https://doi.org/10.17116/jnevro201811808247

Атрофия головного мозга и перфузионные изменения у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом

И.А. КРОТЕНКОВА, В.В. БРЮХОВ, М.В. КРОТЕНКОВА, М.Н. ЗАХАРОВА, Л.Ш. АСКАРОВА

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Цель исследования. Выявить связь атрофии головного мозга и изменений перфузии с нарастанием степени нетрудоспособности у пациентов с рассеянным склерозом (РС). **Материал и методы.** Обследованы 20 пациентов с ремиттирующим РС (РРС), 20 пациентов с вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) и 20 здоровых. У всех пациентов оценивались степень неврологического дефицита с помощью расширенной шкалы оценки инвалидизации EDSS и когнитивный статус с помощью теста PASAT. Проводилась МРТ головного мозга (стандартные импульсные последовательности и 3D-T1-MPR для выполнения воксельной МРТ-морфометрии). Кроме того, выполнялась перфузионная КТ с оценкой внешне неизмененного белого вещества (ВНБВ) и таламуса. **Результаты и обсуждение.** При сравнении с группой контроля у пациентов с РС была выявлена статистически значимая атрофия подкоркового серого вещества, а у пациентов с ВПРС, кроме того, отмечалась атрофия некоторых отделов коры головного мозга, что коррелировало с баллом по шкале EDSS (p<0,05). У пациентов с ВПРС определялась связь между когнитивными расстройствами и объемом левой нижней теменной дольки (r=0,677; p=0,011), а также ухудшение перфузионных характеристик ВНБВ лобных и теменных долей, таламуса с обеих сторон по сравнению с РРС, что коррелировало с когнитивными способностями, а именно количеством правильных ответов в тесте PASAT. **Заключение.** При разных типах течения РС выявляются определенные паттерны распределения атрофии. Установлено, что степень инвалидизации зависит от выраженности атрофии головного мозга. При ВПРС выявлена гипоперфузия в ВНБВ, коррелирующая со снижением когнитивных функций.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, МРТ, воксельная морфометрия, КТ-перфузия, атрофия.*

Brain atrophy and perfusion changes in relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis

I.A. KROTENKOVA, V.V. BRYUKHOV, M.V. KROTENKOVA, M.N. ZAKHAROVA, L.SH. ASKAROVA

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Objective. To study the relationship of brain atrophy and changes in perfusion with an increase in the level of disability in patients with multiple sclerosis (MS). **Material and methods.** Twenty patients with remitting MS, 20 patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) and 20 healthy people were studied. The level of neurological deficit was assessed with EDSS and cognitive status with PASAT. MRI of the brain (standard impulse sequences and 3D-T1-MPR for voxel MRI-morphometry) and perfusion computed tomography with the assessment of visually intact white matter (VIWM) and thalamus were performed. **Results.** Compared to the control group, patients with MS had a significant atrophy of subcortical gray matter. Patients with SPMS in addition had an atrophy of some cortical areas which was correlated with EDSS scores (p<0.05). The correlation between cognitive impairment and the volume of the left inferior parietal lobule (r=0.677; p=0.011) and worsening of perfusion of VIWM of frontal and parietal lobes, thalamus on both sides was observed in patients with SPMS compared to those with remitting MS. That was correlated with cognitive performance assessed by PASAT. **Conclusion.** Patterns of atrophy distribution in different types of MS were determined. The level of disability is correlated with the severity of brain atrophy. Hypoperfusion of VIWM that was correlated with cognitive impairment was found in patients with SPMS.

Keywords: *multiple sclerosis, MRI, voxel-based morphometry, CT-perfusion, atrophy.*

Рассеянный склероз (РС) является важной проблемой современной неврологии. Проводятся многочисленные исследования с целью изучения особенностей его патогенеза. Однако точные механизмы формирования неврологического дефицита, особенно необратимого, остаются предметом многочисленных обсуждений [1]. В настоящее время именно атрофия ЦНС считается ответственной за неуклонное прогрессирование как очаговой неврологической симптоматики, так и когнитивных нарушений [2, 3]. Важность оценки атрофических изменений связана с необходимостью выявления особенностей течения

© Коллектив авторов, 2018

e-mail: abdomen@rambler.ru

болезни (в том числе атрофического нейродегенеративного компонента) уже на самых ранних этапах заболевания [4]. В некоторых работах [5, 6] показано, что у пациентов со стойким прогрессированием нетрудоспособности по расширенной шкале оценки инвалидизации (Expanded disability status scale — EDSS) отмечается значительно более высокая скорость атрофических процессов по сравнению с пациентами со стабильной неврологической симптоматикой.

Кроме того, одним из активно обсуждаемых аспектов патогенеза РС является участие сосудистого фактора [6, 7]. В частности, по немногочисленным данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) наблюдается гипоперфузия серого (СВ) и белого вещества, особенно у пациентов старшей возрастной группы [8]. Ведутся дискуссии об участии сосудистых изменений (вероятнее, вторичных) в формировании неврологических нарушений, включая и когнитивный дефицит [9].

Таким образом, выявление прогностических маркеров нарастания атрофии и других факторов, влияющих на течение заболевания, имеет важное значение не только в плане предопределения прогрессирования инвалидизации, но и в плане терапевтического выбора.

