

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

*На правах рукописи*

**МАТРОСОВА МАРИЯ СЕРГЕЕВНА**

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

3.1.24. Неврология

3.1.25. Лучевая диагностика

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

Г.Н. Бельская

доктор медицинских наук

М.В. Кротенкова

Москва – 2023

## Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	13
1.1. Нейровоспаление и нейродегенерация при рассеянном склерозе. Общие сведения. ....	13
1.2. Клиническая оценка пациентов с рассеянным склерозом .....	16
1.3. Магнитно-резонансная томография в диагностике рассеянного склероза	20
1.4. Роль железа в патогенезе РС .....	22
1.4.1. Визуализация железа с помощью МРТ. Количественное картирование восприимчивости (QSM).....	24
1.4.2. МРТ-оценка содержания железа в подкорковых структурах головного мозга при РС.....	27
1.4.3. МРТ-оценка содержания железа в очагах демиелинизации.....	28
1.4.4. Ограничение возможностей QSM .....	30
1.5. МРТ с феноменом переноса намагниченности в оценке повреждения (степени миелинизации) при РС .....	31
1.6. МРТ-визуализация очагов в корковом веществе головного мозга .....	32
Глава 2. Материалы, методология и методы исследования. ....	35
2.1. Общая характеристика обследуемых пациентов.....	35
2.2. Методы исследования. ....	37
2.3. Статистическая обработка результатов.....	44
Глава 3. Результаты исследования .....	48
3.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов .....	48
3.2. Комплексная клиническая оценка пациентов с рассеянным склерозом и расчет объединенного клинического показателя (ОКП при РС).....	54
3.3. Анализ микроструктурных изменений во внешне неизменном сером веществе (ВНСВ) и внешне неизменном белом веществе (ВНБВ) у пациентов с различными типами течения рассеянного склероза.....	62

3.4. Анализ содержания железа и степени миелинизации в очагах демиелинизации при РС.....	70
3.5. Биомаркеры неблагоприятного течения РС, ассоциированные с наличием железа.....	77
3.6. Качественный и количественный анализ очагов демиелинизации различной локализации у пациентов с РС.....	80
3.7. Анализ связи клинических и МРТ-данных пациентов с различными типами течения рассеянного склероза.....	92
Глава 4. Обсуждение.....	97
Выводы.....	111
Практические рекомендации.....	113
Список сокращений.....	114
Список литературы.....	117
Приложения.....	136

## Введение

### **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 [1].

Первичная клиническая диагностика РС зачастую затруднительна в связи с возможным поражением практически любой функциональной системы и, как следствие, чрезвычайно разнообразной клинической картиной, что приводит к поздней постановке диагноза и отсроченному началу эффективной терапии, что может заметно ухудшить качество жизни пациента [2]. Возможности клинической оценки прогрессирования РС также ограничены, поскольку для установки 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 [3][4][5]. В итоге диагноз как ППРС, так и ВПРС зачастую ставится уже постфактум, когда необратимые изменения в ЦНС уже произошли [1][6][7].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) традиционно является одним из основных методов диагностики РС [8]. 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)

[9][10]. 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 [11]. 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 [12][13]. 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 [14]. 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 [15][16][17].

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 [18]. 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 [19][20].

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 [15][17].

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 [13][21].

### **Цель исследования**

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 исследования**

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 (МТИ), 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 МТИ.
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 неизмененного белого вещества головного мозга, по данным МТИ.

- 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 МТИ, 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**

Предложенный в работе объединенный клинический показатель (ОКП) при РС и созданный онлайн-калькулятор для его расчета, может рассматриваться 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 клиничко-anamнестические 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 (MTI) – 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 (MTI) 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.
6. 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: 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 ROPR (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).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, согласно п. 4 – Демиелинизирующие заболевания нервной системы и п. 19 – Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии, а также специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, согласно п. 1 – Диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики, п. 2 – Определение нормативных качественных и количественных параметров, оценка воспроизводимости результатов, получаемых с помощью методов лучевой диагностики, п. 3 – Определение информативности отдельных параметров (диагностических симптомов) и их сочетания (диагностических синдромов) для углубленного изучения этиологии, патогенеза, диагностики, эффективности лечения и исхода заболеваний, травм, патологических состояний и врожденных пороков развития (в том числе внутриутробно) с помощью методов лучевой диагностики, п. 8 – Проведение междисциплинарных научных исследований, направленных на создание программ комплексного применения различных направлений лучевой диагностики для повышения эффективности фундаментальных и прикладных исследований в области клинической медицины.

### **Внедрение результатов работы**

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.

## **Публикации**

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

## **Структура и объём 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.

## **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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Нейровоспаление и нейродегенерация при рассеянном склерозе.

#### Общие сведения.

Рассеянный склероз (РС) – аутоиммунно-опосредованное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), занимающее по распространенности четвертое место среди всех неврологических заболеваний в мире. На сегодняшний день насчитывается почти 3 миллиона человек, страдающих данной патологией, что составляет, в среднем, 35,9 человек на 100 тысяч мирового населения, причем большинство из них – лица трудоспособного возраста [22].

Несмотря на это, ни точный патогенез, ни этиология заболевания до сих пор не установлены окончательно. Считается, что РС – многофакторный процесс, и его развитие является результатом взаимодействия как иммунологических, так и генетических факторов, а также факторов окружающей среды [14][23].

Генетическому фактору отводится немаловажная роль в развитии заболевания. На сегодняшний день по результатам полногеномных исследований выявлено уже более 100 локусов, которые могут быть ассоциированы с РС [24]. Большинство из этих локусов связаны с иммунной системой [23]. Тем не менее, семейные формы заболевания занимают немногим более 10% всех случаев РС, что говорит о том, что генетический фактор не может в полной мере объяснить развитие РС, а связан лишь с предрасположенностью к нему [25].

В последнее время вновь стала активно обсуждаться роль вирусов в манифестации РС, в первую очередь – вируса Эпштейн-Барра (ВЭБ, Epstein-Barr virus – EBV), хотя впервые предположение о возможной вирусной природе заболевания было сделано еще 40 лет назад [26][27][28]. Данный вирус относится к семейству герпес-вирусов, наряду с вирусом простого герпеса (Herpes Simplex virus – HSV) и вирусом Варицелла-Зостер (Varicella Zoster virus – VZV), которые на сегодняшний день также изучаются в качестве факторов риска развития и

прогрессирования РС и других аутоиммунных заболеваний [29][30]. Было выявлено, что у абсолютного большинства (>80%) пациентов с РС определялось наличие серологических признаков предшествующей ВЭБ-инфекции (в виде инфекционного мононуклеоза), в то время как у здоровых добровольцев их наличие было выявлено только в 40–60% случаев [31]. Тем не менее, распространенность ВЭБ во много раз превышает распространенность РС, что говорит о том, что инфицирование ВЭБ является если и необходимым, то всё же недостаточным фактором для развития патологии [32].

Низкий уровень инсоляции и, как следствие, витамина D, характерные для северных широт, также обсуждаются как факторы повышенного риска развития РС [33]. Эта гипотеза обусловлена, в первую очередь, результатами эпидемиологических исследований, согласно которым частота встречаемости заболевания в отдаленных от экватора регионах намного выше, чем в ближайших к нему широтах [22]. В свою очередь, вирусная гипотеза подтверждает эту теорию тем, что низкий уровень витамина D способствует активации аутореактивных Т-клеток и, как следствие, формирует провоспалительный иммунный ответ к ВЭБ [34].

Для объяснения патогенеза РС также существует несколько гипотез [35]. Традиционная гипотеза «снаружи внутрь» (outside-in) рассматривает первичным звеном в патогенезе РС воспалительный аутоиммунный компонент, обусловленный периферической активацией как Т-, так и В-клеточного иммунитета [36]. На фоне воспаления происходит нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и аутоиммунно-опосредованное повреждение миелина. На более поздних стадиях в процесс вовлекаются клетки микроглии, что говорит об активации врожденной иммунной системы [37][38]. При этом происходит разрушение миелин-формирующих клеток – олигодендроцитов и вторичная аксональная дегенерация с возможной нейрональной гибелью, что, вероятно, наряду с дополнительными факторами, обуславливает развитие нейродегенеративного компонента заболевания [11][39]. Среди дополнительных факторов, принимающих участие в нейродегенерации при

РС, выделяют целый каскад патологических процессов, таких, как активация микроглии, окислительный стресс и, как следствие, повреждение митохондрий, синапсопатия и глутаматная эксайтотоксичность [36][40][41].

Согласно другой гипотезе, названной «изнутри наружу» (inside-out), РС является изначально нейродегенеративным заболеванием, при котором, по аналогии с болезнью Альцгеймера или болезнью Паркинсона, первичный патологический процесс в ЦНС приводит к вторичной иммунной реакции, однако, что это за процесс, на сегодняшний день достоверно не известно [42].

Существует также теория, объединяющая две предыдущие воедино. Согласно ей, процессы нейровоспаления и нейродегенерации при РС происходят параллельно друг другу, представляя собой единый процесс [43]. Тем не менее, независимо от того, какой из компонентов является первичным, или они происходят совместно, важным является тот факт, что несмотря на большую выраженность при поздних стадиях РС, по последним данным, нейродегенеративный компонент, и в частности, атрофия вещества головного мозга, начинается еще на раннем этапе заболевания, постепенно прогрессируя во времени [2][44][45]. При этом, согласно топографической модели течения РС, если на ранних стадиях заболевания обострения могут носить субклинический характер, процессы ремиелинизации и восстановления аксонов происходят довольно активно, то со временем функциональный резерв ЦНС истощается, снижая таким образом клинический порог и создавая условия для более выраженного неврологического дефицита пациентов [46].

Таким образом, наиболее полным и правильным определением РС будет являться то, что это - хроническое воспалительно-дегенеративное иммунологически опосредованное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, то есть оно приводит как к демиелинизации, так и нейродегенерации в различной степени на разных стадиях развития [35]. Точный каскад патологических процессов (эксайтотоксичность, митохондриальные повреждения, окислительный стресс, аксональная дегенерация), лежащих в основе нейродегенеративного компонента РС, остаются до конца не изученными,

а существующая терапия, основанная на традиционной гипотезе «снаружи внутрь», направлена, в первую очередь, на иммунологический, воспалительно-опосредованный компонент заболевания [14][23][47]. Тем не менее, поиски возможных предикторов перехода РС в прогрессирующую стадию, как и поиск возможных мишеней для терапии нейродегенеративного процесса при РС, на сегодняшний день активно ведутся [21][48][49][50].

## **1.2. Клиническая оценка пациентов с рассеянным склерозом**

Диагностика РС проводится на основе критериев McDonald, включающих в себя клиническую оценку и МРТ-картину, по которым определяется диссеминация процесса в пространстве (ДВП) и во времени (ДВВ), а также результаты лабораторного исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Данные критерии впервые были описаны в 2001 году и с тех пор неоднократно подвергались пересмотру, последний из которых состоялся в 2017 году [4][51].

Общепринятой классификацией РС является его разделение по типам течения [52][53]:

- ремиттирующий РС (РРС);
- вторично-прогрессирующий РС (ВПРС);
- первично-прогрессирующий РС (ППРС).

Однако за последнее десятилетие была предложена другая классификация, в основе которой лежит наличие активности и/или прогрессирования заболевания. При этом под активностью заболевания понимается либо возникновение клинического рецидива, либо определение при МРТ ранее не визуализируемых Т2-гиперинтенсивных очагов, либо выявление очагов, накапливающих контрастный препарат в течение определенного периода наблюдения, предпочтительнее – не меньше одного года. Термин «прогрессирование», в свою очередь, следует применять для пациентов с признаками постепенного ухудшения состояния с течением времени (также около года), но не обусловленными развитием обострений [54]. При этом для ремиттирующего РС лучше использовать термин «ухудшение» вместо «прогрессирование». Таким образом,



если обобщить, то по данной классификации выделяют ремиттирующую и прогрессирующую формы заболевания со следующими характеристиками.

Ремиттирующий РС:

- активный;
- не активный.

Прогрессирующий РС:

- активный, с прогрессированием;
- активный, без прогрессирования;
- не активный, с прогрессированием;
- не активный, без прогрессирования (стабилизация состояния).

Кроме того, в классификацию были включены клинически изолированный синдром (КИС) и радиологически изолированный синдром, при этом КИС также может быть как активным, так и не активным [6].

Тем не менее, официального перехода к описанной классификации не было, в первую очередь, из-за того, что существующая терапия опирается на традиционное разделение заболевания по типам течения, а переход к новой классификации значительно усложнил бы выбор тактики лечения пациентов [55]. Вместе с тем, некоторые авторы предлагают назначать терапию, опираясь не на тип течения РС, а на возраст пациентов [47].

В последнее время многие исследователи стали выделять «агрессивный» РС, к которому, помимо злокачественного варианта Марбурга, относятся высокоактивный РС (ВАРС) и быстро прогрессирующий РС (БПРС) [56][57][58][59]. БПРС относится к ранее нелеченному РС с одним и более инвалидизирующим обострением в течение одного года и выявлением при МРТ в динамике либо контраст-накапливающих очагов (1 и более), либо увеличения общей очаговой нагрузки. ВАРС – это РС на фоне лечения, при котором отсутствует адекватный ответ на терапию, что требует принятия решения о её эскалации [60][61]. Однако нельзя исключить, что течение заболевания может изменяться со временем, поэтому рекомендуется использовать термин «агрессивный РС» с осторожностью [6].

РС также характеризуется значительной вариабельностью клинической симптоматики, что обусловлено возможностью поражения любой функциональной системы [5].

Выраженность неврологического дефицита при РС в клинической практике определяется с помощью расширенной шкалы оценки инвалидности (expanded disability status scale – EDSS) [62]. Это наиболее широко используемый инструмент, определяющий степень инвалидизации пациента в баллах от 0 (неврологический статус без патологии) до 10 (смерть от РС), исходя из оценки семи функциональных систем (зрительной, стволовой, пирамидной, мозжечковой, сенсорной, тазовой, психической). При этом главным фактором, определяющим высокий или низкий балл, является амбулаторность пациента, то есть его способность к передвижению и самообслуживанию [63].

Тем не менее, шкала имеет ряд существенных ограничений в оценке прогрессирования РС, в частности, перехода РРС в ВПРС [64][65]. Во-первых, поскольку шкала, главным образом, построена на способности пациентов к передвижению, она плохо учитывает функциональность верхних конечностей и когнитивный дефицит, который часто встречается у пациентов с прогрессирующим РС [63][66]. Во-вторых, для подтверждения прогрессирования заболевания требуется, как минимум, 6 месяцев наблюдения от появления неврологических нарушений до стойкого нарастания неврологического дефицита по шкале EDSS [5]. В-третьих, для определения ВПРС обычно используются баллы EDSS>3, в то время как уже давно известно, что первые признаки прогрессирования могут быть выявлены и при балле EDSS, равном 2 [67].

В связи с вышеизложенным, специалистами активно внедряются дополнительные способы оценки неврологического дефицита, которые бы позволили определить вероятность прогрессирования заболевания лучше, чем это делает шкала EDSS [63].

В частности, для оценки функции верхних конечностей во многих клинических испытаниях используют тест с 9 отверстиями (nine-hole peg test – 9-

НРТ), а для оценки функции ходьбы – тест для оценки времени прохождения 25 футов (timed 25-foot walk – T25-FW) [68][69].

Несмотря на то, что снижение когнитивных функций встречается преимущественно, при ВПРС и ППРС, оно может наблюдаться даже на ранних стадиях развития РС, что может иметь прогностическую значимость [70]. Для выявления когнитивного дефицита чаще всего применяются два основных теста: когнитивный тест на быстрый устный счет (paced auditory serial addition test – PASAT) и тест на сопоставление символов и цифр (symbol-digit modality test – SDMT) [71][72][73]. При этом отдельными авторами было описано, что PASAT обладает слабой чувствительностью к выявлению прогрессирования когнитивного дефицита, а SDMT показал хороший результат даже на когорте педиатрических пациентов и является более простым в выполнении [74][75][76].

EDSS, T25-FW и 9-НРТ вместе составляют дополненную шкалу EDSS+, которая позиционируется, как более точный инструмент в оценке прогрессирования инвалидности, но довольно сложна в расчете и требует длительного наблюдения [77].

T25-FW, 9-НРТ и PASAT являются частью составной функциональной шкалы при РС (multiple sclerosis functional composite – MSFC), балл по которой рассчитывается как сумма средних показателей времени выполнения первых двух тестов и количества правильных ответов PASAT, деленная на 3 [78].

Относительно недавно была создана онлайн-анкета MSProDiscuss (multiple sclerosis progression discussion tool), которая рассчитывает риск развития прогрессирования как низкий, средний или высокий, опираясь на возраст пациента, балл EDSS и клиническую и МРТ-картину, наблюдающуюся у пациента в течение последних 6 месяцев [79][80]. Кроме того, зачастую при определении прогрессирующих типов течения РС неврологи также опираются на жалобы пациента и их состояние [68]. Так, очень часто пациенты с РС жалуются на общую слабость и повышенную утомляемость, что также более характерно для прогрессирующего РС, но оценка данного показателя весьма субъективна, хотя

существуют анкеты для его выявления, такие, как шкала влияния утомленности (fatigue impact scale – FIS) и ее вариации [81][82][83].

Таким образом, несмотря на большое количество существующих тестов, рекомендованных для выявления прогрессирования РС, все они недостаточно точны, требуют длительного динамического контроля и комплексной оценки для подтверждения ухудшения неврологического статуса, в то время как ранняя диагностика прогрессирования РС может быть крайне важна для пациента [2][84]. Однако на сегодняшний день нет четких критериев перехода ремиттирующего РС (РРС) во вторично-прогрессирующий РС (ВПРС), в связи с чем диагноз ВПРС ставится обычно постфактум, а пациенты в течение нескольких лет могут находиться в переходном состоянии без необходимой терапии [3].

Механизмы, по которым происходит прогрессирование заболевания, остаются не до конца изученными, в настоящее время ведутся поиски возможных биомаркеров, как клинических, так и нейровизуализационных, которые смогут свидетельствовать о наличии той или иной составляющей каскада патологических процессов, лежащих в основе прогрессирования и нейродегенерации при РС [6].

### **1.3. Магнитно-резонансная томография в диагностике рассеянного склероза**

МРТ-диагностика РС в стандартной клинической практике основана преимущественно на определении очагового поражения головного и спинного мозга и опирается на МРТ-критерии McDonald (составляющая часть общих критериев, описанных в предыдущем разделе), определяющие диссеминацию очагов демиелинизации в пространстве (ДВП) и во времени (ДВВ) [4]. На сегодняшний день используется последний пересмотр данных критериев, опубликованный в 2017 году, согласно которому, подтверждением ДВВ может служить либо одновременное наличие при контрольном МРТ контраст-накапливающих очагов и очагов без признаков накопления контрастного вещества, либо появление при контрольном МРТ, как минимум, одного T2-гиперинтенсивного очага, не визуализируемого при предыдущем исследовании.

ДВП подтверждается наличием очагов, минимум, в двух из четырех областей ЦНС: перивентрикулярно (необходимо, по меньшей мере, 3 очага данной локализации), инфратенториально, в спинном мозге, а также кортикально/юкстакортикально (в данных локализациях необходимо наличие, минимум, одного очага), что отличается от предыдущего пересмотра [9][12][85].

При этом рядом авторов было определено несколько типов очагов демиелинизации, в зависимости от их активности и морфологической картины [17]. Так, выделяют:

- ранние и поздние активные, или «острые» очаги – содержат в себе макрофаги и характеризуются накоплением контрастного вещества при МРТ-исследовании либо диффузно (ранние активные), либо по периферии, кольцевидно (поздние активные);
- хронические активные, или «тлеющие» очаги – характеризуются отсутствием или минимальным количеством макрофагов в центре и клетками активированной микроглии по периферии. Такие очаги не накапливают контрастный препарат, но имеют тенденцию к увеличению в размерах с течением времени [86];
- хронические неактивные очаги – гистологически характеризуются либо отсутствием, либо единичными макрофагами и клетками микроглии в их структуре, имеют четкую границу, не накапливают контрастный препарат и не увеличиваются в размерах со временем;
- «теневые» очаги – имеют признаки ремиелинизации, не накапливают контрастный препарат и не увеличиваются в размерах со временем [17][87].

Однако рассеянный склероз уже давно не рассматривается в мире как заболевание, приводящее только к очаговым изменениям в ЦНС [88]. Более того, прогрессирующие типы течения РС зачастую не сопровождаются появлением при МРТ-исследовании новых очагов в головном и спинном мозге, в то время как симптоматика пациентов неуклонно нарастает, что носит название «клинико-МРТ парадокс» или «клинико-МРТ диссоциация» [8][89]. Данный парадокс

объясняется тем, что в нарастании степени нетрудоспособности при РС играют роль не только очаги демиелинизации, появление которых обусловлено воспалительным процессом – при прогрессирующем РС на первый план выходит нейродегенеративный компонент заболевания, приводящий к развитию микроструктурных диффузных повреждений, метаболических отклонений и атрофических изменений во всей ЦНС [13][19][20][36].

Стандартные импульсные последовательности МРТ не позволяют оценить микроструктурные и метаболические изменения в головном мозге, а оценка атрофических изменений производится лишь качественно в виде расширения ликворосодержащих пространств, что требует достаточно длительного динамического наблюдения [18][90]. Количественная оценка атрофии (причем как глобальной, так и региональной) возможна с помощью дополнительной МРТ-методики – воксельной МРТ-морфометрии, но и она позволяет оценить атрофические изменения лишь ретроспективно, когда они произошли [20][91][92].

В связи с вышеизложенным, ближайшей задачей МРТ-исследований при РС является поиск возможных визуализационных маркеров, которые позволили бы определить дегенеративный процесс в головном мозге на ранней стадии и имели бы определенную прогностическую ценность в выявлении перехода РС в прогрессирующую стадию [93]. Помимо этого, использование новых МРТ-методик и их совокупности, вероятно, могло бы помочь ответить на многие вопросы относительно патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития заболевания [94].

#### **1.4. Роль железа в патогенезе РС**

В качестве одного из потенциальных биомаркеров дегенеративного процесса при РС может выступить железо, поскольку его аккумуляция в определенных структурах головного мозга сопровождает развитие многих нейродегенеративных заболеваний и расстройств движения, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Вильсона, болезнь Гентингтона и многие другие [95][96][97][98][99][100]. В ряде работ было гистопатологически

описано изменение его содержания в подкорковых структурах, а также в некоторых очагах демиелинизации при РС [101][102][103]. При нормальном старении организма повышение содержания железа в головном мозге также характерно, но в меньшей степени, нежели при патологии, причем накапливается оно преимущественно, в виде ферритина – нетоксичной для организма форме [104][105][106][107].

Железо необходимо и для нормального функционирования головного мозга, поскольку оно содержится в большом количестве в олигодендроцитах и в их клетках-предшественниках, участвуя в синтезе липидов миелина. Кроме того, оно принимает непосредственное участие в окислительном фосфорилировании – одном из этапов клеточного дыхания, не говоря уже об основном процессе – транспорте кислорода в головной мозг [94][95][103].

В настоящее время ведутся дискуссии насчет того, является ли накопление железа причиной или следствием нейродегенеративного процесса [108]. Тем не менее, независимо от этого известно, что избыток свободного железа токсичен для организма и приводит к особому виду клеточной гибели, открытому недавно и получившему название ферроптоз [109][110]. Связано это с тем, что ионы свободного двухвалентного железа генерируют активные формы кислорода, вызывая оксидативный стресс (реакция Фентона) и, как следствие, повреждение митохондрий и макромолекул в составе клеток (включая липиды и ДНК) [94][111][112][113]. Поэтому даже если накопление железа вторично по отношению к нейродегенерации, оно значительно препятствует восстановлению нервной ткани, лишь усугубляя общую картину [114].

В патогенезе РС железо также играет большую роль, в первую очередь, за счет его большого содержания в олигодендроцитах, формирующих миелиновую оболочку аксонов нейронов [95]. При разрушении миелина и гибели олигодендроцитов происходит высвобождение железа, которое захватывается макрофагами и клетками активированной микроглии, скапливающимися в области очага демиелинизации, что, в свою очередь, может способствовать дальнейшему воспалению с образованием активных форм кислорода и

дальнейшей нейродегенерации [115][116]. При этом нагруженные железом клетки активированной микроглии, скапливаясь по периферии очагов, могут быть идентифицированы с помощью определенных последовательностей МРТ, чувствительных к неоднородностям магнитного поля [114][117].

#### **1.4.1. Визуализация железа с помощью МРТ. Количественное картирование восприимчивости (QSM)**

Традиционной МРТ-методикой для оценки накопления металлов, в том числе, железа, в веществе головного мозга, являются изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (susceptibility weighted images – SWI), которые очень чувствительны к локальным неоднородностям магнитного поля, возникающим под влиянием веществ, обладающих диа-, пара- или ферромагнитными свойствами [118][119]. Магнитная восприимчивость представляет собой физическое свойство различных веществ, характеризующее их способность к намагничиванию под действием внешнего магнитного поля, и определяется как безразмерная величина (частиц на миллион – ppm или частиц на миллиард – ppb, в единицах СИ), равная отношению намагниченности внутри вещества к напряженности приложенного магнитного поля, то есть:

$$\chi = \frac{M}{B},$$

где  $\chi$  – магнитная восприимчивость,  $M$  – намагниченность внутри вещества,  $B$  – напряженность магнитного поля (Тл) [120].

Диамагнетики, классическим представителем которых является кальций, имеют отрицательную магнитную восприимчивость, что говорит о том, что локальное магнитное поле в них ниже, чем в окружающих тканях, а пара- и ферромагнетики, к которым относятся металлы – в различной степени положительную, то есть локальное магнитное поле в них выше [121]. Железо как металл является самым сильным ферромагнетиком, однако в организме человека оно демонстрирует парамагнитные свойства, поскольку присутствует в нем не в чистом виде, а в тесной связи с макромолекулами, например, в форме ферритина,



гемосидерина и различных форм гемоглобина [120]. Вещество головного мозга обладает слабыми диамагнитными свойствами за счет большого содержания в нем воды, магнитная восприимчивость которой составляет приблизительно  $-9,05$  ppm, при этом миелинизированные волокна являются еще более диамагнитными по отношению к воде [122].

На молекулярном уровне локальная неоднородность магнитного поля вызывает изменение частоты прецессии рядом расположенных протонов, приводя к локальному фазовому сдвигу (в положительную или отрицательную сторону) и в результате – к выпадению MP-сигнала на изображениях SWI, взвешенных по магнитуде [119]. При этом отличить между собой отложения диамагнитного кальция и парамагнитного металла возможно только с помощью изображений SWI, взвешенных по фазе, что является непростой задачей, поскольку визуализация сильно зависит от вендора (используемой им системы координат) и выбора времени эхо (TE) [120][123].

В диагностике РС изображения SWI могут быть полезны для оценки локализации очагов демиелинизации и дифференциальной диагностики с другими очаговыми поражениями головного мозга [124][125][126]. Так, гистологически было показано, что очаги РС располагаются преимущественно вдоль или вокруг венул [127][128]. Поскольку методика SWI обладает большой чувствительностью к визуализации венозного русла за счет парамагнитного эффекта дезоксигемоглобина, то при математическом наложении на МРТ-изображения в режиме T2 FLAIR она позволяет выявить перивенулярную локализацию очагов в виде симптома «центральной вены», что считается характерным для РС [129]. Результат наложения изображений SWI и T2 FLAIR носит название FLAIR\* [130][131][132]. Кроме того, отдельные авторы предлагают использовать SWI после внутривенного введения гадолиний-содержащих контрастных препаратов для лучшего обнаружения дисфункции ГЭБ [133].

Однако SWI позволяет дать лишь качественную информацию о наличии парамагнетика той или иной локализации, но не позволяет говорить о его количественном содержании и концентрации, что представляется важным в

изучении влияния накопления металлов на клиническую картину пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, в частности – с РС [103].

В свою очередь, количественную оценку относительного содержания железа, а также дифференциальную диагностику диа- и парамагнетиков определенной локализации возможно провести с помощью современной МРТ-методики – количественного картирования восприимчивости (quantitative susceptibility mapping – QSM) [121][134]. Данная методика рассчитывает магнитную восприимчивость в каждом вокселе, а в её основе, так же, как и в основе SWI, лежит последовательность T2\* градиентное эхо (gradient echo – GRE), с той лишь разницей, что для QSM необходимо несколько эхо-сигналов (multi-echo TE) с равными промежутками времени между ними [135]. Обе методики исходно включают в себя две серии изображений: взвешенные по амплитуде и по фазе – так называемые, «сырые» данные, после чего происходит их постобработка, процесс которой также различается для данных методик [120][136]. Если формирование серий SWI происходит путем автоматического умножения изображений, взвешенных по амплитуде, на фазовую маску, генерируемую математически из сырых фазовых данных, то для QSM нужны только «сырые» данные амплитуды и фазы, а их постобработка проводится по иному алгоритму, отдельно от рабочей станции томографа [100][137][138]. Постобработка возможна с помощью различных алгоритмов, разными способами решающих одну и ту же математическую задачу по обратному преобразованию сложного сигнала МРТ в магнитную восприимчивость, при этом наиболее зарекомендовал себя метод дипольной инверсии с поддержкой морфологии (Morphology Enabled Dipole Inversion – MEDI) [135][137][139]. В результате постобработки получаются карты QSM, по которым и определяются показатели магнитной восприимчивости, рассчитанные относительно воды (ликвора) [135][140]. При этом была продемонстрирована воспроизводимость измеренных значений QSM на различных МР-томографах [141].

#### **1.4.2. МРТ-оценка содержания железа в подкорковых структурах головного мозга при РС**

Поражение подкорковых структур головного мозга при РС на сегодняшний день описано как гистологически, так и морфометрически [142]. Согласно данным гистологии в глубоком сером веществе у пациентов с РС, помимо очагов демиелинизации, выявляется значительное диффузное увеличение белков-предшественников амилоида, а также олигодендроцитов и нейронов с накоплением окисленных фосфолипидов в цитоплазме, при этом содержание железа в глубоком сером веществе у пациентов с РС выше, чем у здоровых добровольцев, в среднем на 7% [106]. В свою очередь, с помощью QSM было показано, что даже на ранних стадиях развития РС, так же, как и при КИС отмечается повышение магнитной восприимчивости в области базальных ганглиев, прежде всего – хвостатых ядрах и скорлупе, отражающее накопление железа в их структуре [102][113]. При этом, при продольном двухлетнем исследовании было показано, что повышение восприимчивости в хвостатых ядрах коррелировало со скоростью их атрофии [143]. В отдельных исследованиях было выявлено также снижение магнитной восприимчивости в ВНБВ, а также в таламусе – по мере прогрессирования заболевания [113][143][144]. Кроме того, в одном из исследований были выявлены различия в концентрации железа в таламусе у больных ремиттирующим и первично-прогрессирующим рассеянным склерозом, из-за чего авторы предположили различные механизмы формирования нетрудоспособности при данных типах течения РС [145].

Таламус, в свою очередь, является одной из первых структур головного мозга, подвергающихся атрофическому процессу при РС [19][146]. Его атрофия, а впоследствии и атрофия остальных подкорковых структур головного мозга при морфометрических исследованиях выявляется при всех типах течения РС, в том числе, при переходе КИС в клинически достоверный РС, не зависит от возраста пациентов, однако наиболее выражена при ВПРС [20][146][147]. При этом таламус имеет широкие связи со всеми подкорковыми структурами головного мозга, а также с остальными отделами ЦНС, поэтому изменения в таламусе могут

являться маркером диффузного нейродегенеративного процесса, в том числе, при РС [148].

### **1.4.3. МРТ-оценка содержания железа в очагах демиелинизации**

Помимо оценки магнитной восприимчивости в области подкорковых структур, с помощью QSM также возможно анализировать и очаги демиелинизации на предмет наличия, распределения и относительной концентрации железа в их структуре.

Основным источником железа в очагах также являются нагруженные им клетки активированной микроглии, макрофаги и олигодендроциты, при гибели которых железо высвобождается [114][115][116]. Гистопатологически было показано, что если клетки микроглии нагружены железом, то они являются провоспалительно активированными и способны поддерживать воспалительный процесс даже за закрытым ГЭБ, в то время как отсутствие железа в них коррелировало с отсутствием или минимальной воспалительной активацией [117]. Этот факт может объяснить результаты многих исследований, согласно которым железо накапливается по ободку преимущественно вокруг «тлеющих» очагов демиелинизации, имеющих тенденцию медленно увеличиваться в размерах с течением времени, что, вероятно, говорит о продолженном хроническом воспалении, которое, как обсуждалось выше, способствует дальнейшей аксональной дегенерации, а наличие корреляции накопления железа с увеличением размеров очагов позволило некоторым авторам предположить отрицательное влияние железа на восстановление миелина [86][113][114][149][150].

Если процесс острого воспаления сопровождается нарушением проницаемости ГЭБ и может быть визуализирован с помощью постконтрастных T1-взвешенных изображений МРТ, то процесс скрытого продолжающегося воспаления остается невидимым для стандартных режимов МРТ, но может быть зафиксирован с помощью последовательностей, чувствительных к накоплению железа, к которым и относится QSM [12][87][119][120].

Очаги РС на картах QSM выглядят не одинаково, в отличие от стандартных T2-взвешенных изображений, что потенциально может помочь в дифференциации подтипов очагов на хронические активные, «тлеющие», и хронические неактивные, в том числе, «теневые» [17][151].

При этом в ряде исследований была выявлена определенная динамика в визуализации очагов РС на картах QSM в зависимости от давности их появления. Так, по мере развития очагов от активных, накапливающих контрастное вещество (КВ), до хронических была выявлена следующая тенденция: «острые» очаги, накапливающие контрастный препарат, в большинстве случаев либо не визуализировались на QSM, либо имели слабо повышенный сигнал, в то время как по мере их развития до хронических, во многих из них значения магнитной восприимчивости постепенно возрастали [152][153][154]. При этом часть очагов демонстрировала повышение магнитной восприимчивости по всему объему, а часть – по периферии в виде ободка. Эти очаги были обозначены, как «rim-» и «rim+», причем rim+ очаги сохраняли повышенную восприимчивость в течение многих лет с момента их появления, а rim- со временем могли перестать визуализироваться [150]. Кроме того, в литературе были описаны и те очаги, которые не визуализировались на QSM вообще, что могло быть объяснено частично сохраненным миелином или частичной ремиелинизацией, имеющей диамагнитный эффект [120][151].

Интересным также кажется тот факт, что в части очагов изменения сигнала на QSM занимают больший объем, нежели на T2-ВИ, что, вероятно, говорит о том, что скопление нагруженных железом клеток происходит не только в самих очагах, но и вокруг них [155].

Стоит также отметить, что согласно отдельным исследованиям, накопление железа вокруг очагов является более характерной особенностью РС, нежели других демиелинизирующих процессов, в частности заболеваний спектра нейрооптикомиелита, хотя работ, подтверждающих данные результаты, на сегодняшний день мало [156].

Таким образом, выявление паттернов магнитной восприимчивости в очагах РС с помощью QSM могло бы позволить дифференцировать хронические активные очаги от неактивных хронических очагов с высокой вероятностью ремиелинизации и стать полезным визуализационным биомаркером скрытой воспалительной активности заболевания.

#### **1.4.4. Ограничение возможностей QSM**

Следует учитывать, что интерпретация данных QSM не совсем однозначна, поскольку свой вклад в количественные значения вносит не только парамагнитный эффект железа, но и диамагнитный эффект миелина, в связи с чем гиперинтенсивный сигнал на QSM не обязательно означает присутствие железа, и наоборот [102]: белки миелина обладают диамагнитными свойствами и отрицательной магнитной восприимчивостью, противодействуя таким образом парамагнитному вкладу железа и влияя на сигнал QSM. Следовательно, снижение содержания миелина оказывает такое же влияние на магнитную восприимчивость, как и повышение содержания железа, и некоторое повышение сигнала на QSM может говорить не о нагрузке железом, а всего лишь о выраженной демиелинизации [106]. Тем не менее, при сопоставлении QSM с данными иммуногистохимии, рядом авторов был сделан вывод, что, несмотря на разнонаправленное влияние железа и миелина на восприимчивость, полная демиелинизация может увеличить значения QSM только до нуля, в то время как положительные значения восприимчивости обязательно должны отражать присутствие парамагнетика, а именно – железа [155]. Иными словами, если значения QSM в очаге РС положительны, то в нем обязательно присутствует железо, а если отрицательны, то очаг всё еще содержит какое-то количество миелина (то есть полной демиелинизации еще не произошло), но о присутствии железа в таком очаге однозначно судить затруднительно.

