

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

*На правах рукописи*

**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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

М.Н. Захарова

кандидат медицинских наук

В.В. Брюхов

Москва - 2016

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Введение .....	3
Глава 1. Обзор литературы .....	9
1.1. Рассеянный склероз. Общие сведения.....	9
1.2. Методы нейровизуализации при рассеянном склерозе .....	10
1.3. МРТ-морфометрия при рассеянном склерозе .....	13
1.4. Сосудистый фактор при рассеянном склерозе .....	24
1.4.1. Церебральная гипоперфузия при рассеянном склерозе.....	24
1.4.2. МРТ методика SWI при РС.....	28
Глава II. Материалы, методология и методы исследования.....	31
2.1. Общая характеристика обследуемых пациентов.....	31
2.2. Методы исследования.....	31
2.3. Статистическая обработка результатов .....	46
ГЛАВА III. Результаты исследования.....	47
3.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	47
3.2. Анализ морфометрических данных у пациентов с РРС .....	48
3.3. Анализ морфометрических данных у пациентов с ВПРС .....	54
3.4. Анализ морфометрических данных у пациентов с РРС и ВПРС .....	56
3.5. Анализ оценки площади спинного мозга у пациентов с РРС и ВПРС .....	58
3.6. Анализ оценки очагового поражения головного мозга .....	61
3.7. Анализ перфузионных показателей у пациентов с РРС и ВПРС .....	63
3.8. Анализ морфометрических данных у пациентов с РРС, обследуемых в динамике.....	66
Глава IV. Обсуждение.....	73
Выводы .....	89
Практические рекомендации.....	90
Список сокращений и условных обозначений .....	91
Список литературы .....	94

## **Введение**

### **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 [5]. 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 центральной нервной системы (головного и спинного мозга) считается ответственной за неуклонное прогрессирование как очаговой неврологической симптоматики, так и когнитивных нарушений [125]. При этом атрофия ЦНС 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 (ГМ). 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 [68, 181]. 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 [80, 136, 147, 170]. Однако согласно мнению других исследователей, поражение СВ преобладает на более поздних стадиях болезни [148]. 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 [120]. 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 клинико-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 прогрессированием нетрудоспособности по шкале EDSS отмечается значительно более высокая скорость атрофических процессов по сравнению с пациентами со стабильной неврологической симптоматикой [88, 96, 134]. 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 [31, 64].

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-прогрессирующими 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:**

5. Ремиттирующий и вторично-прогрессирующий типы течения рассеянного склероза характеризуются различными паттернами тонких атрофических изменений головного и спинного мозга.
6. 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.
7. Степень инвалидизации и прогрессирование неврологической симптоматики у пациентов с рассеянным склерозом связана в первую очередь с дегенеративным процессом.
8. 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).



## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Рассеянный склероз. Общие сведения

Рассеянный склероз (РС) – это прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое представляет одно из наиболее социально значимых заболеваний, так как поражает лиц преимущественно молодого и работоспособного возраста.

Клиническая картина данного заболевания чрезвычайно разнообразна, что связано с многоочаговым поражением как белого, так и серого вещества ЦНС [16]. Очаги демиелинизации могут обнаруживаться только при микроскопическом исследовании или сливаться между собой, формируя большие зоны, измеряемые кубическими сантиметрами. При этом механизмы формирования неврологического дефицита, особенно необратимого, остаются предметом многочисленных научных исследований.

Очаги демиелинизации возникают на фоне цитотоксического действия аутореактивных Т-клеток, специфичных к компонентам миелина [182]. От момента активации этих клеток проходит сложный каскад реакций, в результате которого нарушается гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), отмечается мультифокальное воспаление ЦНС, демиелинизация, гибель олигодендроглиоцитов, реактивный глиоз, а также нейродегенерация [3, 34]. Именно гибель аксонов в настоящее время считается основным фактором развития неврологического дефицита, особенно необратимого, и нарастания нетрудоспособности у пациентов с РС. Показано, что помимо патологии белого вещества (БВ) отмечается поражение серого вещества (СВ). Повреждение СВ при РС вовлекает кору головного мозга (ГМ), подкорковые структуры и спинной мозг. Необходимо отметить, что дегенеративные изменения БВ и СВ отмечаются на самых ранних этапах заболевания, независимо от типа течения, и прогрессируют

во времени, однако четкая взаимосвязь и очередность вовлечения отдельных структур ЦНС до сих пор не изучена.

## **1.2. Методы нейровизуализации при рассеянном склерозе**

Магнитно-резонансная томография (МРТ) считается стандартом в диагностике РС из-за высокой чувствительности в определении очагов демиелинизации в ГМ и спинном мозге (СМ). В настоящее время возможности современных магнитно-резонансных томографов привели к росту фундаментальных исследований в области демиелинизирующих заболеваний.

За последние 20 лет неврологическое сообщество неоднократно обновляло МРТ-критерии постановки диагноза РС, основываясь на постоянно появляющихся новых сведениях о заболевании [121, 138, 139, 141]. Как оказалось, препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), влияют на прогноз развития заболевания с самых начальных этапов, поэтому крайне важна ранняя диагностика РС. Критерии McDonald основаны на диссеминации очагов в пространстве (ДВП) и во времени (ДВВ). Кроме того, необходимо исключение других заболеваний ЦНС, которые имеют сходную радиологическую и клиническую картину с РС [52, 126]. Формально, диагноз РС может быть поставлен на основании клинических проявлений, а МРТ применяется для его подтверждения и исключения другой патологии [188].

В 2010 году Международный комитет по диагностике РС (The International Panel on the Diagnosis of MS) пересмотрел критерии McDonald от 2005 года. Согласно новым данным, в качестве свидетельства ДВП необходимо наличие очагов в двух из четырех типичных локализаций (субкортикальной, перивентрикулярной, инфратенториальной, спинальной); подтверждением ДВВ служит одновременное наличие накапливающих и не накапливающих контрастное вещество очагов вне зависимости от времени исследования, а также появление новых очагов на T2-ВИ или накапливающих КВ очагов при повторных исследованиях вне зависимости от времени проведения первого исследования. В результате возросла чувствительность критериев ДВП и ДВВ. Таким образом,

отмечены следующие положительные моменты: данные критерии сосредоточены не на количестве очагов, а на их локализации, что облегчает интерпретацию МРТ данных; устранен временной промежуток между обострением клинических симптомов и МРТ исследованием (который раньше был строго регламентирован), что позволяет раньше начать лечение пациента; одновременное выявление очагов, накапливающих и не накапливающих контрастное вещество (что подтверждает ДВВ), позволяет подтвердить диагноз на основании однократного МРТ исследования на ранних этапах заболевания.

Однако, пересмотренные критерии McDonald от 2010 года неоднократно подвергались критике. Некоторые ученые считают, что упрощенные условия определения ДВП и ДВВ уменьшили специфичность постановки диагноза, что привело к росту случаев ложноположительной диагностики РС [167]. К сожалению, это происходит при интерпретации МРТ картины без сопоставления с клиническими и лабораторными данными, а также при недостаточном опыте специалистов. Несмотря на то, что в соответствии с пересмотренными критериями не требуется исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), его результаты играют ключевую роль в постановке диагноза, если МРТ критерии не выполняются [66, 176].

В 2015 году состоялся очередной пересмотр критериев McDonald под эгидой MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in MS), согласно которому критерии ДВВ остались прежними, а критерии ДВП стали более специфичными. Теперь, в качестве свидетельства ДВП необходимо наличие очагов в двух из пяти типичных локализаций (субкортикальной, перивентрикулярной, инфратенториальной, спинальной и в зрительном нерве). Помимо появления дополнительной локализации – зрительных нервов, отмечаются и другие особенности [198]. Во-первых, необходимо наличие как минимум трех перивентрикулярных очагов, количество очагов другой локализации не изменилось – один или более. Во-вторых, термин «юкстакортикальные очаги» расширен на «юкстакортикальные/кортикальные», к которым теперь относятся очаги в

юкстакортикальных отделах БВ или с захватом СВ и БВ, а также очаги расположенные в коре ГМ [72].

Получается, что стандартные МРТ методики незаменимы в плане подтверждения характера, определения активности патологического процесса и мониторингования течения болезни, но в отношении корреляций между клиническими симптомами и нейровизуализационными параметрами их возможности крайне ограничены (так называемый «клинико-радиологический парадокс»). В настоящее время обсуждаются различные причины подобного феномена, включая особенности клинической оценки, отсутствие гистопатологической специфичности (особенно для аксональной гибели), недостаточное внимание к вовлечению спинного мозга, недооценка повреждения внешне неизмененного вещества мозга (как белого, так и серого), а также маскирующие эффекты кортикальной адаптации [77]. В связи с этим на современном этапе основные задачи МРТ исследований с использованием новых методик (МР-спектроскопия, ДТИ, функциональная МРТ, МРТ-морфометрия, SWI, DIR, МТС) направлены на уточнение патогенеза, патофизиологических механизмов формирования неврологического дефицита, разработку эффективных прогностических критериев и новых маркеров мониторингования течения не только иммуно-воспалительного, но и нейродегенеративного, атрофического компонента [2, 8].

Согласно данным гистологических исследований и МРТ у пациентов с РС на самых ранних стадиях заболевания выявляются необратимые диффузные изменения вещества ГМ. Раннее выявление подобных изменений может быть предиктором развития тяжелой степени инвалидизации и выраженного снижения когнитивных функций, поэтому такие пациенты нуждаются в скором и эффективном лечении. Стандартные импульсные последовательности (ИП), такие как T2-ВИ и T1-ВИ с контрастным усилением, чувствительны к очаговому поражению ГМ, но при этом они не дают информацию об изменениях, происходящих внутри очагов демиелинизации, а также во внешне неизмененном

БВ (ВНБВ) и СВ. Таким образом, с целью выявления этих изменений были разработаны современные количественные МРТ методики.

Например, протонная МР спектроскопия обеспечивает дополнительную информацию о биохимических изменениях как в измененном, так и внешне неизменном веществе ГМ с помощью регистрации изменений пиков метаболитов [158]. У пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС) выявляют снижение пика N-ацетиласпартата (НАА) (маркера нейроаксонального повреждения) и повышение пика миоинозитола (mI) (маркер активности глиальных клеток) во ВНБВ [1, 83, 106]. Причем, наибольшее изменение пиков отмечается у тех пациентов, у которых затем КИС переходит в РС [128].

С помощью таких МРТ методик, как изображения с переносом намагниченности и диффузионно-тензорные изображения, можно оценить структурные изменения в очагах демиелинизации и внешне неизменном БВ и СВ [25, 110]. Возможность данных методов характеризовать патологические изменения в веществе ГМ была подтверждена с помощью гистологических и МРТ сопоставлений. При этом, чувствительность и специфичность современных МРТ методик в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями требует дальнейшего изучения.

Применение современных количественных МРТ методик показывает, что изменения вещества ГМ прогрессируют во времени независимо от типа течения РС [14, 74]. Атрофия является доказательством повреждения вещества ГМ, и коррелирует с когнитивными нарушениями, усталостью и нарастанием нетрудоспособности [71, 76, 84, 95, 108, 140, 165]. Дегенеративные процессы ЦНС оцениваются с помощью специальных методов – морфометрии [187].

### **1.3. МРТ-морфометрия при рассеянном склерозе**

Работы по оценке атрофии головного мозга активно проводятся в последние десятилетия. Первоначально наличие атрофии головного мозга у пациентов отмечалось качественно (описательно) в виде расширения желудочков мозга, субарахноидальных пространств и уменьшения объема вещества мозга [11].

Следующим этапом явилась полуавтоматическая количественная оценка атрофии ГМ без дифференцировки на СВ и БВ. В настоящее время в исследованиях используются различные МРТ-измерения для оценки как глобальной (головной мозг в целом), так и региональной атрофии. Одним из наиболее часто применяемых методов является оценка фракции паренхимы мозга (brain parenchymal fraction), которая определяется соотношением объема вещества ГМ к сумме объема вещества ГМ и цереброспинальной жидкости [98]. Достоинством этого метода является полностью автоматический подсчет объемов и возможность индивидуальной оценки параметров в каждом конкретном случае, но при этом сложно проводить продолженные исследования. Также широко используется измерение толщины коры головного мозга – автоматизированная методика, которая включает этапы сегментации СВ и БВ и регистрации не объема как при морфометрии, а именно толщины коры, но ее недостатком является трудность в получении четких границ СВ из-за неоднородности магнитного поля.

Наконец, детальная количественная оценка стала возможной после внедрения воксельной МРТ-морфометрии – метода статистического анализа структурных МРТ изображений с использованием компьютеризированной сегментации вещества мозга на СВ и БВ. Данные об этой методике впервые были опубликованы в 2000 году [29]. Воксельная МРТ-морфометрия требует обработки данных, получаемых с помощью проведения МРТ исследования в режиме 3D T1-ВИ с толщиной среза 1 мм. Этот препроцессинг включает нормализацию, сегментацию и сглаживание [23]. Процесс нормализации заключается в межсубъектном сравнении объема мозга и приведении его к единому стереотаксическому пространству. Путем сегментации производится разделение основных мозговых и внемозговых структур (СВ, БВ и цереброспинальная жидкость). С помощью сглаживания достигается устранение особенностей серого вещества каждого отдельного индивидуума, что необходимо для дальнейшего группового анализа. МРТ-морфометрия используется не только для вычисления объемов серого и белого вещества в целом, но и отдельных зон интереса, применяя так называемые "маски" для каждой определенной области головного

мозга. При морфометрии большое значение отводится выбору специальных приложений для персонального компьютера, с помощью которых производят обработку полученных МРТ данных. Использование таких программ позволяет точно оценивать структуры головного мозга и избегать ошибок оператора. Существует несколько разновидностей таких программ, например, статистическое параметрическое картирование (statistical parametric mapping - SPM) [4].

#### *Глобальные изменения объема ГМ при РС*

Атрофия ГМ при РС является результатом комплексного процесса демиелинизации и аксональной и/или нейрональной гибели [147]. В лечении РС особое внимание уделяется предупреждению нейродегенеративного компонента, поэтому за последнее время было проведено несколько исследований, направленных на его оценку при применении ПИТРС [62]. Показано, что общее воздействие терапии на нейродегенеративный компонент тесно связано со степенью нетрудоспособности пациентов [22, 168]. Однако, есть работы, демонстрирующие низкую корреляцию между применением ПИТРС и объемом ГМ. Действительно, при применении противовоспалительных препаратов отмечается снижение степени атрофии ГМ в течение первых 6-12 месяцев, в течение же следующего года процесс стабилизируется [95]. Таким образом, помимо постепенно нарастающей потери вещества мозга, при РС могут отмечаться и краткосрочные колебания объема ГМ. Так, воспаление и отек в результате формирования новых очагов приводят к временному увеличению объема ГМ, и наоборот – прием кортикостероидов ведет к кратковременному его уменьшению – псевдоатрофии [63, 159, 180, 185]. Считается, что это происходит в результате уменьшения воспаления в ЦНС и связанного с ним отека. Для оценки псевдоатрофии необходимо измерять объем ГМ каждые 3-6 месяцев [36].

Атрофия ГМ начинается на самых ранних стадиях заболевания. Причем у пациентов с РС в целом (без разделения на типы течения) объем мозга

уменьшается в среднем на 0,5-1,3% в год, что втрое превышает нормальное старение мозга (0,1-0,4%) [35].

Атрофия ГМ выявляется у пациентов с различными типами РС, включая КИС, но у всех имеет не одинаковые темпы прогрессирования. Так, у пациентов с КИС с трансформацией в РРС в течение 3 месяцев до измерений отмечается двукратное увеличение скорости атрофии по сравнению с группой контроля, у пациентов с ВПРС – почти шестикратное увеличение. При этом атрофия БВ и СВ имеет разные темпы. Так, объем БВ постепенно уменьшается с относительно постоянным темпом у пациентов всех типов РС, в 3 раза превышающим скорость физиологической атрофии. Что касается СВ, то наименьшая скорость атрофии отмечается у пациентов с КИС, но при этом превышает темп у здоровых добровольцев в среднем в 3,5 раза, у пациентов с ВПРС она доходит до 14-кратного увеличения, а пациенты с РРС занимают промежуточное положение с зарегистрированным нарастанием скорости атрофии по мере прогрессирования заболевания [75].

Показана связь степени атрофии с типом течения, стадией заболевания, генетическими и токсическими факторами [82]. Было выявлено, что у пациентов с различными типами течения РС и КИС снижение объема головного мозга в целом на 5,7% больше по сравнению с контролем, причем у пациентов с вторично-прогрессирующим типом течения РС (ВПРС) оно было значительно выше, чем с ремиттирующим типом течения РС (РРС) [170].

Считается, что одним из ведущих механизмов в патогенезе РС является митохондриальная дисфункция. Митохондрии являются «энергетической станцией» клетки, так как в них в сопряженных реакциях окисления и фосфорилирования синтезируется большая часть необходимого клетке аденозинтрифосфата (АТФ). Функции нейронов и аксонов в значительной степени зависят от окислительных реакций, происходящих в митохондриях, и количества синтезированного АТФ, так как он регулирует работу Na/K-насоса и тем самым обеспечивает создание и передачу электрических импульсов. Измененный митохондриальный метаболизм ведет не только к снижению



количества АТФ, но и к накоплению активных форм кислорода, который повреждает клетку. Таким образом, митохондриальная дисфункция считается ключевым фактором в развитии нейродегенеративного процесса и отмечена при таких заболеваниях как болезнь Альцгеймера и Паркинсона. В последних исследованиях показана ее роль как у пациентов с РС, так и на мышинной модели экспериментального аутоимунного энцефалита [70].

На объем ГМ мозга могут влиять и другие факторы: вредные привычки и стиль жизни (курение, употребление алкоголя, количество потребляемой жидкости и индекс массы тела), сопутствующие заболевания (сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология) и другие. Вышеописанные причины, а также применение различных МР-томографов и способов постпроцессорной обработки могут оказывать существенное воздействие на получаемые результаты [62]. Поэтому требуется дальнейшее проведение работы для установления правильных алгоритмов оценки атрофии вещества ГМ с помощью метода морфометрии, как показателя прогрессирования заболевания.

Доказано, что атрофические процессы ЦНС при РС обусловлены не только потерей миелина, но и нейродегенеративным процессом с потерей аксонов, нейронов, что отражается в уменьшении объема коры и подкорковых структур. В связи с этим, оценивая атрофический процесс при РС с помощью метода воксельной морфометрии, выделяются следующие составляющие: атрофия белого вещества, атрофия коры головного мозга и подкорковых структур.

#### *Атрофия белого вещества при РС*

Изначально при РС ключевое значение отдавалось именно воспалительной демиелинизации БВ, и поэтому считалось, что именно оно подвергается атрофическим изменениям. Повреждение аксонов в рамках поражения БВ ведет к атрофии, которое, вероятнее всего, развивается двумя путями: потеря вещества в самих очагах демиелинизации и дальнейшая валлеровская дегенерация путей, связанных с очагом поражения. Атрофия БВ затрагивает определенные зоны ГМ, включая оба полушария большого мозга, ствол мозга и мозжечок. У пациентов с

PPC по сравнению с группой контроля выявляется атрофия практически всех отделов БВ: мозолистое тело, поясные извилины с обеих сторон, некоторые отделы лобных долей (включая верхние отделы лучистого венца и верхние продольные пучки), височные и затылочные доли (свод, нижние и верхние продольные пучки, нижние лобно-затылочные тракты) [169]. У пациентов с PPC по сравнению с группой контроля атрофия БВ (в отличие от атрофии СВ) также выражена в стволе мозга и мозжечке и в основном поражает кортико-спинальные тракты, верхние мозжечковые ножки (преимущественно правую), оба полушария мозжечка, дорсальные отделы варолиева моста и ростральные отделы продолговатого мозга [143]. В некоторых исследованиях показано, что атрофия БВ менее заметна по сравнению с атрофией СВ из-за более выраженных воспалительных процессов, которые могут маскировать его атрофию [129, 151].

#### *Атрофия коры головного мозга при РС*

С появлением высокопольных магнитных томографов стало возможным выявление очагов демиелинизации в коре *in vivo*. Наиболее чувствительной в выявлении таких очагов является импульсная последовательность DIR (double inversion recovery – двойная инверсия-восстановления), в которой селективно подавляется МР-сигнал от белого вещества и ЦСЖ, что улучшает визуализацию очагов [6, 166]. Применяются и другие импульсные последовательности, такие как PSIR и MPRAGE, но они являются менее информативными. Выделяют 4 типа кортикальных очагов: (1) лейкокортикальные, захватывающее БВ и СВ, не достигающие до поверхности коры; (2) мелкие, располагаются в толще СВ и часто расположены вокруг сосудов; (3) субпиальные, иногда захватывающие несколько извилин и (4) обширные очаги в СВ, не достигающие до границы БВ и СВ [59]. Кортикальные очаги выявляются в 36% случаев у пациентов с КИС, что говорит о раннем вовлечении СВ в патологический процесс. Однако показано, что кортикальные очаги демиелинизации отличаются от таковых в БВ по иммунологическим характеристикам [137].

Согласно проведенным исследованиям *in vivo*, как с измерением объема СВ, так и с оценкой истончения коры ГМ, именно потеря СВ ускоряется по мере прогрессирования заболевания. Например, в исследовании E. Fisher и др. у пациентов с переходом КИС в РРС было обнаружено 3-х, 4-х кратное увеличение степени атрофии СВ, а у пациентов с трансформацией РРС в ВПРС – 14-тикратное увеличение [75]. Однако до сих пор нет однозначного мнения, является ли атрофия СВ более значимой в развитии прогрессирования РС по сравнению с атрофией БВ.

У пациентов с РС (без деления на группы по типам течения) отмечается диффузная и локальная атрофия коры головного мозга [7, 20, 22]. Средняя толщина коры у пациентов с РС составляет 2,3 мм по сравнению с 2,48 мм у здоровых людей. Выявляется преимущественная атрофия коры лобных (2,37 мм по сравнению с 2,73 мм в группе контроля) и теменных долей (2,65 мм по сравнению с 2,95 мм) даже на ранних стадиях заболевания. У пациентов с большой длительностью заболевания преимущественно атрофируется моторная кора (2,35 мм по сравнению с 2,74 мм в норме) [156].

#### *Атрофия подкоркового серого вещества при РС*

Согласно последним данным атрофия таламуса развивается раньше, чем атрофия коры ГМ, что было продемонстрировано в исследовании пациентов с РРС и ППРС при динамическом исследовании [61]. Атрофия таламуса отмечается при всех типах течения РС, в наибольшей степени при ВПРС, что вероятно, связано с длительностью заболевания [18].

В работе A. Cifelli et. al. было показано, что у пациентов с ВПРС по сравнению с группой контроля объем таламуса уменьшился на 17%, а поперечный размер третьего желудочка возрос вдвое, причем была выявлена четкая обратно пропорциональная зависимость между их объемами. Вышеописанные МРТ данные подтверждаются гистологическими исследованиями: выявлено сокращение количества нейронов в медиальном заднем таламическом ядре и уменьшение общего объема таламуса в среднем на

22%. В целом потеря нейронов головного мозга оценивалась в 30-35% [55]. Сходные данные были получены у пациентов с РРС при МР-спектроскопии в ходе оценки концентрации NAA в таламусе, и именно его снижение коррелировало с атрофией таламуса и продолжительностью заболевания.

В ходе мета-анализа у пациентов с РРС и КИС зона наибольшей атрофии была в таламусе, а также отмечалось билатеральное вовлечение базальных ядер. Согласно исследованиям с использованием воксельной МРТ-морфометрии и режима T1-ВИ с применением импульса переноса намагниченности также отмечалась атрофия таламуса [32, 91]. Однако, согласно данным А. Сессарелли и др. у пациентов с КИС не обнаруживалось зон значительного снижения объема СВ, в частности таламуса, по сравнению с контролем [51]. Расхождение данных может быть связано с тем, что режим T1-ВИ с применением импульса переноса намагниченности обладает большей чувствительностью по отношению к изменениям СВ, которые предшествуют атрофии. Противоречивые результаты вышеописанных исследований могли быть получены также из-за различных методик, которые применялись для измерения атрофии.

У пациентов с ВПРС по сравнению с РРС наблюдалось значительное снижение объема некоторых подкорковых структур (таламус, хвостатые ядра), верхних и нижних холмиков крыши четверохолмия.

### *Атрофия спинного мозга при РС*

Клиническая картина РС чрезвычайно гетерогенна, а симптоматика, которая возникает в результате повреждения СМ, часто доминирует и на определенном этапе отмечается у 90% больных [150]. В спинном мозге выявляются как локальные, так и диффузные очаги демиелинизации [13]. У пациентов с КИС и доброкачественным типом течения РС (ДТРС) количество очагов меньше, чем при РРС, ВПРС и ППРС, что, вероятно, обуславливает более легкое течение заболевания у пациентов с первыми типами РС. При этом в исследованиях показано отсутствие корреляции между количеством очагов, визуализируемых на

T2-ВИ, и атрофией, что говорит об их незначительной роли в развитии атрофии СМ [37, 69].

Атрофические изменения наиболее часто выявляются в шейном отделе СМ, причем в большей степени у пациентов с прогрессирующими типами течения. Существует связь между степенью атрофии СМ и тяжестью клинической симптоматики [152]. Учитывая небольшой размер СМ и строение окружающих тканей измерять его объем довольно сложно. Однако с применением МРТ-морфометрии это стало возможным. Выраженная атрофия СМ отмечается у пациентов с ВПРС, ППРС и даже при ДТРС [150]. Это подтверждает то, что атрофия развивается при прогрессирующем и длительно текущем заболевании. При данных типах течения отмечается одинаковое уменьшение объема на всем протяжении шейного отдела СМ, при этом на каждом отдельном уровне оно больше выражено в задних и латеральных отделах его поперечника. Это подтверждается также и с помощью других методов, таких как ДТИ и режима T1-ВИ с применением импульса переноса намагниченности. У пациентов с ДТРС отмечается меньшая степень атрофии в целом по сравнению с пациентами с ВПРС, что говорит о том, что чем меньше выражены дегенеративные процессы, тем доброкачественнее течет РС. Это также подтверждается наличием корреляций между выраженностью атрофии СМ при ППРС и ВПРС и степенью нетрудоспособности по функциональной шкале EDSS.

При ППРС наблюдается выраженная атрофия спинного мозга, особенно задних его отделов, по сравнению с пациентами с КИС и РС и группой контроля, несмотря на небольшую длительность заболевания. Тем не менее, атрофия СМ при ППРС менее выражена, чем при ВПРС. Хотя оба этих типа течения являются прогрессирующими, выявленные отличия подтверждают различные механизмы их развития [80, 116].