Цель исследования — выявить связь атрофии головного мозга (ГМ) и изменений перфузии с нарастанием степени нетрудоспособности у пациентов с РС.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 20 пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС) в возрасте от 19 до 59 лет, 20 пациентов с вторично-прогрессирующим течением РС (ВПРС) в возрасте от 22 до 63 лет, а также 20 здоровых, составивших группу контроля (ГК). Демографические и клинические данные всех пациентов с РРС, ВПРС и ГК были суммированы в **табл. 1**. Группы были сопоставимы по возрасту и половому соотношению. У пациентов с ВПРС по сравнению с РРС отмечались более длительное течение заболевания и степень инвалидизации по шкале EDSS, а также достоверно меньшее количество правильных ответов в процентах при оценке когнитивного теста (Paced auditory serial addition test — PASAT) (*U*-критерий Манна—Уитни, $p<0,05$).

Критериями исключения из исследования являлись: терапия препаратами группы кортикостероидов менее чем за 3 мес до исследования, наличие сопутствующих патологий вещества ГМ, отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, которые могли бы влиять на фракцию сердечного выброса.

Пациентам с РС для объективизации степени выраженности имеющегося неврологического дефицита применялась расширенная шкала EDSS, для оценки когнитивных функций — тест PASAT.

Инструментальные методы исследования включали: МРТ ГМ и перфузионную КТ.

МРТ ГМ выполнялась на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio («Siemens», Германия) с величиной магнитной индукции 3,0 Тл. МРТ ГМ включала стандартные импульсные последовательности Т2-ВИ, Т2-FLAIR для оценки очагового поражения и исключения другой патологии, исследование в режиме 3D-T1-градиентное эхо (3D-T1-MPR) для выполнения воксельной МРТ-морфометрии. Для выявления активных очагов при МРТ вводилось внутривенное контрастное вещество (КВ).

В ходе морфометрической постобработки режима T1-MPR были получены количественные результаты с возможностью последующего статистического анализа данных. Постобработка проводилась при помощи программы SPM8 (Statistical parametric mapping, «Welcome Trust Centre of Neuroimaging», Великобритания) на базе MatLab 7.4. Для определения объема статистически различающихся зон, просмотра и представления полученных данных использовался пакет xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine) также на базе SPM8. Всем пациентам проводился групповой анализ: применялся дизайн one-sample *t*-test с порогом статистической значимости — Family wise error-corrected (FWEcorr) $p<0,05$.

С помощью перфузионной КТ оценивали кровоток ГМ на 128-детекторном 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе Somatom Definition AS («Siemens», Германия). Сканирование проводилось на уровне базальных ганглиев, тел боковых

Таблица 1. **Демографические и клинические характеристики пациентов с РРС, ВПРС и ГК**

Показатель	Группа с РРС (n=20)	Группа с ВПРС (n=20)	ГК (n=20)	$p_{РРС–ВПРС}$
Возраст, годы	34 [28; 42]	39 [31,3; 55,3]	36 [30,6; 48,3]	>0,05
Пол (муж./жен.)	7/13	6/14	6/14	>0,05
Длительность болезни, годы	5 [2,5; 11]	10 [8; 19,25]	—	0,004
EDSS, баллы	4 [3,5; 4,5]	6 [5; 6,5]	—	<0,001
PASAT (% правильных ответов)	73,3 [58; 82]	51,7 [30; 55]	—	0,038

Примечание. $p_{РРС–ГК}<0,001$; $p_{РРС–ВПРС}<0,001$.

Таблица 2. **Отделы головного мозга, в которых была выявлена атрофия, у пациентов с РРС по сравнению с ГК**

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

Примечание. Здесь и далее: ПС — правая сторона; ЛС — левая сторона.

желудочков и семиовальных центров. Оценка полученных данных обрабатывалась в приложении VPCT (Syngo Volume Perfusion CT Neuro, «Siemens», Германия).

Области интереса на перфузионных картах выбирались вручную и сопоставлялись с данными МРТ с КВ и включали таламус и зоны внешне неизмененного белого вещества (ВНБВ), которые измерялись на расстоянии минимум 10 мм от неактивных очагов и 30 мм от очагов, накапливающих КВ **(рис. 1, см. на цв. вклейке)**. При перфузионной КТ оценивались следующие характеристики церебрального кровотока: церебральный объем крови (*C*erebral blood volume — CBV), церебральный кровоток (Cerebral blood flow — CBF), среднее время прохождения крови (Mean transit time — MTT), время пика (Time to peak — TTP), время дренирования (Time to drain — TTD), проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (Blood-brain Barrier permeability — BBP).

Результаты

Анализ морфометрических данных

При сравнении ГК и пациентов с РРС была выявлена статистически значимая атрофия подкоркового СВ, а именно таламуса с обеих сторон, хвостатых (ХЯ) и лентикулярных ядер (p<0,05) **(рис. 2, см. на цв. вклейке, табл. 2)**. Однако отсутствовала разница в объеме СВ в целом, отдельных регионах коры ГМ, а также ликворсодержащих пространств [10].

