

*На правах рукописи*

**КУЛИКОВА СОФЬЯ НИКОЛАЕВНА**

**ПАРЕЗ КИСТИ ПРИ РЕМИТТИРУЮЩЕМ РАССЕЯННОМ  
СКЛЕРОЗЕ (ДИНАМИЧЕСКОЕ КЛИНИКО -  
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Специальность 14.01.11 – нервные болезни  
14.01.13 – лучевая диагностика,  
лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2013

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук**

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

**Переседова Анастасия Вячеславовна**

доктор медицинских наук

**Кротенкова Марина Викторовна**

**Официальные оппоненты:**

**Бойко Алексей Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Фокин Владимир Александрович**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации;

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, г.Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80.

Автореферат разослан

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

**Е.В. Гнедовская**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с развитием также аксонального повреждения. Медицинская и социальная значимость РС обусловлена высокой частотой встречаемости и преимущественной заболеваемостью лиц молодого трудоспособного возраста.

Одним из наиболее частых симптомов при РС являются двигательные нарушения, которые отмечаются примерно у 90% пациентов и характеризуются значительным разнообразием: в зависимости от локализации очагов демиелинизации наблюдаются моно-, геми-, пара- и тетрапарезы. Двигательные расстройства являются одной из основных причин инвалидизации, при этом парез кисти с нарушениями мелкой моторики значительно влияет на качество жизни пациентов, так как отражается на повседневной активности и профессиональных навыках.

В настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ) является стандартным методом для подтверждения диагноза РС и незаменимым инструментом для дифференциальной диагностики и мониторинга течения болезни [Barkhof F., 2009]. Также в последние годы нейровизуализационные методики значительно расширяют существующие представления о патогенезе данного заболевания. В частности, в качестве одного из факторов, влияющих на восстановление функций при повреждении миелина и аксонов при рассеянном склерозе, рассматривается кортикальная реорганизация.

Функциональная МРТ (фМРТ), основанная на феномене повышения локального кровотока и оксигенации крови в ответ на усиление региональной активности нейронов, позволяет оценить распределение зон активации головного мозга при выполнении определенных заданий, а также провести корреляцию между анатомической локализацией, степенью повреждения и функциональной активностью с развитием компенсаторных механизмов. Наибольшее количество проведённых работ при РС посвящено изучению реорганизации коры при использовании двигательной парадигмы для руки. Накопленные к настоящему моменту данные позволили сделать заключение о широком функциональном вовлечении дополнительных зон или увеличении размеров зон активации при выполнении простой моторной задачи при РС и корреляции функциональной кортикальной реорганизации со степенью демиелинизирующего поражения. Однако к настоящему моменту большинство исследований проведено у пациентов без двигательных нарушений в тестируемой конечности, имеются лишь единичные сообщения о динамических изменениях паттерна кортикальной реорганизации. Кроме того, одним из характерных признаков РС, который, в значительной степени, определяет выраженность

неврологического дефицита, является поражение спинного мозга. В то же время, влияние спинальной патологии на возможности корковой пластичности обсуждается, однако подобные сопоставления проведены только при первично-прогрессирующем РС [Росса М.А., 2002].

Другой современной МРТ-методикой, которая позволяет оценить структурные нарушения на клеточном уровне, является диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография (ДТ-МРТ), основанная на измерении величины и направления диффузии молекул воды в веществе мозга. Данная методика позволяет оценить как поражение вещества мозга в целом, так и отдельных проводящих путей [Ciccarelli O., 2008; Pagani E., 2005], и позволяет использовать эти данные для исследования корреляций между поражением клинически значимых проводящих путей и неврологическим дефицитом в соответствующей системе [Wilson M., 2003; Mesaros S., 2009]. Наиболее изученным является кортикоспинальный тракт (КСТ), что обусловлено плотным расположением его волокон, известным анатомическим ходом тракта и частым его поражением с развитием, в ряде случаев, необратимого неврологического дефицита. Несмотря на многообразие работ, посвященных диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии при РС, существует довольно небольшое количество исследований, посвященных изучению показателей диффузии в веществе головного и спинного мозга в динамике, они выполнены на гетерогенных группах пациентов, а полученные данные противоречивы [Cassol E., 2004; Harrison D.M., 2011; 156 Rashid W., 2008].

Таким образом, актуальным, целесообразным и перспективным представляется проведение комбинированного исследования, сочетающего структурную (стандартные режимы, ДТ-МРТ) и функциональную (фМРТ) оценку двигательных нарушений, в частности, пареза кисти, при ремиттирующем РС во время обострения и в ремиссию с полным или частичным регрессом неврологического дефицита, что позволит уточнить механизмы развития патологического процесса, определить взаимосвязь между паттерном функциональной реорганизации коры и степенью поражения центральной нервной системы (ЦНС), будет способствовать оценке патофизиологических, в том числе компенсаторных, механизмов, развивающихся на фоне патологического процесса, позволит разработать прогностические критерии восстановления нарушенных функций.

Исходя из вышеизложенного была поставлена **цель исследования:** уточнить механизмы развития и регресса пареза кисти при ремиттирующем рассеянном склерозе на основе динамических клиничко-нейровизуализационных сопоставлений.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить взаимосвязь очагового демиелинизирующего поражения структур головного и спинного мозга при парезе кисти при ремиттирующем рассеянном склерозе с функциональной активностью коры головного мозга;
2. Уточнить структурные тракт-специфические особенности и изменения активации при обострении рассеянного склероза с развитием пареза кисти;
3. Изучить взаимоотношение регресса неврологической симптоматики в период ремиссии с функциональной реорганизацией коры и структурными изменениями проводящих путей в ближайшие и отдаленные сроки после обострения;
4. Оценить особенности деактивации коры головного мозга при возникновении и регрессе пареза кисти при ремиттирующем рассеянном склерозе;
5. Определить прогностическое значение клинических особенностей и структурно-функциональных изменений для восстановления нарушенных функций у больных с ремиттирующим рассеянным склерозом.

### **Научная новизна:**

Впервые на репрезентативной группе пациентов проведено комплексное клинико-структурно-функциональное исследование двигательных нарушений в кисти при обострении ремиттирующего рассеянного склероза, обусловленном шейным спинальным очагом, до начала терапии кортикостероидами, позволившее получить уникальные нейровизуализационные данные о гетерогенности функциональной реорганизации коры головного мозга и структурных изменений проводящих путей.

Впервые проведенное динамическое сопоставление данных фМРТ и ДТ-МРТ позволило уточнить патофизиологические механизмы развития пареза кисти при обострении болезни, а также регресса неврологического дефицита с развитием компенсаторных реакций в ремиссии в ближайшие и отдаленные сроки после эксацербации.

Впервые показано влияние спинальных очагов шейной локализации на адаптивные возможности коры при ремиттирующем рассеянном склерозе.

Анализ взаимосвязи пареза кисти с паттерном корковой активации, степенью и особенностями поражения проводящих путей головного мозга и вещества спинного мозга позволил впервые определить структурно-функциональные предикторы восстановления двигательного дефицита при ремиттирующем рассеянном склерозе.

### **Теоретическая значимость:**

Полученные результаты имеют большое значение для понимания процессов нейропластичности с уточнением особенностей корковой активации при спинальном повреждении.

При обострении рассеянного склероза с развитием пареза кисти, обусловленном шейным спинальным очагом, показана гетерогенность паттерна активации первичной сенсомоторной коры, связанная с повреждением различных проводящих путей (афферентного или эфферентного).

Реорганизация не только процессов активации, но и деактивации в обоих полушариях головного мозга на разных стадиях ремиттирующего рассеянного склероза отражает динамическую перестройку функционирования мозга в целом при развитии/регрессе неврологического дефицита и компенсаторных реакциях.

### **Практическая значимость:**

Полученные в настоящей работе данные подчеркивают значимость выявления асимметричного снижения вибрационной чувствительности для оценки афферентной составляющей пареза кисти.

Показано, что помимо МРТ головного мозга, анализ очагового поражения спинного мозга является важным компонентом оценки поражения проводящих путей и причин формирования неврологических нарушений.

Выявленная гетерогенность паттерна реорганизации первичной сенсомоторной коры при различном соотношении афферентных и эфферентных нарушений создает возможность прогнозирования клинического восстановления после обострения рассеянного склероза с парезом кисти. Отмеченные структурно-функциональные особенности пареза кисти при ремиттирующем рассеянном склерозе могут быть использованы в качестве основы для разработки и планирования индивидуализированных реабилитационных программ для данных пациентов.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Нейропластические процессы, проявляющиеся функциональной реорганизацией коры головного мозга, наблюдаются у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом при очаговом поражении спинного мозга.

2. Парез кисти при обострении рассеянного склероза может быть обусловлен сочетанным повреждением различных проводящих путей, что сопровождается разнонаправленными изменениями активации коры головного мозга.
3. В основе компенсаторных механизмов, обуславливающих регресс неврологических нарушений, лежат как структурные, так и функциональные изменения.
4. Изменение внутри- и межполушарных взаимодействий, по данным использованных нейровизуализационных методик, наблюдается как при возникновении, так и при регрессе неврологического дефицита.
5. Меньший темп восстановления нарушенных функций после обострения возможно прогнозировать при сочетанном поражении различных проводящих путей с помощью паттерна реорганизации первичной сенсомоторной коры.

Диссертационное исследование «Парез кисти при ремиттирующем рассеянном склерозе (динамическое клиничко-нейровизуализационное исследование)» одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН. Протокол №12/11 от 09.11.11 г.