Стоит также отметить, что накопление железа вовсе не означает дополнительный приток его извне – повышение его концентрации может

наблюдаться как маркер атрофии вследствие повышения его общей концентрации относительно уменьшенной в объеме структуры мозга [157].

Помимо прочего, остается до конца не изученным, как именно различаются паттерны накопления железа в разных типах очагов, как это зависит от содержания в них миелина и действительно ли железо отсутствует в ремиелинизированных участках мозга. Однако на данные вопросы невозможно ответить лишь с помощью QSM – для этого необходимы дополнительные методики, позволяющие исследовать определенные маркеры миелинизации [158][159][160].

### **1.5. МРТ с феноменом переноса намагниченности в оценке повреждения (степени миелинизации) при РС**

К дополнительным последовательностям, помогающим косвенно оценить структурные повреждения и степень миелинизации в головном мозге, относится МРТ с феноменом переноса намагниченности (magnetic transfer imaging – МТИ) [8][161].

Метод МТИ МРТ основывается на взаимодействиях, которые происходят между протонами свободной воды и протонами, связанными с макромолекулами (в частности, с липидами миелина), и которые обычно оцениваются как их количественное отношение или коэффициент переноса намагниченности (magnetic transfer ratio – MTR) [162]. На карте отношения переноса намагниченности (MTR) очаги демиелинизации выглядят как гипоинтенсивные области. Степень гипоинтенсивности связана с уменьшением отношения переноса намагниченности и указывает на повреждение миелина или мембран аксонов [88][163]. Показатель MTR рассчитывается математически по следующей формуле:

$$MTR = \frac{(MT_{off} - MT_{on})}{MT_{off}} * 100,$$

где  $MT_{off}$  – интенсивность МР-сигнала до приложения импульса переноса намагниченности,  $MT_{on}$  – после [162].

Отек и воспаление также снижают значения MTR, но в меньшей степени, чем демиелинизация [12]. Кроме того, слабое снижение коэффициента МТ может быть объяснено более близким расположением к очагу демиелинизации и активацией микроглии [164].

Во многих исследованиях было выявлено, что у пациентов с различными типами РС как в ВНБВ, так и в ВНСВ показатель MTR был ниже, чем у здоровых добровольцев, что говорит о наличии диффузных изменений белого вещества, которые не видны на стандартных последовательностях МРТ [13][165][166]. При этом более низкие показатели отмечались перивентрикулярно, что согласуется с преимущественной локализацией очаговых изменений в данной области [167]. Кроме того, при прогрессирующих типах течения, в частности, при ППРС, на ранних стадиях отмечались более низкие значения MTR, что коррелировало с нарастанием инвалидизации в течение года [168].

При оценке очагов демиелинизации с помощью МТГ также было выявлено снижение значений MTR относительно ВНБВ, причем более выражено – в острых очагах, что, вероятно, связано с дополнительным влиянием отёка, однако по мере эволюции различные очаги демонстрировали различную степень восстановления MTR, что коррелировало с инвалидизацией пациентов [12][169].

МРТ с переносом намагниченности зачастую используется в клинических исследованиях оценки эффективности и безопасности различных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) как наиболее простая в реализации и удобная в использовании методика, хотя в последнее время для оценки миелинизации предлагаются и такие дополнительные методики, как фракция макромолекулярных протонов (Macromolecular Proton Fraction – MPF) и водная фракция миелина (myelin water fraction – MWF), но они пока не получили большого распространения [158][170][171][172][173].

### **1.6. МРТ-визуализация очагов в корковом веществе головного мозга**

Кортикальная атрофия имеет более выраженную корреляцию с общей инвалидизацией и когнитивным дефицитом пациентов с РС, по сравнению с



очаговыми и диффузно-атрофическими изменениями в белом веществе [90][92][174]. Помимо антеградной дегенерации проводящих путей и накопления нагруженной железом активированной микроглии, описанных в предыдущих разделах, к корковой атрофии могут приводить и очаги демиелинизации, локализующиеся непосредственно в сером веществе головного мозга [175].

Изначально считалось, что РС является исключительно патологией белого вещества, хотя впервые демиелинизация серого вещества была гистологически обнаружена еще в 1962 году [176]. С появлением более мощных магнитно-резонансных томографов (3 Тесла и более) и новых импульсных последовательностей стала возможной визуализация кортикальных очагов и с помощью МРТ, в связи с чем при последнем пересмотре критериев McDonald кортикальная локализация очагов была добавлена к юстакортикальной при определении ДВП [9].

Несмотря на большую распространенность при прогрессирующих типах течения, кортикальные очаги могут наблюдаться на ранних стадиях РРС и даже при КИС [177][178][179]. При этом сообщалось о том, что корковые очаги при РС наблюдаются более, чем в 90% случаев [180].

На сегодняшний день выделяют 4 типа очагов серого коркового вещества:

- 1 тип – лейкокортикальные, вовлекающие и серое, и прилежащее к нему белое вещество;
- 2 тип – мелкие внутрикорковые, полностью расположенные в коре и не достигающие до ее границы;
- 3 тип – субпиальные, расположенные на поверхности коры и вовлекающие 3–4 её слоя;
- 4 тип – обширные внутрикорковые очаги, охватывающие всю ширину коры, вовлекающие от одной до нескольких извилин, но не выходящие на белое вещество [181].

Тем не менее, с помощью режимов, применяющихся в стандартной практике сложно визуализировать очаги кортикальной локализации, что является одним из многих факторов формирования клинико-МРТ парадокса [89]. Для

определения корковых очагов необходимо использовать последовательности, демонстрирующие повышенную контрастность между серым и белым веществом [182]. Наиболее часто используемой для данной цели последовательностью является двойная инверсия-восстановления (double inversion-recovery – DIR), в которой помимо подавления МР-сигнала от свободной воды, происходит дополнительное подавление сигнала от белого вещества головного мозга, что и обеспечивает необходимую контрастность [33][183]. Реже используются последовательности PSIR (phase-sensitive inversion recovery) и T1 MPRAGE (magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo), вероятно, за счет того, что МР-сигнал от очагов в них более гипоинтенсивный, по сравнению с окружающим веществом мозга, что является непривычным для глаза рентгенолога [184][185][186]. Еще одной новой последовательностью, хорошо зарекомендовавшей себя в качестве универсального инструмента для оценки изменений как белого, так и серого вещества при РС, является T1 MP2RAGE (magnetization-prepared 2 rapid acquisition gradient echo), которая отличается от T1 MPRAGE тем, что использует два градиентных эхо для обеспечения оптимальной контрастности между серым и белым веществом головного мозга и хорошего разрешения на итоговом реконструированном изображении [187][188][189].

Таким образом, на сегодняшний день становится понятно, что для исследования нейродегенеративного процесса и прогрессирования при РС необходима комплексная оценка как клинических данных, так и новых МРТ-паттернов, позволяющих оценить лежащие в основе заболевания механизмы.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика обследуемых пациентов

Работа проводилась в ФГБНУ Научный центр неврологии на базе отделения лучевой диагностики и была одобрена локальным этическим комитетом.

В данное проспективное исследование было включено 50 пациентов с РРС (из них 37 женщин) в возрасте от 18 до 57 лет (34 [27;41] – здесь и далее: медиана [1й; 3й квартили]), 23 пациента с ВПРС (из них 15 женщин) в возрасте от 24 до 66 лет (49 [39;55]), а также 17 пациентов с ППРС (из них 10 женщин) в возрасте от 37 до 61 года (46,0 [43,0; 54,0]) из четырех межокружных отделений рассеянного склероза города Москвы. Группу контроля (ГК) составили 43 здоровых добровольца (из них 31 женщина) в возрасте от 23 до 58 лет без структурной патологии головного мозга при МРТ (либо с единичными очагами сосудистого характера в старшей возрастной категории, >50 лет), сопоставимых по полу и возрасту с пациентами группы РРС (33 [27;46]), не имеющих жалоб со стороны ЦНС.

*Таблица 1*

Демографические характеристики пациентов с РРС, ППРС, ВПРС и группы  
контроля на момент включения в исследование

Характеристика		Группа				p*
		РРС (n = 50)	ППРС (n = 17)	ВПРС (n = 23)	ГК (n = 43)	
Пол	Мужской, n (%)	12 (24,0%)	7 (41,2%)	8 (34,8%)	15 (34,9%)	>0,05
	Женский, n (%)	38 (76,0%)	10 (58,8%)	15 (65,2%)	28 (65,1%)	
Возраст (лет)	Медиана [Q1; Q3]	34,0 [27,0; 40,0]	46,0 [43,0; 54,0]	50,0 [39,0; 63,0]	31,0 [27,0; 45,0]	<b>РРРС-ППРС&lt;0,001</b> <b>РРРС-ВПРС&lt;0,001</b> РВПРС-ППРС=1,000 РРРС-ГК=1,000 <b>РППРС-ГК=0,001</b> <b>РВПРС-ГК&lt;0,001</b>

*p\** – уровень значимости с поправкой на возраст; при наличии статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ) указан уровень значимости для апостериорных попарных сравнений групп (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

Предварительно 1 пациентка из группы ППРС была исключена из анализа в связи с подозрением на MOG-ассоциированный энцефаломиелит. Из группы контроля было исключено 7 человек: 5 – из-за наличия очаговых изменений иного (сосудистого) генеза, 2 – из-за наличия выраженных двигательных артефактов.

Критерии включения в группы РС, ППРС, ВПРС:

- Возраст пациентов от 18 до 70 лет.
- Установленный диагноз ремитирующего, 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 (в т.ч., клаустрофобия).
- Наличие противопоказаний к проведению МРТ (в т.ч., наличие кардиостимулятора).
- 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, за исключением единичных очагов сосудистого характера (для группы контроля).
- Повреждение МРТ-данных, наличие некорректируемых артефактов.

Все пациенты были заранее осведомлены о предстоящем исследовании и подписали добровольное информированное согласие на его проведение.

## 2.2. Методы исследования.

### *Клиническая оценка*

Для всех пациентов предварительно были собраны клиническо-анамнестические данные: возраст, продолжительность заболевания и возраст пациента, в котором оно дебютировало, данные по расширенной шкале оценки инвалидности (EDSS), наличие терапии ПИТРС, а также ее вид и длительность (при наличии). Также 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:

- тест оценки времени прохождения 7,62 метра (T25-FW) – для оценки функций нижних конечностей,
- тест с девятью отверстиями (9-NPT) – для оценки функции верхних конечностей,
- тест на сопоставление символов и цифр (SDMT) – для оценки когнитивных функций,
- анкета MSProDiscuss – для оценки вероятности прогрессирования заболевания,
- шкала оценки утомляемости (FIS).

В первую очередь, пациенты проходили тест T25-FW, который заключается в том, чтобы как можно быстрее, но безопасно пройти расстояние в 25 футов (или 7,62 метра). Дистанция была разделена пополам так, что в середине пути необходимо было сделать поворот на 180 градусов, что дополнительно усложняло задачу. При необходимости пациенты могли использовать дополнительные приспособления для ходьбы (трости, костыли, ходунки). Для выполнения теста дается две попытки без отдыха между ними, а в результате записывается среднее значение времени, затраченного на каждую попытку (приложение 1). Если пациент был прикован к инвалидному креслу, то тест был отмечен не пройденным, и была указана причина. Среди испытуемых данный тест не смогли выполнить 3 пациента из группы ВПРС и 1 – из группы ППРС в связи с выраженным ограничением двигательной функции (передвижение с помощью

инвалидного кресла).

Далее выполнялся тест 9-НРТ с использованием стандартизированного оборудования в виде контейнера с девятью лунками и девятью колышками, подходящего размера. Тест выполняется также на время, за которое пациенту необходимо брать из контейнера колышки по одному и вставлять их в лунки. После того, как все колышки будут в лунках, необходимо сразу же, также по одному, убрать их обратно в контейнер. Вначале дважды тестируется доминантная рука (та, которой пациент обычно пишет или писал раньше), затем дважды – не доминантная рука. В результате записывается среднее арифметическое всех четырех попыток (приложение 2). Двое пациентов из группы ВПРС не смогли выполнить тест полностью из-за выраженного пареза руки (в одном случае – правой, доминирующей, во втором случае – левой, не доминирующей). Вышеописанные тесты проводились по рекомендациям, выпущенным национальным обществом по рассеянному склерозу (<https://www.nationalmssociety.org/>).

Тест SDMT проводился следующим образом: перед пациентом находился бланк с изображением символов, каждому из которых соответствует цифра от 1 до 9. Таблица с изображением соответствия символов цифрам была расположена сверху страницы (приложение 3). Продолжительность теста составляла 90 секунд. За это время пациенту необходимо было назвать по порядку как можно больше цифр, соответствующих указанным на бланке символам. Тест проводился в устной форме, чтобы минимизировать вклад функции верхних конечностей в результат тестирования. В качестве результата записывалось количество правильных ответов (правильных цифр), данных пациентом за 90 секунд.

Далее пациент заполнял анкету по оценке влияния утомляемости по стандартной форме. В анкете было представлено 40 утверждений, на которые пациенту необходимо было ответить в баллах от 0 до 4, насколько данное утверждение соответствует его состоянию, где 4 – в максимальной степени, 0 – в минимальной или не соответствует. Результат анкетирования рассчитывался как сумма баллов за каждый ответ (приложение 4). Один пациент из группы ППРС и

один – из группы ВПРС отказались заполнить анкету из-за сложности задания.

В последнюю очередь исследователем заполнялась анкета MSProDiscuss, исходя из возраста пациента, его балла по шкале EDSS и ответа на следующие вопросы, касающиеся последних 6 месяцев:

- были ли обострения (да/нет);
- если да, то сколько (1, 2 или 3 и больше);
- если да, то насколько восстановились функции после последнего обострения (100%, 75%, 50%, 25% или 0%);
- было ли выполнено МРТ (да/нет);
- если да, то были ли выявлены признаки новой активности (да/нет);
- далее необходимо указать, какие симптомы испытывал пациент за последние 6 месяцев из перечисленных: поражение зрительного нерва, моторные нарушения, нарушения ходьбы, нарушения координации и равновесия, болевой синдром, сенсорные нарушения, нарушения функции тазовых органов, нарушения речи, когнитивные расстройства, слабость;
- какой характер носили выявленные симптомы: интермиттирующий, постоянный с ухудшением, стабильный, постоянный с улучшением;
- если было обострение, то испытывал ли пациент данные симптомы во время последнего обострения;
- как выявленные симптомы влияли (не влияли совсем, оказывали небольшое/умеренное/выраженное влияние или пациент не способен выполнять данную деятельность) на следующие показатели: подвижность, уход за собой, другая повседневная активность, хобби и проведение досуга, оплачиваемая и неоплачиваемая работа.

Результаты показывались в виде «светофора», где зеленым обозначена низкая вероятность прогрессирования, желтым – средняя и красным – высокая, что отражало вероятность признаков прогрессирования у пациентов со схожей клинической картиной из исследований, на основе которых был разработан инструмент (приложение 5).

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

### *Протокол МРТ*

Все изображения были получены на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Prisma с величиной магнитной индукции 3Тл, оснащенном 64-канальной головной катушкой.

Всем пациентам было проведено МРТ-исследование головного мозга с использованием стандартных и дополнительных режимов сканирования: 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 QSM, МТИ – для получения карт МTR.

Сканирование выполнялось по следующему протоколу:

- T2 tse. Турбо спин-эхо T2-взвешенные изображения (ВИ) были выполнены в аксиальной плоскости, TR/TE=6000/99 мс, турбо фактор (turbo factor – TF) 17, количество эхо в срезе (echo train length – ETL) 13, FOV=220 мм, угол наклона (flip angle – FA) 150°, толщина среза 4,0 мм, размер вокселя 0,3x0,3x4 мм, ширина полосы пропускания 220 Гц/пиксель, время последовательности (time acquisition – ТА) 1 мин 26 сек.
- 3D T2 FLAIR. TR/TE/TI=7000/390/2200 мс, TF=278, FOV=240 мм, толщина среза 0,6 мм, размер вокселя 0,5x0,5x0,6 мм, ширина полосы пропускания 751 Гц/пиксель, ТА=7 мин 58 сек.
- 3D DIR (double inversion recovery). TR/TE=7500/327 мс, TI1/TI2=3000/450 мс, TF=256, ETL=752, FOV=256 мм, толщина среза 1,0 мм, размер вокселя 1,0x1,0x1,0 мм, ширина полосы пропускания 751 Гц/пиксель, ТА=8 мин 54 сек.
- 3D T1 MP2RAGE. TR/TE=5000/2,98 мс, TI1/TI2=700/2500 мс, FA1/FA2=4°/5°, TF=176, FOV=256 мм с захватом шейного отдела спинного мозга, толщина среза 1,0 мм, размер вокселя 1,0x1,0x1,0 мм,



ширина полосы пропускания 240 Гц/пиксель, ТА=8 мин 22 сек.

- 3D T2\* GRE multi echo. Был использован для получения исходных фазовых и магнитудных изображений QSM, TR=47 мс, TE1=6,1 мс, интервал между TE=4,02 мс, количество эхо-сигналов=10, FOV=256 мм, FA=15°, толщина среза 1,0 мм без зазора между срезами, размер вокселя – 0,5x0,5x1,0 мм, ТА=4мин 38сек.
- MTI. TR/TE=34/6 мс, FOV=256 мм, FA=10°, толщина среза 3,0 мм, размер вокселя – 1,0x1,0x3,0 мм, ширина полосы пропускания 160 Гц/пиксель, ТА=5 мин 7 сек. Выполнялся дважды: до (MT<sub>off</sub>) и после (MT<sub>on</sub>) приложения импульса переноса намагниченности.

Пациентам основных групп (PPC, ВПРС и ППРС) также было выполнено МРТ головного мозга после внутривенного введения гадолиний-содержащего контрастного вещества (Гадовист, 7,5 мл) для оценки наличия активных очагов с применением следующих режимов сканирования:

- T1 tse. Плоскость сканирования – аксиальная, TR/TE=2000/9 мс, TI=900 мс, TF=5, ETL=24, FOV=220 мм, FA=150°, толщина среза 4,0 мм, размер вокселя 0,7x0,7x4,0 мм, ширина полосы пропускания 260 Гц/пиксель, ТА=4 мин 56 сек.
- 3D T1 MPRAGE. TR/TE/TI=2200/2,480/900 мс, TF=224, FOV=230 мм, FA=8°, толщина среза 1,0 мм, размер вокселя 0,9x0,9x1,0 мм, ширина полосы пропускания 250 Гц/пиксель, ТА=5 мин 38 сек.
- 3D T2 FLAIR. TR/TE/TI=7000/390/2200 мс, TF=278, FOV=240 мм, толщина среза 0,6 мм, размер вокселя 0,5x0,5x0,6 мм, ширина полосы пропускания 751 Гц/пиксель, ТА=7 мин 58 сек.

#### *Постобработка и анализ изображений*

Для получения карт QSM была использована программа MEDI Toolbox (<https://pre.weill.cornell.edu/mri/pages/qsm.html>), разработанная на базе языка программирования MatLab, со встроенным алгоритмом дипольной инверсии с поддержкой морфологии (Morphology Enabled Dipole Inversion – MEDI), подробно описанным разработчиками [135].

С помощью ROI-анализа было проведено измерение содержания железа (магнитной восприимчивости) на картах QSM (в ppb) следующей локализации: головки хвостатых ядер, скорлупа, бледный шар и подушка таламуса с двух сторон, красные ядра, зубчатые ядра, кора прецентральной извилины (моторная кора), а также внешне неизмененное белое вещество лобных и теменных долей (рисунок 1).

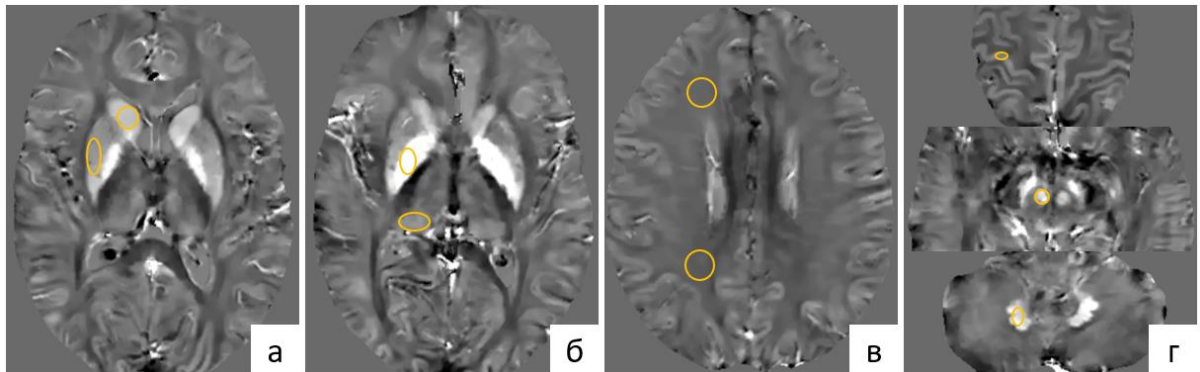


Рисунок 1. Области интереса (ROI) на карте QSM, в которых измерялась магнитная восприимчивость (на каждом рисунке – сверху вниз, соответственно): а – головка хвостатого ядра и скорлупа; б – бледный шар и подушка таламуса; в – ВНБВ лобной и теменной долей; г – кора прецентральной извилины (моторная кора),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

Также с помощью QSM была проведена качественная и количественная оценка магнитной восприимчивости в очагах демиелинизации, на основании которой были выделены различные паттерны распределения железа в очагах.

Из режима MTI ( $MT_{off}$  и  $MT_{on}$ ) после коррекции дисторсии, проводимой автоматически на рабочей станции, были получены карты MTR. Их расчет был проведен в пакете программ для визуализации и анализа медицинских изображений 3D Slicer в формате DICOM с помощью формулы:

$$MTR = \frac{(MT_{off} - MT_{on})}{MT_{off}} * 1000 [191].$$

После получения карт MTR, с помощью ROI-анализа по ним был проведен расчет показателя переноса намагниченности во ВНБВ лобных и теменных долей по аналогии расчета магнитной восприимчивости.

Также показатель MTR был рассчитан в очагах демиелинизации разных

типов в сопоставлении с данными QSM, а именно:

- 1) У каждого пациента на карте QSM было случайным образом выбрано по два очага (при наличии) с разными паттернами накопления железа.
- 2) С помощью ROI-анализа внутри очагов был посчитан показатель MTR.
- 3) Был проведен корреляционный анализ показателей MTR с паттерном распределения железа в очагах демиелинизации, а также с их визуализацией в стандартных режимах МРТ (T2 FLAIR, T1).

Сегментация очаговых изменений и расчёт их объема были проведены полуавтоматически с использованием программы ITK-SNAP [190]. Общий объем очагов головного мозга рассчитывался в режиме 3D T2 FLAIR (рисунок 2).

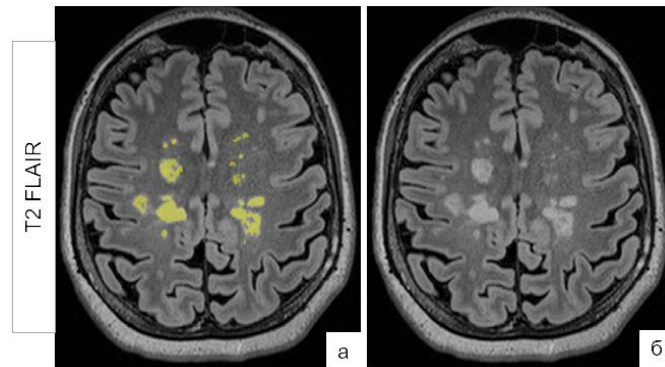


Рисунок 2. Сегментация очагов РС в режиме T2 FLAIR с помощью программы ITK-SNAP: а – сегментированные очаги, б – несегментированные очаги.

Для возможности сравнения объема очаговых изменений между индивидуумами, имеющими исходно разный объем головного мозга, было проведено морфометрическое исследование. Сегментация головного мозга каждого пациента проводилась на основе режима T1 MP2RAGE с использованием программы SPM12 (Statistical Parametric Mapping). Объем серого и белого вещества для каждого пациента был рассчитан с помощью инструмента CAT12 (Computational Anatomy Toolbox) для SPM согласно инструкции разработчиков [192]. Кроме того, отдельно был рассчитан объем подушек таламуса с двух сторон. Для дальнейшего анализа использовался относительный объем белого вещества (относительно всего интракраниального объема) и относительный

объем подушек таламуса (относительно объема серого вещества).

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.

При этом двое пациентов из группы PPC, двое – из группы ВПРС и двое – из ГК не были включены в обработку QSM в связи с выраженными артефактами от движения, но выполнили все клинические тесты. По той же причине у двоих пациентов с ППРС и одного пациента с ВПРС не был проведен расчет очагов в корковом веществе головного мозга. Также у одного пациента с ППРС и у одного – с ВПРС не были получены карты MTR.

### **2.3. Статистическая обработка результатов**

Статистический анализ проводился с применением программного пакета IBM SPSS Statistics версии 23.0, а также R версии 4.3.0.

Во всех случаях использовались двусторонние варианты статистических критериев. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости  $p < 0,05$  (при апостериорных попарных сравнениях – при скорректированном уровне значимости  $p_{adj} < 0,05$ ). Тип распределения количественных показателей оценивался путем анализа частотных гистограмм.

Для описания количественных переменных использовались медиана и квартили. Для описания категориальных переменных использовались частота и доля (в процентах).

При объеме исследуемой выборки более 100 участников сравнение групп по количественным переменным проводилось с помощью параметрических методов. При объеме выборки менее 100 участников выбор метода проводился с учетом типа распределения количественных переменных.

Для оценки связи между количественными переменными с нормальным распределением использовался коэффициент корреляции Пирсона. Если хотя бы

одна из двух количественных переменных имела ненормальное распределение, использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Для сравнения 2 групп по количественным переменным с нормальным распределением использовался Т-тест для несвязанных совокупностей. Для сравнения 3 и более групп по количественным переменным с нормальным распределением использовался дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорными попарными сравнениями. При апостериорных попарных сравнениях для поправки на множественные сравнения применялся метод Бонферрони или Даннетта.

Для сравнения 2 групп по количественным переменным с ненормальным распределением применялся тест Манна-Уитни. Для сравнения 3 и более групп по количественным переменным с ненормальным распределением использовался тест Краскела-Уоллиса с апостериорными попарными сравнениями. При апостериорных попарных сравнениях для поправки на множественные сравнения применялся метод Бонферрони.

Для сравнения групп по категориальным переменным использовался тест Хи-квадрат Пирсона, а при наличии ограничений к его применению – точный критерий Фишера. При сравнении 3 и более групп при апостериорных попарных сравнениях для поправки на множественные сравнения применялся метод Бонферрони.

Также проводились дополнительные сравнения с поправкой на возраст.

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.

Связь между количественной и категориальной переменной с поправкой на возраст оценивалась с помощью общей линейной модели, включающей количественную переменную в качестве зависимой переменной, категориальную переменную в качестве фиксированного фактора, возраст в качестве ковариаты.

Связь между двумя категориальными переменными с поправкой на возраст оценивалась 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 накоплением железа, 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-R2 Нэйджелкерка, а также 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. Чтобы дополнительно проверить, значимо ли отличалась от нуля средняя разность числа очагов по данным T1 MP2RAGE и DIR, 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.

Для расчета чувствительности и специфичности режима T1 MP2RAGE относительно DIR в выявлении очаговых изменений вышеописанной локализации использовались формулы:

$$\text{Чувствительность} = TP / (TP + FN) * 100\%,$$

$$\text{Специфичность} = TN / (TN + FP) * 100\%,$$

где TP – истинно положительный результат (true positive), TN – истинно отрицательный результат (true negative), FN – ложно отрицательный результат (false negative), FP – ложно положительный результат (false positive).

Доверительные интервалы для чувствительности и специфичности рассчитывались с помощью R версии 4.3.0 (пакет epiR). Расчет данных показателей производился в коре головного мозга, в стволе мозга и в шейном отделе спинного мозга по отдельности двумя способами (таблица 2):

1. по отсутствию/наличию очагов соответствующей локализации, где истинно положительным результатом считалось наличие хотя бы одного очага и в режиме T1 MP2RAGE, и в режиме DIR, истинно отрицательным – отсутствие очагов в двух режимах, ложно положительным – отсутствие очагов в режиме DIR при их наличии в режиме T1 MP2RAGE, ложно отрицательным – отсутствие очагов в режиме T1 MP2RAGE при их наличии в режиме DIR;
2. по условному делению очагового повреждения на «много»/«мало» очагов, где положительным результатом (много очагов) считалось наличие больше 10 очагов в коре головного мозга, больше 5 очагов в стволе мозга и больше 1 очага в шейном отделе спинного мозга.

Таблица 2

Показатели для расчета чувствительности и специфичности режима T1 MP2RAGE

		DIR («золотой стандарт»)	
		Очаги определяются (+) или много очагов	Очаги не определяются (-) или мало очагов
T1 MP2RAGE	Очаги определяются (+) или много очагов	TP	FP
	Очаги не определяются (-) или мало очагов	FN	TN

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Общий объем исследуемой выборки составил 133 участника. Из них 50 – с диагнозом РРС, 17 – с ППРС, 23 – с ВПРС. Группа контроля (ГК) составила 43 здоровых добровольца.

В первую очередь, нами была проведена оценка анамнестических и демографических характеристик (пола, возраста на момент исследования, возраста в дебюте заболевания, длительности заболевания и проявлений в дебюте) пациентов с РРС, ППРС, ВПРС и группы контроля на момент включения в исследование.

Группы не различались по половому составу ( $p = 0,503$ ), однако были выявлены различия по возрасту ( $p < 0,001$ ). Апостериорный анализ показал, что группы ППРС и ВПРС значительно отличались от группы РРС ( $p_{adj} < 0,001$  для обоих попарных сравнений) и контрольной группы ( $p_{adj} = 0,001$  и  $p_{adj} < 0,001$ , соответственно), в то время, как между собой группы ППРС и ВПРС, а также РРС и ГК не отличались ( $p_{adj} > 0,05$ ). Поскольку с возрастом был значимо связан ряд анамнестических, клинических и нейровизуализационных показателей, в частности, шкала EDSS ( $p < 0,001$ ), тесты T25-FW ( $p = 0,003$ ), 9-НРТ ( $p = 0,001$ ), SDMT ( $p < 0,001$ ), MsProDiscuss ( $p < 0,001$ ), значения магнитной восприимчивости в хвостатых ядрах ( $p = 0,003$ ), скорлупе ( $p < 0,001$ ), зубчатых ( $p < 0,001$ ) и красных ( $p < 0,001$ ) ядрах, в моторной коре ( $p < 0,001$ ), а также относительный объем белого вещества головного мозга ( $p = 0,013$ ), поправка на возраст учитывалась при последующем анализе (как описано в предыдущем разделе).

Также проводилась оценка групп РС по проводимой терапии ПИТРС, а именно, по её наличию, длительности и линии препарата (таблица 3). Среди препаратов 1 линии встречались глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид и препараты интерферона, 2 линии – натализумаб, алемтузумаб и



окрелизумаб. Также 2 пациента получали терапию финголимодом. В связи с большим количеством препаратов и, как следствие, малым количеством пациентов, принимающих один и тот же препарат, более глубокое разделение пациентов на группы по принимаемым препаратам не проводилось.

Таблица 3

## Характеристика проводимой терапии у пациентов с РРС, ППРС и ВПРС

Характеристика		Группа				p
		РРС (n = 50)	ППРС (n = 17)	ВПРС (n = 23)	ГК (n = 43)	
Проведение терапии	нет, n (%)	5 (10,0%)	9 (52,9%)	6 (26,1%)	-	<b>p<sub>РРС-ППРС</sub>=0,003</b> p <sub>РРС-ВПРС</sub> =0,276 p <sub>ВПРС-ППРС</sub> =0,381
	да, n (%)	45 (90,0%)	8 (47,1%)	17 (73,9%)	-	
Длительность терапии (лет)	Медиана [Q1; Q3]	5,0 [3,0; 8,0]	3,0 [3,0; 3,0]	9,5 [4,0; 11,0]	-	p <sub>РРС-ППРС</sub> =0,078 p <sub>РРС-ВПРС</sub> =0,108 <b>p<sub>ВПРС-ППРС</sub>=0,030</b>
Линия терапии	1 линия, n (%)	29 (64,4%)	2 (22,2%)	11 (64,7%)	-	>0,05
	2 линия, n (%)	16 (35,6%)	7 (77,8%)	6 (35,3%)	-	

*p* – уровень значимости для различий между группами; при наличии статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ) указан уровень значимости для апостериорных попарных сравнений групп (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

Группы пациентов с РРС и ППРС значимо различались по проведению терапии ( $p = 0,003$ ): в группе РРС терапию получали 90% пациентов, в группе ППРС – меньше 50%. При этом среди пациентов с ППРС, получающих терапию, 77,8% принимали ПИТРС 2 линии, в то время как среди пациентов с РРС и ВПРС более 60% получали терапию 1 линии, однако данные различия оказались статистически не значимы. Длительность терапии значимо различалась только между группами ППРС и ВПРС ( $p = 0,030$ ).

Кроме того, было проведено сопоставление пациентов всех групп между собой по результатам клинических тестов T25-FW, 9-HPT (выполненного доминантной и не доминантной рукой), SDMT и шкале оценки утомляемости. Группы пациентов с РС также сравнивались по баллу EDSS и результатам опросника MSProDiscuss (таблица 4). Балл EDSS для испытуемых из ГК был равен 0.