В результате корреляционного анализа степени нетрудоспособности у пациентов с РРС и объемом ГМ была показана отрицательная связь между баллом по шкале EDSS и объемом СВ, а именно с левым лентикулярным ядром (r= –0,35; p=0,019) и прецентральными извилинами (r= –0,34; p=0,024) обоих полушарий большого мозга. Кроме того, была выявлена корреляционная связь между увеличением баллов по шкале EDSS и степенью атрофии ГМ (r=0,3; p=0,046).

При корреляционном анализе между выраженностью когнитивных расстройств, определяемых с помощью теста PASAT, и объемом ГМ у пациентов с РРС связи выявлено не было. У пациентов с ВПРС по сравнению с ГК отмечалась как атрофия СВ в целом, так и отдельных его регионов: подкорковых структур и коры лобных долей, включая прецентральные извилины, верхние и средние лобные извилины, кору теменных долей, верхние и нижние теменные дольки, а также поясные извилины и передние дольки мозжечка (U-критерий Манна—Уитни, p<0,05) **(рис. 3, см. на цв. вклейке)**. Кроме того, у пациентов с ВПРС было показано значительное расширение желудочков ГМ без изменения объемов субарахноидального пространства.

У пациентов с ВПРС была выявлена обратно пропорциональная связь между степенью инвалидизации по шкале EDSS и объемами лентикулярных ядер обоих полушарий большого мозга (r= –0,48 и r= –0,47 в левом и правом полушариях соответственно; p=0,031). При оценке связи между когнитивными расстройствами и объемом ГМ определили, что объем левой нижней теменной дольки прямо пропорционален количеству правильных ответов в тесте PASAT (r=0,677; p=0,011).

При сравнении пациентов с РРС и с ВПРС, у последних отмечалась более выраженная атрофия подкоркового СВ, а именно лентикулярных ядер в обоих полушариях большого мозга и тела левого ХЯ, без различий в объеме СВ в целом; также выявлялось большее расширение третьего желудочка мозга **(табл. 3).**

Было произведено сравнение объема ГМ у пациентов с РРС и с ВПРС с разделением на подгруппы по длительности заболевания. Учитывая, что минимальная длительность заболевания у пациентов с ВПРС была 5 лет, все пациенты были разделены на две подгруппы: от 5 до 10 лет и более 10 лет. Подгруппы были также сопоставимы по возрасту, что исключало влияние возрастных изменений на объем ГМ. При сравнении между собой пациентов 1-й подгруппы были выявлены различия в объеме лентикулярных ядер (p<0,05). В результате сравнения пациентов с ВПРС и с РРС с длительностью заболевания более 10 лет статистически значимой разницы в объеме отдельных структур ГМ выявлено не было.

Таблица 3. **Отделы ГМ, в которых была выявлена наиболее значимая атрофия**

Отдел ГМ, сторона	Объем в вокселях		*p*
	РРС	ВПРС	
Тело ХЯ, ЛС	316	275	0,004
Лентикулярное ядро, ЛС	386	310	0,001
Лентикулярное ядро, ПС	395	300	0,005

Таблица 4. **Отделы ГМ, в которых была выявлена разница перфузионных показателей**

Показатель	РРС	ВПРС	*p*
Таламус ПС (TTP), с	8,9 [8,3; 9,4]	9,5 [9,1; 10,2]	0,03
Таламус ЛС (TTP), с	8,9 [8,2; 9,4]	9,4 [9,1; 9,9]	0,029
ВНБВ лобных долей (CBF), мл/100 мл/с	29,19 [25,5; 34,7]	23,7 [21,7; 27,1]	0,012
ВНБВ лобных долей (MTT), с	4,4 [3,7; 4,9]	5,67 [5,1; 6,3]	0,005
ВНБВ лобных долей (TTD), с	5,6 [5,3; 6,1]	6,4 [6,2; 7,3]	0,007

Анализ оценки очагового поражения ГМ у пациентов с РРС и с ВПРС

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

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

Анализ перфузионных показателей ГМ у пациентов с РРС и с ВПРС

В результате сравнения перфузионных характеристик ВНБВ лобных и теменных долей, таламусов с обеих сторон у пациентов с РРС и с ВПРС, у последних было выявлено увеличение MTT и TTP и снижение CBF в ВНБВ лобных долей, а также двустороннее увеличение TTD в таламусах **(табл. 4)**.

У пациентов с РРС количество правильных ответов в тесте PASAT отрицательно коррелировало с временными показателями кровотока ВНБВ лобных долей (TTD, MMT), а временны́е параметры в свою очередь были обратно пропорциональны церебральному кровотоку. Соответственно, чем хуже был церебральный кровоток, тем более выражены были когнитивные расстройства.

У пациентов с ВПРС была выявлена отрицательная связь между перфузионными показателями в ВНБВ теменных долей, а именно показателя BBP, отражающего проницаемость ГЭБ, и когнитивными изменениями. То есть чем выше была проницаемость ГЭБ в ВНБВ, тем ниже были когнитивные способности, которые оценивались с помощью теста PASAT. При сравнении очагов с разными МРТ-характеристиками было выявлено, что очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме Т2 и пониженной — в Т1 (так называемые «хронические черные дыры»), т.е. очаги, отражающие полную аксональную гибель, имели более низкие показатели CBF и более высокие временны́е характеристики (TTD, MTT) по сравнению с очагами повышенной интенсивности МР-сигнала в Т2-ВИ и изоинтенсивного МР-сигнала в Т1-ВИ, с активными очагами и ВНБВ. При сравнении остальных очагов и ВНБВ между собой, а также идентичных очагов у пациентов с РС с разделением на группы по типу течения статистически значимой разницы получено не было.

