

**МАТРОСОВА МАРИЯ СЕРГЕЕВНА**

**КЛИНИКО-МР-ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ  
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

3.1.24. Неврология

3.1.25. Лучевая диагностика

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

**Бельская Галина Николаевна**

доктор медицинских наук

**Кротенкова Марина Викторовна**

**Официальные оппоненты:**

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

**Трофимова Татьяна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (ИМЧ РАН), профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ВО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова МЗ РФ.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_ : \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.186.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

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

**Автореферат разослан** « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года.

**Ученый секретарь**

**диссертационного совета,**

**кандидат медицинских наук**

**Кузнецова Полина Игоревна**

## 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Рассеянный склероз (РС) является одним из наиболее распространенных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), поражающих, преимущественно, людей трудоспособного возраста, что делает его социально значимым и способствует его активному изучению. Тем не менее, ни точный патогенез заболевания, ни его этиология, ни механизмы прогрессирования остаются до конца не изученными [Захарова М.Н. и др., 2018].

Первичная клиническая диагностика РС зачастую затруднительна, в связи с возможным поражением практически любой функциональной системы и, как следствие, чрезвычайно разнообразной клинической картиной. Это приводит к поздней постановке диагноза и отсроченному началу эффективной терапии, что может заметно ухудшить качество жизни пациента [Giovannoni G. et al., 2016]. Возможности клинической оценки прогрессирования РС также ограничены, поскольку для установления диагноза «прогрессирующий рассеянный склероз» (ПРС), с учетом комплексного обследования пациента, требуется определенное время, которое для вторично-прогрессирующего РС (ВПРС) составляет, как минимум, 6 месяцев, а для первично-прогрессирующего РС (ППРС) – не менее одного года, однако, как правило, на это уходит несколько лет [Katz Sand I. et al., 2014; Thompson A.J. et al., 2018; Хачанова Н.В. и др., 2019; Спирин Н.Н. и др., 2022]. В итоге диагноз как ППРС, так и ВПРС зачастую ставится уже постфактум, когда необратимые изменения в ЦНС уже произошли [Захарова М.Н. и др., 2018; Lublin F.D. et al., 2014; Симанив Т.О., Захарова М.Н., 2018].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) традиционно является одним из основных методов диагностики РС [Брюхов В.В. и др., 2013]. Стандартные режимы сканирования, такие как T2-взвешенные изображения (T2 ВИ), T1 ВИ, T2 с подавлением сигнала от свободной жидкости (T2 fluid attenuation inversion recovery – T2 FLAIR) - помогают выявить очаги, характерные для данного аутоиммунного процесса и оценить его активность, в том числе, в виде накопления гадолиний-содержащего контрастного вещества (КВ), что отражает повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [Filippi M. et al., 2016; Filippi M. et al., 2019]. Однако, согласно последним литературным данным, воспалительный процесс может поддерживаться активированными макрофагами и клетками микроглии в веществе мозга и после закрытия ГЭБ, что способствует дальнейшей нейродегенерации [Matthews P.M., 2019]. С появлением более мощных МРТ-сканеров и накоплением новых знаний о гистопатологии и иммунологии РС, стало

понятно, что стандартных режимов МРТ недостаточно для оценки скрытой активности демиелинизирующего процесса [Nemond C.C., Bakshi R., 2018; Cortese R. et al., 2019]. Данная проблема является особенно актуальной в диагностике и оценке динамики прогрессирующих типов течения РС, при которых ухудшение неврологической симптоматики зачастую не сопровождается выявлением новых очаговых изменений при МРТ-исследовании [Kutzelnigg A., Lassmann H., 2014]. Предполагается, что основной вклад в неуклонное прогрессирование вносит не столько активный воспалительный компонент, сколько «скрытое» воспаление и нейродегенерация, являющиеся следствием диффузных микроструктурных повреждений во всей ЦНС, в том числе, во внешне неизменном белом веществе (ВНБВ) и во внешне неизменном сером веществе (ВНСВ), и постепенно приводящие к атрофическим изменениям мозга [Mahad D.H. et al., 2015; Calabrese M., Castellaro M., 2017; Frischer J.M. et al., 2015].

Оценка атрофии при МРТ требует длительного динамического наблюдения. В стандартных режимах МРТ она оценивается качественно в виде расширения ликворосодержащих пространств, кроме того, атрофию невозможно определить за небольшой интервал времени [Steenwijk M.D. et al., 2015]. В свою очередь, МРТ-морфометрия позволяет оценить уменьшение объема вещества мозга количественно, но только при ретроспективном анализе, и когда уже произошли необратимые изменения в ЦНС [Кротенкова И.А. и др., 2014; Кротенкова И.А. и др., 2017].

Одним из более ранних признаков нейродегенеративного процесса при РС может являться перераспределение железа, которое содержится в норме в большом количестве в олигодендроцитах, а при их разрушении (демиелинизации) переходит в свободную форму и фагоцитируется клетками провоспалительно активированной микроглии, накопление которой, в свою очередь, способствует поддержанию хронического воспаления в ЦНС [Mahad D.H. et al., 2015; Frischer J.M. et al., 2015].

В связи с вышеизложенным, поиск возможных биомаркеров (как клинических, так и нейровизуализационных), позволяющих идентифицировать хроническое воспаление при РС и как можно раньше выявить признаки нейродегенеративного процесса, может сыграть важную роль в своевременном выявлении прогрессирования заболевания, влияя, таким образом, на прогноз и тактику лечения пациентов с РС [Cortese R. et al., 2019; Peruzzotti-Jametti L., Pluchino S., 2018; Алифирова В.М. и др., 2022].

## **Цель работы**

Комплексный анализ взаимосвязи клинической картины и микроструктурных изменений вещества головного мозга у пациентов с различными типами течения рассеянного склероза, с выявлением возможных клинических и МРТ-предикторов прогрессирующего течения заболевания.

## **Задачи работы**

1. Анализ клинических характеристик пациентов с различными типами течения РС, выявление наиболее информативных клинических показателей в оценке прогрессирования заболевания и их связь с МРТ-данными.

2. Определение магнитной восприимчивости (распределения железа) с помощью количественного картирования восприимчивости (QSM) во внешне неизменном сером веществе головного мозга, а также во внешне неизменном белом веществе в сопоставлении со степенью повреждения (демиелинизации), по данным МРТ с феноменом переноса намагниченности (MTI), у пациентов с различными типами течения рассеянного склероза и здоровых добровольцев.

3. Оценка магнитной восприимчивости (распределения железа) в очагах демиелинизации у пациентов с РС, с помощью QSM, и корреляция полученных данных со степенью повреждения (демиелинизации) в очагах, по данным MTI.

4. Выявление возможных биомаркеров прогрессирования РС на основе полученных МРТ-данных.

5. Оценка очаговых изменений различной локализации, в том числе, в сером веществе головного мозга, с помощью режимов T1 MP2RAGE и DIR, у пациентов с различными типами течения РС.

## **Научная новизна**

- Разработан объединенный клинический показатель (ОКП) при РС, позволяющий предположить неблагоприятное течение заболевания и его возможный переход в прогрессирующую форму.

- Показано, что дегенеративный процесс при РС сопровождается повышением магнитной восприимчивости (относительной концентрации железа) в подкорковых структурах головного мозга (преимущественно, в скорлупе), по данным QSM, на фоне диффузного повреждения (демиелинизации) внешне неизменного белого вещества головного мозга, по данным MTI.

- Продемонстрирована корреляция атрофических изменений в подушке таламуса с разнонаправленными изменениями содержания железа, по данным QSM, в ее структуре.

- Выявлены паттерны распределения железа, по данным QSM, в очагах демиелинизации в сопоставлении со степенью повреждения (миелинизации) в них, по данным МТІ, что отражает разные типы хронических очагов демиелинизации.

- Гипоинтенсивный паттерн магнитной восприимчивости (распределения железа) в подушке таламуса, по данным QSM, определен в качестве нейровизуализационного биомаркера, ассоциированного с неблагоприятным течением РС.

### **Теоретическая значимость**

Проведено изучение клинических характеристик и поиск МРТ-паттернов в белом и сером веществе головного мозга, отражающих скрытую воспалительную активность и нейродегенеративный процесс при РС и являющихся возможными биомаркерами прогрессирующих типов течения заболевания.

Полученные результаты имеют большое значение для более глубокого понимания патогенеза процессов нейродегенерации при РС, включающих, наряду с атрофическими изменениями вещества мозга, перераспределение железа как в глубоком сером веществе, так и в очагах демиелинизации, а также диффузное повреждение (демиелинизацию) во внешне неизменном белом веществе головного мозга.

### **Практическая значимость**

Разработан объединенный клинический показатель (ОКП) при РС и создан онлайн-калькулятор для его расчета, предложенный в качестве инструмента для оценки более вероятного типа течения заболевания у пациентов с РС.

Режим T1 MP2RAGE может быть использован в клинической практике для одновременной оценки очаговых изменений в головном мозге и шейном отделе спинного мозга, с целью уменьшения времени МРТ-исследования и оценки тонких топических особенностей дегенеративного процесса у пациентов с рассеянным склерозом.

Взаимосвязь клинической картины пациентов и распределения железа в отдельных структурах головного мозга может свидетельствовать о необходимости как предотвращения активности воспалительного процесса, так и предупреждения развития нейродегенерации при выборе тактики лечения пациентов с РС, возможно, с использованием препаратов, влияющих на метаболизм железа в головном мозге.