#### *Корреляции атрофических изменений и клинических симптомов при РС*

В настоящее время именно развитие атрофии вещества ГМ и СМ считается ответственным за неуклонное прогрессирование, как очаговой неврологической

симптоматики, так и когнитивных нарушений [21, 125]. С помощью применения гистологических и нейровизуализационных методик доказана наибольшая корреляция ряда клинических симптомов с изменениями СВ, нежели БВ или ГМ в целом [46, 153].

### *Корреляции атрофии ГМ с развитием инвалидизации при РС*

Согласно ряду данных существуют корреляции между баллом по шкале EDSS и общей толщиной коры ГМ, коры левых пре- и постцентральных, правой парагиппокампальной и левой латеральной затылочной извилин, а также с объемом правого хвостатого ядра и правого прилежащего ядра (группа нейронов в вентральной части полосатого тела) [19, 177]. В некоторых работах показано, что у пациентов со стойким прогрессированием нетрудоспособности по шкале EDSS отмечается значительно более высокая скорость атрофических процессов по сравнению с пациентами со стабильной неврологической симптоматикой. Также считается, что объем СВ по сравнению с объемом БВ является более чувствительным предиктором инвалидизации, которая оценивалась по шкале EDSS [78]. Противоположные данные были получены в исследовании А. Cecarelli, в котором у пациентов с РС не была выявлена взаимосвязь между локальным поражением СВ и шкалой EDSS [50]. У пациентов с ДТРС также не отмечено связи между атрофией СВ, продолжительностью заболевания и шкалой EDSS [147]. Корреляции между изменением объема БВ и клинической симптоматикой также не были выявлены.

Исследование, которое привнесло новый взгляд на низкую степень корреляции между клинической картиной и МРТ данными, было выполнено в 2009 году [155]. В течение 6 лет у пациентов с различными типами течения РС проводилась оценка клинических проявлений по шкале EDSS и функциональной шкале РС – MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite). В итоге было выявлено, что прогрессирование по шкале MSFC коррелировало с объемом ГМ в целом, объемами СВ и БВ, а отсутствие связи со шкалой EDSS подтвердилось. Эти результаты, по мнению авторов, связаны с относительно низким уровнем

согласованности между способами измерения степени нетрудоспособности по этим двум шкалам (62%). Отсутствие корреляции между атрофией ГМ и шкалой EDSS может быть связано со следующими факторами: нечувствительностью шкалы EDSS в определении прогрессирования заболевания у пациентов с высокой степенью нетрудоспособности, а также ошибками в оценке прогрессирования заболевания у пациентов со стабильными значениями по шкале MSFC и низкими баллами по шкале EDSS [40, 123]. Также, расхождения в результатах могут быть связаны с тем, что и другие факторы приводят к развитию нетрудоспособности, например, изменения СМ [100, 110, 161]. При исследовании пациентов с ВПРС были получены аналогичные результаты, а именно наличие корреляций между атрофией всего головного мозга, серого вещества и спинного мозга со шкалой MSFC.

#### *Корреляции атрофии ГМ с когнитивными нарушениями при РС*

Когнитивные нарушения, включающие снижение памяти, внимания и скорости воспроизведения информации, отмечаются у 70% пациентов с РС, причем они наблюдаются уже на ранних стадиях заболевания (в течение первых трех лет). У пациентов с РРС с когнитивными нарушениями по сравнению с пациентами без таковых выявляется снижение объема ГМ в целом, а также серого вещества коры ГМ [9, 30, 130]. Действительно, кортикальная атрофия является предиктором когнитивных нарушений, потому что даже легкие когнитивные изменения связаны со значительным истончением коры ГМ [47]. Также значительная корреляция была обнаружена и с атрофией таламуса [15].

При различных типах течения РС с наличием когнитивных нарушений отмечены разные паттерны поражения СВ: у пациентов с РРС и когнитивными изменениями выявляется атрофия коры левой верхней височной извилины, левого островка, таламуса и правой средней затылочной извилины; с ВПРС отмечается атрофия коры передней поясной извилины, островка гиппокампа и правой верхней лобной извилины; а при ППРС – атрофия коры передней поясной извилины и правой верхней височной извилины.

Существуют данные о том, что атрофия ГМ в меньшей степени влияет на когнитивные нарушения у пациентов с высоким «когнитивным резервом», который является результатом высокой степени образованности и интеллекта.

#### **1.4. Сосудистый фактор при рассеянном склерозе**

В последние годы большое внимание уделяется возможному участию сосудистого фактора в патогенезе РС. При этом можно выделить три основных направления изучения сосудистой патологии у пациентов с РС [10, 58, 73]. Во-первых, нейровизуализационные исследования свидетельствуют о церебральной гипоперфузии, включающей и ВНБВ. Во-вторых, при РС обсуждалось хроническое нарушение венозного оттока, которое обозначается термином «хроническая цереброспинальная венозная недостаточность» (chronic cerebrospinal venous insufficiency, CCSVI), однако вопрос влияния венозной системы на РС до сих пор остается дискуссионным. В-третьих, согласно эпидемиологическим данным при РС отмечено повышение риска развития острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу. Так, по данным нескольких эпидемиологических исследований у пациентов с РС риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 30% выше, чем в общей сопоставимой по возрасту популяции [43, 103]. Также при оценке причин госпитализаций показано повышение риска развития ишемического инсульта у пациентов с РС [27, 54].

##### **1.4.1. Церебральная гипоперфузия при рассеянном склерозе**

В настоящее время активно изучаются функциональные характеристики головного мозга, в частности, особенности его микроциркуляторного русла в норме и при патологических изменениях. Для измерения церебральной гемодинамики были разработаны и применялись на практике различные методы. Первые исследования в этой области выполнили Stewart и Fick в 1870 году, последний предложил измерять скорость кровотока, основываясь на величине потребления кислорода [173]. Позже характеристики кровотока в сосудистой системе стали определять с помощью кратковременной инъекции контрастного



вещества в сосудистое русло. Эти методики в дальнейшем стали прототипом современных методов оценки тканевой перфузии с помощью болюсного введения контрастного вещества.

Для оценки церебрального кровотока используются следующие методики: Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), КТ с контрастированием ксеноном ( $^{133}\text{Xe}$  КТ), перфузионная компьютерная томография (ПКТ), динамическая МРТ с контрастированием гадолинием, бесконтрастная МРТ перфузия с мечением артериальных спинов и доплеровское ультразвуковое исследование.

Перфузионная компьютерная томография (ПКТ) является одним из самых воспроизводимых методов и основана на оценке кинетики короткоживущих контрастных веществ, вводимых внутривенно болюсно. ПКТ является одной из немногих методик, в результате которой получают абсолютные числовые показатели [42].

ПКТ функционально оценивает кровоток в веществе головного мозга, тем самым объединяя данные о физиологии и анатомии церебральной сосудистой системы. Оценка кровотока происходит путем измерения рентгеновской плотности вещества ГМ во время прохождения внутривенно введенного контрастного препарата. Протокол проведения ПКТ является стандартным для большинства современных сканеров. Контрастное вещество вводится внутривенно, и его прохождение по капиллярной сети оценивается с помощью динамического КТ-сканирования [124]. Далее строится график, отражающий зависимость плотности от времени (time-density curve, TDC). С помощью этого графика для проекции крупной внутричерепной артерии и вены определяются артериальная и венозная функции, и затем рассчитываются перфузионные параметры в каждом пикселе среза. В клинической практике ПКТ выполняется при первом прохождении контрастного препарата. Во время быстрого введения йодсодержащего контрастного агента (обычно объемом 40-50 мл со скоростью 4-8 мл/сек) начинается динамическое сканирование исследуемых областей. Затем для каждого из параметров церебральной перфузии строятся карты.

Достоинствами ПКТ являются возможность количественной оценки перфузионных показателей с созданием параметрических карт, отсутствие потребности в специальном аппаратном обеспечении и радиофармпрепаратах, а также широкая распространенность компьютерных томографов.

Одним из предполагаемых факторов развития ишемических очагов в головном мозге у пациентов с РС является глобальное снижение церебральной перфузии, которая была описана как в белом, так и в СВ с использованием различных методов.

По данным ОФЭКТ у пациентов с РС старше 45 лет с отягощенным сосудистым анамнезом (наличие атеросклероза сосудов сердца с ИБС, артериальной гипертензии) выявлены очаговые нарушения микроциркуляции, сопоставимые с изменениями у больных с цереброваскулярными заболеваниями, с динамикой этих показателей на фоне курса лечения сосудисто-метаболическим препаратом. На основании полученных данных сделан вывод о том, что в проведении комплексного лечения больных РС в возрасте старше 45 лет, особенно при наличии в анамнезе сосудистого компонента, целесообразно более активное включение в комплексное лечение сосудисто-метаболических препаратов [17]. Согласно исследованиям с использованием МРТ перфузии у пациентов с РРС и ППРС во ВНБВ выявлено выраженное снижение скорости церебрального кровотока (CBF) по сравнению с группой нормы, более чем двукратное увеличение среднего времени прохождения контрастного вещества (МТТ), а также снижение объема мозгового кровотока (CBV) и скорости церебрального кровотока (CBF) по сравнению с группой нормы [24]. Полученные данные свидетельствуют о снижении перфузии белого вещества независимо от типа РС. Подобные результаты (в частности, снижение CBF) получены и при применении бесконтрастной МРТ перфузии [58].

Помимо гипоперфузии во внешне неизмененном белом веществе, отмечается ее снижение в коре и в подкорковых структурах, что может быть связано с теми же причинами, что и снижение показателей перфузии в белом веществе, или быть результатом функционального разобщения коры и подкорковых структур в связи

с патологией белого вещества семиовальных центров [44, 119, 174, 175]. Была выявлена взаимосвязь между изменениями перфузии в глубоких отделах серого вещества и во ВНБВ и нейропсихологической дисфункцией у пациентов как с РРС, так и с ППРС [94].

При исследовании очагов, накапливающих контрастное вещество, было выделено два основных паттерна изменения перфузии. Диффузно накапливающие контрастное вещество очаги характеризуются увеличением CBF и CBV, в то время как в очагах, накапливающих контрастное вещество по типу кольца, аналогичные изменения отмечаются лишь в области кольца, тогда как в центре очага наблюдается снижение CBF, что может свидетельствовать об ишемии центральной зоны [89, 183]. Большинство же «хронических», не накапливающих контрастное вещество очагов, характеризуются еще более выраженным снижением перфузии по сравнению с ВНБВ [109].

С помощью перфузионных методик также оценивают проницаемость гематоэнцефалического барьера. Этиология РС до сих пор изучена не до конца, но считается, что проницаемость ГЭБ является одним из ключевых моментов патогенеза, и последние разработки в терапии направлены именно на этот компонент развития заболевания. Согласно гистологическим исследованиям изменение проницаемости ГЭБ отмечается не только в «острых» очагах демиелинизации, накапливающих КВ, но и в неактивных очагах и ВНБВ [57]. МРТ-данные также показывают, что изменения проницаемости ГЭБ предшествуют демиелинизации и лимфоцитарной инфильтрации [85]. С другой стороны, лимфоциты вырабатывают цитокины, которые в свою очередь изменяют проницаемость ГЭБ. Проводились исследования с целью определить взаимосвязь между изменениями ГЭБ во ВНБВ и в очагах, накапливающих контрастное вещество (КВ), но результаты оказались неубедительными [118]. В своей работе S. Cramer показал, что у пациентов с РРС отмечается повышение ВВР как в ВНБВ, так и в таламусе по сравнению со здоровыми людьми [56]. При этом не было выявлено значительных различий в проницаемости ГЭБ в коре ГМ [118].

### 1.4.2. МРТ методика SWI при РС

SWI (Susceptibility Weighted Imaging), или изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости – это относительно новая методика МРТ, впервые описанная Нааске и коллегами в 2004 году [87]. Изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости – это импульсная последовательность градиентное эхо высокого разрешения, в которой используется информация о магнитуде и фазе отдельно и в комбинации друг с другом для получения различной контрастности изображений. С появлением параллельного сканирования и МРТ с высокой индукцией магнитного поля 3Т стало возможным исследование всего ГМ в режиме SWI всего за 4 минуты. В качестве контрастного агента используется магнитная восприимчивость таких веществ, как дезоксигемоглобин, железо и кальций. Таким образом, МРТ в режиме SWI позволяет визуализировать следы мелких кровоизлияний спустя длительное время, отложения железосодержащих веществ в отдельных структурах головного мозга, а также позволяет хорошо контрастировать венозную кровь. Вышеописанные характеристики режима SWI позволяют применять его в диагностике таких неврологических заболеваний как травма ГМ, коагулопатии и геморрагические изменения, сосудистые мальформации, ишемические инсульты, опухоли и многих других.

Метод SWI в последние годы широко применяется в диагностике РС, а также с целью углубления знаний о патогенезе патологического процесса. Дифференциальная диагностика очагов демиелинизации с очагами другого происхождения основана на выявлении отложений железа в их структуре, а также перивенулярного паттерна расположения. Дополнительную диагностическую ценность имеет сочетание SWI со стандартными последовательностями, например, с T2-FLAIR, которая получила название FLAIR\* [102].

Считается, что более 40% очагов демиелинизации располагаются перивенулярно, однако в последнем исследовании на 3.0 Тесловом МРТ с внутривенным введением КВ в 95% случаев был продемонстрирован веноцентрический паттерн расположения очагов [99].

В последнее время особое внимание уделяется исследованиям, направленным на оценку венозной системы ГМ при РС, что связано с теорией о роли нарушений венозного кровотока в его патогенезе. С помощью изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости, у пациентов с РС было показано выраженное снижение контрастности между перивентрикулярными венозными сосудами и веществом головного мозга по сравнению со здоровыми испытуемыми [81]. Аналогичные, но менее выраженные изменения наблюдаются в коре и субкортикальных отделах белого вещества. Уменьшение визуализации венозных сосудов перивентрикулярной локализации может быть объяснено снижением уровня экстракции кислорода и, соответственно, снижением уровня дезоксигемоглобина в крови, отражая глобальное гипометаболическое состояние при РС [132].

У пациентов с РС выявляется значительное уменьшение визуализации венозных сосудов в перивентрикулярном белом веществе, в месте типичной локализации очагов демиелинизации. Кроме того, отмечена корреляция между объемом венозного русла (venous blood voxels) и объемом очагов демиелинизации, а именно количество визуализированных вен при SWI венографии существенно снижено у пациентов с РС с большим количеством очагов на Т2ВИ. Полученные данные позволили авторам рассматривать SWI как неинвазивный и относительно простой метод оценки сатурации венозной крови кислородом применительно к мониторингованию тяжести, прогрессирования заболевания и эффективности проводимой терапии [67, 86, 184].

Учитывая противоречивость описанных данных, концепция CCSVI вызвала дискуссию среди специалистов, занимающихся проблемой РС. Существующие к настоящему моменту данные не дают окончательного ответа, является ли CCSVI самостоятельным значимым патологическим аспектом при РС или свидетельствует о значительной вариабельности анатомических особенностей при данном заболевании [33].

### *Заключение*

Таким образом, современные методики МРТ, в том числе и воксельная МРТ-морфометрия, значительно расширяют наши представления о патогенезе РС. Многочисленные исследования показывают, что помимо атрофии БВ атрофия СВ при РС отмечается на ранних этапах развития и прогрессирует быстрее, чем у здоровых людей, а также является хорошим МРТ предиктором развития нетрудоспособности. Исследования, в которых показана атрофия разных зон ГМ при различных типах течения РС, приносят новый вклад в понимание патофизиологических механизмов дегенеративного процесса. Однако, последовательность развития атрофических процессов до конца не установлена. Дополнительная детализация закономерностей атрофии при РС с помощью МРТ-морфометрии играет одну из важных ролей в исследованиях при РС как в фундаментальном значении – уточнение патофизиологических механизмов, так и в практическом плане – разработка прогностических критериев течения болезни, мониторинг прогрессирования и оценка эффективности проводимой терапии в плане предупреждения/замедления нейродегенеративного процесса.

Сосудистая патология при РС, вероятнее всего, является одним из аспектов в сложном каскаде патогенетических событий при данном заболевании. Отмеченная корреляция распространенной церебральной гипоперфузии с когнитивными нарушениями при РС делает актуальным вопрос о целесообразности нового терапевтического направления: влияния на перфузию головного мозга с целью улучшения функций при РС. Несмотря на дискуссионность выше приведенных данных, безусловно, сосудистый, гемодинамический подход открывает новые перспективы как исследований, так и разработки стратегий лечения при РС.

## **Глава II. Материалы, методология и методы исследования.**

### **2.1. Общая характеристика обследуемых пациентов**

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 18 до 63 лет (медиана 35 [28;50] лет – здесь и далее: медиана [1<sup>й</sup>; 3<sup>й</sup> квантили]). 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 (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 [12]. Из этой группы 13 пациентам также выполнялось повторное обследование через 3 года от момента первого исследования.

Кроме того, 20 пациентов с ремиттирующим течением РС (из них 13 женщин) в возрасте от 26 до 59 лет (37 [28; 53,5] лет) и 20 пациентов с вторично-прогрессирующим течением РС (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.

### **2.2. Методы исследования.**

Неврологический осмотр:

1. Расширенная шкала оценки инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) применялась для объективизации степени выраженности имеющегося неврологического дефицита и выполнялась всем пациентам с РС (включает, в том числе, FS-зрительные нарушения, FS-стволовые нарушения, FS-пирамидные нарушения, FS-мозжечковые нарушения, FS-чувствительные нарушения, FS-газовые нарушения).

2. Функциональная шкала MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) с оценкой когнитивного теста PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) выполнялась пациентам с ремиттирующим течением РС и с 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.

Данные, получаемые на МРТ с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла и 3.0 Тесла были сопоставимы, все режимы были идентичны друг другу по плоскости их постановки и подобны по параметрам сканирования с учетом разной величины магнитной индукции.

Критерии исключения пациентов для исследования МРТ помимо общих противопоказаний включали следующие:

1. Терапия препаратами группы кортикостероидов менее чем за три месяца до настоящего обострения;



2. Наличие сопутствующей патологии вещества головного мозга, которая может повлиять на результаты обследований (объемные образования, артериовенозные мальформации и прочее).

**MPT головного мозга включала в себя:** стандартные режимы T2 dark-fluid (FLAIR) и T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) для оценки очагового поражения вещества мозга и исключения другой патологии, исследование в режиме 3D-T1 градиентное эхо (3D T1-MPR) с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях для получения подробных анатомических данных, а также для выполнения воксельной MPT-морфометрии.

1. Стандартный режим T2 dark-fluid (межд. FLAIR) выполнялся в аксиальной плоскости. Срезы были параллельны линии, проводимой между нижним краем гипофиза и дном четвертого желудочка. Параметры сканирования: TR 9000 мс; TE 92 мс; толщина среза 5.0 мм; межсрезовой интервал 1.5 мм; количество срезов 22; поле обзора 230 мм, матрица 256x256 пикселей, продолжительность: 4 м 32 с. T2 dark-fluid использовался для подсчета общего объема очагового поражения ГМ. Однако, учитывая, что данный режим обладает высокой чувствительностью в выявлении юкстакортикальных и перивентрикулярных очагов, но низкой – в выявлении инфратенториальных очагов, он дополнялся режимом T2-ВИ для наилучшей визуализации и сопоставления очагов в структурах задней черепной ямки. ИП T2-ВИ также выполнялась в аксиальной плоскости, идентично плоскости сканирования режима T2 dark-fluid. Оценка изображений проводилась при помощи программы для работы с медицинскими изображениями eFilm Workstation.

Далее с помощью компьютерной программы xViewSys на каждом срезе ГМ проводилось полуавтоматическое измерение общего объема очагового поражения в кубических сантиметрах (рисунок 1).

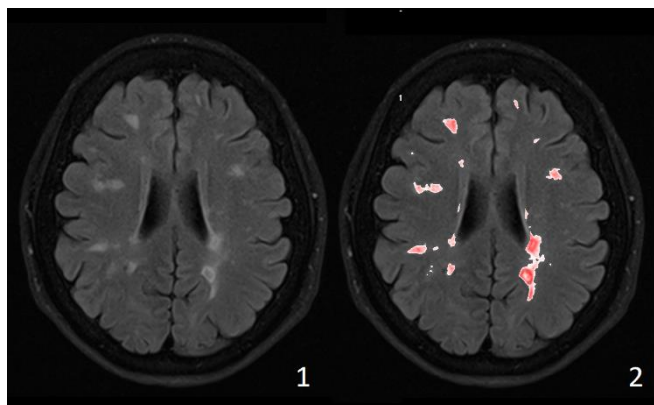


Рисунок 1. Оценка объема очагового поражения ГМ в программе xViewSys: срез ГМ в ИП T2 dark-fluid (1), очаги выделены красным цветом полуавтоматическим методом в программе xViewSys (2).

2. Исследование в режиме 3D-T1 градиентное эхо (3D T1-MPR) выполнялось для получения подробных анатомических данных, а также с целью последующего проведения морфометрического анализа с получением набора из 176 сагиттальных срезов, покрывающих весь объем вещества ГМ, с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях, объемной реконструкции вещества головного мозга. Параметры сканирования составили: TR=1940 мс, TE=308 мс, межсрезовой интервал 0,5 мм, поле обзора 250 мм, матрица 256x256 пикселей, толщина среза 1,0 мм, время исследования: 4 мин 23 сек.

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) и состояла из нескольких этапов (рисунок 2):

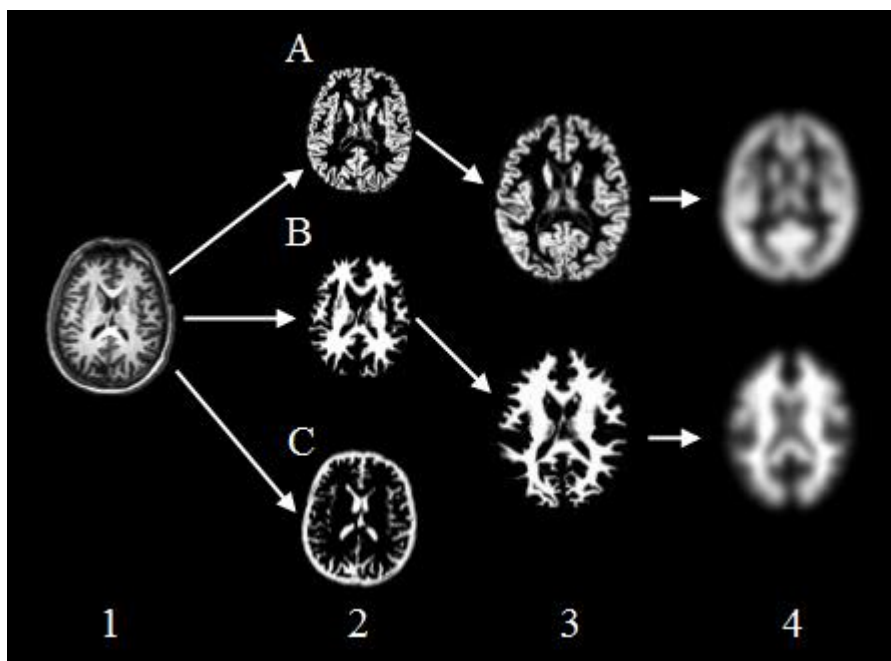


Рисунок 2. Этапы воксельной морфометрии. 1 – анатомические сканы с коррекцией движений головы (T1 MPR); 2 – сегментированные изображения головного мозга на серое вещество (А), белое вещество (В) и ликворосодержащие пространства (С); 3 – нормализованные изображения белого и серого вещества; 4 – сглаженные изображения белого и серого вещества.

### 1) Коррекция движения головы испытуемого

Движение головы неизбежно, несмотря на использование различных приспособлений для фиксации головы (маски, зажимы на головной катушке и прочее). Общепринято, что оптимальным является смещение головы не более 1 мм [186]; при этом смещение перпендикулярно плоскости сканирования (направление голова-ноги) существенно хуже для корректной статистической обработки результатов, чем смещение в плоскости сканирования. На данном этапе используется алгоритм ригидной трансформации (rigid-body transformation) – пространственная трансформация, при которой изменяются только позиция и ориентация объекта, а его размеры или форма остаются неизменными [29]. Выбирают референтны (первый) функциональный объем изображений, а все последующие функциональные объемы математически совмещают с ним.

### 2) Сегментация

В SPM8 используется система пространственных координат Монреальского неврологического института (MNI) на основе суммарного обсчета данных анатомических изображений головного мозга 152 канадцев. Всем анатомическим областям мозга даны координаты относительно референтной линии, соединяющей переднюю и заднюю комиссуры. Любой головной мозг может быть приведен к единому стереотаксическому пространству, и интересующие зоны интереса могут быть описаны при помощи трехмерной системы координат (x, y, z).

В процессе сегментации нормализованные изображения разделяются на серое и белое вещество, цереброспинальную жидкость и три вида тканей не относящихся к ГМ. Это достигается с помощью использования Байесовой сети, которая представляет собой графическую вероятностную модель, состоящую из различных переменных и их вероятностных зависимостей [135]. Байесова сеть кодирует пространственное распределение различных видов тканей в норме и значения интенсивности их МР-сигнала (цветовые характеристики). Для того чтобы избежать смешивания интенсивности от белого и серого вещества, разрешение нормализованных изображений должно быть высоким (в нашем исследовании – 1-миллиметровый воксель). Также выполняется бинаризация, то есть операция порогового разделения изображений, которая в результате дает бинарное изображение. Целью бинаризации является уменьшение количества информации, содержащейся в изображении. В процессе исходное полутонное изображение, имеющее некое количество уровней яркости, преобразуется в однотонное изображение, пиксели которого имеют только два значения (0 и 1). Таким образом, в процессе бинаризации каждый воксель изображения относят к той или иной группе.

### 3) Пространственная нормализация

Данный этап включает приведение МРТ изображений индивидуума к стандартному шаблону. Идеальный шаблон состоит из большого количества усредненных МР изображений, которые приведены к одному стереотаксическому пространству. Пространственная нормализация состоит из оценки 12 параметров

трансформации, необходимых для точного определения характеристик МР изображений и приведении их к шаблону, а также происходит максимальное нивелирование различий между шаблоном и МР изображениями. Необходимо отметить, что в процессе нормализации не достигается полное соответствие между извилинами ГМ и шаблоном, а лишь корректируются глобальные различия формы ГМ. В противном случае, если бы нормализация была идеально точной, то все получаемые изображения были бы одинаковыми и невозможно было бы выявить различия между объемами белого и серого вещества между группами или индивидуумами. Размер вокселя при нормализации составил 1 x 1 x 1 мм.