**Апробация работы** состоялась на совместном заседании научных сотрудников 2, 3, 6 неврологических отделений, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики, отделения лучевой диагностики, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения реанимации и интенсивной терапии, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории патологической анатомии ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН 09 декабря 2013 года.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены: на Научно-практической конференции «Рассеянный склероз – 10 лет сотрудничества на благо пациентов» (Самара, 2011г.), VI, VII Всероссийских национальных конгрессах лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2012, 2013» (Москва, 2012г., 2013г.), X Всероссийском съезде неврологов с международным участием (Нижний Новгород, 2012г.), XIV Международной конференции «Возрастные аспекты неврологии» (Судак, 2012г.), Одиннадцатой Международной Конференции «Высокие медицинские технологии XXI века» (Бенидорм, 2012г.), VI Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы» (Новосибирск, 2013 г.), Конференции молодых ученых ФГБУ «НЦН» РАМН (Москва, 2013 г.), Невском радиологическом форуме – 2013 (Санкт-Петербург, 2013 г.), II Симпозиуме «Современные возможности нейровизуализации» (Санкт-Петербург, 2013 г.), конгрессе Российской ассоциации радиологов (Москва, 2013 г.), Congress of European Society of Neuroradiologists (Edinburgh, 2012; Frankfurt-on-Main,

2013), 28<sup>th</sup> & 29<sup>th</sup> Congress of European Society of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (Lyon, 2012; Copenhagen, 2013), Congress of European Society of Magnetic Resonance in Physics, Biology and Medicine (Lisbon, 2012; Toulouse, 2013), European Congress of Neuroradiology (Vienna, 2013).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, из них 5 в журналах, рекомендуемых ВАК, включая 1 принятую к печати работу, получен патент на изобретение № 2472433 от 02.12.2011.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, включает 10 таблиц и 34 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных больных и методов исследования, главы, отражающей собственные результаты, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, насчитывающего 202 источника (в том числе 12 отечественных и 190 иностранных работ).

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Общая характеристика обследованных лиц.** Настоящее исследование проводилось в ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. Обследованы 25 пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза во время обострения, характеризовавшегося, в том числе, впервые возникшим односторонним легким парезом кисти длительностью до 30 дней до начала терапии кортикостероидами и до появления субъективного улучшения; через три месяца при переходе в ремиссию и через год после первого обследования. В группу пациентов вошло 7 мужчин и 18 женщин, в возрасте от 19 до 50 лет (медиана 31 [26; 42] год). 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. Парез правой кисти отмечался у 13 больных, левой – у 12 больных. Все пациенты были правши (Edinburgh Handedness Inventory) [Oldfield R.C., 1971]. Пяти пациентам первое обследование было проведено на фоне терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В контрольную группу вошли 12 человек без патологии со стороны ЦНС и других систем: 5 мужчин и 7 женщин, медиана возраста составила 25,7 [23;31] лет. Все обследуемые также были правши (Edinburgh Handedness Inventory).

**Методы.** Для оценки степени выраженности имеющегося неврологического дефицита применялись расширенная шкала инвалидизации EDSS (включающая, в том числе FS-пирамидная симптоматика и FS-нарушения чувствительности) и шкала НИИ неврологии АМН



СССР [Столярова Л.Г. 1982]. Помимо полного неврологического осмотра всем пациентам с ремиттирующим рассеянным склерозом была проведена динамометрия (D, бар) и тест по вставлению кольшкков в планшет с девятью отверстиями (NHPT, секунды) для паретичной и непаретичной руки. Для объективизации оценки силы и мелкой моторики паретичной кисти были введены индекс динамометрии ( $I_D$ ) и индекс времени выполнения теста ( $I_{NHPT}$ ), представляющие собой отношение показателей паретичной руки к соответствующим показателям непаретичной руки.

МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника и спинного мозга проводилась на магнитно-резонансном томографе Magnetom Avanto (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла. Обследование головного мозга включало как стандартные последовательности (T2, T1MPR), так и последовательности для получения данных фМРТ и ДТ-МРТ. Для получения данных фМРТ использовалась простая блоковая парадигма [Donaldson D.I., 2003], задание которой заключалось в сгибании-разгибании II-V пальцев кисти с частотой 1Гц, задаваемой визуальными стимулами (пульсация фигуры) на экране. Данная парадигма применялась как для правой, так и для левой кисти и была аналогична используемой в мультицентровом исследовании при РС [Mancini L., 2009]. Постобработка проводилась при помощи программы SPM8 (Statistical parametric mapping, Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK) на базе MatLab 7.4 (2010a). В результате предварительного статистического анализа данных были получены зоны активации и деактивации в виде цветных карт, наложенных на анатомические данные, и данные тех же зон в цифровом формате с указанием уровня статистической значимости, их объема (в вокселях) и координат в стереотаксическом пространстве MNI ( $\{x\ y\ z\}$ , мм) [Fonov V.S., 2009]. Данный анализ проводился для каждого испытуемого отдельно с использованием контраста «активация > покой» для определения зон активации и «покой > активация» для определения зон деактивации (порог статистической значимости –  $p_{uncorr} \leq 0,001$ ) с последующим анализом группы (применялся дизайн one-sample t-test с порогом статистической значимости –  $p_{FWEcorr} \leq 0,05$  (Family wise error – corrected) для активации,  $p_{uncorr} < 0,05$  для деактивации). В дальнейшем для локализации зон интереса по полям Бродмана, просмотра и представления полученных данных использовался xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine), также на базе SPM8. При анализе активации в контрольной группе была определена основная зона интереса – контралатеральная первичная сенсомоторная кора (рис. 1). Для интересующих зон активации в каждом полушарии определялись объем зоны активации в вокселях и коэффициент латерализации K, рассчитываемый по формуле

[П/НП] (где П – объем активации при движении паретичной кистью, НП – объем активации при движении непаретичной кистью). Сравнительный анализ (One-Way ANOVA, SPM8) активации в контрольной группе при движении правой и левой кистью не выявил достоверных различий, что позволило в дальнейшем развернуть функциональные данные в зависимости от паретичной кисти с помощью программы MRIcron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/>).



Рисунок 1. Активация первичной сенсомоторной коры (SM1) при движении правой и левой кистью в контрольной группе,  $pFWESoft < 0,05$ ;  $Z > 5$ ;  $T = 7$ . Правая рука: объем кластера 3547 вокс., MNI (x, y, z) -32, -20, 51 {mm}. Левая рука: объем кластера 3486 вокс., MNI (x, y, z) 50, -25, 54 {mm}.

Данные, полученные при проведении ДТ-МРТ (в сагиттальной и аксиальной проекции) были перенесены на рабочую станцию Syngo Siemens, где на сгенерированных картах средней диффузионной способности (MD), фракционной анизотропии (FA), аксиальной (AD,  $\lambda_1$ ) и радиальной (RD, среднее между  $\lambda_2$  и  $\lambda_3$ ) диффузионной способности у каждого больного вручную были выделены симметричные области интереса, соответствующие компактному расположению КСТ, в соответствии с атласом МРТ белого вещества: 1) средняя треть заднего бедра внутренней капсулы; 2) основание ножки мозга; 3) верхний уровень основания моста; а также вручную были выделены симметричные зоны в мосту мозга на уровне средних мозжечковых ножек, соответствующие прохождению медиальной петли (вторые нейроны всех проводников чувствительности после перекреста) и две области мозолистого тела: двигательная зона, располагающаяся в первой трети второй половины мозолистого тела [Hofer S., 2008], и валик мозолистого тела (рис. 2). В выделенных областях исследования были определены значения указанных показателей ДТ-МРТ.

МРТ-исследование шейного отдела позвоночника и спинного мозга включало в себя стандартный режим T2-взвешенных изображений (T2-ВИ) в сагиттальной и аксиальной плоскостях, а также разработанный в рамках настоящего исследования в ФГБУ «НЦН» РАМН режим STIR\* (патент №2472433 от 02.12.2011).

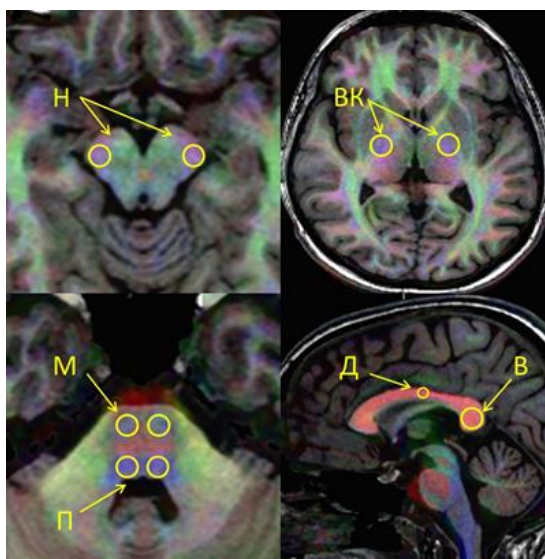


Рисунок 2. Зоны интереса, нанесенные на цветные FA-карты совмещенные с T1-взвешенными изображениями, в которых регистрировались параметры ДТ-МРТ: КСТ на уровне моста мозга (М), ножек мозга (Н), внутренних капсул (ВК) с обеих сторон, медиальные петли (П), двигательная зона (Д) и валик (В) мозолистого тела.