### **Методология и методы исследования**

Объектом исследования были пациенты с РС. Всего в исследование были включены 90 пациентов с РС (50 – с РРС, 23 – с ВПРС, 17 – с ППРС) и 43 здоровых добровольца. Для всех пациентов предварительно были собраны клинико-анамнестические данные, включая данные по шкале EDSS, проведены клинические тесты (T25-FW, 9-HPT, SDMT, FIS и MSProDiscuss) и выполнено МРТ-исследование головного мозга по расширенному протоколу, включающему в себя дополнительные режимы multi-echo 3D T2\* GRE – для получения карт количественного картирования восприимчивости (QSM) и оценки распределения железа во ВНСВ, ВНБВ головного мозга и в очагах демиелинизации, МРТ с феноменом переноса намагниченности (МТИ) – для расчета коэффициента переноса намагниченности (MTR) в очагах демиелинизации и во ВНБВ, T1 MP2RAGE и DIR – для визуализации очагов кортикальной и иной локализации.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Разработанный объединенный клинический показатель (ОКП) при РС, включающий в себя результаты клинических тестов для оценки функции верхних и нижних конечностей, а также когнитивных функций, позволяет комплексно оценить неврологический дефицит пациентов с РС и предположить более вероятный тип течения РС.
2. Повышение магнитной восприимчивости на карте QSM в скорлупе, наряду с диффузным снижением миелинизации (повреждением) внешне неизмененного белого вещества (ВНБВ) головного мозга, являются более характерными для пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом (ПРС), что может иметь прогностическую значимость в оценке прогрессирования заболевания.
3. Разнонаправленные паттерны магнитной восприимчивости в подушке таламуса коррелируют с происходящим в ней процессом атрофии, причем гипоинтенсивный паттерн определяется в качестве более значимого биомаркера неблагоприятного течения РС.
4. Несмотря на преимущественно одинаковую визуализацию хронических очагов рассеянного склероза в стандартных режимах МРТ (T2 FLAIR), количественное картирование восприимчивости (QSM) и МРТ с переносом намагниченности (МТИ) позволяют выявить различные типы хронических очагов демиелинизации, в зависимости от распределения в них железа и степени миелинизации.
5. Режим T1 MP2RAGE показывает высокую чувствительность для одновременного (с помощью одной импульсной последовательности) выявления очагов

демиелинизации как в сером веществе головного мозга, так и субтенториально и интрамедуллярно.

б. Повышение балла, рассчитанного с помощью объединенного клинического показателя (ОКП) при РС, коррелирует с повышением магнитной восприимчивости в скорлупе и снижением коэффициента переноса намагниченности во ВНБВ головного мозга.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных результатов определяется достаточной для статистического анализа выборкой, четкой постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе современных нейровизуализационных и клинических методов обследования, применением адекватных задачам исследования методов статистического анализа.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го и 6-го неврологических отделений, отделения анестезиологии-реанимации, отдела лучевой диагностики, лабораторной диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований, клинической нейрофизиологии, многопрофильного клинко-диагностического центра ФГБНУ НЦН (протокол № 11 от 12 октября 2023 года).

Материалы диссертации были представлены на следующих конференциях: XVI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022» (Москва, Россия, 24-26 мая 2022 года), Нейрофоруме 2022 (Москва, Россия, 23-24 июня 2022 года), конгрессе РОПР (Москва, Россия, 8-10 ноября 2022 года), Всероссийском межрегиональном неврологическом Форуме «НейроДиалог 2023» (Тюмень, Россия, 24-25 марта 2023 года), XVII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2023» (Москва, Россия, 30 мая-1 июня 2023 года), Международном конгрессе МАВРС «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания – 2023» (Санкт-Петербург, Россия, 8-11 июня 2023 года), Нейрофоруме 2023 (Москва, Россия, 22-23 июня 2023 года), Всероссийской конференции с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. 5-й конгресс РОКИРС» (Уфа, Россия, 28-30 сентября 2023 года).



## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, включая 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки высшего образования Российской Федерации, а также получено 2 патента на изобретение.

## **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты внедрены в практику работы отдела лучевой диагностики, неврологических отделений ФГБНУ Научный центр неврологии, используются в учебном процессе для подготовки ординаторов, аспирантов, создании обучающих циклов повышения квалификации.

## **Личный вклад автора**

Автору принадлежит определяющая роль в разработке дизайна исследования, постановке цели и задач, составлении протокола МРТ, обосновании выводов и практических рекомендаций. Проработаны отечественные и зарубежные источники литературы по данной тематике. Самостоятельно были проведены отбор пациентов, анализ клинических данных, заполнение шкал, клинические тесты и МРТ-исследования. Самостоятельно проведено изучение программного обеспечения для последующей обработки МРТ-данных и постобработка полученных результатов. Кроме того, подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах, а также сформированы 2 заявки на патент.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 151 листе машинописного текста, содержит 16 таблиц, 12 приложений и иллюстрирована 35 рисунками. Работа построена из следующих разделов: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования с описанием 4 клинических случаев, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 16 отечественных и 189 зарубежных источников литературы, а также 6 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

## **2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) с 2020 по 2023 гг. на базе отдела лучевой диагностики.

Исследование и его протокол были одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 9-8/20 от 25.11.2020 года).

### **Общая характеристика участников исследования**

В данное проспективное исследование включено 133 человека, соответствующих критериям включения и исключения. Испытуемые подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

#### **Группы исследования:**

- **Ремиттирующий РС (РРС):** 50 пациентов (из них: 37 женщин) в возрасте от 18 до 57 лет (медиана, 1-й и 3-й квартили 34 [27;41]);
- **Вторично-прогрессирующий РС (ВПРС):** 23 пациента (из них: 15 женщин) в возрасте от 24 до 66 лет (49 [39;55]);
- **Первично-прогрессирующий РС (ППРС):** 17 пациентов с ППРС (из них: 10 женщин) в возрасте от 37 до 61 года 46,0 [43,0; 54,0];
- **Группа контроля (ГК):** 43 здоровых добровольца (из них: 31 женщина) в возрасте от 23 до 58 лет, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами группы РРС (33 [27;46]).

Предварительно из анализа было исключено 7 пациентов из ГК по причине выявления очаговых изменений в головном мозге либо выраженных двигательных артефактов, а также 1 пациент из группы ППРС, в связи с подозрением на MOG-ассоциированный энцефаломиелит.

#### **Критерии включения в группы РРС, ППРС, ВПРС:**

- Возраст пациентов от 18 до 70 лет.
- Установленный диагноз ремиттирующего, первично- или вторично-прогрессирующего РС, соответственно.

#### **Критерии включения в группу контроля:**

- Возраст участников от 18 до 75 лет.
- Отсутствие когнитивных расстройств, неврологических и тяжелых соматических заболеваний, отсутствие патологических изменений в головном мозге при МРТ, либо единичные очаги сосудистого характера в возрастной категории >50 лет.

#### **Общие критерии исключения для основных групп и группы контроля:**

- Отказ пациента от участия в исследовании.

- Наличие противопоказаний к проведению МРТ.
- Наличие беременности.
- Проведение гормональной пульс-терапии в течение месяца до момента проведения исследования (для основных групп).
- Обнаружение любой другой сопутствующей структурной патологии головного мозга, помимо РС (для основных групп) или структурной патологии головного мозга (для группы контроля).
- Повреждение МРТ-данных, наличие некорректируемых артефактов.

### **Клиническое обследование**

Клиническое обследование включало сбор клиничко-анамнестических данных: возраста, продолжительности заболевания и возраста пациента, в котором оно дебютировало, данных по расширенной шкале оценки инвалидности (EDSS) [Kurtzke J.F., 1983], наличия терапии ПИТРС, а также ее вида и длительности (при наличии). Для пациентов с ВПРС был известен примерный возраст перехода РС в прогрессирующую форму. Кроме того, непосредственно перед МРТ-исследованием всеми испытуемыми были пройдены следующие тесты по рекомендациям, выпущенным национальным обществом по рассеянному склерозу (<https://www.nationalmssociety.org/>):

- тест оценки времени прохождения 7,62 метра (T25-FW) – для оценки функций нижних конечностей [Rudick R.A. et al., 2009],
- тест с девятью отверстиями (9-HPT) – для оценки функции верхних конечностей [Rudick R.A. et al., 2009],
- тест на сопоставление символов и цифр (SDMT) – для оценки когнитивных функций [Benedict R.H. et al., 2017],
- анкета MSProDiscuss – для оценки вероятности прогрессирования заболевания [Ziemssen T. et al., 2020],
- шкала оценки утомляемости (FIS) [Meca-Lallana V. et al., 2019].