#### 4) Сглаживание

Во время сглаживания происходит усреднение интенсивности МР-сигнала части рядом расположенных вокселей с получением более мягких контуров ГМ. Целью сглаживания является дополнительное нивелирование анатомической вариабельности ГМ, которая не компенсируется в процессе нормализации, а также улучшение соотношения сигнал/шум в каждом вокселе (максимальное уменьшение шума приводит к увеличению статической значимости результатов). Сглаживание изображений белого и серого вещества происходит с помощью изотропного Гауссова ядра [146]. Hopfinger и соавторы показали, что наилучшее значение ядра, то есть полная ширина на полувысоте (FWHM), в коре равна 6 мм, а в субкортикальных отделах – 10 мм, но так как сложно сравнивать результаты с разными значениями, то используют одно значение. Используемый в настоящем исследовании размер ядра сглаживания – 10 x 10 x 10 мм. Недостатком сглаживания является потеря пространственного разрешения, особенно при использовании ядра с большими значениями [92].

5) После всех вышеописанных этапов препроцессинга проводилась статистическая обработка с получением статистических параметрических карт в цифровом формате с указанием уровня статистической значимости, отражающих результат повоксельного сравнения ГМ в целом, отдельных его областей, включая разделение на СВ, БВ и ликворосодержащие пространства и их координат в стереотаксическом пространстве MNI ( $\{x\ y\ z\}$ , мм).

Данный анализ проводился для каждого испытуемого отдельно при динамическом исследовании (порог статистической значимости –  $p < 0,001$  uncorrected).

В дальнейшем для определения объема статистически различающихся зон, просмотра и представления полученных данных использовался пакет xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine), также на базе SPM8.

В ходе группового анализа были выявлены статистически значимые различия в определенных областях ГМ у пациентов с РС и группой нормы. К ним были добавлены те зоны ГМ, которые по данным мета-анализа подвергаются атрофии у пациентов с КИС и различными типами течения РС [107]. Таким образом, мы измеряли объемы 30 различных структур СВ ГМ, включая объем СВ в целом, отдельных извилин лобных, теменных, височных и затылочных долей, а также подкоркового СВ. Кроме того, оценивался объем БВ ГМ в целом, БВ полушарий большого мозга и мозолистого тела по-отдельности, а также объем ликворосодержащей системы с разделением на боковые, третий и четвертый желудочки мозга и субарахноидальное пространство.

**МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга** включала в себя стандартный режим T2-взвешенных изображений (T2-ВИ) в сагиттальной и аксиальной плоскостях для уточнения наличия очагового поражения вещества спинного мозга и исключения другой патологии, а также разработанный в рамках настоящего исследования в ФГБНУ НЦН режим STIR\* (патент №2472433 от 02.12.2011) для более точной локализации и оценки очагового поражения спинного мозга.

1. Стандартный режим T2-ВИ выполнялся в сагиттальной и аксиальной плоскостях. Сагиттальные изображения были получены при помощи протокола сканирования со следующими параметрами: TR = 3500 мсек, TE = 84 мсек, толщина среза 3 мм, межсрезовый интервал 0,3 мм, поле обзора 300, матрица 384x384, количество срезов 13, время исследования 1 мин 29 сек. Параметры протокола для получения аксиальных изображений были следующими: TR = 675

мсек, TE = 24 мсек, толщина среза 3 мм, межсрезовой интервал 0,3 мм, поле обзора 180x180, матрица 256x217, количество срезов 3 в одном слабе, время исследования 2 мин 45 сек.

2. Режим STIR\*, разработанный в ФГБНУ НЦН, выполнялся дополнительно в сагиттальной проекции, были получены данные о том, что он обеспечивает достоверно более высокую контрастность очагов в спинном мозге при рассеянном склерозе. Параметры сканирования: TR = 3100 мсек, TE = 12 мсек, TI 400 мсек, толщина среза 3 мм, межсрезовой интервал 0,3 мм, поле обзора 281 мм, матрица 384 x 288, количество срезов 13, время исследования 3 мин 30 сек.

3. Режим 3D-T1 градиентное эхо (3D T1-MPR), получаемый при сканировании головного мозга, использовался для оценки площади спинного мозга (см. выше). На срединном сагиттальном срезе по центру спинного мозга от уровня верхушки зубовидного отростка до уровня С2-С3 межпозвонкового диска проводилась прямая, к которой затем выставлялся перпендикуляр, в плоскости которого выполнялась аксиальная реконструкция. Далее с помощью компьютерной программы xViewSys проводилось полуавтоматическое измерение площади спинного мозга в квадратных сантиметрах (рисунок 3). Выбор шейного уровня для измерения площади спинного мозга был основан на данных зарубежных исследований атрофии спинного мозга при РС, согласно которым наибольшая атрофия спинного мозга отмечается на уровне С2-С5 позвонков [114, 172]. Выбор центра С2-С3 межпозвонкового диска был связан с анатомическими преимуществами данного сегмента. Во-первых, ликворное пространство на данном уровне достаточно широкое и спинной мозг не прилежит к твердой мозговой оболочке, что обеспечит максимальный контраст между спинным мозгом и цереброспинальной жидкостью. Во-вторых, в данном сегменте отмечается небольшая вариабельность площади спинного мозга. Наконец, на данном уровне наименее вероятно образование протрузий и экструзий дисков, что может повлиять на результаты измерений, а также минимальны двигательные артефакты от пульсации сосудов, дыхательных и глотательных движений.

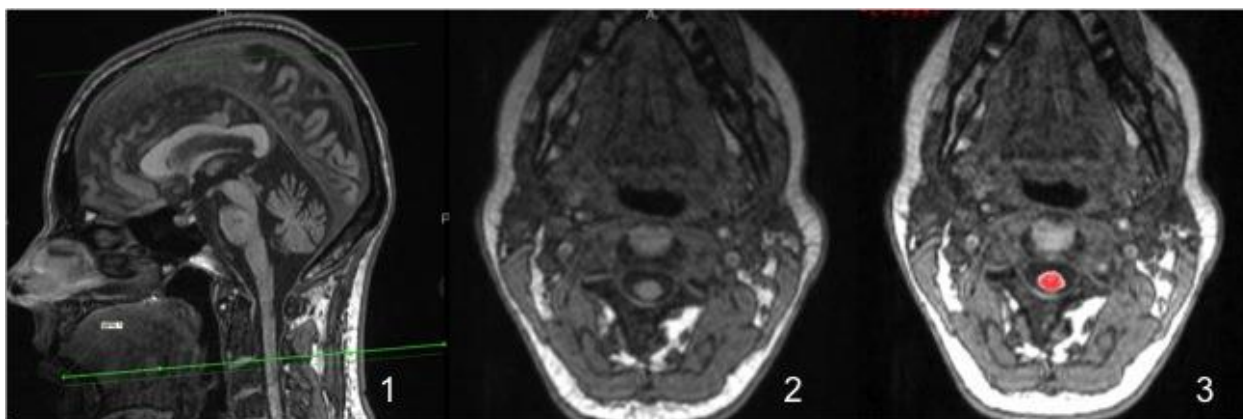


Рисунок 3. Процесс подсчета площади спинного мозга: уровень С2-С3 межпозвонкового диска (1), построение реконструкции в аксиальной плоскости (2), измерение площади спинного мозга с помощью компьютерной программы xViewSys (см<sup>2</sup>) (3).

Пациентам с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС, обследованным однократно, помимо вышеописанных режимов проводилось исследование в режиме SWI для оценки венозного русла, а также сканирование до и после внутривенного введения КВ для выявления «активных» очагов демиелинизации.

4. Изображения SWI, взвешенные по магнитной восприимчивости, выполнялись в аксиальной плоскости, идентично плоскости сканирования режимам T2-ВИ и T2 dark-fluid и имели следующие параметры: TR 28 мс; TE 20 мс; толщина среза 1.2 мм; межсрезовый интервал 0.24 мм; срезов 72; поле обзора 230 мм, матрица 448x448 пикселей, продолжительность: 6 мин 38 с. Для последующего обсчета общего объема венозного русла использовались суммарные данные режима SWI (рисунок 4).





Рисунок 4. Суммарные данные SWI (1), артерии и вены на фрагменте изображения (2).

Режим 3D T1-MPR с последующей обработкой в пакете SPM, описанной ранее, использовался для получения анатомических данных и сегментации белого вещества головного мозга и затем сопоставлялся с режимом SWI, на основании которого выполнялась сегментация венозных сосудов головного мозга в специальном модуле к рабочей станции MultiVox (рисунки 5, 6). Данная программа по количественной оценке объема вен основана на выделении (сегментации) и последующем подсчете количества вокселей венозных сосудов в заданном объеме головного мозга. Была выбрана зона толщиной 3,36 см (28 срезов толщиной 1,2 мм) на уровне боковых желудочков ГМ и семиовальных центров. Данная программа также применяется для просмотра и трехмерной визуализации сегментированных областей [189].



Рисунок 5. Сегментированное белое вещество головного мозга.

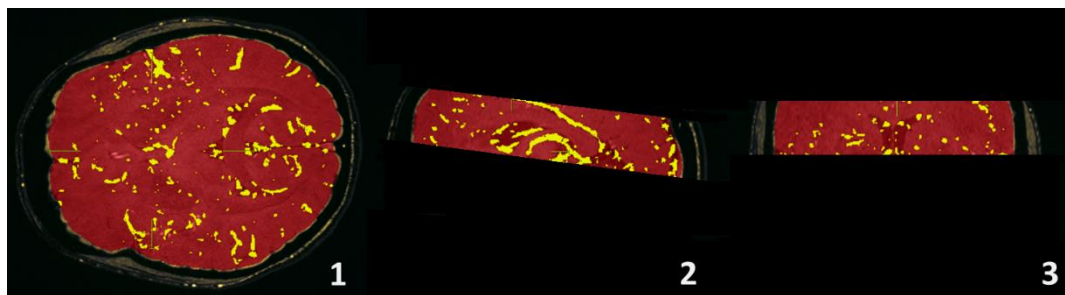


Рисунок 6. Результат сегментации венул.

5. Режим T1-ВИ до и после внутривенного введения КВ с 5-минутной задержкой сканирования выполнялся в аксиальной плоскости. Параметры сканирования составили: TR 550 мс; TE 8,7 мс; толщина среза 5.0 мм; межсрезовый интервал 1.5 мм; срезов 20; поле обзора 230 мм, матрица 253x253 пикселей, продолжительность: 2 мин 25 с.

### **Перфузионная компьютерная томография головного мозга**

Пациентам с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС, обследованным однократно, также выполнялась перфузионная компьютерная томография для оценки кровотока головного мозга на на 128-детекторном 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе Somatom Definition AS (Siemens, Германия) с автоматическим инжектором контрастного вещества Ohio tandem (компания Ulrich Medical, Германия).

Критерии исключения пациентов для исследования КТ-перфузия были общими и включали следующие:

1. аллергия на йод и йодсодержащие вещества;
2. сахарный диабет;
3. бронхиальная астма;
4. почечная и печеночная недостаточность;
5. заболевание сердца;
6. заболевание щитовидной железы.

В исследовании применялся протокол Neuro VPCT (Volume Perfusion Computed tomography) 4D adaptive при первом прохождении КВ, заключающийся

в динамическом сканировании (вращение рентгеновской трубки с постоянным двунаправленным перемещением стола томографа) исследуемых областей со скоростью 1 оборот спирали за 1,5 секунды через 5 с после начала внутривенного введения КВ (объем 40 мл, скорость введения 5 мл/с), с последующим введением физиологического раствора NaCl (объем 20 мл, скорость введения 20 мл/с). Параметры сканирования были следующие: 80кВ, 180 мАс, толщина поля сканирования 84 мм. Результатом сканирования являлись 83 КТ-изображения в аксиальной плоскости, которые отражали прохождение КВ по микроциркуляторному руслу в течение 47,9 с. Все пациенты были без сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут влиять на фракцию сердечного выброса.

Сканирование проводилось на уровне базальных ганглиев, тел боковых желудочков и семиовальных центров. Оценка полученных данных проводилась в приложении VPCT (Syngo Volume Perfusion CT Neuro, Siemens, Германия). Выполнялись следующие этапы:

А) Коррекция движений головы;

Б) Соотношение сигнал/шум корректировалось автоматически с помощью специальных пространственных фильтров;

В) Сегментация выполнялась на изображениях, получаемых в первые секунды исследования до введения контрастного вещества, и затем коррегистровалась с последующими изображениями. Кости были удалены автоматически методом дополнительной сегментации, которая основана на выделении паренхимы головного мозга и ликвора в соответствии с единицами Хаунсфилда (HU), верхняя граница которых составляла 100 ед. HU;

Г) Следующий этап включал автоматическое определение сосудов головного мозга (артерии и вены) на изображениях в проекции максимальной временной интенсивности (tMIP). Все воксели, чья плотность была выше ранее определенного максимума контрастирования сосудов, автоматически не учитывались в подсчётах. Для оценки параметров церебральной перфузии с помощью деконволюционного метода формировались графики «время-плотность», на основании которых строились карты перфузионных параметров.

В исследовании оценивались следующие характеристики церебрального кровотока:

- Церебральный объем крови (cerebral blood volume, CBV) - общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани. Это понятие включает объем крови как в капиллярах, так и в более крупных сосудах - артериях, артериолах, венах и венах. CBV измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества (мл/100 г);
- Церебральный кровоток (cerebral blood flow, CBF) - скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем ткани мозга за единицу времени. CBF измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества в минуту (мл/100г/мин);
- Среднее время прохождения крови (mean transit time, МТТ) - среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани, измеряется в секундах (сек). Вышеописанные параметры связаны соотношением  $CBV = CBF \times MTT$
- Время пика (Time To Peak, ТТР) - это время, необходимое для достижения пика концентрации контрастного вещества в выбранном объеме ГМ (сек). Оно обратно пропорционально церебральному кровотоку, то есть при понижении CBF требуется больше времени для достижения пика концентрации.
- Время дренирования (Time to drain, ТТД) – промежуток времени, необходимый для выведения контрастного вещества из сосудистого русла (сек).
- Проницаемость гематоэнцефалического барьера (Blood-brain Barrier permeability, ВВР) – это величина, которая отражает способность молекул контрастного вещества передвигаться внутри или вне сосуда через ГЭБ (ммоль/с).

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 T2-ВИ, изоинтенсивные в T1-ВИ и повышенной интенсивности МР-сигнала в T2-ВИ,

и пониженной – в T1-ВИ; ВНБВ, которое измерялось на расстоянии минимум 10 мм от неактивных очагов и 30 мм от очагов, накапливающих КВ, а также таламус (рисунки 7, 8).

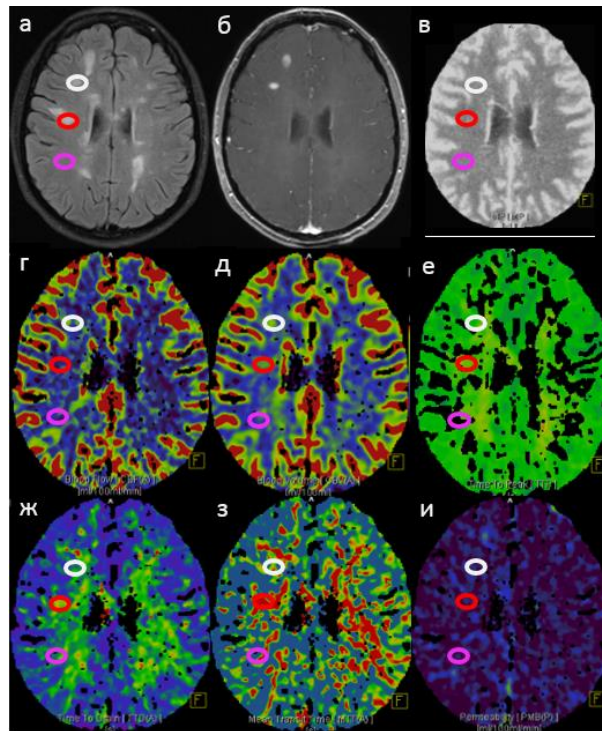


Рисунок 7. КТ исследование и перфузионные карты параметров CBF, CBV, TTP, TTD, MTT, PMB (в-и, соответственно) в сопоставлении с МРТ-данными: T2dark-fluid (а) и T1-ВИ после введения контрастного вещества (б) в выделенных областях интереса: белый круг – «активный» очаг, накапливающий КВ, красный круг – неактивный очаг демиелинизации, лиловый круг – внешне неизмененное белое вещество.

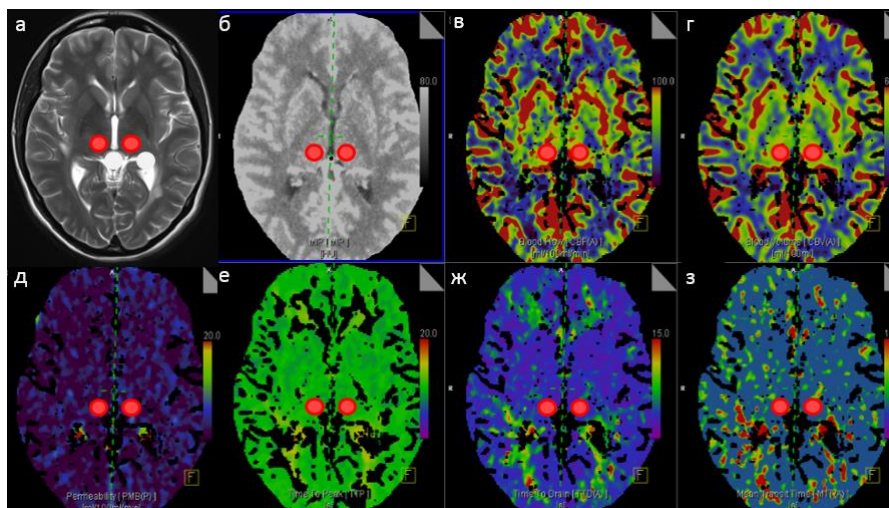


Рисунок 8. КТ исследование и перфузионные карты параметров CBF, CBV, TTP, TTD, MTT, PMB (б-з) в сопоставлении с T2-ВИ (а) в таламусе с обеих сторон – красные круги.

### **2.3. 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<sup>й</sup> квартиль; 3<sup>й</sup> квартиль]). Статистически значимыми считались результаты при  $p < 0.05$ .

## ГЛАВА III. Результаты исследования

### 3.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Демографические и клинические данные всех пациентов с РРС, ВПРС и группы контроля (ГК) суммированы в таблице 1.

У пациентов с РРС общий балл по шкале EDSS составлял 4 [3,5; 4,5]. Длительность болезни составляла 7 [2,8; 22,5] лет, до включения в исследование (до настоящего обострения) у пациентов было зафиксировано 5 [2; 9,5] обострений, в том числе, за последние два года 1 [0; 2] обострение. Медиана по FS-зрительные нарушения 0 [0; 0] баллов. Медиана по FS-стволовые нарушения 2 [1;2] балла. Медиана по FS-пирамидная симптоматика 3 [2; 3] балла. Медиана по FS-мозжечковые нарушения 1 [1;2,75] балла. Медиана по FS-нарушения чувствительности 2 [2; 3] балла. Медиана по FS-тазовые нарушения 0 [0; 1] баллов. При оценке когнитивного теста PASAT медиана правильных ответов в процентах составила 73,3 [58;82].

У пациентов с ВПРС общий балл по EDSS составлял 6 [5; 6,5]. Длительность болезни составляла 10 [8; 19,25] лет. Медиана по FS-зрительные нарушения 0 [0; 0] баллов. Медиана по FS-стволовые нарушения 2 [1; 2] балла. Медиана по FS-пирамидная симптоматика 3,5 [3; 4] балла. Медиана по FS-мозжечковые нарушения 3 [2; 4] балла. Медиана по FS-нарушения чувствительности 2 [1; 3] балла. Медиана по FS-тазовые нарушения 1 [0; 1] балл. При оценке когнитивного теста PASAT медиана правильных ответов в процентах составила 51,7 [30;55].

Как видно из таблицы, все группы 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,  $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики всех пациентов с РРС, ВПРС и группы контроля на момент включения в исследование. Данные представлены в виде медианы [1 и 3 квартилей].

	Пациенты с РРС	Пациенты с ВПРС	ГК	p (РРС-ВПРС)
Количество	45	20	20	РРС-ГК<0,001 РРС-ВПРС<0,001
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)	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

Примечание: ГК – группа контроля

### 3.2. Анализ морфометрических данных у пациентов с РРС

3.2.1. Анализ морфометрических данных ГМ 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 ( $p < 0,05$ ) (Таблица 2, Рисунок 1). Однако, отсутствовала разница в объеме СВ в целом, отдельных регионов коры ГМ, а также БВ и ликворосодержащих пространств.

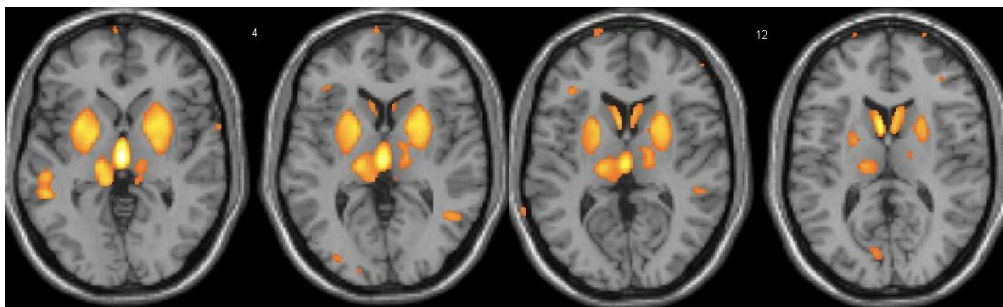


Рисунок 1. Результаты воксельной МРТ морфометрии при сравнении группы пациентов с РРС и группы контроля в программе SPM8 (MATLAB). Желтым цветом выделены области, которые были статистически меньше в объеме у пациентов с РРС при выполнении two-sample t-test ( $p < 0,05$ ) [192].

Таблица 2

Отделы ГМ, в которых была выявлена атрофия, у пациентов с РРС по сравнению с группой контроля. Значения бъемов представлены в виде медианы.

Отдел ГМ, сторона	Объем в вокселях		p
	РРС	ГК	
Таламус П	560	703	0,002
Таламус Л	546	686	<0,001
Головка ХЯ П	280	309	0,001
Головка ХЯ Л	298	334	0,001
Тело ХЯ П	332	391	0,001
Тело ХЯ Л	316	382	0,002
Лентикулярное ядро П	386	484	<0,001
Лентикулярное ядро Л	395	522	<0,001

Примечание: ХЯ – хвостатое ядро, П – правая сторона, Л – левая сторона.

### 3.2.2. 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 2). Кроме того, было отмечено, что при наибольшей длительности заболевания отмечается больший объем ликворной системы ГМ.

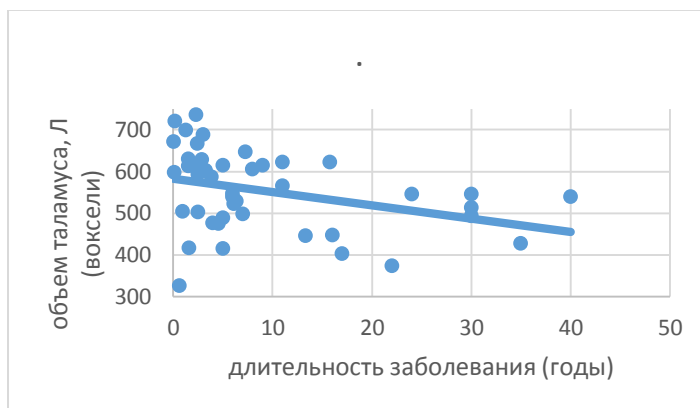


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая наличие отрицательной связи между длительностью заболевания и морфометрическими показателями у пациентов с РРС.

Для определения количественных различий в объеме выявленных структур ГМ 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 дольки ( $p=0,033$ ) и нижней теменной дольки 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 ГМ. 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 разделения 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 ГМ (Mann-Whitney U-test,  $p < 0,05$ ). Суммарные данные представлены в таблице 2.

*Таблица 2*

Отделы ГМ, в которых была выявлена атрофия, 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

### 3.2.3. Анализ взаимосвязи неврологической симптоматики и морфометрических показателей у пациентов с РРС

В результате корреляционного анализа степени нетрудоспособности у пациентов с РРС и объемом ГМ 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 ГМ (рисунок 2). Кроме того, было выявлено, чем выше балл по шкале EDSS, тем больше объем субарахноидального пространства ( $r= 0,3$ ,  $p=0,046$ ) (рисунок 3) [194, 195].

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  $r= -0,39$ ,  $p=0,007$ ).

Кроме того, отмечалась отрицательная связь между FS-мозжечковые нарушения и объемом мозжечка и соответственно положительная – между FS-мозжечковые нарушения и объемом четвертого желудочка ( $r= 0,46$ ,  $p=0,002$ ).

При корреляционном анализе когнитивных расстройств, определяемых с помощью теста PASAT, и объемов ГМ у пациентов с РРС связи выявлено не было.

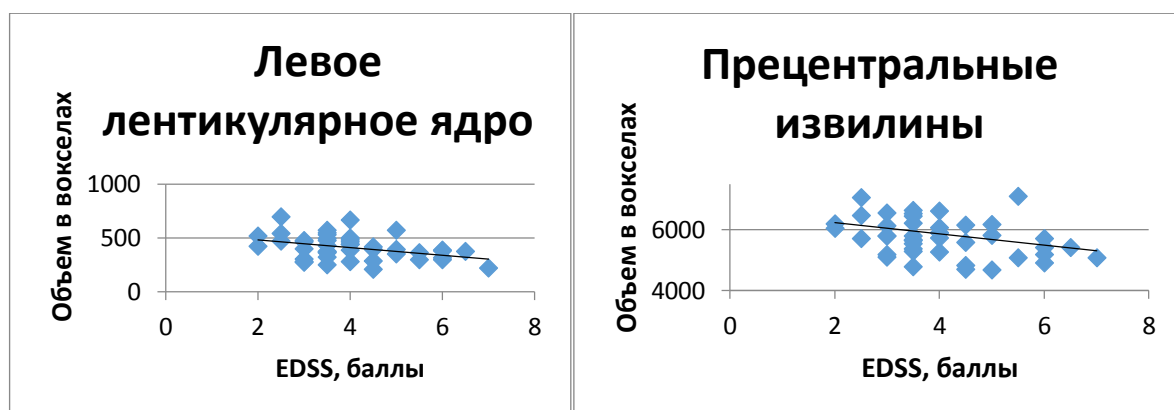


Рисунок 2. Диаграммы рассеяния, иллюстрирующие наличие отрицательной связи между степенью инвалидизации, оцениваемой с помощью баллов по шкале EDSS, у пациентов с РРС и объемами левого лентикулярного ядра (слева) и прецентральных извилин (справа).