## Клинические характеристики пациентов с РРС, ППРС, ВПРС и ГК

Характеристика		Группа				p*
		РРС (n = 50)	ППРС (n = 17)	ВПРС (n = 23)	ГК (n = 43)	
Шкала EDSS (балл)	Медиана [Q1; Q3]	1,5 [1,0; 2,0]	4,0 [2,5; 5,0]	5,5 [4,5; 6,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<b>Р<sub>РРС-ППРС</sub>&lt;0,001</b> <b>Р<sub>РРС-ВПРС</sub>&lt;0,001</b> <b>Р<sub>ВПРС-ППРС</sub>=0,043</b> <b>Р<sub>РРС-ГК</sub>&lt;0,001</b> <b>Р<sub>ППРС-ГК</sub>&lt;0,001</b> <b>Р<sub>ВПРС-ГК</sub>&lt;0,001</b>
Тест Т25-FW (сек)	Медиана [Q1; Q3]	6,1 [5,7; 6,6]	9,0 [7,5; 10,9]	10,6 [8,6; 13,7]	5,6 [5,3; 5,9]	<b>Р<sub>РРС-ППРС</sub>=0,007</b> <b>Р<sub>РРС-ВПРС</sub>=0,015</b> <b>Р<sub>ВПРС-ППРС</sub>=0,423</b> <b>Р<sub>РРС-ГК</sub>=0,003</b> <b>Р<sub>ППРС-ГК</sub>=0,002</b> <b>Р<sub>ВПРС-ГК</sub>=0,008</b>
Тест 9-НРТ D (сек)	Медиана [Q1; Q3]	19,5 [17,5; 21,9]	23,0 [21,5; 26,0]	26,2 [21,7; 29,1]	18,5 [17,0; 19,7]	<b>Р<sub>РРС-ППРС</sub>=0,007</b> <b>Р<sub>РРС-ВПРС</sub>=0,001</b> <b>Р<sub>ВПРС-ППРС</sub>=0,288</b> <b>Р<sub>РРС-ГК</sub>=0,087</b> <b>Р<sub>ППРС-ГК</sub>&lt;0,001</b> <b>Р<sub>ВПРС-ГК</sub>&lt;0,001</b>
Тест 9-НРТ ND (сек)	Медиана [Q1; Q3]	21,3 [19,2; 22,8]	26,7 [22,9; 30,3]	33,1 [27,0; 38,4]	19,6 [18,1; 21,5]	<b>Р<sub>РРС-ППРС</sub>=0,003</b> <b>Р<sub>РРС-ВПРС</sub>=0,001</b> <b>Р<sub>ВПРС-ППРС</sub>=0,121</b> <b>Р<sub>РРС-ГК</sub>=0,197</b> <b>Р<sub>ППРС-ГК</sub>&lt;0,001</b> <b>Р<sub>ВПРС-ГК</sub>&lt;0,001</b>
Тест SDMT (число правильных ответов)	Медиана [Q1; Q3]	56,0 [48,0; 65,0]	46,0 [41,0; 52,0]	35,0 [30,0; 43,0]	59,0 [55,0; 65,0]	<b>Р<sub>РРС-ППРС</sub>=0,006</b> <b>Р<sub>РРС-ВПРС</sub>&lt;0,001</b> <b>Р<sub>ВПРС-ППРС</sub>=0,772</b> <b>Р<sub>РРС-ГК</sub>=0,193</b> <b>Р<sub>ППРС-ГК</sub>&lt;0,001</b> <b>Р<sub>ВПРС-ГК</sub>&lt;0,001</b>
Шкала FIS (балл)	Медиана [Q1; Q3]	35,5 [13,5; 69,0]	49,0 [32,0; 62,5]	77,5 [34,0; 106,0]	32,0 [13,0; 64,0]	<b>Р<sub>РРС-ППРС</sub>=1,000</b> <b>Р<sub>РРС-ВПРС</sub>=0,018</b> <b>Р<sub>ВПРС-ППРС</sub>=0,772</b> <b>Р<sub>РРС-ГК</sub>=1,000</b> <b>Р<sub>ППРС-ГК</sub>=1,000</b> <b>Р<sub>ВПРС-ГК</sub>=0,015</b>
MSProDiscuss (вероятность прогрессиро- вания)	Низкая, n (%)	43 (86,0%)	1 (5,9%)	3 (13,0%)	-	<b>Р<sub>РРС-ППРС</sub>&lt;0,001</b> <b>Р<sub>РРС-ВПРС</sub>&lt;0,001</b> <b>Р<sub>ВПРС-ППРС</sub>=1,000</b>
	Средняя, n (%)	3 (6,0%)	6 (35,3%)	4 (17,4%)	-	
	Высокая, n (%)	4 (8,0%)	10 (58,8%)	16 (69,6%)	-	

*p* – уровень значимости для апостериорных попарных сравнений групп; статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) выделены жирным шрифтом; \* – значения с поправкой на возраст (при наличии связи)

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  $p>0,05$ . Наглядно различия между группами по указанным тестам также представлены на рисунке 3.

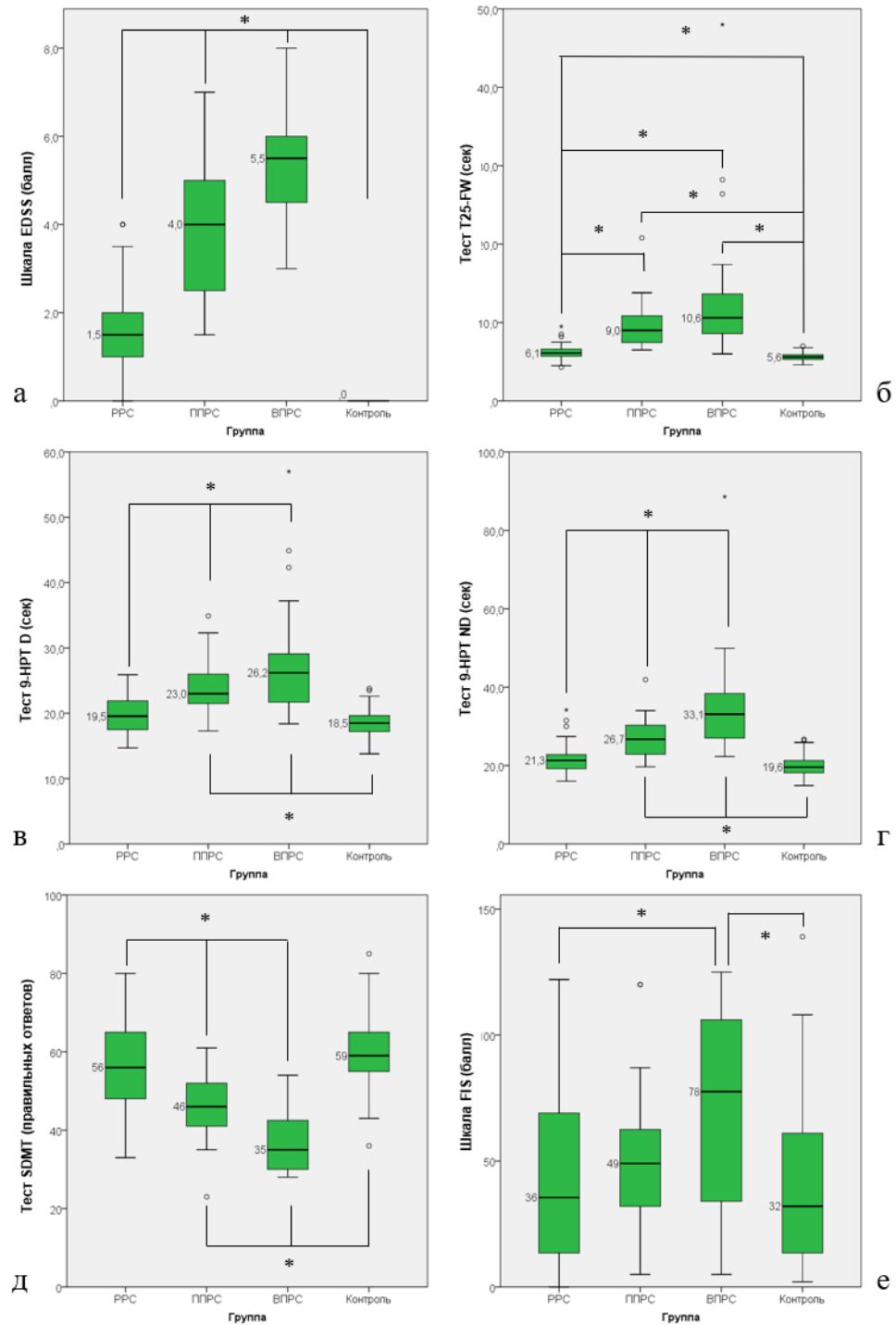


Рисунок 3. Результаты балла по шкале EDSS (а) и выполнения клинических тестов (б – тест T25-FW, в – тест 9-НРТ D, г – тест 9-НРТ ND, д – шкала FIS) в зависимости от группы (PPC, ППРС, ВПРС или ГК). \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), ° и \* – отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки.

Результаты опросника MSProDiscuss также различались между группами PPC и ПРС ( $p < 0,001$ ). При этом значимых различий между ППРС и ВПРС выявлено не было ( $p = 1,000$ ) (рисунок 4). Анализ проводился как с, так и без объединения групп ППРС и ВПРС в одну группу PPC (по классификации Lublin).

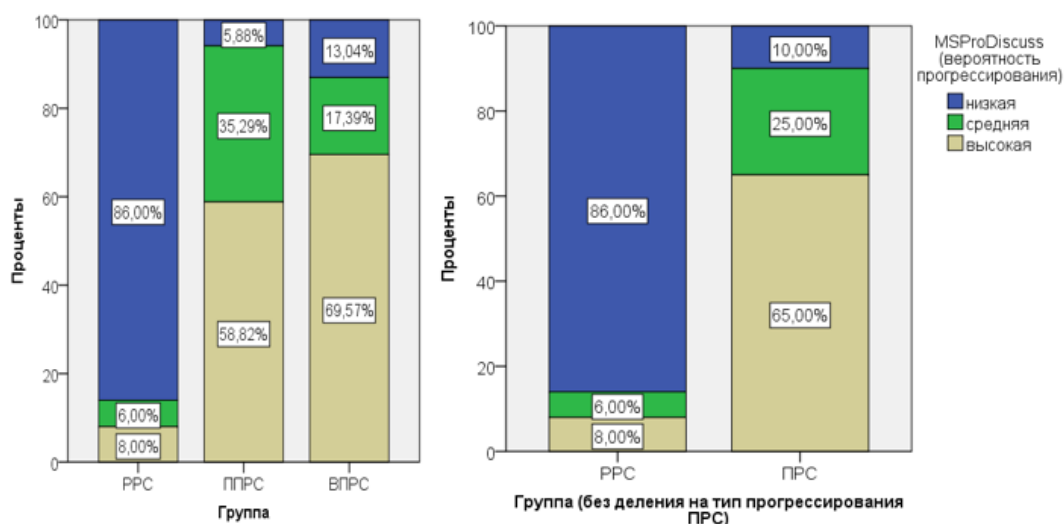


Рисунок 4. Различия в результатах прохождения опросника MSProDiscuss среди пациентов с различными типами течения РС (слева: PPC, ППРС и ВПРС; справа: PPC и ПРС без деления на тип прогрессирования).

У 86% пациентов с PPC, по результатам опросника MsProDiscuss, была выявлена низкая вероятность прогрессирования заболевания, однако у 14% пациентов с PPC результаты показали среднюю и высокую вероятность прогрессирования, исходя из клинической картины. В свою очередь, у 10% пациентов с ПРС опросник показал низкую вероятность прогрессирования, несмотря на установленный диагноз, а средняя и высокая вероятность прогрессирования определялись у 90% пациентов с ПРС.

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) – глава 3.2.

### 3.2. Комплексная клиническая оценка пациентов с рассеянным склерозом и расчет объединенного клинического показателя (ОКП при РС)

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 ПРС. Неблагоприятным течением считалось нахождение в группе ПРС, 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:

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

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 5).

Таблица 5

Средние значения и стандартные отклонения результатов выполненных тестов среди пациентов с РС

Показатель	Среднее значение	Стандартное отклонение
T25-FW	8,673	5,937
9-НРТ D	22,772	6,533
9-НРТ 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:

$$Z (T25-FW) = 0,168 * \text{«}T25-FW \text{ (сек)}\text{»} - 1,461, (2)$$

$$Z (9 HPT D) = 0,153 * \text{«}9 HPT D \text{ (сек)}\text{»} - 3,486, (3)$$

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

$$Z (SDMT) = 0,075 * \text{«}SDMT \text{ (правильных ответов)}\text{»} - 3,674, (5)$$

Исходный расчет ОКП при РС производился путем суммирования Z-значений отдельных показателей из формул 2-5. Поскольку сравнения групп ПРС 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:

$$\begin{aligned} & \text{ОКП (исходный расчет)} = \\ & = Z (T25-FW) + Z (9 HPT D) + Z (9 HPT ND) - Z (SDMT), (6) \end{aligned}$$

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

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

Для оценки возможностей использования показателя ОКП при РС в качестве маркера течения заболевания (ПРС / 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:

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

Путем преобразования итоговая формула расчета ОКП при РС приобрела вид:

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

Прибавление коэффициента не оказывает влияния на возможности использования ОКП в качестве маркера течения заболевания (PPC / 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  $\text{ОКП} \geq 0,00$ ). Чувствительность и специфичность [95% ДИ] для этой точки составили 97% [85%; 100%] и 78% [64%; 88%], соответственно (рисунок 5).

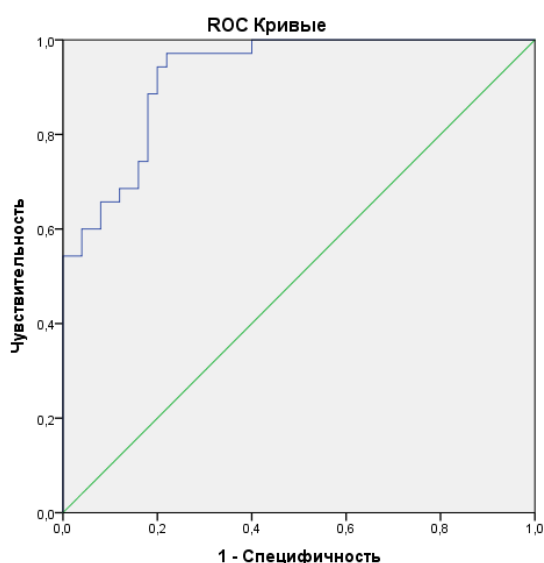


Рисунок 5. ROC-кривая для ОКП при РС.



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),  $p < 0,001$ .

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/>.

Для примера расчета ОКП с помощью калькулятора, ниже представлены клинические случаи.

### **Клинический случай 1**

Пациентка Г., 33 года, с установленным диагнозом РРС, стаж заболевания – 6 лет. Балл по шкале оценки инвалидности EDSS = 2,5. В течение 5 лет находится на терапии ПИТРС 1 линии (диметилфумарат).

В неврологическом статусе: в сознании, менингеальных знаков нет, черепномозговые нервы интактны. Сухожильные рефлексы равные, средней живости. Сила в руках: справа 5 баллов, слева 5 баллов. Сила в ногах: справа 4,5 балла, слева 5 баллов. Патологических стопных знаков нет. Гиперпатия в правой руке. Дизестезии в левой руке. В пробе Ромберга устойчива. Тазовые функции контролирует.

При МРТ-исследовании в головном мозге определяются очаговые изменения характерной локализации: перивентрикулярно, в мозолистом теле, субтенториально, без признаков накопления КВ (рисунок 6).

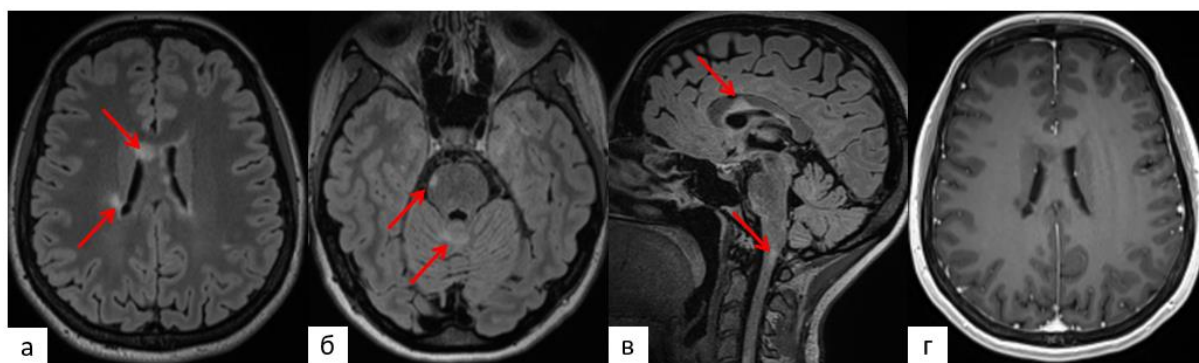


Рисунок 6. МРТ головного мозга в режимах T2 FLAIR (а, б, в) и T1 после введения КВ (г) у пациентки с РС, при которой определяются очаги демиелинизации характерной локализации (стрелки).

При выполнении клинических тестов были получены следующие результаты: T25-FW – 7,4 сек, 9-НРТ D – 20,9 сек, 9-НРТ ND – 27,4 сек, SDMT – 37 правильных ответов. При расчете ОКП при РС с помощью онлайн-калькулятора результат составил +1,41 (рисунок 7), что указывает на наличие признаков прогрессирования заболевания, что, в свою очередь, позволяет рассмотреть необходимость смены терапии ПИТРС на более высокоэффективные препараты второй линии.

**Калькулятор объединенного клинического показателя при рассеянном склерозе (ОКП)**

<input type="text" value="7.4"/>	T25-FW, сек
<input type="text" value="20.9"/>	9 НРТ D, сек
<input type="text" value="27.4"/>	9 НРТ ND, сек
<input type="text" value="37"/>	SDMT, правильных ответов

ОКП: **1.41**  
 Более вероятно, у пациента **прогрессирующее** течение РС

[Подробнее о показателе](#)

Рисунок 7. Положительное значение ОКП при РС у пациентки с РРС, рассчитанное с помощью онлайн-калькулятора, указывающее на вероятное прогрессирование заболевания.

## Клинический случай 2

Пациентка Б., 56 лет, с установленным диагнозом РРС. Стаж заболевания 39 лет, балл по шкале EDSS 4,0. Терапию ПИТРС в настоящее время не получает.

В неврологическом статусе: в сознании, ориентирована в месте, времени и собственной личности, менингеальных знаков нет. Снижение конвергенции с двух сторон. Нистагма нет. Легкая дизартрия. Сухожильные рефлексы оживлены, равные. Тонус мышц в норме. Сила в руках 5 баллов. Сила в ногах 4 балла. Симптом Бабинского с двух сторон. Гипестезия области подошв. В пробе Ромберга устойчива. Императивные позывы на мочеиспускание.

При МРТ-исследовании в головном мозге определяются очаговые изменения характерной локализации: перивентрикулярно, в мозолистом теле, субтенториально, часть из которых накапливает КВ (рисунок 8).

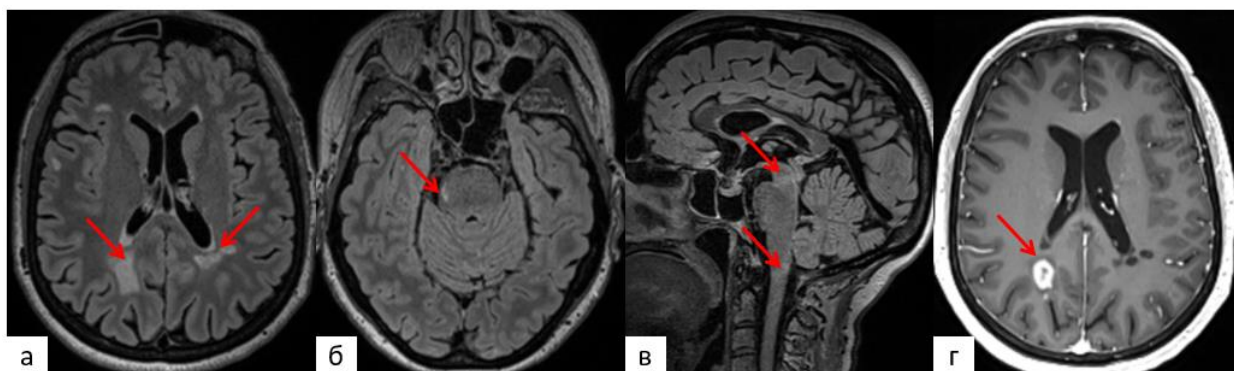


Рисунок 8. МРТ головного мозга в режимах T2 FLAIR (а, б, в) и T1 после введения КВ (г) у пациентки с РС, при которой определяются очаги демиелинизации характерной локализации (стрелки), в том числе, с накоплением КВ (г).

При выполнении клинических тестов были получены следующие результаты: T25-FW – 6,5 сек, 9-НРТ D – 18,6 сек, 9-НРТ ND – 19,6 сек, SDMT – 47 правильных ответов. При расчете ОКП при РС с помощью онлайн-калькулятора получился результат -0,64 (рисунок 9), что позволяет предположить менее агрессивное течение заболевания у данной пациентки, по сравнению с первым клиническим случаем, несмотря на большую продолжительность болезни.

**Калькулятор объединенного  
клинического показателя при  
рассеянном склерозе (ОКП)**

6.5	T25-FW, сек
18.6	9 НРТ D, сек
19.6	9 НРТ ND, сек
47	SDMT, правильных ответов

ОКП: **-0.64**

Более вероятно, у пациента **ремиттирующее**  
течение РС

[Подробнее о показателе](#)

Рисунок 9. Отрицательное значение ОКП при РС у пациентки с РРС, рассчитанное с помощью онлайн-калькулятора, указывающее на менее агрессивное течение заболевания.

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 10).

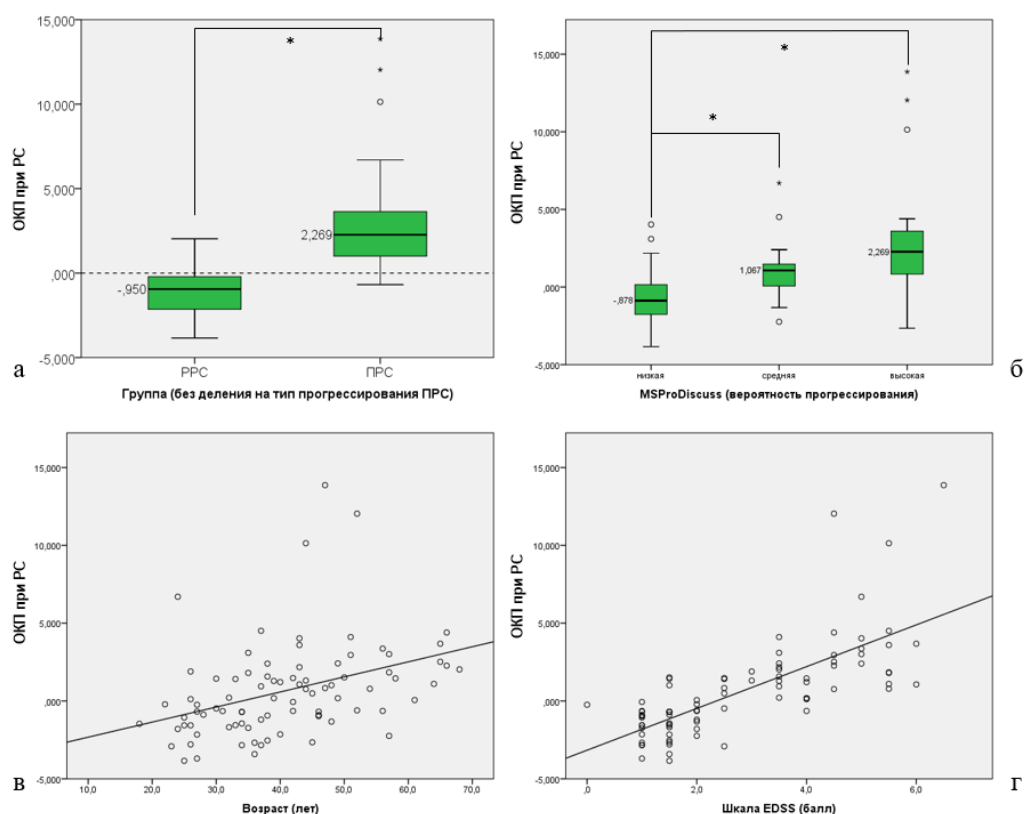


Рисунок 10. Различия ОКП при РС между группами пациентов с PPC и ПРС (а), и связь результата ОКП РС с вероятностью прогрессирования по шкале MSProDiscuss (б), с возрастом пациентов (в) и баллом по шкале EDSS (г). \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), ° и \* (на верхних графиках) – отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки, ° (на нижних графиках) – каждое отдельное измерение.

Медиана итогового ОКП у пациентов с PPC составила -0,95 [-2,14; -0,21] (диапазон -3,84...2,03), у пациентов с ПРС – 2,27 [0,94; 3,68] (диапазон – -0,68 ...13,87) (рисунок 10а). В группе PPC из 50 человек у 84% пациентов ОКП < 0, в то время, как у 16% ОКП был > 0, что указывает на более тяжелое течение и вероятное прогрессирование заболевания и сопоставимо с результатами опросника MSProDiscuss (рисунок 10б). В группе ПРС при ОКП был рассчитан у 36 пациентов (из 40) в связи с тем, что 4 человека не смогли выполнить все клинические тесты из-за неврологических нарушений. В результате у 97% пациентов (35 из 36 человек) ОКП оказался больше > 0, что указывает на сопоставимость калькулятора с клиническим диагнозом.

При этом ОКП оказался значимо связанным с возрастом пациентов (коэффициент корреляции Спирмена = 0,491,  $p < 0,001$ ) (рисунок 10в), баллом по шкале EDSS (коэффициент корреляции Спирмена = 0,781,  $p < 0,001$ ) (рисунок 10г).

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.

### **3.3. 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 проводилась оценка магнитной восприимчивости (prb) во ВНСВ: подкорковых структурах головного мозга (головках хвостатых ядер, скорлупе, бледном шаре), в подушках таламуса, в зубчатых и красных ядрах, в коре прецентральных извилин, а также во ВНБВ лобных и теменных долей у пациентов всех групп и здоровых добровольцев (таблица 6).

Таламус оценивался в области подушки, поскольку она является наиболее крупной и однородной его структурой, что способствует более достоверной количественной оценке и сопоставимости результатов измерений между пациентами. Внешне неизменное белое вещество оценивалось в теменных долях, поскольку именно в данной области в стандартных режимах МРТ зачастую наблюдается феномен «грязного белого» вещества, а лобные доли оценивались как области, в которых, напротив, данные изменения практически не наблюдаются.

В итоге для каждой отдельной зоны интереса вычислялось среднее арифметическое показателей магнитной восприимчивости, рассчитанных в правом и левом полушарии (или в правых и левых отделах среднего мозга и мозжечка – для красных и зубчатых ядер).

Магнитная восприимчивость (ppb) по данным QSM в различных структурах  
головного мозга у пациентов с РРС, ВПРС, ППРС и ГК

Зона интереса		Группа				p*
		РРС (n = 50)	ППРС (n = 17)	ВПРС (n = 23)	ГК (n = 43)	
Головки хвостатых ядер	Медиана [Q1; Q3]	62,30 [54,10; 80,70]	62,50 [56,38; 79,10]	76,15 [56,25; 98,95]	55,95 [47,38; 66,78]	$p_{\text{PPRS-ППРС}}=1,000$ $p_{\text{PPRS-ВПРС}}=0,210$ $p_{\text{ВПРС-ППРС}}=0,664$ $p_{\text{PPRS-ГК}}=0,188$ $p_{\text{ППРС-ГК}}=0,670$ $p_{\text{ВПРС-ГК}}=0,012$
Скорлупа	Медиана [Q1; Q3]	41,00 [29,40; 57,00]	65,70 [38,30; 81,10]	65,40 [44,30; 95,90]	37,60 [25,35; 48,72]	$p_{\text{PPRS-ППРС}}=0,123$ $p_{\text{PPRS-ВПРС}}=0,007$ $p_{\text{ВПРС-ППРС}}=0,876$ $p_{\text{PPRS-ГК}}=0,964$ $p_{\text{ППРС-ГК}}=0,042$ $p_{\text{ВПРС-ГК}}=0,002$
Бледный шар	Медиана [Q1; Q3]	141,60 [125,00; 167,95]	143,28 [130,40; 157,00]	139,20 [120,90; 153,60]	140,73 [114,38; 152,43]	>0,05
Подушки галамуса	Медиана [Q1; Q3]	34,30 [15,20; 53,40]	34,90 [12,42; 56,83]	18,65 [1,75; 35,25]	36,10 [20,40; 51,28]	>0,05
Зубчатые ядра	Медиана [Q1; Q3]	117,80 [92,55; 142,00]	126,30 [116,78; 156,00]	130,65 [103,05; 161,80]	92,83 [65,18; 127,93]	>0,05
Красные ядра	Медиана [Q1; Q3]	114,55 [82,95; 141,80]	149,30 [113,18; 177,27]	130,65 [101,70; 160,00]	112,05 [81,90; 135,03]	>0,05
ВНБВ лобных долей	Медиана [Q1; Q3]	-22,05 [-26,20; -15,15]	-24,03 [-28,28; -18,48]	-23,00 [-24,90; -18,65]	-21,03 [-24,63; -16,35]	>0,05
ВНБВ теменных долей	Медиана [Q1; Q3]	-27,65 [-32,25; -20,25]	-26,85 [-32,24; -24,43]	-29,20 [-33,50; -26,25]	-26,25 [-31,23; -20,80]	>0,05
Прецент- ральные извилины	Медиана [Q1; Q3]	25,00 [14,90; 32,05]	26,03 [19,45; 33,13]	25,50 [17,50; 36,85]	23,58 [12,73; 28,73]	>0,05

*p* – уровень значимости для различий между группами; при наличии статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ) указан уровень значимости для апостериорных попарных сравнений групп (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

\* – значения с поправкой на возраст (при наличии связи)

При анализе полученных результатов до введения поправки на возраст пациентов было выявлено, что группы значимо различались по магнитной восприимчивости в головках хвостатых ядер, скорлупе, зубчатых и красных ядрах ( $p < 0,005$ ), однако после введения поправки на возраст значимыми остались различия только 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:  $p_{\text{РРС-ВПРС}}=0,007$ ,  $p_{\text{ВПРС-ГК}}=0,002$ ,  $p_{\text{ППРС-ГК}}=0,042$  (рисунок 11а,б).

В остальных зонах интереса статистически значимых различий не отмечалось, однако была выявлена тенденция к снижению магнитной восприимчивости в области подушек таламуса в группе ВПРС (рисунок 11в).

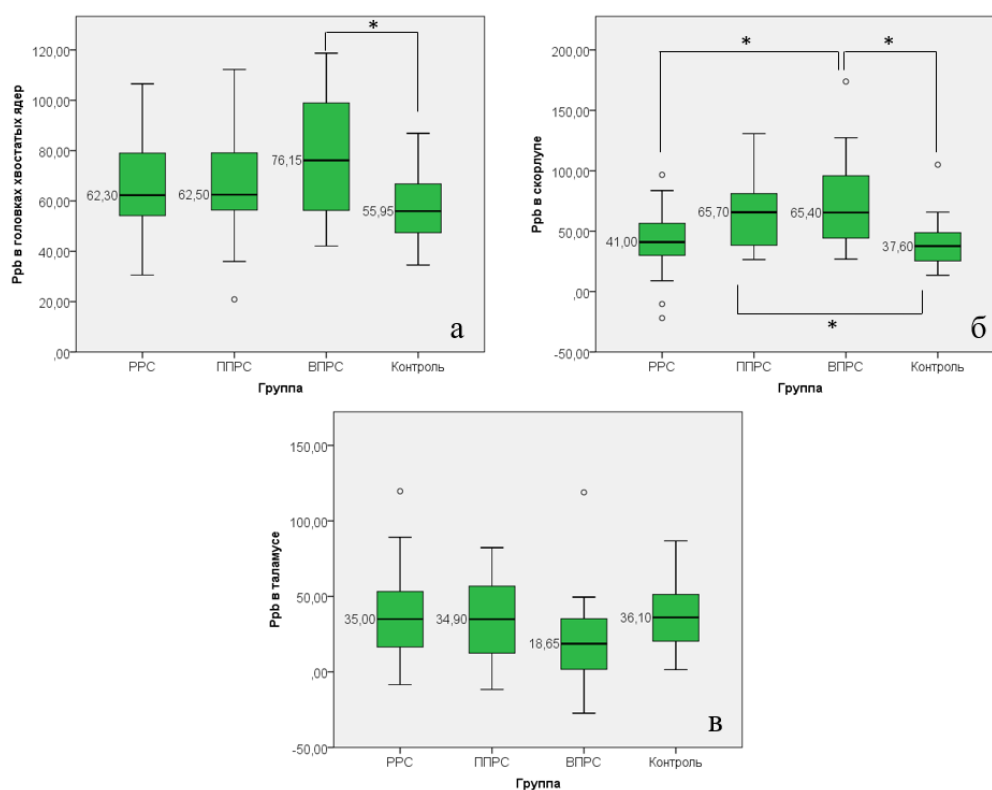


Рисунок 11. Значения магнитной восприимчивости (prb) в головках хвостатых ядер (а), в скорлупе (б) и в области подушек таламусов (в) у пациентов с различными типами течения РС и испытуемых группы контроля. \* – статистически значимые различия ( $p<0,05$ ), ° – отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки.

Кроме того, при качественном и количественном анализе карт QSM у испытуемых всех групп были выявлены статистически значимые различия в визуализации подушки таламуса на картах QSM, обусловленные не только ее 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 РС; «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 12).

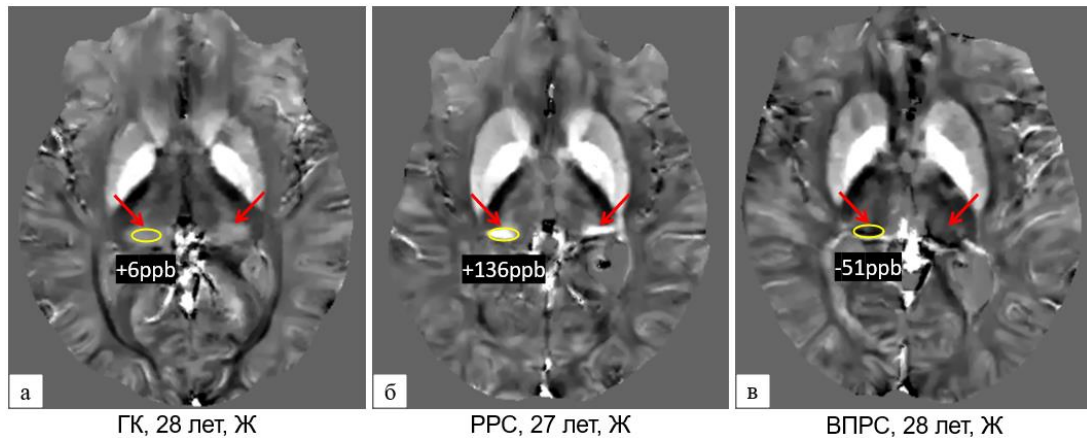


Рисунок 12. Значения магнитной восприимчивости (окружности) и паттерны в подушке таламуса (стрелки) на картах QSM у трех пациентов одного возраста: а – «нормальный» паттерн у добровольца из группы контроля, б – «гиперинтенсивный» паттерн у пациента с РРС, в – «гипоинтенсивный» паттерн у пациента с ВПРС.

При сопоставлении паттернов в подушке таламуса с её магнитной восприимчивостью и объемной долей (относительно серого вещества) были выявлены статистически значимые различия, которые сохранились с учетом поправки на возраст (таблица 7).

Таблица 7

#### Паттерны в подушке таламуса

Характеристика		«Нормальный» (1)	«Гиперинтенсивный» (2)	«Гипоинтенсивный» (3)	p*
Магнитная восприимчивость в таламусе (ppb)	Медиана [Q1; Q3]	35,08 [22,70; 47,05]	49,55 [27,00; 81,25]	1,75 [-8,40; 7,10]	$p_{1-2}=0,139$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Объемная доля подушки таламуса (от объема серого вещества, %)	Медиана [Q1; Q3]	0,09 [0,08; 0,10]	0,06 [0,05; 0,08]	0,06 [0,05; 0,07]	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=1,000$

*p* – уровень значимости для различий между группами (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

\* – значения с поправкой на возраст (при наличии связи)

При попарных сравнениях 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. Различия в магнитной восприимчивости при этом оказались статистически значимыми только относительно «гипоинтенсивного» паттерна ( $p < 0,001$ ).

Различия между каждым из паттернов представлены на рисунке 13.

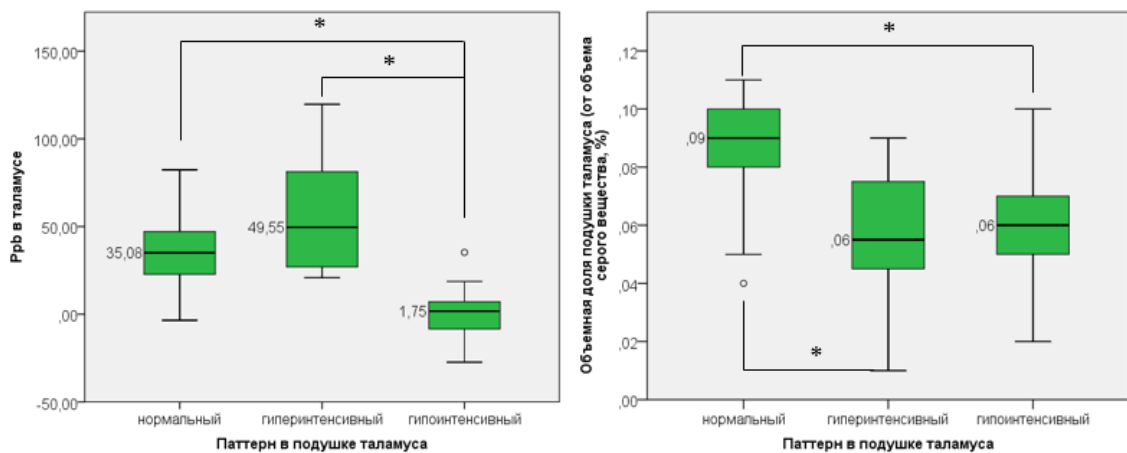


Рисунок 13. Характеристики паттернов в подушке таламуса. Слева – различия по магнитной восприимчивости (ppb), справа – различия по объемной доле (относительным объемом) от серого вещества. \* – статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), ° – отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки.