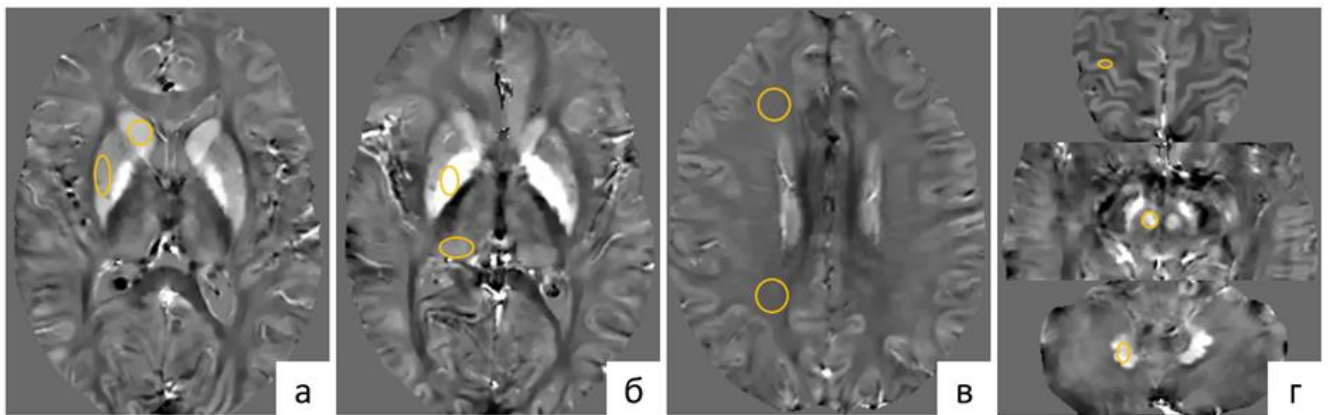
Обследуемыми из группы контроля также были пройдены все указанные тесты, за исключением анкеты MSProDiscuss.

### **МРТ-исследование головного мозга**

МРТ головного мозга проводилось на МР-томографе Siemens Magnetom Prisma, 3 Тесла, с 64-канальной головной катушкой. Протокол сканирования включал режимы T2 tse, 3D T2 FLAIR – для оценки очаговых изменений в головном мозге, 3D DIR, 3D T1 MP2RAGE – для визуализации корковых очагов демиелинизации, 3D T2\* GRE мульти эхо – для получения карт количественного картирования восприимчивости (QSM), МТИ –

для получения карт отношения переноса намагниченности (MTR). Пациентам с РС также было выполнено MPT головного мозга после внутривенного контрастирования (Гадовист, 7,5 мл) в режимах T1 tse, 3D T1 MPRAGE, 3D T2 FLAIR.

По картам QSM, полученным в программе MEDI Toolbox (<https://pre.weill.cornell.edu/mri/pages/qsm.html>), с помощью ROI-анализа было проведено измерение магнитной восприимчивости (в ppb) в области головок хвостатых ядер, скорлупы, бледных шаров и подушек таламуса с двух сторон, красных и зубчатых ядер, коры прецентральных извилин (моторная кора), а также ВНБВ лобных и теменных долей (рисунок 1). Также с помощью QSM была проведена качественная и количественная оценка магнитной восприимчивости в очагах демиелинизации.



**Рисунок 1.** Области интереса (ROI) на карте QSM, в которых измерялась магнитная восприимчивость (на каждом рисунке – сверху вниз, соответственно): а – головка хвостатого ядра и скорлупа; б – бледный шар и подушка таламуса; в – ВНБВ лобной и теменной долей; г – кора прецентральной извилины (моторная кора), красное ядро, зубчатое ядро мозжечка.

Карты MTR были построены в программе 3D Slicer (<https://www.slicer.org/>) по общепринятой формуле [Filippi M., Rocca M.A., 2007], после чего с помощью ROI-анализа по ним был проведен расчет показателя переноса намагниченности во ВНБВ лобных и теменных долей и в очагах демиелинизации разных типов, выявленных по QSM.

Для сравнения объема серого и белого вещества, скорлупы, подушек таламуса между испытуемыми, на основе режима T1 MP2RAGE с использованием инструмента CAT12 (<https://neuro-jena.github.io/cat/>) на базе программы SPM12 было проведено морфометрическое исследование (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) [Gaser C. et al., 2022]. Для анализа использовался относительный объем белого вещества (относительно всего интракраниального объема) и относительный объем подушек таламуса (относительно объема серого вещества). Объем очагов демиелинизации был рассчитан в режиме T2 FLAIR в программе ITK-SNAP (<http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>) [Yushkevich P.A. et al., 2006].

По режимам T1 MP2RAGE и DIR было посчитано количество очагов в сером корковом веществе головного мозга, в стволе мозга и в шейном отделе спинного мозга (до С6 позвонка). После этого было проведено сравнение данных показателей между режимами и группами испытуемых, а также корреляционный анализ с клинической картиной пациентов.

### **Статистическая обработка полученных результатов**

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения «IBM SPSS Statistics, версия 23.0», а также R версии 4.3.0. Накопление, систематизация и корректировка информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Excel.

Показатели описательной статистики для категориальных и порядковых переменных – частота и доля (%), для количественных – медиана и 1-й и 3-й квартили. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Тип распределения количественных показателей оценивался путем анализа частотных гистограмм. Для оценки связи между количественными переменными с нормальным распределением использовался коэффициент корреляции Пирсона, при ненормальном распределении – коэффициент корреляции Спирмена.

Для сравнения групп по количественным переменным с нормальным распределением использовался Т-тест для несвязанных совокупностей (для 2 групп) или дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорными попарными сравнениями (для 3 и более групп), с ненормальным распределением – тест Манна-Уитни (для 2 групп) или тест Краскела-Уоллиса (для 3 и более групп) с апостериорными попарными сравнениями. Для сравнения групп по категориальным переменным использовался тест Хи-квадрат Пирсона, а при наличии ограничений к его применению – точный критерий Фишера. При апостериорных попарных сравнениях для поправки на множественные сравнения применялся метод Бонферрони или Даннета.

Связь между двумя количественными переменными с поправкой на возраст оценивалась с помощью общей линейной модели, включающей одну из количественных переменных в качестве зависимой переменной, а другую количественную переменную и возраст в качестве ковариат; между количественной и категориальной переменной – с помощью общей линейной модели, включающей количественную переменную в качестве зависимой переменной, категориальную переменную в качестве фиксированного фактора, возраст в качестве ковариаты; между двумя категориальными переменными – с помощью множественной логистической регрессии, включающей одну из категориальных переменных в качестве зависимой переменной, другую категориальную

переменную в качестве фактора, возраст в качестве ковариаты. Для облегчения интерпретации оценивался уровень значимости для критерия отношения правдоподобия.

Поиск маркеров неблагоприятного течения РС, ассоциированных с железом, проводили методом бинарной логистической регрессии с последовательным подбором предикторов по Вальду. В модель включали потенциальные предикторы, отобранные по результатам сравнения групп РРС и ПРС однофакторными методами. Качество модели оценивалось по псевдо-R<sup>2</sup> Нэйджелкерка и с помощью ROC-анализа.

Связь между результатами подсчета очагов в режимах T1 MP2RAGE и DIR оценивали с помощью корреляции Спирмена. Для интерпретации силы выявленных связей использовали шкалу Чеддока. Для сравнения числа очагов, выявляемых в режимах T1 MP2RAGE и DIR, использовали тест Вилкоксона. Дополнительно проводили одновыборочный t-тест. Связь между числом очагов и разницей результатов их подсчета в режимах T1 MP2RAGE и DIR оценивали с помощью линейного регрессионного анализа. Также для визуализации различий T1 MP2RAGE и DIR использовали графики Блэнда-Альтмана. Чувствительность и специфичность методов оценивались по общепринятым формулам с оценкой доверительных интервалов с помощью R версии 4.3.0 (пакет epiR).

### **3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **Клиническая характеристика обследованных пациентов**

Результаты клинических тестов пациентов с разными типами течения РС и испытуемых ГК представлены в Таблице 1.

Все группы значимо отличались друг от друга по шкале EDSS:  $p(\text{ППРС-ВПРС})=0,043$ , для остальных попарных сравнений  $p<0,001$ . Различия по шкале FIS были значимыми между группами ВПРС и РРС ( $p=0,018$ ), а также ВПРС и ГК ( $p=0,015$ ), при этом значимых различий между группами РРС, ППРС и ГК выявлено не было. Различия результатов теста T25-FW оказались значимыми при всех попарных сравнениях групп, за исключением сравнения групп ППРС и ВПРС ( $p=0,423$ ):  $p(\text{РРС-ВПРС})=0,015$ ,  $p(\text{РРС-ППРС})=0,007$ ,  $p(\text{РРС-ГК})=0,003$ ,  $p(\text{ППРС-ГК})=0,002$ ,  $p(\text{ВПРС-ГК})=0,008$ . Различия результатов тестов 9-НРТ D, 9-НРТ ND и SDMT были значимыми при всех попарных сравнениях ( $p\leq 0,007$ ), как указано в таблице 2, за исключением сравнения групп ППРС и ВПРС, а также сравнения групп РРС и контроля, где  $p>0,05$ . Результаты опросника MSProDiscuss также различались между группами РРС и ПРС ( $p<0,001$ ). При этом значимых различий между ППРС и ВПРС выявлено не было ( $p=1,000$ ).

Группы испытуемых не различались по половому составу ( $p = 0,503$ ), однако были выявлены различия по возрасту между всеми группами ( $p < 0,001$ ), за исключением ППРС и ВПРС, а также РС и ГК ( $p > 0,05$ ), в связи с чем анализ проводился с поправкой на возраст пациентов.