Обсуждение

В настоящее время невозможно представить изучение нервных болезней без использования методов лучевой диагностики, и РС является ярким тому подтверждением. Учитывая высокую чувствительность МРТ в выявлении очаговых изменений в ЦНС, она стала незаменимым методом в диагностике РС. МРТ и КТ используются в оценке прогрессирования заболевания, в уточнении патогенетических механизмов, ведущих к развитию нейродегенеративного процесса и нарастанию инвалидизации. Так, у пациентов с РРС по сравнению со здоровыми была выявлена атрофия подкоркового СВ обоих полушарий большого мозга, с преимущественным поражением таламуса. Эти данные согласуются с результатами большинства морфометрических исследований, в которых показано билатеральное вовлечение подкоркового СВ с наибольшей атрофией таламуса не только у пациентов с РРС, но и с клинически изолированным синдромом (КИС), что говорит о вовлечении

этих структур в дегенеративный процесс на самых ранних стадиях развития заболевания [11]. Атрофия таламуса подтверждается как морфометрическими, так и гистологическими данными, но существенным недостатком гистологических посмертных исследований является возможность оценить патологические процессы только при длительном течении заболевания [12]. При сравнении показателей больных с РРС и с ВПРС у последних отмечена наиболее выраженная атрофия подкорковых структур. По предположению некоторых исследователей [13], это может быть связано с большей длительностью заболевания. Однако при разделении в настоящем исследовании пациентов с разными типами течения РС на группы с длительностью заболевания меньше и больше 10 лет было выявлено, что на ранних стадиях заболевания при ВПРС действительно отмечается бóльшая атрофия подкорковых структур по сравнению с РРС, в то время как значимых различий в их объеме при длительном течении заболевания между пациентами обеих групп не было выявлено. Полученные данные опровергают предположение о том, что более явные дегенеративные изменения таламуса у пациентов с ВПРС по сравнению с РРС связаны именно с большим стажем заболевания у первых. Обследуемые группы были также сопоставимы по возрасту, что исключало влияние возрастных изменений на объем ГМ.

В настоящей работе, помимо таламусов, было обнаружено вовлечение в процесс ХЯ и лентикулярных ядер, более выраженное у пациентов с ВПРС по сравнению с РРС и ГК. Подкорковые структуры широко связаны с другими отделами ЦНС, и многочисленные связи подкоркового СВ с другими отделами ГМ могут объяснять их выраженную атрофию при всех типах РС. Следовательно, их атрофия, и в частности атрофия таламуса при РС, может иметь несколько механизмов: во-первых, из-за демиелинизующего процесса в самом таламусе, а во-вторых в результате непрямого поражения СВ. Не зря таламус называют «барометром» диффузного нейродегенеративного процесса при РС благодаря хорошо развитым реципрокным связям с корой и глубоким СВ [14]. Наличие более выраженной атрофии подкорковых структур по сравнению с корой ГМ, особенно у пациентов с КИС, свидетельствует о вероятной атрофии глубоких отделов СВ в результате повреждения аксонов, нежели прямого воздействия. Это также подтверждается тем, что при поражении зрительной лучистости отмечается атрофия латерального коленчатого тела [15].

В настоящем исследовании у пациентов с ВПРС помимо изменения подкорковых структур выявлялась также атрофия отдельных регионов кортикального СВ, которые включали центральные извилины, кору лобных и теменных долей, поясные и средние затылочные извилины, а также кору передних долей мозжечка с наиболее значимой атрофией коры центральных извилин. Постцентральная и частично прецентральная извилины соответствуют первичной соматосенсорной коре, которая связана с ядрами таламуса и участвует в анализе различных видов чувствительности. Кора прецентральной извилины является первичной соматомоторной, в лобных долях выделяют также премоторную кору, которая является корковым центром экстрапирамидной системы и через ядра таламуса связана с полосатым телом и мозжечком. Таким образом, учитывая обширные связи коры с другими отделами ГМ и механизмы формирования атрофии, становится понятным наибольшее вовлечение этих функциональных зон.

При РС можно выделить несколько процессов, приводящих к атрофии коры ГМ. Во-первых, наличие очагов демиелинизации непосредственно в коре, которые впервые были выявлены в ходе гистологических исследований [12]. Второй механизм развития атрофии кортикального СВ при РС представляет собой непрямое повреждение в результате дегенеративных изменений аксонов. Этот процесс подтверждается результатами многочисленных экспериментальных исследований, проведенных на животных [16, 17]. Кроме этого, обсуждается изменение коры ГМ не только в очагах демиелинизации, но и за их пределами, также приводящее к нейродегенерации, которая включает патологию натриевых каналов, митохондриальную дисфункцию и нарушение глиоаксонального и миелинаксонального взаимодействия [17].