**Статистическая обработка результатов**, помимо статистического анализа данных фМРТ, проводимого с помощью вышеописанных приложений на базе MATLAB, проводилась с применением программы Microsoft Excel, а также пакетов компьютерных прикладных программ Statistica 8.0 и SPSS 20.0. При этом применялись следующие непараметрические методы: ранговый анализ корреляции двух признаков (метод Спирмена); сопоставление двух независимых групп по количественному признаку (с использованием U-критерия Манн-Уитни (Mann-Whitney U-Test); сопоставление двух и трех зависимых групп по количественному признаку (соответственно с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test) и дисперсионного анализа с повторениями (Repeated Measures ANOVA) с последующим проведением тестов значимых различий (post hoc tests) Ньюмана-Кеулса (Newman-Keuls) и Дункана (Duncan)); ROC-анализ; описательная статистика. Данные представлены в виде медианы, 1го и 3го квартилей (Me [25%; 75%]). Статистически значимыми считались результаты при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Первое обследование. Обострение.

Предварительный анализ фМРТ данных в группе пациентов с ремиттирующим РС во время обострения показал разнонаправленные изменения активации первичной сенсомоторной коры (SM1) при движении паретичной кистью по сравнению с непаретичной. В связи с этим по данным коэффициента латерализации К все пациенты с ремиттирующим РС были разделены на

2 подгруппы: в первую подгруппу вошли пациенты с  $K < 1$  (зона активации контралатеральной SM1 (в вокселах) при движении паретичной кистью меньше, чем при движении непаретичной), во вторую – с  $K > 1$  (зона активации контралатеральной SM1 (в вокселах) при движении паретичной кистью больше, чем при движении непаретичной). Демографические и клинические характеристики пациентов разных подгрупп с ремиттирующим РС представлены в таблице 1.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов с ремиттирующим РС на момент включения в исследование (во время обострения). Данные представлены в виде медианы [1 и 3 квартилей].

Пациенты с ремиттирующим РС	I подгруппа	II подгруппа
Количество, чел	15	10
Коэффициент латерализации K по подгруппе; * $p=0,000032$	0,35*	2,2*
Возраст, лет	30,5 [27; 35,7]	30 [25,2; 42]
Пол (Муж/Жен)	5/10	2/8
Длительность болезни (лет)	3,8 [2; 10,3]	5,9 [1,2; 6,3]
Количество обострений до включения в исследование	3 [1; 6,5]	3[0; 3]
Количество обострений за последние два года до включения в исследование	1,5 [0; 2]	0 [0; 2]
EDSS (расширенная шкала оценки степени инвалидизации)	3,75 [3,5; 4,5]	3,5 [3,5; 4]
FS (пирамидная симптоматика)	3 [2; 3]	3 [3; 3]
FS (нарушения чувствительности)	3 [2; 3]	3 [2; 3]
I <sub>D</sub>	0,87 [0,77; 0,89]	0,77 [0,68; 0,87]
I <sub>NHPT</sub>	1,2 [1,16; 1,44]	1,32 [1,16; 1,57]
Степень пареза кисти (балл по шкале НИИ Неврологии АМН СССР)	1[1;1]	1[1;1]

Клинические различия между подгруппами были выявлены лишь при исследовании вибрационной чувствительности. В первой подгруппе вибрационная чувствительность была асимметрично снижена на стороне пареза у 87% больных; во второй подгруппе у 60% больных вибрационная чувствительность на руках была снижена симметрично, а у 20% не была изменена. При этом данные динамометрии и NHPT достоверно отличались в паретичной руке по сравнению с непаретичной в обеих подгруппах (Mann-Whitney U-test,  $p < 0,05$ ). При анализе стандартных изображений МРТ головного мозга очаги по ходу кортикоспинальных трактов и в медиальных петлях не выявлялись в обеих подгруппах пациентов. При анализе МРТ спинного мозга у всех пациентов были выявлены интрамедуллярные очаги демиелинизации на уровне шейных позвонков. Учитывая острое возникновение пареза кисти (не ранее чем за 30 дней до первого обследования) и соответствие клинической симптоматики обнаруженным при МРТ-

исследовании очагам, они были расценены как острые, несмотря на выполнение исследования без внутривенного введения контрастного вещества. Достоверных различий размеров и локализации очагов демиелинизации между подгруппами выявлено не было. Однако между подгруппами было выявлено отличие по общему количеству очагов на уровне С1-С7 позвонков; в первой подгруппе их было достоверно больше, чем во второй: 6 [5; 6] и 3 [2; 4] соответственно (Mann-Whitney U test,  $p=0,0066$ ).

При более детальной оценке результатов группового анализа по данным фМРТ в первой подгруппе было обнаружено, что объем активации контралатеральной первичной сенсомоторной коры у пациентов при движении паретичной кистью был более, чем в 2 раза меньше, чем при движении непаретичной (рис. 3), а во второй подгруппе – более чем в 2 раза больше, чем при движении непаретичной кистью (рис. 4).

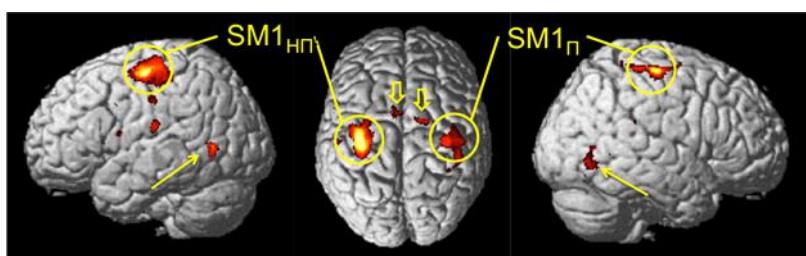


Рисунок 3. Активация SM1 при движении паретичной (П) и непаретичной (НП) кистью в подгруппе I во время обострения,  $p_{FWECorr} < 0,001$ ,  $T=9$ ,  $Z>5$ . Паретичная рука ( $SM1_{П}$ ): объем зоны активации 1435 вокселей, MNI (x, y, z) 44, -34, 63 {мм}. Непаретичная рука ( $SM1_{НП}$ ): объем зоны активации 4802 вокселей, MNI (x, y, z) -28, -19, 55 {мм}. Активация дополнительной моторной коры указана толстыми стрелками. Тонкой стрелкой указана активация на границе 37 и 19 полей Бродмана.

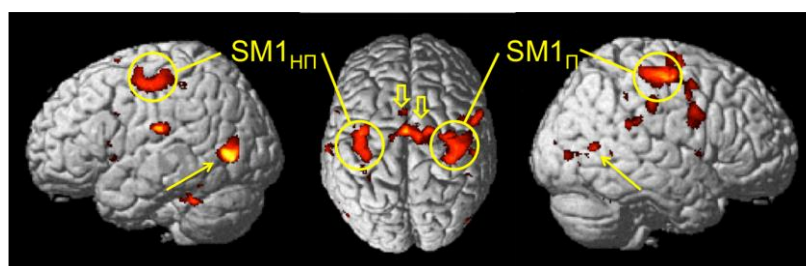


Рисунок 4. Активация SM1 при движении паретичной (П) и непаретичной (НП) кистью в подгруппе II во время обострения,  $p_{FDRcorr} < 0,05$ ,  $T=7$ ,  $Z>4,69$ . Паретичная рука ( $SM1_{П}$ ): объем зоны активации 7156 вокселей, MNI (x, y, z) 42, -25, 57 {мм}. Непаретичная рука ( $SM1_{НП}$ ): объем зоны активации 3060 вокселей, MNI (x, y, z) -40, -12, 49 {мм}. Активация дополнительной моторной коры указана толстыми стрелками. Тонкой стрелкой указана активация на границе 37 и 19 полей Бродмана.

Корреляционный анализ объема активации с показателями мелкой моторики кисти во второй подгруппе выявил связь между значениями коэффициента латерализации К и временем выполнения ННРТ (метод Спирмена,  $r = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ), т.е. более длительному выполнению теста

паретичной рукой соответствует большая зона активации соответствующей первичной сенсомоторной коры.

Помимо первичной сенсомоторной коры у пациентов с ремиттирующим РС в обеих подгруппах отмечалась активация дополнительной моторной коры (SMA), а также зон на границе 37 и 19 полей Бродмана, что вероятно, связано со способом предоставления задания: – надпись на пульсирующей фигуре, так как поле 37 является акустико-гностическим сенсорным центром речи, контролирует с помощью речи трудовые процессы, ответственно за понимание речи, а поле 19 – вторичная ядерная зона зрительного анализатора, ответственная за оценку значения увиденного (рис. 3; 4 – указаны стрелкой).

При анализе данных ДТ-МРТ были получены следующие различия: в первой подгруппе пациентов с  $K < 1$  по сравнению с контрольной группой были обнаружены достоверные изменения показателей в соответствующей парезу медиальной петле и во внутренней капсуле КСТ противоположного полушария, в то время как во внутренней капсуле соответствующего парезу КСТ, а также в двигательной зоне мозолистого тела достоверные изменения были выявлены в обеих подгруппах. В то же время, в соответствующем парезу КСТ на уровне моста мозга отличия были выявлены только во второй подгруппе. При этом на данном уровне КСТ показатели первой и второй подгрупп достоверно отличались между собой с большими изменениями именно во второй подгруппе. Числовые значения указанных параметров ДТ-МРТ представлены в таблице 2 в виде медианы [1 и 3 квартилей]. Корреляционный анализ параметров ДТ-МРТ с данными неврологического обследования в первой подгруппе пациентов с ремиттирующим РС выявил отрицательную корреляцию между величиной RD в соответствующей парезу медиальной петле и показателями динамометрии паретичной руки (метод Спирмена;  $r = -0,76$ ;  $p < 0,05$ ), т.е. более выраженному изменению показателей RD в медиальной петле соответствует меньшая сила в паретичной руке.