**Таблица 1.** Клинические характеристики пациентов с РС, ППРС, ВПРС и ГК.

Характеристика	Группа			
	РС (n = 50)	ППРС (n = 17)	ВПРС (n = 23)	ГК (n = 43)
Шкала EDSS (балл)	1,5 [1,0; 2,0]	4,0 [2,5; 5,0]	5,5 [4,5; 6,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Тест T25-FW (сек)	6,1 [5,7; 6,6]	9,0 [7,5; 10,9]	10,6 [8,6; 13,7]	5,6 [5,3; 5,9]
Тест 9-НРТ D (сек)	19,5 [17,5; 21,9]	23,0 [21,5; 26,0]	26,2 [21,7; 29,1]	18,5 [17,0; 19,7]
Тест 9-НРТ ND (сек)	21,3 [19,2; 22,8]	26,7 [22,9; 30,3]	33,1 [27,0; 38,4]	19,6 [18,1; 21,5]
Тест SDMT (число правильных ответов)	56,0 [48,0; 65,0]	46,0 [41,0; 52,0]	35,0 [30,0; 43,0]	59,0 [55,0; 65,0]
Шкала FIS (балл)	35,5 [13,5; 69,0]	49,0 [32,0; 62,5]	77,5 [34,0; 106,0]	32,0 [13,0; 64,0]
MSProDiscuss (вероятность прогрессирования), %	43 (86,0%)	1 (5,9%)	3 (13,0%)	-
	3 (6,0%)	6 (35,3%)	4 (17,4%)	-
	4 (8,0%)	10 (58,8%)	16 (69,6%)	-

### **Комплексная клиническая оценка пациентов с рассеянным склерозом и расчет объединенного клинического показателя (ОКП)**

Несмотря на выявленные различия между группами по результатам клинических тестов, данные тесты не могут быть использованы по отдельности для выявления признаков прогрессирования РС, поскольку заболевание характеризуется вариабельностью клинической картины и может задействовать разные функциональные системы, что требует комплексной неврологической оценки, для расчета которой нами предложен объединенный клинический показатель (ОКП).

Расчет ОКП включал в себя результаты оценки когнитивного статуса (тест SDMT, количество ответов), двигательных функций верхних (тесты 9-НРТ D, сек и 9-НРТ ND, сек) и нижних (тест T25-FW, сек) конечностей. При клинической оценке РС благоприятным вариантом считалось нахождение участника в группе РС. Неблагоприятным течением считалось нахождение в группе ППРС, объединяющей пациентов с ППРС и ВПРС.

Для снятия ограничений, связанных с суммированием различных единиц измерения вышеуказанных показателей (количество ответов и секунды), была проведена их стандартизация по формуле:

$$Z = \frac{(\text{значение для данного пациента}) - (\text{среднее значение})}{\text{стандартное отклонение}} \quad (1),$$

где  $Z$  – стандартизованное значение по каждому из вышеуказанных тестов, а среднее и стандартное отклонение были рассчитаны для исследуемой выборки пациентов с РС всех групп суммарно по каждому из вышеуказанных тестов (Таблица 2).

**Таблица 2.** Средние значения и стандартные отклонения результатов выполненных тестов среди пациентов с РС в выборке.

Показатель	Среднее значение	Стандартное отклонение
T25-FW	8,673	5,937
9-HPT D	22,772	6,533
9-HPT ND	26,055	9,789
SDMT	49,078	13,358

Путем подстановки значений из таблицы 5 в формулу 1 стандартизация отдельных клинических показателей приобрела вид:

$$Z (\text{T25-FW}) = (\text{«T25-FW (сек)»} - 8,673) / 5,937 = 0,168 * \text{«T25-FW (сек)»} - 1,461 \quad (2)$$

$$Z (9 \text{ HPT D}) = (\text{«9 HPT D (сек)»} - 22,772) / 6,533 = 0,153 * \text{«9 HPT D (сек)»} - 3,486 \quad (3)$$

$$Z (9 \text{ HPT ND}) = (\text{«9 HPT ND (сек)»} - 26,055) / 9,789 = 0,102 * \text{«9 HPT ND (сек)»} - 2,662 \quad (4)$$

$$Z (\text{SDMT}) = (\text{«SDMT (правильных ответов)»} - 49,078) / 13,358 = 0,075 * \text{«SDMT (правильных ответов)»} - 3,674 \quad (5)$$

Исходный расчет ОКП при РС производился путем суммирования  $Z$ -значений отдельных показателей из формул 2-5. Поскольку сравнения групп РРС и ПРС показали, что пациенты с ПРС имеют более высокие баллы T25-FW, 9-HPT D, 9-HPT ND, но менее высокий балл SDMT, последний добавляли в формулу с инверсией знака:

$$\text{ОКП (исходный расчет)} = Z (\text{T25-FW}) + Z (9 \text{ HPT D}) + Z (9 \text{ HPT ND}) - Z (\text{SDMT}) \quad (6)$$

Путем преобразования вышеуказанных формул исходный расчет ОКП при РС приобрел вид:

$$\text{ОКП (исходный расчет)} = 0,168 * \text{T25-FW (сек)} + 0,153 * 9 \text{ HPT D (сек)} + 0,102 * 9 \text{ HPT ND (сек)} - 0,075 * \text{SDMT (число правильных ответов)} - 3,935 \quad (7)$$

Для оценки возможностей использования показателя ОКП при РС в качестве маркера течения заболевания (РРС / ПРС) применялся метод ROC-анализа. Пороговое значение определялось по максимальному индексу Йодена, который рассчитывается как сумма чувствительности и специфичности минус 1.

Площадь под кривой [95% доверительный интервал] для ОКП составила 0,926 [0,874; 0,977]. Отличия ROC кривой от диагональной опорной линии были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).



Оптимальное пороговое значение для исходно рассчитанного ОКП было определено на уровне -0,886 (вероятность попадания в группу ПРС повышается при значении показателя  $\geq -0,886$ ).

Для облегчения интерпретации в итоговой формуле к исходному расчету ОКП прибавили коэффициент, который сместил порог к нулевому значению:

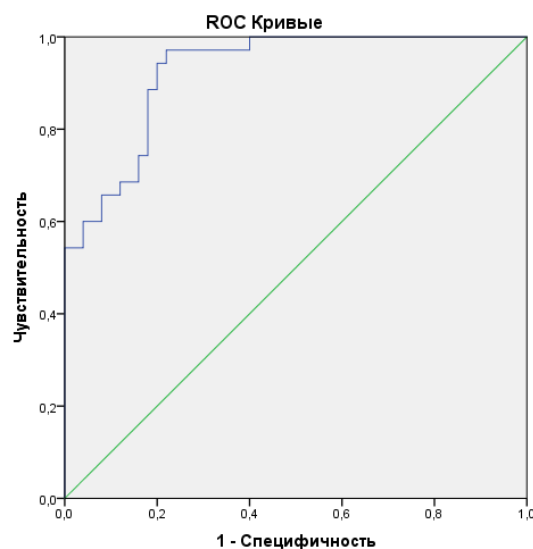
$$\text{ОКП} = \text{ОКП РС (исходный расчет)} + 0,886 \quad (8)$$

Путем преобразования итоговая формула расчета ОКП при РС приобрела вид:

$$\text{ОКП} = 0,168 * \text{T25-FW (сек)} + 0,153 * 9 \text{ НРТ D (сек)} + 0,102 * 9 \text{ НРТ ND (сек)} - 0,075 * \text{SDMT (число правильных ответов)} - 3,049 \quad (9)$$

Прибавление коэффициента не оказывает влияния на возможности использования ОКП в качестве маркера течения заболевания (ПРС/ПРС), что подтверждается результатами ROC-анализа: площадь под кривой [95% доверительный интервал] для ОКП не изменилась.

Таким образом, оптимальное пороговое значение для ОКП было определено на уровне 0,00 (вероятность попадания в группу ПРС повышается при значении ОКП  $\geq 0,00$ ). Чувствительность и специфичность [95% ДИ] для этой точки составили 97% [85%; 100%] и 78% [64%; 88%], соответственно (рисунок 2). Площадь под кривой для ОКП при РС оказалась большей, чем для большинства отдельных показателей, лежащих в основе ОКП РС (тестов 9-НРТ D, 9-НРТ ND и SDMT),  $p < 0,001$ .



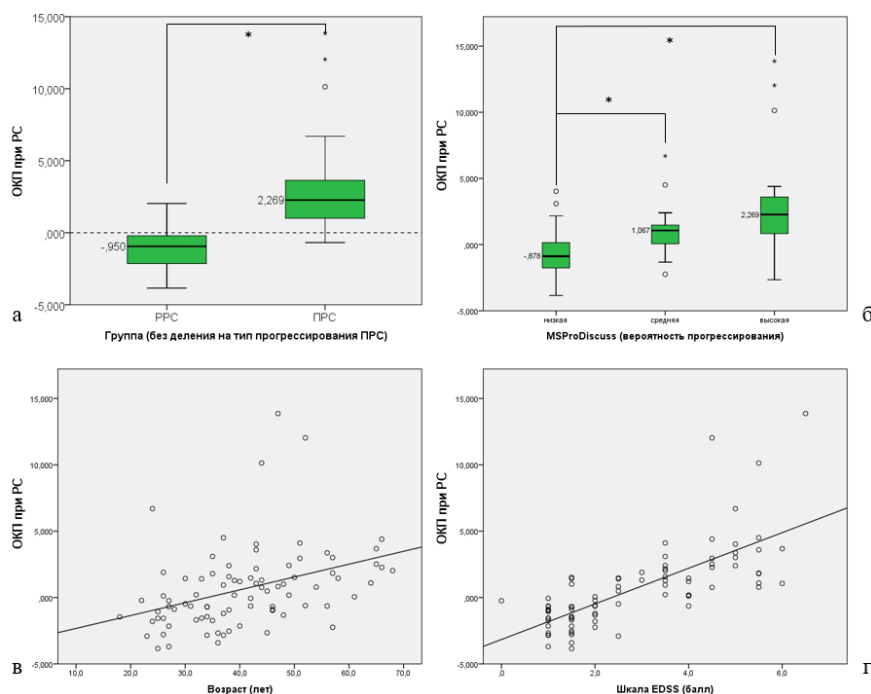
**Рисунок 2.** ROC-кривая для ОКП при РС.