В настоящем исследовании у пациентов с ВПРС была выявлена атрофия передних отделов мозжечка. Мозжечок, будучи связанным множеством путей с моторной, соматосенсорной корой и спинным мозгом, является частью сложного механизма и действует в качестве координаторного центра по обеспечению равновесия тела, поддержанию мышечного тонуса, а также по выполнению плавных и точных движений. Помимо этого, в недавних исследованиях была освещена его роль в когнитивных функциях [18].

Ранее во многих работах была продемонстрирована значительная связь между нарастанием неврологической симптоматики и атрофией всего ГМ, однако корреляции с объемом СВ имели противоречивый характер, т.е. были незначительны или отсутствовали полностью, однако в других работах выявлялась их четкая взаимосвязь [19, 20]. В настоящем исследовании у пациентов с РРС выявлялась отрицательная корреляция между значениями по шкале EDSS и объемом прецентральных извилин, что может быть связано с двигательными нарушениями, и у пациентов обеих групп — с объемом лентикулярных ядер, которые обладают большим количеством связей с центральными извилинами. Также в настоящем исследовании у пациентов с РРС отмечалась обратная зависимость между объемом очагового поражения и

когнитивными функциями, определяемыми с помощью теста PASAT, что показано и в других исследованиях [21, 22]. Например, в работе H. Rocca и соавт. [23] было продемонстрировано, что чем сильнее у пациентов снижены когнитивные функции, тем больше у них очагов демиелинизации в веществе ГМ. В исследовании с использованием диффузионной тензорной МРТ было показано, что когнитивные функции коррелировали с изменением показателей диффузии, которые в свою очередь не были связаны с объемом очагового поражения головного мозга [24]. Таким образом, был сделан вывод, что изменения ВНБВ, независимо от очагового поражения, влияют на когнитивные функции пациентов с РС.

Данные относительно связи когнитивных функций с атрофией СВ ГМ противоречивы [25]. В настоящем исследовании в группе с ВПРС объем коры левой нижней теменной дольки был прямо пропорционален количеству правильных ответов в тесте PASAT, что подтверждает роль теменных долей в формировании когнитивных функций. Диагностика РС основана именно на определении очагового поражения головного и спинного мозга, однако в нарастании степени нетрудоспособности, согласно многочисленным исследованиям, важную роль играет не только демиелинизация, но и нейродегенеративный процесс.

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

У пациентов обеих групп также не было выявлено связи между объемом очагового поражения ГМ и степенью нетрудоспособности, что соответствует результатам многих работ, в которых показано, что соотношение между степенью очагового повреждения белого вещества и атрофией СВ довольно низкое, так как к уменьшению объема ведут и другие процессы. Тем не менее, по данным некоторых исследований, существует связь между степенью очагового повреждения белого вещества и общим объемом ГМ, а также с атрофией коры и подкорковых структур [2]. Была выявлена связь с очагами в Т2-ВИ, более низкая степень корреляции отмечалась с очагами в Т1-ВИ и полное ее отсутствие с очагами, накапливающими КВ [26].

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

При сравнении перфузионных данных у пациентов с ВПРС было выявлено повышение MTT, TTD и снижение CBF в ВНБВ лобных долей. Эти данные соответствуют результатам ранее выполненных работ [27, 28], где показано значительное снижение скорости мозгового кровотока, а также увеличение среднего времени прохождения контрастного средства при РРС, а также снижение скорости и объема мозгового кровотока при ППРС. Кроме того, изменение перфузионных показателей выявлялось и у пациентов с КИС. Эти данные свидетельствуют, что снижение перфузии происходит на самых ранних стадиях развития заболевания и отмечается при разных типах течения РС.

В настоящем исследовании также была продемонстрирована связь между параметрами кровотока в ВНБВ и когнитивными функциями. Так, у пациентов с РРС количество правильных ответов в тесте PASAT отрицательно коррелировало с временны́ми показателями кровотока в ВНБВ лобных долей (TTD, MMT). А временны́е параметры в свою очередь были обратно пропорциональны церебральному кровотоку. Соответственно, чем ниже был церебральный кровоток, тем более выражены были когнитивные расстройства. Было показано, что у пациентов с ВПРС наблюдалась более высокая проницаемость ГЭБ в ВНБВ теменных долей, прямо связанная со снижением когнитивных функций.

В качестве возможного объяснения гипоперфузии в ВНБВ при РС обсуждаются как первичные сосудистые нарушения с развитием ишемии, так и вторичный характер этого феномена в связи со снижением метаболизма при аксональной дегенерации [34]. Однако в комбинированном исследовании с проведением МРТ-перфузии и диффузионной тензорной МРТ была обнаружена связь между снижением перфузии и уменьшением средней диффузионной способности в мозолистом теле у пациентов с РРС [29]. Полученные данные отрицают вторичный характер гипоперфузии при РС на фоне аксональной дегенерации, что характеризовалось бы увеличением средней диффузионной способности на фоне снижения скорости кровотока. При объяснении гипоперфузии при РС рассматриваются и такие возможные причины, как системная сосудистая дисрегуляция, диффузное снижение аксональной активности, обсуждается роль астроцитов в регуляции церебральной микроциркуляции. Так, астроциты контактируют с внутримозговыми кровеносными сосудами, обладают влиянием на их диаметр и церебральный кровоток, а также участвуют в поддержании ионного баланса в перехватах Ранвье. Снижение аксональной активности,

приводящей к уменьшению выхода ионов K^+, может представлять один из механизмов, приводящих к меньшему накоплению K^+ в астроцитах и, соответственно, меньшим высвобождением его в периваскулярное пространство, что нарушает процесс вазодилатации [30—32].

