозг
ЦНС	центральная нервная система
BBP	blood-brain Barrier permeability, проницаемость гематоэнцефалического барьера
CBF	скорости церебрального кровотока
CBV	cerebral blood volume, объем мозгового кровотока
EDSS	expanded disability status scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery, инверсия-восстановление с подавлением сигнала свободной воды
FS	functional system, функциональная система (различные FS входят в состав шкалы EDSS)
MSFC	multiple sclerosis functional composite, функциональная шкала рассеянного склероза
MTT	mean transit time, среднее время прохождения контрастного вещества
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test, слуховой тест на сложение в заданном темпе
SPM	statistical parametric mapping, программа для постобработки и статистической обработки данных МРТ
T1-ВИ	МР-изображения, взвешенные по T1
T2-ВИ	МР-изображения, взвешенные по T2
TTD	time to drain, время дренирования
TTP	time To Peak, время пика