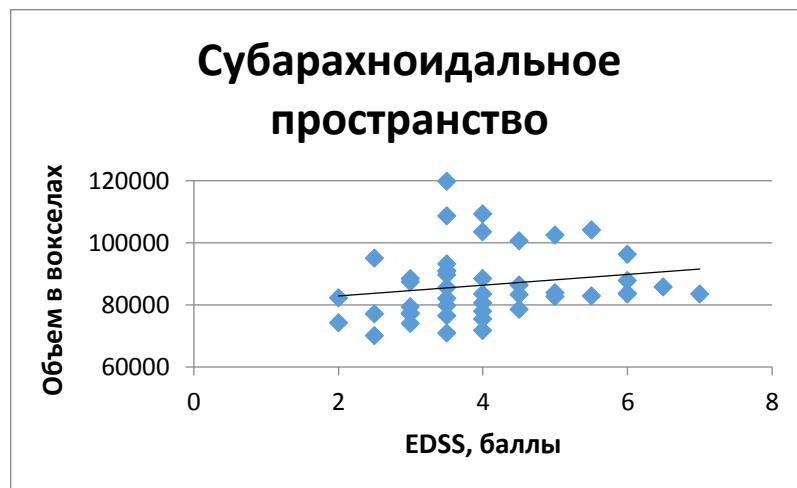


Рисунок 3. Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая наличие положительной связи между степенью инвалидизации, оцениваемой с помощью баллов по шкале EDSS, у пациентов с РРС и объемом субарахноидального пространства ГМ.

#### 3.2.4. Анализ взаимосвязи длительности заболевания и степени инвалидизации у пациентов с РРС

Корреляционный анализ по методу Спирмена показал, что чем больше длительность заболевания у пациентов с РРС, тем выше степень инвалидизации ( $r= 0,52$ ,  $p<0,001$ ) и в частности балл по FS-пирамидная симптоматика ( $r= 0,41$ ,  $p=0,005$ ) (рисунок 4). Помимо этого, вышеописанные показатели имели положительную корреляцию с возрастом пациентов ( $r= 0,4$ ,  $p=0,006$  и  $r= 0,46$ ,  $p=0,001$ , EDSS и FS соответственно).

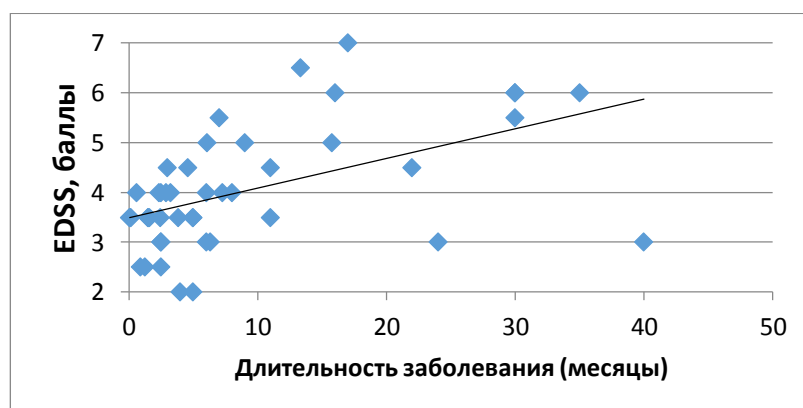


Рисунок 4. Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая наличие положительной связи между длительностью заболевания и степенью инвалидизации у пациентов с РРС.

### 3.3. Анализ морфометрических данных у пациентов с ВПРС

#### 3.3.1. Анализ морфометрических данных ГМ 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,  $p < 0,05$ ) (Таблица 5). Не было отмечено уменьшение объема БВ в целом, однако выявлялась изолированная атрофия мозолистого тела. Кроме того, у пациентов с ВПРС было показано значительное расширение желудочков ГМ, без изменения субарахноидального пространства.

Таблица 5

Отделы ГМ, в которых была выявлена атрофия, у пациентов с ВПРС по сравнению с группой контроля.

Отдел ГМ, сторона	Объем в вокселях		p
	ВПРС	ГК	
СВ в целом	194620	210759	0,012
Таламус Л	541	686	<0,001
Таламус П	528	703	<0,001
Тело ХЯ Л	287	382	<0,001
Тело ХЯ П	275	391	<0,001
Головка ХЯ Л	260	335	0,001
Головка ХЯ П	270	309	<0,001
Лентикулярное ядро Л	310	522	<0,001
Лентикулярное ядро П	300	484	<0,001
Поясная изв Л	2425	2777	0,001
Поясная изв П	2725	3084	0,001
Прецентральная изв Л	2722	2938	0,01
Прецентральная изв П	2856	3060	0,06
Постцетральная изв Л	2580	2792	0,003
Постцетральная изв П	2703	2924	0,027
Верхняя лобная изв Л	5052	5550	0,002
Верхняя лобная изв П	5329	5779	0,005

Средняя лобная изв Л	5638	6269	<0,001
Средняя лобная изв П	6175	6596	0,011
Верхняя теменная доля Л	810	922	0,005
Верхняя теменная доля П	802	906	0,008
Нижняя теменная доля Л	2627	2910	0,001
Нижняя теменная доля П	2623	3027	0,002
Передние доли мозжечка	6891	7495	0,013
Мозолистое тело	3144	3813	0,012
Ликвор в целом	96015	85463	0,027
Боковые желудочки	4342	2709	0,001
Третий желудочек	121	78	<0,001

### 3.3.2. Анализ взаимосвязи длительности заболевания и морфометрических показателей у пациентов с ВПРС

В результате корреляционного анализа между длительностью заболевания и объемом ГМ в целом и отдельных его регионов не было выявлено статистически значимой взаимосвязи. Однако, у пациентов с большей длительностью заболевания было отмечено расширение ликворосодержащих пространств в целом ( $r= 0,3$ ,  $p = 0,025$ ) (рисунок 5).

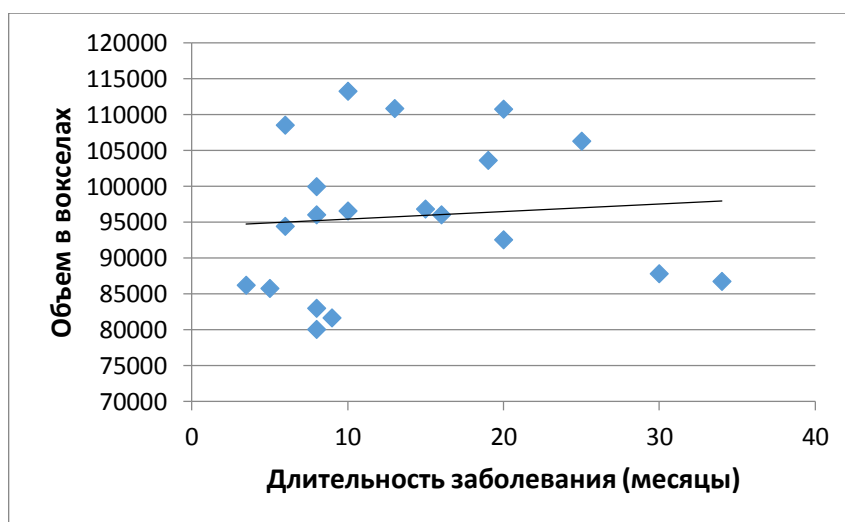


Рисунок 5. Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая наличие положительной связи между длительностью заболевания и ликворосодержащим пространством у пациентов с ВПРС.

### 3.3.3. 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 лентиккулярных ядер обоих полушарий большого мозга ( $r = -0,48^*$  и  $-0,47^*$ , в левом и правом полушариях соответственно,  $p = 0,031$ ) (рисунок 6).

FS-мозжечковая симптоматика показала обратно пропорциональную связь с объемом левой прецентральной извилины ( $r = -0,51$ ,  $p = 0,032$ ), левой верхней теменной долики ( $r = -0,5$ ,  $p = 0,035$ ), правым клином ( $r = -0,48$ ,  $p = 0,042$ ) и правой средней затылочной извилины ( $r = -0,53$ ,  $p = 0,024$ ), а также с объемом мозолистого тела ( $r = -0,62$ ,  $p = 0,006$ ). Связи между другими показателями FS и объемами ГМ выявлено не было.

При оценке связи между когнитивными расстройствами и объемами ГМ было выявлено, что объем левой нижней теменной долики прямо пропорционален количеству правильных ответов в тесте PASAT ( $r = 0,677$ ,  $p = 0,011$ ).

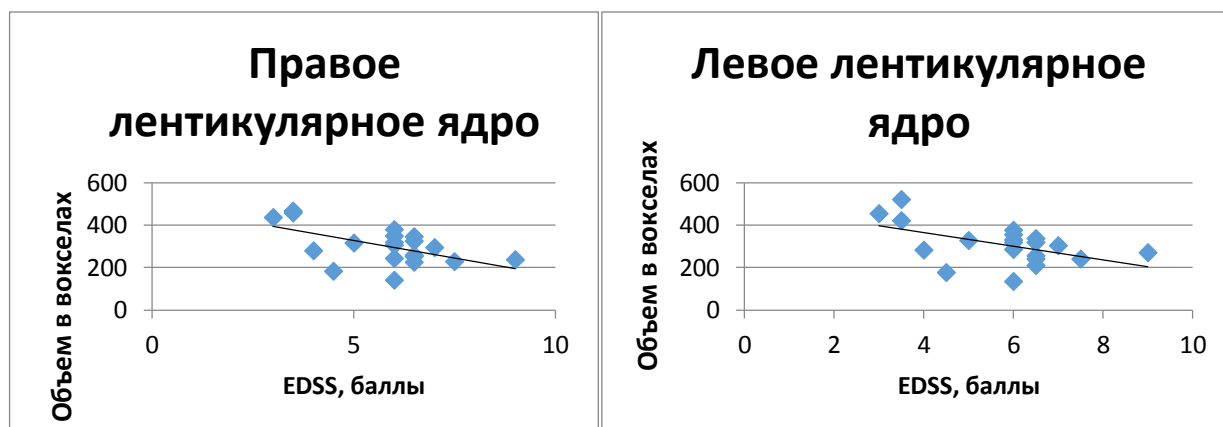


Рисунок 6. Диаграммы рассеяния, иллюстрирующие наличие отрицательной связи между степенью инвалидизации по шкале EDSS и лентиккулярными ядрами правого и левого полушарий большого мозга у пациентов с ВПРС.

## 3.4. Анализ морфометрических данных у пациентов с РРС и ВПРС

### 3.4.1. Анализ морфометрических данных ГМ у пациентов с РРС и ВПРС без разделения на подгруппы



При сравнении пациентов с РРС и ВПРС, у последних отмечалась более выраженная атрофия подкоркового СВ, а именно лентикулярных ядер в обоих полушариях большого мозга и тела левого хвостатого ядра, без различий в объеме СВ в целом и БВ; также, выявлялось большее расширение третьего желудочка мозга (Таблица 6).

Таблица 6

Отделы ГМ, в которых была выявлена большая атрофия, у пациентов с ВПРС по сравнению с РРС.

Отдел ГМ, сторона	Объем в вокселях		р
	РРС	ВПРС	
Тело ХЯ Л	316	275	0,004
Лентикулярное ядро Л	386	310	0,001
Лентикулярное ядро П	395	300	0,005
Третий желудочек	107	121	0,039

### **3.4.2 Анализ морфометрических данных ГМ у пациентов с РРС и ВПРС с разделением на подгруппы по длительности заболевания.**

Также, было произведено сравнение объемов ГМ между РРС и ВПРС с разделением на подгруппы по длительности заболевания. Учитывая, что минимальная длительность заболевания у пациентов с ВПРС была 5 лет, все пациенты были разделены на две подгруппы: от 5 до 10 лет и более 10 лет. Данные группы были также сопоставимы по возрасту, что исключало влияние возрастных изменений на объем ГМ.

При сравнении между собой пациентов первой подгруппы помимо различий в объеме лентикулярных ядер и третьего желудочка, было дополнительно выявлено, что у пациентов с ВПРС с длительностью заболевания от 5 до 10 лет достоверно меньше объем БВ в целом и БВ обоих полушарий большого мозга, без различий в объеме мозолистого тела (Таблица 7).

В результате сравнения пациентов с ВПРС и РРС с длительностью заболевания более 10 лет не было выявлено статистически значимой разницы в

объеме отдельных структур ГМ, как БВ так и СВ, а также ликворосодержащих пространств.

Таблица 7

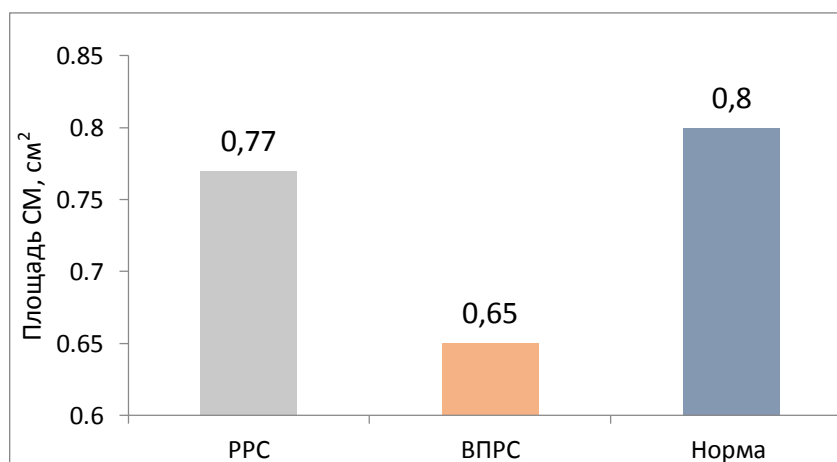
Отделы ГМ, в которых была выявлена большая атрофия, у пациентов с ВПРС по сравнению с РРС с длительностью заболевания от 5 до 10 лет.

Отдел ГМ, сторона	Объем в вокселях		р
	РРС	ВПРС	
Лентикулярное ядро Л	432	303	0,043
Лентикулярное ядро П	380	294	0,048
БВ в целом	152418	130160	0,027
БВ больших полушарий	100557	89912	0,047
Третий желудочек	102	124	0,017

### 3.5. Анализ оценки площади спинного мозга у пациентов с РРС и ВПРС

#### 3.5.1. 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 7). У пациентов обеих групп не было показано связи между площадью спинного мозга и объемом отдельных регионов ГМ.



Примечание:  $p(\text{РРС-ВПРС}) = 0,047$ ,  $p(\text{ВПРС-ГН}) = 0,001$ .

Рисунок 7. Площадь спинного мозга на уровне С2-С3 межпозвонкового диска у пациентов с ВПРС по сравнению с РРС и с группой контроля:  $p(\text{РРС-ВПРС}) = 0,047$ ,  $p(\text{ВПРС-ГК}) = 0,001$ .

### 3.5.2. Анализ взаимосвязи площади спинного мозга и длительности заболевания у пациентов с РРС и ВПРС

Корреляционный анализ по методу Спирмена выявил отрицательную взаимосвязь между длительностью заболевания и площадью спинного мозга у пациентов с РРС ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,001$ ) (рисунок 8), у пациентов с ВПРС взаимосвязи получено не было.

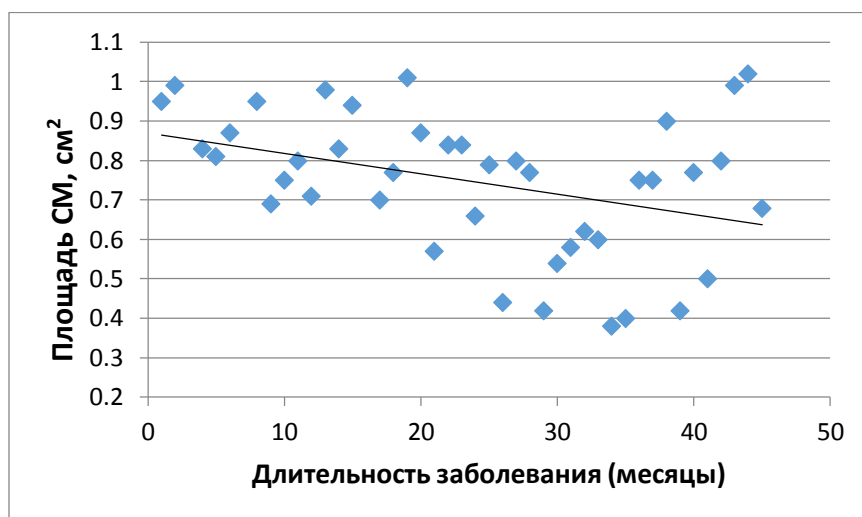
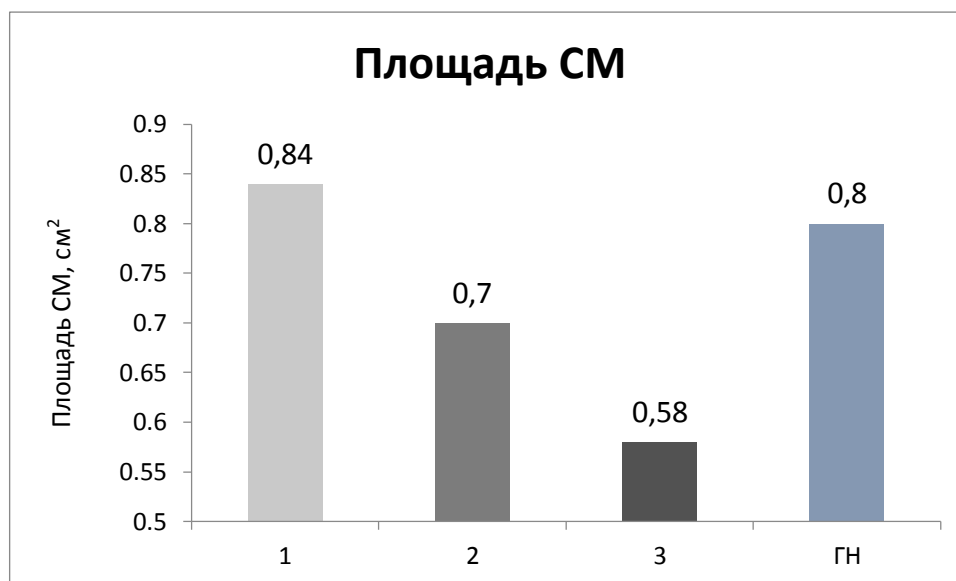


Рисунок 8. Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая наличие отрицательной связи между площадью спинного мозга и длительностью заболевания у пациентов с РРС.

Пациенты с РРС были поделены на 3 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.

В результате сравнения было выявлено, что у пациентов с наибольшей длительностью заболевания (3-я группа) отмечается меньшая площадь спинного мозга по сравнению с пациентами 1-ой группы. Статистически значимой разницы размеров между 1-ой и 2-ой, а также 2-ой и 3-ей группами выявлено не было. При сравнении вышеописанных групп со здоровыми добровольцами, было показано

уменьшение площади спинного мозга в обеих группах с длительностью заболевания более 3х лет (Mann-Whitney U-test,  $p < 0,05$ ) (рисунок 9).



Примечание:  $p1\text{-ГК} = 0,001$ ,  $p2\text{-ГК} = 0,006$ ,  $p3\text{-ГК} = 0,002$ .

Рисунок 9. Площадь спинного мозга на уровне С2-С3 межпозвонкового диска у пациентов с РРС в подгруппах с различной длительностью заболевания (1 – до 3 лет, 2 – от 3 до 10 лет, 3 – более 10 лет) по сравнению с группой нормы.

### 3.5.3. Анализ взаимосвязи площади спинного мозга и степени инвалидизации у пациентов с РРС и ВПРС

Площадь спинного мозга на уровне С2-С3 межпозвонкового диска у пациентов с РРС коррелировала с баллами по шкале EDSS ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,043$ ) (рисунок 10). У пациентов с ВПРС не было выявлено связи со степенью инвалидизации.

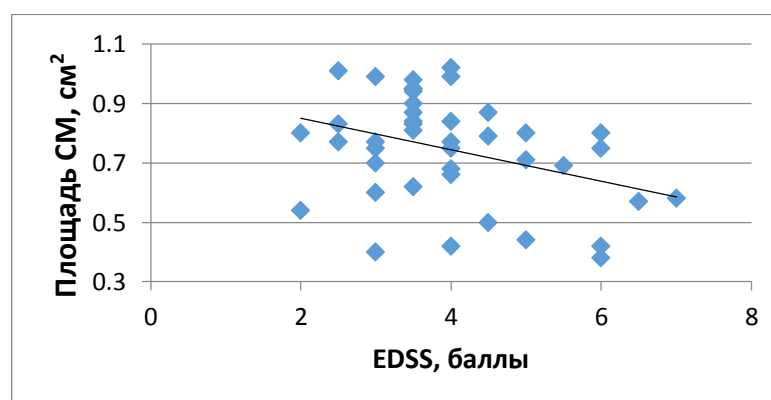


Рисунок 10. Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая наличие отрицательной связи между площадью СМ и степенью инвалидизации у пациентов с РРС.

### 3.6. Анализ оценки очагового поражения головного мозга

#### 3.6.1. Анализ оценки очагового поражения головного мозга у пациентов с РРС и ВПРС

При сравнении объема очагового поражения ГМ между группами пациентов с РРС и ВПРС не было выявлено статистически значимой разницы (рис 11). В обеих группах отмечались пациенты с «острыми» очагами, накапливающими КВ (у 14 пациентов с РРС и у 8 пациентов с ВПРС), со значительным преобладанием объема очагов в группе с РРС ( $p < 0,001$ ) (рис 12).

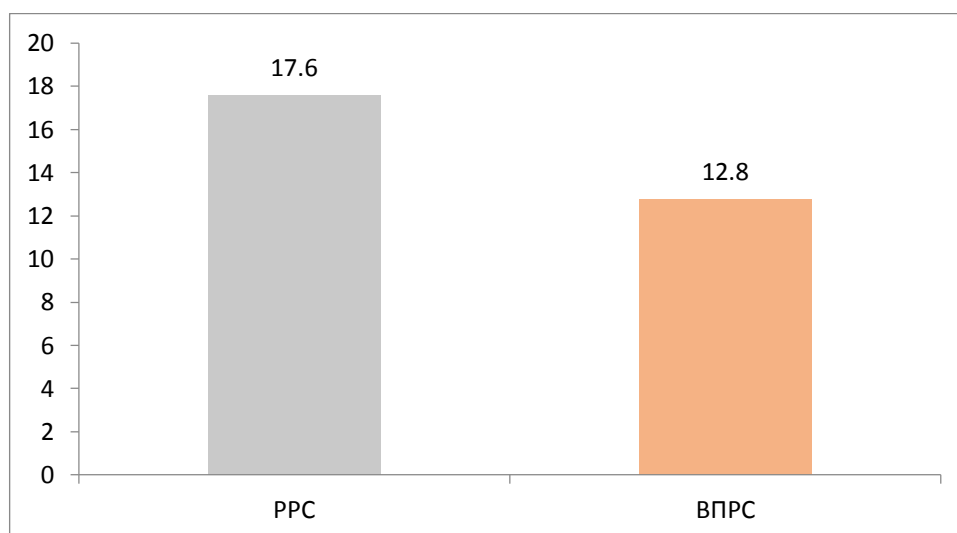


Рисунок 11. Объем очагового поражения ГМ у пациентов с РРС и ВПРС (см³).

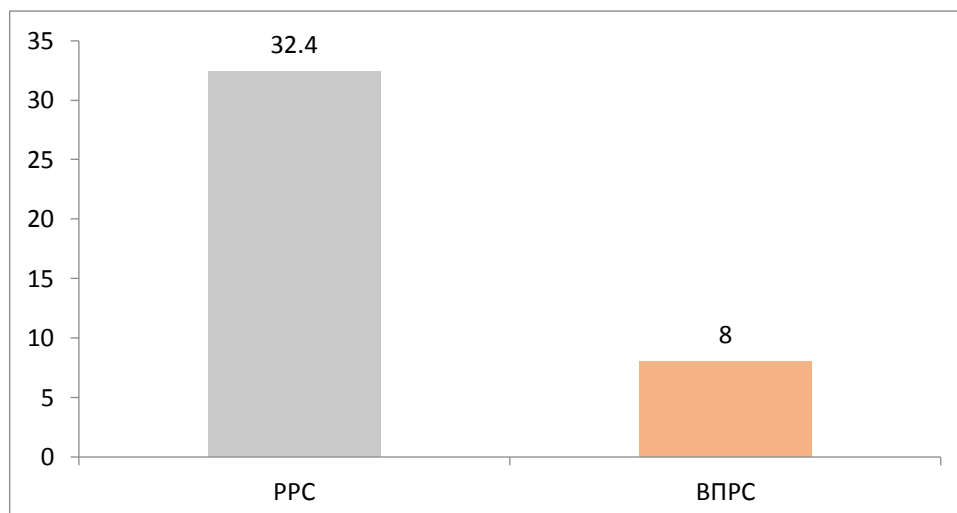


Рисунок 12. Общий объем активных очагов поражения в ГМ, накапливающих КВ, у пациентов в группах с РРС и ВПРС (см<sup>3</sup>) в каждой группе суммарно у всех пациентов.

### 3.6.2. Анализ взаимосвязи очагового поражения головного мозга и длительности заболевания у пациентов с РРС и ВПРС

У пациентов с РРС было показано, что чем больше длительность заболевания, тем больше объем очагового поражения ГМ ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,021$ ) (рисунок 13). У пациентов с ВПРС подобной связи выявлено не было.