В одной работе [33] при оценке перфузии у пациентов с КИС, РРС и ГК было получено снижение показателей CBF в области подкорковых структур только в группе больных с РРС, позволяющее предположить, что по мере прогрессирования заболевания гипоперфузия распространяется и на СВ подкорковых структур.

В настоящем исследовании у пациентов с ВПРС отмечалось повышение TTD в таламусе по сравнению с группой РРС, что подтверждает это предположение. Также у пациентов с РРС была выявлена отрицательная корреляционная связь между объемом таламуса и TTP, которое обратно пропорционально скорости кровотока и косвенно отражает ее снижение.

Таким образом, существуют исследования, подтверждающие изменения сосудистого русла при РС и обсуждаются различные гипотезы, объясняющие подобные нарушения. Остается открытым вопрос, влияет ли уменьшение церебральной перфузии на повышение риска развития ишемических очагов. Необходимо отметить, что выявленная атрофия ГМ, а также нарушения микроциркуляции в ВНБВ влияют на развитие и прогрессирование нетрудоспособности при РС, в частности степень атрофии СВ ГМ влияет на скорость нарастания инвалидизации, что может лечь в основу разработки тактики лечения таких пациентов.

РРРС и ВПРС характеризуются определенными паттернами распределения атрофии с преобладанием дегенеративных изменений у пациентов с ВПРС. Установлено, что степень инвалидизации у пациентов с РС не связана с объемом очагового поражения, несмотря на значительные изменения белого вещества, а зависит от выраженности атрофии ГМ. При ВПРС выявлена гипоперфузия в ВНБВ по сравнению с РРС, что свидетельствует о развитии патологического процесса не только в очагах демиелинизации, но и во внешне неизмененном веществе ГМ. Также показано, что эти параметры, а также атрофия коры теменных долей влияют на снижение когнитивных функций.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воробьева А.А., Иванова М.В., Фоминых В.В., Захарова М.Н., Зигангирова Н.А., Гуляева Н.В. Биомаркеры рассеянного склероза (обзор и собственные данные). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(10):23-31. [Vorobeva AA, Ivanova MV, Fominykh VV, Zakharova MN, Zigangirova NA, Gulyaeva NV. Biomarkers in multiple sclerosis (a review and experimental data). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;113(10):23-31. (In Russ.)].
2. McNeill A. PLA2G6 Mutations and Other Rare Causes of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *Current Drug Targets.* 2012;9:1204-1206. https://doi.org/10.2174/138945012802002401
3. Завалишин И.А., Переседова А.В., Кротенкова М.В., Пугачева О.В., Трифонова О.В. Кортикальная реорганизация при рассеянном склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2008;2(2)28-34. [Zavalishin IA, Peresedova AV, Krotenkova MV, Pugacheva OV, Trifanova OV. Cortical reorganization in multiple sclerosis. *Annaly klinichesko I eksperimentalnoi nevrologii.* 2008;2(2)28-34. (In Russ.)].
4. Lu G, Beadnall HN, Barton J, Hardy TA, Wang C, Barnett MH. The evolution of «No Evidence of Disease Activity» in multiple sclerosis. *Mult Scler Rel Dis.* 2018;20:231-238. https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.016
5. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, Höftberger R, Bagnato F, Grabner G, Lassmann H. The topograpy of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain.* 2016;139(3):807-815. https://doi.org/10.1093/brain/awv398
6. Jasperse B, Valsasina P, Neacsu V, Knol DL, De Stefano N, Enzinger C. Intercenter agreement of brain atrophy measurement in multiple sclerosis patients using manually-edited SIENA and SIENAX. *J of Mag Res Imaging.* 2007;26(4):881-885. https://doi.org/10.1002/jmri.21101
7. Papathanasiou A, Messinis L, Zampakis P, Panagiotakis G. Gourzis P, Georgiou V, Papathanasopoulos P. Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status. *J Neurol Sci.* 2015;358(1-2):236-242. https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.001
8. Akaishi T, Takahashi T, Nakashima I. Oligoclonal bands and periventricular lesions in multiple sclerosis will not increase blood-brain barrier permeability. *J Neurol Sci.* 2018;387:129-133. https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.020
9. Lapointe E, Li DKB, Traboulsee AL, Rauscher A. What Have We Learned from Perfusion MRI in Multiple Sclerosis? *Am J Neuroradiol.* 2018;39(6): 994-1000. https://doi.org/10.3174/ajnr.a5504
10. Кальяк Е.В. *Цереброваскулярные нарушения и нейродегенеративные изменения на поздних стадиях рассеянного склероза:* Дис. ... канд. мед. наук. М. 2009. [Kaliyak EB. *Cerebrovascular disorders and neurodegenerative changes in late stages of multiple sclerosis:* Dis. ... kand. med. nauk. 2009. (In Russ.)].
11. Schoonheim MM, Ciccarelli O. The value of including thalamic atrophy as a clinical trial endpoint in multiple sclerosis. *Neurology.* 2018;90(15):677-678. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005279
12. Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1962;25(4):315-320. https://doi.org/10.1136/jnnp.25.4.315
13. Altmann DR, Jasperse B, Barkhof F, Beckmann K, Filippi M, Kappos LD, Molyneux P, Polman CH, Pozzilli C, Thompson AJ, Wagner K, Yousry TA, Miller DH. Sample sizes for brain atrophy outcomes in trials for secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2008;72(7):595-601. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335765.55346.fc
14. Minagar A, Barnett MH, Benedict RHB, Pelletier D, Pirko I, Sahraian MA, Frohman E, Zivadinov R. The thalamus and multiple sclerosis: Modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology.* 2013;80(2): 210-219. https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31827b910b
15. Sepulcre A, Goñi J, Masdeu C,Bejarano B, Vélez de Mendizábal N. Toledo JB, Villoslada P. Contribution of White Matter Lesions to Gray Matter Atrophy in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66(2):173-179. https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.562
16. Al-Abdulla NA, Martin LJ. Apoptosis of Retrogradely Degenerating Neurons Occurs in Association with the Accumulation of Perikaryal Mitochondria and Oxidative Damage to the Nucleus. *Am J Pathol.* 1998;153(2):447-456. https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65588-5