Также было проведено сопоставление по паттернам в подушке таламуса между группами пациентов с разными типами течения РС (PPC, ВПРС, ППРС, а также без разделения ПРС) и группой контроля (рисунок 14).

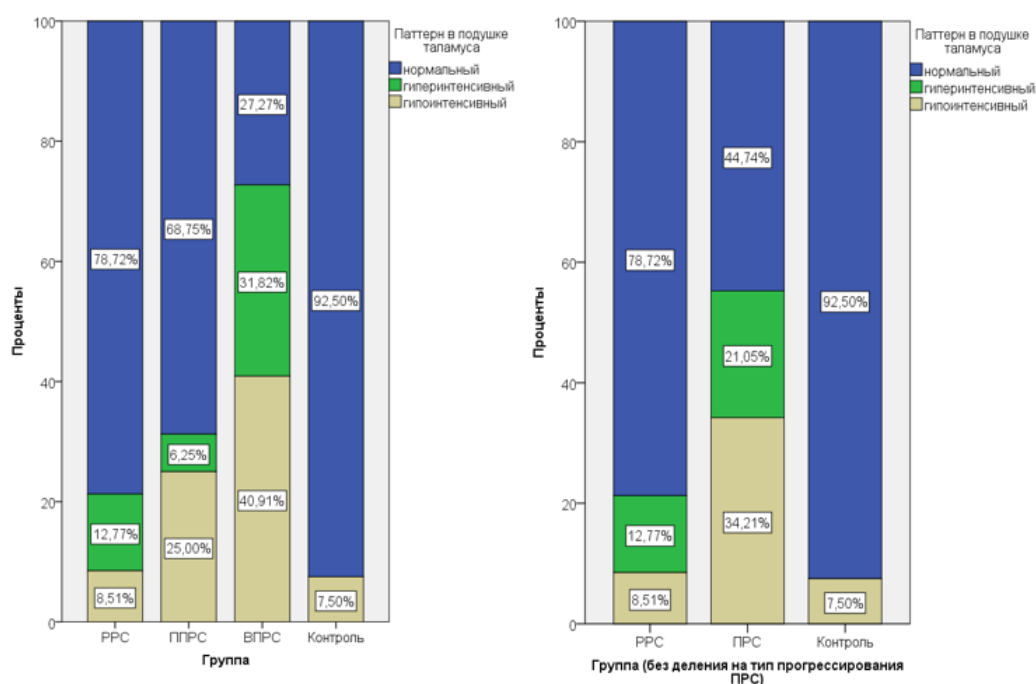


Рисунок 14. Процентное распределение паттернов в подушке таламуса среди испытуемых разных групп: слева – РРС, ППРС, ВПРС и ГК; справа – РРС, ПРС и ГК.

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. Апостериорный анализ показал, что статистически значимо различались между собой группы РРС и ВПРС ( $p < 0,001$ ) и ВПРС и ГК ( $p < 0,001$ ), в то время, как статистически значимых различий группы ППРС с другими группами, а также между группами РРС и ГК выявлено не было ( $p > 0,200$ ).

При объединении групп ППРС и ВПРС было выявлено, что меньше, чем в половине случаев (около 45%) ПРС определялся нормальный паттерн, в то время как на гипер- и гипоинтенсивный паттерн пришлось 21% и 34% случаев, соответственно. При апостериорном анализе значимо различались между собой

только группы РРС и ПРС ( $p=0,009$ ) и ПРС и ГК ( $p<0,001$ ).

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.

Тем не менее, несмотря на отсутствие статистически значимых изменений магнитной восприимчивости во внешне неизменном белом веществе лобных и теменных долей полушарий головного мозга, статистически значимыми оказались различия коэффициента переноса намагниченности (MTR) той же локализации, рассчитанные для каждой группы (рисунок 15а,б).

Согласно апостериорному анализу 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 ( $p=0,033$ ). Различия сохранялись и с учетом поправки на возраст пациентов.

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 (преимущественно, снижением миелинизации).

При этом, полученные данные переноса намагниченности во ВНБВ лобных и теменных долей показали слабую обратную корреляцию с магнитной восприимчивостью, по данным QSM, в подкорковых структурах, а именно, в головках хвостатых ядер и скорлупе, до и после поправки на возраст, для всех групп пациентов с РС (рисунок 15в-е). Коэффициент корреляции показателя MTR с магнитной восприимчивостью в лобных долях составил  $-0,286$  для хвостатых ядер ( $p=0,010$ ) и  $-0,265$  - для скорлупы ( $p=0,005$ ), в теменных долях:  $-0,229$  - для хвостатых ядер ( $p=0,330$ ) и  $-0,232$  - для скорлупы ( $p=0,008$ ).

Таким образом, у пациентов с РС отмечается слабая взаимосвязь снижения миелинизации во ВНБВ с выявленным отложением железа в подкорковых структурах головного мозга, преимущественно, в скорлупе.

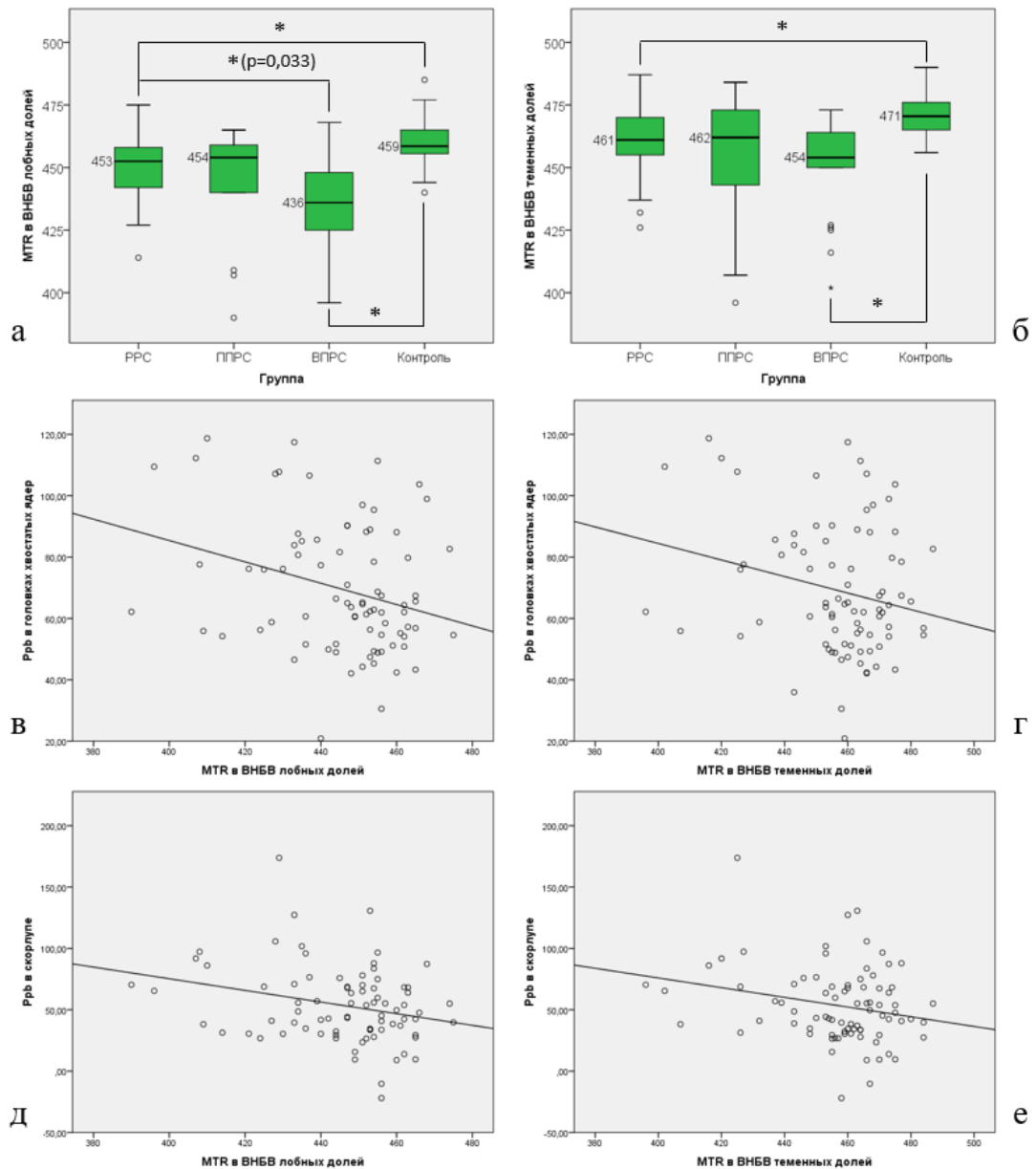


Рисунок 15. Различия в MTR во ВНБВ у испытуемых групп РРС, ППРС, ВПРС и ГК в лобных (слева) и теменных (справа) долях полушарий головного мозга (а,б), а также корреляционная связь значений MTR с магнитной восприимчивостью (rpb) в головках хвостатых ядер (в,г) и скорлупе (д,е). \* – статистически значимые различия ( $p<0,001$ ), за исключением  $p=0,033$  между группами РРС и ВПРС на рисунке (а), ° и \* (на графиках а,б) – отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки, ° (на графиках в-е) – каждое отдельное измерение.

При сопоставлении содержания железа в скорлупе, по данным QSM, с ее объемом (объемной долей относительно серого вещества) была выявлена обратная корреляция, однако она оказалась слабой (коэффициент корреляции Пирсона – 0,273).

### 3.4. Анализ содержания железа и степени миелинизации в очагах демиелинизации при РС

Была проведена качественная и количественная оценка магнитной восприимчивости в очагах 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 (рисунок 16).

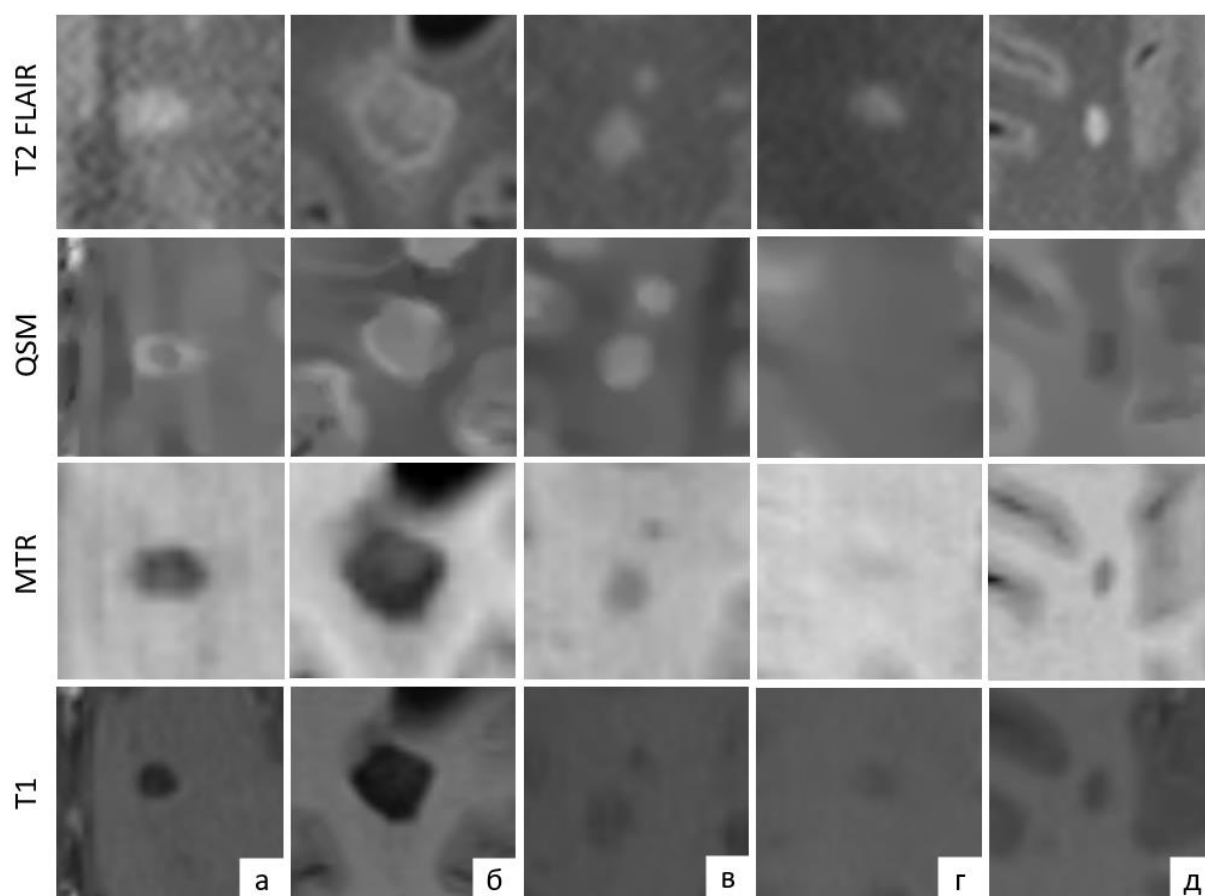


Рисунок 16. Различные паттерны визуализации очагов демиелинизации в режиме T2 FLAIR (верхний ряд), на картах QSM (второй ряд сверху), на картах MTR (второй ряд снизу), в режиме T1 без КВ (нижний ряд).

В первую очередь, очаги оценивались качественно в режиме T2 FLAIR, в котором 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 17).

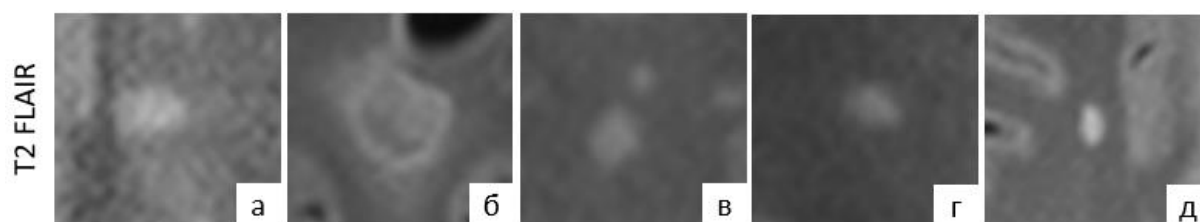


Рисунок 17. Визуализация очагов демиелинизации в режиме T2 FLAIR.

В свою очередь, при качественном анализе очаговых изменений в белом веществе головного мозга на картах QSM были выявлены различия в распределении магнитной восприимчивости (рисунок 18).

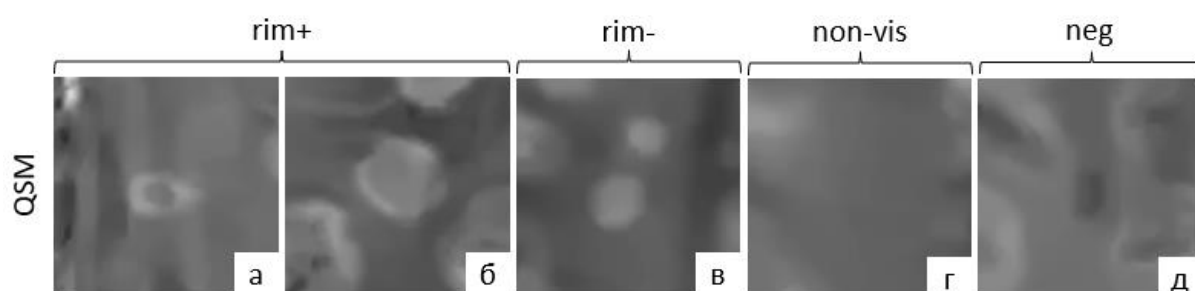


Рисунок 18. Паттерны визуализации очагов демиелинизации по данным QSM: а,б – гиперинтенсивные очаги типа rim+ с кольцевидным (по ободку) распределением железа, в – гиперинтенсивные очаги типа rim- с гомогенным распределением железа, г – очаги, не визуализируемые (изоинтенсивные) на карте QSM (non-visible) по сравнению с T2 FLAIR, д – гипоинтенсивные очаги (negative).

Так, 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 18в), а некоторые – повышенный по периферии (по ободку, rim+) (рисунок 18а-б). Последние, в свою очередь, делятся на те, в которых повышенную интенсивность МР-сигнала имеет только ободок (рисунок 18а), и те, в которых интенсивность МР-сигнала повышена также и в центре (рисунок 18б).

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 18г). У отдельных пациентов на картах QSM были выявлены очаги с гипоинтенсивным паттерном относительно

окружающего белого вещества (рисунок 18д), однако они не были включены в дальнейший анализ за счет их малого количества.

Таким образом, изначально качественно нами было выделено несколько паттернов (типов) магнитной восприимчивости (распределения железа) в очагах демиелинизации на QSM:

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 (rim-);
4. очаги, не визуализируемые (изоинтенсивные) на QSM по сравнению с T2 FLAIR (non-visible);
5. гипоинтенсивные очаги (negative).

При качественном анализе МРТ с переносом намагниченности (МТИ) было выявлено, что очаги разных типов, по данным QSM, также отличаются по сигнальным характеристикам (степени выраженности гипоинтенсивности) на картах МТR (рисунок 19).

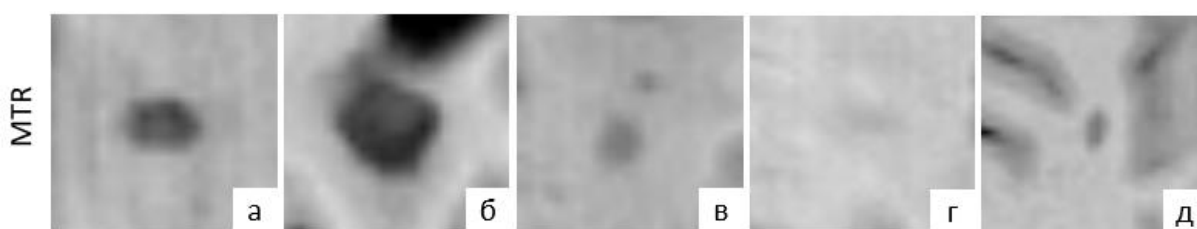


Рисунок 19. Визуализация очагов демиелинизации на картах МТR.

При этом визуализация очагов на картах МТR 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 20).



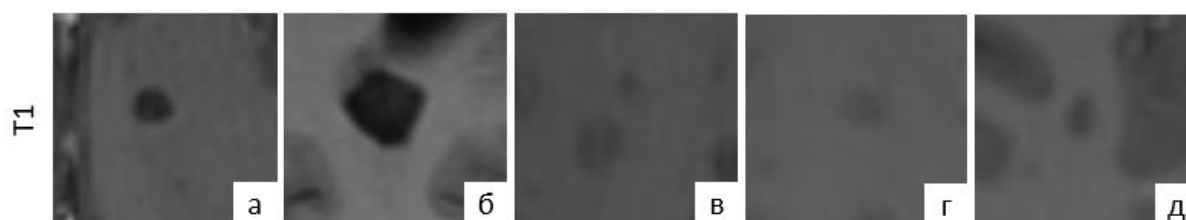


Рисунок 20. Визуализация очагов демиелинизации в режиме T1.

Таким образом, при качественном сопоставлении очагов демиелинизации на картах QSM и MTR, а также в режимах T2 FLAIR и T1 было выявлено, что наличие кольцевидного паттерна магнитной восприимчивости в очагах (rim+) на QSM сопоставимо с более низким MP-сигналом в режиме T1 (визуализацией по типу хронических «черных дыр»), негомогенно повышенным MP-сигналом в режиме T2 FLAIR и более выраженной демиелинизацией, по данным MTR, что, вероятно, является проявлением крайней степени повреждения вещества головного мозга.

При количественной оценке магнитной восприимчивости в очагах демиелинизации во всех группах РС на картах QSM среди гомогенных очагов rim- были выявлены различия (рисунок 18в): одни имели положительные значения магнитной восприимчивости ( $>0$  ppb) (rim- positive), а другие, несмотря на визуально гиперинтенсивный MP-сигнал, по сравнению с окружающим белым веществом – отрицательные значения магнитной восприимчивости ( $<0$  ppb) (rim- negative) – рисунок 21. Среди других паттернов распределения железа (rim+ и non-visible) достоверных количественных различий выявлено не было.

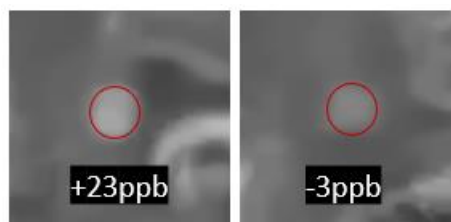


Рисунок 21. Визуализация очагов rim- с положительной (rim- positive, слева) и отрицательной (rim- negative, справа) магнитной восприимчивостью.

При количественном измерении коэффициента переноса намагниченности (MTR) в очагах разных типов, по данным QSM, были выявлены статистически значимые различия (рисунок 22).

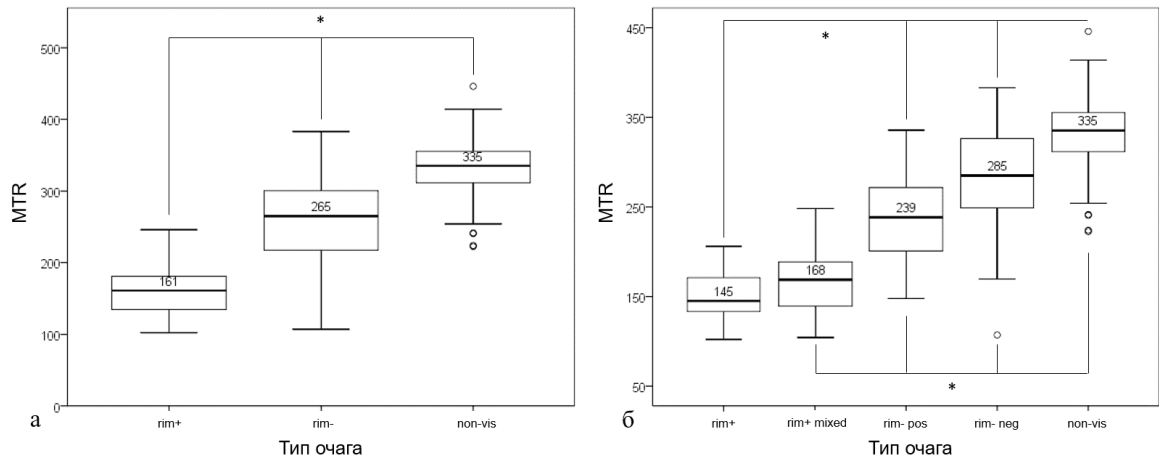


Рисунок 22. Различия MTR в очагах разных типов у пациентов с РС: а/б – без/с разделением очагов с ободком на rim+ и rim+ mixed и гомогенных очагов (без ободка) на rim-positive и rim- negative. \* – статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), ° – отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки.

Апостериорный анализ показал, что различия MTR были статистически значимыми при всех попарных сравнениях очагов rim+, rim- и non-visible, без разделения очагов rim+ и rim- на подгруппы ( $p < 0,001$ ) (таблица 8).

При этом, с учетом очагов типа rim+ mixed, rim- positive и rim- negative, статистически значимыми оказались различия между всеми типами очагов ( $p < 0,001$ ), за исключением rim+ и rim+ mixed ( $p = 0,627$ ).

Таблица 8

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]	<p><math>p_{1-2} = 0,627</math></p> <p><b><math>p_{1-3} &lt; 0,001</math></b></p> <p><b><math>p_{1-4} &lt; 0,001</math></b></p> <p><b><math>p_{1-5} &lt; 0,001</math></b></p> <p><b><math>p_{2-3} &lt; 0,001</math></b></p> <p><b><math>p_{2-4} &lt; 0,001</math></b></p> <p><b><math>p_{2-5} &lt; 0,001</math></b></p> <p><b><math>p_{3-4} &lt; 0,001</math></b></p> <p><b><math>p_{3-5} &lt; 0,001</math></b></p> <p><b><math>p_{4-5} &lt; 0,001</math></b></p>

*p* – уровень значимости для различий между группами (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

\* – значения с поправкой на возраст (при наличии связи)

Таким образом, гомогенные очаги без ободка (rim-) с положительной и отрицательной магнитной восприимчивостью (rim- positive и rim- negative), несмотря на одинаковую качественную визуализацию, учитывая значимые количественные различия по данным MTR, должны рассматриваться отдельно.

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).

Среди испытуемых также было выявлено 12 человек (8 – с РРС, 2 – с ППРС, 2 – с ВПРС) с наличием активных очагов, накапливающих контрастный препарат (общим количеством очагов 16), которые, как правило, не визуализировались на картах QSM, либо визуализировались слабо (рисунок 23). Показатель MTR в данных очагах составил 200,5 [184,0; 233,0] и оказался статистически значимо ниже, чем в очагах типа rim- negative – 285,0 [248,8; 326,3] ( $p=0,013$ ) и non-visible – 335,3 [311,5; 355,5] ( $p<0,001$ ). Учитывая, что non-visible очаги также не визуализировались на картах QSM, как и активные очаги, показатель MTR потенциально позволяет различить их между собой.

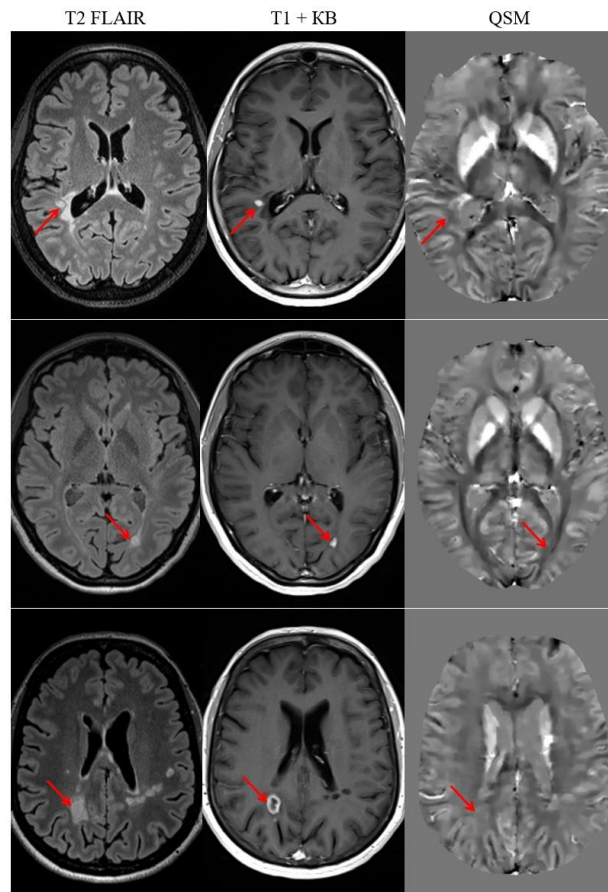


Рисунок 23. Визуализация активных очагов демиелинизации (стрелки) в режимах T2 FLAIR (левый столбец), T1 после внутривенного контрастирования (средний столбец) и на карте QSM (правый столбец).

Также был проведен анализ наличия (в процентном соотношении) и количества железосодержащих очагов (как общего, так и rim+) у пациентов с различными типами течения РС (рисунок 24).

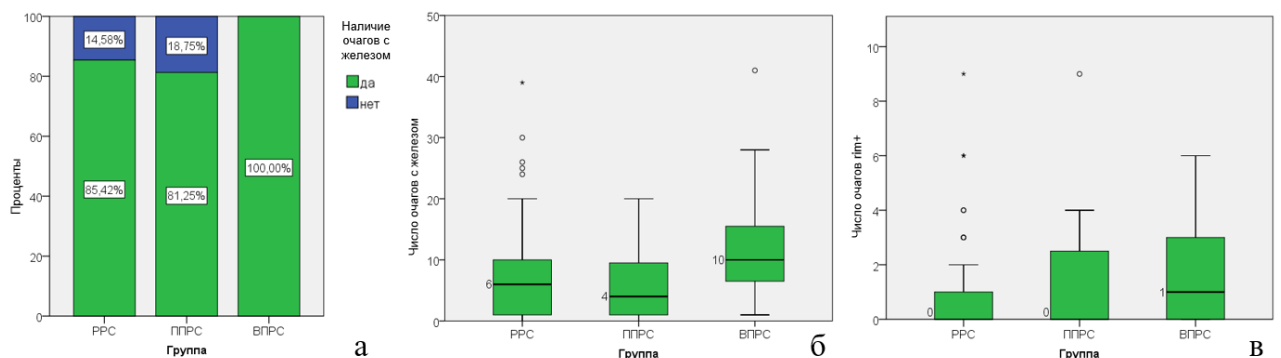


Рисунок 24. Процентное распределение очагов с наличием железа в группах пациентов с РС (а) и количество очагов с наличием железа у пациентов с различными типами течения РС: б – общее количество очагов с наличием железа, в – количество очагов только с кольцевидным паттерном распределения железа (rim+), ° и \* – отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки.

Было выявлено, что очаги с наличием железа (независимо от типа) наблюдались во всех группах пациентов с РС: в 85,42% случаев - при РРС, в 81,25% случаев – при ППРС и в 100% случаев - при ВПРС. При этом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ), наблюдалась тенденция к увеличению количества очагов с наличием железа (как общего, так и с кольцевидным паттерном, rim+) при ВПРС. Медиана по общему количеству очагов с наличием железа для РРС составила 6,0 [1,0; 10,0], для ППРС – 4,0 [1,0; 9,5], для ВПРС – 10,0 [6,5; 15,5].

Таким образом, несмотря на преимущественно схожую визуализацию очагов демиелинизации при РС в стандартных режимах МРТ (T2 FLAIR), с помощью QSM и MTR были выявлены, наоборот, различные паттерны очагов при РС, в зависимости от распределения в них железа и степени повреждения (демиелинизации) в структуре, что потенциально может помочь в дифференцировке хронических активных (тлеющих) очагов, имеющих тенденцию постепенно медленно увеличиваться с течением времени и способствующих нейродегенеративному процессу, и хронических неактивных, в том числе, «теневых» очагов, не изменяющихся с течением времени.

### **3.5. 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 ППРС, объединяющей пациентов с ППРС и ВПРС.

Потенциальные маркеры и предикторы неблагоприятного течения РС были отобраны по результатам сравнения групп РРС и ППРС по ряду нейровизуализационных характеристик, ассоциированных с железом (магнитной восприимчивости в различных зонах, паттерну в подушке таламуса, количеству очагов с наличием железа, количеству очагов типа rim+), а также некоторым

демографическим и анамнестическим характеристикам (полу, возрасту в дебюте заболевания и на момент осмотра, длительности заболевания и терапии).

По результатам сравнения, в модель логистической регрессии были включены показатели, имеющие значимые различия между группами РРС и ПРС:

- Возраст в дебюте заболевания
- Возраст на момент осмотра
- Длительность заболевания
- Паттерн магнитной восприимчивости в подушке таламуса на QSM
- Магнитная восприимчивость (ppb) в скорлупе на QSM
- Магнитная восприимчивость (ppb) в зубчатых ядрах на QSM
- Магнитная восприимчивость (ppb) в красных ядрах на QSM

Далее методом бинарной логистической регрессии с последовательным подбором предикторов по Вальду были отобраны маркеры и предикторы неблагоприятного течения РС. Характеристики построенной модели приведены в таблице 9.

Таблица 9

Характеристики модели неблагоприятного течения РС

Переменные в уравнении			
	Коэффициент	Уровень значимости	Отношение шансов [95% доверительный интервал]
Возраст (лет)	0,125	<0,001	1,134 [1,067; 1,207]
Паттерн в подушке таламуса (нормальный)	опорная категория	0,041	опорная категория
Паттерн в подушке таламуса (гиперинтенсивный)	0,992	0,206	2,696 [0,579; 12,558]
Паттерн в подушке таламуса (гипоинтенсивный)	1,738	0,016	5,687 [1,387; 23,321]
Константа	-5,917	<0,001	0,003

При тестировании модели с включением вышеперечисленных показателей были выявлены следующие маркеры неблагоприятного течения РС:

- Возраст на момент осмотра
- Гипоинтенсивный паттерн в подушке таламуса на QSM

Полное уравнение логистической модели неблагоприятного течения РС имеет 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 зависимости вероятности нахождения участника в группе ПРС от возраста и наличия гипointенсивного паттерна в подушке таламуса представлен на рисунке 25.

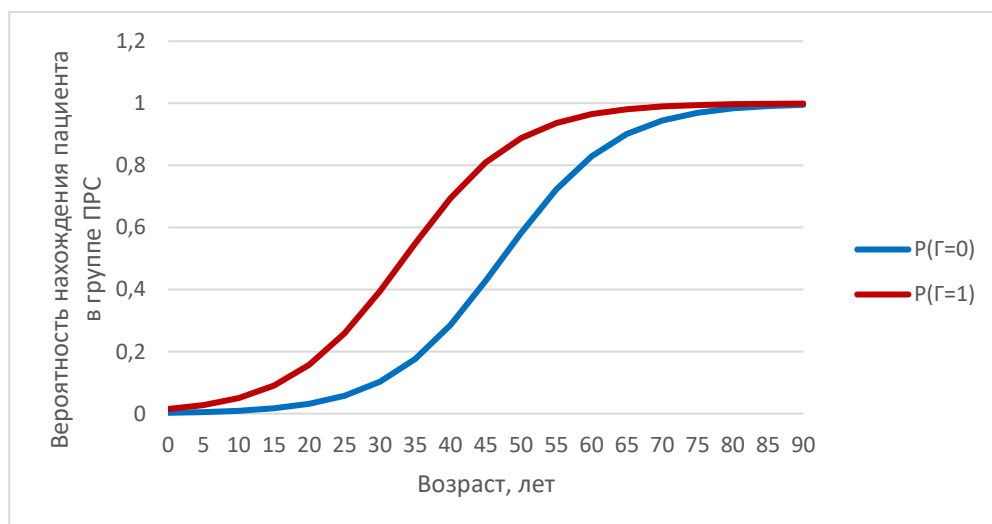


Рисунок 25. График зависимости вероятности нахождения пациента в группе ПРС от возраста и гипointенсивного паттерна в подушке таламуса.

Таким образом, при наличии гипointенсивного паттерна в подушке таламуса вероятность попадания пациента в группу ПРС повышается более, чем в 2 раза по сравнению с пациентами того же возраста без гипointенсивного паттерна в подушке таламуса.

Качество модели оказалось хорошим (псевдо-R2 Нэйджелкерка = 0,467).

Также оно было дополнительно оценено, с помощью ROC-анализа (рисунок 26).

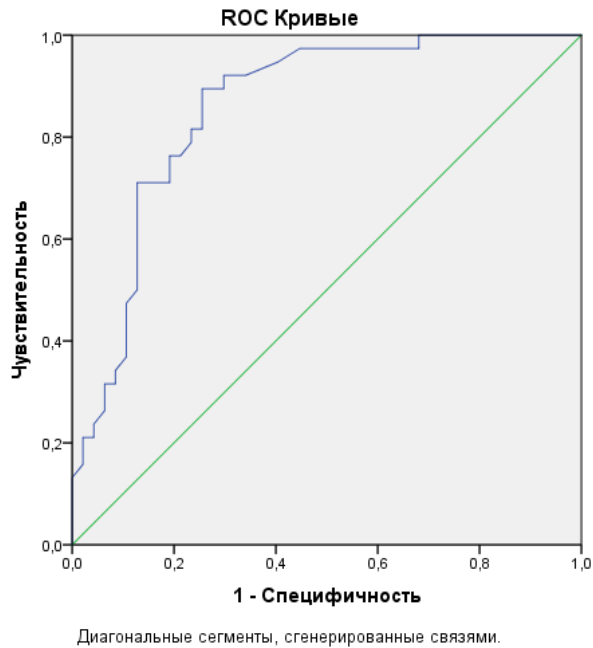


Рисунок 26. ROC-кривая для модели неблагоприятного течения РС.