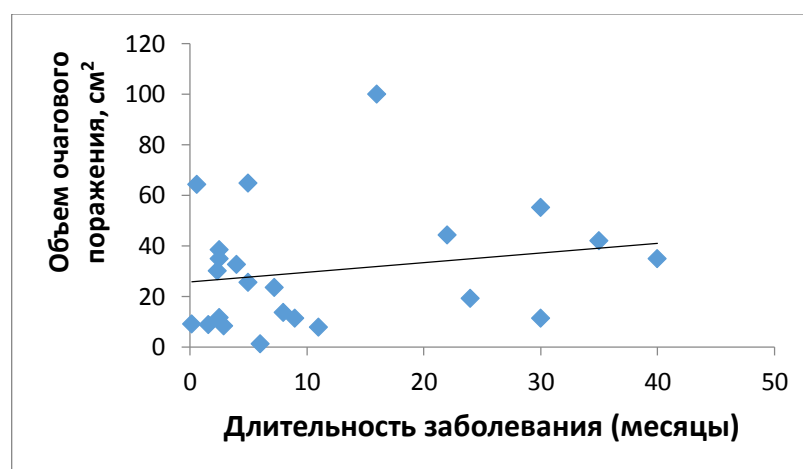


Рисунок 13. Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая наличие положительной связи между объемом очагового поражения головного мозга и длительности заболевания у пациентов с РРС.

### 3.6.3. Анализ взаимосвязи очагового поражения головного мозга и неврологической симптоматики у пациентов с РРС и ВПРС

При корреляционном анализе объема очагового поражения головного мозга, включая активные очаги, накапливающие КВ, и степенью инвалидизации в обеих группах взаимосвязи получено не было. Однако у пациентов с РРС отмечалась обратная связь между объемом очагового поражения и когнитивными функциями (PASAT) ( $r = -0,65$ ,  $p = 0,038$ ).

### 3.7. Анализ перфузионных показателей у пациентов с РРС и ВПРС

#### 3.7.1. Анализ перфузионных показателей ГМ 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 8) [193].

Таблица 8

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

	РРС	ВПРС	p
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

#### 3.7.2. Анализ взаимосвязи перфузионных показателей и когнитивных изменений у пациентов с РРС и ВПРС

У пациентов с РРС количество правильных ответов в тесте PASAT отрицательно коррелировало с временными показателями кровотока ВНБВ лобных долей (ТТД, ММТ) (рисунок 14). 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 (рисунок 15).

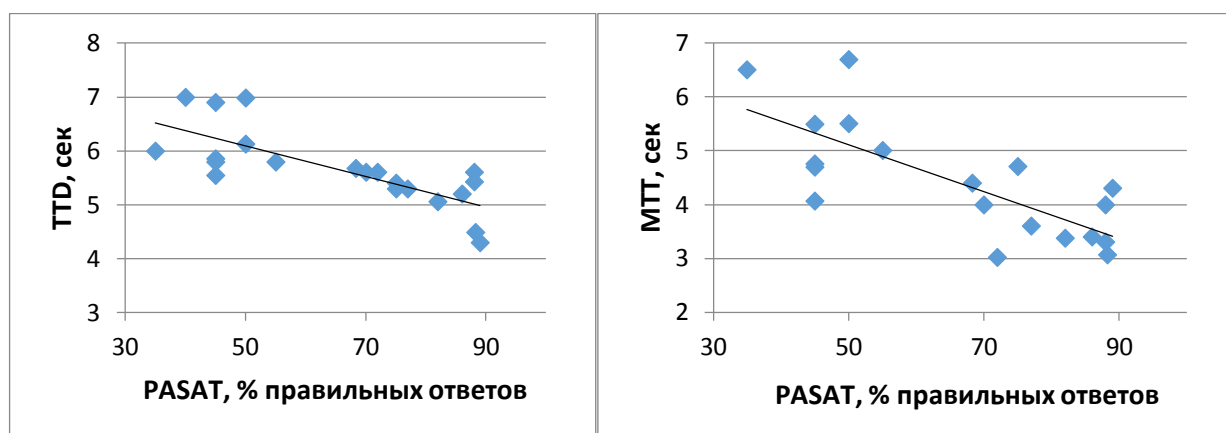


Рисунок 14. Диаграммы рассеяния, иллюстрирующие наличие отрицательной связи между временем дренирования (ТТД), средним временем прохождения крови (МТТ) и количеством правильных ответов (в %) в тесте PASAT у пациентов с РРС.

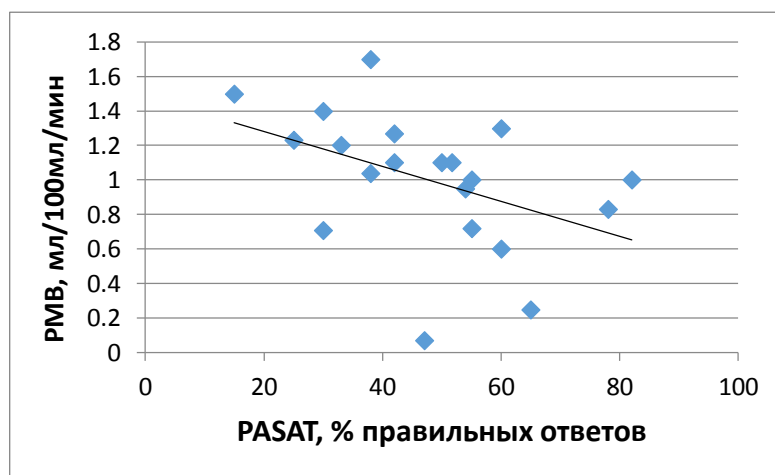


Рисунок 15. Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая наличие отрицательной связи между проницаемостью ГЭБ и количеством правильных ответов (в %) в тесте PASAT у пациентов с ВПРС.



### 3.7.3. Анализ перфузионных показателей в очагах у пациентов с РРС и ВПРС

При сравнении очагов с различными МРТ характеристиками между собой было выявлено, что очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T2 и пониженной – в T1 (так называемые «хронические черные дыры»), то есть очаги, отражающие полную аксональную гибель, имели более низкие показатели церебрального кровотока (CBF) и более высокие временные характеристики (TTD, МТТ) по сравнению с очагами повышенной интенсивности МР-сигнала в T2 и изоинтенсивного МР-сигнала в T1, 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 (таблица 9).

Таблица 9

Перфузионные показатели в очагах и во ВНБВ у пациентов с РС

	1	2	3	4	p
	↑T2	↑T2 ↓T1	↑T2 ↑T1	ВНБВ	
CBF(мл/100мл/мин)	28,5 [23,7;32,1]	17,55 [15,8;20,5]	31,9 [20,2;41,2]	26,1 [23;31,3]	1-2=0,001 2-3=0,003 2-4<0,001
CBV (мл/100мл)	1,97 [1,4;2,7]	1,7 [1,4;2,3]	2,3 [1,8;2,4]	1,75 [1,6;2,1]	>0,05
ТТР (сек)	11,5 [9,7;12,3]	11,3 [10;12,6]	11,25 [9,9;11,8]	10,5 [9,9;11,4]	
TTD (сек)	6,6 [5,8;7,4]	8,5 [7,1;9,1]	6,76 [5,8;8,5]	6,16 [5,4;6,6]	1-2=0,037 2-4<0,001
МТТ (сек)	4,36 [3,4;4,9]	7,2 [6,3;9,4]	4,8 [4,1;5,8]	5 [4,1;6,1]	1-2=0,001 2-3=0,006 2-4<0,001
РМВ (мл/100мл/мин)	0,8 [0,1;1,3]	1,3 [0,5;1,8]	1,03 [0,6;2,7]	0,9 [0,3;1,3]	>0,05

### 3.7.4. Анализ объема венул в БВ у пациентов с РРС и ВПРС

У пациентов с обоими типами течения РС отмечалось увеличение процентного объема венул по отношению к БВ на уровне боковых желудочков и семиовальных центров по сравнению с группой нормы, с превалирующим увеличением в группе с вторично прогрессирующим типом течения, без значимых различий между пациентами с РРС и ВПРС (таблица 10). Объем венул не

коррелировал с объемами СВ ГМ, очаговым поражением ГМ или неврологической симптоматикой.

Таблица 10

Процентный объем венул по отношению к БВ у пациентов с РРС, ВПРС и группы контроля

	РРС	ВПРС	ГК	р
Объем венул в БВ (%)	4,2 [3,4;5,1]	5,2 [3,4;5,3]	3,1 [2,3;3,2]	РРС-ГН=0,018 ВПРС-ГН<0,001

### 3.8. Анализ морфометрических данных у пациентов с РРС, обследуемых в динамике

В таблице 11 представлены суммарные клинические данные пациентов с РРС при динамическом трехлетнем исследовании во время обострения (1-е исследование), через 3, 12 и 36 месяцев.

Исследование № 1. Обострение.

На момент первого исследования длительность болезни составляла 5 [1,6; 6,8] лет, до включения в исследование (до настоящего обострения) у пациентов было зафиксировано 3 [1; 6,5] обострения, в том числе, за последние два года 1 [0; 2] обострение. Общий балл по EDSS на момент первого обследования составлял 3,5 [3,5; 4,5]. Медиана по FS-зрительные нарушения 0 [0;0] баллов. Медиана по FS-стволовые нарушения 1,5 [1;2] балла. Медиана по FS-пирамидная симптоматика 3 [2; 3] балла. Медиана по FS-мозжечковые нарушения 1 [1;1,25] балл. Медиана по FS-нарушения чувствительности 3 [2; 3] балла. Медиана по FS-тазовые нарушения 0 [0;1] баллов.

При анализе МРТ изображений у 25 пациентов с РРС были выявлены множественные очаги, преимущественно в белом веществе обоих полушарий большого мозга, а также инфратенториальные очаги: в стволе мозга, обоих полушариях мозжечка и спинном мозге.

Пациенты были обследованы во время обострения, с проведением воксельной МРТ-морфометрии и получением объема СВ и БВ в целом, а также с

разделением на отдельные структуры, и объема ликворной системы ГМ в целом и с разделением на субарахноидальное пространство и желудочки головного мозга. Кроме того, были получены данные о площади поперечного сечения спинного мозга на уровне С2-С3 межпозвонкового диска.

В таблице 12 представлены суммарные данные объема отдельных структур ГМ, 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 ГМ. На рисунках 16-18 представлены динамические изменения объема СВ, БВ ГМ на протяжении трех лет, а также изменение площади СМ.

Таблица 11

Клинические характеристики пациентов с РРС на протяжении трехлетнего динамического исследования.

	Исследования в динамике				p
	1	2	3	4	
Количество	25	25	23	13	
EDSS	4 [3,5;4,5]	3,5 [2,1;3,5]	3 [2;3,5]	5 [2,25;6]	1-2=0,004 1-3=0,011
FS (зрительные нарушения)	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	>0,05
FS (стволовые нарушения)	1,5 [1;2]	1 [1;2]	1 [1;1]	1 [1;1]	>0,05
FS (пирамидная симптоматика)	3 [2;3]	1[1;2]	2 [1;3]	4 [1,5;4]	1-2=0,001 1-3=0,005
FS (мозжечковые нарушения)	1 [1;1,25]	1 [1;1]	1 [1;1]	3 [1,5;3]	>0,05
FS (нарушения чувствительности)	3 [2;3]	3 [2;3]	2 [1,75;3]	2[0,75;2,25]	>0,05
FS (тазовые нарушения)	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	>0,05

Отделы ГМ, в которых была выявлена атрофия, у пациентов с РРС в ходе динамического наблюдения, площади СМ и объем очагового поражения ГМ.

Цифры объемов представлены в виде медианы.

Отдел ГМ, сторона	Объем в вокселях при исследовании в динамике				p
	1 n=25	2 n=25	3 n=25	4 n=13	
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
Постцентральная 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 доля 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 <sup>2</sup> при исследовании в динамике				
Спинальный 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 <sup>3</sup> при исследовании в динамике				
Очаговое поражение ГМ	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

Примечание: 1 – первое исследование, 2 – через 3 месяца, 3 – через 12 месяцев, 4 – через 36 месяцев.

Исследование № 2. Через 3 месяца от момента первого исследования (ремиссия).

Через 3 месяца после первого обследования 2 пациента выбыли из исследования. Все оставшиеся в исследовании пациенты с РРС отмечали субъективное улучшение состояния.

При анализе данных стандартного МРТ-исследования новые очаги демиелинизации появились в веществе головного мозга у 10 человек, в веществе спинного мозга на уровне шейного отдела – у троих пациентов с РРС.

По сравнению с первым МРТ сканированием было выявлено статистически значимое уменьшение в объеме СВ в целом (на 0,43%), левой поясной извилины (на 1,48%), левой и правой верхних лобных извилин (на 1,01% и 0,74%, соответственно) (Mann-Whitney U-test,  $p < 0,05$ ). Кроме того, у пациентов выявлялось расширение субарахноидального пространства. При этом не выявлялось изменения объема подкорковых структур и БВ.

У пациентов выявлялось достоверное уменьшение площади спинного мозга на уровне С2-С3 межпозвонкового диска. Также, отмечалось уменьшение объема очагового поражения ГМ, несмотря на появление новых очагов практически у половины пациентов, что может быть связано с уменьшением и/или полным исчезновением перифокального отека вокруг активных ранее очагов.

Исследование № 3. Через 12 месяцев от момента первого исследования (ремиссия).

За период с трех месяцев до одного года после первого обследования обострения заболевания (в том числе со слов пациентов) наблюдались у 9 человек, проводилась терапия кортикостероидами.

При анализе данных стандартного МРТ-исследования новые очаги демиелинизации появились в веществе головного мозга у 12 человек, в веществе спинного мозга на уровне шейного отдела – у двоих пациентов с РРС.

При динамическом исследовании через 12 месяцев от момента первого сканирования было выявлено статистически значимое уменьшение в объеме СВ в целом (на 0,62%), левой и правой поясных извилин (на 1,69% и 0,86%,

соответственно), правой прецентральной и правой постцентральной извилин (на 1,52% и 1,35%, соответственно), левой нижней теменной долики (на 0,92%), передних долей мозжечка (на 0,9%), а также БВ в целом (на 0,93%), БВ полушарий большого мозга (на 0,94%) и мозолистого тела (на 1,88%). Также, у пациентов увеличилось расширение ликворосодержащей системы (Mann-Whitney U-test,  $p < 0,05$ ). Площадь спинного мозга достоверно не изменилась. Кроме того, выявлялось значимое уменьшение объема очагового поражения ГМ [190, 191].

Исследование № 4. Через 36 месяцев от момента первого исследования (ремиссия).

Через 3 года от момента первого исследования 12 пациентов выбыли из анализа. За период с третьего по четвертое исследование в течение 2 лет у 8 из оставшихся 13 пациентов с РРС отмечались обострения, проводилась терапия кортикостероидами. Общий балл по EDSS составил 5 [2,25;6]. Несмотря на общее повышение балла по группе, при парном тесте (two-sample paired Wilcoxon test,  $p < 0,005$ ) не было выявлено статистически значимого увеличения балла EDSS.

При анализе данных стандартного МРТ-исследования новые очаги демиелинизации появились в веществе головного мозга у 11 человек, в веществе спинного мозга на уровне шейного отдела – у трех пациентов с РРС.

При выполнении повторного исследования 13 пациентам из данной группы была выявлена атрофия СВ в целом (на 0,14%), левой поясной извилины (на 1,8%) и СВ передних долей мозжечка (на 0,46%), так же отмечалось уменьшение БВ как в целом (на 0,3%), так и отдельно БВ полушарий большого мозга (на 0,6%) и мозолистого тела (на 3,2%) [197]. На фоне уменьшения объемов отдельных структур ГМ, было показано расширение субарахноидального пространства (на 8,56%) [196].

В ходе корреляционного анализа между дельтой атрофии и дельтой баллов по EDSS у пациентов с прогрессированием неврологической симптоматики за 3 года была выявлена прямая взаимосвязь между дельтой баллов по EDSS и атрофией СВ в целом ( $r=0,97$ ,  $p=0,005$ ), а также атрофией лентикулярных ядер с обеих сторон ( $r=0,98$ ,  $p=0,005$ ) и правых центральных извилин ( $r=0,97$ ,  $p=0,005$ ),

что говорит о том, что темп прогрессирования неврологической симптоматики зависит от скорости атрофии как подкоркового СВ, так и коры. При этом взаимосвязи между нарастанием инвалидизации и скоростью атрофии СМ получено не было.

При сравнении изначальных объемов ГМ в группе с прогрессированием неврологической симптоматики и в группе с уменьшением общего балла по шкале EDSS, разницы получено не было.

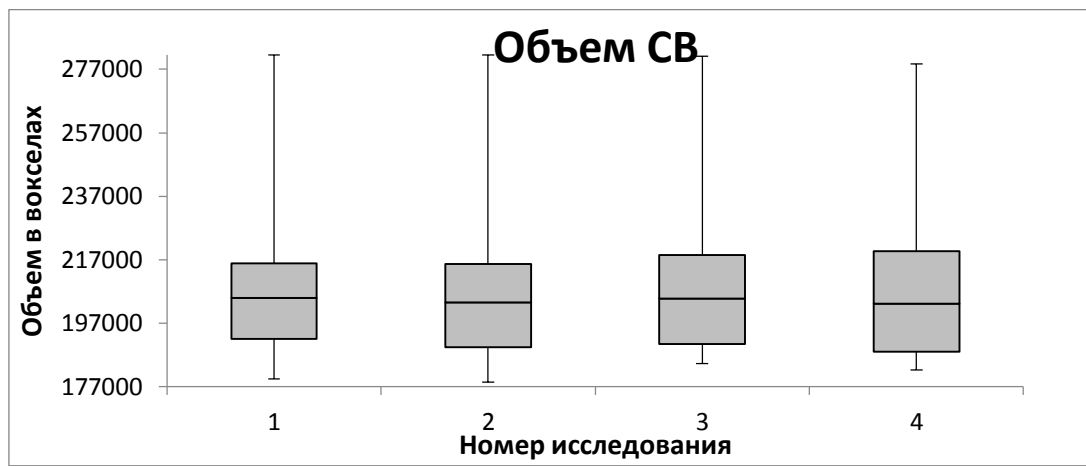


Рисунок 16. Изменение объема серого вещества головного мозга в динамике у пациентов с РРС (1 – первое исследование, 2 – через 3 месяца, 3 – через 12 месяцев, 4 – через 36 месяцев).

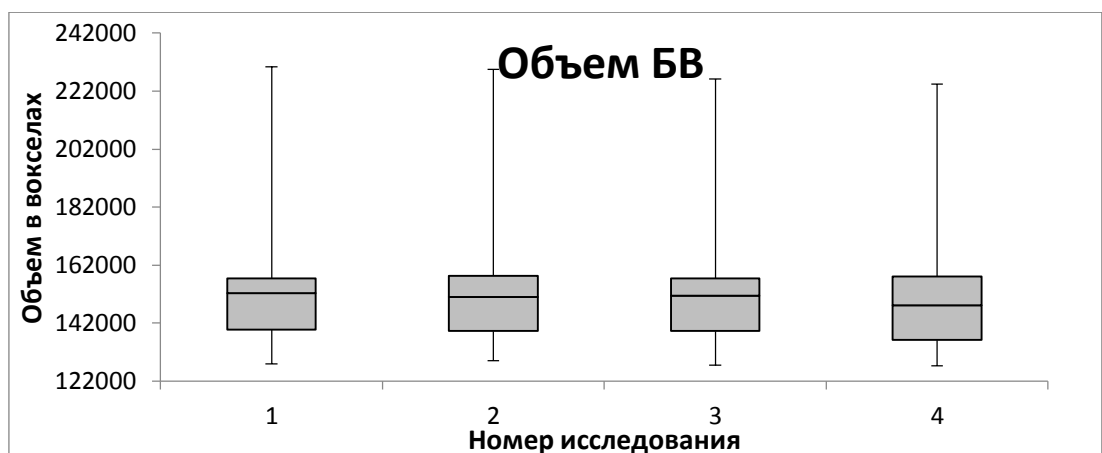


Рисунок 17. Изменение объема белого вещества головного мозга в динамике у пациентов с РРС (1 – первое исследование, 2 – через 3 месяца, 3 – через 12 месяцев, 4 – через 36 месяцев).

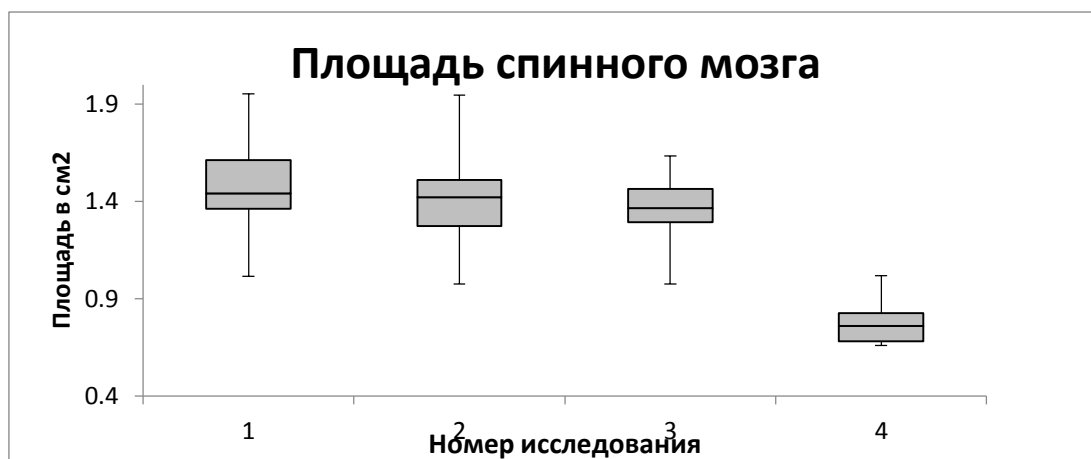


Рисунок 18. Уменьшение площади спинного мозга на уровне С2-С3 межпозвонкового диска в динамике у пациентов с РРС (1 – первое исследование, 2 – через 3 месяца, 3 – через 12 месяцев, 4 – через 36 месяцев).



## Глава IV. Обсуждение

В настоящее время невозможно представить изучение нервных болезней без использования методов лучевой диагностики, и РС является ярким тому подтверждением. Учитывая высокую чувствительность МРТ в выявлении очаговых изменений в ЦНС, она стала незаменимым методом в диагностике РС. Помимо этого, данный метод используется в оценке прогрессирования заболевания, в уточнении патогенетических механизмов, ведущих к развитию нейродегенеративного процесса и нарастанию инвалидизации.

На данный момент широко известно, что макроскопические очаги в ЦНС при РС это лишь верхушка айсберга, за которой скрывается распространенный патологический процесс, вовлекающий ВНБВ и ВНСВ, причем считается, что эти процессы только частично связаны между собой, а проявляется такое диффузное повреждение атрофией ГМ и СМ.

В последние десятилетия проводится множество исследований по выявлению атрофии ЦНС при РС [69, 101]. Также, выполняются работы по оценке перфузионных показателей ГМ при демиелинизирующих заболеваниях. В данном исследовании проведена комплексная оценка дегенеративных и сосудистых изменений ЦНС у 65 больных с РС. Помимо кросс-секционного анализа у 40 больных было проведено динамическое исследование 25 пациентов.

По данным гистологических исследований у пациентов со всеми типами РС отмечается субпиальная демиелинизация, имеющая диффузный характер и приводящая так же к глобальной атрофии [41]. Однако, в настоящем исследовании были выявлены определенные паттерны распределения зон атрофии ГМ, различающиеся при РРС и ВПРС, без значимых различий в объеме всего ГМ по сравнению с группой нормы.

Так, у пациентов с РРС по сравнению со здоровыми добровольцами была выявлена атрофия подкоркового СВ обоих полушарий большого мозга, с преимущественным поражением таламуса. Эти данные согласуются с результатами большинства морфометрических исследований, в которых показано билатеральное вовлечение подкоркового СВ с наибольшей атрофией таламуса не только у пациентов с РРС, но и с КИС, что говорит о вовлечении этих структур в дегенеративный процесс на самых ранних стадиях развития заболевания [104]. В нашем исследовании выявлена наибольшая атрофия левого таламуса, то есть в доминантном полушарии, что также соответствует данным предыдущих морфометрических исследований [143]. Однако в исследовании Cifelli А и соавторов было выявлено преимущественное уменьшение размеров правого таламуса, что может быть связано с разными механизмами формирования атрофии, как с прямым, так и опосредованным влиянием демиелинизирующего процесса на данную структуру, а также с различной выборкой пациентов [55].

Атрофия таламуса подтверждается как морфометрическими, так и гистологическими данными, но существенным недостатком гистологических посмертных исследований является возможность оценить патологические процессы только при длительном течении заболевания [45]. Атрофия показана при всех типах течения, включая доброкачественный тип, педиатрический РС и прогрессирующие типы, как первичный, так и вторичный. При сравнении РРС с ВПРС у последних отмечена наиболее выраженная атрофия подкорковых структур. По предположению некоторых исследователей это может быть связано с большей длительностью заболевания [28]. Однако, разделив в нашем исследовании пациентов с различными типами течения на группы с длительностью заболевания меньше 10 лет и больше 10 лет, мы выявили, что на ранних стадиях заболевания при ВПРС действительно отмечается большая атрофия подкорковых структур по сравнению с РРС, в то время как при длительном течении между пациентами обеих групп не было выявлено значимых различий в их объеме. Полученные данные опровергают предположение о том,

что более явные дегенеративные изменения таламуса у пациентов с ВПРС по сравнению с РРС связаны именно с больши

м стажем заболевания у первых. Данные группы были также сопоставимы по возрасту, что исключало влияние возрастных изменений на объем ГМ.

В нашей работе помимо таламуса было выявлено вовлечение в процесс хвостатых и лентикулярных ядер, более выраженное у пациентов с ВПРС по сравнению с РРС и группой нормы, что соответствует результатам предыдущих исследований [55, 143]. Известно, что лентикулярные ядра представляют собой совокупность бледного шара и скорлупы, а вместе с хвостатыми ядрами они носят название полосатое тело или стриатум, между структурами которого расположено не только БВ, но и так называемые мостики СВ – мелкие и крупные мультиполярные нейроны. Полосатое тело расположено в толще полушарий большого мозга и «обрамляет» боковые желудочки и третий желудочек мозга, наряду с таламусом, чем объясняется обратная связь между объемом этих желудочков и подкорковых структур ГМ, продемонстрированная как в нашей работе, так и в других исследованиях [39].

Подкорковые структуры широко связаны с другими отделами ЦНС. Так, к таламусу, восходят пути от спинного мозга, ствола, мозжечка и для многих афферентных импульсов таламус служит релейной станцией, в которой они передаются на нейроны конечного таламо-кортикального пути. Кроме того, таламус имеет разнонаправленные связи с полосатым телом, которое в свою очередь получает импульсы от многочисленных отделов коры ГМ, особенно из двигательных зон лобной доли. Полосатое тело также связано и со спинным мозгом нисходящими волокнами.