Таблица 2

Числовые данные параметров ДТ-МРТ в зонах интереса, в которых наблюдались значимые различия, во время обострения. Данные представлены в виде медианы [1 и 3 квартилей]. \*Mann-Whitney U-Test

Зона интереса и параметры ДТИ	Контрольная группа (КГ)	I подгруппа (I)	II подгруппа (II)	Достоверные отличия ( $p < 0,05$ )*
Медиальная петля (соотв. парез)				
FA	707,6[667,9; 724,5]	613[572,3; 678,6]	725,3[721; 774,5]	КГ и I, $p=0,027$
RD	488,7[439,8; 495,2]	556,4[485,8; 580,6]	407,47[353,56; 456,24]	КГ и I, $p=0,027$
КСТ (внутренняя капсула – соотв. парезу)				

FA	752[737,7;770,65]	681,8 [655,9; 706,7]	697,3 [660,1; 730,8]	КГ и I, p=0,00015, КГ и II, p=0,0022
RD	334,6[317,4; 345,3]	416,1[372,7;431,5]	375,5[364; 401,2]	КГ и I, p=0,00021, КГ и II, p=0,00092
КСТ (внутренняя капсула – противоположное полушарие)				
FA	752[737,7;770,65]	688,8[683,7; 705,8]	712,6[692,5;761,13]	КГ и I, p<0,0001
RD	334,6[317,4; 345,3]	388,7[365,5; 401,2]	349,3[319,14;379,4]	КГ и I, p<0,0001
КСТ (мост мозга – соотв. парезу)				
FA	600,1[541,8;649,2]	599,3 [556,75; 610,45]	554,2 [474,8; 582,6]	КГ и II, p=0,031, I и II, p=0,03
RD	468,6[438,3; 500,7]	497,3 [464,7;509,3]	530,6 [500,75;562,8]	КГ и II, p= 0,039, I и II, p=0,023
Мозолистое тело (двигательная зона)				
FA	859[829,5;898,8]	790,3 [747,9;834,5]	765 [711,6; 801,6]	КГ и I, p=0,0096 КГ и II, p=0,000725
AD	1835,8[1748,9; 1940,3]	1700,5[1596,7; 1788,8]	1797,75[1758; 1906,5]	КГ и I, p=0,01
MD	697,8[675,2; 726,7]	813,3[794,8; 856,4]	823,5[789,2; 852,2]	КГ и I, p=0,000018, КГ и II, p=0,00002
RD	201,5[168,1; 259,7]	416,1[372,7; 431,5]	356,7 [311,7; 412,1]	КГ и I, p=0,0018 КГ и II, p=0,00021

Примечание: FA x 10<sup>-3</sup>; MD x 10<sup>-5</sup> мм<sup>2</sup>/с, AD x 10<sup>-5</sup> мм<sup>2</sup>/с, RD x 10<sup>-5</sup> мм<sup>2</sup>/с.

Полученные данные в первой подгруппе отражают структурные изменения в медиальной петле и поражение КСТ, что согласуется с клинически выявленным асимметричным снижением вибрационной чувствительности на стороне пареза в данной подгруппе и позволяет предположить сочетанное поражение эфферентных и афферентных путей. Данное предположение подтверждается и корреляционным анализом параметров ДТ-МРТ с данными неврологического обследования: во время обострения в первой подгруппе пациентов с ремиттирующим РС отрицательная корреляция выявлена между величиной радиальной диффузионной способности в соответствующей парезу медиальной петле и показателями динамометрии паретичной руки, т.е. более выраженным изменениям в медиальной петле в данной подгруппе соответствует меньшая сила в паретичной руке. Во второй подгруппе формирование пареза кисти обусловлено, вероятно, именно поражением эфферентных двигательных путей, а данные ДТ-МРТ в медиальной петле не отличались от показателей контрольной группы. Во второй подгруппе корреляционный анализ свидетельствует о наличии связи между результатами ННРТ и коэффициентом К: т.е. большая зона активации первичной сенсомоторной коры соответствует большему неврологическому дефициту.

Вероятно, большее количество очагов в шейном отделе спинного мозга, выявленное в первой подгруппе пациентов, сопряжено с большей вероятностью сочетанного поражения проводящих путей (как афферентных, так и эфферентных), что и отражается в выявленных изменениях параметров ДТ-МРТ в головном мозге.



При анализе деактивации по данным фМРТ в контрольной группе были получены следующие зоны: ипсилатеральная сенсомоторная кора, а также области, не связанные напрямую с двигательной системой, а относящиеся к сети пассивного режима работы мозга, активность которой возрастает при отсутствии каких-либо внешних стимулов и снижается при выполнении какого-либо задания или стимуляции извне [De Luca M., 2006; Beckmann C.F., 2005]: медиальная и дорсолатеральная префронтальная кора, нижние отделы теменной коры, задние отделы поясной извилины и предклинье (рис. 5). При анализе деактивации коры головного мозга во время обострения в обеих подгруппах были показаны однонаправленные изменения: отмечалось значительное снижение (отсутствие) деактивации ипсилатеральной первичной сенсомоторной коры при движении как паретичной, так и непаретичной кистью (рис.6), причем более выраженным это снижение было во второй подгруппе.

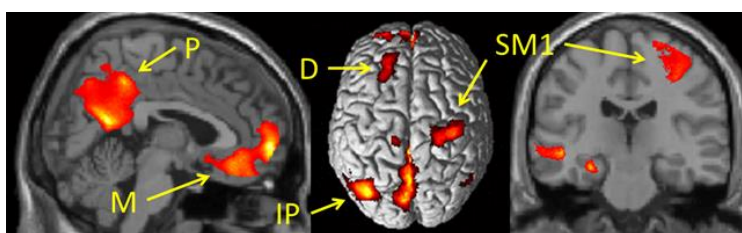


Рисунок 5. Зоны деактивации в контрольной группе при движении правой кистью.  $T=3,5$ ,  $Z > 4$ ;  $p_{FDR_{corr}} < 0,05$ : медиальная (M) и дорсолатеральная (D) префронтальная кора, нижние отделы теменной (IP) коры, задние отделы поясной извилины и предклинье (CP), ипсилатеральная первичная сенсомоторная кора (SM1).

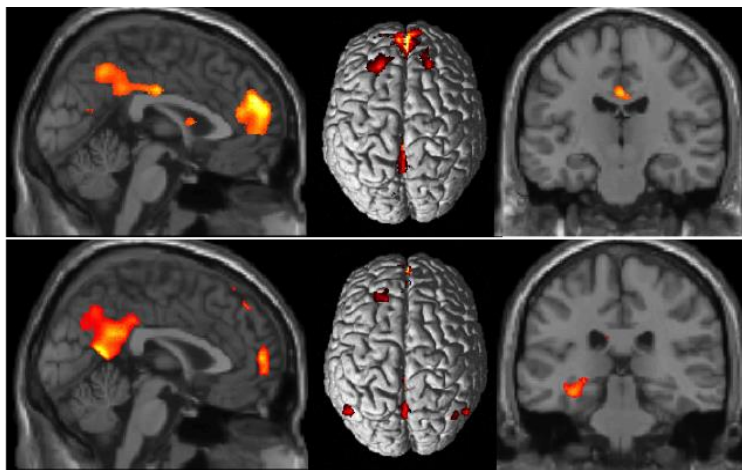


Рисунок 6. Зоны деактивации в первой подгруппе (верхний ряд) и второй подгруппе (нижний ряд) пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом при движении паретичной кистью,  $T=3,5$ ,  $Z > 3,5$ ,  $p_{FDR_{corr}} < 0,05$ .

Исчезновение деактивации в области ипсилатеральной первичной сенсомоторной коры может отражать как её компенсаторное вовлечение в процесс выполнения движения, так и нарушение процессов транскаллозального ингибирования в связи с изменениями в волокнах мозолистого тела [Manson S.C., 2006], что, наряду с особенностями активации, свидетельствует об изменении внутрислоушарных и межполушарных взаимосвязей сенсомоторных сетей.



## Второе обследование. Ремиссия.

Через три месяца все пациенты с ремиттирующим РС отмечали субъективное улучшение состояния и восстановление функции ранее паретичной кисти. При втором обследовании через три месяца степень пареза в ранее паретичной кисти по шкале НИИ Неврологии АМН СССР [Столярова Л.Г., 1982] была оценена в 0 [0;0] баллов. Балл по FS-пирамидная симптоматика значимо уменьшился до 1 [1; 2], балл по FS-нарушения чувствительности не изменился достоверно и составил 3 [2; 3], также как и балл по EDSS в целом (3,5 [2,1; 3,5]). Числовые данные по подгруппам представлены в таблице 3.

Таблица 3

Клинические характеристики пациентов с ремиттирующим РС при втором обследовании при переходе в ремиссию (через три месяца после первого обследования (Me[25%;75%])). \* $p = 0,045$  (Mann-Whitney U-test).