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

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

Для качественной оценки очагового повреждения в головном мозге использовались режимы T2, T2 FLAIR, DIR, T1 MP2RAGE.

Визуализация различных типов кортикальных очагов (лейкокортикальных и внутрикорковых) в режимах T1 MP2RAGE и DIR представлена на рисунке 27.



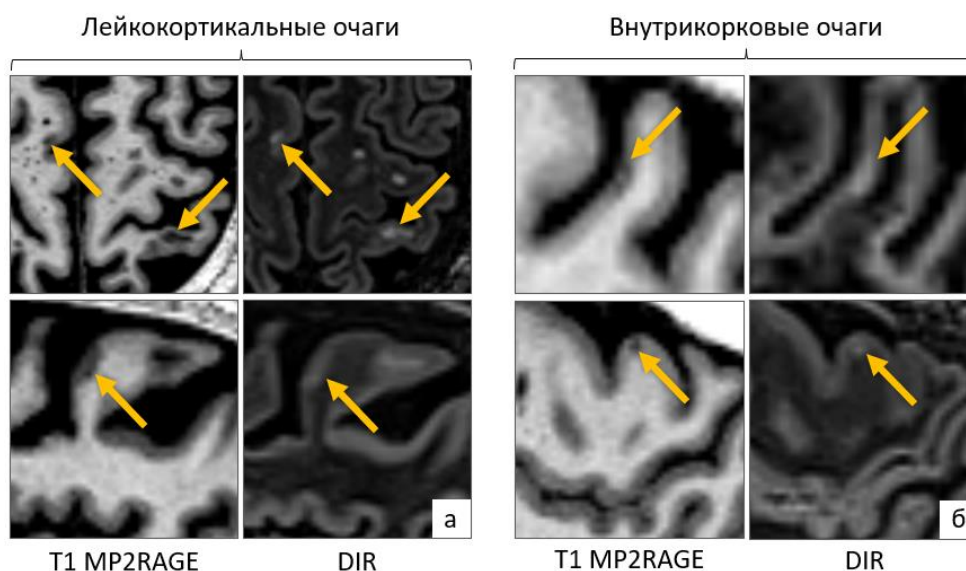


Рисунок 27. Визуализация очагов демиелинизации в коре головного мозга (стрелки) в режимах T1 MP2RAGE (рисунки слева) и DIR (рисунки справа): а – лейкокортикальные очаги, б – внутрикорковые очаги.

Подсчет очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга был выполнен в стандартном режиме T2 FLAIR; в сером веществе головного мозга подсчет очагов проводился с помощью режимов T1 MP2RAGE и DIR. При этом обращало на себя внимание то, что режим T1 MP2RAGE, помимо отчетливой визуализации очагов в коре головного мозга, позволяет также хорошо визуализировать очаги инфратенториальной локализации (в стволе головного мозга) и, одновременно, в видимых отделах спинного мозга (до уровня С6 позвонка у всех пациентов).

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 28.

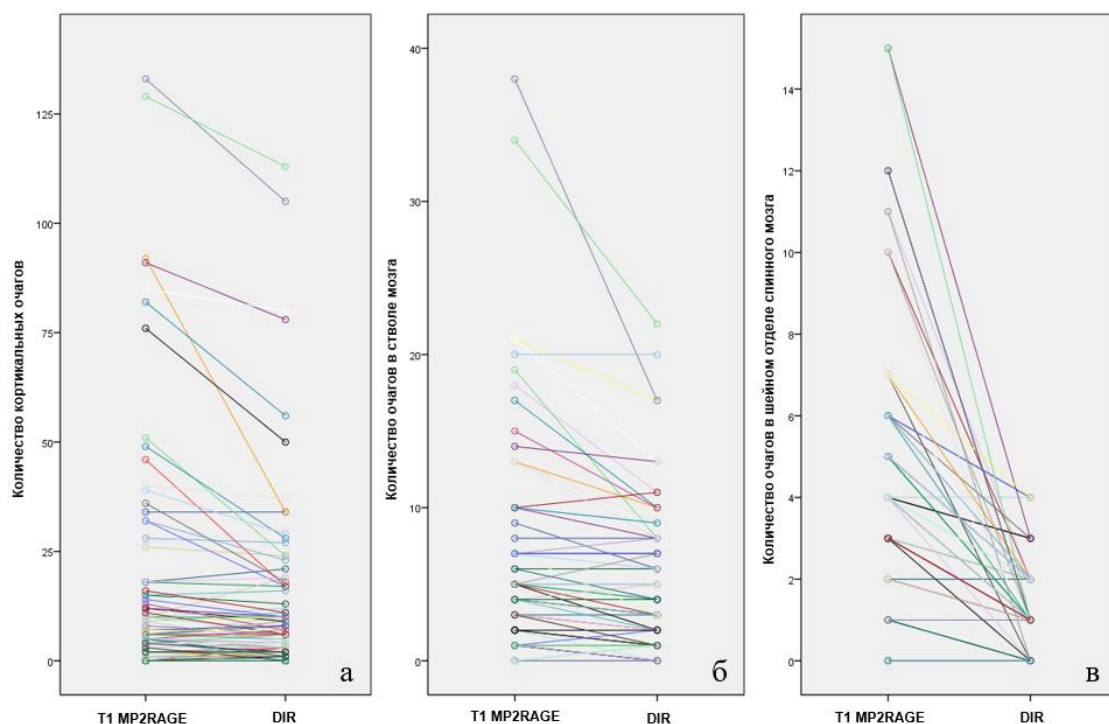


Рисунок 28. Результаты подсчета очагов в коре головного мозга (а), в стволе (б) и в шейном отделе спинного мозга (в) в режимах T1 MP2RAGE (измерения слева) и DIR (измерения справа).

Для всех трех исследуемых зон интереса отмечалась статистически значимая прямая корреляционная связь между результатами подсчета количества очагов в режимах T1 MP2RAGE и DIR: чем больше очагов выявлялось одним методом, тем больше очагов выявлялось и другим ( $p < 0,001$ ). Для видимого шейного уровня связь была умеренной (коэффициент корреляции 0,479), для ствола и коры головного мозга – весьма высокой (коэффициент корреляции 0,95),  $p < 0,001$ .

При этом для всех трех исследуемых зон количество очагов, по данным T1 MP2RAGE, значительно превышало количество очагов, по данным DIR (рисунок 29).

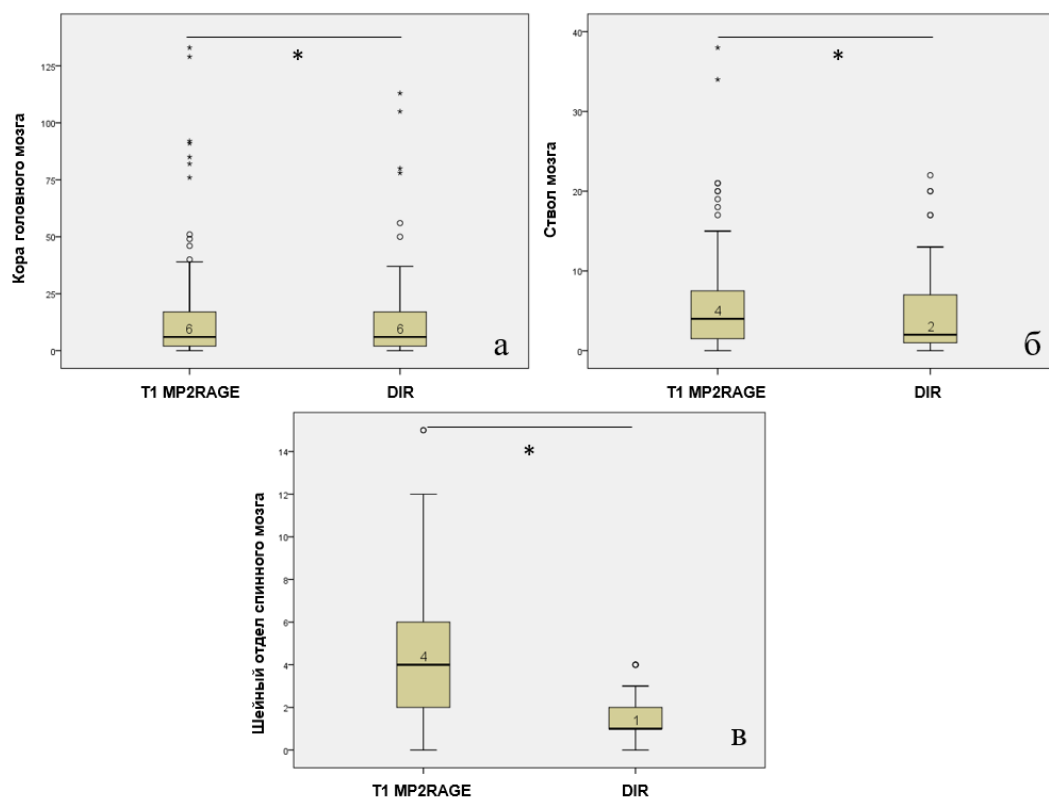


Рисунок 29. Различия в подсчете очагов различной локализации (а – в коре головного мозга, б – в стволе мозга, в – в шейном отделе спинного мозга) в режимах T1 MP2RAGE (столбцы слева) и DIR (столбцы справа). \* – статистически значимые различия ( $p \leq 0,001$ ), ° и \* – отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки.

Количество очагов в шейном отделе спинного мозга в режиме T1 MP2RAGE составило 4 [2; 6], по данным 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 медиана, а также первый и третий квартили по количеству очагов отличались слабо (6 [2; 18] для T1 MP2RAGE и 6 [2; 17] для DIR), тем не менее, различия оказались статистически значимыми ( $p = 0,001$ ).

Средняя разность количества очагов, по данным T1 MP2RAGE и DIR, для всех трех исследуемых зон значимо отличалась от нуля и составила 3,690 – для коры головного мозга ( $p = 0,001$ ), 1,471 – для ствола мозга ( $p < 0,001$ ) и 2,966 – для спинного мозга ( $p < 0,001$ ).

Для всех трех областей были построены графики Блэнда-Алтмана, показывающие корреляцию между разницей количества очагов, подсчитанных в режимах T1 MP2RAGE и DIR и средним количеством очагов, по данным этих двух режимов (рисунок 30).

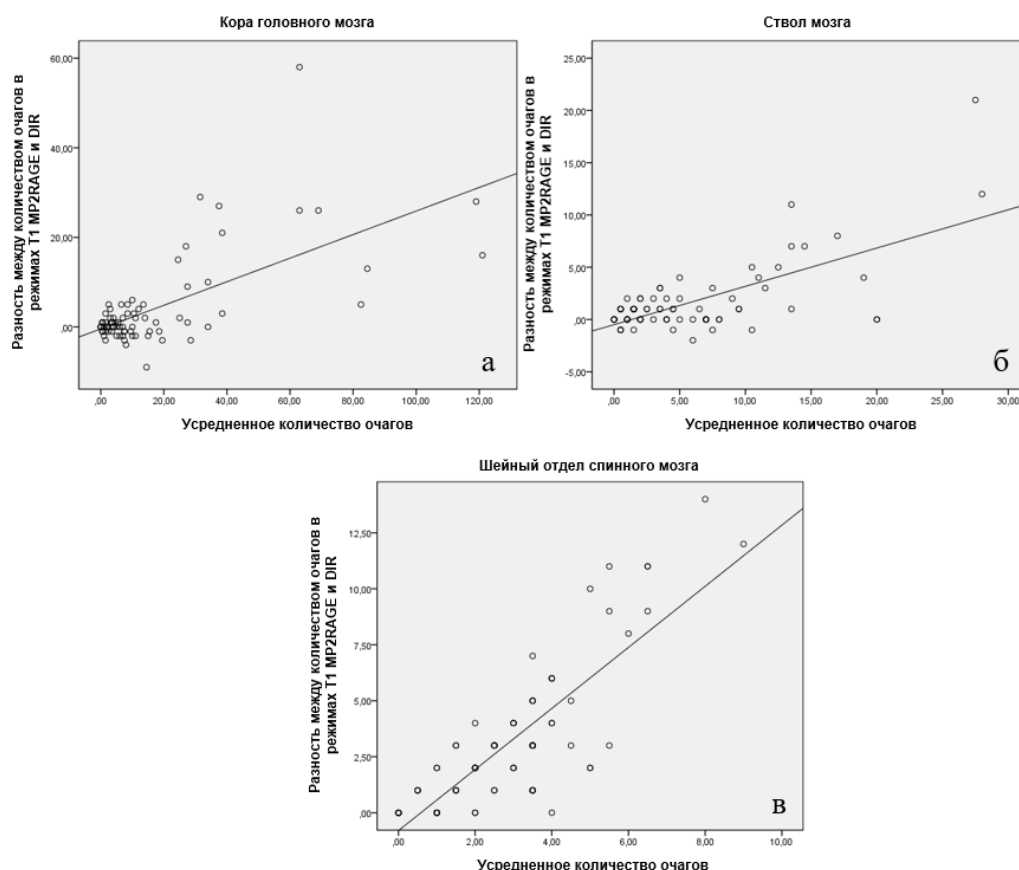


Рисунок 30. Графики Блэнда-Алтмана, показывающие корреляцию между средним количеством очагов, рассчитанных в режимах T1 MP2RAGE и DIR и разницей между количеством очагов в этих режимах для коры головного мозга (а), ствола мозга (б) и шейного отдела спинного мозга (в).

В соответствии с графиками Блэнда-Алтмана, для всех трех областей разность результатов подсчета очагов в режимах T1 MP2RAGE и DIR напрямую зависела от их количества: чем больше очагов было у пациента, тем более заметными оказывались расхождения между режимами. Наличие связи между количеством очагов и разницей результатов в режимах T1 MP2RAGE и DIR подтверждено с помощью линейного регрессионного анализа,  $p < 0,001$ .

Для количественной оценки применения T1 MP2RAGE нами были рассчитаны чувствительность и специфичность данного режима, по сравнению с принятым на сегодняшний день «золотым стандартом» в выявлении очагов в сером и белом веществе – режимом DIR [183].

Расчет данных показателей производился в коре головного мозга, в стволе мозга и в шейном отделе спинного мозга по отдельности двумя способами: по отсутствию/наличию очагов соответствующей локализации (таблицы 10, 12, 14), а

также по условному делению очагового повреждения на «много»/«мало» очагов (таблицы 11, 13, 15). Объем выборки для расчета чувствительности и специфичности составил 87 человек из групп РРС, ВПРС и ППРС (у 3 человек по техническим причинам данные по DIR и/или T1 MP2RAGE отсутствовали).

1. В коре головного мозга диапазон количества очагов в выборке, выявленных с помощью режима DIR, составил 0-113 очагов. При этом за «мало» очагов условно было принято количество менее 10 очагов.

Таблица 10

Расчет чувствительности и специфичности режима T1 MP2RAGE в выявлении очагов по их отсутствию/наличию в коре головного мозга

		DIR («золотой стандарт»)	
		Очаги определяются (+)	Очаги не определяются (-)
T1 MP2RAGE	Очаги определяются (+)	TP=71	FP=5
	Очаги не определяются (-)	FN=5	TN=6

**Чувствительность** =  $TP / (TP+FN) * 100\% = 71 / (71+5) * 100\% = 93\%$   
 \* 95% ДИ = [85%; 98%]

**Специфичность** =  $TN / (TN + FP) * 100\% = 6 / (6+5) * 100\% = 55\%$   
 \* 95% ДИ = [23%; 83%]

Таблица 11

Расчет чувствительности и специфичности режима T1 MP2RAGE в выявлении очагов по условному делению очагового повреждения на «много»/«мало» в коре головного мозга

		DIR («золотой стандарт»)	
		Много очагов ( $\geq 10$ )	Мало очагов ( $< 10$ )
T1 MP2RAGE	Много очагов ( $\geq 10$ )	TP=31	FP=4
	Мало очагов ( $< 10$ )	FN=3	TN=49

**Чувствительность** =  $TP / (TP+FN) * 100\% = 31 / (31+3) * 100\% = 91\%$   
 \* 95% ДИ = [76%; 98%]

**Специфичность** =  $TN / (TN + FP) * 100\% = 49 / (49+4) * 100\% = 92\%$   
 \* 95% ДИ = [82%; 98%]

2. В стволе мозга диапазон числа очагов, выявленных с помощью DIR, составил 0-22 очага. При этом за «мало» очагов условно было принято количество менее 5 очагов.

Таблица 12

Расчет чувствительности и специфичности режима T1 MP2RAGE в выявлении очагов по их отсутствию/наличию в стволе мозга

		DIR («золотой стандарт»)	
		Очаги определяются (+)	Очаги не определяются (-)
T1 MP2RAGE	Очаги определяются (+)	TP=72	FP=6
	Очаги не определяются (-)	FN=3	TN=6

**Чувствительность** =  $TP / (TP+FN) * 100\% = 72 / (72+3) * 100\% = 96\%$   
 \* 95% ДИ = [89%; 99%]

**Специфичность** =  $TN / (TN + FP) * 100\% = 6 / (6+6) * 100\% = 50\%$   
 \* 95% ДИ = [21%; 79%]

Таблица 13

Расчет чувствительности и специфичности режима T1 MP2RAGE в выявлении очагов по условному делению очагового повреждения на «много»/«мало» в стволе мозга

		DIR («золотой стандарт»)	
		Много очагов ( $\geq 5$ )	Мало очагов ( $< 5$ )
T1 MP2RAGE	Много очагов ( $\geq 5$ )	TP=31	FP=7
	Мало очагов ( $< 5$ )	FN=1	TN=48

**Чувствительность** =  $TP / (TP+FN) * 100\% = 31 / (31+1) * 100\% = 97\%$   
 \* 95% ДИ = [84%; 100%]

**Специфичность** =  $TN / (TN + FP) * 100\% = 48 / (48+7) * 100\% = 87\%$   
 \* 95% ДИ = [76%; 95%]

3. В шейном отделе спинного мозга диапазон числа очагов, выявленных с помощью DIR, составил 0-4. При этом за «мало» очагов условно было принято количество менее 2 очагов.

Расчет чувствительности и специфичности режима T1 MP2RAGE в выявлении очагов по их отсутствию/наличию в шейном отделе спинного мозга

		DIR («золотой стандарт»)	
		Очаги определяются (+)	Очаги не определяются (-)
T1 MP2RAGE	Очаги определяются (+)	TP=66	FP=12
	Очаги не определяются (-)	FN=0	TN=9

**Чувствительность** =  $TP / (TP+FN) * 100\% = 66 / (66+0) * 100\% = 100\%$   
 \* 95% ДИ = [95%; 100%]

**Специфичность** =  $TN / (TN + FP) * 100\% = 9 / (9+12) * 100\% = 43\%$   
 \* 95% ДИ = [22%; 66%]

Расчет чувствительности и специфичности режима T1 MP2RAGE в выявлении очагов по условному делению очагового повреждения на «много»/«мало» в шейном отделе спинного мозга

		DIR («золотой стандарт»)	
		Много очагов ( $\geq 2$ )	Мало очагов ( $< 2$ )
T1 MP2RAGE	Много очагов ( $\geq 2$ )	TP=30	FP=38
	Мало очагов ( $< 2$ )	FN=0	TN=19

**Чувствительность** =  $TP / (TP+FN) * 100\% = 30 / (30+0) * 100\% = 100\%$   
 \* 95% ДИ = [88%; 100%]

**Специфичность** =  $TN / (TN + FP) * 100\% = 19 / (19+38) * 100\% = 33\%$   
 \* 95% ДИ = [21%; 47%]

В связи с вышеизложенным, учитывая высокую чувствительность режима T1 MP2RAGE в выявлении очаговых изменений в головном и спинном мозге, по сравнению с режимом DIR, межгрупповой анализ количества очагов различной локализации проводился с помощью режима T1 MP2RAGE. Помимо этого, в

режиме T2 FLAIR был рассчитан объем очагов в белом веществе головного мозга относительно всего объема белого вещества (объемная доля, %) (таблица 16).

Таблица 16

Количество и объемная доля очагов различной локализации в группах пациентов с РС

Характеристика	Группа			p*
	РРС (n = 50)	ППРС (n = 17)	ВПРС (n = 23)	
Объемная доля очагов, % (T2 FLAIR)	0,45 [0,15; 1,74]	1,56 [0,59; 3,22]	3,25 [2,26; 5,59]	$p_{\text{РРС-ППРС}}=0,054$ $p_{\text{РРС-ВПРС}}<0,001$ $p_{\text{ВПРС-ППРС}}=0,054$
Количество очагов в шейном отделе спинного мозга (T1 MP2RAGE)	2,5 [1,0; 4,0]	5,5 [4,0; 6,5]	5,0 [4,0; 7,0]	$p_{\text{РРС-ППРС}}=0,003$ $p_{\text{РРС-ВПРС}}<0,001$ $p_{\text{ВПРС-ППРС}}=1,000$
Количество очагов в стволе мозга (T1 MP2RAGE)	2,0 [1,0; 5,0]	7,5 [4,0; 13,5]	7,0 [4,0; 15,0]	$p_{\text{РРС-ППРС}}<0,001$ $p_{\text{РРС-ВПРС}}<0,001$ $p_{\text{ВПРС-ППРС}}=1,000$
Количество очагов в коре головного мозга (T1 MP2RAGE)	4,0 [1,0; 9,0]	10,0 [5,0; 36,0]	17,0 [5,0; 76,0]	$p_{\text{РРС-ППРС}}=0,033$ $p_{\text{РРС-ВПРС}}<0,001$ $p_{\text{ВПРС-ППРС}}=0,663$

*p* – уровень значимости между группами (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом); \* – значения с поправкой на возраст (при наличии связи)

Было выявлено, что группы пациентов с РС статистически значимо различались по объемной доле очагов в БВ по данным режима T2 FLAIR, количеству очагов в шейном отделе спинного мозга, в стволе мозга и в коре головного мозга при оценке в режиме T1 MP2RAGE ( $p<0,05$ ). Согласно апостериорному анализу, объемная доля очагов БВ статистически значимо различалась между группами РРС и ВПРС ( $p<0,001$ ), однако значимых различий между группой ППРС с другими группами выявлено не было ( $p=0,054$ ).

Количество очагов в шейном отделе спинного мозга, в стволе и коре головного мозга, по данным T1 MP2RAGE, статистически значимо различалось между группами РРС и ППРС, а также между группами РРС и ВПРС ( $p<0,001$ ), однако статистически значимых различий между группами ППРС и ВПРС выявлено не было ( $p>0,05$ ) (рисунок 31). Тем не менее, отмечалась тенденция к



преобладанию очагов в коре головного мозга в группе пациентов с ВПРС, по сравнению с группами РРС и ППРС.

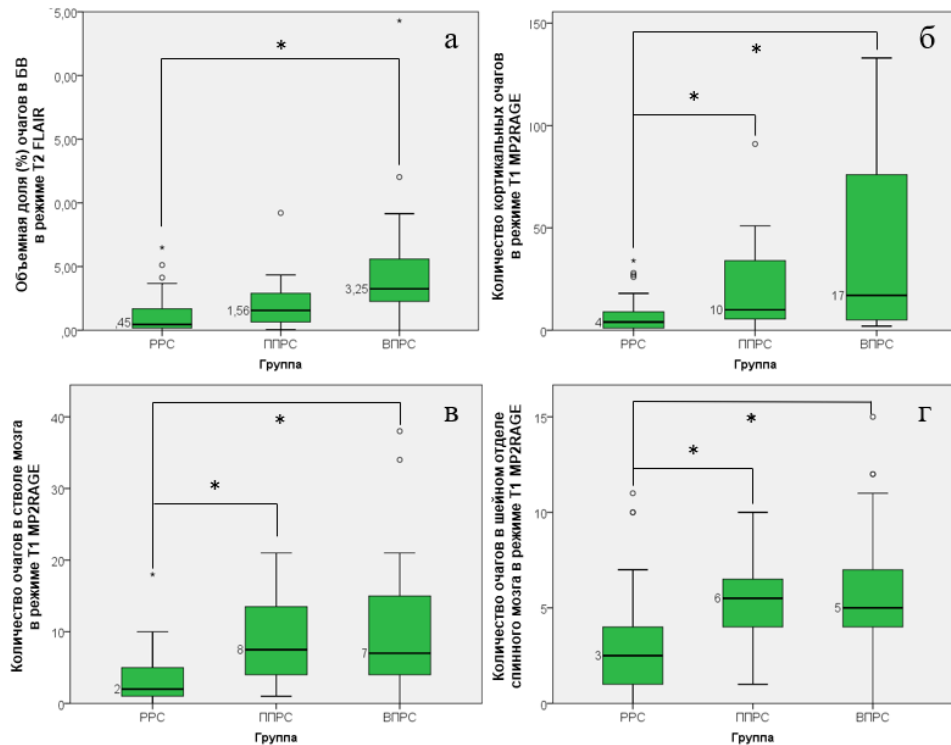


Рисунок 31. Различия между группами пациентов с РС по объемной доле очагов белого вещества головного мозга в режиме T2 FLAIR (а), а также количеству очагов в режиме T1 MP2RAGE в коре головного мозга (б), в стволе мозга (в) и в шейном отделе спинного мозга (г). \* – статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), ° и \* – отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки.

Стоит также отметить, что очаги в коре головного мозга наблюдались в 98% случаев у пациентов с ПРС (не было выявлено очагов корковой локализации лишь у одного пациента с ППРС). При этом в группе РРС очаги в коре определялись в 82% случаев. Очаги в шейном отделе спинного мозга (по меньшей мере, один) также определялись в 98% случаев в группе ПРС и в 86% случаев – в группе РРС.

Кроме того, высокая чувствительность режима T1 MP2RAGE позволила выявить очаг демиелинизации в зрительном перекресте (клинический случай 3) и очаг демиелинизации в шейном отделе спинного мозга (клинический случай 4), отчетливо не визуализируемые в стандартных режимах МРТ.

### **Клинический случай 3**

Пациент М., 36 лет с диагнозом РРС. Стаж заболевания – 13 лет. Дебют заболевания в виде нечеткости речи и неустойчивости при ходьбе.

В настоящее время жалобы на эпизоды кратковременных головокружений.

Принимает терапию 1 линии (глацирамера ацетат) в течение 11 лет.

Неврологический статус: в сознании. Менингеальных знаков нет. Зрение сохранно, зрачки симметричны, фотореакции живые. Глазодвигательных нарушений нет. Нистагма нет. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Речь не изменена. Глотание и фонация не нарушены. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы средней живости, симметричны. Патологических стопных знаков нет; подошвенный рефлекс слева нейтральный. Рефлекс Маринеску-Радовича с обеих сторон. Чувствительность объективно не изменена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчив. Ходит без опоры. Тазовые функции контролирует.

Балл по шкале оценки инвалидности EDSS=1,0.

При очередном обострении в 2012 году отмечалась нечеткость зрения при взгляде в стороны.

При МРТ головного мозга, помимо очагов типичной локализации (в перивентрикулярном, глубоком и юстакортикальном белом веществе полушарий головного мозга, а также в средней мозжечковой ножке справа), обращает на себя внимание наличие в режиме T1 MP2RAGE небольшого гипоинтенсивного очага в хиазме справа, который практически не визуализируется в режимах T2 FLAIR и DIR (рисунок 32).

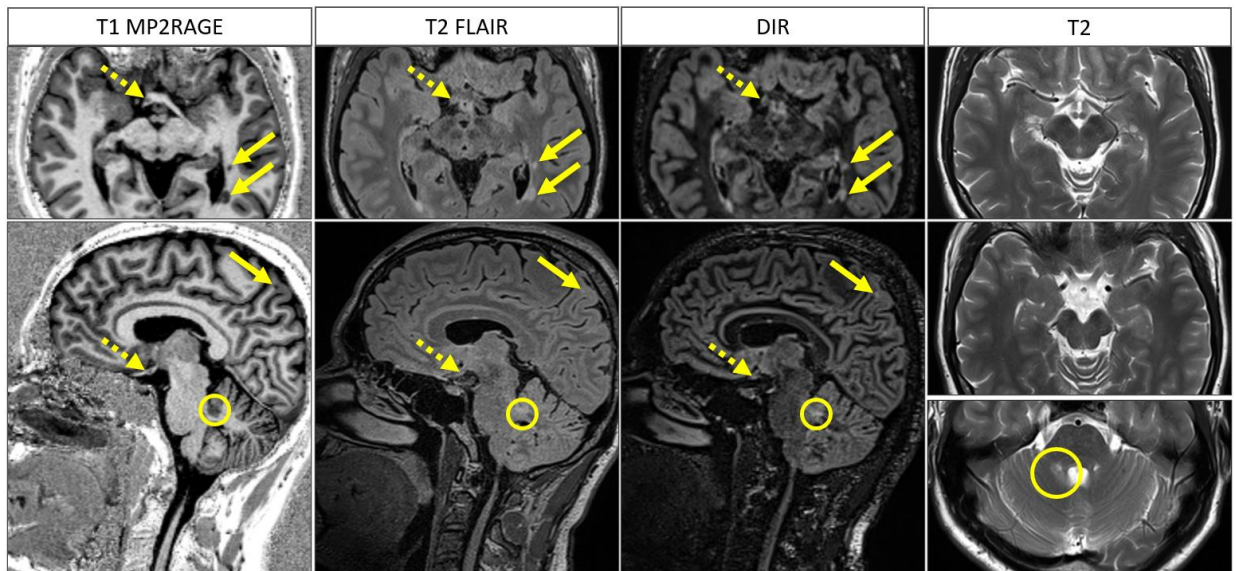


Рисунок 32. Визуализация очага РС в правых отделах хиазмы (пунктирная стрелка) в режиме T1 MP2RAGE (слева). В режимах T2 FLAIR и DIR очаг в зрительном перекресте (пунктирные стрелки) визуализируется сомнительно. В режиме T2 (справа) данный очаг не определяется, вероятно, из-за большой толщины срезов. Очаги иной локализации показаны сплошными стрелками (супратенториально) и окружностями (инфратенториально).

#### **Клинический случай 4**

Пациентка 3., 31 год, диагноз РРС. Стаж заболевания 6 лет. Дебют заболевания в виде атаксии.

В настоящее время активных жалоб не предъявляет.

Принимает терапию ритуксимабом (2 линия) в течение 5 лет.

Неврологический статус: в сознании. Менингеальных знаков нет. Зрение сохранно, зрачки симметричны, фотореакции живые. Глазодвигательных нарушений нет. Нистагма нет. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Речь не изменена. Глотание и фонация не нарушены. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы средней живости, симметричны. Патологических стопных знаков нет. Чувствительность объективно не изменена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчива. Ходит без опоры. Тазовые функции контролирует.

Балл по шкале EDSS=2,0.

При проведении МРТ спинного мозга на МР-томографе Siemens Magnetom Verio (3 Тл) в 2020 году в стандартных режимах (T2, T2 stir/tirm) очагов

демиелинизации интрамедуллярной локализации достоверно выявлено не было. При проведении МРТ головного мозга в динамике в 2022 году на МР-томографе Siemens Magnetom Prisma (3 Тл) в режиме T1 MP2RAGE в задних правых отделах спинного мозга на уровне С4 позвонка был выявлен очаг, имеющий гипоинтенсивный МР-сигнал. При прицельной детальной ретроспективной оценке данной области при предыдущей МРТ шейного отдела спинного мозга от 2020 года вышеуказанный очаг все же был обнаружен (рисунок 33).

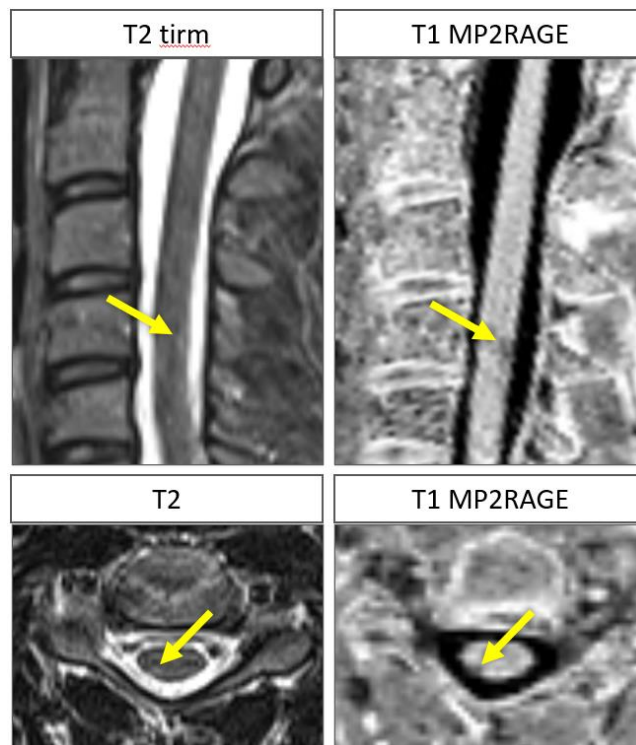


Рисунок 33. МРТ-визуализация интрамедуллярного очага (стрелки) в шейном отделе спинного мозга на уровне С4 позвонка в стандартных режимах T2 и T2 stir/tirm на МР-томографе Siemens Magnetom Verio, 3Тл, в 2020 году (слева) и в режиме T1 MP2RAGE на МР-томографе Siemens Magnetom Prisma, 3 Тл, в 2022 году (справа).

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

При сопоставлении результатов тестов T25-FW, 9-НРТ и SDMT, а также опросников FIS и MSProDiscuss по-отдельности с данными нейровизуализации были выявлены следующие связи (с учетом поправки на возраст):

- Результаты теста T25-FW были статистически значимо связаны с объемной долей очагов белого вещества, относительным объемом белого вещества, а также количеством очагов в шейном отделе спинного мозга, в стволе и коре головного мозга, по данным T1 MP2RAGE ( $p < 0,05$ ) (приложение 6);
- Тест 9-НРТ, выполненный доминантной рукой (9-НРТ D), коррелировал с MTR во ВНБВ лобных долей, объемной долей очагов в БВ, количеством очагов в шейном отделе спинного мозга и в стволе головного мозга, по данным T1 MP2RAGE, и объемной долей подушки таламуса, а при выполнении не доминантной рукой (9-НРТ ND) также дополнительно была выявлена связь с паттерном магнитной восприимчивости в подушке таламуса, магнитной восприимчивостью в головках хвостатых ядер и скорлупе, MTR во ВНБВ теменных долей ( $p < 0,05$ ) (приложения 7, 8);
- При анализе результатов теста SDMT статистически значимая связь была выявлена с паттерном в подушке таламуса, магнитной восприимчивостью в таламусе, объемной долей очагов в БВ, количеством очагов в шейном отделе спинного мозга, в стволе и коре головного мозга, по данным T1 MP2RAGE, количеством очагов с распределением железа, относительным объемом белого вещества, объемной долей подушки таламуса, а также MTR во ВНБВ лобных и теменных долей ( $p < 0,05$ ) (приложение 9);
- Шкала FIS не показала статистически значимых связей с данными МРТ, за исключением наличия корреляции с магнитной восприимчивостью в подушке таламуса (коэффициент корреляции  $-0,290$ ,  $p = 0,016$ ) (приложение 10);
- Результаты опросника MSProDiscuss коррелировали с объемной долей очагов в БВ, количеством очагов в шейном отделе спинного мозга, в стволе мозга, в коре головного мозга и относительным объемом белого вещества головного мозга ( $p < 0,05$ ) (приложение 11).

Кроме того, был проведен анализ связи данных МРТ с баллом по шкале EDSS, в результате чего последний оказался статистически значимо связан с

паттерном в подушке таламуса, объемной долей очагов в БВ, количеством очагов в шейном отделе спинного мозга, в стволе и коре головного мозга, по данным T1 MP2RAGE, количеством очагов с наличием железа, относительным объемом белого вещества головного мозга, объемной долей подушки таламуса, MTR во ВНБВ лобных и теменных долей ( $p < 0,05$ ) (приложение 12).

Также была проведена оценка связи ОКП при РС с данными QSM и MTR (рисунок 34).