Безусловно, формула ОКП при РС является сложной для запоминания и применения в ежедневной клинической практике, в связи с чем нами разработан онлайн-

калькулятор с заложенной в него выше представленной формулой 9, демо-версия которого доступна по ссылке: <https://mikhail-matrosov.github.io/ccscms/>.

С использованием данного онлайн-калькулятора ОКП при РС был рассчитан для пациентов всех групп из нашей выборки и сопоставлен с возрастом испытуемых, данными по результатам опросника MSProDiscuss и баллом по шкале EDSS (рисунок 3). ОКП оказался сопоставим с результатами опросника MSProDiscuss и значимо связанным с возрастом пациентов (коэффициент корреляции Спирмена = 0,491,  $p < 0,001$ ), баллом по шкале EDSS (коэффициент корреляции Спирмена = 0,781,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, использование ОКП позволило комплексно оценить неврологический дефицит пациентов с рассеянным склерозом в нашей выборке и предположить более вероятный тип течения заболевания в настоящий момент времени.



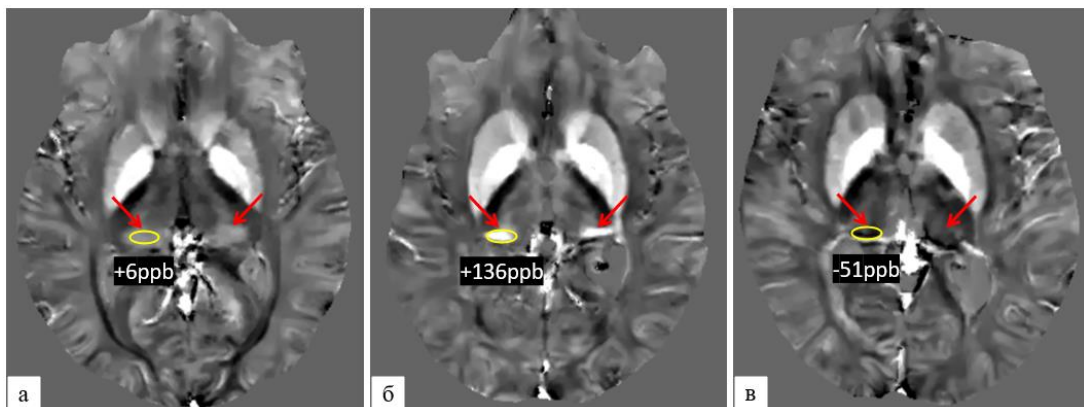
**Рисунок 3.** Различия ОКП при РС между группами пациентов с РРС и ПРС (а), и связь результата ОКП РС с вероятностью прогрессирования по шкале MSProDiscuss (б), с возрастом пациентов (в) и баллом по шкале EDSS (г). \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), ° и \* (на верхних графиках) – отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки, ° (на нижних графиках) – каждое отдельное измерение.

### Анализ микроструктурных изменений во внешне неизменном сером веществе (ВНСВ) и внешне неизменном белом веществе (ВНБВ) у пациентов с различными типами течения рассеянного склероза

При количественном анализе карт QSM во ВНСВ и ВНБВ головного мозга с учетом поправки на возраст было выявлено, что значимые различия магнитной восприимчивости между группами испытуемых наблюдались между ВПРС и ГК в головках хвостатых ядер

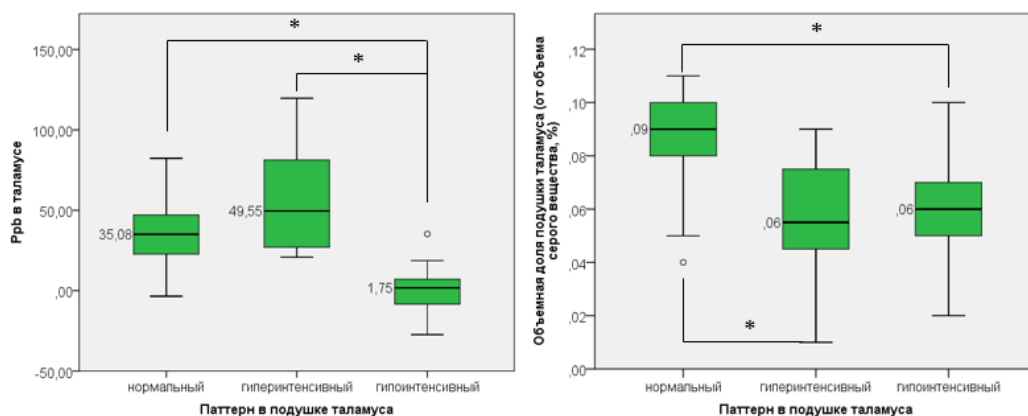
( $p_{\text{ВПРС-ГК}}=0,012$ ), а также между РРС и ВПРС, ВПРС и ГК, ППРС и ГК в скорлупе:  $p_{\text{РРС-ВПРС}}=0,007$ ,  $p_{\text{ВПРС-ГК}}=0,002$ ,  $p_{\text{ППРС-ГК}}=0,042$ . В остальных зонах интереса статистически значимых различий не отмечалось, однако была выявлена тенденция к снижению магнитной восприимчивости в области подушек таламуса в группе ВПРС.

Кроме того, у испытуемых всех групп были выявлены различия в визуализации подушки таламуса на картах QSM, обусловленные не только её магнитной восприимчивостью, но и объемом. Условно данные различия были разделены на три паттерна: «нормальный» паттерн в виде хорошо визуализируемой подушки таламуса, имеющей слабо гиперинтенсивный МР-сигнал на карте QSM относительно остальных отделов таламуса, отмечающийся у большинства испытуемых ГК и части пациентов с РРС; «гиперинтенсивный» паттерн в виде резко повышенного МР-сигнала в области подушки таламуса при уменьшении её относительного объема (относительно всего объема серого вещества, %) и «гипоинтенсивный» паттерн, проявляющийся, наоборот, снижением магнитной восприимчивости в подушке таламуса также при уменьшении её относительного объема (рисунок 4).



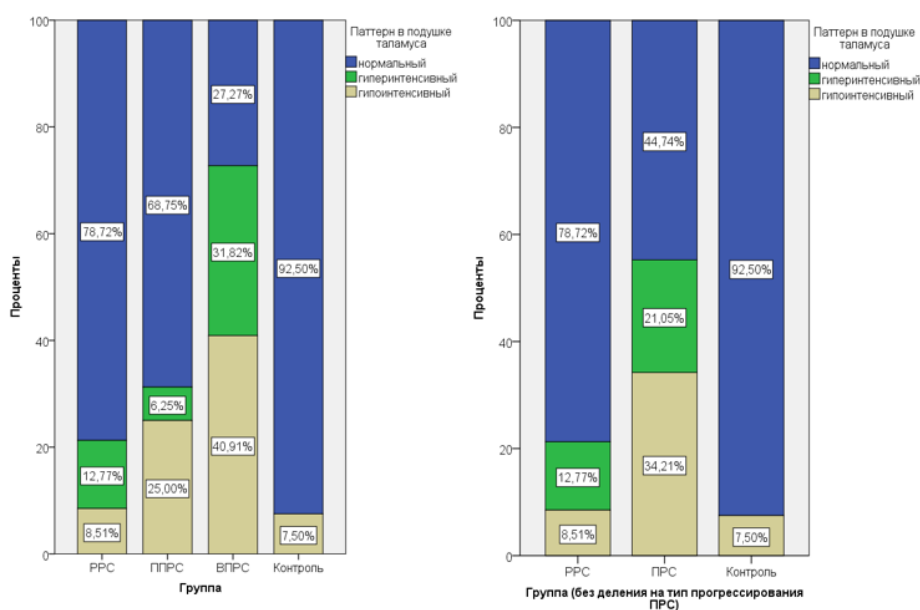
**Рисунок 4.** Значения магнитной восприимчивости (окружности) и паттерны в подушке таламуса (стрелки) на картах QSM у трех пациентов одного возраста: а – «нормальный» паттерн у добровольца из группы контроля, б – «гиперинтенсивный» паттерн у пациента с РРС, в – «гипоинтенсивный» паттерн у пациента с ВПРС.

При сопоставлении паттернов в подушке таламуса с её магнитной восприимчивостью и объемной долей (относительно серого вещества) было выявлено, что относительный объем подушек таламуса значимо снижен как при «гиперинтенсивном» ( $p<0,001$ ), так и при «гипоинтенсивном» паттернах ( $p<0,001$ ), по сравнению с «нормальным» паттерном (рисунок 5). Различия в магнитной восприимчивости при этом оказались статистически значимыми только относительно «гипоинтенсивного» паттерна ( $p<0,001$ ).



**Рисунок 5.** Характеристики паттернов в подушке таламуса. Слева – различия по магнитной восприимчивости (ppb), справа – различия по объемной доле (относительным объемом) от серого вещества. \* – статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), ° – отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки.

В нашей выборке «нормальный» паттерн отмечался в подавляющем большинстве случаев (>90%) у пациентов группы контроля, за исключением трех пациентов старшей возрастной категории (около 50 лет). В свою очередь, в группе РРС «нормальный» паттерн был выявлен у 78,72% испытуемых, в группе ППРС – у 68,75%, а в группе ВПРС – лишь у 27,27%. При этом «гипоинтенсивный» паттерн определялся у 40,91% пациентов с ВПРС, у 25% пациентов – с ППРС и всего у 8,51% пациентов – с РРС, а «гиперинтенсивный» паттерн составил 31,82% – при ВПРС, при этом в группах РРС и ППРС на его долю приходилось 12,77% и 6,25%, соответственно. Таким образом, «гипоинтенсивный» паттерн в подушке таламуса был наиболее характерен для пациентов с ВПРС (40,91%) и, в меньшей степени, для ППРС (25%), что, вероятно, ассоциируется с прогрессированием заболевания (рисунок 6).



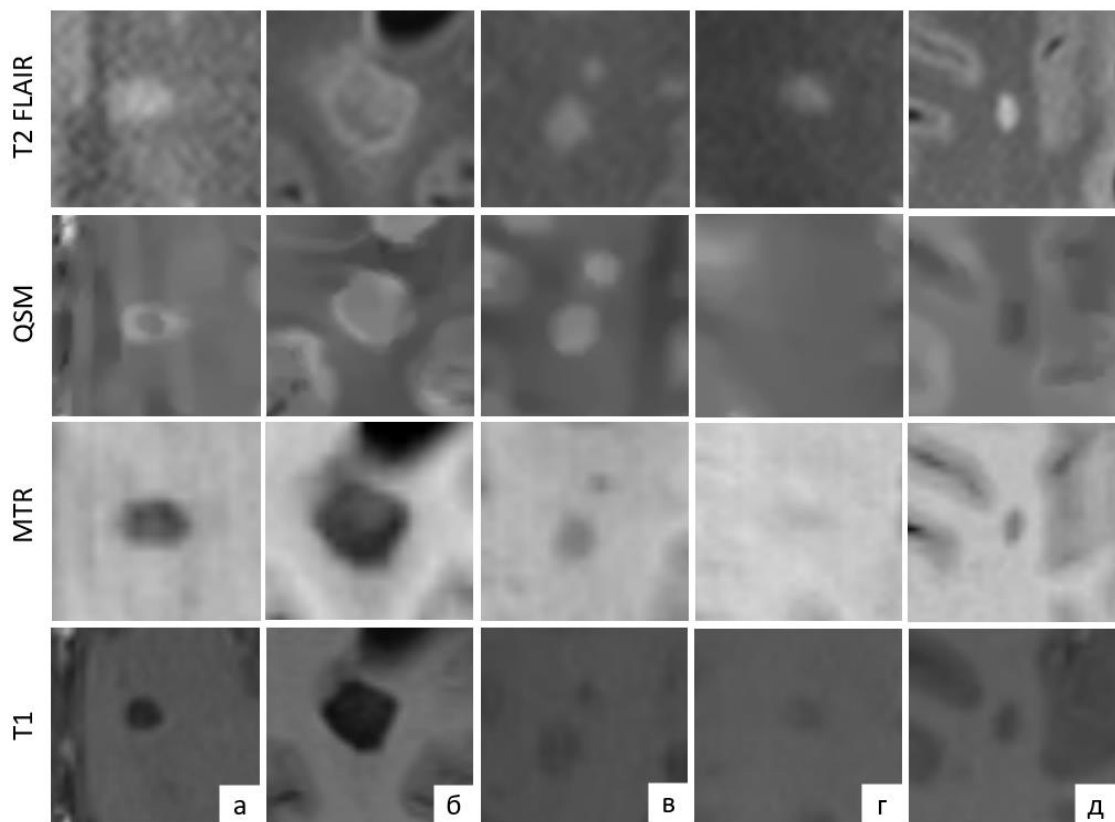
**Рисунок 6.** Процентное распределение паттернов в подушке таламуса среди испытуемых разных групп: слева – РРС, ППРС, ВПРС и ГК; справа – РРС, ПРС и ГК.

Во ВНБВ лобных и теменных долей, несмотря на отсутствие статистически значимых изменений магнитной восприимчивости на QSM, были выявлены различия коэффициента переноса намагниченности (MTR) той же локализации, рассчитанные для каждой группы: MTR во ВНБВ лобных и теменных долей был статистически значимо ниже в группах РРС и ВПРС, по сравнению с ГК,  $p < 0,001$ . Статистически различались между собой также группы РРС и ВПРС, по MTR, в лобных долях, однако уровень значимости различий был близок к пороговому ( $p = 0,033$ ).

Таким образом, микроструктурные изменения во ВНБВ головного мозга у пациентов с РС (причем, как РРС, так и ВПРС), по данным МРТ с переносом намагниченности (MTR), характеризуются, в основном, диффузным повреждением.

### **Анализ содержания железа и степени миелинизации в очагах демиелинизации при рассеянном склерозе**

Различные паттерны хронических очагов демиелинизации на картах QSM в сопоставлении с их визуализацией в стандартных режимах МРТ (T2 FLAIR, T1) и коэффициентом переноса намагниченности (MTR) в их структуре во всех исследуемых группах пациентов с РС представлены на рисунке 7.



**Рисунок 7.** Различные паттерны визуализации очагов демиелинизации (а-д) в режиме T2 FLAIR (верхний ряд), на картах QSM (второй ряд сверху), на картах MTR (второй ряд снизу), в режиме T1 без КВ (нижний ряд).

В режиме T2 FLAIR большинство очагов визуализируются, в основном, одинаково в виде участков гомогенно повышенного МР-сигнала, за исключением некоторых очагов, имеющих более гипоинтенсивный МР-сигнал в центре и более гиперинтенсивный (по типу ободка) – по периферии (рисунок 7, верхний ряд).

При качественном анализе данных МТІ было выявлено, что очаги отличаются по сигнальным характеристикам (степени выраженности гипоинтенсивности) на картах МTR (рисунок 7, второй ряд снизу). При этом визуализация очагов на картах МTR была качественно сопоставима с таковой, по данным МРТ в режиме T1, где очаги типа rim+ имели наиболее гипоинтенсивный МР-сигнал и определялись, преимущественно, в виде хронических «черных дыр» (рисунок 7, нижний ряд).

В свою очередь, на картах QSM было выявлено несколько паттернов визуализации очагов при РС: часть очагов, имея гиперинтенсивный МР-сигнал в режиме T2 FLAIR, также являются гиперинтенсивными на QSM: при этом некоторые из них имеют гомогенно повышенный МР-сигнал (рисунок 7в), а некоторые – повышенный по периферии (по ободку, rim+) (рисунок 7а-б). Последние, в свою очередь, делятся на те, в которых повышенную интенсивность МР-сигнала имеет только ободок (рисунок 7а), и те, в которых интенсивность МР-сигнала повышена также и в центре (рисунок 7б).

Кроме того, часть очагов, также имеющих повышенную интенсивность МР-сигнала в режиме T2 FLAIR, не визуализируются на QSM (имеют изоинтенсивный МР-сигнал, non-visible) (рисунок 7г). У отдельных пациентов на картах QSM были выявлены очаги с гипоинтенсивным паттерном относительно окружающего белого вещества (рисунок 7д), однако они не были включены в дальнейший анализ за счет их малого количества.

В свою очередь, при количественной оценке карт QSM среди гомогенных очагов rim- были выявлены различия: одни имели положительные значения магнитной восприимчивости ( $>0$  ppb) (rim- positive), а другие, несмотря на визуально гиперинтенсивный МР-сигнал, по сравнению с окружающим белым веществом – отрицательные значения магнитной восприимчивости ( $<0$  ppb) (rim- negative).

Таким образом, с помощью качественной и количественной оценки магнитной восприимчивости, по данным QSM, было выделено 6 паттернов (типов) распределения железа в очагах демиелинизации:

1. очаги с гиперинтенсивным ободком и изоинтенсивным МР-сигналом в центре (rim+);
2. очаги с гиперинтенсивным ободком и слабо гиперинтенсивным МР-сигналом в центре (rim+ mixed);

3. очаги с гомогенно гиперинтенсивным МР-сигналом без ободка с положительной магнитной восприимчивостью (rim- positive);
4. очаги с гомогенно гиперинтенсивным МР-сигналом без ободка с отрицательной магнитной восприимчивостью (rim- negative);
5. очаги, не визуализируемые (изоинтенсивные) на QSM, по сравнению с T2 FLAIR (non-visible);
6. гипоинтенсивные очаги (negative).

При сопоставлении данных QSM и MTR в очагах демиелинизации было выявлено, что очаги с кольцевидным паттерном на QSM имели самые низкие значения коэффициента переноса намагниченности, а non-visible очаги – самые высокие значения (таблица 3). Статистически значимыми оказались различия между всеми типами очагов ( $p < 0,001$ ), за исключением rim+ и rim+ mixed ( $p = 0,627$ ).

**Таблица 3.** MTR в очагах демиелинизации разных типов.

	Тип очага					p
	rim+ (1)	rim+ mixed (2)	rim- pos (3)	rim- neg (4)	non-vis (5)	
Медиана [Q1; Q3]	145,0 [133,0; 171,0]	167,5 [134,5; 190,0]	238,8 [201,5; 271,5]	285,0 [248,8; 326,3]	335,3 [311,5; 355,5]	<b>p &lt; 0,001</b> кроме $p_{1-2} = 0,627$

\*p – уровень значимости для различий между группами.

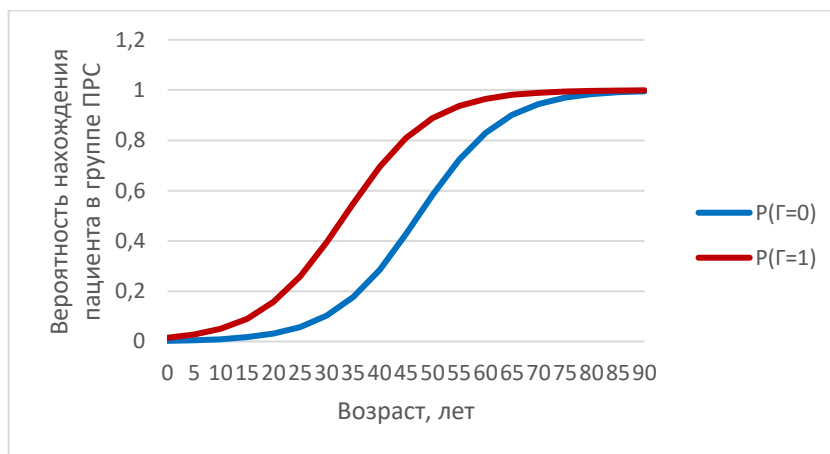
### **Биомаркеры неблагоприятного течения РС, ассоциированные с наличием железа**

Методом бинарной логистической регрессии был проведен поиск маркеров неблагоприятного течения РС, ассоциированных с наличием железа. Благоприятным течением РС считалось нахождение пациента в группе РРС, неблагоприятным течением – в группе ПРС. В модель были включены нейровизуализационные показатели, ассоциированные с железом, а также демографические и анамнестические характеристики, показавшие значимые различия между группами РРС и ПРС, после чего последовательным подбором предикторов по Вальду были отобраны маркеры неблагоприятного течения РС: возраст пациентов и паттерны в подушке таламуса (нормальный, гиперинтенсивный и гипоинтенсивный). В результате тестирования модели в качестве маркеров неблагоприятного течения РС были включены возраст пациентов и наличие гипоинтенсивного паттерна в подушке таламуса, а полное уравнение модели логистической регрессии приобрело вид:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где  $P$  – вероятность нахождения участника в группе ПРС;  $z = 0,125 \times B + 1,738 \times \Gamma - 5,917$ ;  $B$  – возраст на момент осмотра, лет;  $\Gamma$  – гипointенсивный паттерн в подушке таламуса (0 – нет; 1 – да)

График вероятности нахождения участника в группе ПРС в зависимости от возраста и наличия гипointенсивного паттерна в подушке таламуса представлен на рисунке 8.



**Рисунок 8.** График зависимости вероятности нахождения пациента в группе ПРС от возраста и гипointенсивного паттерна в подушке таламуса.

Качество модели оказалось хорошим (псевдо-R<sup>2</sup> Нэйджелкерка = 0,467). Также оно было дополнительно оценено, с помощью ROC-анализа. Площадь под кривой [95% доверительный интервал] составила 0,858 [0,778; 0,938], что соответствует очень хорошему качеству модели. Отличия ROC-кривой от диагональной опорной линии были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, из результатов тестирования модели логистической регрессии следует, что вероятность попадания в группу ПРС повышается при увеличении возраста пациента и наличии гипointенсивного паттерна в подушке таламуса, по данным QSM.

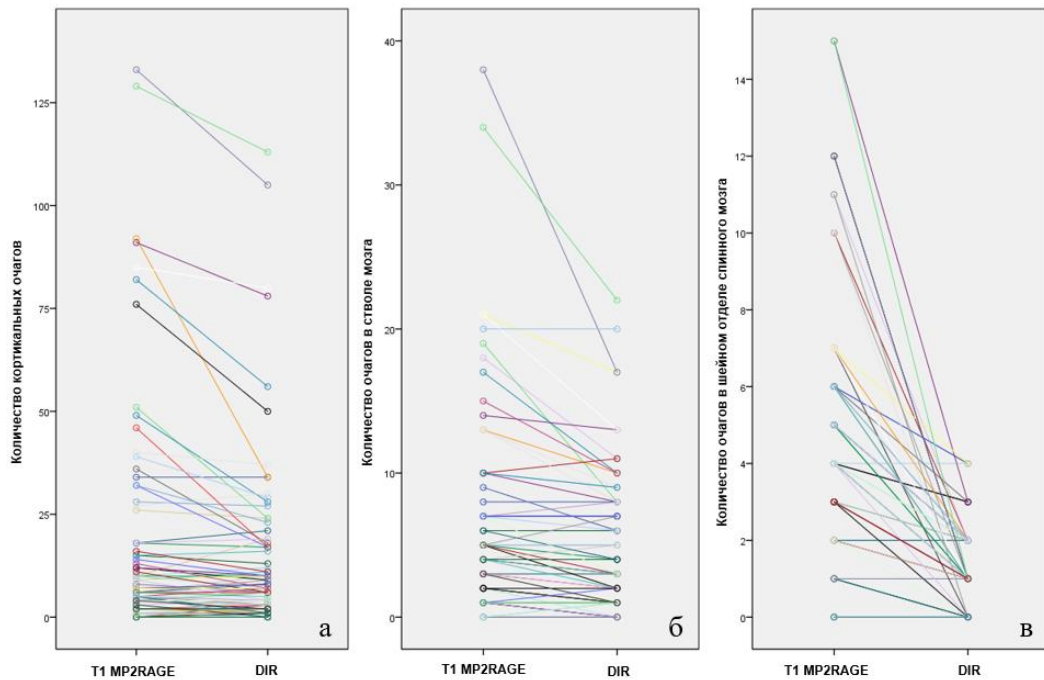
### **Качественный и количественный анализ очагов демиелинизации различной локализации у пациентов с РС**

Результаты подсчета количества очагов в коре головного мозга, в стволе мозга и в шейном отделе спинного мозга в режимах T1 MP2RAGE и DIR у каждого из пациентов с РС представлены на рисунке 9.

Для всех трех зон количество очагов, по данным T1 MP2RAGE, значимо превышало количество очагов, по данным DIR, при этом, чем больше очагов выявлялось



одним методом, тем больше выявлялось и другим ( $p < 0,001$ ), а чем больше очагов было у пациента, тем более заметными оказывались расхождения между режимами.



**Рисунок 9.** Результаты подсчета очагов в коре головного мозга (а), в стволе (б) и в шейном отделе спинного мозга (в) в режимах T1 MP2RAGE (измерения слева) и DIR (измерения справа).

Для видимого шейного уровня связь была умеренной (коэффициент корреляции 0,479), для ствола и коры головного мозга – весьма высокой (коэффициент корреляции 0,95),  $p < 0,001$ . Количество очагов в шейном отделе спинного мозга в режиме T1 MP2RAGE составило 4 [2; 6], в DIR – 1 [1; 2],  $p < 0,001$ ; в стволе мозга количество очагов в режиме T1 MP2RAGE составило 4 [2; 6], в режиме DIR – 2 [1; 7],  $p < 0,001$ ; в коре головного мозга – 6 [2; 18] в T1 MP2RAGE и 6 [2; 17] в DIR, тем не менее, различия оказались статистически значимыми ( $p = 0,001$ ). Наличие связи между количеством очагов и разницей результатов в режимах T1 MP2RAGE и DIR подтверждено с помощью линейного регрессионного анализа,  $p < 0,001$ .

При расчете чувствительности (Se) режима T1 MP2RAGE относительно DIR были получены следующие значения: для коры головного мозга Se=93% [85%;98%]; для ствола мозга Se=96% [89%;99%]; для спинного мозга Se=100% [95%;100%].

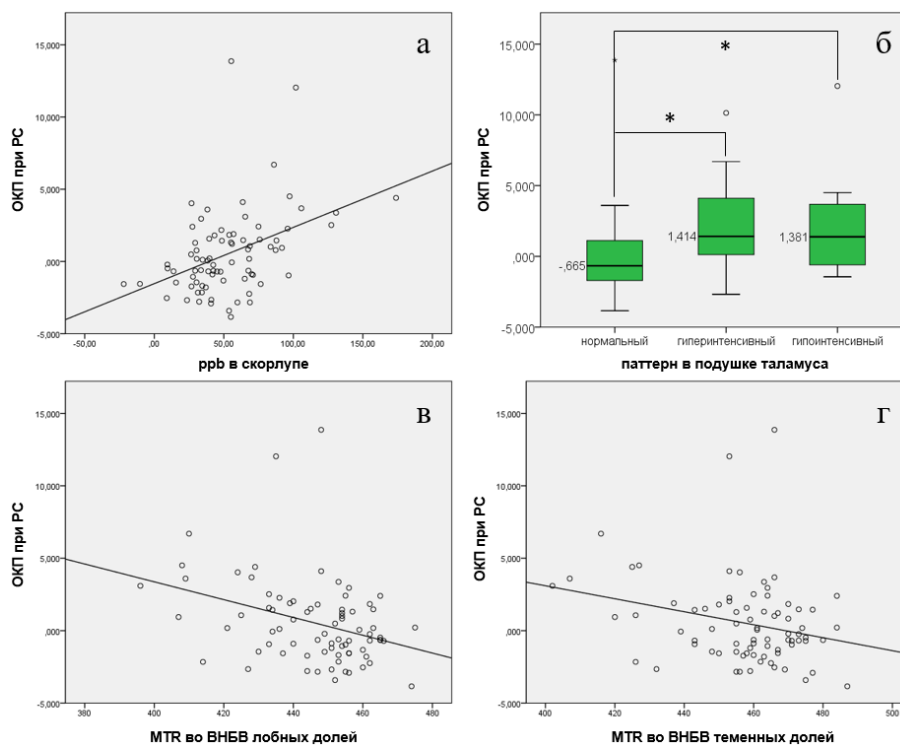
### **Анализ связи клинических и МРТ-данных пациентов с различными типами течения рассеянного склероза**

При сопоставлении результатов тестов T25-FW, 9-NPT и SDMT, а также опросника MSProDiscuss по-отдельности с данными нейровизуализации были выявлены статистически значимые связи ( $p < 0,05$ ) с объемной долей очагов в белом веществе головного мозга, количеством очагов в шейном отделе спинного мозга, в стволе и коре

головного мозга, по данным T1 MP2RAGE, относительным объемом белого вещества головного мозга. Кроме того, результаты теста SDMT и шкалы FIS были значимо связаны с паттерном в подушке таламуса.

При анализе ОКП при РС было выявлено, что он статистически значимо связан с паттерном в подушке таламуса (между нормальным и гиперинтенсивным паттерном ( $p=0,021$ ), а также нормальным и гипоинтенсивным паттерном ( $p=0,015$ ): при нормальном паттерне значения ОКП составляли  $-0,66 [-1,71; 1,11]$ , при гиперинтенсивном –  $1,41 [0,12; 4,11]$ , при гипоинтенсивном –  $1,38 [-0,60; 3,68]$ . Также была выявлена обратная корреляция ОКП с MTR в лобных ( $p=0,002$ ) и теменных ( $p=0,014$ ) долях больших полушарий (коэффициенты корреляции  $-0,322$  и  $-0,237$ , соответственно) – рисунок 10.

Кроме того, ОКП при РС оказался статистически значимо связан с относительным объемом белого вещества (коэффициент корреляции  $-0,476$ ,  $p=0,003$ ) и объемной долей подушки таламуса (коэффициент корреляции  $-0,236$ ,  $p<0,001$ ), объемной долей очагов в БВ (коэффициент корреляции  $0,493$ ,  $p<0,001$ ), количеством очагов в шейном отделе спинного мозга (коэффициент корреляции  $0,406$ ,  $p<0,001$ ), в стволе мозга (коэффициент корреляции  $0,532$ ,  $p<0,001$ ) и коре головного мозга (коэффициент корреляции  $0,483$ ,  $p=0,003$ ) по данным T1 MP2RAGE, а также количеством очагов с наличием железа (коэффициент корреляции  $0,361$ ,  $p=0,014$ ).



**Рисунок 10.** Связь ОКП при РС с магнитной восприимчивостью в скорлупе (а), с паттерном в подушке таламуса (б), а также с MTR в лобных (в) и теменных (г) долях полушарий головного мозга. \* – статистически значимые различия ( $p<0,05$ ), ° и \* (на рисунке б) – отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки.

## ВЫВОДЫ

1. Комплексная клиническая оценка пациентов с рассеянным склерозом, включающая в себя проведение клинических тестов на выявление нарушений функций нижних конечностей (Т25-FW), верхних конечностей (9-НРТ) и когнитивных функций (SDMT), а также расчет объединенного клинического показателя (ОКП), позволяет определить наличие признаков прогрессирования и более тяжелого течения заболевания.

2. Микроструктурные изменения во внешне неизменном сером веществе (ВНСВ) и во внешне неизменном белом веществе (ВНБВ) головного мозга проявляются в виде повышения магнитной восприимчивости в скорлупе, по данным QSM, и снижения коэффициента переноса намагниченности (MTR) в белом веществе больших полушарий, по данным МТІ, что отражает распределение (отложение) железа в подкорковых структурах и диффузное повреждение (демиелинизацию) белого вещества головного мозга и является более характерным для прогрессирующих типов течения РС, по сравнению с ремиттирующим РС.

3. Определены «гиперинтенсивный» и «гипоинтенсивный» паттерны магнитной восприимчивости (распределения железа), по данным QSM, в подушке таламуса при РС, ассоциированные с уменьшением её объема (атрофией таламуса) и являющиеся признаком дегенеративного процесса, причем «гиперинтенсивный» паттерн, вероятно, является более ранним его признаком, сменяясь впоследствии на «гипоинтенсивный», который более характерен для прогрессирующего РС, и предлагается в качестве биомаркера неблагоприятного течения заболевания.

4. Выявлено 6 паттернов магнитной восприимчивости (распределения железа) в очагах демиелинизации на основе качественной и количественной оценки, по данным QSM, в сопоставлении с коэффициентом переноса намагниченности, по данным МТІ, и визуализацией в стандартных режимах МРТ (T2 FLAIR, T1), которые, несмотря на преимущественно схожую МРТ-картину в режиме T2 FLAIR, отражают разные типы хронических очагов демиелинизации, являющиеся либо последовательными, либо параллельными этапами эволюции очагового процесса при РС.

5. Установлена высокая чувствительность МРТ головного мозга в режиме T1 MP2RAGE для одновременного выявления очагов демиелинизации в коре головного мозга, в стволе мозга и в шейном отделе спинного мозга при РС, что позволяет уменьшить время исследования пациентов и значительно улучшить качество диагностики заболевания.

6. На основании полученных клинических и МРТ данных показано, что процессы воспаления и нейродегенерации при рассеянном склерозе с участием активированной микроглии и формированием очагов с отложением железа развиваются одновременно на ранних стадиях заболевания.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Объединенный клинический показатель (ОКП) при РС с созданным для его расчета онлайн-калькулятором является удобным и полезным инструментом для оценки клинического состояния пациентов с РС и рекомендован в качестве клинического биомаркера для определения более вероятного типа течения заболевания с целью выявления его прогрессирования.

2. Методика QSM может использоваться для мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности проводимой терапии, а получаемые с помощью QSM значения магнитной восприимчивости могут стать удобным биомаркером, отражающим скрытую активность и прогрессирование рассеянного склероза, что, в свою очередь, может влиять на выбор терапии и тактику лечения пациентов.

3. Режим T1 MP2RAGE может быть включен в МРТ-протокол диагностики многоочаговых изменений ЦНС, поскольку позволяет одновременно и отчетливо визуализировать очаги кортикальной, субтенториальной и интрамедуллярной локализации.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Матросова М.С. МРТ-оценка распределения железа в таламусе у пациентов с рассеянным склерозом с помощью количественного картирования восприимчивости (QSM). / Матросова М.С., Брюхов В.В., Бельская Г.Н., Кротенкова М.В. // Конгресс ROPR 2022. Сборник тезисов. – 135-136.
2. Матросова М.С. Количественное картирование восприимчивости в оценке воспалительного и нейродегенеративного процессов при рассеянном склерозе. / Матросова М.С., Брюхов В.В., Бельская Г.Н., Кротенкова М.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122 – № 12 – 16-22.
3. Матросова М.С. Применение режима T1 MP2RAGE для МРТ-оценки очаговых изменений в головном и спинном мозге при рассеянном склерозе. / Матросова М.С., Брюхов В.В., Бельская Г.Н., Кротенкова М.В. // REJR. – 2023. – Т. 13 – № 1 – 87-95.
4. Matrosova M.S. Quantitative susceptibility mapping (QSM) in deep gray matter as a neurodegeneration marker in relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis. / Matrosova M.S., Bryukhov V.V., Popova E.V., Belskaya G.N., Krotenkova M.V. // Medical Visualization. – 2023. – Т. 27 – № 2 – 12-22.
5. Матросова М.С. Клинические маркеры неблагоприятного течения рассеянного склероза. / Матросова М.С., Бельская Г.Н., Попова Е.В., Брюхов В.В., Кротенкова М.В. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2023. – Т. 17 – №3 – 41-48. [K1]
6. Матросова М.С. МРТ-оценка различных типов хронических очагов демиелинизации у пациентов с рассеянным склерозом с помощью количественного картирования восприимчивости (QSM). / Матросова М.С., Брюхов В.В., Попова Е.В., Бельская Г.Н., Кротенкова М.В. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15. – №6 – 48-55. [K1]
7. Патент на изобретение № 2807389 «Способ выявления очаговых изменений кортикальной, инфратенториальной и спинальной локализации при рассеянном склерозе» / Матросова М.С., Брюхов В.В., Кротенкова М.В., Бельская Г.Н.
8. Патент на изобретение № 2807865 «Способ оценки типа течения рассеянного склероза» / Матросова М.С., Бельская Г.Н., Матросов М.П., Брюхов В.В., Кротенкова М.В.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- ВНБВ – внешне неизменное белое вещество  
ВНСВ – внешне неизменное серое вещество  
ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз  
ГК – группа контроля  
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер  
КВ – контрастное вещество  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
ОКП – объединенный клинический показатель  
ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза  
ПРС – прогрессирующий рассеянный склероз  
ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз  
РС – рассеянный склероз  
РРС – ремиттирующий рассеянный склероз  
ЦНС – центральная нервная система  
DIR – double inversion recovery, двойная инверсия-восстановления  
EDSS – expanded disability status scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации  
FIS – fatigue impact scale, шкала оценки утомленности  
MEDI – morphology enabled dipole inversion, дипольная инверсия с поддержкой морфологии  
MTI – magnetic transfer imaging, МРТ с переносом намагниченности  
MTR – magnetic transfer ratio, отношение переноса намагниченности QSM  
SDMT – symbol-digit modality test, тест на сопоставление символов и цифр  
T25-FW – timed 25-foot walk, тест оценки времени прохождения 7,62 метра (25 футов)  
9-HPT – nine-hole peg test, тест установки девяти колышков в лунки