Пациенты с ремиттирующим РС	I подгруппа	II подгруппа
Количество	15	10
Коэффициент латерализации К по подгруппе	0,66	0,99
EDSS (расширенная шкала оценки степени инвалидизации)	3,25 [2; 3,25]	3,5 [3; 3,75]
FS-пирамидная симптоматика	1 [1; 1,5]	2 [1,5; 2,5]
FS-нарушения чувствительности	2,5 [2; 3]	3 [2,75; 3]
$I_D$	0,98 [0,93; 1,07]	0,99 [0,68; 0,87]
$I_{NHPT}$	1,10 [1,06; 1,15] *	0,96 [0,95; 1,09]*
Степень пареза кисти (балл по шкале НИИ Неврологии АМН СССР) <sup>#</sup> <sup>#</sup> $p=0,005$ (Wilcoxon matched pairs test)	0[0;0]	0[0;0]

При неврологическом обследовании в первой подгруппе асимметричное снижение вибрационной чувствительности на руках сохранялось в 53% случаев, во второй подгруппе асимметрии не наблюдалось. Регресс пареза в кисти подтверждался и результатами динамометрии: показатели динамометрии ранее паретичной руки в обеих подгруппах достоверно возросли (Wilcoxon matched pairs test,  $p < 0,05$ ) и стали сравнимы с показателями непаретичной руки. Время выполнения NHPT ранее паретичной рукой также уменьшилось в обеих подгруппах, однако при анализе  $I_{NHPT}$  между подгруппами были обнаружены достоверные различия: в первой подгруппе наблюдалось достоверно менее полное восстановление мелкой моторики по сравнению со второй подгруппой (Mann-Whitney U-Test,  $p=0,048$ ).

При оценке данных фМРТ через три месяца после обострения во время ремиссии в первой подгруппе отмечалась тенденция к увеличению зоны активации при движении кистью, в

которой ранее наблюдался парез, тем не менее, сохранялся меньший объем активации по сравнению с противоположным полушарием (рис. 7).

Во второй подгруппе наблюдалось уменьшение зоны активации первичной сенсомоторной коры при движении кистью, в которой ранее наблюдался парез, до размеров, сравнимых с активацией при движении непаретичной кистью (рис. 8). В обеих подгруппах также наблюдалась активация дополнительной моторной коры и зон на границе 37 и 19 полей Бродмана (рис 7; 8 – указаны стрелкой).

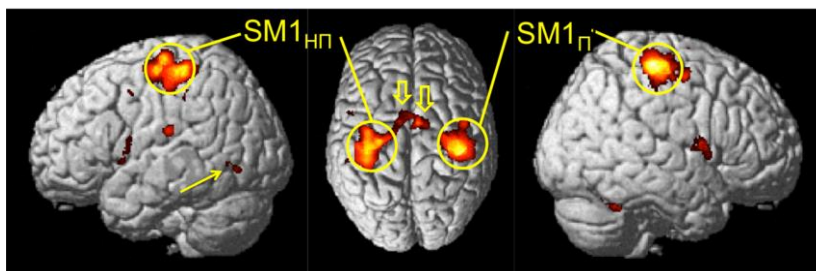


Рисунок 7. Активация SM1 при движении паретичной (П) и непаретичной (НП) кистью в подгруппе I во время ремиссии,  $pFWECorr < 0,001$ ,  $T=9$ ,  $Z > 6$ . Паретичная рука (SM1<sub>П</sub>): объем зоны активации 9400 вокселей, MNI (x, y, z) 46, -29, 61 {мм}. Непаретичная рука (SM1<sub>НП</sub>): объем зоны активации 11428 вокселей, MNI (x, y, z) -38, -33, 59 {мм}. Активация дополнительной моторной коры указана толстыми стрелками. Тонкой стрелкой указана активация на границе 37 и 19 полей Бродмана.

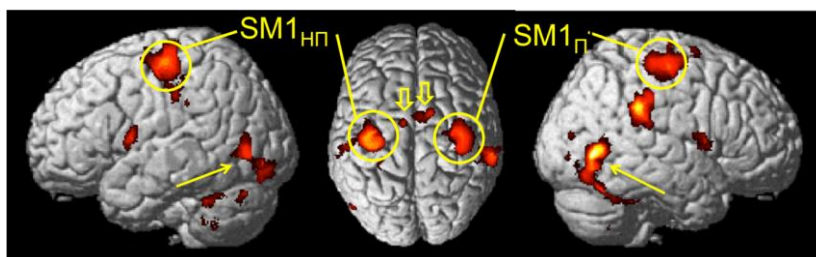


Рисунок 8. Активация SM1 при движении ранее паретичной (П) и непаретичной (НП) кистью в подгруппе II во время ремиссии,  $pFDRcorr < 0,05$ ,  $T=5$ ,  $Z > 4$ . Паретичная рука (SM1<sub>П</sub>): объем зоны активации 5732 вокселей, MNI (x, y, z) 35, -18, 51 {мм}. Непаретичная рука (SM1<sub>НП</sub>): объем зоны активации 5819 вокселей, MNI (x, y, z) -36, -15, 51 {мм}. Активация дополнительной моторной коры указана толстыми стрелками. Тонкой стрелкой указана активация на границе 37 и 19 полей Бродмана.

При оценке данных ДТ-МРТ в динамике в первой подгруппе пациентов достоверных изменений выявлено не было. Во второй подгруппе пациентов динамический анализ показателей ДТ-МРТ выявил достоверные изменения в двигательной зоне мозолистого тела по сравнению с периодом обострения: снижение показателей RD (356,7 [311,7; 412,1] и 294,8 [258; 337,9]  $\times 10^{-5}$  мм<sup>2</sup>/с соответственно,  $p=0,012$ ) и увеличение показателей FA (765 [711,6; 801,6] и 821,9 [783,7; 845,5]  $\times 10^{-3}$  соответственно,  $p=0,017$ ), которые стали сравнимы с показателями контрольной группы; кроме того, достоверное увеличение показателей FA (697,3 [660,1; 730,8] и

736,15 [653,4; 749,4] x 10<sup>-3</sup> соответственно, p=0,028) наблюдалось также во внутренней капсуле соответствующего ранее наблюдавшемуся парезу полушария (Wilcoxon matched pairs test). Корреляционный анализ по методу Спирмена во второй подгруппе показал, что меньшее значение показателей RD в двигательной зоне мозолистого тела соответствует меньшему времени выполнения ННРТ (r=0,71; p<0,05).

Таким образом, в первой подгруппе наблюдалось менее полное восстановление мелкой моторики кисти, асимметричное снижение вибрационной чувствительности сохранялось у половины пациентов, отмечалась тенденция к увеличению зоны активации первичной сенсомоторной коры, тем не менее, она оставалась меньше по сравнению с противоположной стороной, сохранялись выявленные ранее изменения показателей ДТ-МРТ. Данные проявления могут быть связаны с остающимся относительным дефицитом не только эфферентного потока, но и афферентной импульсации.

Во второй подгруппе пациентов восстановление зон активации может быть связано с отсутствием восходящей дегенерации и восстановлением структурных характеристик проводящих путей. Так, через три месяца после обострения, в ремиссии, наряду с уменьшением увеличенных зон активации было показано улучшение показателей ДТ-МРТ в соответствующем ранее наблюдавшемуся парезу кортикоспинальном тракте на уровне внутренней капсулы, восстановление показателей ДТ-МРТ в двигательной зоне мозолистого тела и их связь с улучшением показателей мелкой моторики ранее паретичной кисти.

Исследование деактивации при движении кистью, в которой ранее наблюдался парез, у пациентов первой подгруппы через три месяца после обострения показало появление небольшой зоны деактивации в области ипсилатеральной первичной сенсомоторной коры (преимущественно, в области постцентральной извилины). Во второй подгруппе зоны деактивации в проекции ипсилатеральной сенсомоторной коры выявлено не было (рис. 9). То же наблюдалось и при движении непаретичной кистью в обеих подгруппах.

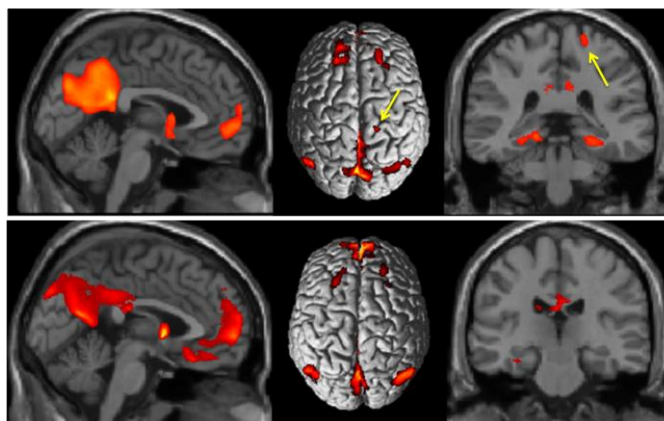


Рисунок 9. Зоны деактивации ( $T=3,5$ ;  $Z>4$ ,  $p_{FDR_{corr}}<0,05$ ) при движении кистью, в которой ранее наблюдался парез, в первой (верхний ряд) и второй (нижний ряд) подгруппах пациентов с рассеянным склерозом: появление небольшой деактивации в проекции ипсилатеральной первичной сенсомоторной коры в первой подгруппе (указана стрелкой).

Учитывая некоторое увеличение зоны активации контралатеральной ранее паретичной стороне первичной сенсомоторной коры в первой подгруппе, уменьшение относительной активации (появление зоны деактивации) может свидетельствовать о снижении её компенсаторного вовлечения в процесс выполнения движения и осуществлении восстановления функции за счет рекрутмента одноименной зоны в контралатеральном полушарии с реактивацией прилегающих регионов. Появление зоны деактивации ипсилатеральной первичной сенсомоторной коры при движении непаретичной кистью можно расценивать как свидетельство повышения специфичности контроля движений, вероятно, нарушенного в ответ на острое повреждение во время обострения.

Во второй подгруппе появления зоны деактивации в области ипсилатеральной первичной сенсомоторной коры через три месяца после обострения не отмечалось, что, учитывая восстановление параметров ДТ-МРТ в двигательной зоне мозолистого тела и уменьшение зоны активации контралатеральной первичной сенсомоторной коры, можно расценивать как компенсаторное вовлечение данной области в процесс выполнения движения.