При анализе ОКП при РС было выявлено, что он статистически значимо связан с магнитной восприимчивостью в скорлупе, зубчатых и красных ядрах. После введения поправки на возраст, статистически значимой оставалась только корреляционная связь с магнитной восприимчивостью в скорлупе (коэффициент корреляции 0,398,  $p = 0,02$ ) (рисунок 34а). ОКП также оказался статистически значимо связан с паттерном в подушке таламуса ( $p < 0,05$ ), что сохранялось и после введения поправки на возраст: 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] (рисунок 34б). Апостериорный анализ выявил статистически значимые различия между нормальным и гиперинтенсивным паттерном ( $p = 0,021$ ), а также нормальным и гипоинтенсивным паттерном ( $p = 0,015$ ). 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 34в,г).

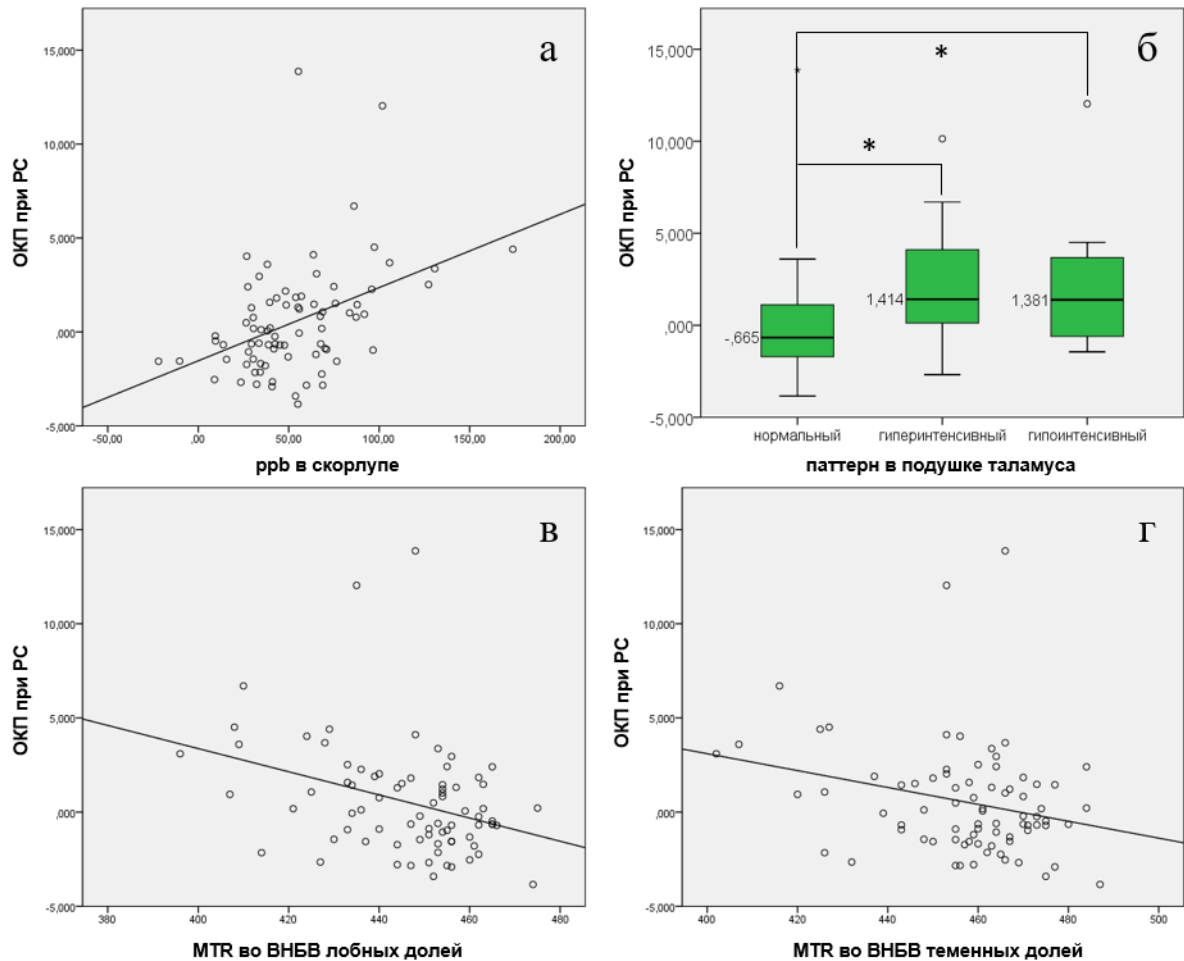


Рисунок 34. Связь ОКП при РС с магнитной восприимчивостью в скорлупе (а), с паттерном в подушке таламуса (б), а также с MTR в лобных (в) и теменных (г) долях полушарий головного мозга. \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), ° и \* (на рисунке б) – отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки.

Кроме того, был проведен анализ связи ОКП при РС с данными МР-морфометрии, а именно, объемом белого вещества головного мозга (относительно всего интракраниального объема) и подушки таламуса (относительно общего объема серого вещества), с относительным объемом очаговых изменений в БВ и количеством очагов по данным режима T1 MP2RAGE в трех исследуемых локализациях: кортикальном сером веществе головного мозга, стволе мозга и шейном отделе спинного мозга (рисунок 35).

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,  $p = 0,014$ ).

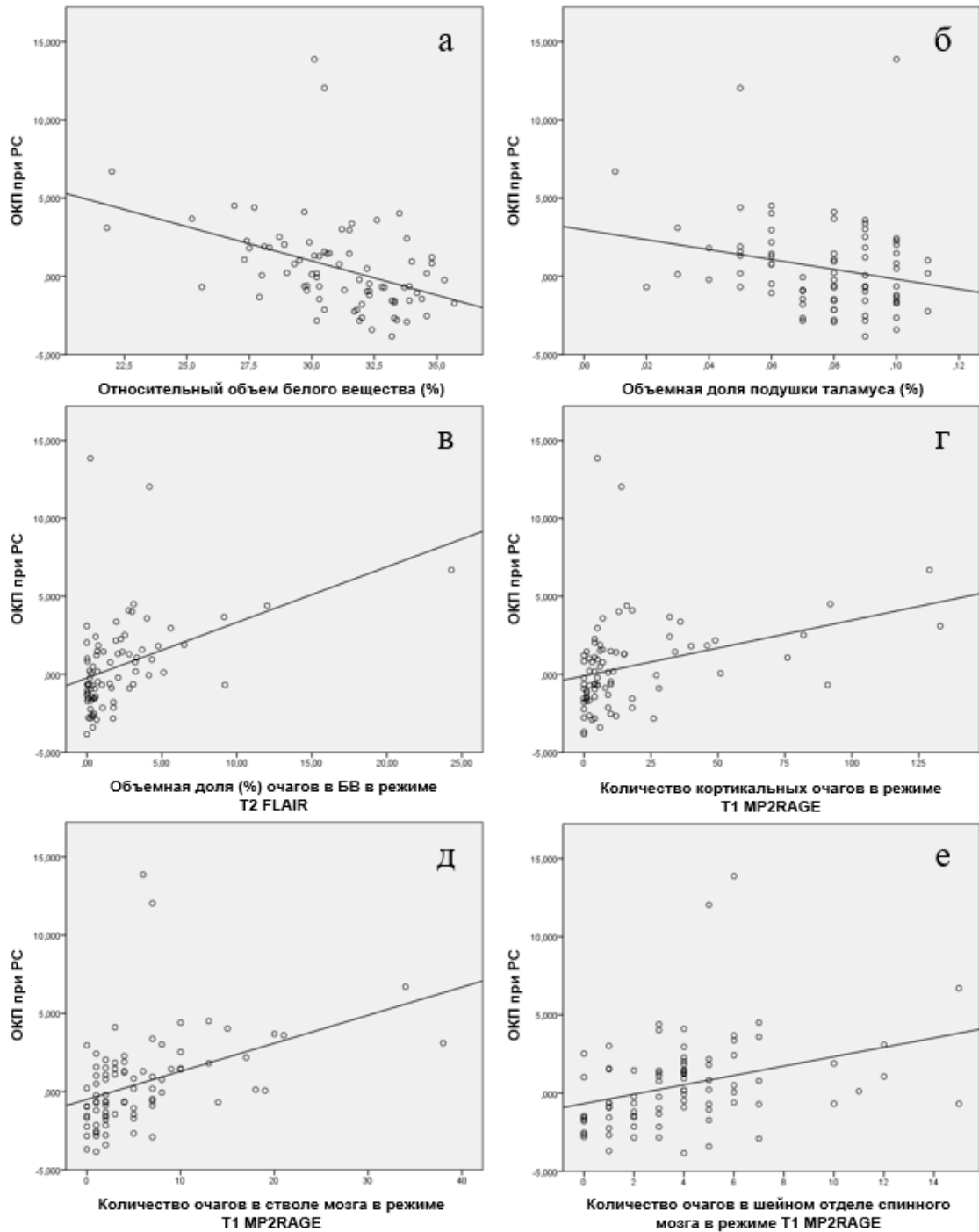


Рисунок 35. Связь ОКП при РС с относительным объемом белого вещества (а), с объемной долей подушки таламуса (б), объемной долей очагов белого вещества больших полушарий (в), а также количеством очагов по данным T1 MP2RAGE в коре головного мозга (г), в стволе мозга (д) и в шейном отделе спинного мозга (е).



## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Нейровоспаление и нейродегенерация в патогенезе РС неразрывно связаны между собой, проявляясь в различной степени на разных стадиях развития заболевания [36]. При этом, независимо от того, что из этих двух факторов первично, на сегодняшний день известно, что нейродегенеративный компонент выходит на первый план при прогрессирующих типах течения РС, приводя к неуклонному нарастанию неврологического дефицита пациентов [3]. Ранняя диагностика прогрессирующего РС важна, поскольку от этого зависит и тактика лечения пациентов, и дальнейший прогноз развития заболевания [1]. Тем не менее, четких критериев постановки ВПРС до сих пор не существует, что приводит к длительной диагностике, в результате чего к моменту подтверждения прогрессирования у пациента может развиться стойкий и необратимый неврологический дефицит [5][15][84]. В связи с этим, продолжается активный поиск более «ранних» маркеров развития нейродегенерации при РС [10].

В нашем исследовании был проведен комплексный анализ как клинических, так и нейровизуализационных данных пациентов с различными типами течения РС для определения признаков, более характерных для ПРС.

При оценке клинической составляющей заболевания основным различием между группами являлся возраст пациентов, что представляется закономерным ввиду большей продолжительности заболевания у пациентов с ВПРС и более позднего дебюта у пациентов с ППРС, по сравнению с РРС. По этой причине, вероятно, в используемой нами статистической модели более старший возраст пациентов на момент осмотра был показан в качестве маркера неблагоприятного течения РС. С возрастом происходят изменения в головном мозге, которые способствуют прогрессированию заболевания и, вероятно, препятствуют восстановлению миелина [193].

В связи с тем, что с возрастом коррелировало большинство оцениваемых

нами показателей, для возможности корректного межгруппового анализа, все получаемые результаты были также нормализованы на возраст пациентов.

Дебют заболевания также может играть роль прогностического фактора в развитии РС: при сенсорных или зрительных нарушениях в дебюте заболевания наблюдается более благоприятный прогноз, в то время, как при координаторных или двигательных нарушениях – прогноз менее благоприятен [194].

Результаты выполнения клинических тестов ожидаемо показали значимые различия между группами ПРС и РРС, а также ПРС и ГК, однако зачастую различий между группами РРС и ГК выявлено не было, вероятно, по причине менее выраженного неврологического дефицита у пациентов с РРС относительно ПРС.

При этом, несмотря на то, что очень часто пациенты с РС жалуются на общую слабость и повышенную утомляемость, что также более характерно для прогрессирующего РС, в нашей работе шкала оценки утомляемости (FIS) продемонстрировала наименее существенные различия между группами и не показала существенных связей с данными МРТ (за исключением близкой к пороговым значений корреляции с паттерном в подушке таламуса), что может быть связано с субъективностью шкалы. Большую роль также может играть снижение критики пациентов с РС к своему состоянию, и, наоборот, повышенная утомляемость испытуемых из ГК, большинство из которых являются лицами трудоспособного возраста.

Помимо повышенной утомляемости, для пациентов с ПРС в большей степени, чем для РРС характерно нарастание когнитивного дефицита, значительно влияющего на качество жизни [195]. Для оценки когнитивного статуса в нашей выборке был выбран тест SDMT, поскольку он более прост в выполнении, по сравнению с тестом PASAT, и рекомендуется в качестве инструмента когнитивного мониторинга в клинических исследованиях [73][76][196].

Время прохождения тестов T25-FW и 9-NPT продемонстрировало прямую корреляцию с относительным объемом очагов в БВ и количеством очагов

различной локализации. Кроме того, была выявлена прямая корреляция с количеством железосодержащих очагов в веществе головного мозга, однако, стоит отметить, что, чем больше общий объем очагов в головном мозге, тем больше среди них очагов с железом, в связи с чем данная корреляция не является показательной.

Также результаты тестов показали значимую корреляцию (прямую – для T25-FW и 9-NPT и обратную – для SDMT) с баллом пациентов по шкале EDSS, несмотря на то, что шкала не включает в себя оценку когнитивных функций и учитывает, в первую очередь, способность пациента к передвижению и самообслуживанию [63].

Несмотря на выявленные различия в результатах клинических тестов между группами и их связь между собой и с данными МРТ, данные тесты требуют длительного динамического контроля для подтверждения ухудшения неврологического статуса, что затрудняет раннюю диагностику. Кроме того, поскольку РС характеризуется вариабельностью клинической картины за счет вовлечения в процесс различных функциональных систем, для выявления признаков прогрессирования заболевания требуется комплексная клиническая оценка как функций нижних, так и верхних конечностей, а также когнитивного статуса [84]. В настоящем исследовании для данной цели был предложен объединенный клинический показатель (ОКП), который учитывает результаты тестов оценки функции нижних и верхних конечностей (T25-FW и 9-NPT) и теста SDMT и позволяет определить более вероятный тип течения заболевания в настоящий момент времени при пороговом значении 0,0, чувствительность и специфичность [95% ДИ] которого достигает 97% [85%; 100%] и 78% [64%; 88%], соответственно (результат теста < 0 – более вероятен ремиттирующий тип течения РС, результат теста > 0 – более вероятен прогрессирующий тип течения заболевания).

Результаты ROC-анализа показали, что ОКП при РС может оказаться удобным и полезным инструментом для одномоментной оценки состояния пациентов с РС и определения наиболее вероятного типа течения заболевания в

конкретный момент времени, тем не менее, он не может быть использован в качестве предиктора прогрессирования заболевания в будущем, поскольку для этого требуется проведение продольных исследований.

Тем не менее, сопоставимость результатов показателя с результатами анкеты MSProDiscuss и корреляция с баллом по шкале оценки инвалидности EDSS позволяет судить о возможности его применения в клинической практике. При этом, чем ближе результат пациента к пороговому (которое было определено на уровне 0,00), тем осторожнее следует относиться к его интерпретации, поскольку, нельзя исключить, что более высокие значения будут выявлены у пациентов с агрессивным РС, а также в период обострения, в связи с чем при обострении использовать показатель не рекомендуется [6]. Кроме того, формула ОКП достаточно сложная для запоминания и расчета, что ограничивает его применение в стандартной клинической практике, в связи с чем для данной цели представляется полезным использовать специально разработанный онлайн-калькулятор, позволяющий автоматически рассчитывать ОКП при РС для каждого пациента.

Оценка нейродегенеративного процесса при РС с помощью МРТ основывается, в первую очередь, на выявлении атрофических изменений, определяемых либо косвенно в виде расширения ликворосодержащих пространств в стандартных режимах, либо напрямую с помощью МР-морфометрии [20]. Тем не менее, атрофию головного мозга сложно измерить на ранних стадиях, её оценка происходит, чаще всего, ретроспективно, поэтому она не может использоваться в качестве «раннего» маркера нейродегенеративного процесса.

Железо, а именно его аномальное отложение в определенных участках головного мозга, может служить более ранним признаком происходящей в настоящий момент дегенерации. При нормальном функционировании головного мозга железо выполняет важные функции, принимая участие не только в транспорте кислорода, но и в синтезе нейромедиаторов, липидов миелина и в митохондриальном дыхании [104]. При этом основная часть негемового железа

содержится в олигодендроцитах, формирующих миелиновую оболочку аксонов. При демиелинизации и разрушении олигодендроцитов происходит интерстициальное накопление свободного железа, которое совместно с остатками миелина, захватывается и фагоцитируется клетками микроглии [113][197].

Избыточное отложение железа в различных областях мозга сопровождается развитием многих нейродегенеративных заболеваний [95][96][100]. Тем не менее, в ряде работ было описано повышение его содержания в подкорковых структурах и при нормальном старении мозга, что подтверждалось в настоящем исследовании [104]. Согласно полученным нами результатам по данным QSM, содержание железа в головках хвостатых ядер, в скорлупе, в зубчатых и красных ядрах, а также моторной коре значимо коррелирует с возрастом (чем старше пациент, тем больше содержание железа в этих структурах).

При этом даже после поправки на возраст пациентов магнитная восприимчивость в области скорлупы и головок хвостатых ядер была значимо выше у пациентов с ВПРС и ППРС, по сравнению с РРС и ГК. Данные изменения обратно коррелировали со степенью миелинизации во ВНБВ лобных и теменных долей, по данным MTR, что отражает диффузные изменения (снижение миелинизации белого вещества при повышении относительной концентрации железа в глубоком сером веществе) в головном мозге, в целом, при прогрессировании РС.

Снижение степени миелинизации белого вещества должно влиять на магнитную восприимчивость, поскольку диамагнитный эффект миелина также вносит свой вклад в количественные значения восприимчивости на картах QSM [198]. Белки, составляющие миелин, обладают общей диамагнитной восприимчивостью и, таким образом, противодействуют парамагнитному вкладу железа. Следовательно, снижение содержания миелина оказывает такое же влияние на восприимчивость, как и увеличение содержания железа, что приводит к повышению сигнала на картах QSM [102].

В отдельных исследованиях было описано повышение содержания железа во ВНБВ на ранних стадиях развития РС с последующим его снижением по мере

прогрессирования заболевания, по сравнению с группой здоровых добровольцев той же возрастной категории [113]. В нашем исследовании значимых различий между группами по магнитной восприимчивости в белом веществе выявлено не было. Тем не менее, отсутствие статистически значимых различий не говорит об отсутствии патологического процесса во ВНБВ: учитывая описанную Hametner S. с соавторами нелинейность изменений, вероятно, на суммарный результат повлияло снижение магнитной восприимчивости во ВНБВ у одних пациентов и её повышение у других [113]. Однако для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение продольного исследования.

Помимо повышения в скорлупе и хвостатых ядрах, наблюдалась тенденция к снижению магнитной восприимчивости при ПРС в области подушки таламуса, что также было описано в отдельных работах [144]. Однако, помимо снижения магнитной восприимчивости, у многих испытуемых было выявлено резкое повышение магнитной восприимчивости в подушке таламуса, в связи с чем были выделены три описанных нами паттерна.

Таламус был исследован именно в области подушки, поскольку данная структура является наиболее крупной и визуально однородной его частью, что позволяет провести количественную оценку более достоверно. Точная функция подушки таламуса неизвестна, но из-за ее связей с корой головного мозга предполагается, что она принимает участие в модуляции высших функций (восприятие, познание, память), связанных со зрением [199].

Согласно полученным ранее данным, таламус в первую очередь вовлекается в процесс атрофии при РС [19]. В свою очередь, атрофия таламуса более значимо коррелирует со снижением когнитивных функций у пациентов, по сравнению с атрофией серого вещества [200]. Изменения в подушке таламуса в нашей работе также значимо коррелировали с результатами когнитивного теста. В ряде других исследований было показано, что когнитивные нарушения у пациентов с РС связаны в большей степени с повреждением БВ [201][202][203]. В нашем исследовании также отмечалась обратная корреляция между относительным объемом очаговых изменений в белом веществе головного мозга и количеством

правильных ответов по результатам теста SDMT. Однако не только очаги в БВ показали обратную связь с когнитивными функциями, но и изменения во внешне неизменном белом веществе, а именно, степень повреждения и миелинизации, по данным МРТ с переносом намагниченности и относительный объем белого вещества.

Учитывая выявленные различия магнитной восприимчивости в таламусе между типами течения заболевания и связь паттерна магнитной восприимчивости в таламусе с клиническими данными, можно предположить, по крайней мере, два механизма формирования выявленных изменений.

С одной стороны, можно предположить нелинейное изменение содержания железа в таламусе по мере прогрессирования заболевания. Вероятно, первоначально запустившийся дегенеративный процесс приводит к накоплению в данной области нагруженных железом активированных макрофагов и микроглии [116]. В свою очередь, ионы свободного железа могут участвовать в реакциях, ведущих к образованию активных формы кислорода и токсичных свободных радикалов, что приводит окислительному стрессу и повреждению митохондрий, лишь усугубляя общую картину [95]. В результате происходит атрофия данной области, а ионы железа постепенно удаляются из последней.

Другая гипотеза основана на результатах исследования Schweser F. с соавторами, согласно которому повышение магнитной восприимчивости не обязательно является свидетельством притока железа в пораженную область мозга [157]. Оно может быть объяснено происходящими в настоящий момент атрофическими изменениями, при которых уменьшение объема структуры мозга вследствие потери нейронов приводит к локальному повышению концентрации железа, которое ранее было равномерно распределено на большей по размеру площади. В этом случае повышение магнитной восприимчивости, которое мы выявили в подушке таламуса у части пациентов, может не быть причиной, а следствием атрофического процесса, который происходит в настоящий момент.

Вторая гипотеза согласуется с полученными результатами МР-морфометрии, согласно которым уменьшение объема подушки таламуса

наблюдается как при гиперинтенсивном, так и при гипоинтенсивном паттерне. При этом именно гипоинтенсивный паттерн был определен в качестве маркера неблагоприятного течения РС в нашей модели, что позволяет выдвинуть предположение о том, что повышение магнитной восприимчивости в подушке таламуса в виде гиперинтенсивного паттерна является промежуточной стадией между отсутствием изменений в ней и ее дегенерацией.

В свою очередь, показатели магнитной восприимчивости (ppb) в скорлупе, зубчатых и красных ядрах, а также характеристики заболевания (возраст в дебюте и длительность РС) не попали в число выявленных маркеров и предикторов неблагоприятного течения РС, что может быть обусловлено их значимой корреляцией с возрастом (уровень значимости для связи с возрастом всех вышеперечисленных показателей  $p < 0,001$ ). Поскольку участники с РРС и ПРС значительно отличались по возрасту ( $p < 0,001$ ), наблюдаемые различия групп по данным показателям магнитной восприимчивости и характеристикам заболевания во многом могут объясняться возрастными различиями.

Наличие железа в очагах демиелинизации также может способствовать атрофии БВ как за счет гибели аксонов в самих очагах, так и за счет восходящей и нисходящей дегенерации трактов, проходящих через очаги [15]. Более выражено данный процесс происходит вокруг хронических активных, или «тлеющих» очагов, которые имеют тенденцию увеличиваться в размерах с течением времени [86][204].

Гистологически было показано, что «тлеющие» очаги практически не содержат иммунные клетки в центре, а по периферии окружены железосодержащим ободком (iron rim lesions/paramagnetic rim lesions), представленным макрофагами и клетками микроглии, что сопоставимо с выявленными нами очагами типов rim+ и rim+ mixed на QSM. В свою очередь, если клетки микроглии нагружены железом, основным источником которого являются разрушенные олигодендроциты, то они являются провоспалительно активированными и способны поддерживать воспалительный процесс даже за закрытым ГЭБ, приводя, таким образом, к дальнейшей аксональной дегенерации



[117]. При этом длительная высокая концентрация провоспалительных веществ приводит к повреждению не только миелина, но и аксонов, а хроническая активация микроглии запускает процессы запрограммированной гибели клеток [36].

В хронических неактивных очагах ободок из активированной микроглии отсутствует – очаги rim- [87]. При этом наличие железа не зависит от размера очага, может визуализироваться как в мелких, так и в крупных очагах, однако крупные очаги редко сопровождаются отсутствием железа. Иными словами, крупные очаги обычно содержат железо, мелкие – могут не содержать.

Тот факт, что железо присутствует, в основном, в «тлеющих» очагах, но не наблюдается в «теневых», можно объяснить тем, что после закрытия ГЭБ провоспалительные иммунные клетки могут оставаться в области очагов и продолжать свою деятельность, причем на смену Т-клеточному воспалению приходит воспалительный процесс, обусловленный преимущественно клетками микроглии, призванными фагоцитировать остатки разрушенных олигодендроцитов, миелиновых оболочек и аксонов. При этом разрушение клеток в очаге приводит к высвобождению железа и его интерстициальному накоплению, что, в свою очередь, только усугубляет ситуацию и может способствовать дальнейшей нейродегенерации [87][113].

Метод QSM помогает выявить железосодержащие ободки вокруг очагов, позволяя, таким образом, отличить хронические активные очаги от хронических неактивных, несмотря на то, что в режимах T2, T2 FLAIR они обычно не различимы между собой [117][150].

В нашем исследовании была описана также категория очагов, которые не визуализируются на картах QSM (non-visible очаги). Предполагается, что в таких очагах происходит частичная ремиелинизация, они относятся к группе хронических неактивных, либо «теневых» очагов и не увеличиваются в размерах со временем [204]. Стоит также отметить, что у некоторых пациентов с РС были выявлены очаги, имеющие гипоинтенсивный сигнал и отрицательные значения

магнитной восприимчивости относительно окружающего белого вещества, что, вероятно, также может говорить о происходящей ремиелинизации.

Данное предположение подтверждалось результатами сопоставления данных QSM в очагах со степенью миелинизации в них, измеренной с помощью MTR. В предыдущих работах было продемонстрировано, что коэффициент переноса намагниченности снижается в очагах РС и во ВНБВ и связан с объемом остаточных аксонов и степенью содержания миелина [94]. В настоящей работе было выявлено, что очаги *rim+* имеют самые низкие значения MTR, что говорит о более глубоком повреждении и более выраженной демиелинизации в то время, как очаги *non-visible*, напротив, имели самые высокие значения MTR. При разделении очагов с железосодержащим ободком на кольцевидные и смешанные, значимых различий по степени миелинизации в них выявлено не было.

Очаги с однородным паттерном (*rim-*) имели средние значения переноса намагниченности, занимая промежуточные положения между очагами типа *rim+* и *non-visible*. Однако данные очаги различались между собой по значениям магнитной восприимчивости: часть из них имели положительные значения восприимчивости ( $\rho_{pb} > 0$ ), а часть – отрицательные ( $\rho_{pb} < 0$ ), что затрудняет интерпретацию результатов, поскольку до сих пор остается дискуссионным, есть ли железо в очагах, имеющих отрицательную магнитную восприимчивость на QSM, или свой вклад в повышение сигнала относительно окружающего БВ вносит исключительно гипомиелинизация [198]. Тем не менее, при сопоставлении данных MPT с данными иммуногистохимии, Wisnieff C. с соавторами пришли к выводам, что, несмотря на разнонаправленное влияние железа и миелина на восприимчивость, полная демиелинизация может только увеличить значения QSM до нуля, в то время как положительные значения восприимчивости обязательно должны отражать присутствие парамагнетика, то есть, железа [155]. В связи с вышеизложенным, мы разделили очаги *rim-* на два подтипа: с отрицательной (*rim- negative*) и положительной (*rim- positive*) магнитной восприимчивостью, и также сопоставили их по значениям MTR. Миелинизация в очагах с положительной восприимчивостью (то есть в тех, в которых обязательно

присутствует железо), в среднем, оказалась ниже, чем в очагах rim- negative. Различия получились статистически значимыми, что не позволило объединить данные очаги в один паттерн. Тот факт, что наличие железа в очаге коррелирует с более выраженной демиелинизацией, позволяет предположить, что железо может иметь отрицательное влияние на восстановление миелина [114].

Отдельно стоит отметить наблюдение, согласно которому контраст-накапливающие очаги, как правило, не были видны на QSM при гомогенном накоплении ими КВ, но зачастую демонстрировали слабо повышенную магнитную восприимчивость относительно окружающего ВНБВ (но всё ещё  $< 0$ ) при кольцевидном накоплении КВ. Данное наблюдение позволяет предположить, что магнитные характеристики очага изменяются по мере его эволюции (от активного до хронического), что подтверждают данные ряда работ, в которых проводилось продольное исследование характеристик очагов. Так, активные очаги практически всегда имели низкие значения магнитной восприимчивости, однако со временем, когда они переставали накапливать КВ, во многих из них значения магнитной восприимчивости постепенно начинали возрастать [152][153]. Однако, однозначного ответа на вопрос, являются ли паттерны очагов лишь этапами одного процесса, либо эволюция очагов может происходить по нескольким путям и, в данном случае, что предопределяет развитие того или иного пути эволюции, на сегодняшний день нет – для ответа на данные вопросы необходимо проведение продольных исследований.

Методика QSM имеет ряд ограничений: во-первых, наличие артефактов на границе сред не позволяет достоверно оценить наличие железосодержащих очагов в нижних отделах височных долей и стволе мозга, во-вторых, множественное эхо делает методику очень чувствительной к двигательным артефактам [102].

Кортикальные очаги демиелинизации также могут являться одним из факторов развития нейродегенеративного процесса при РС, способствуя как дегенерации проводящих путей, так и корковой атрофии [177].

В ранее опубликованных работах было показано, что кортикальные очаги выявляются более, чем у 90% пациентов с РС, причем преимущественно очаги локализуются лейкокортикально [180]. В нашем исследовании кортикальные очаги (от нескольких до 140) наблюдались у 100% пациентов с ВПРС и у 82% пациентов с РРС. В группе ППРС очаги в коре не были выявлены лишь у одного пациента из 17. При этом у пациентов с ПРС в среднем выявлялось больше кортикальных очагов, чем у пациентов с РРС.

Для определения очагов кортикальной локализации необходимо использовать последовательности, демонстрирующие повышенную контрастность между серым и белым веществом [182]. Наиболее часто используемой для данной цели последовательностью является двойная инверсия-восстановления (double inversion-recovery – DIR), в которой, помимо подавления МР-сигнала от свободной воды, происходит дополнительное подавление МР-сигнала от белого вещества головного мозга, что обеспечивает необходимую контрастность [185]. Однако в нашей работе с помощью режима DIR, в среднем, выявлялось меньше очагов, чем в режиме T1 MP2RAGE, причем чем больше кортикальных очагов было у пациента, тем более заметными оказывались расхождения между режимами. При прицельном анализе обращало на себя внимание то, что зачастую более крупные лейкокортикальные очаги в DIR были видны более отчетливо, однако он не позволял выявить более мелкие очаги, расположенные только в коре головного мозга без выхода на белое вещество. При этом описанные гистологически субпиальные очаги, расположенные только в верхних слоях коры и ассоциированные, по данным отдельных источников, с выявлением менингеальных В-клеточных лимфоидных фолликулов, выявить было затруднительно в обеих последовательностях [205]. Следует также учитывать, что поскольку «золотым стандартом» оценки кортикальных очагов является режим DIR, результаты проведенного анализа не позволяют достоверно сделать вывод о том, связано ли выявление большего числа кортикальных очагов в режиме T1 MP2RAGE с обнаружением большего количества истинных очагов или ложноположительной оценкой.

Однако помимо визуализации кортикальных очагов, режим T1 MP2RAGE смог предоставить более полную информацию о наличии очагов критически важной для постановки диагноза РС локализации, согласно критериям McDonald, 2017: в спинном мозге (в видимых его отделах – до С6 позвонка при МРТ головного мозга), в мозжечке и в стволе мозга, в то время, как в режимах DIR и T2 FLAIR интрамедуллярные очаги определялись отчетливо лишь вблизи краниовертебрального перехода. Кроме того, в отдельных случаях в режиме T1 MP2RAGE выявлялись очаги в области зрительных путей, преимущественно – в хиазме.

Несмотря на то, что «золотым стандартом» оценки инфратенториальных структур, спинного мозга и зрительных нервов на наличие очагов демиелинизации является режим T2, в нашей работе он оказался менее информативен, что, вероятно, связано с большой толщиной срезов (3 мм) относительно небольших очагов демиелинизации [8]. В связи с этим, вероятно, целесообразно использовать режим T2 с меньшей толщиной срезов, чтобы повысить его чувствительность.

Режим T1 MP2RAGE представляет собой последовательность градиентное эхо, в которой используются два инвертирующих импульса и, соответственно, получаются две серии изображений, из которых в дальнейшем математически рассчитывается результирующая серия, что позволяет избежать влияния неоднородностей поля B1 и повышает отношение сигнал-шум [187]. Помимо прочего, недавно было показано, что последовательность T1 MP2RAGE может быть настроена и для одновременного расчета T1 карт, R2\* карт и карт количественного картирования восприимчивости (QSM), что может использоваться, в том числе, в научных целях [189].

Ограничением режима T1 MP2RAGE является T1-взвешенность, что делает визуализацию очагов демиелинизации в виде гипоинтенсивных очагов непривычной для взгляда рентгенологов. Также страдает специфичность данного метода для оценки очаговых изменений в белом веществе головного мозга, поскольку в данной локализации они зачастую становятся неотличимы от

периваскулярных пространств, в связи с чем стандартный режим T2 FLAIR лучше определяет супратенториальные очаги в белом веществе больших полушарий, в том числе – перивентрикулярно и юкстакортикально. Третье ограничение связано с техническими характеристиками оборудования, которое позволяло бы настроить режим, поскольку многие томографы предыдущих поколений такой возможности не имеют. Тем не менее, полученные нами результаты говорят о возможности выявления очаговых изменений кортикальной, инфратенториальной и спинальной локализации с помощью единственного режима МРТ, которым является T1 MP2RAGE, что может позволить сократить время МРТ-исследования пациентов.

Таким образом, исследование совокупности современных режимов и методик МРТ, в сопоставлении с клинической картиной пациентов с РС, позволило определить потенциальные биомаркеры вероятного прогрессирования и более тяжелого течения заболевания, что может сыграть важную роль в диагностике ПРС и, вероятно, способствовать своевременному переходу на более высокоэффективную терапию, а также определить новые мишени для терапии прогрессирующих типов течения заболевания.