Таким образом, многочисленные связи подкоркового СВ с другими отделами ГМ могут объяснять их выраженную атрофию при всех типах РС. Следовательно, их атрофия, и в частности атрофия таламуса при РС, может иметь несколько механизмов: во-первых, из-за демиелинизирующего процесса в самом таламусе, а во-вторых в результате непрямого поражения серого вещества. Незря таламус называют так называемым "барометром" диффузного нейродегенеративного

процесса при РС, благодаря хорошо развитым реципрокным связям с корой и субкортикальным серым веществом [127]. Также наличие более выраженной атрофии подкорковых структур по сравнению с корой головного мозга, особенно у пациентов с КИС, говорит о вероятной атрофии глубоких отделов СВ в результате повреждения аксонов, нежели прямого воздействия [90]. Это также подтверждается тем, что при поражении зрительной лучистости отмечается атрофия латерального коленчатого тела [163].

При сравнении глобальной атрофии ГМ при ремиттирующем РС в большей мере выявлено расширение желудочковой системы головного мозга, преимущественно боковых желудочков и третьего желудочка, что говорит именно об атрофии подкорковых структур, тогда как при прогрессирующих типах течения помимо желудочков мозга выявлено расширение субарахноидального пространства, что говорит об уменьшении объема коры [15].

Действительно, в нашем исследовании у пациентов с ВПРС помимо изменения подкорковых структур выявлялась также атрофия отдельных регионов коры ГМ, которые включали центральные извилины, кору лобных и теменных долей, поясные и средние затылочные извилины, а также кору передних долей мозжечка.

При РС можно выделить несколько процессов, приводящих к атрофии коры ГМ. Во-первых, наличие очагов демиелинизации непосредственно в коре. Впервые они были выявлены в ходе гистологических исследований, так, в 1962 году Brownell and Hughes на примере 32 случаев описали, что 26% очагов располагаются за пределами БВ, 17% из них были расположены лейкокортикально, то есть вовлекали и БВ и СВ, 4% располагались в подкорковых структурах и 5% – непосредственно в коре ГМ [45]. В 1970 году Lumsden в своем исследовании на примере 60 случаев выявил, что у 93% выявляются кортикальные очаги, причем количество их разнилось от нескольких до 465 [117]. В обеих работах было показано преимущественно лейкокортикальное расположение очагов демиелинизации.

Второй механизм развития атрофии коры ГМ при РС представляет собой не прямое повреждение в результате дегенеративных изменений аксонов. Этот процесс подтверждается результатами многочисленных исследований, проводимых на животных. Kalil и Schneider показали, что при повреждении волокон пирамидного тракта отмечается ретроградная аксональная дегенерация проксимальнее зоны изначального повреждения, схожая с антероградной (Валлеровской) дегенерацией. Восходящая аксональная дегенерация начинается непосредственно вблизи очага повреждения, затем распространяется проксимальнее и захватывает большее число волокон, доходя до пирамидных клеток коры, вызывая их «сморщивание» и значительное уменьшение в размерах [97]. В ходе других аналогичных исследований было выявлено не только уменьшение, но и гибель нейронов [26].

Кроме этого, обсуждается изменение коры ГМ не только в очагах демиелинизации, но и за их пределами, также приводящее к нейродегенерации, которая включает патологию натриевых каналов, митохондриальную дисфункцию и нарушение глио-аксонального и миелин-аксонального взаимодействия [48].

По результатам нашей работы наиболее значимой у пациентов с ВПРС была атрофия коры лобных и теменных долей, с превалирующим поражением левого полушария большого мозга, что соответствует данным предыдущих исследований [156].

Постцентральная и частично прецентральная извилины соответствуют первичной соматосенсорной коре, которая связана с ядрами таламуса и участвует в анализе различных видов чувствительности. Кора прецентральной извилины является первичной соматомоторной, в лобных долях выделяют также премоторную кору, которая является корковым центром экстрапирамидной системы и через ядра таламуса связана с полосатым телом и мозжечком. Таким образом, учитывая обширные связи коры с другими отделами ГМ и механизмы формирования атрофии, становится понятным наибольшее вовлечение этих функциональных зон.

Причина латерализации потери СВ, то есть преимущественного вовлечения коры левого полушария большого мозга, до конца не ясна. Она, вероятно, не связана с очаговым поражением БВ и СВ, так как их распределение довольно симметрично в обоих полушариях, что подтверждается результатами других исследований [143]. Ранее латерализация функциональных изменений у пациентов с РС описывалась на примере снижения скорости кровотока в лобной и теменной долях левого полушария большого мозга по сравнению с правым, а также изменения компонента Р600 вызванных потенциалов в височных и теменных долях левого полушария, которые коррелировали с когнитивными функциями и нарушениями памяти [142, 164]. Атрофия данных областей приводит к уменьшению пика N-ацетиласпартата, нейронального маркера, прямо пропорционально снижению когнитивных функций у пациентов с РС [133].

В нашем исследовании у пациентов с ВПРС была выявлена атрофия передних долей мозжечка. Мозжечок, будучи связанным множеством путей с моторной, соматосенсорной корой и спинным мозгом, является частью сложного механизма и действует в качестве координаторного центра по обеспечению равновесия тела, поддержанию мышечного тонуса, а также по выполнению плавных и точных движений. Помимо этого, в недавних исследованиях была освещена его роль в когнитивных функциях [162]. Механизмов атрофии СВ мозжечка может быть несколько. Во-первых, корковые очаги демиелинизации, которые выявляются в большом количестве, могут оказывать прямое повреждающее действие. Во-вторых, это не прямое ретроградное влияние воспалительных демиелинизирующих изменений в БВ, включая аксональное повреждение и гибель. И, в-третьих, в зубчатых ядрах мозжечка выявляются T2-гипоинтенсивные зоны, которые отражают патологическое накопление железа, и могут приводить к атрофическим процессам. Такие изменения подтверждаются и с помощью применения SWI, наиболее выраженные у пациентов с ВПРС.

Помимо СВ в дегенеративный процесс вовлекается и БВ. Раньше считалось, что при РС поражается только БВ, поэтому именно оно подвергается атрофии и ему отводилась главная роль в развитии неврологической симптоматики. Однако

в современных исследованиях показано, что БВ играет не главную роль и процесс атрофии начинается позже и протекает медленнее по сравнению с СВ [145]. Однако, в некоторых исследованиях показано, что атрофия БВ менее заметна по сравнению с атрофией СВ из-за более выраженных воспалительных процессов, которые могут маскировать его атрофию [49, 129].

Атрофия БВ у пациентов с РС затрагивает определенные зоны ГМ, включая оба полушария большого мозга, ствол мозга и мозжечок. В нашем исследовании у пациентов с ВПРС выявлялась атрофия мозолистого тела, которое является самой большой комиссурой ГМ и соединяет гомотопические области лобных, теменных, височных и затылочных долей. Уменьшения объема БВ полушарий большого мозга у пациентов с ВПРС по сравнению с группой контроля выявлено не было, что может быть связано с наличием активных очагов демиелинизации, окруженных отеком, что приводит к ложному увеличению объема головного мозга. Оценка БВ ствола и мозжечка не проводилась в силу технических ограничений.

Атрофия БВ при РС имеет несколько механизмов: это прежде всего повреждение или полная гибель аксонов в самих очагах демиелинизации, а также дальнейшая восходящая и нисходящая дегенерация путей, связанных с очагом поражения.

Интересно, что в исследованиях показана разобщенность поражения БВ и СВ ГМ. Так, у пациентов с РС показана значительная атрофия БВ ствола и мозжечка с относительной сохранностью СВ инфратенториальных структур. В недавнем исследовании группы из 70 больных с различными типами РС было показано уменьшение БВ и СВ мозжечка, никак не связанные между собой [144]. Это подтверждается и гистологическими исследованиями, в которых показан выраженный демиелинизирующий процесс в коре мозжечка, с относительной интактностью аксонов [105].

Разделение пациентов с РС на группы по длительности заболевания также позволило выявить закономерность развития атрофических процессов в отдельных регионах ГМ. Так, на самых ранних этапах заболевания отмечается

атрофия подкорковых структур, с преимущественным поражением таламуса, на более поздних этапах вовлекается кора ГМ и затем только БВ ГМ, уменьшение объема которого отмечалось у пациентов с длительностью течения более 10 лет.

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 доли, передних долей мозжечка, а также БВ в целом и отдельно БВ полушарий большого мозга и мозолистого тела. Также, у пациентов отмечалось расширение ликворной системы. 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. Действительно, было показано, что стероидная терапия значительно уменьшает объем ГМ в течение 6-12 месяцев после лечения, за которой следует стабилизация процесса [95]. Для оценки псевдоатрофии рекомендуется измерять объем ГМ и отдельных его структур каждые 3-6 месяцев [36].

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 ГМ, показано увеличение объема ликворосодержащих пространств в виде



изолированного расширения субарахноидального пространства. При этом за 3 года не было отмечено расширения желудочков мозга, которое обычно коррелирует с атрофией подкорковых структур, также не отмечавшейся в нашем исследовании.

Ранее во многих работах была продемонстрирована значительная связь между нарастанием неврологической симптоматики и атрофией всего ГМ, однако корреляции с объемом СВ имели противоречивый характер, то есть были незначительны или отсутствовали полностью, а также были работы, в которых выявлялась четкая взаимосвязь [38, 131].

В нашем исследовании у пациентов с РРС выявлялась отрицательная корреляция между баллом по шкале EDSS и объемом прецентральных извилин, что может быть связано с двигательными нарушениями, и у пациентов обеих групп – с объемом лентиккулярных ядер, которые обладают большим количеством связей с центральными извилинами. Причина корреляции неврологической симптоматики со структурами преимущественно левого полушария большого мозга до конца не ясна, однако, это может быть результатом их более выраженной атрофии по сравнению со структурами правого полушария. Отсутствие связи между атрофией СВ и неврологической симптоматикой в предыдущих работах может быть связано с узкой выборкой пациентов, в настоящем исследовании принимали участие пациенты как с легкой неврологической симптоматикой, так и с выраженной степенью инвалидизации.

В исследовании Chen и коллег, в котором оценивалась толщина коры ГМ у пациентов с РРС и ВПРС, показана связь между исходным уровнем истончения коры прецентральных извилин и теменных долей со степенью прогрессирования инвалидизации в течение 1 года [53]. В нашем динамическом исследовании в группе РРС не было выявлено такой корреляции, что может быть связано с небольшой длительностью заболевания и незначительной степенью инвалидизации при первичном исследовании. Тем не менее, было показано, что темп прогрессирования неврологической симптоматики зависит от скорости атрофии лентиккулярных ядер и правой прецентральной извилины, то есть связан

как с подкорковым СВ, так и с корой. В исследовании Fisher и соавторов было показано, что у пациентов с увеличением балла по шкале EDSS на протяжении 4 лет отмечается прогрессирующая атрофия СВ, при этом не выявляется значительных изменений БВ. Эти данные подчеркивают важность атрофии СВ в течении заболевания и могут использоваться в клинических испытаниях в качестве предикторов нарастания степени инвалидизации.

В многочисленных работах показано, что когнитивный статус пациентов связан в большей степени с повреждением БВ нежели СВ [65, 93]. В настоящем исследовании у пациентов с РРС отмечалась обратная зависимость между объемом очагового поражения и когнитивными функциями, определяемыми с помощью теста PASAT, что показано и в других исследованиях. Например, в работе Росса и коллег также было продемонстрировано, что чем больше у пациентов снижены когнитивные функции, тем больше у них очагов демиелинизации в веществе головного мозга [149]. Однако, в работе Preziosa с использованием диффузионно-тензорной МРТ показано, что когнитивные функции коррелировали с изменением показателей диффузии, которые в свою очередь не были связаны с объемом очагового поражения ГМ [160]. Таким образом, сделан вывод о том, что ВНБВ независимо от очагового изменения БВ влияет на когнитивные функции.

В нашем исследовании также была продемонстрирована связь между параметрами кровотока в ВНБВ и когнитивными функциями. Так, у пациентов с РРС количество правильных ответов в тесте PASAT отрицательно коррелировало с временными показателями кровотока ВНБВ лобных долей (TTD, 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 показано, что более высокая проницаемость ГЭБ во ВНБВ теменных долей прямо связана со снижением когнитивных функций.

Данные относительно связи когнитивных функций с атрофией СВ ГМ противоречивы [113]. В настоящем исследовании в группе с ВПРС объем коры

левой нижней теменной долики был прямо пропорционален количеству правильных ответов в тесте PASAT, что подтверждает роль теменных долей в когнитивных функциях.

Связь атрофии головного мозга с длительностью заболевания широко изучена и отмечается не только при заболеваниях ЦНС, но и при физиологическом старении ГМ. По данным мета-анализа не было выявлено специфических структур ГМ, которые бы коррелировали с длительностью заболевания, что может быть связано с разнородностью исследованных групп, а также с глобальной атрофией.

В данном исследовании у пациентов с РРС была выявлена четкая взаимосвязь между длительностью заболевания и объемом отдельных структур СВ: таламуса и левого хвостатого ядра, коры лобных и теменных долей, а также с мозолистым телом. Кроме того, было отмечено, что при наибольшей длительности заболевания отмечается больший объем ликворной системы ГМ, который также прямо пропорционально связан с возрастом испытуемых. У здоровых добровольцев с возрастом тоже отмечается увеличения ликворосодержащих пространств, однако в гораздо меньшей степени (мозга). При разделении пациентов на группы по длительности заболевания, в группе со стажем заболевания до 3 лет отмечалось значимое уменьшение объема таламуса, правого лентиккулярного ядра и сопутствующее расширение третьего желудочка, что говорит о вовлечении подкоркового СВ в патологический процесс на самых ранних стадиях заболевания и подтверждается результатами предыдущих работ [154]. В нашем исследовании отмечается как атрофия СВ, так и БВ с течением времени, однако, до конца не ясно, являются ли эти процессы взаимосвязанными или могут развиваться параллельно, не влияя друг на друга.

У пациентов с ВПРС не было выявлено связи между длительностью заболевания и атрофией СВ или БВ, но была показана корреляция с увеличением общего объема ликворосодержащих пространств, что соотносится в данными, где показано, что у пациентов с прогрессирующими типами течения процесс атрофии на определенном этапе достигает плато [79, 156].

Диагностика РС основана именно на определении очагового поражения ГМ, однако согласно многочисленным исследованиям не только очаги играют важную роль в нарастании степени нетрудоспособности.

В настоящем исследовании не было выявлено разницы в объеме очагового поражения ГМ между группами с РРС и ВПРС, что может быть связано с наличием у пациентов с РРС «острых» очагов, окруженных значительной зоной отека, увеличивающей при однократном исследовании объем поражения. Однако, у пациентов с РРС отмечено увеличение объема с возрастом, что объясняется постоянным появлением новых очагов при данном типе течения.

У пациентов обеих групп также не было выявлено связи между объемом очагового поражения ГМ и степенью нетрудоспособности, что соответствует результатам многих работ, в которых показано, что соотношение между степенью очагового повреждения БВ и атрофией СВ довольно низкое, так как к уменьшению его объема ведут и другие процессы. Тем не менее, по данным некоторых исследований существует связь между степенью очагового повреждения БВ и общим объемом ГМ, а также с атрофией коры и подкорковых структур ГМ [156]. Причем была выявлена взаимосвязь с очагами в Т2-ВИ, более низкая степень корреляции отмечалась с очагами в Т1-ВИ и полное ее отсутствие с очагами, накапливающими контрастное вещество [122].

Несмотря на противоречивые результаты, исследователи считают, что общий объем очагов демиелинизации при рассеянном склерозе не позволяет достоверно оценить суммарную истинную потерю мозговой ткани, так как работы, описывающие связь между общим объемом очагов и степенью атрофии немногочисленны и в них есть существенные недостатки, например, очень узкая выборка пациентов. Это позволяет предположить, что процессы, приводящие к атрофии, могут развиваться независимо от фокальной демиелинизации.

Патология спинного мозга отмечается в 75-85% случаев, что подтверждается клиническими проявлениями, а также данными МРТ и гистологическими исследованиями, где выявляется демиелинизация и выраженная дегенерация аксонов. Данные количественных МР методик

показывают, что атрофия СМ отмечается преимущественно у пациентов с прогрессирующими типами течения, более выраженная у пациентов с ВПРС по сравнению с ППРС.

В нашем исследовании было выявлено, что у пациентов с ВПРС отмечается атрофия СМ по сравнению с РРС и группой контроля, в то время как между группой РРС и здоровыми добровольцами разницы не было. Эти результаты согласуются с данными большинства исследований, где также не выявлено различий при сравнении площади СМ на уровне С2-С3 межпозвонкового диска у РРС с группой нормы [111]. Отсутствие разницы между пациентами с РРС и здоровыми добровольцами 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. Однако, есть данные о нарастающей атрофии СМ на шейном уровне у пациентов с РРС в 1-годичном и 4-летнем динамических исследованиях, что также имело место и в нашем 3-летнем исследовании [112, 171]. Несмотря на отсутствие атрофии при кросс-секционных исследованиях, данные динамических исследований говорят о дегенеративных процессах в СМ на самых ранних этапах заболевания.

По данным настоящего исследования площадь СМ на уровне С2-С3 межпозвонкового диска отрицательно коррелировала с длительностью заболевания и степенью инвалидизации по шкале EDSS у пациентов с РРС, в то время как при ВПРС такой зависимости показано не было. Выявленные данные говорят могут говорить о том, что у пациентов с ВПРС на определенном этапе заболевания выявляется стадия «плато», так как атрофия достигает своих пределов.

Таким образом, даже на основании МРТ методик можно выявить разные паттерны течения заболевания у пациентов с РРС и ВПРС.

При динамическом исследовании пациентов с РРС степень атрофии не была связана со скоростью прогрессирования инвалидизации, что может быть связано с несколькими факторами. Во-первых, совокупность процессов воспаления, отека и

нейроаксональной дегенерации, которые в значительной степени могут влиять на неврологическую симптоматику, также могут оказывать неоднозначное действие на поперечный размер СМ и тем самым маскировать взаимосвязь между ними. Во-вторых, у пациентов с РРС на ранних стадиях заболевания клиническая симптоматика преимущественно связана с неполным восстановлением после предшествующего обострения в виде появления новых очагов демиелинизации, которые в большинстве случаев локализуются в ГМ, а не в СМ. Кроме того, процент атрофии СМ относительно низкий и составляет около 1%. В некоторых исследованиях показана связь между степенью атрофии и нарастанием инвалидизации, преимущественно у пациентов с прогрессирующими типами течения, с большим стажем заболевания и выраженной неврологической симптоматикой [178].

При сравнении перфузионных данных у пациентов с РРС и ВПРС, у последних было выявлено повышение среднего времени прохождения, времени дренирования контрастного вещества и снижение скорости кровотока во ВНБВ лобных долей. Эти данные соответствуют результатам ранее выполненных работ, где показано значительное снижение скорости мозгового кровотока, а также увеличение среднего времени прохождения контрастного вещества при ремиттирующем РС, а также снижение скорости и объема мозгового кровотока при первично-прогрессирующем РС [24, 109]. Кроме того, изменение перфузионных показателей выявлялось и у пациентов с КИС. Эти данные говорят о том, что снижение перфузии происходит на самых ранних стадиях развития заболевания и отмечается при разных типах РС.

В качестве возможного объяснения гипоперфузии внешне неизмененного белого вещества при РС обсуждаются как первичные сосудистые нарушения с развитием ишемии или вторичный характер данного феномена в связи со снижением метаболизма при аксональной дегенерации. Однако, в комбинированном исследовании с проведением МР-перфузии и диффузионно-тензорной МРТ была обнаружена связь между снижением перфузии и уменьшением средней диффузионной способности в мозолистом теле пациентов с

ремиттирующим РС [157]. Полученные данные, свидетельствует против вторичного характера гипоперфузии при РС на фоне аксональной дегенерации, что характеризовалось бы увеличением средней диффузионной способности на фоне снижения скорости кровотока. Также при объяснении гипоперфузии при РС рассматриваются и такие возможные причины, как системная сосудистая дисрегуляция, диффузное снижение аксональной активности, а также обсуждается роль астроцитов в регуляции церебральной микроциркуляции [60]. Так, астроциты контактируют с интрацеребральными кровеносными сосудами, обладают влиянием на их диаметр и церебральный кровоток, а также участвуют в поддержании ионного баланса в перехватах Ранвье. Снижение аксональной активности, приводящей к уменьшению выхода ионов  $K^+$ , может представлять один из механизмов, приводящих к меньшему накоплению  $K^+$  в астроцитах и, соответственно, меньшим высвобождением его в периваскулярное пространство, что в свою очередь нарушает процесс вазодилатации [115].

При оценке перфузии у пациентов с КИС, РРС и группы здоровых испытуемых было получено снижение показателей CBF в области подкорковых структур только в группе больных с РРС, что позволяет предположить, что по мере прогрессирования заболевания гипоперфузия распространяется и на серое вещество подкорковых структур [179]. В нашем исследовании у пациентов с ВПРС отмечалось повышение времени дренирования контрастного вещества в таламусе по сравнению с группой РРС, что лишь подтверждает это предположение. Также, у пациентов с РРС была выявлена отрицательная связь между объемом таламуса и временем пика КВ (ТТР), которое обратно пропорционально скорости кровотока и косвенно отражает ее снижение.

Кроме того, последнее время обсуждается вопрос о нарушении венозного кровотока у пациентов с РС и отмечается снижение объема венул ГМ. Однако, в нашем исследовании мы получили не абсолютные цифровые результаты, а относительные, а именно процентное соотношение объема венул по отношению к БВ ГМ на уровне боковых желудочков и семиовальных центров. У пациентов с обоими типами течения РС отмечалось увеличение процентного объема венул по

отношению к БВ по сравнению с группой нормы, с превалирующим увеличением в группе с вторично прогрессирующим типом течения, что служит дополнительным показателем более выраженных атрофических процессов у пациентов с ВПРС, но не отражает изменения венозного русла.

Таким образом, существуют исследования, подтверждающие изменения сосудистого русла при РС и обсуждаются различные гипотезы, объясняющие подобные нарушения. Остается открытым вопрос, влияет ли уменьшение церебральной перфузии на повышение риска развития ишемических очагов.

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 ГМ 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 сокращений и условных обозначений

БВ	белое вещество
ВНБВ	внешне неизмененное белое вещество
ВПРС	вторично-прогрессирующий тип течения рассеянного склероза
ГК	группа контроля
ГМ	головной мозг
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ДВВ	диссеминация во времени
ДВП	диссеминация в пространстве
ИП	импульсная последовательность
КВ	контрастное вещество
КИС	клинически изолированный синдром
КТ с Хе	КТ контрастированием ксеноном
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПИТРС	препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
ПКТ	перфузионная компьютерная томография
ППРС	первично-прогрессирующий тип течения рассеянного склероза
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РРС	ремиттирующий тип течения рассеянного склероза
РС	рассеянный склероз
СВ	серое вещество
ЦНС	центральная нервная система
ЦСЖ	цереброспинальная жидкость
ВВР	blood-brain Barrier permeability, проницаемость гематоэнцефалического барьера

CBF	скорости церебрального кровотока
CBV	cerebral blood volume, объем мозгового кровотока
CCSVI	chronic cerebrospinal venous insufficiency, хроническая цереброспинальная венозная недостаточность
DIR	double inversion recovery, двойная инверсия-восстановления
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)
MAGNIMS	magnetic resonance imaging in multiple sclerosis, сообщество магнитно-резонансной томографии в диагностике рассеянного склероза
MNI	Montreal neurological institute - система пространственных координат Монреальского неврологического института
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
SWI	Susceptibility Weighted Imaging, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости
T1-ВИ	МР-изображения, взвешенные по T1
T2-ВИ	МР-изображения, взвешенные по T2
TDC	time-density curve, график зависимости плотности от времени

TE	echo time, время эхо, время между приложением 90-градусного импульса и пиковым сигналом эхо в последовательностях спиновое эхо и инверсия-восстановление (миллисекунды)
TR	repetition time, время повторения, время между двумя радиочастотными импульсами, приложенными к одному срезу (миллисекунды)
TTD	time to drain, время дренирования
TTP	time To Peak, время пика

## Список литературы

1. Богдан А.А. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга в диагностике рассеянного склероза / А. А. Богдан, А. Г. Ильвес, Г. В. Катаева, А. Д. Коротков, Л. Н. Прахова, Т. Н. Трофимова, И. Д. Столяров // Лучевая диагностика и терапия – 2012. – № 3–27–34с.
2. Брюхов В.В. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза / В. В. Брюхов, С. Н. Куликова, М. В. Кротенкова, А. В. Переседова, И. А. Завалишин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии – 2013. – № 3–47–53с.
3. Воробьева А.А. Биомаркеры рассеянного склероза (обзор и собственные данные) / А. А. Воробьева, М. В. Иванова, В. В. Фоминых, Н. А. Захарова, М.Н. Зигангирова, Н. В. Гуляева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2013. – Т. 113 – № 10–2–23–31с.
4. Воронков Л.В. Возможности воксель-базированной морфометрии в диагностике неопухолевых заболеваний головного мозга / Л. В. Воронков, А. Г. Труфанов, В. А. Фокин, И. В. Литвиненко, М. М. Одинак, А. Ю. Ефимцев, Д. А. Хаимов, Г. Н. Бисага // Вестник Российской военно-медицинской академии – 2012. – Т. 1 – № 1–203–207с.
5. Гусев Е.И. Рассеянный склероз / Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко – М, 2011.–528с.
6. Давыдовская М.В. Патология серого вещества головного мозга при рассеянном склерозе / М. В. Давыдовская, А. Н. Бойко, Е. И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2010. – Т. 110 – № 11–2–78–84с.
7. Давыдовская М.В. Нейродегенеративный процесс при рассеянном склерозе и возможный нейропротективный эффект терапии  $\beta$ -интерфероном-1a (авонекс) / М. В. Давыдовская, А. Н. Бойко, А. Е. Подопригора, И. Н. Пронин, В. Н. Корниенко, Г. Е.И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2012. – Т. 112 – № 9–2–129–135с.
8. Завалишин И.А. Кортикальная реорганизация при рассеянном склерозе / И. А. Завалишин, А. В. Переседова, М. В. Кротенкова, О. В. Пугачева, О. В. Трифонова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии – 2008. – Т. 2 – № 2–28–34с.
9. Каирбекова Е.И. Связь атрофии головного мозга и когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом / Е. И. Каирбекова, Н. А. Тотолян, Г. С. Макшаков, А. А. Скоромец, Е. П. Евдошенко // Практическая медицина – 2014. – № 2 (78).
10. Кольяк Е.В. Цереброваскулярные нарушения и нейродегенеративные изменения на поздних стадиях рассеянного склероза : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Е. В. Кольяк – М., 2009 - 98 с.