### **Третье обследование. Ремиссия.**

При третьем обследовании через двенадцать месяцев степень пареза в ранее паретичной кисти по шкале НИИ Неврологии АМН СССР также была оценена в 0 [0;0] баллов. Одна пациентка, входившая ранее в первую подгруппу, была исключена из исследования в связи с беременностью. Одна пациентка, входившая ранее во вторую подгруппу, была исключена из исследования в связи с появлением нового очага в соответствующей ранее наблюдавшемуся парезу медиальной петле при очередном обострении. За период с трех месяцев до года после первого обследования обострения (в том числе со слов пациентов) наблюдались у 9 человек: у четырех в первой подгруппе и у пяти во второй

подгруппе, проводилась терапия кортикостероидами. Терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, за прошедший год была начата у 9 пациентов: 5 из них входили в первую подгруппу, 4 – во вторую подгруппу. Общий балл по FS-пирамидная симптоматика составил 2 [1;3], балл по FS-нарушения чувствительности составил 2 [1,75;3], балл по EDSS в целом – 3 [2;3,5]. Числовые данные по подгруппам представлены в таблице 4.

Таблица 4

Клинические характеристики пациентов с ремиттирующим РС при третьем обследовании, в ремиссии (через двенадцать месяцев после первого обследования (Me[25%;75%])).

Пациенты с ремиттирующим РС	I подгруппа	II подгруппа
Количество	14	9
Коэффициент латерализации К по подгруппе	1,4	1
EDSS (расширенная шкала оценки степени инвалидизации)	2,5 [1,5; 3,5]	3,5 [3,37;3,85]
FS (пирамидная симптоматика)	1 [1; 2]	2 [1,5; 2,5]
FS (нарушения чувствительности)	2 [1,25; 3]	2 [2; 3]
I <sub>D</sub>	0,99 [0,94; 1,06]	0,94 [0,88; 1,08]
I <sub>ННРТ</sub>	1,077 [1; 1,27]	1,02 [0,97; 1,04]
Степень пареза кисти (балл по шкале НИИ Неврологии АМН СССР)	0[0;0]	0[0;0]

При неврологическом обследовании в первой подгруппе асимметричное снижение вибрационной чувствительности на руках (ниже на руке, в которой ранее наблюдался парез) сохранялось в 42% случаев, во второй подгруппе асимметрии не наблюдалось. Показатели динамометрии и времени выполнения ННРТ ранее паретичной руки стали сравнимы с соответствующими показателями непаретичной руки (табл. 4); достоверных различий между подгруппами выявлено не было.

У обследованных на данном этапе пациентов при анализе стандартных МРТ-изображений головного мозга за год появления новых очагов по ходу кортикоспинальных трактов и в медиальных петлях обнаружено не было. При анализе данных МРТ спинного мозга на шейном уровне в динамике в первой подгруппе у всех обследованных пациентов наблюдалось некоторое снижение интенсивности ранее выявленных очагов демиелинизации в спинном мозге; за прошедший год появление новых очагов было отмечено у пятерых пациентов с ремиттирующим РС. Во второй подгруппе у всех пациентов отмечалось уменьшение в размерах и/или снижение повышенной интенсивности МР-сигнала ранее выявленных очагов, за год у двоих пациентов второй подгруппы было выявлено появления новых интрамедуллярных очагов.

При оценке данных фМРТ через двенадцать месяцев после обострения во время

ремиссии в первой подгруппе отмечалось увеличение зоны активации при движении кистью, в которой ранее наблюдался парез, в том числе, за счет объединения с дополнительной моторной областью, при этом, она стала больше по сравнению с зоной активации при движении непаретичной кистью (рис. 10).

Во второй подгруппе пациентов, также как и при втором обследовании, зона активации при движении кистью, в которой ранее наблюдался парез, была сравнима с зоной в противоположном полушарии, активирующейся при движении непаретичной кистью (рис. 11). Во второй подгруппе также наблюдалась активация дополнительной моторной коры, в обеих подгруппах отмечалась активация зон на границе 37 и 19 полей Бродмана (рис 10; 11 – указаны стрелкой).

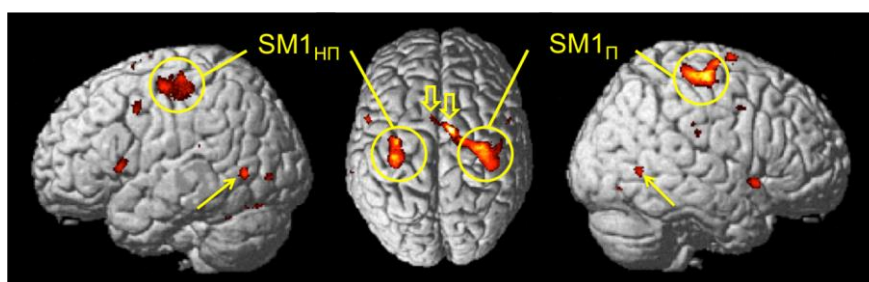


Рисунок 10. Активация при движении ранее паретичной (П) и непаретичной (НП) кистью в первой подгруппе во время ремиссии (через 12 месяцев после обострения),  $p_{FWECorr} < 0,05$ ,  $T=8$ ,  $Z > 5,5$ . Ранее паретичная рука ( $SM1_{П}$ ): объем зоны активации 4410 вокселей, MNI (x, y, z) 29, -17, 59 {мм}. Непаретичная рука ( $SM1_{НП}$ ): объем зоны активации 2717 вокселей, MNI (x, y, z) -30, -13, 46 {мм}. Активация дополнительной моторной коры указана толстыми стрелками. Тонкой стрелкой указана активация на границе 37 и 19 полей Бродмана.

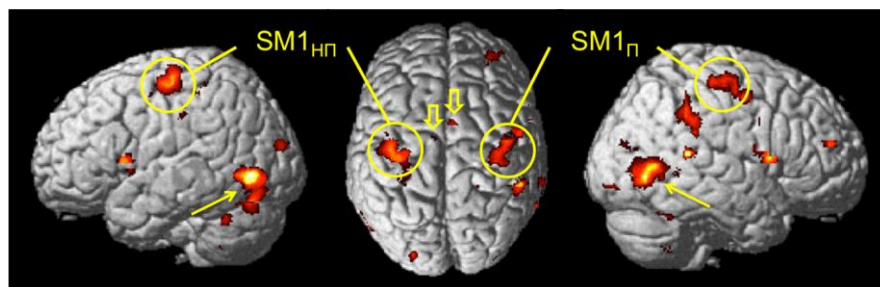


Рисунок 11. Активация SM1 при движении ранее паретичной (П) и непаретичной (НП) кистью в подгруппе II во время ремиссии (через 12 месяцев после обострения),  $p_{uncorr} < 0,001$ ,  $T=5$ ,  $Z > 3,48$ . Ранее паретичная рука ( $SM1_{П}$ ): объем зоны активации 2346 вокселей, MNI (x, y, z) 48, -10, 58 {мм}. Непаретичная рука ( $SM1_{НП}$ ): объем зоны активации 2380 вокселей, MNI (x, y, z) -44, -16, 61 {мм}. Активация дополнительной моторной коры указана толстыми стрелками. Тонкой стрелкой указана активация на границе 37 и 19 полей Бродмана.

При анализе показателей ДТ-МРТ в динамике за год в первой подгруппе пациентов тенденция к нормализации показателей ДТ-МРТ наблюдалась только в соответствующем парезу КСТ на уровне внутренней капсулы: были выявлены достоверные изменения RD (рис. 12).

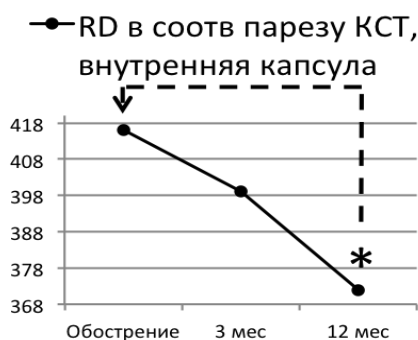


Рисунок 12. Изменение значений RD ( $\times 10^{-5}$  мм<sup>2</sup>/с) в динамике в соответствующем парезу КСТ на уровне внутренней капсулы в первой подгруппе пациентов с ремиттирующим РС (Repeated-Measures ANOVA,  $p < 0,05$ ); отличия между 1м и 3м обследованием достоверны (Newman-Keuls post-hoc test,  $p = 0,0335$ ; Duncan post-hoc test,  $p = 0,0169$ ).

При анализе показателей ДТ-МРТ в динамике во второй подгруппе пациентов достоверные изменения были обнаружены в соответствующем парезу КСТ на уровне моста мозга и внутренней капсулы, а также в двигательной зоне мозолистого тела (рис. 13). Все изменения были направлены в сторону восстановления нормальных значений.