17. Campbell GR, Ohno N, Turnbull DM, Mahad DJ. Mitochondrial changes within axons in multiple sclerosis. *Curr Opinion Neurol.* 2012;25(3):221-230. https://doi.org/10.1097/wco.0b013e3283533a25

18. Schmahmann JD, Caplan D. Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain.* 2006;129(2):290-292. https://doi.org/10.1093/brain/awh729

19. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2006;5(2):158-170. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70349-0

20. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Переседова А.В., Кротенкова М.В. Атрофия центральной нервной системы при рассеянном склерозе: данные МРТ-морфометрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(10)50-56. [Krotenkova IA, Bryukhov VV, Peresedova AV, Krotenkova MV. Atrophy of the central nervous system in multiple sclerosis: MRI morphometry data. *Zhurnal nevrologii psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014;114(10)50-56. (In Russ.)].

21. Turner MP, Hubbard NA, Sivakolundu DK, Himes LM, Hutchison JL, Hart J, Spence JS, Frohman EM, Frohman TC, Okuda DT, Rypma B. Preserved canonicality of the BOLD hemodynamic response reflects healthy cognition: Insights into the healthy brain through the window of Multiple Sclerosis. *NeuroImage.* 2018;02:15. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.081

22. Ouellette R, Bergendal Å, Shams S, Martola J, Mainero C, Kristoffersen Wiberg M, Fredrikson S, Granberg T. Lesion accumulation is predictive of long-term cognitive decline in multiple sclerosis. *Mult Scler Related Dis.* 2018;21:110-116. https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.03.002

23. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner I-K. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(3):302-317. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70250-9

24. Sbardella E, Tona F, Petsas N, Pantano P. DTI Measurements in Multiple Sclerosis: Evaluation of Brain Damage and Clinical Implications. *Mult Scler Int.* 2013;1-11. https://doi.org/10.1155/2013/671730

25. Sailer M. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain.* 2003;126(8):1734-1744. https://doi.org/10.1093/brain/awg175

26. Law M, Saindane AM, Ge Y, Babb JS, Johnson G, Mannon LJ, Herbert J, Grossman RI. Microvascular Abnormality in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Perfusion MR Imaging Findings in Normal-appearing White Matter. *Radiology.* 2004;231(3):645-652. https://doi.org/10.1148/radiol.2313030996

27. Adhya S, Johnson G, Herbert J, Jaggi H, Babb JS, Grossman RI, Inglese M. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *NeuroImage.* 2006;33(4): 1029-1035. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.008

28. Saindane AM, Law M, Ge Y, Johnson G, Babb JS, Grossman RI. Correlation of Diffusion Tensor and Dynamic Perfusion MR Imaging Metrics in Normal-Appearing Corpus Callosum: Support for Primary Hypoperfusion in Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol.* 2007;28:767-772.

29. De Keyser J, Zeinstra E, Frohman E. Are Astrocytes Central Players in the Pathophysiology of Multiple Sclerosis? *Arch Neurol.* 2003;60(1):132. https://doi.org/10.1001/archneur.60.1.132

30. Ludwin SK, Rao VT, Moore CS, Antel JP. Astrocytes in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2016;22(9):1114-1124. https://doi.org/10.1177/1352458516643396

31. Mulholland AD, Vitorino R, Hojjat SP, Ma AY, Zhang L, Lee L, Carroll TJ, Cantrell CG, Figley CR, Aviv RI. Spatial Correlation of Pathology and Perfusion Changes within the Cortex and White Matter in Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol.* 2017;39(1):91-96. https://doi.org/10.3174/ajnr.a5410

32. Spencer JI, Bell JS, DeLuca GC. Vascular pathology in multiple sclerosis: reframing pathogenesis around the blood-brain barrier. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2017;89(1):42-52. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316011

33. Varga AW, Johnson G, Babb JS, Herbert J, Grossman RI, Inglese M. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;282(1-2):28-33. https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.12.036

34. Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова М.В., Переседова А.В., Завалишин И.А. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;3:47-53. [Bryukhov VV, Kulikova SN, Krotenkova MV, Peresedova AV, Zavalishin IA. State-of-the-art neuroimaging techniques in pathogenesis of multiple sclerosis. *Annaly klinicheskoi I eksperimentalnoi nevrologii.* 2013;3:47-53. (In Russ.)].