11. Кротенкова М.В. Магнитно-резонансная томография при рассеянном склерозе / М. В. Кротенкова, А. И. Кугоев, Р. Н. Коновалов, В. А. Трифанова, И. А. Завалишин, А. В. Переседова // Медицинская визуализация – 2001. – № 1– 62–66с.

12. Куликова С.Н. Парез кисти при ремиттирующем рассеянном склерозе (динамическое клинико-нейровизуализационное исследование) : дис. ...канд. мед. наук: 14.01.11, 14.01.13 / Куликова Софья Николаевна. – М., 2014. – 114 с.

13. Морозова С.Н. Поражение спинного мозга у пациентов с рассеянным склерозом после обострения по данным диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии / С. Н. Морозова, В. В. Брюхов, О. В. Трифонова, Е. И. Кремнева, М. В. Кротенкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2016. – Т. 116 – № 2–2– 21–26с.

14. Мугутдинова Б.Т. МРТ паттерны и их влияние на оценку прогноза течения заболевания у больных с типичным ремиттирующим рассеянным склерозом / Б. Т. Мугутдинова, А. Н. Бойко, Е. И. Гусев, Т. М. Мугутдинов, Е. В. Попова // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки – 2014. – № 2 (27).

15. Мусина Н.Ф. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом: сопряженность нейропсихологических, нейрофизиологических и нейровизуализационных характеристик / Н. Ф. Мусина // Бюллетень сибирской медицины – 2008. – Т. 7 – № 5–1– 252–60с.

16. Переседова А.В. Современное состояние проблемы рассеянного склероза / А. В. Переседова, И. А. Завалишин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии – 2009. – № 1(3) – 43–47с.

17. Переседова А.В. Сосудистый фактор при рассеянном склерозе: миф или реальность? / А. В. Переседова, С. Н. Куликова, И. А. Завалишин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии – 2013. – Т. 7 – № 3– 55–59с.

18. Прахова Л.Н. Особенности развития нейродегенерации таламуса у больных рассеянным склерозом / Л. Н. Прахова, А. А. Богдан, А. Г. Ильвес, Е. П. Магонов, Ж. И. Савинцева, Т. Н. Трофимова // Лучевая диагностика и терапия – 2015. – № 4– 35–41с.

19. Прахова Л.Н. Роль атрофии и метаболических изменений в головном мозге в формировании двигательных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом / Л. Н. Прахова, А. Г. Ильвес, Г. В. Катаева, А. В. Поздняков, Н. А. Тотолян, И. Д. Столяров, С. Петербург, L. N. Prakhova, A. G. Ilves, G. V Katayeva, A. V Pozdnyakov, N. A. Totolyan, I. D. Stolyarov // Лучевая диагностика и терапия – 2010. – № 1– 27–35с.

20. Прахова Л.Н. Атрофия коры головного мозга при рассеянном склерозе / Л. Н. Прахова, А. Г. Ильвес, Е. П. Магонов, Г. В. Катаева, Ж. И. Савинцева, Н. А. Тотолян, Т. Н.

Трофимова, И. Д. Столяров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2014. – Т. 114 – № 10–2– 43–49с.

21. Прахова Л.Н. Влияние нейродегенеративных изменений в головном мозге на формирование клинической картины заболевания у больных рассеянным склерозом / Л. Н. Прахова, Е. П. Магонов, А. Г. Ильвес, А. А. Богдан, Г. В. Катаева, Е. С. Малахова, Ж. И. Савинцева, И. Д. Столяров, Т. Н. Трофимова // Бюллетень сибирской медицины – 2013. – Т. 12 – № 3– 52–60с.

22. Шмидт Т.Е. Нейродегенерация при рассеянном склерозе и нейропротективное действие глатирамера ацетата (обзор литературы) / Т. Е. Шмидт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2012. – Т. 112 – № 9–2– 123–128с.

23. Юдина Е.Н. Опыт применения МРТ-морфометрии при болезни Гентингтона / Е. Н. Юдина, Р. Н. Коновалов, Н. Ю. Абрамычева, С. А. Ключников, С. Н. Иллариошкин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии – 2013. – Т. 7 – № 4– 16–19с.

24. Adhya S. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T / S. Adhya, G. Johnson, J. Herbert, H. Jaggi, J. S. Babb, R. I. Grossman, M. Inglese // Neuroimage – 2006. – Т. 33 – № 4– 1029–1035с.

25. Agosta F. Magnetization transfer MRI metrics predict the accumulation of disability 8 years later in patients with multiple sclerosis / F. Agosta, M. Rovaris, E. Pagani, M. P. Sormani, G. Comi, M. Filippi // Brain – 2006. – Т. 129 – № 10– 2620–2627с.

26. Al-Abdulla N.A. Apoptosis of retrogradely degenerating neurons occurs in association with the accumulation of perikaryal mitochondria and oxidative damage to the nucleus. / N. A. Al-Abdulla, L. J. Martin // Am. J. Pathol. – 1998. – Т. 153 – № 2– 447–56с.

27. Allen N.B. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients / N. B. Allen, J. H. Lichtman, H. W. Cohen, J. Fang, L. M. Brass, M. H. Alderman // Neuroepidemiology – 2008. – Т. 30 – № 4– 234–238с.

28. Altmann D.R. Sample sizes for brain atrophy outcomes in trials for secondary progressive multiple sclerosis / D. R. Altmann, B. Jaspers, F. Barkhof, K. Beckmann, M. Filippi, L. D. Kappos, P. Molyneux, C. H. Polman, C. Pozzilli, A. J. Thompson, K. Wagner, T. A. Yousry, D. H. Miller // Neurology – 2009. – Т. 72 – № 7– 595–601с.

29. Ashburner J. Voxel-Based Morphometry—The Methods / J. Ashburner, K. J. Friston // Neuroimage – 2000. – Т. 11 – № 6– 805–821с.

30. Ashrafi F. Correlation of MRI findings and cognitive function in multiple sclerosis patients using montreal cognitive assessment test / F. Ashrafi, B. Behnam, M. Arab Ahmadi, M. Sanei Taheri, H. R. Haghightakhah, H. Pakdaman, S. M. Kharrazi // Med. J. Islam. Repub. Iran – 2016. – Т. 30– 357с.



31. Audoin B. Localization of grey matter atrophy in early RRMS: A longitudinal study / B. Audoin, G. R. Davies, L. Finisku, D. T. Chard, A. J. Thompson, D. H. Miller // *J. Neurol.* – 2006. – T. 253 – № 11– 1495–1501c.
32. Audoin B. Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis / B. Audoin, W. Zaaraoui, F. Reuter, A. Rico, I. Malikova, S. Confort-Gouny, P. J. Cozzone, J. Pelletier, J.-P. Ranjeva // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 2009. – T. 81– 690–695c.
33. Awad A.M. Multiple sclerosis and chronic cerebrospinal venous insufficiency: a critical review. / A. M. Awad, E. Marder, R. Milo, O. Stüve // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2011. – T. 4 – № 4– 231–5c.
34. Axisa P.-P. Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. / P.-P. Axisa, D. A. Hafler // *Curr. Opin. Neurol.* – 2016. – T. 29 – № 3– 345–53c.
35. Barkhof F. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. / F. Barkhof, P. A. Calabresi, D. H. Miller, S. C. Reingold // *Nat. Rev. Neurol.* – 2009. – T. 5 – № 5– 256– 266c.
36. Barkhof F. MRI monitoring of immunomodulation in relapse-onset multiple sclerosis trials. / F. Barkhof, J. H. Simon, F. Fazekas, M. Rovaris, L. Kappos, N. de Stefano, C. H. Polman, J. Petkau, E. W. Radue, M. P. Sormani, D. K. Li, P. O'Connor, X. Montalban, D. H. Miller, M. Filippi // *Nat. Rev. Neurol.* – 2012. – T. 8 – № 1– 13–21c.
37. Bergers E. Axonal damage in the spinal cord of MS patients occurs largely independent of T2 MRI lesions. / E. Bergers, J. C. J. Bot, C. J. a De Groot, C. H. Polman, G. J. Lycklama à Nijeholt, J. a Castelijns, P. van der Valk, F. Barkhof // *Neurology* – 2002. – T. 59 – № 11– 1766–1771c.
38. Bermel R.A. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis / R. A. Bermel, R. Bakshi // *Lancet Neurol.* – 2006. – T. 5 – № 2– 158–170c.
39. Bermel R. a Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: a 3D MRI parcellation study. / R. a Bermel, M. D. Innus, C. W. Tjoa, R. Bakshi // *Neuroreport* – 2003. – T. 14 – № 3– 335–339c.
40. BinSawad A. Evaluation of the Expanded Disability Status Scale and the Multiple Sclerosis Functional Composite as clinical endpoints in multiple sclerosis clinical trials: quantitative meta-analyses / A. BinSawad, E. Seoane-Vazquez, R. Rodriguez-Monguio, F. Turkistani // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2016. – 1–6c.
41. Bö L. Lack of correlation between cortical demyelination and white matter pathologic changes in multiple sclerosis. / L. Bö, J. J. G. Geurts, P. van der Valk, C. Polman, F. Barkhof // *Arch. Neurol.* – 2007. – T. 64 – № 1– 76–80c.
42. Bollwein C. Diagnostic accuracy of whole-brain CT perfusion in the detection of acute infratentorial infarctions. / C. Bollwein, A. Plate, W. H. Sommer, K. M. Thierfelder, H. Janssen, M. F.

Reiser, A. Straube, L. von Baumgarten // *Neuroradiology* – 2016.

43. Brønnum-Hansen H. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis / H. Brønnum-Hansen, N. Koch-Henriksen, E. Stenager // *Brain* – 2004. – T. 127 – № 4– 844–850c.

44. Brooks D.J. Studies on regional cerebral oxygen utilisation and cognitive function in multiple sclerosis. / D. J. Brooks, K. L. Leenders, G. Head, J. Marshall, N. J. Legg, T. Jones // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 1984. – T. 47– № April– 1182–1191c.

45. Brownell B. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis / B. Brownell, J. T. Hughes // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 1962. – T. 25 – № 4– 315–320c.

46. Calabrese M. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset / M. Calabrese, M. Atzori, V. Bernardi, A. Morra, C. Romualdi, L. Rinaldi, M. J. M. McAuliffe, L. Barachino, P. Perini, B. Fischl, L. Battistin, P. Gallo // *J. Neurol.* – 2007. – T. 254 – № 9– 1212–1220c.

47. Calabrese M. Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment / M. Calabrese, F. Rinaldi, I. Mattisi, P. Grossi, A. Favaretto, M. Atzori, V. Bernardi, L. Barachino, C. Romualdi, L. Rinaldi, P. Perini, P. Gallo // *Neurology* – 2010. – T. 74 – № 4– 321–328c.

48. Campbell G.R. Mitochondrial changes within axons in multiple sclerosis: an update. / G. R. Campbell, N. Ohno, D. M. Turnbull, D. J. Mahad // *Curr. Opin. Neurol.* – 2012. – T. 25 – № 3– 221–30c.

49. Carone D.A. Semi-automatic brain region extraction (SABRE) reveals superior cortical and deep gray matter atrophy in MS / D. A. Carone, R. H. B. Benedict, M. G. Dwyer, D. L. Cookfair, B. Srinivasaraghavan, C. W. Tjoa, R. Zivadinov // *Neuroimage* – 2006. – T. 29 – № 2– 505–514c.

50. Ceccarelli A. A voxel-based morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes / A. Ceccarelli, M. A. Rocca, E. Pagani, B. Colombo, V. Martinelli, G. Comi, M. Filippi // *Neuroimage* – 2008. – T. 42 – № 1– 315–322c.

51. Ceccarelli A. A multiparametric evaluation of regional brain damage in patients with primary progressive multiple sclerosis. / A. Ceccarelli, M. A. Rocca, P. Valsasina, M. Rodegher, E. Pagani, A. Falini, G. Comi, M. Filippi // *Hum Brain Mapp* – 2009. – T. 30 – № 9– 3009–3019c.

52. Charil A. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of “no better explanation” // *Lancet Neurol.* – 2006. – T. 5. – № 10. – 841–852c.

53. Chen J.T.H. Clinically feasible MTR is sensitive to cortical demyelination in MS / J. T. H. Chen, K. Easley, C. Schneider, K. Nakamura, G. J. Kidd, A. Chang, S. M. Staugaitis, R. J. Fox, E. Fisher, D. L. Arnold, B. D. Trapp // *Neurology* – 2013. – T. 80 – № 3– 246–252c.

54. Christiansen C.F. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis:

a population-based cohort study. / C. F. Christiansen, S. Christensen, D. K. Farkas, M. Miret, H. T. Sorensen, L. Pedersen // *Neuroepidemiology* – 2010. – T. 35 – № 4– 267–274c.

55. Cifelli A. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis / A. Cifelli, M. Arridge, P. Jezzard, M. M. Esiri, J. Palace, P. M. Matthews // *Ann. Neurol.* – 2002. – T. 52 – № 5– 650–653c.

56. Cramer S.P. Permeability of the blood-brain barrier predicts conversion from optic neuritis to multiple sclerosis / S. P. Cramer, S. Modvig, H. J. Simonsen, J. L. Frederiksen, H. B. W. Larsson // *Brain* – 2015. – T. 138 – № 9– 2571–2583c.

57. Cramer S.P. Abnormal blood-brain barrier permeability in normal appearing white matter in multiple sclerosis investigated by MRI / S. P. Cramer, H. Simonsen, J. L. Frederiksen, E. Rostrup, H. B. W. Larsson // *NeuroImage Clin.* – 2014. – T. 4– 182–189c.

58. D'haeseleer M. Vascular aspects of multiple sclerosis // *Lancet Neurol.* – 2011. – T. 10. – № 7. – 657–666c.

59. DeGraaf W.L. Lesion detection at seven Tesla in multiple sclerosis using magnetisation prepared 3D-FLAIR and 3D-DIR / W. L. DeGraaf, J. J. M. Zwanenburg, F. Visser, M. P. Wattjes, P. J. W. Pouwels, J. J. G. Geurts, C. H. Polman, F. Barkhof, P. R. Luijten, J. A. Castelijns // *Eur. Radiol.* – 2012. – T. 22 – № 1– 221–231c.

60. DeKeyser J. Are astrocytes central players in the pathophysiology of multiple sclerosis? / J. DeKeyser, E. Zeinstra, E. Frohman // *Arch. Neurol.* – 2003. – T. 60 – № 1– 132–136c.

61. Deppe M. Early silent microstructural degeneration and atrophy of the thalamocortical network in multiple sclerosis / M. Deppe, J. Krämer, J. G. Tenberge, J. Marinell, W. Schwindt, K. Deppe, S. Groppa, H. Wiendl, S. G. Meuth // *Hum. Brain Mapp.* – 2016. – T. 37 – № 5– 1866–1879c.

62. DeStefano N. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis // *CNS Drugs.* – 2014. – T. 28. – № 2. – 147–156c.

63. DeStefano N. Towards a better understanding of pseudoatrophy in the brain of multiple sclerosis patients. / N. DeStefano, D. L. Arnold // *Mult. Scler.* – 2015. – T. 21 – № 6– 675–6c.

64. DeStefano N. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. / N. DeStefano, M. L. Stromillo, A. Giorgio, M. L. Bartolozzi, M. Battaglini, M. Baldini, E. Portaccio, M. P. Amato, M. P. Sormani // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 2016. – T. 87 – № 1– 93–9c.

65. Dineen R.A. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis / R. A. Dineen, J. Vilisaar, J. Hlinka, C. M. Bradshaw, P. S. Morgan, C. S. Constantinescu, D. P. Auer // *Brain* – 2009. – T. 132 – № 1– 239–249c.

66. Dobson R. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude / R. Dobson, S. Ramagopalan, A. Davis, G. Giovannoni // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 2013. – T. 84 – № 8– 909–914c.

67. Enzinger C. Nonconventional MRI and microstructural cerebral changes in multiple sclerosis / C. Enzinger, F. Barkhof, O. Ciccarelli, M. Filippi, L. Kappos, M. a. Rocca, S. Ropele, À. Rovira, T. Schneider, N. de Stefano, H. Vrenken, C. Wheeler-Kingshott, J. Wuerfel, F. Fazekas // *Nat. Rev. Neurol.* – 2015. – T. 11 – № 12– 676–686c.
68. Esteban F.J. Fractal dimension analysis of grey matter in multiple sclerosis / F. J. Esteban, J. Sepulcre, J. R. de Miras, J. Navas, N. V. de Mendizábal, J. Goñi, J. M. Quesada, B. Bejarano, P. Villoslada // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – T. 282 – № 1–2– 67–71c.
69. Evangelou N. Pathological study of spinal cord atrophy in multiple sclerosis suggests limited role of local lesions / N. Evangelou, G. C. DeLuca, T. Owens, M. M. Esiri // *Brain* – 2005. – T. 128 – № 1– 29–34c.
70. Fernandez O. Review of the novelties presented at the 27th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (II). / O. Fernandez, J. C. Alvarez-Cermeno, R. Arroyo-Gonzalez, L. Brieva, M. C. Calles-Hernandez, B. Casanova-Estruch, M. Comabella, V. de las Heras, J. a Garcia-Merino, M. a Hernandez-Perez, G. Izquierdo, J. E. Meca-Lallana, D. Munoz-Garcia, J. Olascoaga, C. Oreja-Guevara, J. M. Prieto, L. Ramio-Torrenta, A. Rodriguez-Antiguedad, L. Romero-Pinel, F. Sanchez, N. Tellez, M. Tintore, X. Montalban // *Rev. Neurol.* – 2012. – T. 54 – № 12– 734–49c.
71. Filippi M. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS / M. Filippi, P. Preziosa, M. Copetti, G. Riccitelli, M. A. Horsfield, V. Martinelli, G. Comi, M. A. Rocca // *Neurology* – 2013. – T. 81 – № 20– 1759–1767c.
72. Filippi M. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines / M. Filippi, M. A. Rocca, O. Ciccarelli, N. De Stefano, N. Evangelou, L. Kappos, A. Rovira, J. Sastre-Garriga, M. Tintorè, J. L. Frederiksen, C. Gasperini, J. Palace, D. S. Reich, B. Banwell, X. Montalban, F. Barkhof // *Lancet Neurol.* – 2016.
73. Filippi M. The multiple sclerosis mystery: is there a vascular component? / M. Filippi, M. A. Rocca, C. Lucchinetti, F. Barkhof // *Lancet. Neurol.* – 2011. – T. 10 – № 7– 597–8c.
74. Filippi M. New magnetic resonance imaging biomarkers for the diagnosis of multiple sclerosis / M. Filippi, M. a Rocca // *Expert Opin. Med. Diagn.* – 2012. – T. 6 – № 2– 109–120c.
75. Fisher E. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: A longitudinal study / E. Fisher, J. C. Lee, K. Nakamura, R. A. Rudick // *Ann. Neurol.* – 2008. – T. 64 – № 3– 255–265c.
76. Fisher E. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. / E. Fisher, R. a Rudick, G. Cutter, M. Baier, D. Miller, B. Weinstock-Guttman, M. K. Mass, D. S. Dougherty, N. a Simonian // *Mult. Scler.* – 2000. – T. 6 – № 6– 373–377c.
77. Fisniku L.K. Disability and T2 MRI lesions: A 20-year follow-up of patients with relapse

onset of multiple sclerosis / L. K. Fisniku, P. A. Brex, D. R. Altmann, K. A. Miszkiel, C. E. Benton, R. Lanyon, A. J. Thompson, D. H. Miller // *Brain* – 2008. – T. 131 – № 3– 808–817c.

78. Fisniku L.K. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis / L. K. Fisniku, D. T. Chard, J. S. Jackson, V. M. Anderson, D. R. Altmann, K. A. Miszkiel, A. J. Thompson, D. H. Miller // *Ann. Neurol.* – 2008. – T. 64 – № 3– 247–254c.

79. Furby J. A longitudinal study of MRI-detected atrophy in secondary progressive multiple sclerosis / J. Furby, T. Hayton, D. Altmann, R. Brenner, J. Chataway, K. J. Smith, D. H. Miller, R. Kapoor // *J. Neurol.* – 2010. – T. 257 – № 9– 1508–1516c.

80. Galego O. Brain atrophy and physical disability in primary progressive multiple sclerosis: A volumetric study / O. Galego, A. Gouveia, S. Batista, C. Moura, E. Machado // *Neuroradiol J* – 2015. – T. 28 – № 3– 354–358c.

81. Ge Y. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. / Y. Ge, M. Law, G. Johnson, J. Herbert, J. S. Babb, L. J. Mannon, R. I. Grossman // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2005. – T. 26– № July– 1539–1547c.

82. Ghaffar O. Imaging genetics in multiple sclerosis: A volumetric and diffusion tensor MRI study of APOE  $\epsilon 4$  / O. Ghaffar, N. J. Lobaugh, G. M. Szilagyi, M. Reis, P. O'Connor, A. Feinstein // *Neuroimage* – 2011. – T. 58 – № 3– 724–731c.

83. Giorgio A. Advanced Structural and Functional Brain MRI in Multiple Sclerosis. / A. Giorgio, N. De Stefano // *Semin. Neurol.* – 2016. – T. 36 – № 2– 163–76c.

84. Gobbi C. Influence of the topography of brain damage on depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. / C. Gobbi, M. A. Rocca, G. Riccitelli, E. Pagani, R. Messina, P. Preziosa, B. Colombo, M. Rodegher, A. Falini, G. Comi, M. Filippi // *Mult. Scler.* – 2014. – T. 20 – № 2– 192–201c.

85. Goodkin D.E. A serial study of new MS lesions and the white matter from which they arise. / D. E. Goodkin, W. D. Rooney, R. Sloan, P. Bacchetti, L. Gee, M. Vermathen, E. Waubant, M. Abundo, S. Majumdar, S. Nelson, M. W. Weiner // *Neurology* – 1998. – T. 51 – № 6– 1689–97c.

86. Grabner G. Group specific vein-atlasing: An application for analyzing the venous system under normal and multiple sclerosis conditions / G. Grabner, A. Dal-Bianco, S. Hametner, H. Lassmann, S. Trattnig // *J. Magn. Reson. Imaging* – 2014. – T. 40 – № 3– 655–661c.

87. Haacke E.M. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging / E. M. Haacke, M. Makki, Y. Ge, M. Maheshwari, V. Sehgal, J. Hu, M. Selvan, Z. Wu, Z. Latif, Y. Xuan, O. Khan, J. Garbern, R. I. Grossman // *J. Magn. Reson. Imaging* – 2009. – T. 29 – № 3– 537–544c.

88. Haider L. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis

brain / L. Haider, T. Zrzavy, S. Hametner, R. Höftberger, F. Bagnato, G. Grabner, S. Trattnig, S. Pfeifenbring, W. Brück, H. Lassmann // *Brain* – 2016. – T. 139 – № 3– 807–815c.

89. Haselhorst R. Dynamic susceptibility contrast MR imaging of plaque development in multiple sclerosis: Application of an extended blood-brain barrier leakage correction / R. Haselhorst, L. Kappos, D. Bilecen, K. Scheffler, D. Möri, E. W. Radü, J. Seelig // *J. Magn. Reson. Imaging* – 2000. – T. 11 – № 5– 495–505c.

90. Henry R.G. Connecting white matter injury and thalamic atrophy in clinically isolated syndromes / R. G. Henry, M. Shieh, B. Amirbekian, S. Chung, D. T. Okuda, D. Pelletier // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – T. 282 – № 1–2– 61–66c.

91. Henry R.G. Collections Topic Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation / R. G. Henry, M. Shieh, D. T. Okuda, A. Evangelista, M. L. Gorno-Tempini, D. Pelletier, R. G. Henry // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* – 2008. – T. 79– № table 1– 1236–1244c.

92. Hopfinger J.B. A study of analysis parameters that influence the sensitivity of event-related fMRI analyses. / J. B. Hopfinger, C. Büchel, A. P. Holmes, K. J. Friston // *Neuroimage* – 2000. – T. 11 – № 4– 326–33c.

93. Hulst H.E. Cognitive impairment in MS: Impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions / H. E. Hulst, M. D. Steenwijk, A. Versteeg, P. J. W. Pouwels, H. Vrenken, B. M. J. Uitdehaag, C. H. Polman, J. J. G. Geurts, F. Barkhof // *Neurology* – 2013. – T. 80 – № 11– 1025–1032c.

94. Inglese M. Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. / M. Inglese, S. Adhya, G. Johnson, J. S. Babb, L. Miles, H. Jaggi, J. Herbert, R. I. Grossman // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2008. – T. 28 – № 1– 164–171c.

95. Jacobsen C. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. / C. Jacobsen, J. Hagemeyer, K.-M. Myhr, H. Nyland, K. Lode, N. Bergsland, D. P. Ramasamy, T. O. Dalaker, J. P. Larsen, E. Farbu, R. Zivadinov // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 2014. – 1109–1115c.

96. Jasperse B. Intercenter agreement of brain atrophy measurement in multiple sclerosis patients using manually-edited SIENA and SIENAX. / B. Jasperse, P. Valsasina, V. Neacsu, D. L. Knol, N. De Stefano, C. Enzinger, S. M. Smith, S. Ropele, T. Korteweg, A. Giorgio, V. Anderson, C. H. Polman, M. Filippi, D. H. Miller, M. Rovaris, F. Barkhof, H. Vrenken, Magnetic Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS) study group // *J. Magn. Reson. Imaging* – 2007. – T. 26 – № 4– 881–5c.

97. Kalil K. Retrograde cortical and axonal changes following lesions of the pyramidal tract / K. Kalil, G. E. Schneider // *Brain Res.* – 1975. – T. 89 – № 1– 15–27c.

98. Kassubek J. Age-related brain parenchymal fraction is significantly decreased in young multiple sclerosis patients: a quantitative MRI study. / J. Kassubek, H. Tumani, D. Ecker, A. Kurt, A. C. Ludolph, F. D. Juengling // *Neuroreport* – 2003. – T. 14 – № 3– 427–430c.

99. Kau T. The “central vein sign”: Is there a place for susceptibility weighted imaging in possible multiple sclerosis? / T. Kau, M. Taschwer, H. Deutschmann, M. Schönfelder, J. R. Weber, K. A. Hausegger // *Eur. Radiol.* – 2013. – T. 23 – № 7– 1956–1962c.