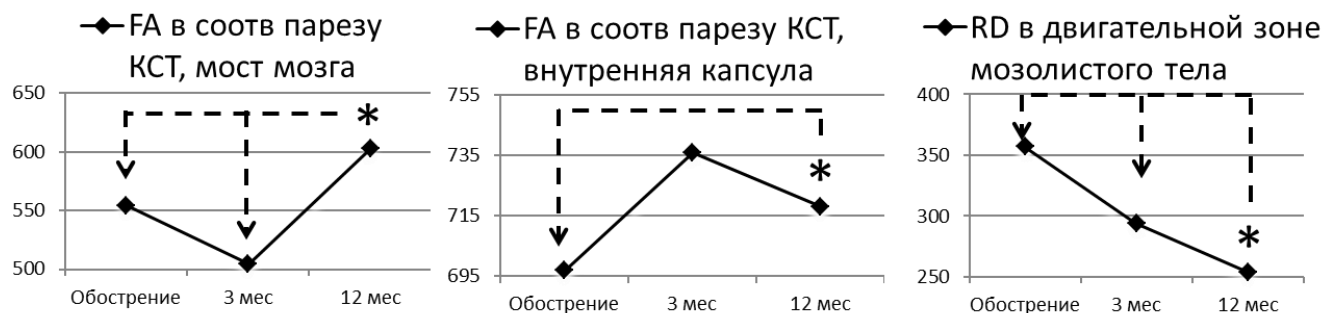


Рисунок 13. Изменение значений ДТ-МРТ в динамике во второй подгруппе пациентов с ремиттирующим РС (Repeated-Measures ANOVA,  $p < 0,05$ ): FA  $\times 10^{-3}$ , RD  $\times 10^{-5}$  мм<sup>2</sup>/с. Звездочками показаны обследования, результаты которых достоверно отличаются, пунктирными стрелочками – от чего отличаются: в соответствующем парезу КСТ на уровне моста мозга - третье исследование от первого (Newman-Keuls post hoc test,  $p = 0,026$ ; Duncan post hoc test,  $p = 0,026$ ) и третье исследование от второго (Newman-Keuls post hoc test,  $p = 0,01$ ; Duncan post hoc test,  $p = 0,02$ ), на уровне внутренней капсулы – третье исследование от первого (Newman-Keuls post hoc test,  $p = 0,056$ ; Duncan post hoc test,  $p = 0,028$ ) и второе исследование от первого (Newman-Keuls post hoc test,  $p = 0,071$ ; Duncan post hoc test,  $p = 0,05$ ), а также в двигательной зоне мозолистого тела – второе исследование от первого (Newman-Keuls post hoc test,  $p = 0,069$ ; Duncan post hoc test,  $p = 0,05$ ) и третье исследование от первого (Newman-Keuls post hoc test,  $p = 0,05$ ; Duncan post hoc test,  $p = 0,019$ ).

Через год при сравнении параметров ДТ-МРТ в первой подгруппе с показателями контрольной группы, выявленные во время обострения отличия сохранялись. Во второй подгруппе при сравнении с показателями контрольной группы достоверных различий в соответствующем парезу КСТ на уровне моста мозга и внутренней капсулы, а также в

двигательной зоне мозолистого тела выявлено не было. Числовые значения указанных параметров ДТ-МРТ представлены в таблице 5 в виде медианы [1 и 3 квартилей].

Таблица 5

Числовые данные параметров ДТ-МРТ в зонах интереса, в которых наблюдались значимые различия, через двенадцать месяцев после обострения во время ремиссии. \*Mann-Whitney U-Test

Зона интереса и параметры ДТИ	Контрольная группа	I подгруппа (I)	II подгруппа (II)	Достоверные отличия (p<0,05)*
Медиальная петля (соотв. парезу)				
FA	707,6 [667,9; 724,5]	648,7 [617; 665,6]	622,5 [584,7; 701,3]	КГ и I, p=0,024,
КСТ (внутренняя капсула – соотв. парезу)				
FA	752 [737,7;770,65]	713,3 [640;753]	744 [692,5; 758,6]	КГ и I, p<0,022,
КСТ (внутренняя капсула – противоположное полушарие)				
FA	752 [737,7;770,65]	730,4 [674,3;744,4]	720 [707; 763]	нет
КСТ (мост мозга – соотв. парезу)				
FA	600,1 [541,8;649,2]	596,5 [541,7;631,8]	603,05 [544; 644,2]	нет
RD	468,6 [438,3; 500,7]	475,3 [422; 525,6]	467 [424,6;533,175]	нет
Мозолистое тело (двигательная зона)				
FA	859 [829,5;898,8]	784,5 [756,8; 836,8]	837,5 [797,7; 888,45]	КГ и I, p=0,025
RD	201,5 [168,1; 259,7]	319,95 [287,7;597,5]	254,8 [184,6; 336]	КГ и I, p=0,004

Примечание: FA x 10<sup>-3</sup>; RD x 10<sup>-5</sup> мм<sup>2</sup>/с.

Большее вовлечение дополнительной моторной коры (SMA) в активацию в первой подгруппе, вероятно, объясняется включением в работу существующих ранее обширных связей этой области с первичной сенсомоторной корой. SMA вовлекается в построение программы и выполнение движения, модулирует активность первичной сенсомоторной коры, а также имеет прямые эфферентные связи со стволом мозга и спинным мозгом [Weilke F., 2001; Dum R.P., 1996; Rouiller E.M., 1994; 1996; Maier M.A., 2002]. Активность данной области может увеличиваться как по мере возрастания сложности задания [Rao S.M., 1993; Wexler B.E., 1997], так и в связи с наличием очагов демиелинизации по ходу проводящих путей [Pantano P., 2002; Rocca M.A., 2004], распространенностью поражения внешне неизмененного белого вещества [Lee M., 2000; Reddy N., 2000] и спинного мозга [Filippi M., 2002]. В частности, в настоящем исследовании у пациентов первой подгруппы сохранялись отличия параметров ДТ-МРТ, выявленные во время первого обследования.

Восстановление параметров ДТ-МРТ во второй подгруппе, возможно, связанное, в том числе, с выявленным уменьшением размеров и интенсивности очагов в спинном мозге,



свидетельствует об отсутствии активного нейродегенеративного процесса в данной подгруппе больных, что согласуется с относительно небольшой длительностью болезни у обследованных пациентов и небольшим общим количеством обострений до включения в исследование.

Отсутствие данных за нейродегенерацию может быть также связано с тем, что к концу года 14 из 23 пациентов получали терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, что также может тормозить прогрессирование процесса.

Исследование деактивации при движении кистью, в которой ранее наблюдался парез, у пациентов первой подгруппы через двенадцать месяцев после обострения показало наличие небольшой зоны деактивации в области ипсилатеральной первичной сенсомоторной коры, а также деактивацию в медиальной и дорсолатеральной префронтальной коре, нижних отделах теменной коры, задних отделах поясной извилины и предклинье. Во второй подгруппе при движении кистью, в которой ранее наблюдался парез, также отмечалось появление небольшой зоны деактивации в проекции ипсилатеральной сенсомоторной коры (рис. 14). Можно предположить, что восстановление деактивации в проекции ипсилатеральной первичной сенсомоторной коры в настоящем исследовании свидетельствует о восстановлении специфичности контроля движений, так как восстановление основных функций кисти произошло, вероятно, за счет реорганизации коры (первая подгруппа) или восстановления структурных изменений проводящих путей после обострения (вторая подгруппа).

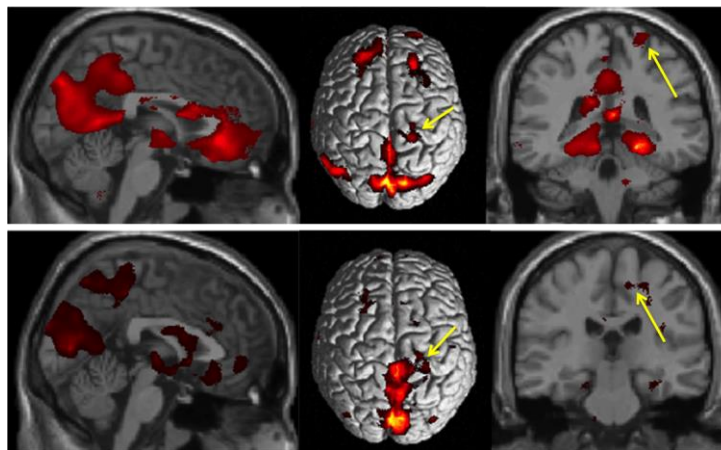


Рисунок 14. Зоны деактивации ( $T=3$ ;  $Z>3$ ,  $p_{\text{uncorr}}<0,001$ ) через двенадцать месяцев после обострения в первой (верхний ряд) и второй (нижний ряд) подгруппах при движении кистью, в которой ранее наблюдался парез: в первой подгруппе зоны деактивации сравнимы с зонами в контрольной группе. Во второй подгруппе отмечается появление незначительных участков деактивации в проекции ипсилатеральной сенсомоторной коры (указаны стрелкой). То же наблюдалось и при движении непаретичной кистью.

В заключение необходимо отметить, что впервые выявленная гетерогенность обнаруженных клиничко-структурно-функциональных изменений при развитии и регрессе

пареза кисти у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом сопряжена, вероятно, с исходно различными патофизиологическими механизмами. Полученные во время обострения РС различные клинические и нейровизуализационные особенности позволяют прогнозировать темпы восстановления пареза кисти после обострения и могут лечь в основу разработки индивидуальных планов реабилитационных программ.

## ВЫВОДЫ

1. Парез кисти при ремиттирующем рассеянном склерозе, обусловленный спинальным повреждением, сопровождается нейропластическими процессами с функциональной перестройкой коры головного мозга.

2. Обострение ремиттирующего рассеянного склероза с парезом кисти, обусловленным шейным спинальным очагом, ассоциировано с разнонаправленными изменениями активации контралатеральной первичной сенсомоторной коры. Паттерн кортикальной активации связан с поражением различных проводящих путей (афферентного/эфферентного).

3. Парез, сопряженный с деафферентацией коры, характеризуется уменьшением активации контралатеральной первичной сенсомоторной коры, повреждением медиальной петли наряду с кортикоспинальным трактом, в то время как снижение силы в кисти, связанное с поражением эфферентных двигательных путей, характеризуется увеличением активации контралатеральной первичной сенсомоторной коры и структурными изменениями в кортикоспинальном тракте.

4. При ремиттирующем рассеянном склерозе развитие функциональных адаптивных механизмов направлено на компенсацию структурного повреждения и, следовательно, неврологических нарушений. Регресс неврологического дефицита при ремиссии ассоциирован с динамикой паттерна корковой активации и тракт-специфических изменений.

5. Развитие и регресс пареза кисти при ремиттирующем рассеянном склерозе сопровождаются изменениями не только активации, но и деактивации коры головного мозга, что отражает внутрислоушарную и межполушарную перестройку сенсомоторных сетей.

6. Менее благоприятным прогностическим фактором с точки зрения раннего и полного восстановления функции кисти после обострения рассеянного склероза является уменьшение активации первичной сенсомоторной коры при сочетании пареза кисти с асимметричным снижением вибрационной чувствительности.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При неврологическом обследовании пациента с рассеянным склерозом во время обострения с двигательными нарушениями рекомендуется особое внимание обращать на асимметричное снижение чувствительности, в том числе вибрационной, как афферентной составляющей сформировавшегося пареза.

2. При оценке структурного поражения спинного мозга на уровне шейного отдела позвоночника рекомендуется обращать внимание на число очагов, так как значительное их количество повышает вероятность сочетанного поражения проводящих путей и, следовательно, отражается на прогнозе восстановления.

3. Уменьшение зоны активации первичной сенсомоторной коры контралатерального полушария при обострении рассеянного склероза с парезом кисти рекомендуется расценивать как отражение вероятно менее благоприятного прогноза в отношении ближайшего восстановления.

4. Функциональная МРТ с использованием двигательной парадигмы и анализом варианта реорганизации коры может быть рекомендована как средство объективизации выбора и планирования индивидуальных реабилитационных программ.

### **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ**

#### **ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Куликова С.Н., Брюхов В.В., Переседова А.В., Кротенкова М.В., Завалишин И.А. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография при рассеянном склерозе // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова** – 2012. – №2. – Т.112. – С.52–59.

2. Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова М.В., Переседова А.В., Завалишин И.А. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии** – 2013. – №3. – Т.7. – С.47–54

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

4. Куликова С.Н., Переседова А.В., Брюхов В.В., Трифонова О.В., Кротенкова М.В., Завалишин И.А. Реорганизация коры и изменения проводящих путей у пациентов с рассеянным

склерозом в динамике после обострения с двигательными нарушениями // **Медицинская визуализация** – 2013. – №6 – С.7-18.

5. Куликова С.Н., Переседова А.В., Кротенкова М.В., Брюхов В.В., Трифонова О.В., Завалишин И.А. Динамическое исследование реорганизация коры и структуры проводящих путей при ремиттирующем рассеянном склерозе с парезом кисти // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии** – 2014. – №1. (Принята в печать)

6. Куликова С.Н., Китаев С.В., Брюхов В.В., Кротенкова М.В. Особенности визуализации спинного мозга при рассеянном склерозе: традиционные МРТ-последовательности и роль модифицированной последовательности STIR (STIR\*) // **Лучевая диагностика и терапия** – 2011. – №4. – Т.2. – С.51–58.

7. Куликова С.Н., Китаев С.В., Брюхов В.В., Кротенкова М.В. Поражение спинного мозга при рассеянном склерозе: возможности оптимизации протокола МРТ-исследования // **REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики)** – 2012. – №2. – Т.2. – С.295–296.

8. Куликова С.Н., Брюхов В.В., Переседова А.В., Трифонова О.В., Кротенкова М.В., Завалишин И.А. Современные методы нейровизуализации при ремиттирующем рассеянном склерозе: оценка двигательных нарушений // **REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики)** – 2012. – №2. – Т.2. – С.296–297.

9. Куликова С.Н., Брюхов В.В., Переседова А.В., Трифонова О.В., Кротенкова М.В., Завалишин И.А. Нейровизуализационная оценка двигательных нарушений при ремиттирующем рассеянном склерозе // **Материалы X ежегодного съезда неврологов с международным участием.** – Нижний Новгород, 2012. – С.224.

10. Брюхов В.В., Куликова С.Н., Переседова А.В., Кротенкова М.В., Завалишин И.А. Современные возможности магнитно-резонансной томографии в изучении патогенеза рассеянного склероза // **Материалы X ежегодного съезда неврологов с международным участием.** – Нижний Новгород, 2012. – С.206.

11. Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова М.В., Переседова А.В., Завалишин И.А. МРТ в диагностике рассеянного склероза // **Материалы XIV Международной конференции «Возрастные аспекты неврологии».** – Судак, 2012. – С.300-308.

12. Куликова С.Н., Брюхов В.В., Переседова А.В., Трифонова О.В., Кротенкова М.В., Завалишин И.А. Сопоставление данных клинического обследования и фМРТ у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом во время обострения с двигательными нарушениями // **Материалы Одиннадцатой Международной Конференции «Высокие медицинские технологии XXI века»** – Бенидорм, Испания, 2012. – С.14.

13. Куликова С.Н., Брюхов В.В., Переседова А.В., Трифонова О.В., Кротенкова М.В., Завалишин И.А. Изменение активности коры головного мозга и показателей диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом во время обострения с двигательными нарушениями // **Труды международного VI неевского радиологического форума.** – Санкт-Петербург, 2013. – С. 9-10.

14. Куликова С.Н., Брюхов В.В., Переседова А.В., Трифонова О.В., Кротенкова М.В., Завалишин И.А. Изменения деактивации коры головного мозга у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом при обострении с двигательными нарушениями // **REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики)** – 2013. – №2. – Т.3. – С.405-406.

15. Куликова С.Н., Брюхов В.В., Переседова А.В., Трифонова О.В., Кротенкова М.В., Завалишин И.А. Структурные изменения белого вещества по данным диффузионно-тензорной МРТ у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом в динамике после обострения с

двигательными нарушениями // Материалы конгресса Российской ассоциации радиологов. – Москва, 2013. – С.190-192.

16. Kulikova S., Bryukhov V., Peresedova A., Trifonova O., Krotenkova M., Zavalishin I. Functional MRI and DTI interconnection in motor disorders evaluation in relapse-remitting multiple sclerosis // *Neuroradiology* – 2012. – №54. – Suppl.1. – P.182.

17. Kulikova S., Bryukhov V., Peresedova A., Trifonova O., Krotenkova M., Zavalishin I. Diffusion-tensor imaging and clinical data matching in patients with relapse-remitting multiple sclerosis with motor disorders during the follow-up // *Book of abstracts ESMRMB – Lisbon, Portugal, 2012.* – P.157.

18. Kulikova S., Bryukhov V., Peresedova A., Trifonova O., Krotenkova M., Zavalishin I. Cortical reorganization and white matter tracts structural features matching in relapse-remitting multiple sclerosis during the relapse with motor disorders // *Abstracts & Posters of 28th Congress of ECTRIMS – Lyon, France, 2012.* – P.868.

19. S. Kulikova, A. Peresedova, V. Bryukhov, O. Trifonova, M. Krotenkova, I. Zavalishin. Functional MRI, diffusion-tensor imaging and clinical data matching in patients with motor disorders during the relapse of multiple sclerosis // *Electronic poster, ECR –Vienna, Austria, 2013.* – DOI:10.1594/ecr2013/C-0296.

20. Kulikova S, Bryukhov V, Peresedova A, Trifonova O, Krotenkova M, Zavalishin I. Structural and functional changes in multiple sclerosis patients during the relapse with motor disorders and in the follow-up // *Neuroradiology* – 2013. – №55. – Suppl.1. – P.37.

21. Kulikova S, Peresedova A, Bryukhov V, Trifonova O, Krotenkova M, Zavalishin I. Cortical reorganization and white matter tracts structural changes in patients with relapse-remitting multiple sclerosis during the relapse with motor disorders // *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* – 2013. – №26. – Suppl.1. – P.81.

22. Kulikova S, Peresedova A, Bryukhov V, Trifonova O, Krotenkova M, Zavalishin I. Longitudinal cortex reorganization analysis in patients with relapse remitting multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Journal* – 2013. – №19. – Suppl.1. – P.188.

### **СПИСОК ПАТЕНТОВ, ОФОРМЛЕННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Китаев С.В., Кротенкова М.В., Брюхов В.В., Куликова С.Н. Патент на изобретение №2472433. «Способ выявления патологических очагов в спинном мозге при рассеянном склерозе» от 02.12.2011.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДТ-МРТ	диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография
КСТ	кортикоспинальный тракт
МРТ	магнитно-резонансная томография
П/НП	относящееся к паретичной/непаретичной кисти
РС	рассеянный склероз
фМРТ	функциональная магнитно-резонансная томография
AD	axial diffusivity, аксиальная диффузионная способность, $\lambda_1$
EDSS	expanded disability status scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации
FA	fractional anisotropy, фракционная анизотропия
MD	mean diffusivity, средняя диффузионная способность
MNI	Montreal Neurological Institute – система пространственных координат Монреальского неврологического института
NHPT	nine-hole peg test, тест по вставлению колышков в планшет с девятью отверстиями
RD	radial diffusivity, среднее между ортогональными поперечными диффузионными способностями $\lambda_2$ и $\lambda_3$ , радиальная диффузионная способность
SM1	primary sensorimotor cortex, первичная сенсомоторная кора
SMA	supplementary motor area, дополнительная моторная кора