## 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 может выявляться при всех типах течения РС, но более характерно для прогрессирующих типов течения заболевания.
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 МТИ, 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 СОКРАЩЕНИЙ**

БВ	белое вещество
ВИ	взвешенные изображения
ВНБВ	внешне неизмененное белое вещество
ВНСВ	внешне неизмененное серое вещество
ВПРС	вторично-прогрессирующий тип течения рассеянного склероза
ВЭБ	вирус Эпштейн-Барра
ГК	группа контроля
ГМ	головной мозг
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ДВВ	диссеминация во времени
ДВП	диссеминация в пространстве
ИП	импульсная последовательность
КВ	контрастное вещество
КИС	клинически изолированный синдром
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОКП	объединенный клинический показатель
ПИТРС	препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
ППРС	первично-прогрессирующий тип течения рассеянного склероза
ПРС	прогрессирующий рассеянный склероз
РРС	ремиттирующий рассеянный склероз
РС	рассеянный склероз
СВ	серое вещество
ЦНС	центральная нервная система
ЦСЖ	цереброспинальная жидкость
DIR	double inversion recovery, двойная инверсия-восстановления
EDSS	expanded disability status scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации

FIS	fatigue impact scale, шкала оценки утомленности
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery, инверсия-восстановление с подавлением сигнала свободной воды
GRE	gradient echo, последовательность градиентное эхо
MAGNIMS	magnetic resonance imaging in multiple sclerosis, сообщество магнитно-резонансной томографии в диагностике рассеянного склероза
MEDI	morphology enabled dipole inversion, дипольная инверсия с поддержкой морфологии
MP2RAGE	magnetization prepared 2 rapid gradient echo, быстрое градиентное эхо с двойным предварительным намагничиванием
MSFC	multiple sclerosis functional composite, составная функциональная шкала при рассеянном склерозе
MT	magnetic transfer, перенос намагниченности
MTI	magnetic transfer imaging, МРТ с переносом намагниченности
MTR	magnetic transfer ratio, отношение переноса намагниченности
PASAT	paced auditory serial addition test, тест на быстрый устный счет
QSM	quantitative susceptibility mapping, количественное картирование восприимчивости
ROI	region of interest, область интереса
SDMT	symbol-digit modality test, тест на сопоставление символов и цифр
SWI	susceptibility weighted imaging, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости
T1-ВИ	MP-изображения, взвешенные по T1
T2-ВИ	MP-изображения, взвешенные по T2
T25-FW	timed 25-foot walk, тест оценки времени прохождения 7,62 метра (25 футов)

TE	echo time, время эхо, время между приложением 90-градусного импульса и пиковым сигналом эхо в последовательностях спиновое эхо и инверсия-восстановление (миллисекунды)
TI	inversion time, время инверсии, время между приложением 90-градусного импульса и инвертирующим 180-градусным импульсом в последовательностях инверсия-восстановление (миллисекунды)
TR	repetition time, время повторения, время между двумя радиочастотными импульсами, приложенными к одному срезу (миллисекунды)
9-НРТ	nine-hole peg test, тест установки девяти колышков в лунки

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Захарова М.Н., Абрамова А.А., Аскарова Л.Ш. и др. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения. М.: Медиа Менге, 2018.
2. Giovannoni G. Brain health: time matters in multiple sclerosis. / Giovannoni G., Butzkueven H., Dhib-Jalbut S. et al. // *Mult Scler Relat Disord.* – 2016. – Т. 1 – № 9 – S5-S48.
3. Katz Sand I. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. / Katz Sand I., Krieger S., Farrell C., Miller A.E. // *Mult Scler.* – 2014. – Т. 2 – № 20 – 1654-7.
4. Thompson A.J. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. / Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. // *Lancet Neurol.* – 2018. – Т. 2 – № 17 – 162-173.
5. Хачанова Н.В. Рекомендации экспертного совещания «Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: нерешенные вопросы и перспективы». / Хачанова Н.В., Бойко А.Н., Бахтиярова К.З. и др. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2019. – Т. 4 – № 11 – 172-175.
6. Lublin F.D. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. / Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. // *Neurology.* – 2014. – Т. 3 – № 83 – 278-86.
7. Симанив Т.О. Сложность дифференциальной диагностики первично-прогрессирующего рассеянного склероза. / Симанив Т.О., Захарова М.Н // *Medicamente. Лечим с умом.* – 2018. – Т. 1 – № 4 – 29-32.
8. Брюхов В.В. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза / Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова М.В. и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2013. – Т. 7 – № 3 – 47–54.
9. Filippi M. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. / Filippi M., Rocca M.A., Ciccarelli O. et al.; MAGNIMS Study Group // *Lancet Neurol.* – 2016. – Т. 15 – № 3 – 292–303.
10. Filippi M. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. / Filippi M., Preziosa P., Banwell B.L. et al. // *Brain.* – 2019. – Т. 142 – № 7 – 1858–1875.
11. Matthews P.M. Chronic inflammation in multiple sclerosis – seeing what was always there. / Matthews P.M. // *Nat. Rev. Neurology.* – 2019. – Т. 15 – № 10 – 582 – 593.

12. Hemond C.C. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. / Hemond C.C., Bakshi R. // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. – 2018. – Т. 5 – № 8 – a028969.
13. Cortese R. Advances in brain imaging in multiple sclerosis. / Cortese R., Collorone S., Ciccarelli O., Toosy A.T. // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. – 2019. – Т. 12 – 1756286419859722.
14. Kutzelnigg A. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. / Kutzelnigg A., Lassmann H. // *Handb Clin Neurol*. – 2014. – Т. 2 – № 12 – 15-58.
15. Mahad D.H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. / Mahad D.H., Trapp B.D., Lassmann H. // *The Lancet Neurology*. – 2015. – Т. 2 – № 14 – 183-93.
16. Calabrese M. Cortical Gray Matter MR Imaging in Multiple Sclerosis. / Calabrese M., Castellaro M. // *Neuroimaging Clin N Am*. – 2017. – Т. 2 – № 27 – 301-312.
17. Frischer J.M. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. / Frischer J.M., Weigand S.D., Guo Y. et al. // *Annals of neurology*. – 2015. – Т. 5 – № 78 – 710-21.
18. Steenwijk M.D. Unraveling the relationship between regional gray matter atrophy and pathology in connected white matter tracts in long-standing multiple sclerosis. / Steenwijk M.D., Daams M., Pouwels P.J. et al. // *Hum Brain Mapp*. – 2015. – Т. 5 – № 36 – 1796-807.
19. Кротенкова И.А. Атрофия центральной нервной системы при рассеянном склерозе: данные МРТ-морфометрии. / Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Переседова А.В., Кротенкова М.В. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2014. – Т. 2 – № 114 – 50-56.
20. Кротенкова И.А. Атрофия головного и спинного мозга у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: 3-летнее динамическое исследование. / Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Захарова М.Н. и др. // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2017. - № 1 – 35 – 39.
21. Peruzzotti-Jametti L. Targeting Mitochondrial Metabolism in Neuroinflammation: Towards a Therapy for Progressive Multiple Sclerosis. / Peruzzotti-Jametti L., Pluchino S. // *Trends Mol Med*. – 2018. – Т. 0 – № 24 – 838-855.
22. Walton C. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. / Walton C., King R., Rechtman L. et al. // *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. – 2020. – Т. 4 – № 26 – 1816-1821.
23. Dendrou C.A. Immunopathology of multiple sclerosis. / Dendrou C.A., Fugger L., Friese M.A. // *Nat Rev Immunol*. – 2015. – Т. 9 – № 15 – 545-58.

24. Patsopoulos N.A. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. / Patsopoulos N.A., Barcellos L.F., Hintzen R.Q. et al. // *PLoS Genet.* – 2013. – Т. 1 – № 9 – e1003926.
25. Harirchian M.H. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. / Harirchian M.H., Fatehi F., Sarraf P., Honarvar N.M., Bitarafan S. // *Mult Scler Relat Disord.* – 2018. – Т. 0 – № 2 – 43-47.
26. Warner H.B. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. / Warner H.B., Carp R.I. // *Lancet.* – 1981. – Т. 8 – № 2 – 1290.
27. Lucas R.M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. / Lucas R.M., Hughes A.M., Lay M.L. et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2011. – Т. 0 – № 82 – 1142-8.
28. Houen G. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. / Houen G., Trier N.H., Frederiksen J.L. // *Front Immunol.* – 2020. – Т. 1 – № 1 – 5870.
29. Sotelo J. Varicella zoster virus and relapsing remitting multiple sclerosis. / Sotelo J., Corona T. // *Mult Scler Int.* – 2011. – Т. 1 – № 201 – 2147.
30. Грись М.С. Рассеянный склероз у пациентов с герпесвирусной инфекцией: особенности клинической картины и течения. / Грись М.С., Баранова Н.С., Спириин Н.Н. и др. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2021. – Т. 13 – № 1S – 21-26.
31. Guan Y. The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to in vivo imaging. / Guan Y., Jakimovski D., Ramanathan M., Weinstock-Guttman B., Zivadinov R. // *Neural Regen Res.* – 2019. – Т. 3 – № 14 – 373-386.
32. Smatti M.K. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. / Smatti M.K., Al-Sadeq D.W., Ali N.H. et al. // *Front Oncol.* – 2018. – Т. 8 – 211.
33. Simon K.C. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. / Simon K.C., Munger K.L., Ascherio A. // *Curr Opin Neurol.* – 2012. – Т. 3 – № 25 – 246-51.
34. Holmøy T. The immunology of multiple sclerosis: disease mechanisms and therapeutic targets. *Minerva Med.* – 2008. – Т. 99 – № 2 – 119 – 40.
35. Stys P.K. Recent advances in understanding multiple sclerosis. / Stys P.K., Tsutsui S. // *F1000Res.* – 2019. – Т. 8 – F1000 Faculty Rev-2100.
36. Frischer J.M. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. / Frischer J.M., Bramow S., Dal-Bianco A. et al. // *Brain.* – 2009. – Т. 5 – № 132 – 1175-89.

37. Weiner H.L. A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. // *J Neurol.* – 2008. – T. 255 – Suppl 1 – 3 – 11.
38. Sriram S. Role of glial cells in innate immunity and their role in CNS demyelination. *J Neuroimmunol.* – 2011. – T. 239 – №1-2 – 13 – 20.
39. Ontaneda D. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. / Ontaneda D., Thompson A.J., Fox R.J., Cohen J.A. // *Lancet* (London, England). – 2017. – T. 6 – № 389 – 1357.
40. Witte M.E. Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis. / Witte M.E., Mahad D.J., Lassmann H., van Horssen J. // *Trends Mol Med.* – 2014. – T. 3 – № 20 – 179-87.
41. Mandolesi G. Synaptopathy connects inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis. / Mandolesi G., Gentile A., Musella A. et al. // *Nat Rev Neurol.* – 2015. – T. 2 – № 11 – 711-24.
42. Trapp B.D. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci.* / Trapp B.D., Nave K.A. // – 2008. – T. 1 – № 3 – 247-69.
43. Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. / Confavreux C., Vukusic S. // *Brain.* – 2006. – T. 3 – № 129 – 606-16.
44. Stankiewicz J.M. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. / Stankiewicz J.M., Weiner H.L. // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2019. – T. 1 – № 7 – e636.
45. Uher T. Evolution of Brain Volume Loss Rates in Early Stages of Multiple Sclerosis. / Uher T., Krasensky J., Malpas C. et al. // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2021. – T. 3 – № 8 – e979.
46. Krieger S.C. The topographical model of multiple sclerosis: A dynamic visualization of disease course. / Krieger S.C., Cook K., De Nino S., Fletcher M. // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2016. – T. 5 – № 3 – e279.
47. Zhang Y. Disease-modifying therapy prescription patterns in people with multiple sclerosis by age. / Zhang Y., Salter A., Jin S. et al. // *Ther Adv Neurol Disord.* – 2021. – T. 4 – № 1 – 1756.
48. Wu X. Microglia Pyroptosis: A Candidate Target for Neurological Diseases Treatment. / Wu X., Wan T., Gao X. et al. // *Front Neurosci.* – 2022. – T. 6 – № 1 – 9223.
49. Eydi-Baygi M. Mindfulness-based cognitive therapy combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on information processing and working memory of patients with multiple sclerosis. / Eydi-Baygi M., Aflakseir A., Imani M., Goodarzi M.A., Harirchian M.H. // *Caspian J Intern Med.* – 2022. – T. 3 – № 13 – 607-616.



50. Спирин Н.Н. Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: новые подходы к диагностике и терапии. / Спирин Н.Н., Касаткин Д.С., Матсон М.Д., Елеманов У.А., Шумаков И.Е. // Нервные болезни. – 2022. – № 3 – 10-15.
51. McDonald W.I. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. / McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. // Ann Neurol. – 2001. – Т. 1 – № 50 – 121-7.
52. Lublin F.D. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. / Lublin F.D., Reingold S.C. // Neurology. – 1996. – Т. 4 – № 46 – 907-11.
53. McCarthy C. recent advances in multiple sclerosis. / McCarthy C., Thorpe J. Some // J Neurol. – 2016. – Т. 3 – № 26 – 1880.
54. Lublin F.D. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. // Eur Neurol. – 2014. – 72 – suppl 1 – 1 – 5.
55. Montalban X.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. / Montalban X., Gold R., Thompson A. J., Otero-Romero S. et al. // Multiple Sclerosis Journal. – 2018. – Т. 24 – № 2 – 96 – 120.
56. Freedman M. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. / Freedman M., Rush C. // CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. – 2016. – Т. 2 – № 2 – 7617.
57. Хачанова Н.В. Высокоактивный рассеянный склероз – возможности выбора терапии моноклональными антителами. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – Т. 119 – № 10 2 – 49 – 57.
58. Хачанова Н.В. Обновленные рекомендации совета экспертов по применению и обеспечению безопасности терапии препаратом алемтузумаб (Лемтрада). / Хачанова Н.В., Бахтиярова К.З., Бойко А.Н. и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 3 – № 120 – 82.
59. Iacobaeus E. 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. / Iacobaeus E., Arrambide G., Amato M.P. et al. // Mult Scler. – 2020. – Т. 9 – № 26 – 1352.
60. Huisman E. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. / Huisman E., Papadimitropoulou K., Jarrett J. et al. // BMJ Open. – 2017. – Т. 3 – № 7 – e013430.
61. Díaz C. Highly active multiple sclerosis: An update. / Díaz C., Zarco L.A., Rivera D.M. // Mult Scler Relat Disord. – 2019. – Т. 0 – № 3 – 215-224.

62. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). // *Neurology*. – 1983. – Т. 33 – № 11 – 1444.
63. Meyer-Moock S. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. / Meyer-Moock S., Maeurer Y.-S., Feng M., Dippel F.-W., Kohlmann T. // *BMC Neurol*. – 2014. – Т. 14 – 58.
64. Lorscheider J. Defining secondary progressive multiple sclerosis. / Lorscheider J., Buzzard K., Jokubaitis V. et al.; MSBase Study Group. // *Brain*. – 2016. – Т. 9 – № 139 – 2395 – 405.
65. Bin Sawad A. Evaluation of the Expanded Disability Status Scale and the Multiple Sclerosis Functional Composite as clinical endpoints in multiple sclerosis clinical trials: quantitative meta-analyses. / Bin Sawad A., Seoane-Vazquez E., Rodriguez-Monguio R., Turkistani F. // *Curr Med Res Opin*. – 2016. – Т. 2 – № 32 – 1969-1974.
66. Rudick R.A. Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. / Rudick R.A., Polman C.H., Cohen J.A. et al. // *Mult Scler*. – 2009. – Т. 8 – № 15 – 984-97.
67. Kremenchutzky M. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. / Kremenchutzky M., Rice G.P., Baskerville J., Wingerchuk D.M., Ebers G.C. // *Brain*. – 2006. – Т. 3 – № 129 – 584-94.
68. Hobart J. Timed 25-foot walk: direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. / Hobart J., Blight A.R., Goodman A., Lynn F., Putzki N. // *Neurology*. – 2013. – Т. 6 – № 80 – 1.
69. Sikes E.M. Quantitative Synthesis of Timed 25-Foot Walk Performance in Multiple Sclerosis. / Sikes E.M., Cederberg K.L., Sandroff B.M., Bartolucci A., Motl R.W. // *Arch Phys Med Rehabil*. – 2020. – Т. 3 – № 101 – 524-534.
70. Касаткин Д.С. Ранняя когнитивная дисфункция как маркер неблагоприятного течения рассеянного склероза: проспективное 12-летнее наблюдение. / Касаткин Д.С., Молчанова С.С., Спирин Н.Н. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2019. – Т. 11 – № 3 – 47-51.
71. Benedict R.H. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. / Benedict R.H., DeLuca J., Phillips G. et al.; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. // *Mult Scler*. – 2017. – Т. 5 – № 23 – 721 – 733.

72. Di Filippo M. Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction. / Di Filippo M., Portaccio E., Mancini A., Calabresi P. // *Nat Rev Neurosci.* – 2018. – Т. 0 – № 19 – 599-609.
73. Sumowski J.F. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. / Sumowski J.F., Benedict R., Enzinger C. et al. // *Neurology.* – 2018. – Т. 6 – № 90 – 278-288.
74. Orbach R. Comparison of Disease Activity in SPMS and PPMS in the Context of Multicenter Clinical Trials. / Orbach R., Zhao Z., Wang Y-C., O'Neill G., Cadavid D. // *PLoS ONE.* – 2012. – Т. 0 – № 7 – e45409.
75. Brenton J.N. The Multiple Sclerosis Functional Composite and Symbol Digit Modalities Test as outcome measures in pediatric multiple sclerosis. / Brenton J.N., Koshiya H., Woolbright E., Goldman M.D. // *Mult Scler J Exp Transl Clin.* – 2019. – Т. 2 – № 5 – 2055.
76. Strober L. Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. / Strober L., DeLuca J., Benedict R.H. et al.; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium (MSOAC). // *Mult Scler.* – 2019. – Т. 3 – № 25 – 1781-1790.
77. Cadavid D. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. / Cadavid D., Cohen J.A., Freedman M.S. et al. // *Mult Scler.* – 2017. – Т. 1 – № 23 – 94-105.
78. Fischer J.S. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. / Fischer J.S., Rudick R.A., Cutter G.R., Reingold S.C. // *Mult Scler.* – 1999. – Т. 4 – № 5 – 244-50.
79. Ziemssen T. A Physician-Completed Digital Tool for Evaluating Disease Progression (Multiple Sclerosis Progression Discussion Tool): Validation Study. / Ziemssen T., Piani-Meier D., Bennett B. et al. // *J Med Internet Res.* – 2020. – Т. 2 – № 22 – e16932.
80. Волков А.И. Новые инструменты для раннего выявления прогрессирования рассеянного склероза. Опросник MSProDiscuss. / Волков А.И., Попова Е.В. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* – 2020. – Т. 2 – № 120 – 43.
81. Лац Н.Ю. Утомляемость при рассеянном склерозе и возможности ее коррекции. / Лац Н.Ю., Бойко А.Н. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2016. – Т. 1 – № 8 – 82-85.

82. Meca-Lallana V. Assessing fatigue in multiple sclerosis: Psychometric properties of the five-item Modified Fatigue Impact Scale (MFIS-5). / Meca-Lallana V., Brañas-Pampillón M., Higuera Y. et al. // *Mult Scler J Exp Transl Clin.* – 2019. – T. 4 – № 5 – 2055.
83. Beckerman H. Fatigue Profiles in Patients with Multiple Sclerosis are Based on Severity of Fatigue and not on Dimensions of Fatigue. / Beckerman H., Eijssen I.C., van Meeteren J., Verhulsdonck M.C., de Groot V. // *Sci Rep.* – 2020. – T. 10 – 4167.
84. Hamdy E. Diagnosing 'transition' to secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): A step-by-step approach for clinicians. / Hamdy E., Talaat F., Ramadan I. et al. // *Mult Scler Relat Disord.* – 2022. – T. 0 – № 6 – 1037.
85. Traboulsee A. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. / Traboulsee A., Simon J.H., Stone L. et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2016. – T. 3 – № 37 – 394-401.
86. Dal-Bianco A. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. / Dal-Bianco A., Grabner G., Kronnerwetter C. et al. // *Acta Neuropathol.* – 2017. – T. 1 – № 133 – 25-42.
87. Harrison D.M. Lesion Heterogeneity on High-Field Susceptibility MRI Is Associated with Multiple Sclerosis Severity. / Harrison D.M., Li X., Liu H. et al. // *American Journal of Neuroradiology.* – 2016. – T. 8 – № 37 – 1447-1453.
88. Filippi M. Magnetic Resonance Techniques in Multiple Sclerosis: The Present and the Future. / Filippi M., Rocca M.A., De Stefano N. et al. // *Arch Neurol.* – 2011. – T. 2 – № 68 – 1514.
89. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. // *Curr Opin Neurol.* – 2002. – T. 15 – № 3 – 239-45.
90. Fisher E. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: A longitudinal study. / Fisher E., Lee J.-C., Nakamura K., Rudick R.A. // *Ann Neurol.* – 2008. – T. 4 – № 6 – 255-265.
91. Ashburner J. Voxel-based morphometry – the methods. / Ashburner J., Friston K.J. // *Neuroimage.* – 2000. – T. 1 – № 11 – 805-21.
92. Riccitelli G. Mapping regional grey and white matter atrophy in relapsing–remitting multiple sclerosis. / Riccitelli G., Rocca M.A., Pagani E. et al. // *Multiple Sclerosis Journal.* – 2012. – T. 7 – № 18 – 1027-1037.
93. Tavazzi E. MRI biomarkers of disease progression and conversion to secondary-progressive multiple sclerosis. / Tavazzi E., Zivadinov R., Dwyer M.G. et al. // *Expert Review of Neurotherapeutics.* – 2020. – T. 8 – № 20 – 821-834.

94. Hnilicová P. Current Methods of Magnetic Resonance for Noninvasive Assessment of Molecular Aspects of Pathoetiology in Multiple Sclerosis. / Hnilicová P., Štrbák O., Kolisek M. et al. // *Int J Mol Sci.* – 2020. – T. 7 – № 21 – 6117.
95. Rouault T. Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases. // *Nat Rev Neurosci.* – 2013. – T. 14 – 551–564.
96. Belaidi A.A. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics. / Belaidi A.A., Bush A.I. // *J Neurochem.* – 2016. – T. 1 – № 139 – 179-197.
97. Li G. Quantitative measurement of metal accumulation in brain of patients with Wilson's disease. / Li G., Wu R., Tong R. et al. // *Mov Disord.* – 2020. – T. 35 – 1787-1795.
98. Yuan X.-Z. Paramagnetic metal accumulation in the deep gray matter nuclei is associated with neurodegeneration in Wilson's disease. / Yuan X.-Z., Li G.-Y., Chen J.-L., Li J.-Q., Wang X.-P. // *Front. Neurosci.* – 2020. – T. 14 – 573633.
99. Lee J.H. Brain MRI pattern recognition in neurodegeneration with brain iron accumulation. / Lee J.H., Yun J.Y., Gregory A., Hogarth P., Hayflick S.J. // *Front Neurol.* – 2020. – T. 1 – № 1 – 1024.
100. Tambasco N. An updated overview of the magnetic resonance imaging of brain iron in movement disorders. / Tambasco N., Nigro P., Chiappiniello A. et al. // *Behav Neurol.* – 2022. – T. 2 – № 202 – 3972.
101. Bagnato F. Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla. / Bagnato F., Hametner S., Yao B. et al. // *Brain.* – 2011. – T. 2 – № 134 – 3602-15.
102. Langkammer C. Quantitative susceptibility mapping in multiple sclerosis. / Langkammer C., Liu T., Khalil M. et al. // *Radiology.* – 2013. – T. 2 – № 267 – 551-9.
103. Wang Y. Clinical quantitative susceptibility mapping (QSM): Biometal imaging and its emerging roles in patient care. / Wang Y., Spincemaille P., Liu Z. et al. // *J Magn Reson Imaging.* – 2017. – T. 4 – № 46 – 951-971.
104. Bilgic B. MRI estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping. / Bilgic B., Pfefferbaum A., Rohlfing T., Sullivan E.V., Adalsteinsson E. // *Neuroimage.* – 2012. – T. 3 – № 59 – 2625-35.
105. Ward R.J. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. / Ward R.J., Zucca F.A., Duyn J.H., Crichton R.R., Zecca L. // *Lancet Neurol.* – 2014. – T. 0 – № 13 – 1045-60.

106. Haider L. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. / Haider L., Simeonidou C., Steinberger G. et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2014. – T. 2 – № 85 – 1386-95.
107. Zhang Y. Longitudinal data for magnetic susceptibility of normative human brain development and aging over the lifespan. / Zhang Y., Wei H., Cronin M.J. et al. // *Data Brief*. – 2018. – T. 0 – № 2 – 623-631.
108. Schneider S.A. Iron accumulation in syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation 1 and 2: causative or consequential? / Schneider S.A., Hardy J., Bhatia K.P. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2009. – T. 6 – № 80 – 589-90.
109. Li J. Ferroptosis: past, present and future. / Li J, Cao F, Yin HL et al. // *Cell Death Dis*. – 2020. – T. 11 – № 2 – 88.
110. Feng Z. Iron overload in the motor cortex induces neuronal ferroptosis following spinal cord injury. / Feng Z., Min L., Chen H. et al. // *Redox Biol*. – 2021. – T. 3 – № 4 – 1019.
111. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? // *J Neurochem*. – 2006. – T. 97 – № 6 – 1634-58.
112. Gaasch J.A. Brain iron toxicity: differential responses of astrocytes, neurons, and endothelial cells. / Gaasch J.A., Lockman P.R., Geldenhuys W.J., Allen D.D., Van der Schyf C.J. // *Neurochem Res*. – 2007. – T. 7 – № 32 – 1196-208.
113. Hametner S. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. / Hametner S., Wimmer I., Haider L. et al. // *Ann Neurol*. – 2013. – T. 6 – № 74 – 848-61.
114. Zhang Y. Quantitative Susceptibility Mapping and R2\* Measured Changes during White Matter Lesion Development in Multiple Sclerosis: Myelin Breakdown, Myelin Debris Degradation and Removal, and Iron Accumulation. / Zhang Y., Gauthier S.A., Gupta A. et al. // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2016. – T. 7 – № 3 – 1629.
115. Williams R. Pathogenic implications of iron accumulation in multiple sclerosis. / Williams R., Buchheit C.L., Berman N.E., LeVine S.M. // *J Neurochem*. – 2012. – T. 1 – № 120 – 7-25.
116. Zivadinov R. Detection of Monocyte/Macrophage and Microglia Activation in the TMEV Model of Chronic Demyelination Using USPIO-Enhanced Ultrahigh-Field Imaging. / Zivadinov R., Schweser F., Dwyer M.G., Pol S. // *J Neuroimaging*. – 2020. – T. 6 – № 30 – 769-778.
117. Gillen K.M. QSM is an imaging biomarker for chronic glial activation in multiple sclerosis lesions. / Gillen K.M., Mubarak M., Park C. et al. // *Ann Clin Transl Neurol*. – 2021. – T. 4 – № 8 – 877-886.

118. Haacke E.M. Susceptibility weighted imaging (SWI). / Haacke E.M., Xu Y., Cheng Y.C., Reichenbach J.R. // *Magn Reson Med.* – 2004. – Т. 3 – № 52 – 612-8.
119. Haacke E.M. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. / Haacke E.M., Mittal S., Wu Z., Neelavalli J., Cheng Y.C. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2009. – Т. 1 – № 30 – 19-30.
120. Liu C. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. / Liu C., Li W., Tong K.A., Yeom K.W., Kuzminski S. // *J Magn Reson Imaging.* – 2015. – Т. 1 – № 42 – 23-41.
121. Schweser F. Differentiation between diamagnetic and paramagnetic cerebral lesions based on magnetic susceptibility mapping. / Schweser F., Deistung A., Lehr B.W., Reichenbach J.R. // *Med Phys.* – 2010. – Т. 0 – № 37 – 5165-78.
122. Duyn J.H. Contributions to magnetic susceptibility of brain tissue. / Duyn J.H., Schenck J. // *NMR Biomed.* – 2017. – Т. 4 – № 30 – 10.
123. Barbosa J.H. Susceptibility weighted imaging: differentiating between calcification and hemosiderin. / Barbosa J.H., Santos A.C., Salmon C.E. // *Radiol Bras.* – 2015. – Т. 2 – № 48 – 93-100.
124. Maggi P. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. / Maggi P., Absinta M., Grammatico M. et al. // *Ann Neurol.* – 2018. – Т. 2 – № 83 – 283-294.
125. Sinnecker T. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. / Sinnecker T., Clarke M.A., Meier D. et al. // *JAMA Neurol.* – 2019. – Т. 2 – № 76 – 1446-1456.
126. Белов С.Е. Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза. / Белов С.Е., Бойко А.Н. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2020. – Т. 12 – № 1S – 29-32.
127. Mittal S. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. / Mittal S., Wu Z., Neelavalli J., Haacke E.M. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2009. – Т. 2 – № 30 – 232-52.
128. Lane J.I. Characterization of multiple sclerosis plaques using susceptibility-weighted imaging at 1.5 T: can perivenular localization improve specificity of imaging criteria? / Lane J.I., Bolster B., Campeau N.G., Welker K.M., Gilbertson J.R. // *J Comput Assist Tomogr.* – 2015. – Т. 3 – № 39 – 317-20.
129. Kilsdonk I.D. Improved differentiation between MS and vascular brain lesions using FLAIR\* at 7 Tesla. / Kilsdonk I.D., Wattjes M.P., Lopez-Soriano A. et al. // *Eur. Radiol.* – 2014. – Т. 24 – № 4 – 841-849.

130. Sparacia G. Multiple sclerosis: High prevalence of the 'central vein' sign in white matter lesions on susceptibility-weighted images. / Sparacia G., Agnello F., Gambino A., Sciortino M., Midiri M. // *The Neuroradiology Journal*. – 2018. – Т. 4 – № 31 – 356-361.
131. Maggi P. The "central vein sign" in patients with diagnostic "red flags" for multiple sclerosis: A prospective multicenter 3T study. / Maggi P., Absinta M., Sati P. et al. // *Mult Scler*. – 2020. – Т. 4 – № 26 – 421-432.
132. Белов С.Е. Использование симптома центральной вены для дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. / Белов С. Е., Губский И. Л., Лелюк В. Г., Бойко А. Н. // *Медицина экстремальных ситуаций*. – 2021. – Т. 23 – № 3 – 131-136.
133. do Amaral L.L.F. Gadolinium-Enhanced Susceptibility-Weighted Imaging in Multiple Sclerosis: Optimizing the Recognition of Active Plaques for Different MR Imaging Sequences. / do Amaral L.L.F., Fragoso D.C., Nunes R.H., Littig I.A., da Rocha A.J. // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2019. – Т. 4 – № 40 – 614-619.
134. Schweser F. Quantitative imaging of intrinsic magnetic tissue properties using MRI signal phase: an approach to in vivo brain iron metabolism? / Schweser F., Deistung A., Lehr B.W., Reichenbach J.R. // *Neuroimage*. – 2011. – Т. 4 – № 54 – 2789-807.
135. Wang Y. Quantitative susceptibility mapping (QSM): Decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. / Wang Y., Liu T. // *Magn. Reson. Med*. – 2015. – Т. 73 – 82-101.
136. Liu C. Quantitative Susceptibility Mapping: Contrast Mechanisms and Clinical Applications. / Liu C., Wei H., Gong N.J. et al. // *Tomography*. – 2015. – Т. 1 – № 1 – 3-17.
137. Liu T. Morphology enabled dipole inversion (MEDI) from a single-angle acquisition: comparison with COSMOS in human brain imaging. / Liu T., Liu J., de Rochefort L. et al. // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2011. – Т. 3 – № 66 – 777-83.
138. Liu J. Morphology enabled dipole inversion for quantitative susceptibility mapping using structural consistency between the magnitude image and the susceptibility map. / Liu J., Liu T., de Rochefort L. et al. // *Neuroimage*. – 2012. – Т. 3 – № 59 – 2560-8.
139. de Rochefort L. Quantitative susceptibility map reconstruction from MR phase data using bayesian regularization: validation and application to brain imaging. / de Rochefort L., Liu T., Kressler B. et al. // *Magn Reson Med*. – 2010. – Т. 1 – № 63 – 194-206.
140. Liu Z. MEDI+0: Morphology enabled dipole inversion with automatic uniform cerebrospinal fluid zero reference for quantitative susceptibility mapping. / Liu Z., Spincemaille P., Yao Y., Zhang Y., Wang Y. // *Magn. Reson. Med*. – 2018 – Т. 79 – 2795-2803.



141. Deh K. Reproducibility of quantitative susceptibility mapping in the brain at two field strengths from two vendors. / Deh K., Nguyen T.D., Eskreis-Winkler S. et al. // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. – 2015. – Т. 6 – № 42 – 1592-600.
142. Bergsland N. Subcortical and cortical gray matter atrophy in a large sample of patients with clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis. / Bergsland N., Horakova D., Dwyer M.G. et al. // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2012. – Т. 8 – № 33 – 1573-8.
143. Hagemeyer J. Changes of deep gray matter magnetic susceptibility over 2 years in multiple sclerosis and healthy control brain. / Hagemeyer J., Zivadinov R., Dwyer M.G. et al. // *Neuroimage Clin*. – 2017. – Т. 8 – № 1 – 1007-1016.
144. Schweser F. Mapping of thalamic magnetic susceptibility in multiple sclerosis indicates decreasing iron with disease duration: A proposed mechanistic relationship between inflammation and oligodendrocyte vitality. / Schweser F., Raffaini Duarte Martins A.L. et al. // *Neuroimage*. – 2018. – Т. 7 – № 16 – 438-452.
145. Burgetova A. Thalamic Iron Differentiates Primary-Progressive and Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. / Burgetova A., Dusek P., Vaneckova M. et al. // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2017. – Т. 6 – № 38 – 1079-1086.
146. Zivadinov R. Thalamic atrophy is associated with development of clinically definite multiple sclerosis. / Zivadinov R., Havrdová E., Bergsland N. et al. // *Radiology*. – 2013. – Т. 3 – № 268 – 8.
147. Каирбекова Е.И. Связь атрофии головного мозга и когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом / Е. И. Каирбекова, Н. А. Тотолян, Г. С. Макшаков, А. А. Скоромец, Е. П. Евдошенко // *Практическая медицина*. – 2014. – № 2 – 78.
148. Minagar A. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. / Minagar A., Barnett M.H., Benedict R.H. et al. // *Neurology*. – 2013. – Т. 2 – № 80 – 210-9.
149. Popescu B.F. Pathogenic implications of distinct patterns of iron and zinc in chronic MS lesions. / Popescu B.F., Frischer J.M., Webb S.M. et al. // *Acta neuropathologica*. – 2017. – Т. 1 – № 134 – 45-64.
150. Kaunzner U.W. Quantitative susceptibility mapping identifies inflammation in a subset of chronic multiple sclerosis lesions. / Kaunzner U.W., Kang Y., Zhang S. et al. // *Brain: a journal of neurology*. – 2019. – Т. 1 – № 142 – 133-145.

151. Eskreis-Winkler S. The clinical utility of QSM: disease diagnosis, medical management, and surgical planning. / Eskreis-Winkler S., Zhang Y., Zhang J. et al. // *NMR Biomed.* – 2017. – № 30 – e3668.
152. Chen W. Quantitative susceptibility mapping of multiple sclerosis lesions at various ages. / Chen W., Gauthier S.A., Gupta A. et al. // *Radiology.* – 2014. – T. 1 – № 271 – 183-92.
153. Zhang Y. Longitudinal change in magnetic susceptibility of new enhanced multiple sclerosis (MS) lesions measured on serial quantitative susceptibility mapping (QSM). / Zhang Y., Gauthier S.A., Gupta A. et al. // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI.* – 2016. – T. 2 – № 44 – 426-32.
154. Zhang S. Quantitative Susceptibility Mapping of Time-Dependent Susceptibility Changes in Multiple Sclerosis Lesions. / Zhang S., Nguyen T.D., Hurtado Rúa S.M. et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2019. – T. 6 – № 40 – 987-993.
155. Wisnieff C. Quantitative susceptibility mapping (QSM) of white matter multiple sclerosis lesions: Interpreting positive susceptibility and the presence of iron. / Wisnieff C., Ramanan S., Olesik J. et al. // *Magn Reson Med.* – 2015. – T. 2 – № 74 – 564-70.
156. Jang J. Paramagnetic Rims in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Quantitative Susceptibility Mapping Study with 3-T MRI. / Jang J., Nam Y., Choi Y. et al. // *J Clin Neurol.* – 2020. – T. 4 – № 16 – 562-572.
157. Schweser F. Decreasing brain iron in multiple sclerosis: The difference between concentration and content in iron MRI. / Schweser F., Hagemeyer J., Dwyer M.G. et al. // *Hum Brain Mapp.* – 2021. – T. 5 – № 42 – 1463-1474.
158. Groeschel S. Assessing White Matter Microstructure in Brain Regions with Different Myelin Architecture Using MRI. / Groeschel S., Hagberg G.E., Schultz T. et al. // *PLoS One.* – 2016. – T. 1 – № 11 – e0167274.
159. Li X. Magnetic susceptibility contrast variations in multiple sclerosis lesions. / Li X., Harrison D.M., Liu H., et al. // *J Magn Reson Imaging.* – 2016. – T. 2 – № 43 – 463-73.
160. Yao Y. Combining Quantitative Susceptibility Mapping with Automatic Zero Reference (QSM0) and Myelin Water Fraction Imaging to Quantify Iron-Related Myelin Damage in Chronic Active MS Lesions. / Yao Y., Nguyen T.D., Pandya S. et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2018. – T. 2 – № 39 – 303-310.
161. Wolff S.D. Magnetization transfer imaging: practical aspects and clinical applications. / Wolff S.D., Balaban R.S. // *Radiology.* – 1994. – T. 3 – № 192 – 593-9.