100. Kearney H. Cervical cord lesion load is associated with disability independently from atrophy in MS / H. Kearney, D. R. Altmann, R. S. Samson, M. C. Yiannakas, C. A. M. Wheeler-Kingshott, O. Ciccarelli, D. H. Miller // *Neurology* – 2015. – T. 84 – № 4– 367–373c.

101. Khaleeli Z. Localized grey matter damage in early primary progressive multiple sclerosis contributes to disability / Z. Khaleeli, M. Cercignani, B. Audoin, O. Ciccarelli, D. H. Miller, A. J. Thompson // *Neuroimage* – 2007. – T. 37 – № 1– 253–261c.

102. Kilsdonk I.D. Improved differentiation between MS and vascular brain lesions using FLAIR\* at 7 Tesla / I. D. Kilsdonk, M. P. Wattjes, A. Lopez-Soriano, J. P. A. Kuijjer, M. C. De Jong, W. L. De Graaf, M. M. A. Conijn, C. H. Polman, P. R. Luijten, J. J. G. Geurts, M. I. Geerlings, F. Barkhof // *Eur. Radiol.* – 2014. – T. 24 – № 4– 841–849c.

103. Koch-Henriksen N. Underlying cause of death in Danish patients with multiple sclerosis: results from the Danish Multiple Sclerosis Registry. / N. Koch-Henriksen, H. Brønnum-Hansen, E. Stenager // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 1998. – T. 65 – № 1– 56–9c.

104. Kornek B. Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome / B. Kornek, B. Schmitl, K. Vass, S. Zehetmayer, M. Pritsch, J. Penzien, M. Karenfort, A. Blaschek, R. Seidl, D. Prayer, K. Rostasy, S. B. V. K. Z. S. P. M. P. J. K. M. B. A. S. R. P. D. R. K. Kornek B // *Mult Scler* – 2012. – T. 18 – № 12– 1768c.

105. Kutzelnigg A. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis / A. Kutzelnigg, J. C. Faber-Rod, J. Bauer, C. F. Lucchinetti, P. S. Sorensen, H. Laursen, C. Stadelmann, W. Brück, H. Rauschka, M. Schmidbauer, H. Lassmann // *Brain Pathol.* – 2007. – T. 17 – № 1– 38–44c.

106. Labiano-Fontcuberta A. Normal-appearing brain tissue analysis in radiologically isolated syndrome using 3 T MRI. / A. Labiano-Fontcuberta, V. Mato-Abad, J. Álvarez-Linera, J. A. Hernández-Tamames, M. L. Martínez-Ginés, Y. Aladro, L. Ayuso, Á. Domingo-Santos, J. Benito-León // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – T. 95 – № 27– e4101c.

107. Lansley J. Localized grey matter atrophy in multiple sclerosis: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies and associations with functional disability. / J. Lansley, D. Mataix-Cols, M. Grau, J. Radua, J. Sastre-Garriga // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2013. – T. 37 – № 5– 819–30c.

108. Lavorgna L. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disease progression in

multiple sclerosis: a nine-year follow-up study. / L. Lavorgna, S. Bonavita, D. Ippolito, R. Lanzillo, G. Salemi, F. Patti, P. Valentino, G. Coniglio, M. Buccafusca, D. Paolicelli, T. G. d'Ambrosio, A. Bresciamorra V, Savettieri G, Zappia M, Alfano B, Gallo A, Simone I // *Mult Scler* – 2014. – T. 20 – № 2– 220–6c.

109. Law M. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. / M. Law, A. M. Saindane, Y. Ge, J. S. Babb, G. Johnson, L. J. Mannon, J. Herbert, R. I. Grossman // *Radiology* – 2004. – T. 231 – № 1– 645–652c.

110. Lema A. A Comparison of Magnetization Transfer Methods to Assess Brain and Cervical Cord Microstructure in Multiple Sclerosis / A. Lema, C. Bishop, O. Malik, M. Mattosco, R. Ali, R. Nicholas, P. A. Muraro, P. M. Matthews, A. D. Waldman, R. D. Newbould // *J. Neuroimaging* – 2016.

111. Lin X. The relationship of brain and cervical cord volume to disability in clinical subtypes of multiple sclerosis: a three-dimensional MRI study. / X. Lin, L. D. Blumhardt, C. S. Constantinescu // *Acta Neurol. Scand.* – 2003. – T. 108 – № 6– 401–406c.

112. Lin X. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis over four years: application of a reproducible automated technique in monitoring disease progression in a cohort of the interferon beta-1a (Rebif) treatment trial. / X. Lin, C. R. Tench, B. Turner, L. D. Blumhardt, C. S. Constantinescu // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 2003. – T. 74 – № 8– 1090–4c.

113. Llufriu S. Cognitive functions in multiple sclerosis: impact of gray matter integrity. / S. Llufriu, E. Martinez-Heras, J. Fortea, Y. Blanco, J. Berenguer, I. Gabilondo, N. Ibarretxe-Bilbao, C. Falcon, M. Sepulveda, N. Sola-Valls, N. Bargallo, F. Graus, P. Villoslada, A. Saiz // *Mult. Scler.* – 2014. – T. 20 – № 4– 424–32c.

114. Losseff N.A. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression / N. A. Losseff, S. L. Webb, J. I. O'Riordan, R. Page, L. Wang, G. J. Barker, P. S. Tofts, W. I. McDonald, D. H. Miller, A. J. Thompson // *Brain* – 1996. – T. 119 – № 3– 701–708c.

115. Ludwin S.K. Astrocytes in multiple sclerosis. / S. K. Ludwin, V. T. Rao, C. S. Moore, J. P. Antel // *Mult. Scler.* – 2016. – T. 22 – № 9– 1114–24c.

116. Lukas C. Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. / C. Lukas, D. L. Knol, M. H. Sombekke, B. Bellenberg, H. K. Hahn, V. Popescu, K. Weier, E. W. Radue, A. Gass, L. Kappos, Y. Naegelin, B. M. J. Uitdehaag, J. J. G. Geurts, F. Barkhof, H. Vrenken // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 2015. – T. 86 – № 4– 410–8c.

117. Lumsden C.E. The neuropathology of multiple sclerosis / C. E. Lumsden // *Mult. Scler. J.* – 1970. – T. 9– 217–309c.

118. Lund H. Blood-Brain Barrier Permeability of Normal Appearing White Matter in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis / H. Lund, M. Krakauer, A. Skimminge, F. Sellebjerg, E.



Garde, H. R. Siebner, O. B. Paulson, D. Hesse, L. G. Hanson // *PLoS One* – 2013. – T. 8 – № 2.

119. Lycke J. Regional cerebral blood flow in multiple sclerosis measured by single photon emission tomography with technetium-99m hexamethylpropyleneamine oxime. / J. Lycke, C. Wikkelsö, A. C. Bergh, L. Jacobsson, O. Andersen // *Eur. Neurol.* – 1993. – T. 33– 163–167c.

120. Marshall O. Cerebral blood flow modulation insufficiency in brain networks in multiple sclerosis: A hypercapnia MRI study / O. Marshall, S. Chawla, H. Lu, L. Pape, Y. Ge // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2016.

121. McDonald W.I. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. / W. I. McDonald, A. Compston, G. Edan, D. Goodkin, H. P. Hartung, F. D. Lublin, H. F. McFarland, D. W. Paty, C. H. Polman, S. C. Reingold, M. Sandberg-Wollheim, W. Sibley, A. Thompson, S. van den Noort, B. Y. Weinshenker, J. S. Wolinsky // *Ann. Neurol.* – 2001. – T. 50 – № 1– 121–7c.

122. McNeill A. PLA2G6 Mutations and Other Rare Causes of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation / A. McNeill // *Curr. Drug Targets* – 2012. – T. 13 – № 9– 1204–1206c.

123. Meyer-Moock S. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. / S. Meyer-Moock, Y.-S. Feng, M. Maeurer, F.-W. Dippel, T. Kohlmann // *BMC Neurol.* – 2014. – T. 14– 58c.

124. Miles K. Multidetector computed tomography in cerebrovascular disease: CT perfusion imaging / K. Miles, J. D. Eastwood, M. König – Informa Healthcare, 2007.– 175c.

125. Miller D.H. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. / D. H. Miller, F. Barkhof, J. A. Frank, G. J. M. Parker, A. J. Thompson // *Brain* – 2002. – T. 125– № Pt 8– 1676–95c.

126. Miller D.H. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. / D. H. Miller, B. G. Weinshenker, M. Filippi, B. L. Banwell, J. a Cohen, M. S. Freedman, S. L. Galetta, M. Hutchinson, R. T. Johnson, L. Kappos, J. Kira, F. D. Lublin, H. F. McFarland, X. Montalban, H. Panitch, J. R. Richert, S. C. Reingold, C. H. Polman // *Mult. Scler.* – 2008. – T. 14 – № 9– 1157–74c.

127. Minagar A. The thalamus and multiple sclerosis: Modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects // *Neurology.* – 2013. – T. 80. – № 2. – 210–219c.

128. Mitjana R. Diagnostic value of brain chronic black holes on T1-weighted MR images in clinically isolated syndromes. / R. Mitjana, M. Tintoré, M. A. Rocca, C. Auger, F. Barkhof, M. Filippi, C. Polman, F. Fazekas, E. Huerga, X. Montalban, A. Rovira // *Mult. Scler.* – 2014. – T. 20 – № 11– 1471–7c.

129. Morgen K. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS / K. Morgen, G. Sammer, S. M. Courtney, T. Wolters, H.

Melchior, C. R. Blecker, P. Oschmann, M. Kaps, D. Vaitl // *Neuroimage* – 2006. – T. 30 – № 3– 891–898c.

130. Nunnari D. Exploring cognitive reserve in multiple sclerosis: New findings from a cross-sectional study. / D. Nunnari, M. C. De Cola, A. Costa, C. Rifici, P. Bramanti, S. Marino // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* – 2016. – T. 38 – № 10– 1158–67c.

131. Oreja-Guevara C. Progressive gray matter damage in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study. / C. Oreja-Guevara, M. Rovaris, G. Iannucci, P. Valsasina, D. Caputo, R. Cavarretta, M. P. Sormani, P. Ferrante, G. Comi, M. Filippi // *Arch. Neurol.* – 2005. – T. 62 – № 4– 578–84c.

132. Öztoprak B. The effect of venous anatomy on the morphology of multiple sclerosis lesions: A susceptibility-weighted imaging study / B. Öztoprak, I. Öztoprak, Ö. Yildiz // *Clin. Radiol.* – 2016. – T. 71 – № 5– 418–426c.

133. Pan J.W. Cognitive dysfunction lateralizes with NAA in multiple sclerosis. / J. W. Pan, L. B. Krupp, L. E. Elkins, P. K. Coyle // *Appl. Neuropsychol.* – 2001. – T. 8 – № 3– 155–160c.

134. Papathanasiou A. Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status / A. Papathanasiou, L. Messinis, P. Zampakis, G. Panagiotakis, P. Gourzis, V. Georgiou, P. Papathanasopoulos // *J. Neurol. Sci.* – 2015. – T. 358 – № 1–2– 236–242c.

135. Patenaude B. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. / B. Patenaude, S. M. Smith, D. N. Kennedy, M. Jenkinson // *Neuroimage* – 2011. – T. 56 – № 3– 907–22c.

136. Paul F. Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS // *Acta Neurol. Scand.* – 2016. – T. 134. – 24–33c.

137. Peterson J.W. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions / J. W. Peterson, L. Bö, S. Mörk, A. Chang, B. D. Trapp // *Ann. Neurol.* – 2001. – T. 50 – № 3– 389–400c.

138. Polman C.H. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria / C. H. Polman, S. C. Reingold, B. Banwell, M. Clanet, J. A. Cohen, M. Filippi, K. Fujihara, E. Havrdova, M. Hutchinson, L. Kappos, F. D. Lublin, X. Montalban, P. O'Connor, M. Sandberg-Wollheim, A. J. Thompson, E. Waubant, B. Weinshenker, J. S. Wolinsky // *Ann. Neurol.* – 2011. – T. 69 – № 2– 292–302c.

139. Polman C.H. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria” // *Ann. Neurol.* – 2005. – T. 58. – № 6. – 840–846c.

140. Popescu V. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. / V. Popescu, F. Agosta, H. E. Hulst, I. C. Sluimer, D. L. Knol, M. P. Sormani, C. Enzinger, S. Ropele,

J. Alonso, J. Sastre-Garriga, A. Rovira, X. Montalban, B. Bodini, O. Ciccarelli, Z. Khaleeli, D. T. Chard, L. Matthews, J. Palace, A. Giorgio, N. De Stefano, P. Eisele, A. Gass, C. H. Polman, B. M. J. Uitdehaag, M. J. Messina, G. Comi, M. Filippi, F. Barkhof, H. Vrenken // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* – 2013. – T. 84 – № 10– 1082–1091c.

141. Poser C.M. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. / C. M. Poser, D. W. Paty, L. Scheinberg, W. I. McDonald, F. A. Davis, G. C. Ebers, K. P. Johnson, W. A. Sibley, D. H. Silberberg, W. W. Tourtellotte // *Ann. Neurol.* – 1983. – T. 13 – № 3– 227–31c.

142. Pozzilli C. SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. / C. Pozzilli, D. Passafiume, S. Bernardi, P. Pantano, C. Incoccia, S. Bastianello, L. Bozzao, G. L. Lenzi, C. Fieschi // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 1991. – T. 54 – № 2– 110–115c.

143. Prinster A. Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: A voxel-based morphometry study / A. Prinster, M. Quarantelli, G. Orefice, R. Lanzillo, A. Brunetti, C. Mollica, E. Salvatore, V. B. Morra, G. Coppola, G. Vacca, B. Alfano, M. Salvatore // *Neuroimage* – 2006. – T. 29 – № 3– 859–867c.

144. Ramasamy D.P. Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS. A case-control study / D. P. Ramasamy, R. H. B. Benedict, J. L. Cox, D. Fritz, N. Abdelrahman, S. Hussein, A. Minagar, M. G. Dwyer, R. Zivadinov // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – T. 282 – № 1–2– 47– 54c.

145. Raz E. Gray- and white-matter changes 1 year after first clinical episode of multiple sclerosis: MR imaging. / E. Raz, M. Cercignani, E. Sbardella, P. Totaro, C. Pozzilli, M. Bozzali, P. Pantano // *Radiology* – 2010. – T. 257 – № 2– 448–54c.

146. Reimold M. Effect of spatial smoothing on t-maps: arguments for going back from t-maps to masked contrast images. / M. Reimold, M. Slifstein, A. Heinz, W. Mueller-Schauenburg, R. Bares // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2006. – T. 26 – № 6– 751–9c.

147. Riccitelli G. Mapping regional grey and white matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis / G. Riccitelli, M. a. Rocca, E. Pagani, V. Martinelli, M. Radaelli, a. Falini, G. Comi, M. Filippi // *Mult. Scler. J.* – 2012. – T. 18 – № 7– 1027–1037c.

148. Riley C. Clinical applications of imaging disease burden in multiple sclerosis: MRI and advanced imaging techniques. / C. Riley, C. Azevedo, M. Bailey, D. Pelletier // *Expert Rev. Neurother.* – 2012. – T. 12 – № 3– 323–33c.

149. Rocca M.A. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis // *Lancet Neurol.* – 2015. – T. 14. – № 3. – 302–317c.

150. Rocca M.A. A multicenter assessment of cervical cord atrophy among MS clinical phenotypes / M. A. Rocca, M. A. Horsfield, S. Sala, M. Copetti, P. Valsasina, S. Mesaros, V.

Martinelli, D. Caputo, T. Stosic-Opincal, J. Drulovic, G. Comi, M. Filippi // *Neurology* – 2011. – T. 76 – № 24– 2096–2102c.

151. Rocca M.A. Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis: Dynamic Patterns of Gray and White Matter Changes-A 2-year MR Imaging Study. / M. A. Rocca, P. Preziosa, S. Mesaros, E. Pagani, J. Dackovic, T. Stosic-Opincal, J. Drulovic, M. Filippi // *Radiology* – 2015. – T. 278 – № 3– 150532c.

152. Rocca M.A. Voxel-wise mapping of cervical cord damage in multiple sclerosis patients with different clinical phenotypes. / M. A. Rocca, P. Valsasina, D. Damjanovic, M. A. Horsfield, S. Mesaros, T. Stosic-Opincal, J. Drulovic, M. Filippi // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 2013. – T. 84 – № 1– 35–41c.

153. Roosendaal S.D. Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. / S. D. Roosendaal, K. Bendfeldt, H. Vrenken, C. H. Polman, S. Borgwardt, E. W. Radue, L. Kappos, D. Pelletier, S. L. Hauser, P. M. Matthews, F. Barkhof, J. J. Geurts // *Mult. Scler.* – 2011. – T. 17 – № 9– 1098–1106c.

154. Rovaris M. Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: A medium-term follow-up study / M. Rovaris, F. Agosta, M. P. Sormani, M. Inglese, V. Martinelli, G. Comi, M. Filippi // *Brain* – 2003. – T. 126 – № 10– 2323–2332c.

155. Rudick R.A. Gray matter atrophy correlates with MS disability progression measured with MSFC but not EDSS / R. A. Rudick, J. C. Lee, K. Nakamura, E. Fisher // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – T. 282 – № 1–2– 106–111c.

156. Sailer M. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis / M. Sailer, B. Fischl, D. Salat, C. Tempelmann, M. A. Schönfeld, E. Busa, N. Bodammer, H. J. Heinze, A. Dale // *Brain* – 2003. – T. 126 – № 8– 1734–1744c.

157. Saindane A.M. Correlation of Diffusion Tensor and Dynamic Perfusion MR Imaging Metrics in Normal- Appearing Corpus Callosum: Support for Primary Hypoperfusion in Multiple Sclerosis / A. M. Saindane, M. Law, Y. Ge, G. Johnson, J. S. Babb, R. I. Grossman // *Am. J. Neuroradiol.* – 2007. – T. 28– 767–772c.

158. Sajja B.R. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Multiple Sclerosis // *Neuroimaging Clin. N. Am.* – 2009. – T. 19. – № 1. – 45–58c.

159. Sastre-Garriga J. Brain atrophy in natalizumab-treated patients: A 3-year follow-up. / J. Sastre-Garriga, C. Tur, D. Pareto, A. Vidal-Jordana, C. Auger, J. Río, E. Huerga, M. Tintoré, A. Rovira, X. Montalban // *Mult. Scler.* – 2015. – T. 21 – № 6– 749–56c.

160. Sbardella E. DTI Measurements in Multiple Sclerosis: Evaluation of Brain Damage and Clinical Implications. / E. Sbardella, F. Tona, N. Petsas, P. Pantano // *Mult. Scler. Int.* – 2013. – T. 2013– 671730c.

161. Schlaeger R. Association Between Thoracic Spinal Cord Gray Matter Atrophy and Disability in Multiple Sclerosis. / R. Schlaeger, N. Papinutto, A. H. Zhu, I. V Lobach, C. J. Bevan, M. Bucci, A. Castellano, J. M. Gelfand, J. S. Graves, A. J. Green, K. M. Jordan, A. Keshavan, V. Panara, W. A. Stern, H.-C. von Büdingen, E. Waubant, D. S. Goodin, B. A. C. Cree, S. L. Hauser, R. G. Henry // *JAMA Neurol.* – 2015. – T. 72 – № 8– 897–904c.

162. Schmahmann J.D. Cognition, emotion and the cerebellum. / J. D. Schmahmann, D. Caplan // *Brain* – 2006. – T. 129– № Pt 2– 290–292c.

163. Sepulcre J. Contribution of white matter lesions to gray matter atrophy in multiple sclerosis: evidence from voxel-based analysis of T1 lesions in the visual pathway. / J. Sepulcre, J. Goñi, J. C. Masdeu, B. Bejarano, N. Vélez de Mendizábal, J. B. Toledo, P. Villoslada // *Arch. Neurol.* – 2009. – T. 66 – № 2– 173–9c.

164. Sfagos C. Working memory deficits in multiple sclerosis: a controlled study with auditory P600 correlates. / C. Sfagos, C. C. Papageorgiou, K. K. Kosma, E. Kodopadelis, N. K. Uzunoglu, D. Vassilopoulos, a D. Rabavilas // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 2003. – T. 74 – № 9– 1231–1235c.

165. Shiee N. Revisiting brain atrophy and its relationship to disability in multiple sclerosis. / N. Shiee, P.-L. Bazin, K. M. Zackowski, S. K. Farrell, D. M. Harrison, S. D. Newsome, J. N. Ratchford, B. S. Caffo, P. a Calabresi, D. L. Pham, D. S. Reich // *PLoS One* – 2012. – T. 7 – № 5– e37049c.

166. Simon B. Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. / B. Simon, S. Schmidt, C. Lukas, J. Gieseke, F. Träber, D. L. Knol, W. A. Willinek, J. J. G. Geurts, H. H. Schild, F. Barkhof, M. P. Wattjes // *Eur Radiol* – 2010. – T. 20 – № 7– 1675–83c.

167. Solomon A.J. “Undiagnosing” multiple sclerosis: The challenge of misdiagnosis in MS / A. J. Solomon, E. P. Klein, D. Bourdette // *Neurology* – 2012. – T. 78 – № 24– 1986–1991c.

168. Sormani M.P. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis / M. P. Sormani, D. L. Arnold, N. De Stefano // *Ann. Neurol.* – 2014. – T. 75 – № 1– 43–49c.

169. Steenwijk M.D. Unraveling the relationship between regional gray matter atrophy and pathology in connected white matter tracts in long-standing multiple sclerosis / M. D. Steenwijk, M. Daams, P. J. W. Pouwels, L. J. Balk, P. K. Tewarie, J. J. G. Geurts, F. Barkhof, H. Vrenken // *Hum. Brain Mapp.* – 2015. – T. 36 – № 5– 1796–1807c.

170. Steenwijk M.D. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant / M. D. Steenwijk, J. J. G. Geurts, M. Daams, B. M. Tijms, A. M. Wink, L. J. Balk, P. K. Tewarie, B. M. J. Uitdehaag, F. Barkhof, H. Vrenken, P. J. W. Pouwels // *Brain* – 2016. – T. 139

– № 1– 115–126c.

171. Stevenson V.L. Spinal cord atrophy and disability in MS: a longitudinal study / V. L. Stevenson, S. M. Leary, N. a Losseff, G. J. Parker, G. J. Barker, Y. Husmani, D. H. Miller, a J. Thompson // *Neurology* – 1998. – T. 51 – № 1– 234–238c.

172. Stevenson V.L. Magnetic resonance imaging in the monitoring of disease progression in multiple sclerosis. / V. L. Stevenson, D. H. Miller // *Mult. Scler.* – 1999. – T. 5 – № 4– 268–72c.

173. Stewart G.N. Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. / G. N. Stewart // *J. Physiol.* – 1897. – T. 22 – № 3– 159–83c.

174. Sun X. Clinical significance of reduced cerebral metabolism in multiple sclerosis: a combined PET and MRI study. / X. Sun, M. Tanaka, S. Kondo, K. Okamoto, S. Hirai // *Ann. Nucl. Med.* – 1998. – T. 12 – № 2– 89–94c.

175. Swank R.L. Cerebral blood flow and red cell delivery in normal subjects and in multiple sclerosis. / R. L. Swank, J. G. Roth, D. C. Woody // *Neurol. Res.* – 1983. – T. 5 – № 1– 37–59c.

176. Tintoré M. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? / M. Tintoré, A. Rovira, J. Río, C. Tur, R. Pelayo, C. Nos, N. Téllez, H. Perkal, M. Comabella, J. Sastre-Garriga, X. Montalban // *Neurology* – 2008. – T. 70– № 13 PART 2– 1079–1083c.

177. Tourdias T. Neuroinflammatory Imaging Biomarkers: Relevance to Multiple Sclerosis and its Therapy // *Neurotherapeutics.* – 2013. – T. 10. – № 1. – 111–123c.

178. Vaithianathar L. Magnetic resonance imaging of the cervical spinal cord in multiple sclerosis--a quantitative T1 relaxation time mapping approach. / L. Vaithianathar, C. R. Tench, P. S. Morgan, C. S. Constantinescu // *J. Neurol.* – 2003. – T. 250 – № 3– 307–15c.

179. Varga A.W. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis / A. W. Varga, G. Johnson, J. S. Babb, J. Herbert, R. I. Grossman, M. Inglese // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – T. 282 – № 1–2– 28–33c.

180. Vidal-Jordana A. Early brain pseudoatrophy while on natalizumab therapy is due to white matter volume changes / A. Vidal-Jordana, J. Sastre-Garriga, F. Pérez-Miralles, C. Tur, M. Tintoré, A. Horga, C. Auger, J. Río, C. Nos, M. C. Edo, M. J. Arévalo, J. Castelló, A. Rovira, X. Montalban // *Mult. Scler. J.* – 2013. – T. 19 – № 9– 1175–1181c.

181. Vollmer T. The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review and meta-analysis. / T. Vollmer, J. Signorovitch, L. Huynh, et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2015. – T. 357 – № 1–2– 8–18c.

182. Wu G.F. The Immunopathophysiology of Multiple Sclerosis // *Neurol. Clin.* – 2011. – T. 29. – № 2. – 257–278c.

183. Wuerfel J. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis:

A longitudinal perfusion MRI study / J. Wuerfel, J. Bellmann-Strobl, P. Brunecker, O. Aktas, H. McFarland, A. Villringer, F. Zipp // *Brain* – 2004. – Т. 127 – № 1– 111–119с.

184. Zivadinov R. A pilot, longitudinal, 24-week study to evaluate the effect of interferon beta-1a subcutaneous on changes in susceptibility-weighted imaging-filtered phase assessment of lesions and subcortical deep-gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. / R. Zivadinov, M. Dwyer, S. Markovic-Plese, B. Hayward, N. Bergsland, M. Heininen-Brown, E. Carl, C. Kennedy, F. Dangond, B. Weinstock-Guttman // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2015. – Т. 8 – № 2– 59–70с.

185. Zivadinov R. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis / R. Zivadinov, A. T. Reder, M. Filippi, A. Minagar, O. Stüve, H. Lassmann, M. K. Racke, M. G. Dwyer, E. M. Frohman, O. Khan // *Neurology* – 2008. – Т. 71 – № 2– 136–144с.

186. Whitwell J.L. Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. / J. L. Whitwell // *J. Neurosci.* – 2009. – Т. 29 – № 31– 9661–4с.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

187. 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.

188. 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.

189. 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.

190. 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.

191. 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.

192. 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.

193. 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.

194. 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.

195. 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.

196. 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.

197. 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.

198. 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. – в печати.