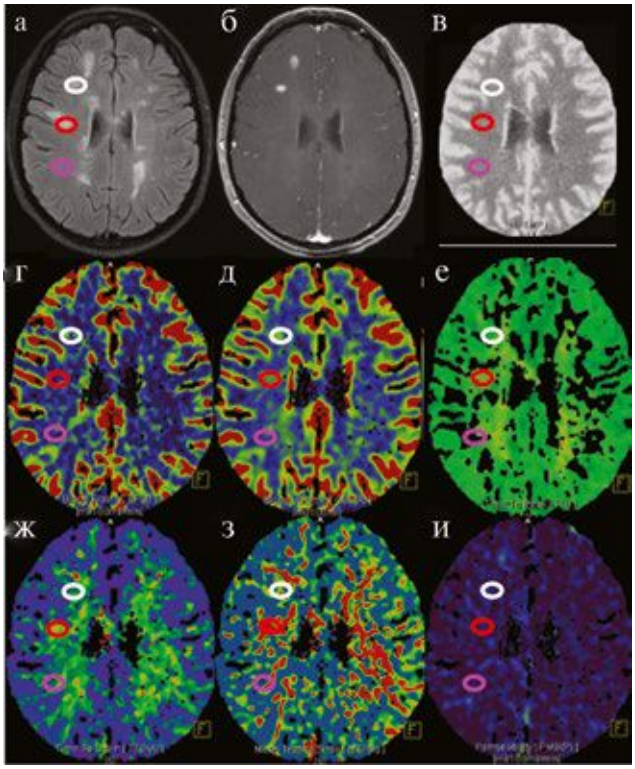


Рис. 1. **КТ-исследование и перфузионные карты в сопоставлении с данными МРТ.**
Т2-FLAIR (а) и Т1-ВИ (б) после введения КВ (в) в выделенных областях интереса: белый круг — активный очаг, накапливающий КВ; красный круг — неактивный очаг демиелинизации; лиловый круг — ВНБВ; параметры CBF, CBV, TTP, TTD, MTT, BBP (г—и соответственно).

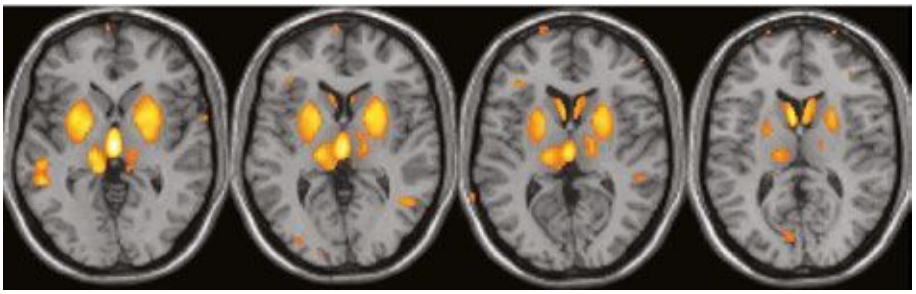


Рис. 2. **Результаты воксельной МРТ-морфометрии при сравнении группы РРС и ГК в программе SPM8 (MATLAB).**
Желтым цветом выделены области, которые были статистически меньше в объеме у пациентов с РРС при выполнении two-sample *t*-test ($p<0,05$).

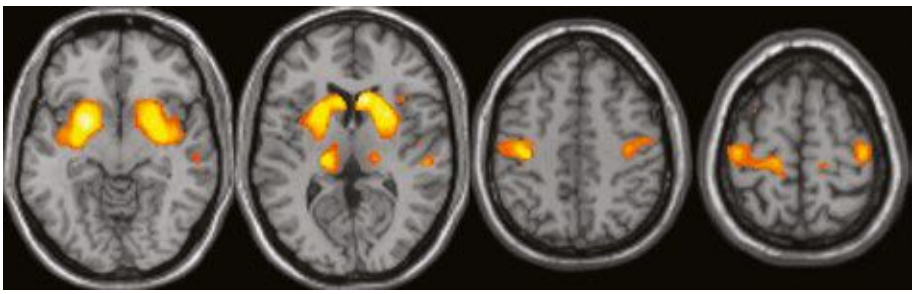


Рис. 3. **Результаты воксельной МРТ-морфометрии при сравнении группы пациентов с ВПРС и ГК в программе SPM8 (MATLAB).**
Желтым цветом выделены области, которые были статистически меньше в объеме у пациентов с ВПРС при выполнении two-sample *t*-test ($p<0,05$).