162. Filippi M. Magnetic resonance imaging techniques to define and monitor tissue damage and repair in multiple sclerosis. / Filippi M., Rocca M.A. // *J Neurol.* – 2007. – № 254 – Suppl. 1 – 155-162.
163. Ropele S. A comparison of magnetization transfer ratio, magnetization transfer rate, and the native relaxation time of water protons related to relapsing-remitting multiple sclerosis. / Ropele S., Strasser-Fuchs S., Augustin M. et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2000. – T. 0 – № 21 – 1885-91.
164. Moll N.M. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: pathology-imaging correlations. / Moll N.M., Rietsch A.M., Thomas S. et al. // *Ann Neurol.* – 2011. – T. 5 – № 70 – 764-73.
165. Cercignani M. Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis. / Cercignani M., Bozzali M., Iannucci G., Comi G., Filippi M. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2001. – T. 3 – № 70 – 311-7.
166. Brown J.W.L. Magnetisation transfer ratio abnormalities in primary and secondary progressive multiple sclerosis. / Brown J.W.L., Chowdhury A., Kanber B. et al, Wheeler-Kingshott C.G., Chard D.T. // *Multiple Sclerosis Journal.* – 2020. – T. 6 – № 26 – 679-687.
167. Liu Z. Magnetization transfer ratio measures in normal-appearing white matter show periventricular gradient abnormalities in multiple sclerosis. / Liu Z., Pardini M., Yaldizli Ö. et al. // *Brain.* – 2015. – T. 5 – № 138 – 1239-46.
168. Khaleeli Z. Magnetisation transfer ratio in the normal appearing white matter predicts progression of disability over 1 year in early primary progressive multiple sclerosis. / Khaleeli Z., Sastre-Garriga J., Ciccarelli O., Miller D.H., Thompson A.J. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2007. – T. 0 – № 78 – 1076-82.
169. Zheng Y. Long-Term Magnetization Transfer Ratio Evolution in Multiple Sclerosis White Matter Lesions. / Zheng Y., Lee J.C., Rudick R., Fisher E. // *J Neuroimaging.* – 2018. – T. 2 – № 28 – 191-198.
170. Arnold D.L. Magnetization transfer ratio in the delayed-release dimethyl fumarate DEFINE study. / Arnold D.L., Gold R., Kappos L., Bar-Or A. et al. // *J Neurol.* – 2014. – T. 2 – № 261 – 2429-37.
171. Filippi M. Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage. / Filippi M., Rocca M.A., Pagani E. et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2014. – T. 5 – № 8 – 851.

172. Yarnykh V.L. Fast whole-brain three-dimensional macromolecular proton fraction mapping in multiple sclerosis. / Yarnykh V.L., Bowen J.D., Samsonov A. et al. // *Radiology*. – 2015. – Т. 1 – № 274 – 210-20.
173. Fox R.J. Phase 2 trial of ibudilast in progressive multiple sclerosis. / Fox R.J., Coffey C.S., Conwit R. et al.; NN102/SPRINT-MS Trial Investigators. // *N Engl J Med*. – 2018. – Т. 9 – № 37 – 846.
174. Roosendaal S.D. Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. / Roosendaal S.D., Bendfeldt K., Vrenken H. et al. // *Mult. Scler*. – 2011. – Т. 17 – № 9 – 1098-1106.
175. Давыдовская М.В. Патология серого вещества головного мозга при рассеянном склерозе. / Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Гусев Е.И. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2010. – Т. 110 – № 11 – 2 – 78-84.
176. Brownell B. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. / Brownell B., Hughes J. T. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1962. – Т. 25 – № 4 – 315-320.
177. Calabrese M. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. / Calabrese M., Atzori M., Bernardi V. et al. // *J. Neurol*. – 2007. – Т. 254 – № 9 – 1212-1220.
178. Calabrese M. Imaging distribution and frequency of cortical lesions in patients with multiple sclerosis. / Calabrese M., Battaglini M., Giorgio A. et al. // *Neurology*. – 2010. – Т. 4 – № 75 – 1234-40.
179. Lucchinetti C.F. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. / Lucchinetti C.F., Popescu B.F., Bunyan R.F. et al. // *N Engl J Med*. – 2011. – Т. 3 – № 365 – 2188-97.
180. Mike A. Identification and clinical impact of multiple sclerosis cortical lesions as assessed by routine 3T MR imaging. / Mike A., Glanz B.I., Hildenbrand P. et al. // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2011. – Т. 3 – № 32 – 515-21.
181. Calabrese M. Grey matter lesions in MS: from histology to clinical implications. / Calabrese M., Favaretto A., Martini V., Gallo P. // *Prion*. – 2013. – Т. 1 – № 7 – 20-7.
182. Favaretto A. The Parallel Analysis of Phase Sensitive Inversion Recovery (PSIR) and Double Inversion Recovery (DIR) Images Significantly Improves the Detection of Cortical Lesions in Multiple Sclerosis (MS) since Clinical Onset. / Favaretto A., Poggiali D., Lazzarotto A. et al. // *PLoS ONE*. – 2015. – 10 – 5 – e0127805.

183. Geurts J.J. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. / Geurts J.J., Rosendaal S.D., Calabrese M. et al. // *Neurology*. – 2011. – T. 5 – № 76 – 418-24.
184. Nelson F. 3D MPRAGE improves classification of cortical lesions in multiple sclerosis. / Nelson F., Poonawalla A., Hou P., Wolinsky J., Narayana P. // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2008. – T. 9 – № 14 – 1214-1219.
185. Simon B. Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. / Simon B., Schmidt S., Lukas C. et al. // *Eur Radiol*. – 2010. – T. 7 – № 20 – 1675-83.
186. Harel A. Phase-Sensitive Inversion-Recovery MRI Improves Longitudinal Cortical Lesion Detection in Progressive MS. / Harel A., Ceccarelli A., Farrell C. et al. // *PLoS One*. – 2016. – T. 3 – № 11 – e0152180.
187. Marques J.P. New Developments and Applications of the MP2RAGE Sequence - Focusing the Contrast and High Spatial Resolution R1 Mapping. / Marques J.P., Gruetter R. // *PLoS ONE*. – 2013. – T. 8 – № 7 – e69294.
188. Okubo G. MP2RAGE for deep gray matter measurement of the brain: A comparative study with MPRAGE. / Okubo G., Okada T., Yamamoto A. et al. // *J Magn Reson Imaging*. – 2016. – T. 1 – № 43 – 55-62.
189. Sun H. Extracting more for less: multi-echo MP2RAGE for simultaneous T1 -weighted imaging, T1 mapping, R2\* mapping, SWI, and QSM from a single acquisition. / Sun H., Cleary J.O., Glarin R. et al. // *Magn Reson Med*. – 2020. – T. 4 – № 83 – 1178-119.
190. Yushkevich P.A. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. / Yushkevich P.A., Piven J., Hazlett H.C. et al. // *Neuroimage*. – 2006. – T. 3 – № 31 – 1116-28.
191. Fedorov A. 3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network. / Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J. et al. // *Magnetic Resonance Imaging*. – 2012. – T. 9 – № 30 – 1323-41.
192. Gaser C. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. CAT – A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of Structural MRI Data. / Gaser C., Dahnke R., Thompson P.M., Kurth F., Luders E. // *bioRxiv*. – 2022. – 06.11.495736.
193. Graves J.S. Ageing and multiple sclerosis. / Graves J.S., Krysko K.M., Hua L.H. et al. // *Lancet Neurol*. – 2023. – T.22 – №1 – 66-77.
194. Ramsaransing G. Early prediction of a benign course of multiple sclerosis on clinical grounds: a systematic review. / Ramsaransing G., Maurits N., Zwanikken C., De Keyser J. // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2001. – T.7 – № 5 – 345-347.

195. Oreja-Guevara C. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. / Oreja-Guevara C., Ayuso Blanco T., Brieva Ruiz L. et al. // *Front Neurol.* – 2019. – №10 – 581.
196. Portaccio E. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Update on Assessment and Management. / Portaccio E., Amato M.P. // *NeuroSci.* – 2022. – T. 3 – № 4 – 667-676.
197. Mado H. Role of Microglial Cells in the Pathophysiology of MS: Synergistic or Antagonistic? / Mado H., Adamczyk-Sowa M., Sowa P. // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2023. – T. 24 – № 3 – 1861.
198. Deh K. Magnetic susceptibility increases as diamagnetic molecules breakdown: Myelin digestion during multiple sclerosis lesion formation contributes to increase on QSM. / Deh K., Ponath G.D., Molvi Z. et al. // *J Magn Reson Imaging.* – 2018. – T. 48 – № 5 – 1281-1287.
199. Homman-Ludiye J. The medial pulvinar: function, origin and association with neurodevelopmental disorders. / Homman-Ludiye J., Bourne JA. // *J Anat.* – 2019. – T. 235 – № 3 – 507-520.
200. Steckova T. Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. / Steckova T., Hlustik P., Sladkova V. et al. // *J Neurol Sci.* – 2014. – № 342 – 62-68.
201. Hulst H.E. Cognitive impairment in MS: Impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions / Hulst H.E., Steenwijk M.D., Versteeg A. et al. // *Neurology* – 2013. – T. 80 – № 11 – 1025-1032.
202. Rocca M.A. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis // *Lancet Neurol.* – 2015. – T. 14 – № 3 – 302-317.
203. Filippi M. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. / Filippi M., Brück W., Chard D. et al. // *The Lancet Neurology.* – 2012. – T.18 – №2 – 198-21.
204. Weber C.E. Long-term dynamics of multiple sclerosis iron rim lesions. / Weber C.E., Wittayer M., Kraemer M., Dabringhaus A. et al. // *Mult Scler Relat Disord.* – 2022. – №57 – 103340.
205. Harrison D.M. Association of Cortical Lesion Burden on 7-T Magnetic Resonance Imaging With Cognition and Disability in Multiple Sclerosis. / Harrison D.M., Roy S., Oh J. et al. // *JAMA Neurol.* – 2015. – T. 72 – № 9 – 1004-12.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

206. 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 РОПР 2022. Сборник тезисов. – 135-136.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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, психиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15. – №6. В печати.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1

#### Оценка функции нижних конечностей Тест оценки времени прохождения 7,62 метра (25 футов)

Использовал ли пациент ортез голеностопного сустава?	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Использовал ли пациент приспособление для ходьбы?	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Использовавшиеся приспособление (отметить одно):		
<input type="checkbox"/> Односторонняя поддержка	<input type="checkbox"/> Трость	<input type="checkbox"/> Костыль
<input type="checkbox"/> Двухсторонняя поддержка	<input type="checkbox"/> Трость	<input type="checkbox"/> Костыль <input type="checkbox"/> Ходунки на колесах

#### Проба 1

Время ходьбы на 7,62 метров	/ _ / _ / _ / _ / . / _ /	секунд
В случае успешного выполнения пробы укажите любые обстоятельства, которые повлияли на результат:		
Если проба не была выполнена ( <i>выберите одно из двух</i> ):		Уточните:
<input type="checkbox"/> Не смог выполнить из-за физических ограничений	⇒	
<input type="checkbox"/> Иное	⇒	

#### Проба 2

Время ходьбы на 7,62 метров	/ _ / _ / _ / _ / . / _ /	секунд
В случае успешного выполнения пробы укажите любые обстоятельства, которые повлияли на результат:		
Если проба не была выполнена ( <i>выберите одно из двух</i> ):		Уточните:
<input type="checkbox"/> Не смог выполнить из-за физических ограничений	⇒	
<input type="checkbox"/> Иное	⇒	

Понадобилось ли более двух попыток для успешного выполнения двух проб?     Да     Нет

Если да, укажите причины, по которым потребовалось предпринять более двух попыток:

---



---



## Приложение 2

## Оценка функции верхних конечностей Тест с 9-ю отверстиями (Тест 9-НРТ)

ДОМИНИРУЮЩАЯ РУКА (Отметить одно из двух):	<input type="checkbox"/> Правая <input type="checkbox"/> Левая
--	---

ДОМИНИРУЮЩАЯ РУКА	НЕДОМИНИРУЮЩАЯ РУКА
<b>Проба 1</b>	<b>Проба 1</b>
<p>/ _ / _ / _ / . / _ / секунд</p> <p>В случае успешного выполнения пробы укажите любые обстоятельства, которые повлияли на результат:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Если проба не была выполнена (выберите одно из двух):                      Уточните:</p> <p><input type="checkbox"/> Не смог выполнить из-за _____ физических ограничений → _____</p> <p><input type="checkbox"/> Иное, уточните → _____</p>	<p>/ _ / _ / _ / . / _ / секунд</p> <p>В случае успешного выполнения пробы укажите любые обстоятельства, которые повлияли на результат:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Если проба не была выполнена (выберите одно из двух):                      Уточните:</p> <p><input type="checkbox"/> Не смог выполнить из-за _____ физических ограничений _____</p> <p><input type="checkbox"/> Иное, уточните _____</p>
<b>Проба 2</b>	<b>Проба 2</b>
<p>/ _ / _ / _ / . / _ / секунд</p> <p>В случае успешного выполнения пробы укажите любые обстоятельства, которые повлияли на результат:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Если проба не была выполнена (выберите одно из двух):                      Уточните:</p> <p><input type="checkbox"/> Не смог выполнить из-за _____ физических ограничений _____</p> <p><input type="checkbox"/> Иное, уточните _____</p>	<p>/ _ / _ / _ / . / _ / секунд</p> <p>В случае успешного выполнения пробы укажите любые обстоятельства, которые повлияли на результат:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Если проба не была выполнена (выберите одно из двух):                      Уточните:</p> <p><input type="checkbox"/> Не смог выполнить из-за _____ физических ограничений _____</p> <p><input type="checkbox"/> Иное, уточните _____</p>
<p>Понадобилось ли более двух попыток для успешного выполнения двух проб? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет</p> <p>Если да, укажите причины, по которым потребовалось предпринять более двух попыток:</p>	<p>Понадобилось ли более двух попыток для успешного выполнения двух проб? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет</p> <p>Если да, укажите причины, по которым потребовалось предпринять более двух попыток:</p>



## Приложение 4

### Шкала оценки влияния утомленности

Регистрационный номер: \_\_\_\_\_

Дата заполнения: \_\_\_\_\_

Перед Вами список проблем, которые могут появиться в Вашей жизни из-за утомленности. Прочитайте, пожалуйста, внимательно каждый пункт. Обведите кружком цифру, которая указывает на то, насколько утомленность беспокоила Вас в течение последних 4-х недель, включая сегодняшний день. Обведите, пожалуйста, одну цифру для каждого пункта и не пропускайте пункты.

<i>Обведите кружком одну цифру в каждой строке.</i>	Нет	В незначительной степени	В некоторой степени	В значительной степени	В очень большой степени
1. Из-за утомленности я чувствовал/-а себя менее внимательным/-ой.	0	1	2	3	4
2. Из-за утомленности я чувствовал/-а, что я более ограничен/-а в общении с людьми.	0	1	2	3	4
3. Из-за утомленности мне приходилось сокращать рабочую нагрузку или брать на себя меньше обязанностей.	0	1	2	3	4
4. Из-за утомленности я легче поддавался/-лась переменам настроения.	0	1	2	3	4
5. Из-за утомленности мне было трудно долго оставаться сосредоточенным/-ой.	0	1	2	3	4
6. Из-за утомленности мне казалось, что я не могу ясно мыслить.	0	1	2	3	4
7. Из-за утомленности я работал/-а менее эффективно (это относится к работе дома и вне дома).	0	1	2	3	4
8. Из-за утомленности мне приходилось чаще полагаться на то, что другие помогут мне или сделают за меня работу.	0	1	2	3	4
9. Из-за утомленности мне было сложно планировать что-либо заранее, поскольку утомленность могла мне помешать осуществить запланированное.	0	1	2	3	4
10. Из-за утомленности я был/-а более неловок/-вка, координация движений была хуже.	0	1	2	3	4
11. Из-за утомленности мне казалось, что я становлюсь более забывчивым/-ой.	0	1	2	3	4
12. Из-за утомленности я был/-а более раздражительный/-ая, меня было легко вывести из себя.	0	1	2	3	4

## Приложение 4 (продолжение)

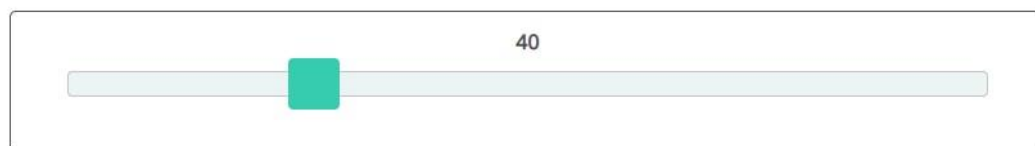
13. Из-за утомленности мне приходилось быть осторожным/-ой с продолжительностью физических нагрузок, я вынужден/-а был/-а реже заниматься делами, требующими физических усилий.	0	1	2	3	4
14. Из-за утомленности у меня возникало меньше желания делать что-либо, что требует физических усилий.	0	1	2	3	4
15. Из-за утомленности у меня возникало меньше желания общаться с другими.	0	1	2	3	4
16. Из-за утомленности я был/-а ограничен/-а в возможности выходить из дома.	0	1	2	3	4
17. Из-за утомленности мне было трудно долго заниматься чем-то, что требует физических усилий.	0	1	2	3	4
18. Из-за утомленности мне было трудно принимать решения.	0	1	2	3	4
19. Из-за утомленности я мало общался/-лась с людьми вне дома.	0	1	2	3	4
20. Из-за утомленности обычные повседневные события вызывали у меня стресс.	0	1	2	3	4
21. Из-за утомленности мне меньше хотелось делать что-либо, что требует умственных усилий.	0	1	2	3	4
22. Из-за утомленности я избегал/-а ситуаций, которые вызывают у меня стресс.	0	1	2	3	4
23. Из-за утомленности мне казалось, что мускулатура у меня слабее, чем должна быть.	0	1	2	3	4
24. Из-за утомленности у меня было больше неприятных ощущений в теле.	0	1	2	3	4
25. Из-за утомленности мне было трудно справляться с новыми для меня делами.	0	1	2	3	4
26. Из-за утомленности мне было труднее доводить до конца работу, требующую умственных усилий.	0	1	2	3	4
27. Из-за утомленности я чувствовал/-а, что не в состоянии соответствовать требованиям, которые предъявляют мне другие.	0	1	2	3	4
28. Из-за утомленности я чувствовал/-а, что мне труднее обеспечивать финансовую поддержку себе и своей семье.	0	1	2	3	4
29. Из-за утомленности у меня была понижена сексуальная активность.	0	1	2	3	4

## Приложение 4 (продолжение)

30. Из-за утомленности мне было трудно собраться с мыслями, когда я что-то делал/-а дома или на работе.	0	1	2	3	4
31. Из-за утомленности мне было труднее доводить до конца дела, требующие физических усилий.	0	1	2	3	4
32. Из-за утомленности меня беспокоило, как я выгляжу.	0	1	2	3	4
33. Из-за утомленности мне было труднее справляться с ситуациями, требующими эмоционального напряжения.	0	1	2	3	4
34. Из-за утомленности мне казалось, что у меня заторможено мышление.	0	1	2	3	4
35. Из-за утомленности мне было трудно сконцентрироваться.	0	1	2	3	4
36. Из-за утомленности мне было трудно полноценно участвовать в делах семьи.	0	1	2	3	4
37. Из-за утомленности мне приходилось ограничивать себя в делах, требующих физической нагрузки.	0	1	2	3	4
38. Из-за утомленности мне были необходимы более частые или более длительные периоды отдыха.	0	1	2	3	4
39. Из-за утомленности я был/-а не в состоянии обеспечить необходимую эмоциональную поддержку своей семье.	0	1	2	3	4
40. Из-за утомленности незначительные трудности казались серьезными.	0	1	2	3	4

## Приложение 5

Каков возраст пациента?



Каков балл пациента по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS)?



Испытывал ли пациент обострения за последние 6 месяцев?

Сколько обострений? Восстановление после последнего обострения

Да
  Нет

1
  2
  3+

Полное восстановление (100%)	Практически и полное восстановление (75%)	Частичное восстановление (50%)	Небольшое восстановление (25%)	Отсутствие восстановления (0%)
------------------------------	---	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

Проводилось ли МРТ-исследование за последние 6 месяцев?

Признаки новой активности

Да
  Нет

Нет признаков новой активности
  Признаки новой активности


## Приложение 5 (продолжение)

Выберите все симптомы, которые наблюдались у Вашего пациента	Испытывал ли пациент данные симптомы во время обострения?		i Были ли симптомы...			
	Да	Нет	Интерmittирующие	Постоянные (с улучшением)	Постоянный (стабильные)	Постоянные (с ухудшением)
i Поражение зрительного нерва	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i Моторные нарушения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i Нарушения ходьбы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i Нарушения координации и равновесия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i Болевой синдром	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i Сенсорные нарушения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Нарушения функции тазовых органов	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i Нарушения речи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i Когнитивные расстройства	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Слабость	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Не влияли	Небольшое влияние	Умеренное влияние	Выраженное влияние	Не способен выполнять данную деятельность
Подвижность	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Уход за собой	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i Другая повседневная деятельность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Хобби и проведение досуга	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i Оглачиваемая и неоглачиваемая работа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Поставьте галочку в квадратике, если пациент не работает по причинам, не связанным с РС

## Приложение 5 (продолжение)





В исследованиях, на основе которых был разработан инструмент, у пациентов со схожими характеристиками с небольшой вероятностью выявлялись признаки прогрессирования заболевания.

Результаты этих изученных пациентов не обязательно могут отражать Ваш случай.



В исследованиях, на основе которых был разработан инструмент, у пациентов со схожими характеристиками с определенной вероятностью выявлялись признаки прогрессирования заболевания.

Результаты этих изученных пациентов не обязательно могут отражать Ваш случай.



В исследованиях, на основе которых был разработан инструмент, у пациентов со схожими характеристиками с высокой вероятностью выявлялись признаки прогрессирования заболевания.

Результаты этих изученных пациентов не обязательно могут отражать Ваш случай.



## Приложение 6

Тест 25-FT (сек) (РС В ЦЕЛОМ)	Коэффициент корреляции	p	
		Без поправки на возраст	С поправкой на возраст
Рrb в головках хвостатых ядер	0,103	0,363	0,988
Рrb в скорлупе	0,418	<b>&lt;0,001</b>	0,134
Рrb в бледном шаре	0,074	0,513	0,863
Рrb в таламусе	-0,120	0,288	0,910
Рrb в зубчатых ядрах	0,298	<b>0,007</b>	0,137
Рrb в красных ядрах	0,338	<b>0,002</b>	0,594
MTR в ВНБВ лобных долей	-0,328	<b>0,003</b>	0,113
MTR в ВНБВ теменных долей	-0,299	<b>0,008</b>	0,166
Объемная доля очагов	0,405	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>
Число очагов на видимом шейном уровне (MP2RAGE)	0,349	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Число очагов в стволе мозга (MP2RAGE)	0,371	<b>0,001</b>	<b>0,015</b>
Число очагов с вовлечением коры (MP2RAGE)	0,422	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,004</b>
Число очагов с накоплением железа	0,126	0,265	0,263
Относительный объем белого вещества	-0,418	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,015</b>
Относительный объем серого вещества	-0,348	<b>0,002</b>	0,690
Объемная доля подушки таламуса	-0,030	0,788	0,271

*p* – уровень значимости (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

Тест 25-FT (сек) (РС В ЦЕЛОМ)	Медиана [Q1; Q3]	p	
		Без поправки на возраст	С поправкой на возраст
Паттерн в подушке таламуса	Нормальный	<b>0,003</b>	0,232
	Гиперинтенсивный		
	Гипоинтенсивный		

*p* – уровень значимости для различий между группами в целом (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

## Приложение 7

Тест 9-НРТ D (сек) (РС В ЦЕЛОМ)	Коэффициент корреляции	p	
		Без поправки на возраст	С поправкой на возраст
Рrb в головках хвостатых ядер	0,195	0,077	0,603
Рrb в скорлупе	0,307	<b>0,005</b>	0,142
Рrb в бледном шаре	-0,149	0,178	0,938
Рrb в таламусе	-0,052	0,642	0,488
Рrb в зубчатых ядрах	0,094	0,398	0,637
Рrb в красных ядрах	0,130	0,241	0,445
MTR в ВНБВ лобных долей	-0,251	<b>0,024</b>	<b>0,024</b>
MTR в ВНБВ теменных долей	-0,149	0,181	0,079
Объемная доля очагов	0,437	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,027</b>
Число очагов на видимом шейном уровне (MP2RAGE)	0,384	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
Число очагов в стволе мозга (MP2RAGE)	0,535	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,007</b>
Число очагов с вовлечением коры (MP2RAGE)	0,333	<b>0,002</b>	0,336
Число очагов с накоплением железа	0,280	<b>0,010</b>	0,408
Относительный объем белого вещества	-0,238	<b>0,030</b>	0,258
Относительный объем серого вещества	-0,220	<b>0,046</b>	0,841
Объемная доля подушки таламуса	-0,296	<b>0,007</b>	<b>0,018</b>

*p* – уровень значимости (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

Тест 9-НРТ D (сек) (РС В ЦЕЛОМ)	Медиана [Q1; Q3]	p		
		Без поправки на возраст	С поправкой на возраст	
Паттерн в подушке таламуса	Нормальный	20,9 [18,4; 23,3]	<b>0,028</b>	0,136
	Гиперинтенсивный	23,3 [19,4; 29,1]		
	Гипоинтенсивный	24,2 [20,3; 27,4]		

*p* – уровень значимости для различий между группами (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

## Приложение 8

Тест 9-НРТ ND (сек) (РС В ЦЕЛОМ)	Коэффициент корреляции	p	
		Без поправки на возраст	С поправкой на возраст
Рrb в головках хвостатых ядер	0,278	<b>0,011</b>	<b>0,035</b>
Рrb в скорлупе	0,388	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,005</b>
Рrb в бледном шаре	0,006	0,956	0,673
Рrb в таламусе	-0,070	0,532	0,991
Рrb в зубчатых ядрах	0,167	0,130	0,638
Рrb в красных ядрах	0,242	<b>0,028</b>	0,935
MTR в ВНБВ лобных долей	-0,427	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
MTR в ВНБВ теменных долей	-0,304	<b>0,006</b>	<b>0,008</b>
Объемная доля очагов	0,540	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Число очагов на видимом шейном уровне (MP2RAGE)	0,394	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>
Число очагов в стволе мозга (MP2RAGE)	0,565	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Число очагов с вовлечением коры (MP2RAGE)	0,428	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,007</b>
Число очагов с накоплением железа	0,393	<b>&lt;0,001</b>	0,083
Относительный объем белого вещества	-0,375	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>
Относительный объем серого вещества	-0,378	<b>&lt;0,001</b>	0,634
Объемная доля подушки таламуса	-0,307	<b>0,005</b>	<b>&lt;0,001</b>

*p* – уровень значимости (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

Тест 9-НРТ ND (сек) (РС В ЦЕЛОМ)	Медиана [Q1; Q3]	p		
		Без поправки на возраст	С поправкой на возраст	
Паттерн в подушке таламуса	Нормальный	21,8 [20,0; 26,8]	<b>0,013</b>	<b>0,005</b>
	Гиперинтенсивный	25,7 [21,3; 33,8]		
	Гипоинтенсивный	23,5 [22,2; 38,4]		

*p* – уровень значимости для различий между группами (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

## Приложение 9

Тест SDMT (число правильных ответов) (РС В ЦЕЛОМ)	Коэффициент корреляции	p	
		Без поправки на возраст	С поправкой на возраст
Рrb в головках хвостатых ядер	-0,196	0,074	0,271
Рrb в скорлупе	-0,332	<b>0,002</b>	0,328
Рrb в бледном шаре	-0,072	0,515	0,893
Рrb в таламусе	0,275	<b>0,011</b>	<b>0,049</b>
Рrb в зубчатых ядрах	-0,274	<b>0,012</b>	0,468
Рrb в красных ядрах	-0,263	<b>0,016</b>	0,630
MTR в ВНБВ лобных долей	0,235	<b>0,033</b>	<b>0,025</b>
MTR в ВНБВ теменных долей	0,207	0,060	<b>0,032</b>
Объемная доля очагов	-0,429	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Число очагов на видимом шейном уровне (MP2RAGE)	-0,337	<b>0,001</b>	<b>0,005</b>
Число очагов в стволе мозга (MP2RAGE)	-0,449	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Число очагов с вовлечением коры (MP2RAGE)	-0,411	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
Число очагов с накоплением железа	-0,310	<b>0,004</b>	<b>0,002</b>
Относительный объем белого вещества	0,496	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Относительный объем серого вещества	0,290	<b>0,007</b>	0,488
Объемная доля подушки таламуса	0,236	<b>0,030</b>	<b>&lt;0,001</b>

*p* – уровень значимости (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

Тест SDMT (число правильных ответов) (РС В ЦЕЛОМ)	Медиана [Q1; Q3]	p	
		Без поправки на возраст	С поправкой на возраст
Паттерн в подушке таламуса	Нормальный	53,0 [43,0; 61,0]	
	Гиперинтенсивный	48,0 [35,0; 52,0]	<b>&lt;0,001</b>
	Гипоинтенсивный	36,0 [32,0; 49,0]	

*p* – уровень значимости для различий между группами (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

## Приложение 10

Шкала FIS (балл) (РС В ЦЕЛОМ)	Коэффициент корреляции	p	
		Без поправки на возраст	С поправкой на возраст
Рrb в головках хвостатых ядер	-0,093	0,408	0,323
Рrb в скорлупе	0,016	0,884	0,159
Рrb в бледном шаре	0,040	0,724	0,535
Рrb в таламусе	-0,290	<b>0,008</b>	<b>0,016</b>
Рrb в зубчатых ядрах	0,047	0,675	0,614
Рrb в красных ядрах	0,041	0,713	0,621
MTR в ВНБВ лобных долей	0,039	0,734	0,457
MTR в ВНБВ теменных долей	0,040	0,720	0,387
Число очагов на видимом шейном уровне (MP2RAGE)	0,206	0,060	0,484
Число очагов в стволе мозга (MP2RAGE)	0,120	0,276	0,791
Число очагов с вовлечением коры (MP2RAGE)	0,046	0,681	0,932
Объемная доля очагов	0,126	0,263	0,884
Число очагов с накоплением железа	-0,100	0,372	0,314
Относительный объем белого вещества	-0,144	0,200	0,961
Относительный объем серого вещества	-0,192	0,087	0,741
Объемная доля подушки таламуса	0,178	0,112	0,339

*p* – уровень значимости (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

Шкала Fatigue (балл) (РС В ЦЕЛОМ)		Медиана [Q1; Q3]	p	
			Без поправки на возраст	С поправкой на возраст
Паттерн в подушке таламуса	Нормальный	48,0 [22,0; 74,0]	0,053	0,116
	Гиперинтенсивный	14,0 [8,0; 39,0]		
	Гипоинтенсивный	70,0 [48,0; 87,0]		

*p* – уровень значимости для различий между группами (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

## Приложение 11

РС в целом		MSProDiscuss (вероятность прогрессирования)			p	
		низкая	средняя	высокая	Без поправок и	С поправкой
Ррб в головках хвостатых ядер	Медиана [Q1; Q3]	62,30 [54,10; 76,15]	70,95 [57,25; 78,45]	69,83 [55,90; 95,40]	0,186	0,724
Ррб в скорлупе	Медиана [Q1; Q3]	39,50 [29,40; 55,75]	67,70 [49,70; 86,05]	67,85 [42,85; 87,30]	<b>&lt;0,001</b>	0,406
Ррб в бледном шаре	Медиана [Q1; Q3]	140,20 [123,65; 164,35]	132,05 [126,05; 145,80]	145,93 [129,75; 162,90]	0,379	0,815
Ррб в таламусе	Медиана [Q1; Q3]	31,65 [15,20; 53,10]	27,00 [9,00; 39,85]	29,20 [7,10; 39,90]	0,340	0,530
Ррб в зубчатых ядрах	Медиана [Q1; Q3]	116,65 [81,40; 142,00]	130,65 [118,75; 139,05]	133,23 [103,05; 168,60]	<b>0,008</b>	0,564
Ррб в красных ядрах	Медиана [Q1; Q3]	111,20 [82,95; 141,80]	132,45 [121,20; 163,50]	134,50 [102,05; 184,45]	<b>0,007</b>	0,696
MTR в ВНБВ лобных долей	Медиана [Q1; Q3]	451,5 [438,0; 456,0]	454,0 [425,0; 460,0]	447,0 [435,0; 454,0]	0,389	0,268
MTR в ВНБВ теменных долей	Медиана [Q1; Q3]	460,5 [455,0; 470,5]	461,0 [427,0; 467,0]	455,0 [453,0; 466,0]	0,275	0,076
Объемная доля очагов	Медиана [Q1; Q3]	,52 [0,19; 1,77]	1,82 [0,50; 3,23]	2,58 [0,59; 4,75]	<b>0,005</b>	<b>0,003</b>
Число очагов на видимом шейном уровне (MP2RAGE)	Медиана [Q1; Q3]	3,0 [1,0; 5,0]	4,0 [2,5; 6,5]	5,0 [4,0; 6,0]	<b>0,017</b>	<b>0,004</b>
Число очагов в стволе мозга (MP2RAGE)	Медиана [Q1; Q3]	2,0 [1,0; 6,0]	5,5 [2,5; 11,5]	5,0 [3,0; 10,0]	<b>0,014</b>	<b>0,031</b>
Число очагов с вовлечением коры (MP2RAGE)	Медиана [Q1; Q3]	4,0 [1,0; 10,0]	10,0 [6,0; 63,5]	12,5 [4,0; 34,0]	<b>0,006</b>	<b>0,004</b>
Число очагов с накоплением железа	Медиана [Q1; Q3]	6,0 [2,0; 11,0]	7,0 [1,0; 11,0]	6,5 [2,0; 14,0]	0,934	0,680
Относительный объем белого вещества	Медиана [Q1; Q3]	32,30 [30,30; 33,45]	29,90 [27,60; 31,30]	29,85 [28,00; 31,95]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,021</b>
Относительный объем серого вещества	Медиана [Q1; Q3]	44,70 [43,50; 46,00]	43,75 [42,70; 45,10]	42,30 [41,25; 44,00]	<b>&lt;0,001</b>	0,443
Объемная доля подушки таламуса	Медиана [Q1; Q3]	0,08 [0,06; 0,09]	0,08 [0,06; 0,10]	0,08 [0,07; 0,10]	0,439	0,382

*p* – уровень значимости (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

## Приложение 12

Шкала EDSS (балл) (РС В ЦЕЛОМ)	Коэффициент корреляции	p	
		Без поправки на возраст	С поправкой на возраст
Рrb в головках хвостатых ядер	0,131	0,235	0,378
Рrb в скорлупе	0,377	<b>&lt;0,001</b>	0,098
Рrb в бледном шаре	-0,111	0,317	0,716
Рrb в таламусе	-0,046	0,675	0,848
Рrb в зубчатых ядрах	0,233	<b>0,033</b>	0,239
Рrb в красных ядрах	0,279	<b>0,010</b>	0,344
MTR в ВНБВ лобных долей	-0,271	<b>0,014</b>	<b>0,001</b>
MTR в ВНБВ теменных долей	-0,135	0,222	<b>0,015</b>
Объемная доля очагов	0,558	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Число очагов на видимом шейном уровне (MP2RAGE)	0,459	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Число очагов в стволе мозга (MP2RAGE)	0,513	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Число очагов с вовлечением коры (MP2RAGE)	0,384	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
Число очагов с накоплением железа	0,290	<b>0,007</b>	<b>0,005</b>
Относительный объем белого вещества	-0,469	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Относительный объем серого вещества	-0,277	<b>0,011</b>	0,806
Объемная доля подушки таламуса	-0,182	0,097	<b>&lt;0,001</b>

*p* – уровень значимости (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)

Шкала EDSS (балл) (РС В ЦЕЛОМ)		Медиана [Q1; Q3]	p	
			Без поправки на возраст	С поправкой на возраст
Паттерн в подушке таламуса	Нормальный	2,0 [1,5; 3,5]	<b>0,005</b>	<b>0,017</b>
	Гиперинтенсивный	4,0 [3,0; 5,5]		
	Гипоинтенсивный	4,0 [2,0; 5,5]		

*p* – уровень значимости для различий между группами (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом)