

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ «МЕЖДУНАРОДНЫЙ ТОМОГРАФИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»  
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ВАСИЛЬКИВ  
ЛЮБОВЬ МИХАЙЛОВНА

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ АСПЕКТЫ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПО  
ДАНЫМ ПЕРФУЗИОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Тулупов Андрей Александрович

Новосибирск

2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ ДИГНОСТИКИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	20
1.1 Рассеянный склероз.....	20
1.1.1 Этиология.....	21
1.1.2 Патогенез.....	26
1.1.3 Классификация.....	28
1.1.4 Лечение рассеянного склероза.....	29
1.1.5 Клиническая картина рассеянного склероза.....	34
1.2 Клинически изолированный синдром.....	36
1.3 Радиологически изолированный синдром.....	38
1.4 Диагностика демиелинизирующих заболеваний.....	39
1.4.1 Метод вызванных потенциалов.....	40
1.4.2 Исследование спинномозговой жидкости.....	41
1.4.3 Оптическая когерентная томография зрительного нерва.....	42
1.4.4 Гистологическое исследование.....	42
1.4.5 Магнитно-резонансная томография.....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
2.1 Набор добровольцев в группу контроля.....	50
2.2 Набор исследуемых групп.....	51
2.2.1 Набор группы пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом.....	51
2.2.2 Набор группы пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС).....	56
2.3 Проведение исследования перфузии головного мозга.....	57

2.3.1 Исследование перфузии головного мозга с помощью методики перфузионной МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 3 Тесла.....	57
2.3.2. Исследование диффузии в веществе головного мозга с помощью методики диффузионно-тензорной визуализации на сверхвысокопольном МР-томографе с напряженностью магнитного поля 3 Тесла.....	59
2.3.3 Исследование перфузии головного мозга с помощью методики перфузионной МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста на высокопольном МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла.....	60
2.4 Анализ полученных данных МР-изображений.....	62
2.4.1 Качественная оценка полученных данных.....	63
2.4.2 Количественная оценка перфузии в «визуально неповрежденном» сером и белом веществе полушарий головного мозга.....	64
2.4.3 Количественная оценка показателей перфузии в очагах демиелинизации	67
2.4.4 Статистическая обработка количественных данных.....	69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	71
3.1 Результаты и статистический анализ различных показателей перфузии в сером и «визуально неповрежденном» белом веществе полушарий головного мозга..	71
3.1.1 Результаты исследования перфузии в сером веществе полушарий головного мозга.....	71
3.1.2 Результаты и статистический анализ различий показателей перфузии в «визуально неповрежденном» белом веществе полушарий головного мозга...	75
3.1.3 Обсуждение основных результатов оценки перфузии в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе полушарий головного мозга.....	79
3.2 Результаты и статистический анализ различий показателей перфузии в очагах демиелинизации.....	81
3.2.1 Результаты и статистический анализ различий показателей перфузии в очагах демиелинизации при клинически достоверном рассеянном склерозе с рецидивирующе-ремиттирующим течением.....	82

3.2.2 Результаты и статистический анализ различий показателей перфузии в очагах демиелинизации при клинически изолированном синдроме.....	87
3.2.3 Результаты и статистический анализ различий показателей перфузии в очагах демиелинизации при клинически достоверном рассеянном склерозе с вторично прогрессирующим течением.....	88
3.2.4 Обсуждение основных результатов оценки перфузии в очагах демиелинизации при различных типах течения заболевания.....	90
3.3 Оценка корреляции показателей диффузионно-тензорной и перфузионной МРТ.....	92
3.3.1 Результаты диффузионно-тензорной МРТ в мозолистом теле.....	93
3.3.2 Результаты перфузионной МРТ в мозолистом теле.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	121

## СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

AIF - функция артериального притока

ASL - arterial Spin Labeling - метод спиновой маркировки артериальной крови

BAEP - brainstem auditory evoked potentials/слуховые вызванные потенциалы

CBF – cerebral blood flow/скорость регионального кровотока

CBV – cerebral blood volume/объем регионального кровотока

CIS - clinically isolated syndrome/Клинически изолированный синдром

DIR - double inversion recovery sequence - последовательность двойной «инверсии-восстановления» с подавлением сигнала от свободной жидкости и белого вещества

DS – demyelinating disease/демиелинизирующее заболевание

DSC – dynamic susceptibility contrast

DTI - diffusion tensor imaging/Диффузионно-тензорная МРТ

EAE – experimental autoimmune encephalomyelitis/экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит

EDSS - expanded disability status scale/расширенная шкала оценки степени инвалидизации

EPI - echo-planar imaging – эхо-планарная импульсная последовательность

FA - fractional anisotropy/коэффициент фракционной анизотропии

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery/последовательность «инверсия-восстановление» с подавлением сигнала от свободной жидкости

GCC - ganglion cell complex/комплекс ганглиозных клеток сетчатки

HLA – human leucocyte antigen/лейкоцитарный антиген человека

IgG – immunoglobulin G/иммуноглобулины класса G

IMSGC - The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium/Международный консорциум генетики рассеянного склероза

MAGNIMS - Magnetic Resonance Imaging in MS/международная группа по исследованию МРТ при рассеянном склерозе

MD - mean diffusivity/средняя диффузивность (средняя диффузионная способность)

MHC - major histocompatibility complex (ГКГС - главный комплекс гистосовместимости)

MTR – magnetization transfer ratio/коэффициент переноса намагниченности

MTT – mean transit time/среднее время транзита крови

NAWM - normal-appearing white matter/ «визуально неповрежденное» белое вещество

NEDA - no evidence of disease activity/отсутствие признаков активности заболевания

NO – Nitric Oxide/ CO - оксид азота

NSA - number of signal averages/количество усреднений сигнала

PPMS - primary-progressive multiple sclerosis/рассеянный склероз с первично-прогрессирующим течением

PRMS - progressive-relapsing multiple sclerosis/прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями

PTT – time to peak/время достижения пиковой концентрации контраста

RIS - radiologically isolated syndrome/радиологически изолированный синдром

RNFL - the peripapillary retinal nerve fiber layer/перипапиллярный слой нервных волокон

ROI - region of interest/область интереса

RRMS - relapsing-remitting multiple sclerosis/рассеянный склероз с ремиттирующим-рецидивирующим течением

SE - spin echo/спин-эхо импульсная последовательность

SPMS - secondary-progressive multiple sclerosis/рассеянный склероз с вторично-прогрессирующим течением

SSEP - somatosensory evoked potentials/соматосенсорные вызванные потенциалы

TE - time of echo «время эхо»/время между 90-градусным импульсом и максимальным эхо

TR - time of repetition/«время повторения» время между повторениями электромагнитных импульсов

TSE – turbo spin echo/турбо спин-эхо импульсная последовательность

VEP - visual-evoked potentials/зрительный вызванные потенциалы

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

КДРС – клинически достоверный рассеянный склероз

КИС – клинически изолированный синдром

мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота

МРТ – магнитно-резонансная томография

$H^1$ -МРТ - МР-спектроскопия

ОКТ - оптическая когерентная томография зрительного нерва

ОРЭМ - острый рассеянный энцефаломиелит

ОФЕКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (Disease Modifying Therapy/DMDs - disease modifying drugs)

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РИС – радиологически изолированный синдром

РС – рассеянный склероз

T1-ВИ/T1-WI – T1 взвешенные изображения

T2-ВИ/T2-WI– T2 взвешенные изображения

УФ-излучение - ультрафиолетовое излучение

ЦНС – центральная нервная система

ЭМК - электронные медицинские карты

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Демиелинизирующие заболевания относятся к группе аутоиммунных болезней, поражающих белое вещество головного и спинного мозга, патоморфологически характеризующиеся повреждением миелиновых оболочек, что в свою очередь приводит к нарушению передачи нервных импульсов. В последнее десятилетие во всем мире отмечается устойчивая тенденция к увеличению частоты демиелинизирующих заболеваний, расширяются возрастные рамки дебюта демиелинизации – от 10 до 59 лет [1, 64].

Рассеянный склероз является наиболее распространенным демиелинизирующим заболеванием и занимает первое место среди причин инвалидности у молодых людей. В настоящее время определено несколько вариантов рассеянного склероза и ассоциированных синдромов с уникальными иммунопатологическими профилями и индивидуальными подходами лечения. К ним относятся и впервые выявленные состояния – клинически изолированный и радиологически изолированный синдромы, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) и его варианты, склероз Шильдера, поперечный миелит, оптикомиелит, а также рецидивирующий изолированный неврит зрительного нерва. Дифференциальный диагноз между ними это не только терминологический вопрос, но и важный фактор, влияющий на выбор тактики лечения и коррекции состояния пациента. Уникальные клинические и нейрорадиологические особенности, а также иммунологические маркеры помогают дифференцировать эти случаи с классическим течением рассеянного склероза [64].

Манифестация клинических и радиологических проявлений, тип течения заболевания, длительность периодов ремиссии и обострения, ответ на лечение, избирательность формирования очагов в белом веществе головного мозга чрезвычайно индивидуальны и это создает трудности в своевременной диагностике заболевания и выборе тактики лечения. Для демиелинизирующих забо-



леваний не существует патогномоничных симптомов, и поэтому, проблема их диагностики, в первую очередь рассеянного склероза, остается весьма актуальной до сих пор.

Наиболее информативным инструментальным методом диагностики и определения стадии заболевания на сегодняшний день является МРТ с внутривенным введением контрастного вещества. На основании оценки динамики изменений количества и размеров очагов демиелинизации, а также по характеру их контрастирования делается вывод об активности процесса. Однако, при анализе данных неврологического осмотра и томографического исследования головного мозга установлено, что клинические проявления часто не соответствуют наличию и выраженности очаговых изменений. Показано, что МР-признаки обострения заболевания в виде появления новых очагов, накапливающих контрастное вещество, и увеличение размеров уже имеющихся возникают в 5-10 раз чаще клинических проявлений [18]. Выявлены данные демонстрируют слабую корреляцию между тяжестью неврологических проявлений и объемом/количеством очагов демиелинизации. Это свидетельствует о необходимости детального изучения процессов, происходящих не только в очагах демиелинизации, но и в «визуально неповрежденном» белом веществе, а в последнее время высказывается предположение о необходимости оценки поражения серого вещества [97, 102].

Важную роль в развитии очагового поражения центральной нервной системы при демиелинизирующих заболеваниях играет аутоиммунный ответ, однако основной механизм дегенерации аксонов и основная детерминанта прогрессирующей инвалидности, остаются неясными. Несмотря на терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), которые воздействуют на иммунную систему и подавляют ее, удается лишь замедлить течение заболевания и уменьшить количество рецидивов, однако повлиять на прогрессирование не удается.

В настоящее время ведется дискуссия об участии сосудистого компонента в формировании неврологических нарушений и о возможности коррекции тактики

лечения в связи с выявленными нарушениями перфузии. Интерес к патологии сосудов, способствующей патогенезу рассеянного склероза, возрос после проведения нескольких исследований, позволяющих предположить: во-первых, поражения развиваются преимущественно вокруг небольших центральных вен [107]; во вторых, наличие лимфоцитарной инфильтрации стенок вен, возможно, предшествует перивенулярной воспалительной инфильтрации [107, 70]; в-третьих, в отдельных исследованиях наблюдались окклюзионные микрососудистые изменения. Таким образом, сосудистый компонент играет важную роль в патогенезе рассеянного склероза. Длительно существующая воспалительная реакция приводит к рефрактерности сосудов мелкого калибра с развивающимся вазоспазмом, что в свою очередь приводит к изменениям церебральной перфузии, которые могут быть выявлены и оценены с помощью перфузионной МРТ.

Перфузионная МРТ позволяет количественно и качественно оценить перфузию головного мозга и предоставляет информацию о ее изменениях при заболеваниях центральной нервной системы. Исследования, посвященные изучению изменениям перфузии головного мозга при рассеянном склерозе, свидетельствуют о достоверных и воспроизводимых изменениях, однако их связь с клиническими показателями инвалидности и тяжестью заболевания не была четко установлена. Кроме того, у значительной части пациентов с длительными периодами ремиссий с рецидивирующим-ремитирующим течением рассеянного склероза наступает стадия необратимого прогрессирования симптомов с нарастанием степени инвалидизации – что свидетельствует о сохраняющейся активности процесса в предшествующие годы без клинических обострений [9]. В связи с этим весьма актуальным является разработка новых более чувствительных методик МР-исследования центральной нервной системы, а также планомерная динамическая оценка перфузии при демиелинизирующих заболеваниях. Кроме того, детальная количественная оценка церебрального кровотока на микроциркуляторном уровне и клиничко-нейровизуализационных корреляций позволит выявить патогенетическое

значение изменений кровоснабжения вещества головного и спинного мозга на капиллярном уровне на различных этапах течения демиелинизирующего процесса.

Однако оценка изменений перфузии в белом и сером веществе у пациентов с различными типами течения заболевания и ассоциированными синдромами была проведена лишь в единичных исследованиях на немногочисленных группах. Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению перфузии при демиелинизирующем процессе в центральной нервной системе, отсутствуют единые стандарты проведения перфузионной МРТ и количественные критерии диагностики, а также, единой модели, описывающей динамику изменений перфузии при рассеянном склерозе и ассоциированных синдромах, объясняющей выявление гипо- и гиперперфузии у пациентов в различных стадиях заболевания.

#### Степень разработанности темы исследования

Магнитно-резонансная томография является наиболее информативным инструментальным методом диагностики демиелинизирующих заболеваний за счет высокой чувствительности и специфичности обнаружения очагов повреждения белого вещества головного и спинного мозга. Однако используемые в клинической практике методики МРТ носят субъективный характер и позволяют провести лишь качественную оценку изменений, выявить сформированные очаги демиелинизации и определить их активность по характеру накопления контрастного вещества. Несмотря на то, что изучение очаговых изменений является важным аспектом невропатологии рассеянного склероза, все большее распространение получило мнение, что генерализованная и более деликатная воспалительная реакция развивается в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе, характеризующаяся патологической инфильтрацией лимфоцитов, периваскулярным воспалением и кластерами активированной микроглии [1, 2, 3]. Проведенные гистологические исследования, свидетельствующие о сосудистом компоненте патогенеза рассеянного склероза, выявили воспалительные изменения и гиалинизацию в стенках венозных сосудов в «визуально неповрежденном»

белом веществе [5, 6, 135]. Длительное воспаление приводит к изменениям сосудов мелкого калибра и, как следствие, к изменениям перфузии головного мозга, которые могут быть выявлены и оценены с помощью перфузионной МРТ.

Проведенные исследования демонстрируют, что изменения перфузии в очагах демиелинизации и в «визуально неповрежденном» белом веществе головного мозга являются динамическим процессом и напрямую связаны с воспалением. У пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом выявлено локальное повышение скорости (CBF) и объема (CBV) церебрального кровотока за три недели до формирования очагов демиелинизации, с последующим их снижением в течение двадцати недель [4,7, 8]; в очагах по типу «черных дыр», характеризующихся потерей аксонов, наблюдалось снижение данных показателей. При исследовании визуально «неповрежденного» белого вещества были выявлены различные варианты изменения перфузии [9,10, 11, 12].

Однако несмотря на большое количество проведенных исследований, отсутствует единая модель, описывающая динамику перфузионных изменений при рассеянном склерозе и ассоциированных синдромах, объясняющая выявления зон гипо- и гиперперфузии у пациентов в различных стадиях заболевания; проведены единичные пролонгированные исследования, посвященные изучению изменений перфузии головного мозга при демиелинизирующих заболеваниях в динамике; отсутствуют данные об изменениях перфузии при конверсии изолированных синдромов (КИС/РИС) в клинически установленный рассеянный склероз, а также рецидивирующего-ремиттирующего рассеянного склероза во вторично прогрессирующий. Отсутствуют четкие количественные данные о перфузии серого и белого вещества при различных вариантах течения рассеянного склероза и различных ассоциированных синдромах, а также при разной степени очагового поражения центральной нервной системы при демиелинизирующем поражении; а единичные исследования, посвященные данной оценке перфузии, проведены на немногочисленных группах. Отсутствуют единые стандарты проведения и пост-обработки перфузионной МРТ и количественные перфузионные критерии диагностики.

### Цель исследования

Изучить морфофункциональные изменения в сером и белом веществе головного мозга при демиелинизирующем поражении на примере рассеянного склероза и клинически изолированного синдрома по данным перфузионной магнитно-резонансной томографии.

### Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку количественных перфузионных характеристик в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе полушарий головного мозга у пациентов с клинически изолированным синдромом, с рассеянным склерозом с рецидивирующим-ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением;
2. Провести сравнительную оценку количественных характеристик перфузии в очагах демиелинизации и «визуально неповрежденном» белом веществе полушарий головного мозга у пациентов с клинически изолированным синдромом, с рассеянным склерозом с рецидивирующим-ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением;
3. Исследовать корреляционные связи между изменением перфузии и показателями диффузионно-тензорной МРТ для уточнения механизмов патогенеза заболевания.

### Научная новизна исследования

Проведено пролонгированное динамическое наблюдение за морфологическими изменениями в головном мозге, происходящими в процессе появления/активации очаговых изменений с оценкой изменений перфузии в веществе головного мозга и в очагах демиелинизации у пациентов с клинически

изолированным синдромом (КИС) и клинически достоверным рассеянным склерозом с ретроспективным анализом локальных изменений перфузии, предшествующих морфологическим изменениям. Впервые проведена качественная и количественная оценка перфузионных изменений в веществе головного мозга при конверсии КИС и клинически достоверного рассеянного склероза. Проведена комплексная оценка изменений перфузии как в «визуально неповрежденном» белом веществе полушарий головного мозга, так и в сером веществе головного мозга, а также в очагах демиелинизации пациентов с различными вариантами течения рассеянного склероза. Впервые проведена оценка корреляции между показателями перфузионной и диффузионно-тензорной МРТ в различных отделах мозолистого тела у пациентов с КИС, с рецидивирующим-ремиттирующим и вторично прогрессирующим рассеянным склерозом для уточнения механизмов патогенеза заболевания.

#### Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в результате настоящего исследования данные имеют теоретическую значимость в качестве дополнительных сведений о патогенезе демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, в первую очередь, рассеянного склероза, а также практическую значимость в качестве диагностических критериев оценки изменений перфузии на разных стадиях процесса заболевания. Данные о динамике перфузионных изменений в веществе головного мозга у пациентов с различными типами течения заболевания и ассоциированными синдромами дополняют и углубляют понимание закономерностей развития патологических изменений как в очагах демиелинизации, так и в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе, позволяют определить критерии изменений перфузии при конверсии КИС в клинически достоверный рассеянный склероз, а также рассеянного склероза с ремиттирующим-рецидивирующим течением в рассеянный склероз с вторично прогрессирующим течением.

Полученные данные могут использоваться в клинической практике и инструментальной диагностике для мониторинга активности заболевания и, возможно, ответа на иммуномодулирующую, противовоспалительную или даже антиангиогенную терапию, прогнозирования конверсии, а также позволят повысить эффективность диагностики демиелинизирующих заболеваний на ранних этапах.

### Методология и методы исследования

Методология исследования базируется на практических и теоретических сведениях как отечественной, так и зарубежной литературы в области лучевой диагностики. Объект исследования – пациенты клинически и лабораторно подтвержденным демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы: с клинически изолированным синдромом или клинически достоверным рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим/вторично прогрессирующим течением. Предмет исследования – возможности болюсной контрастной перфузионной МРТ в оценке микроциркуляторных изменений в веществе головного мозга при демиелинизирующих заболеваниях. Работа выполнена согласно принципам доказательной медицины, клинико-диагностических методов исследования и обработки научных данных; включает в себя ретроспективное и проспективное когортное наблюдение по типу «случай-контроль» в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

### Положения, выносимые на защиту

1. В «визуально неповрежденном» белом и сером веществе головного мозга при рассеянном склерозе, независимо от клинического подтипа, с ранних этапов заболевания наблюдается диффузная гипоперфузия, причем степень выраженности данных изменений нарастает с прогрессированием заболевания;

2. Изменения перфузии в очагах демиелинизации является динамическим процессом, характеризующийся первоначальным локальным повышением скорости и объема церебрального кровотока с последующим развитием выраженной локальной гипоперфузии;

3. Корреляция показателей перфузионной и диффузионно-тензорной МРТ свидетельствует об ишемическом генезе гипоперфузии в сером и «визуально неповрежденном» белом веществе головного мозга при демиелинизирующих заболеваниях, т.е. о первичной гипоперфузии, развившейся в результате первичных сосудистых поражений.

4. Перфузионная МРТ является чувствительным методом диагностики и может быть использована для оценки микрососудистых нарушений не только в очагах демиелинизации, но и «визуально неповрежденном» белом и сером веществе головного мозга. Клинически, позволит улучшить раннюю диагностику острых очаговых воспалительных изменений, лежащих в основе рецидивов и новых очаговых поражений.

#### Степень достоверности результатов

Достаточное число клинических наблюдений, выбранных в соответствии с целью и задачами настоящего исследования, использование адекватных статистических методов обработки данных делают результаты и выводы диссертационного исследования достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.

#### Апробация работы

Положения работы доложены на: Конференциях молодых ученых Института «Международный Томографический Центр» СО РАН (Новосибирск, Россия, 2016, 2017, 2018); Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и лучевых терапевтов "Радиология – 2016" (Москва, Россия, 2016),



"Радиология – 2017"(Москва, Россия, 2017), "Радиология – 2018" (Москва, Россия, 2018), "Радиология – 2019" (Москва, Россия, 2019); Конгрессах Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, Россия, 2017, 2018, 2019); IV Съезде врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа (Омск, Россия, 2016); Конгрессе Европейского общества магнитного резонанса в медицине и биологии-2016 (ESMRMB, Vienna, Austria, 2016); Конгрессе Европейского общества магнитного резонанса в медицине и биологии-2017 (ESMRMB, Barcelona, Spain, 2017); Конгрессе Европейского общества магнитного резонанса в медицине и биологии-2019 (ESMRMB, Rotterdam, Netherlands, 2019).

Кроме того, результаты диссертационного исследования были отмечены дипломом: Лауреат премии (диплом второй степени) молодым ученым имени профессора Ю.Н. Соколова за лучшую научную работу по лучевой диагностике в рамках XII Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов "Радиология – 2018" (Москва, Россия, 2018).

Апробация работы состоялась на заседании ученого совета ФГБУН Института «Международный томографический центр СО РАН – протокол №9 от 19 июня 2019 года, по результатам которого была рекомендована к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

#### Личный вклад автора в проведении исследования

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Все работы выполнены на базе ФГБУН Института «Международный Томографический Центр» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). Самостоятельно написан текст диссертации и автореферата и подготовлены слайды для апробации и защиты.

#### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования учитываются при обследовании пациентов в отделении «МРТ технологии» ФГБУН Института «Международный томографический центр» СО РАН (г. Новосибирск), а также используются в учебном процессе при чтении курса «Лучевая диагностика» для студентов специальности «лечебное дело» медицинского факультета Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета.

### Публикации

По теме диссертации опубликовано 24 печатные научные работы (среди них: 18 тезисов и 6 полнотекстовых статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук). Промежуточные и итоговые результаты диссертационной работы отражены в 4 постерных докладах («Возможности использования МР-перфузии в диагностике демиелинизирующих заболеваний» на Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и лучевых терапевтов "Радиология – 2017" (Москва, Россия, 2017), «Магнитно-резонансная перфузия в оценке морфофункциональных изменений при демиелинизирующем поражении центральной нервной системы» на Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и лучевых терапевтов "Радиология – 2018" (Москва, Россия, 2018), «Микроциркуляторные аспекты морфо-функциональных изменений при рассеянном склерозе по данным перфузионной МРТ» на Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и лучевых терапевтов "Радиология – 2019" (Москва, Россия, 2019), «Assessment of microcirculatory changes in patients with multiple sclerosis by perfusion MRI» на Конгрессе Европейского общества магнитного резонанса в медицине и биологии-2019 (ESMRMB, Rotterdam, Netherlands, 2019).

## Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, результатов исследования, их анализа и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Вся работа изложена на 132 страницах машинописного текста. В ней содержатся: 20 изображений и 22 таблицы. Список цитируемой литературы содержит 137 источника (10 - русскоязычных и 127 - иностранных).

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Рассеянный склероз

Рассеянный склероз – это иммуноопосредованное нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, поражающее лиц трудоспособного молодого возраста, преимущественно женщин с генетической предрасположенностью, характеризующееся чередованием периодов ремиссий и рецидивов и неизбежно приводящее к инвалидизации [4, 65, 77]. Проявляется в возрасте от 20 до 50 лет, однако примерно у 0,5% взрослых отмечается характерная клиническая картина в возрасте старше 60 лет [120]. Патоморфологически характеризуется периваскулярными инфильтратами моноклеарных клеток, демиелинизацией, потерей аксонов и глиозом с образованием множественных разнокалиберных очагов («бляшек») в белом веществе головного и спинного мозга [87].

Согласно Международной федерации рассеянного склероза распространенность данного заболевания составляет 50-300 на 100 тысяч человек; однако болезнь распределяется неравномерно, ее распространенность варьируется от < 5 случаев на 100 000 человек в тропических районах и в Азии (в районах Африки к югу от Сахары (2,1 на 100тысяч) и в Восточной Азии (2,2 на 100 тысяч)) до > 100-200 случаев на 100 000 в средних широтах (в Северной Америке (140 на 100 тысяч) и в Европе (108 на 100 тысяч)), более выражено в крупных популяциях североевропейского происхождения [20, 59, 65, 87]. Высокую частоту заболевания среди населения северных широт связывают с дефицитом витамина D в результате малого количества солнечных дней. На сегодняшний день общее количество людей с рассеянным склерозом по всему миру оценивается в 2,3 млн [1, 65; 121]; однако это лишь примерное число, так как недостаточно данных о заболеваемости в таких странах как Индия и Китай с большой численностью

населения. Показатели распространённости рассеянного склероза имеют тенденцию к увеличению, что связано как с реальным ростом заболеваемости рассеянного склероза, так и с усовершенствованием методов диагностики, а также с увеличением продолжительности жизни пациентов.

### 1.1.1 Этиология

На сегодняшний день точная причина возникновения рассеянного склероза не установлена. Распространённым является мнение, что рассеянный склероз может возникнуть в результате взаимодействия внешних и внутренних факторов. К внешним факторам относят инфекции (бактериальные и/или вирусные (например, HHV-6A)); токсическое и радиационное воздействие; особенности питания; геоэкологическое место проживания; частые стрессовые ситуации. Генетическая предрасположенность связывают с сочетанием у индивидуума нескольких генов, обуславливающих нарушения в системе иммунорегуляции.

#### Генетические факторы

Существует теория, что рассеянный склероз может развиваться у генетически предрасположенных индивидов при определенных условиях окружающей среды. Международный консорциум генетики рассеянного склероза (The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium - IMSGC) провел крупномасштабное генетическое исследование, в результате которого были выделены 200 участков генов, имеющие отношение к развитию рассеянного склероза. Многие из выделенных участков генома связаны с иммунной системой и ее функционированием. Кроме того, некоторые выделенные участки генома участвуют в развитии других аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, диабет I типа, болезнь Крона, псориаз и т.п.

Доказано участие генов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС, англ. МНС - major histocompatibility complex) локализованные в 6 хромосоме p21. Установлено, что изменения в комплексе локусов генов HLA II класса из МНС

тесно связаны с высоким риском развития демиелинизирующих заболеваний; а кроме того, отмечаются некоторые различия в сочетании частоты экспрессии генов HLA-системы I и II класса в зависимости от этнической принадлежности пациентов [108]. Установлено, что различное сочетание тех или иных генетических маркеров отражается на особенностях патогенеза, иммунорегуляции у больных рассеянным склерозом и клиническом течении болезни: у пациентов с ранним началом заболевания – отмечалась высокая частота HLA класса II аллеля DRB15, а наличие маркеров DR3 и ФНО $\alpha$ 7 – клинически характеризуется более мягким проявлением заболевания [39, 87, 108].

Список генов, обуславливающих предрасположенность к рассеянному склерозу, далеко не полный и требует дальнейшего функционального исследования.

#### Географическая широта

Рассеянный склероз встречается у людей, живущих дальше от экватора, и это связывают с уменьшением количества солнечных дней и изменением интенсивности ультрафиолетового излучения (УФ-излучения) [121]. Некоторые исследования продемонстрировали возможность защитной роли солнечной радиации при рассеянном склерозе, обусловленной иммуносупрессивным эффектом: воздействие солнечного света может увеличить активность супрессорных Т-клеток и уменьшить аутореактивную активность Т-клеток [108, 113, 136].

Дефицит витамина D является еще один фактором, обуславливающим увеличение частоты рассеянного склероза в северных регионах, так как малое количество и продолжительность солнечных дней, а также недостаточность данного витамина в пище приводят к снижению уровня 25(OH)D3 в крови. Клиническое исследование с ежедневным добавлением кальция, магния и витамина D в течение двух лет продемонстрировало снижение частоты обострений рассеянного склероза. Витамин D ингибирует воспалительные цитокины, а также усиливает продукцию противовоспалительных цитокинов и уменьшение мРНК IL - 2 в периферической крови. Витамин D метаболизируется в кальцитриол, который, в свою

очередь, регулирует гемопозитические и иммунную системы [87]; поэтому второй механизм защитной роли солнечной радиации включает биосинтез витамина D. Было продемонстрировано, что витамин D3 (холекальциферол), выработанный в коже под воздействием ультрафиолетового излучения в виде 1,25 - дигидрокси-кальциферола, замедляет прогрессирование и предотвращает клинические проявления экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у животных (EAE – experimental autoimmune encephalomyelitis) [30, 87, 108].

### Образ жизни

Считается, что образ жизни также повышает риск развития демиелинизирующих заболеваний. Отмечается увеличение риска развития рассеянного склероза среди курильщиков по сравнению с некурящими людьми и коррелирует с длительностью курения, что может быть обусловлено образованием оксида азота (NO) и оксид углерода (окись углерода, CO) [51, 103, 108, 121]. Причем у мужчин это более выражено, чем у женщин. Оксид азота (NO) представляет собой токсичный растворимый газ, который в патологически высоких концентрациях может повредить олигодендроциты и даже нейроны [33, 51, 80, 83, 135]. Повреждение митохондрий и перекисное окисление липидов, обусловленное высоким уровнем NO, может приводить к апоптозу олигодендроцитов, дегенерации аксонов и демиелинизации [51, 88]. Исследования показали, высокий уровень оксида азота приводит к нарушению оксигенации тканей, разрушению основного белка миелина и повреждению аксонов, с последующим развитием воспалительного ответа, включающего активированную микроглию и инвазию CD4<sup>+</sup> лимфоцитов в центральную нервную систему, что приводит к демиелинизации [51, 112, 119].

Ожирение в раннем возрасте связано с двукратным увеличением риска развития демиелинизирующего заболевания, что может быть обусловлено, в частности, снижением уровня витамина D [121].

В нескольких экологических исследованиях была выявлена корреляция между потреблением жиров, в первую очередь так называемые «диетические

жиры» (поли- и мононенасыщенные жирные кислоты, омега-3 жирные кислоты) и распространенностью рассеянного склероза. Линолевая кислота может значительно снизить прогрессирование и тяжесть инвалидности при демиелинизирующих заболеваниях. Для объяснения данного факта было предложено несколько теорий: полиненасыщенные жирные кислоты могут участвовать в стабильности мембраны (миелин состоит из 75-80% липидов, из которых полиненасыщенные жирные кислоты являются основным компонентом), восприимчивости миелиновой оболочки к демиелинизирующим агентам и иммунной функции [51].

У больных рассеянным склерозом выявлен низкий уровень мочевой кислоты. Это привело к гипотезе, что мочевая кислота защищает от рассеянного склероза, однако данный факт недостаточно изучен [20].

В зарубежной литературе встречаются исследования психосоматических причин в возникновении рассеянного склероза. Среди таких причин упоминаются нарушения привязанности, внутренняя борьба субличностных интроектов [90, 127].

### Инфекционные факторы

Эпидемиологические исследования выявили возможное влияние паразитарных инфекций на течение демиелинизирующих заболеваний. Выявлено значительное уменьшение количества рецидивов, снижение активности на МРТ и, как правило, снижение тяжести заболевания у пациентов с рассеянным склерозом, инфицированных гельминтами, по сравнению с неинфицированными пациентами. Имеются данные о прямой иммунодепрессивной функции гельминтозных инфекций при рассеянном склерозе [31, 108]. Паразитарная инфекция может быть связана с секрецией супрессивных цитокинов, таких как IL-10 и трансформирующим фактором роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), регуляторными T-клетками и с ингибированием пролиферации T-клеток и продуцирования провоспалительных цитокинов, таких как интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и IL-12. Таким образом, сокращение паразитарных инфекций может обуславливать увеличение риска развития демиелинизирующих заболеваний, наблюдаемого в развитых странах [31, 108].



Гипотеза о гигиене гласит, что множественные инфекционные воздействия в раннем детстве, как это часто бывает в тропических и субтропических районах, уменьшают риск развития аутоиммунных и аллергических заболеваний [15, 121]. И наоборот, развитие рассеянного склероза также может быть связано с конкретными инфекциями; например, вирусом Эпштейна-Барра, краснухи, кори, ретровирусы, герпес вируса и вирус оспы [15, 106, 113, 121].

### Другие факторы

Имеются данные, подтверждающие влияние половых гормонов на активность болезни, как при рассеянном склерозе, так и при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЕАЕ) у лабораторных животных. Установлено снижение частоты рецидивов демиелинизирующих заболеваний во время беременности, но с выраженным увеличением активности заболевания в послеродовом периоде. Исследования МРТ подтверждают идею корреляции между уровнями женских половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) и выраженностью очагового поражения центральной нервной системы у женщин, пораженных рассеянным склерозом: пациентки с высоким уровнем эстрадиола и низким уровнем прогестерона имеют значительно более высокий уровень активности заболевания, чем женщины с низким уровнем обоих гормонов. Экспериментальные исследования предложили защитный эффект тестостерона у мышей с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом, а другие продемонстрировали снижение тяжести заболевания, связанное с высоким уровнем эстриола в моделях ЕАЕ, либо после введения, либо во время беременности [30, 108].

В некоторых работах наблюдается связь между вакцинацией от гепатита В и заболеваемостью рассеянным склерозом. Однако Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала заявление о том, что анализ имеющихся сведений не подтверждает данную гипотезу [108].

Изучение экологических и генетических механизмов, лежащих в основе патогенеза рассеянного склероза, затруднено из-за большого размера выборки

(большого количества пациентов по всему миру). Однако это позволяет разрабатывать новые методы диагностики и лечения рассеянного склероза.

### 1.1.2 Патогенез

В патогенезе рассеянного склероза можно выделить несколько ключевых моментов: поражение миелиновой оболочки иммунной системой; развитие воспалительной реакции и демиелинизации; нейродегенерация. Пока остается неясным, вызывает ли воспалительная реакция нейродегенерацию через демиелинизацию или рассеянный склероз первично является нейродегенеративным заболеванием с вторичным воспалением и демиелинизацией. Об участии иммунной системы в патогенезе рассеянного склероза свидетельствует наличие активированных иммунных клеток, а также иммуноглобулинов и цитокинов в спинномозговой жидкости (ликворе) у пациентов с рассеянным склерозом.

Концепция рассеянного склероза как аутоиммунного заболевания подтверждена экспериментальным аутоиммунным энцефалитом у животных после инъекции, содержащей фрагмент белка миелиновой мембраны или антиген-специфичных Т-клеток [45, 108, 121]. Широко распространенная теория об аутоиммунной этиологии заболевания, основанная на запуске каскада иммунных реакций после распознавания миелинового белка иммунной системой, с развитием воспалительной реакции с последующим поражением олигодендроцитов и миелиновых оболочек в белом веществе [4, 14, 64]. Данный каскад включает активацию миелин-специфических CD4+ аутореактивных Т-клеток и их дифференцировку в провоспалительные Т-хелперы-1 (Th-1), а также CD8+Т-клеток, В-клеток – секретирующих миелин-направленные антитела и цитокины и другие факторы иммунной системы [25, 45, 48, 53, 113, 108, 123]. Однако существует теория об аутоиммунном механизме, опосредованном молекулярной мимикрией, характеризующейся наличием перекрестно-реактивных антигенов у вирусов и некоторых микроорганизмов и миелиновых компонентов [64, 129]. Согласно альтернативной гипотезе уровень миелин-специфических Т-клеток

увеличивается до критических значений из-за нарушения иммунорегуляторных механизмов (таких как Th2, Th3, Tr1, Treg и CD8 + Т-клетки) [64].

На высоте воспалительного процесса наблюдается диффузная лимфоцитарная и моноцитарная инфильтрация, а также активация микроглии с секрецией провоспалительных цитокинов, хемокинов, свободных радикалов и глутамата [121]. Описанные изменения приводят к повышению уровня оксида азота (NO), который имеет широкий спектр биологических функций и одна из них – это сосудорасширяющая [22, 40, 100]. Хронически высокие уровни оксида азота имеют пагубные последствия для регуляции сосудистой стенки, приводит к снижению чувствительности гладкой мускулатуры сосудов – развивается рефрактерность в виде вазоспазма, приводящий к ограничению кровотока участка головного мозга – локальной гипоксии, а в дальнейшем, вероятно, к нейродегенерации [11, 17, 111].

Итогом иммунопатологической реакции является очаг демиелинизации в веществе головного и спинного мозга — «бляшка» рассеянного склероза, которая представлена демаркированной гипоцеллюлярной областью, характеризующейся потерей миелина с сохранением аксонов и образованием астроцитарных рубцов – участков глиоза, а в дальнейшем дегенерации олигодендроцитов и нервных волокон [11, 42, 108]. Повреждения наблюдаются в зрительных нервах, преимущественно в белом веществе, стволе головного мозга, мозжечке и спинном мозге, а в последние годы появились данные о поражении и серого вещества [27, 108, 123, 125].

Нивелировка клинических проявлений в стадии ремиссии у пациентов с рассеянным склерозом обусловлено восстановлением нервной проводимости, возможной благодаря молекулярным изменениям в структуре мембран демиелинизированных аксонов в виде увеличения натриевых каналов [121]. Кроме того, регресс клинических проявлений может быть обусловлен и реорганизацией функциональной активности коры головного мозга. На ранних этапах развития рассеянного склероза определяется спонтанная ремиелинизация, при которой клетки-предшественники олигодендроцитов восстанавливают оболочку демиели-

низированных аксонов и аксональную проводимость. Однако со временем ремиелинизация не компенсирует прогрессирование заболевания, накопление демиелинированных поражений ЦНС приводит к неврологическим нарушениям и обуславливает гетерогенность заболевания [47, 108, 123].

Помимо очагового поражения центральной нервной системы при рассеянном склерозе наблюдается диффузное повреждение «визуально неповрежденного» белого вещества и глобальной атрофии головного мозга наряду с прогрессированием заболевания [9]. Благодаря достижениям в области нейровизуализации установлено, что нейродегенерация возникает с началом рассеянного склероза; конверсия рассеянного склероза с ремиттирующим-рецидивирующим течением во вторично-прогрессирующую форму обусловлена выраженным повреждением нейронов, которое снижает компенсаторные возможности организма [52]. Однако на сегодняшний день до конца не изучена патофизиологическая и временная взаимосвязь между воспалением, обусловленным аутоиммунной реакцией, и нейродегенерацией.

### 1.1.3 Классификация

В 1996 году Национальное общество по рассеянному склерозу США (NMSS) выделил четыре основных типа рассеянного склероза в зависимости от продолжительности и характера течения заболевания, а также прогрессирования инвалидности:

1. Рассеянный склероз с ремиттирующим-рецидивирующим течением (relapsing-remitting multiple sclerosis - RRMS) характеризуется четко выраженными и чередующимися спонтанными стадиями обострения и стабилизации клинического состояния пациента с полным или частичным восстановлением нарушенных функций. Диагностируется у 75-80% пациентов на ранних стадиях заболевания [1, 65]. Примерно у 65% пациентов с RRMS в дальнейшем наблюдается уменьшение длительности и выраженности фаз ремиссии, прогрессирование неврологического спада между острыми приступами и

заболевание переходит в стадию вторичного прогрессирования. Среднее время между началом заболевания и конверсией из RRMS во вторично-прогрессирующий тип составляет 19 лет [91].

2. Вторично-прогрессирующий тип (secondary-progressive multiple sclerosis - SPMS) характеризуется неуклонным прогрессированием клинических проявлений без ремиссий. Данный тип наблюдается через 10 лет от начала заболевания у 50% пациентов, а через 25 лет – у 80%.

3. Первично-прогрессирующий тип (Primary-progressive multiple sclerosis - PPMS) встречается в 10-20% случаев, характеризуется прогрессированием с самого начала заболевания с редкими периодами стабилизации и временным незначительным улучшением [1].

4. Прогрессирующий с обострениями (Progressive-relapsing multiple sclerosis - PRMS) – редко встречающийся тип течения рассеянного склероза, характеризующийся прогрессированием с самого начала заболевания с развитием ярко выраженных обострений на фоне медленного прогрессирования [65, 76].

В 2013 году Международная группа рассеянного склероза выделила еще два типа: клинически изолированный синдром и радиологически изолированный синдром.

#### 1.1.4 Лечение рассеянного склероза

Доклиническая профилактическая терапия включает неспецифическую профилактику аутоиммунных заболеваний: нормализация режима сна и бодрствования, прием витамина D и т.п. и направлена на уменьшение риска развития аутоиммунных заболеваний, в частности демиелинизирующего процесса.

Основными целями терапии является: во-первых, уменьшения количества клинических рецидивов и «новых» очагов демиелинизации в белом веществе, т. к. это коррелирует с неблагоприятным прогнозом заболевания; во-вторых, отсрочить конверсию во вторично прогрессирующую форму рассеянного склероза, поскольку при этой форме рассеянного склероза в основном доминиру-

ют нейродегенеративные процессы, которые устойчивы к терапии. Для этих целей используют двухэтапную модель лечения, включающую короткий курс лечения стероидами, для уменьшения количества очаговых поражений с признаками активности процесса и выраженности клинических проявлений и степени инвалидизации; и длительное лечение лицензированными специфическими препаратами.

Специфическая терапия рассеянного склероза включает препараты, изменяющие течение заболевания (ПИТРС – препараты модифицирующей терапии (disease modifying therapy)). В 2014 году в эту группу было включено девять препаратов для регуляции течения рассеянного склероза (DMDs - disease modifying drugs):

- Первая линия: интерферон  $\beta$ -1a, интерферон  $\beta$ -1b, глатирамер ацетат, терифлуномид, диметилфумарат;
- Вторая линия: натализумаб, финголимод, алемтузумаб;
- Третья линия: митоксантрон.

Все одобренные Организацией по контролю за качеством продуктов и лекарств США препараты для лечения рассеянного склероза уменьшают уровень рецидивов, стабилизируют очаговые изменения на МРТ и снижают степень инвалидизации. Тем не менее, они значительно различаются по соотношению «риск-польза» [108]. С одной стороны, препараты первого поколения (интерферон  $\beta$ -1a, интерферон  $\beta$ -1b, глатирамер ацетат) являются надежными - обширные исследования демонстрируют хороший профиль безопасности; с другой стороны, препараты последнего поколения - химико-биологически проектированные препараты с известным механизмом действия, но с высоким риском развития неблагоприятных побочных эффектов. Выбор правильного препарата на начальных этапах или переход на него, а также время и продолжительность лечения могут быть результатом баланса между известными рисками, побочными эффектами и потенциальными преимуществами для каждого отдельного пациента, и представляет собой один из лучших примеров персонализированной медицины. [52, 81, 82].

Короткие трех-/пятидневные курсы глюкокортикоидами (пульс-терапия) используются для лечения острых состояний у пациентов с ремиттирующим-рецидивирующим течением рассеянного склероза: оказывают иммуносупрессивное действие и противовоспалительные эффекты, такие как уменьшение метаболитов арахидоновой кислоты, снижение экспрессии провоспалительных цитокинов и ингибирование пролиферации лимфоцитов [53, 72, 108, 113].

Доклиническая профилактическая терапия используется для пациентов с лабораторными свидетельствами о демиелинизирующем процессе ЦНС до появления клинически значимых проявлений. После первого клинического эпизода (КИС) при наличии неблагоприятных прогностических биомаркеров рекомендовано использование препаратов первой линии. При неэффективности терапии рекомендован переход к препаратам второй линии (рисунок 1).

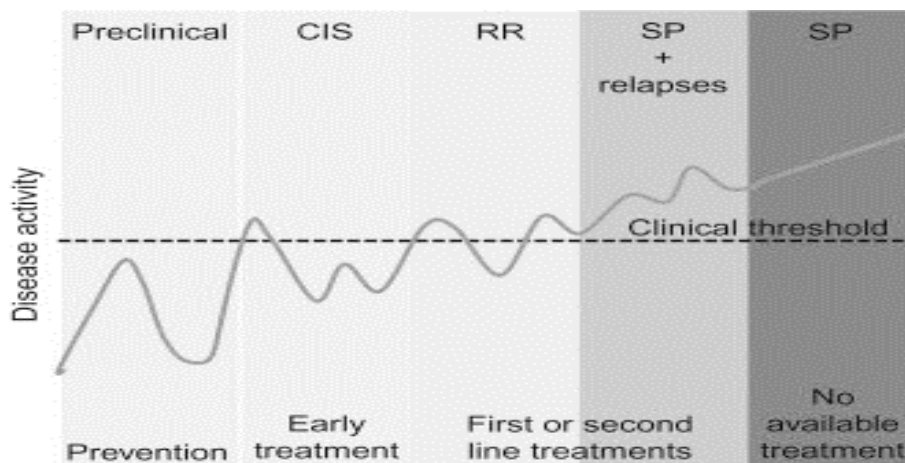


Рисунок 1 – Схема динамики прогрессирования клинических проявлений при рассеянном склерозе с указанием выбора терапии для каждого типа течения демиелинизирующего заболевания

Современная концепция длительного лечения рассеянного склероза, включает несколько различных стратегий, в зависимости от клинических и лабораторных проявлений у пациентов с ремиттирующим-рецидивирующим и вторично прогрессирующим течением заболевания. К сожалению, на сегодняшний день отсутствует эффективное лечение рассеянного склероза с первично-прогрессирующим течением.

Терапевтические стратегии лечения рассеянного склероза:

- Стратегия эскалации: рекомендована для пациентов с КИС и клинически достоверным рассеянным склерозом без отрицательных прогностических маркеров. В основе лежит использование препаратов первой линии (интерферон  $\beta$ -1a, интерферон  $\beta$ -1b, глатирамер ацетат) на ранней стадии заболевания с ожидаемой нивелировкой клинических и радиологических данных активности процесса [19, 81, 82]. При сохранении признаков активности заболевания рекомендован переход к препаратам второй линии (натализумаб, финголимод, алемтузумаб) [52] (рисунок 2).

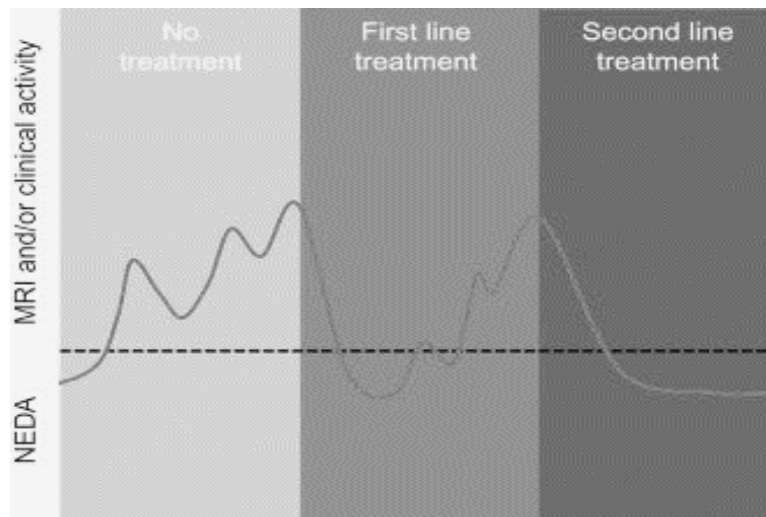


Рисунок 2 – Схема подбора терапии - стратегия эскалации: при выявлении КИС или клинически достоверного рассеянного склероза без отрицательных прогностических биомаркеров применяется терапия препаратами первой линии. При сохранении клинических/радиологических признаков активности процесса рекомендован переход к препаратам второй линии

- Индукционная терапия: рекомендована для пациентов с отрицательными прогностическими маркерами (длительные выраженные обострения, выраженное очаговое поражение стволовых структур по данным МРТ, возраст, многоочаговая симптоматика при первом клиническом проявлении), т.к. считается более «агрессивной». Для таких пациентов желательно раннее, как можно быстрое и полное прекращение аутоиммунного воспалительного процесса в центральной нервной системе, что может быть достигнуто благодаря иммунодепрессантами, таким как



циклофосфамид и митоксантрон, а также несколькими препаратами последнего поколения: финголимод, натализумаб, ритуксимаб и алемтузумаб [81, 82]. После достижения клинической ремиссии пациента переводят на терапию препаратами первой линии (базисная терапия), которая позволяет поддерживать активность заболевания на определенном уровне (рисунок 3).

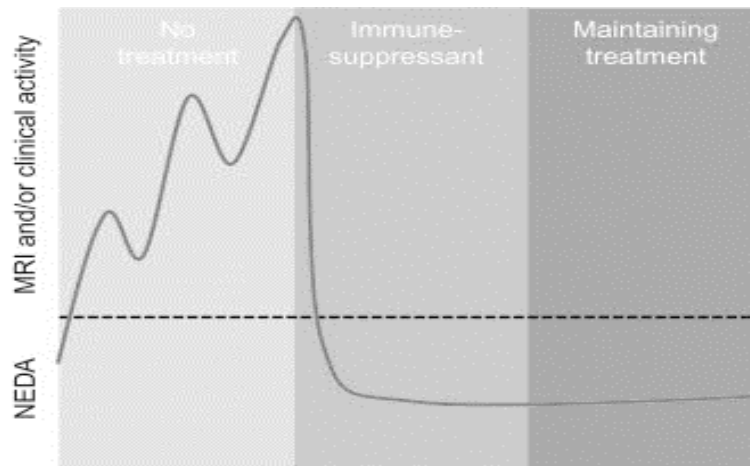


Рисунок 3 – Модель индукционной терапии. Терапия начинается с иммуносупрессивного лечения; а после достижения клинической ремиссии пациента переводят на длительную терапию препаратами первой линии (базисная терапия)

Расширенные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали более медленное прогрессирование заболевания у пациентов, начавших раннюю продолжительную (базисную) терапию, нежели те, кто начал прием специфических препаратов при выраженных клинических «атаках» [52, 63, 116].

Симптоматическое лечение включает большое количество лекарственных препаратов, предназначенных для лечения широкого спектра симптомов, в том числе нарушение ходьбы, спастичность, усталость, дисфункция мочевого пузыря, боль и депрессия [108].

Несмотря на тот, что за последние 20 лет появилось большое количество пероральных и инъекционных препаратов, влияющих на иммунную систему и уменьшающие количество рецидивов, ни один из них не доказал свою эффективность при прогрессирующем течении рассеянного склероза. Нейродегенерация продолжается даже несмотря на лечебные мероприятия, которые глубоко подавляют иммунную систему, включая лечение гуманизированными антилейко-

цитарными моноклональными антителами (алемтузумаб) и трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [29, 36, 84].

### 1.1.5 Клиническая картина рассеянного склероза

Существует большая вариабельность клинических проявлений рассеянного склероза как на начальных этапах, так и при дальнейшем прогрессировании, т.к. данное заболевание может поражать различные отделы головного и спинного мозга и вызывать различную клиническую картину. Характер и частота симптомов зависит от возраста начала заболевания, так если заболевания развивается до 20 лет, то большинство симптомов связано с поражением зрительных нервов, в то время как моторные нарушения преобладают в более старшем возрасте [27, 108, 115, 118].

Можно выделить наиболее характерные ранние симптомы, которые могут быть отнесены к первому эпизоду демиелинизации: сенсорные нарушения, односторонний неврит зрительного нерва, диплопия, симптом Лермитта, слабость конечностей, атаксии, нейрогенный мочевой пузырь, нарушение работы кишечника, слабость, а также повышение температуры тела, депрессия, эмоциональные нарушения, сексуальная дисфункция, когнитивные нарушения [16, 52, 93].

Течение рассеянного склероза характеризуется наличием дискретных эпизодов неврологических нарушений («атак»). Современные модели рассеянного склероза включают два взаимосвязанных патофизиологических этапа развития заболевания, один из которых обусловлен воспалением, а другой – нейродегенерацией. В большинстве случаев на начальных этапах рассеянный склероз характеризуется наличием приступов неврологического нарушения сопровождающиеся полным или частичным выздоровлением без признаков прогрессирования. В дальнейшем около половины этих случаев переходят в прогрессирующую фазу, характеризующуюся выраженными эпизодами обострения болезни с нарастанием выраженности неврологического дефицита. При первично-прогрес-

сирующем рассеянном склерозе заболевание начинается с прогрессирующей фазы, опосредованной аутоиммунной реакцией, с последующей атрофией (нейродегенерацией) вещества головного и спинного мозга, лежащей в основе двигательных симптомов [9, 108].

Таблица 1 – Клинические симптомы рассеянного склероза

Локализация поражений	Клинические проявления
1	2
Полушария головного мозга	Слабость и болезненность; Двигательные нарушения; Когнитивный дефицит (снижение памяти и внимания, замедление восприятия информации); Психические нарушения (деменция, биполярные расстройства, депрессия); Нарушение речи (дизартрия – крайне редко)
Кора головного мозга	Моторные, сенсорные и когнитивные нарушения
Зрительные нервы	Односторонний зрительный неврит; Размытость и болезненность при движении глаз
Мозжечок	Тремор; Ограничение движения конечностей; Неустойчивая походка; Нарушение координации; Атаксия
Ствол головного мозга	Диплопия; Головокружение; Нарушение речи и глотания (дизартрия и дисфагия – крайне редко); Нарушение дыхательной функции; Снижение слуха; Нарушение дыхательной функции
Спинной мозга	Нарушение моторики; Спастичность (парапарез, тремор, прогрессирующая нетрудоспособность); Нарушения вегетативной системы (импотенция, дисфункция мочевого пузыря, запоры); Симптом Лермитта

1	2
Другие	Слабость; Усталость; Повышение температуры тела
Вторичные симптомы	Инфекция мочевыводящих путей (на фоне нарушения мочеиспускания)
Третичные симптомы	Социальные, профессиональные и психологические нарушения; Депрессия

## 1.2 Клинически изолированный синдром

Клинически изолированный синдром (КИС) – термин, широко используемый в современной неврологической практике для описания первого монофазного клинического эпизода, указывающего на очаговое демиелинизирующее поражение центральной нервной системы, но не отвечающее критериям диссеминации в пространстве и времени; развившееся остро или подостро, продолжительностью не менее 24 часов с или без регрессии симптоматики, при отсутствии лихорадки и признаков инфекционных заболеваний [6, 85, 86, 120].

У 85% пациентов рассеянный склероз начинался с эпизода поражения зрительного нерва, ствола мозга или спинного мозга. Клинически изолированный синдром по определению изолирован во времени и, как правило, монофокальный; крайне редко наблюдается клиника мультифокального поражения центральной нервной системы (клиническое течение зависит от анатомического расположения очагов демиелинизации). Наиболее типичными симптомами КИС являются признаки поражения:

1. Зрительного нерва: односторонний оптический неврит, дискомфорт и болезненность при движении глаз, снижение остроты и цветовой восприимчивости, поражение зрительного диска, характерной чертой является регресс описанных симптомов в течении 3 недель с момента возникновения [27];

2. Ствола мозга и мозжечка: двусторонняя межъядерная офтальмоплегия, атаксия, нистагм, симптомы поражения VI пары черепных нервов (у пациентов в возрасте от 20 до 40 лет) длящиеся не менее 24 часов;

3. Спинного мозга: неполный поперечный миелит, синдром Лермитта, нарушение работы сфинктеров, асимметричная слабость (парез) конечностей – данные симптомы характеризуются прогрессированием с достижением пика в период с 4-го по 21 день с момента возникновения;

4. Крайне редко отмечаются симптомы поражения полушарий головного мозга в виде односторонних параличей.

Согласно литературным данным у 30% пациентов отмечалась конверсия клинически изолированного синдрома в рассеянный склероз в течение 1 года и около 50% через 5 лет [6, 94, 131]. Риск прогрессирования КИС в рассеянный склероз увеличивается при выявлении очагов демиелинизации на T2-ВИ в структуре полушарий головного мозга, подкорковых и стволовых структур на первичных изображениях [50]. Клинические наблюдения выявили, что конверсия клинически изолированного синдрома в течении 15 лет наблюдалась у 75% пациентов с острым невритом и по меньшей мере одним очагом демиелинизации на T2-ВИ в структуре полушарий головного мозга, подкорковых и стволовых структур на исходных МР-изображениях и лишь у 25% пациентов без признаков демиелинизации по данным МРТ [50, 86, 94]. Аналогичная стратификация риска наблюдался в когорте в больнице Queens Square в Лондоне у пациентов с КИС: при 20-летним наблюдении конверсия в клинически достоверный рассеянный склероз отмечалась у 82% пациентов с базовой МРТ мозга с очагами демиелинизации, по сравнению с 21% пациентов с МРТ без изменений [50]. На увеличения риска конверсии КИС влияет наличие очагового поражения на T2-ВИ при базовом исследовании, однако абсолютное количество поражений значимого влияния не имеет.

### 1.3 Радиологически изолированный синдром

Случайное обнаружение очагового поражения головного и/или спинного мозга, указывающие на рассеянный склероз и соответствуют критериям МакДональда 2017 года, при МР-исследованиях, проведенные по другим неврологическим показаниям, не связанным с демиелинизирующим процессом, у бессимптомных пациентов («клинически немые очаги») называется радиологически изолированный синдром (РИС).

До эры использования МРТ в клинической диагностике, в посмертных исследованиях бессимптомная демиелинизация у пациентов без клиники рассеянного склероза выявлялись в 0,1-0,3% аутопсий [132]. Обширная доступность томографических исследований привела к увеличению частоты диагностики бессимптомных очаговых изменений центральной нервной системы. Исследования МРТ проведенные в крупных когортах здоровых людей демонстрируют частоту РИС  $\approx 0,1-0,7\%$  [132].

В 2009 году сформулированы критерии диагностики радиологически изолированного синдрома:

А. Наличие случайно идентифицированных аномалий белого вещества ЦНС, отвечающих следующим МРТ-критериям:

1. овальные, хорошо ограниченные и однородные очаги, наблюдаемые с или без вовлечения мозолистого тела;
2. гиперинтенсивные на T2-ВИ, размером  $\geq 3$  мм, и соответствующие критериям Баркхофа – с признаками диссеминации в пространстве;
3. очаговые изменения вещества головного мозга не связаны с сосудистыми изменениями;
4. структурные изменения вещества головного мозга, не связанные с другим патологическим процессом;

В. Отсутствие данных о хронических заболеваниях, поражающих ЦНС, в анамнезе;

С. Выявленные при МРТ нарушения не сопровождаются клинически выраженными нарушениями в социальной, профессиональной или личной области жизни;

Д. Изменения, выявленные при МРТ, не связанные с воздействием токсических веществ;

Е. Исключены пациенты с фенотипом лейкоареоза и множественным поражением головного мозга без вовлечения мозолистого тела;

Ф. Очаговые изменения в веществе головного мозга не связанные с другими неврологическими заболеваниями.

В рекомендациях MAGNIMS-2016 предлагается использование критериев рассеянного склероза для диагностики радиологически изолированного синдрома. Однако РИС - это не подтип рассеянного склероза, поскольку не имеет клинических проявлений демиелинизирующего процесса, хотя атрофия вещества головного мозга, потеря аксонов и когнитивная дисфункция как и при рассеянном склерозе может присутствовать. У 2/3 пациентов в динамике наблюдалась радиологическая прогрессия, а у 1/3 развивалась неврологическая симптоматика в течение 5 лет [44, 132].

#### 1.4 Диагностика демиелинизирующих заболеваний

Диагностика рассеянного склероза включает клинические и лабораторные данные, свидетельствующие о демиелинизирующем процессе центральной нервной системы с признаками диссеминации в пространстве (DIS) и времени (DIT) [6].

Клинические критерии для постановки диагноза «рассеянного склероза» включают:

1. Наличие объективных данных о мультифокальном поражении центральной нервной системы;

2. При неврологическом осмотре должны быть выявлены клинические данные, по крайней мере, о двух отдельно расположенных очагах;

3. Неврологические симптомы, свидетельствующие о поражении проводников нервной системы;

4. Симптомы имеют преходящий характер, выполняя одно из следующих требований:

а) два или более клинических эпизода, разделённых периодом не менее 1 месяца, продолжительностью не менее 24 часов;

б) медленное, постепенное прогрессирование процесса на протяжении, не менее 6 месяцев;

5. Возраст дебюта заболевания от 10 до 50 лет включительно;

6. Имеющиеся неврологические нарушения не могут быть объяснены другим патологическим процессом.

После неврологического осмотра проводят дополнительные лабораторные исследования для более точной диагностики демиелинизирующего поражения центральной нервной системы, включающие проведение люмбальной пункции для анализа спинномозговой жидкости (СМЖ), метод вызванных потенциалов, анализ крови, а также МРТ для визуализации очагов демиелинизации.

#### 1.4.1 Метод вызванных потенциалов

Метод вызванных потенциалов - это электро-нейрофизиологические методы оценки церебральной функции, используемы для оценки нарушений в центральной нервной системе. Вызванные потенциалы позволяют выявить дисфункцию афферентных и эфферентных путей, поражение которых может не проявляться клинически, особенно у пациентов без клинических признаков поражения зрительного нерва, и, таким образом, обеспечивают дополнительной информацией о поражении центральной нервной системы. Преимущественно используют зрительные (визуальные) вызванные потенциалы (Visual-evoked potentials (VEP)) – у 30% пациентов с КИС независимо от клинической картины и у более 50% пациентов с установленным диагнозом рассеянного склероза, у которых отсутствуют данные о поражении зрительных нервов, наблюдаются



изменения VEP [10, 64]. Как известно, при рассеянном склерозе поражение зрительных нервов происходит постепенно, поэтому среднее значение VEP увеличивается в зависимости от стадии заболевания, так у пациентов с легкой степенью поражения зрительных путей все еще сохраняется «нормальный VEP». Кроме того, длительная задержка ответа (P100), превышающая 2,5 или 3 стандартных отклонения от нормы, интерпретируется как свидетельство демиелинизирующего заболевания [120].

Соматосенсорные вызванные потенциалы (SSEP) и слуховые вызванные потенциалы (BAEP) также могут использоваться в качестве доказательства демиелинизации, которая не обнаруживается клинически или при МРТ [10]. Сочетание соматосенсорных, двигательных и слуховых вызванных потенциалов имеют важную прогностическую функцию. Установлено, что, если все три вызванных потенциала (VEP, SSEP и BAEP) являются аномальными у пациентов с КИС, то существует повышенный риск конверсии в клинически достоверный рассеянный склероз (независимо от результатов МРТ).

#### 1.4.2 Исследование спинномозговой жидкости

Исследование ликвора используется для подтверждения воспалительного процесса в центральной нервной системе и в дифференциальной диагностике атипичных форм демиелинизирующих и различных инфекционных заболеваний. Исследование ликвора на наличие олигоклональных полос-IgG проводится параллельно с анализом сыворотки крови, полученной в течение 72 часов после люмбальной пункции. Более 95% пациентов с рассеянным склерозом имеют олигоклональные полосы-IgG, при одновременном отсутствии их в сыворотке крови [120]. Качественная демонстрация двух и более ликворо-специфических олигоклональных полос указывает на синтез интратекальных антител, что подтверждает диагноз рассеянного склероза. Еще одним не менее важным показателем является повышение индекса IgG, которое при демиелинизации

сочетается с появлением олигоклональных полос, в то время как при других воспалительных заболеваниях они могут встречаться изолированно друг от друга.

### 1.4.3 Оптическая когерентная томография зрительного нерва.

Нервные волокна, составляющие передний отрезок зрительного пути (зрительные нервы, хиазма, зрительные тракты), представляют собой аксоны ганглиозных клеток сетчатки (комплекс ганглиозных клеток сетчатки (GCC)), которые имеют определенную топографию, как на уровне сетчатки, так и по ходу всего зрительного пути [5, 27]. Для рассеянного склероза характерно истончение перипапиллярного слоя нервных волокон (RNFL), преимущественно в височных порциях зрительного нерва. Истончение RNFL может быть выявлено при прямой фундоскопии и количественно определено с помощью ОКТ. Потеря аксонов сетчатки обнаруживается на самой ранней клинической стадии – КИС, но становится более выраженной на более поздних стадиях (КИС < RRMS < SPMS). Кроме того, при рассеянном склерозе отмечается уменьшение объема макулы; а непропорциональное истончение наружных и внутренних макулярных слоев с относительным сохранением RNFL свидетельствует о более агрессивном течении рассеянного склероза [27, 50].

### 1.4.4 Гистологическое исследование.

Гистологическое исследование проводится крайне редко, в основном при молниеносных и атипичных клинических случаях. При анализе полученных материалов выявляется периваскулярное воспаление, инфильтрация макрофагами, большим количеством Т- и В-клеток, потеря аксонов в очагах демиелинизации белого вещества; в остальном «визуально неповрежденном» белом веществе полушарий головного мозга визуализируется обширная активация микроглии [50]. При гистологических исследованиях и аутопсиях визуализируются корти-

кальные демиелинизирующие поражения, которые не определяются при рутинных МР-исследованиях.

#### 1.4.5 Магнитно-резонансная томография

МРТ головного и спинного мозга является наиболее информативным и безопасным методом диагностики рассеянного склероза, обладающий высокой разрешающей способностью и позволяющий выявить очаговое поражение центральной нервной системы – «бляшки», расположенные в структуре белого вещества головного и спинного мозга со следующими сигнальными характеристиками: гиперинтенсивный сигнал на FLAIR (fluid attenuated inversion recovery – последовательность «инверсия-восстановление» с подавлением сигнала от свободной жидкости) и T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ), изогипоинтенсивный на T1-ВИ. У отдельных пациентов визуализируются резко гипоинтенсивные на T1-ВИ очаги по типу «черных дыр», указывающие на хроническую стадию повреждения белого вещества с разрушением аксонов и необратимыми изменениями [6, 73, 74, 75, 104]. Очаги демиелинизации имеют округлую или овальную форму, их размеры варьируются от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре, с типичной локализацией в веществе головного мозга при клинически достоверном рассеянном склерозе: 1) юкстокортикальные отделы – повреждение U-волокон: очаги тесно прилежат к кортикальным отделам долей головного мозга; 2) перивентрикулярные отделы – визуализируются множественный очаги, в том числе и «пальцы Доусона» - овальной формы очаги, расположенные перпендикулярно к желудочкам и тесно к ним прилежащие – являются результатом воспаления, развившегося вокруг проникающих венул; 3) мозолистое тело; 4) инфратенториально: в структуре ствола и мозжечка.

В последнее десятилетие широко используется МРТ с внутривенным введением гадолиний-содержащих контрастных веществ для улучшения визуализации очагов - позволяет выявить мелкие очаги, которые не определяются или

неотчетливо визуализируются на нативных изображениях, оценить степень повреждения гематоэнцефалического барьера, а также дифференцировать очаги по степени их активности: «новые» активные очаги резкоинтенсивно гомогенно накапливают контрастное вещество – отмечено, что контрастирование очагов сохраняется на протяжении 4х-5ти недель после появления; при реактивации «старых» очагов отмечается гетерогенное кольцевидное или полуконцентрическое накопление контрастного вещества, тогда как, неактивные очаги контрастное вещество не накапливают. В дифференциальной диагностике с очагами сосудистой или воспалительной этиологии проводят сравнительную оценку по количеству, форме, распространенности и локализации очагов, по перифокальным изменениям, наличию общих атрофических изменений в структуре головного и спинного мозга, скорости и типу контрастирования [73, 74, 75].

Международной экспертной группой под руководством профессора Мак-Дональда были разработаны и рекомендованы для повсеместного применения диагностические критерии рассеянного склероза, активно использующие данные МРТ для определения диссеминации очагов поражения центральной нервной системы во времени и в пространстве, позволяющие проводить раннюю диагностику с высокой степенью специфичности и чувствительности. В 2017 году критерии были пересмотрены для упрощения их использования: диагноз рассеянного склероза может быть установлен при соблюдении любых из пяти нижеперечисленных групп критериев, в зависимости от количества клинических атак [44, 73, 74, 99]:

- $\geq 2$  клинических атак:  $\geq 2$  очага демиелинизации и наличие объективных клинических признаков; дополнительных данных не требуется;
- $\geq 2$  клинических атак: 1 очаг демиелинизации, наличие объективных клинических признаков и анамнез предполагающего наличие старых очагов; дополнительных данных не требуется;

- $\geq 2$  клинических атак: 1 очаг демиелинизации, наличие объективных клинических признаков, без анамнеза предполагающего наличие предыдущих очагов; наличие диссеминации в пространстве при МРТ;
- 1 клиническая атака (напр. клинически изолированный синдром):  $\geq 2$  очагов демиелинизации и наличие объективных клинических признаков; наличие диссеминации во времени или наличие олигоклональных полос-IgG в спинномозговой жидкости;
- 1 клиническая атака (напр. клинически изолированный синдром): 1 очаг демиелинизации, наличие объективных клинических признаков; наличие диссеминации в пространстве и во времени по данным МРТ или наличие олигоклональных СМЖ-специфических антител.

Для постановки диагноза рассеянного склероза необходимо выполнение критерия «диссеминации в пространстве и времени», свидетельствующий о волнообразном хроническом течении процесса с вовлечением нескольких проводящих систем центральной нервной системы. Для подтверждения диссеминации в пространстве по данным МРТ, необходимо выявить T2-гиперинтенсивных очагов ( $\geq 3$  мм по длинной оси), симптоматических и/или асимптоматических, типичных для рассеянного склероза, в двух или более из следующих локализаций: 1) перивентрикулярно ( $\geq 1$  очага; если пациент старше 50 лет, рекомендуется искать большее количество очагов); 2) кортикально или юкстокортикально ( $\geq 1$  очага); 3) инфратенториально ( $\geq 1$  очага); 4) спинной мозг ( $\geq 1$  очага) [2]. Диссеминацию во времени можно подтвердить двумя способами: 1) одновременное наличие накапливающих контраст и не накапливающих очагов демиелинизации; 2) новый T2-гиперинтенсивный или накапливающий парамагнетик очаг демиелинизации, по сравнению с предыдущим МР-исследованием (не зависимо от давности) [7, 8, 99, 120].

Однако, клинические проявления часто не соответствуют наличию и выраженности очаговых изменений головного мозга, что может затруднять постановку диагноза; кроме того, рутинные МР-протоколы обладают недоста-

точной чувствительностью к другим клинически значимым нозологиям, таким как болезнь серого вещества и диффузное повреждение белого вещества.

Появились новые подходы анализа данных и последующей обработки. Одно из перспективных направлений - это последовательный анализ изображений для изучения динамического изменения интенсивности МР-сигнала по пикселям. Благодаря такому подходу выявленные изменения в отдельных очаговых поражениях при динамическом наблюдении указывают на общий сдвиг заболевания. Другой подход оценки изменения при динамическом наблюдении является оценка изображений с вычитанием – основанная на «вычитании» изображений последних исследований друг из друга с получением результативных карт. Такой подход обеспечивает повышенную чувствительность к «новым» очаговым поражениям по сравнению с качественным анализом, однако является технически сложной методикой. Перспективным является комплексное исследование, включающее рутинные протоколы исследования и такие методики, как МР-спектроскопия ( $^1\text{H}$ -МРТ), диффузионная, перфузионная МРТ, МРТ с переносом намагниченности.

МР-спектроскопия используется для измерения уровня метаболитов: уменьшение *N*-ацетил-аспартата связано с повреждением или дисфункцией аксонов; холинсодержащие соединения часто увеличиваются во время воспаления, распада миелина и ремиелинизации; концентрация креатина увеличивается с увеличением плотности клеток; увеличение миоинозитола свидетельствует о глиальной пролиферации; могут быть измерены аминокислоты, действующие как нейротрансмиттеры, такие как глутамат, глутамин и ГАМК ( $\gamma$ -аминомасляная кислота). В контрастируемых очагах демиелинизации наблюдается увеличение креатина, холина, миоинозитола и глутамата, тогда как *N*-ацетил-аспартат может быть в пределах нормы или незначительно снижаться. В «визуально неповрежденном» белом веществе можно обнаружить сходную картину соотношения метаболитов. В хронических очагах, не накапливающих контрастное вещество, *N*-ацетил-аспартат значительно снижается, миоинозитол увеличивается, а концентрация глутамата в пределах нормы [54, 17, 114]. Количественная оценка широ-

кого нейрохимического профиля *in vivo* дает представление о роли нейродегенерации, восстановления тканей, роли окислительного стресса и антиоксидантной терапии при рассеянном склерозе [17].

Магнитно-резонансная томография с переносом намагниченности измеряет взаимодействие между протонами в свободных жидкостях и протонами, связанными с макромолекулами, с использованием коэффициента переноса намагниченности (MTR). Низкие значения MTR являются показателем повреждения миелиновой и аксональной мембран [17, 128]. Различные степени снижения MTR были выявлены в очагах демиелинизации в стадии ремиссии и обострения заболевания [17, 43]. Снижение MTR было также обнаружено в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе у пациентов с рассеянным склерозом, причем, более выражены у пациентов с прогрессирующими формами и имеют тенденцию к ухудшению с течением времени [17, 43]. Предварительные исследования показали, что MPT с переносом намагниченности имеет прогностическое значение для определения течения заболевания, и, таким образом, данный метод можно использовать в качестве дополнительного параклинического инструмента [17, 43].

Развития в области диффузионной магнитно-резонансной томографии и волоконной трактографии привели к появлению техники диффузионно-тензорной трактографии (DTI), которая позволяет получить более детальную информацию об организации трактов головного и спинного мозга, для этого количественно оценивают фракционную анизотропию (FA) и среднюю диффузивность (MD). Как правило, MD выше в поврежденных тканях в результате увеличения свободной диффузии; и напротив, FA снижается из-за потери когерентности в основном предпочтительном направлении диффузии [28, 34, 98]. Проведенные исследования демонстрируют снижение FA и повышение диффузии молекул воды в очагах демиелинизации по сравнению с «визуально неповрежденным» белым веществом. Также было выявлено, что в «новых (активных)» бляшках, сформировавшихся менее чем за 3 месяца до исследования, диффузия молекул воды выше, чем в хронических очагах [26, 98, 133]. Кроме того, было продемонстрировано, что

коэффициент диффузии в NAWM пациентов с клинически установленным рассеянным склерозом выше, чем у здоровых добровольцев [13, 23, 30, 101, 133]. Диффузионная тензорная МРТ является многообещающими методами для изучения поражений как белого, так и серого вещества головного и спинного мозга при демиелизирующих заболеваниях.

На сегодняшний день магнитно-резонансная томография позволяет проводить оценку гемодинамики на микроциркуляторном уровне – перфузии мозговой ткани *in vivo* [105]. Перфузионная МРТ проводится с использованием экзогенных маркеров, таких как соли гадолиния – болюсное динамическое исследование; а также с использованием эндогенных маркеров – метод спиновой маркировки артериальной крови (Arterial Spin Labeling - ASL) [24, 28, 60, 61, 67, 92]. В основе Мр-перфузии лежат те же принципы оценки, что и при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), однако, имеют ряд преимуществ: более высокое соотношение сигнал-шум и контраст-шум, лучшее пространственное и анатомическое разрешение, более короткое время сбора данных, отсутствие лучевой и радиологической нагрузки [17, 60, 96, 110, 124]. Острые поражения при рассеянном склерозе характеризуются повышенной перфузией, тогда как в белом и сером веществе отмечается снижение показателей перфузии [8, 12, 17, 49, 96, 109]. Методики перфузионной МРТ нуждаются в дальнейшей разработке для улучшения количественной оценки скорости и объема церебрального кровотока. Кроме того, необходимо определить чувствительность и клиническую значимость перфузионных МРТ-исследований при рассеянном склерозе.

В настоящее время предпринимаются значительные усилия по поиску биологических маркеров рассеянного склероза для изучения его патофизиологии. Новый контрастный агент на основе гадолиния - Gadofluorine M, избирательно накапливается в нервных волокнах, подвергающихся антероградной дегенерации (Wallerian degeneration), и выглядит ярким на T1-взвешенных изображениях [17, 33]. Перспективным является использование контрастных агентов, состоящих из частиц железа, ультрамалых частиц оксида железа или суперпарамагнитных



частиц оксида железа, у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями для отслеживания макрофагов [17, 29, 30]. Проведенные исследования у пациентов с рецидивирующим-ремиттирующим типом течения рассеянного склероза, с использованием ультрамалых частиц оксида железа и гадолиния, подтвердили диффузное контрастное усиление, что указывает на неоднородность развивающейся воспалительной реакции лежащей в основе заболевания [17, 38, 126,]. Дополнительная информация, полученная путем отслеживания макрофагов с частицами железа, может сыграть уникальную роль в мониторинге эффективности терапии, нацеленной на клеточные компоненты воспаления.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Набор добровольцев в группу контроля

Набор добровольцев (группы контроля) проводится по единой схеме: сначала проводилась ознакомительная беседа с волонтером. При привлечении к обследованию соблюдались международные требования: информированность обследуемого, согласие его на проведение обследования в полном объеме и обеспечение конфиденциальности (Декларация Всемирной Медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., г. Хельсинки; «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266). Кроме того, все исследования проводились под контролем и сопровождением этического совета Института «Международного Томографического Центра» СО РАН.

С целью оценки перфузии белого и серого вещества головного мозга, а также подкорковых структур было проведено МРТ-исследование у 30 добровольцев без неврологических нарушений в анамнезе и в неврологическом статусе на момент исследования, без сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, без МР-данных объемного или очагового поражения тканей головного мозга, а также без МР-признаков нарушения церебральной гемодинамики. Возраст исследуемых колебался от 21 до 44 лет (средний возраст составил:  $24,8 \pm 1,5$  лет); в группу контроля были включены 24 женщины и 6 мужчин. Во всех случаях исследование начинали с рутинной МРТ головного мозга, а затем переходили к эксперименту с использованием гадолиний-содержащего контрастного вещества.

Таблица 2 – Разделение по половому признаку в группе контроля

Пол	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)
Число людей в группе	6 (20%)	24 (80%)

## 2.2 Набор исследуемых групп

В исследование были включены пациенты с клиническими и томографическими данными о демиелинизирующем процессе центральной нервной системы, находящиеся на учете в Областном центре рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы города Новосибирска.

### 2.2.1 Набор группы пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом

В данную группу включен 71 пациент с установленным диагнозом – цереброспинальной формы рассеянного склероза, находящиеся на учете в Новосибирском областном центре рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы города Новосибирска, в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст составил  $34,6 \pm 8,02$  лет). Возраст пациентов на момент дебюта заболевания варьировал от 15 до 46 лет, (средний возраст составил –  $26,6 \pm 8,4$  лет). На момент включения в исследование длительность заболевания колебалась от 3 месяцев до 22 лет (в среднем  $8 \pm 6,7$  лет). В исследование было включено 66 пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с рецидивирующе-ремиттирующим течением и 5 пациентов с вторично прогрессирующим течением (таблица 3). Все пациенты получали иммуномодулирующую терапию, однако ни один пациент не получал системные кортикостероиды во время исследования или за 3 месяца до исследования.

Таблица 3 – Основные клинико-демографические показатели обследованной выборки пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом

Показатели	Значения
1	2
Соотношение числа мужчин/женщин	19/52
Средний возраст пациентов	$34,6 \pm 8,02$ лет
Средняя продолжительность заболевания	$8 \pm 6,7$ лет

1	2
Распределение пациентов по степени инвалидизации, абс. (%)	
EDSS менее 3	56 (78,1%)
EDSS от 3,5 до 5,5	10 (14,6%)
EDSS более 5,5	5 (7,3%)

Критериями включения исследуемых являлись критерии МакДональда 2010 года, учитывающие данные клинического осмотра и результаты МРТ головного и спинного мозга (таблица 4). Неврологический осмотр проводился специалистом в Областном центре рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы города Новосибирска с оценкой выраженности неврологических нарушений по балльной шкале функциональных систем (Functional Systems, FS) и расширенной шкале инвалидности EDSS (Expanded Disability Status Scale), предложенные J.F.Kurtzke. Оценка функциональных систем включала оценку состояния основных проводниковых систем головного и спинного мозга, в частности:

- поражение кортикоспинального (пирамидного) пути (FS pyramidal);
- поражение мозжечковых путей (FS cerebellar);
- поражение проводников чувствительности (FS sensory);
- поражение черепных нервов и стволовых структур (FS brainstem);
- расстройства функции тазовых органов (FS bladder/bowel);
- нарушения зрения (FS visual);
- патопсихологические расстройства (FS mental).

Таблица 4 – Диагностические критерии рассеянного склероза McDonald 2010

Клиническая картина	Необходимые дополнительные данные
Два или более обострения, клинические проявления двух или более очагов	Не требуется никаких дополнительных данных
Два или более обострения, объективные данные о наличии минимум одного очага демиелинизации	Диссеминация в пространстве: один или более гиперинтенсивный очаг на T2-ВИ в двух из 4 областей: перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально, в структуре спинного мозга
Одно обострение в анамнезе и объективные признаки двух и более очагов	Диссеминация во времени: одновременное наличие на МРТ бессимптомных контрастируемых и неконтрастируемых очагов ИЛИ Появление новых гиперинтенсивных на T2-ВИ и контрастируемых на постконтрастных T1-ВИ очагов на повторных МРТ ИЛИ Прогнозирование повторного обострения
Одно обострение, клинические данные о наличии одного очага (моносимптомное проявление, клинически изолированный синдром)	Подтверждение диссеминации в пространстве и во времени
Постепенное прогрессирование неврологических симптомов, подозрительных на рассеянный склероз (первично-прогрессирующий тип)	Прогрессирование болезни в течение 1 года (ретроспективно или проспективно) и наличие 2 из 3 критериев: 1) доказательство диссеминации в пространстве в структуре головного мозга, т.е. наличие одного и более гиперинтенсивных очагов на T2-ВИ в одной из областей, типично поражающиеся при рассеянном склерозе: перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально 2) доказательство диссеминации в пространстве в структуре спинного мозга, т.е. наличие двух и более гиперинтенсивных очагов на T2-ВИ 3) положительные данные анализа ЦСЖ

При проведении рутинного МР-исследования у всех пациентов выявлялась картина множественного очагового поражения белого вещества головного мозга. Очаги имели округлую, овальную форму с длинником перпендикулярным коре и боковым желудочкам головного мозга, а также U-образные в юкстакортикальном белом веществе, размерами от 3 мм и более со следующими сигнальными характеристиками: гиперинтенсивные на T2-ВИ и FLAIR изображениях, изо-гипоинтенсивные на T1-ВИ.

Учитывались критерии диссеминации процесса как в пространстве в виде наличия гиперинтенсивных на T2-ВИ и FLAIR очагов в двух из четырех типичных локализациях: перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально и в спинном мозге; так и критерии диссеминации во времени в виде наличия у пациента одновременно очагов накапливающих и не накапливающих гадолиний-содержащее контрастное вещество (таблица 5).

Таблица 5 – МРТ-критерии диссеминации в пространстве и времени

Диссеминация в пространстве	Диссеминация во времени
<p>Наличие очагов в двух типичных локализациях:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 3</math> очагов перивентрикулярно</li> <li>• <math>\geq 1</math> очага юкстакортикально</li> <li>• <math>\geq 1</math> очага субтенториально</li> <li>• <math>\geq 1</math> очага в спинном мозге</li> <li>• <math>\geq 1</math> очага в зрительном нерве</li> </ul> <p>Не имеет значения симптомность очагов в стволе мозга, спинном мозге и зрительном нерве.</p>	<p>Один из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Новый (е) очаг (и) на T2-ВИ и/или накапливающие гадолиний-содержащее контрастное вещество на T1-ВИ на последующих МРТ, независимо от времени проведения первичного сканирования</li> <li>• Одновременное наличие очагов накапливающих и не накапливающих гадолиний-содержащее контрастное вещество в одном исследовании</li> </ul>

В данной группе все обследуемые были разделены на группы в зависимости от типа течения заболевания на основании клинических, лабораторных и томографических данных (таблица 6).

Таблица 6 – Группы пациентов на основе клинических данных о течении заболевания

Группы пациентов	Количество пациентов абс. (%)
Группа пациентов с рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением	66 (93%)
Группа пациентов с рассеянным склерозом с вторично-прогрессирующим течением	5 (7%)

В группу пациентов ремиттирующим-рецидивирующим течением рассеянного склероза были включены пациенты с четко выраженным чередованием стадий обострения и стабилизации клинического состояния. В данной группе были сформированы две подгруппы (таблица 7). Ориентиром включения пациентов в данные подгруппы были результаты контрастного МР-исследования о характере накопления гадолиний-содержащего контраста очагами демиелинизации в структуре вещества головного мозга и клинических данных – многоочаговая неврологическая симптоматика. В подгруппу клинически достоверного рассеянного склероза с ремиттирующим-рецидивирующим течением в стадии обострения были включены пациенты с нарастающей неврологической симптоматикой и с очагами демиелинизации в белом веществе головного мозга, накапливающими гадолиний-содержащее контрастное вещество. Исследуемые с признаками стабилизации неврологического статуса и при отсутствии данных о накоплении контрастного вещества очагами демиелинизации были отнесены в подгруппу рассеянного склероза в стадии ремиссии (таблица 7).

Таблица 7 – Подгруппы пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением на основе клинических и томографических данных об активности процесса

Подгруппа пациентов	Количество пациентов (%)
Группа пациентов с рассеянным склерозом в стадии обострения	19 (28,8%)
Группа пациентов с рассеянным склерозом в стадии ремиссии	47 (71,2%)

Исследуемые с длительным течением заболевания, у которых наблюдалось непрерывное прогрессирование клинических проявлений без четко выраженных периодов ремиссии с имеющимися данными о чередовании стадий обострения и ремиссий в анамнезе были отнесены в группу клинически достоверного рассеянного склероза с вторично-прогрессирующим течением.

### 2.2.2 Набор группы пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС)

В данную группу вошло 9 пациентов с установленным диагнозом клинически изолированного синдрома, находящиеся на учете в Новосибирском областном центре рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы города Новосибирска (таблица 8). Возраст обследуемых колебался от 24 до 38 лет (средний возраст составил:  $29 \pm 5,7$  лет). Критериями отбора являлись данные осмотра невролога об одиночном моно-/мультифокальном эпизоде неврологических нарушений в анамнезе и МР-данные об очаговом поражении вещества головного мозга, но не отвечающие критериям диссеминации в пространстве и времени. Клинические проявления КИС были представлены ретробульбарным невритом (2 пациента – 22,2%), нарушениями чувствительности (3 пациента – 33,3%), координационными нарушениями (2 пациента – 22,2%), двигательными нарушениями (2 пациента – 22,2%). Кроме того, по данным предварительного анкетирования пациентов присутствовали следующие жалобы: снижение остроты зрения, приступы «затуманивания» зрения, шум в голове и головокружение, боли в заглазничном пространстве и выпадение полей зрения, головные боли.

При проведении рутинного МР-исследования у всех пациентов выявлялась картина множественного очагового поражения белого вещества головного мозга. Очаги имели округлую, овальную и неправильную форму, со следующими



сигнальными характеристиками: изогипоинтенсивные на T1-ВИ, гиперинтенсивные на T2-ВИ и FLAIR изображениях.

Таблица 8 – Основные клинико-демографические показатели обследованной выборки пациентов с клинически изолированным синдромом

Показатели	Значения
Соотношение числа мужчин/женщин	3/6
Средний возраст пациентов	29±5,7 лет
Средняя продолжительность заболевания	1,1± 0,7 лет

## 2.3 Проведение исследования перфузии головного мозга

### 2.3.1 Исследование перфузии головного мозга с помощью методики перфузионной МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 3 Тесла

Исследование проводилось на МР-томографе «Ingenia» фирмы «Philips» с напряженностью магнитного поля 3Тесла с использованием головной катушки. Во всех случаях с целью исключения или верификации патологии головного мозга исследование начинали с рутинного протокола МР-томографии, включающего получение на T1- и T2-взвешенных изображений (T1-ВИ, T2-ВИ), изображений с подавлением сигнала от ликвора (FLAIR), изображения с двойной инверсией восстановления (DIR) (таблица 9), с последующей оценкой очагового поражения головного мозга в соответствии с критериями МакДональда 2010: учитывалось количество, расположение, конфигурация и размеры очагов в веществе головного мозга (таблица 4).

Таблица 9 – Характеристика используемого протокола магнитно-резонансной томографии головного мозга на МР-томографе «Ingenia» Philips 3Тесла

	3D_T1W_TFE	T2W_TSE	3D_T2W_FLAIR	DIR
Ориентация срезов	аксиальная	аксиальная	аксиальная	сагиттальная
Импульсная последовательность	TFE	TSE	TSE	TSE
TR/TE	7,9/3,9	3000/80	4800/331 TI 1650	5500/281 TI 2550
Матрица	252x227	420x272	204x196	208x208
Размер вокселя, мм (сагит x попер x верт)	0,87x0,87x1	0,4x0,4x4	0,72x0,72x0,6	0,98x0,98x0,65
Толщина среза	1,2	4	1,2	1,3
NSA	2	2	2	2
Время сканирования	3 мин 1 сек	3 мин 36с	6 мин 10с	6 мин 20с

После рутинного протокола исследования и оценки очагового поражения головного мозга проводилась перфузионная МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста (DSC – dynamic susceptibility contrast) – FE\_EPI – динамическая T2\*-взвешенная 3D градиент эхо EPI последовательность, в аксиальной плоскости: срезы ориентировались по межкомиссуральной линии; с параметрами, представленными в таблице 10. Зона исследования включает все отделы головного мозга: лобные, теменные, затылочные и височные доли, базальные ядра и капсулы, мозолистое тело, ножки мозга, средний мозг, мост, ножки и гемисферы мозжечка.

С помощью автоматического инжектора Medrad пациентам внутривенно через внутривенный катетер 18 диаметра, расположенный в антекубитальной ямке, вводился гадолиний-содержащий контрастный препарат Гадовист (действующее вещество Гадобутрол) с концентрацией 1,0 ммоль/мл в дозе 0,1 ммоль/кг веса тела, с постоянной скоростью введения 4,5 мл/с и последующим введением физиологического раствора в объеме 40 мл с той же скоростью. При первом проходе болюса контрастного вещества по васкулярной системе многократно регистрировались изображения на двадцати пяти различных уровнях с получением 40 динамических изображений на каждом уровне. Изображения

первого динамика были получены перед инъекцией контрастного вещества для определения базовой линии интенсивности МР-сигнала. Перфузионное исследование заняло 70 секунд с момента введения контрастного вещества.

Таблица 10 – Характеристика параметров методики перфузионной МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста (DSC) на МР-томографе «Ingenia» Philips 3Тесла

Параметры	FE_EPI
Ориентация срезов	аксиальная
Импульсная последовательность	EPI
TR/TE	1623/40
матрица	96x94
Размер вокселя, мм (сагит x попер x верт)	1,75x1,75x4
NSA	1
Толщина среза	4
Количество срезов	25
Время сканирования	1 минута 10 секунд

Все пациенты с демиелинизирующими заболеваниями и добровольцы в группе контроля проходили стандартное исследование и перфузионную МРТ в течении одного сеанса визуализации. Общая длительность исследования, включая рутинный МР-последовательности, составляла около 28 мин для каждого пациента.

### 2.3.2 Исследование диффузии в веществе головного мозга с помощью методики диффузионно-тензорной визуализации на сверхвысокопольном МР-томографе с напряженностью магнитного поля 3Тесла

Для оценки структурных изменений вещества головного мозга дополнительно была использована методика МР-трактографии на МР-томографе «Ingenia» фирмы «Philips» с напряженностью магнитного поля 3 Тесла в течении одного сеанса визуализации с методикой перфузионной МРТ. Технические параметры диффузионно-тензорной МРТ представлены в таблице 11. Срезы

ориентировались по межкомиссуральной линии. Зона исследования включает все отделы головного мозга.

Таблица 11 – Характеристика параметров методики диффузионно-тензорной визуализации (DTI)

Параметры	DTI
Ориентация срезов	аксиальная
Импульсная последовательность	SE
TR/TE	3525/87
матрица	92x90
Размер вокселя, мм (сагит x попер x верт)	2,00x2,00x2,00
NSA	1
Толщина среза	2
Количество срезов	60
Время сканирования	6 минут 41 секунда

2.3.3 Исследование перфузии головного мозга с помощью методики перфузионной МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста на высокопольном МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла

Исследование проводилось на высокопольном МР-томографе «Achieva» фирмы «Philips» с напряженностью магнитного поля 1,5Т с использованием 16-канальной головной SENSE-катушки. Во всех случаях с целью исключения или верификации патологии головного мозга исследование начинали с рутинного протокола МР-томографии, включающего получение на T1- и T2-взвешенных изображений, изображений с подавлением сигнала от ликвора (FLAIR) (таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика используемого протокола магнитно-резонансной томографии для исследования головного мозга на МР-томографе «Achieva Philips» 1,5 Тесла

	T1W_TSE	T2W_TSE	T2W_FLAIR
Ориентация срезов	сагиттальная	аксиальная	фронтальная
Импульсная последовательность	TSE	TSE	TSE_IR
TR/TE	549/15	5148/100	11675/140 TI 2800 ms
матрица	256x180	372x247	300x165
Размер вокселя, мм (сагит x попер x верт)	0,94x0,94x5	0,49x0,49x4	0,84x0,84x4
Толщина среза	5	4	4
NSA	2	2	2
Время сканирования	1 мин 11с	2мин 29с	2мин 55с

После рутинного протокола исследования и оценки очагового поражения головного мозга проводилась перфузионная МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста (DSC) – методика Presto – динамическая T2\*-взвешенная 3D градиент эхо EPI последовательность. Срезы ориентировались по межкомиссуральной линии. Зона исследования включает все отделы головного мозга: лобные, теменные, затылочные и височные доли, базальные ядра и капсулы, мозолистое тело, ножки мозга, средний мозг, мост, ножки и гемисферы мозжечка.

При первом проходе болюса контрастного вещества по сосудистой системе многократно регистрировались изображения на тридцати различных уровнях с получением 40 динамических изображений на каждом уровне. Изображения первого динамика были получены перед инъекцией контрастного вещества для определения базовой линии интенсивности МР-сигнала. С помощью автоматического инжектора Ulrich пациентам внутривенно через внутривенный катетер 18 диаметра, расположенный в антекубитальной ямке, вводится гадолиний-содержащий контрастный препарат Гадовист (действующее вещество Гадобутрол) с концентрацией 1,0 ммоль/мл в дозе 0,1 ммоль/кг веса, с постоянной

скоростью введения 4,5 мл/с и последующим введением физиологического раствора в объеме 40 мл с той же постоянной скоростью.

Длительность перфузионного исследования составила 98 секунд с момента введения контрастного вещества.

Таблица 13 – Характеристика параметров методики перфузионной МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста (DSC) на МР-томографе «Achieva» Philips 1,5 Тесла

Параметры	Perf_presto
Ориентация срезов	аксиальная
Импульсная последовательность	EPI
TR/TE	17/25
матрица	64x51
Размер вокселя, мм (сагит x попер x верт)	1,72x1,72x3,5
NSA	1
Толщина среза	4
Количество срезов	30
Время сканирования	1 мин 38с

Все пациенты с демиелинизирующими заболеваниями и добровольцы в группе контроля проходили стандартное исследование и МР-перфузию в течении одного сеанса визуализации. Общая длительность исследования, включая рутинный МР-последовательности, составляла около 25 мин для каждого пациента.

#### 2.4 Анализ полученных данных МР-изображений

Для обработки изображений применяли вычислительное оборудование на базе Xeon/2,8GHz/3,0Gb под управлением операционной системы Windows XP и программного обеспечения Windows XP магнитно-резонансного томографа «Achieva» фирмы «PHILIPS» (Нидерланды) и магнитно-резонансного томографа «Ingenia» фирмы «PHILIPS» (Нидерланды), установленные в Международном Томографическом Центре СО РАН (г. Новосибирск). Использовали вычислительное оборудование на базе Pentium-4/2,8GHz/1,0Gb под управлением опера-

ционной системы Windows XP, программное обеспечение MS Word, Excel; Statistica 10.0. для статистической обработки полученного числового материала и представления его в виде таблиц и графиков.

Порядок анализа полученных изображений и количественных данных у каждого пациента был следующий:

1. Посрезовый качественный анализ полученных T1-, T2-взвешенных изображений, FLAIR и DIR, а также перфузионных изображений и индивидуальных перфузионных карт для каждого показателя перфузии.

2. Получение количественной информации о перфузии «визуально неповрежденного» серого и белого вещества головного мозга — скорость (CBF) и объем (CBV) церебрального кровотока, среднее время транзита контрастного вещества в зоне интереса (MTT), время достижения пиковой концентрации (TTP).

3. Количественная оценка перфузии в очагах демиелинизации у пациентов с различными типами течения заболевания.

4. Оценка достоверности различий между соответствующими показателями в очагах демиелинизации, в «визуально неповрежденного» сером и белом веществе полушарий головного мозга, в том числе в группах пациентов по сравнению с группой контроля с применением U-критерия Манна-Уитни.

5. Количественный анализ данных диффузионно-тензорной МРТ с определением значений фракционной анизотропии (FA) и средней диффузивности (MD) в структуре колена, тела и валика мозолистого тела с последующим проведением корреляционного анализа с данными перфузионного исследования в каждой группе исследуемых с определением коэффициента корреляции Пирсона.

#### 2.4.1 Качественная оценка полученных данных

Полученные изображения оценивались качественно и количественно. Качественный анализ заключался в визуальной оценке полученных T1-, T2-взвешенных изображений, FLAIR, DIR и перфузионных изображений для

исключения артефактов от неоднородности магнитного поля, стоматологических металлоконструкций, движения пациента и глотательных движений, от пульсации сосудов, так как при искажении изображений дальнейший количественный анализ становился бы технически неосуществимым. В дальнейшем проводилась визуальная оценка автоматически построенных перфузионных карт для каждого показателя перфузии и выявление асимметричных зон гипо-/гиперперфузии, которые обозначаются различными цветами соответствующие диффузному поражению вещества головного мозга (рисунок 4).

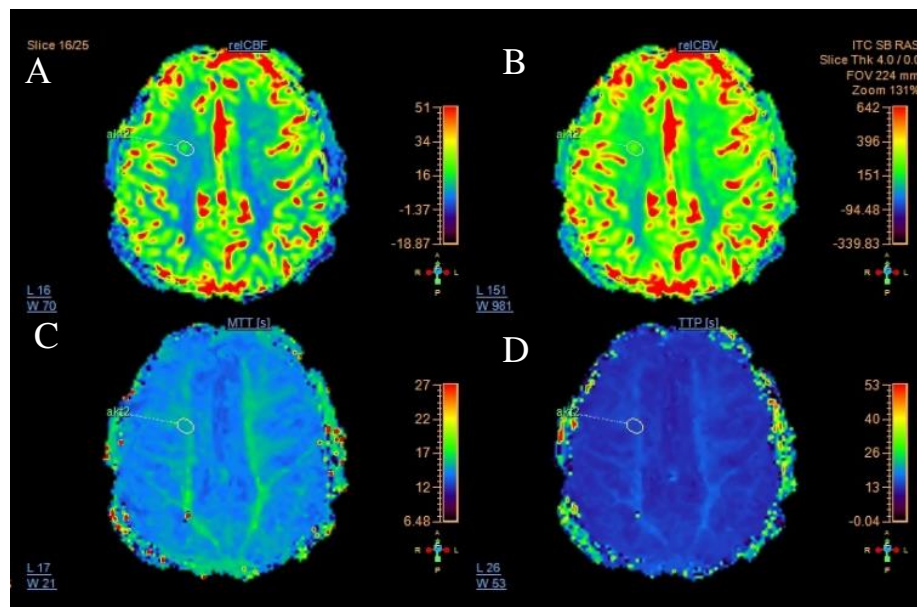


Рисунок 4 – Пациент Ч. (ЭМК № perf318). Перфузионные карты для каждого показателя перфузии с выделенными асимметричными зонами перфузии в правой лобной доле: А – CBF-карта, В – CBV-карта, С – MTT-карта, D – TTP-карта

#### 2.4.2 Количественная оценка перфузии в «визуально неповрежденном» сером и белом веществе полушарий головного мозга

Проводился автоматический анализ полученных данных для количественной оценки показателей перфузии в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе головного мозга. Обработка анатомических снимков проводилась в



программе Matlab с использованием программного пакета SPM12 (Statistical Parametric Mapping, статистического параметрического картирования). Этот инструмент представляет собой библиотеку функций и дополнений к пакету Matlab и предназначен для работы с изображениями головного мозга различных модальностей. Пакет включает утилиты для линейной корегистрации (сопоставления) изображений, а также для нелинейной нормализации анатомии к стандартным шаблонам, поставляющимся в составе SPM. Нелинейная нормализация позволила корректировать не только линейные индивидуальные различия в размерах всего мозга в целом, но также более тонкие отличия в форме и расположении отдельных структур головного мозга; при этом использовался интерактивный алгоритм, учитывающий число классов тканей, нормальное распределение интенсивностей вокселей для каждого класса и априорную информацию о распределении тканей (из атласа MNI). В результате работы алгоритма нелинейной нормализации, помимо приведенной к стандартному виду анатомии, также были получены индивидуальные карты пространственного распределения белого и серого вещества мозга, а также спинномозговой жидкости.

Используя одновременно информацию из DIR-изображений, T2-взвешенных изображений, до- и постконтрастных 3D\_T1-взвешенных изображений, в результате сегментации, очаги, демонстрирующие аномальное поведение относительно «визуально неповрежденного» белого и серого вещества мозга, автоматически выделяются из соответствующих карт пространственного распределения (рисунок 5), что позволяет использовать получаемые карты для анализа областей «визуально неповрежденного» вещества головного мозга.

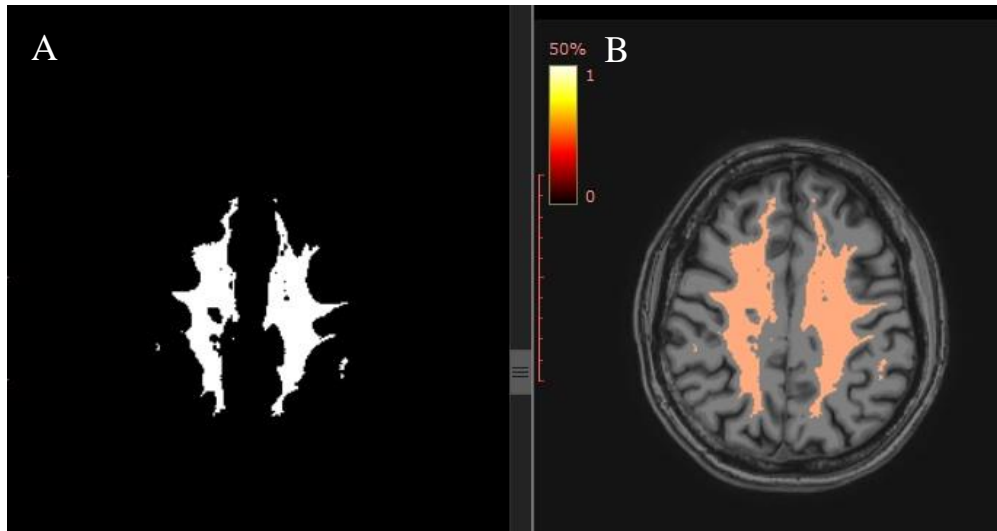


Рисунок 5 – Пациент Ф. (ЭМК № perf314). Результат автоматической обработки изображений с построением индивидуальной карты пространственного распределения белого вещества головного с исключением из анализа очагов демиелинизации (А) и их проекция на анатомические изображения (В)

Далее на основе данных о нелинейной нормализации анатомии, полученных по 3D\_T1-взвешенных изображений высокого разрешения, аналогичные преобразования были применены к перфузионным снимкам, чтобы получить данные о перфузии на изображениях в стандартном координатном пространстве. Для автоматической обработки перфузионных данных использовался пакет DSC-mri-toolbox, являющийся набором утилит для Matlab, и построенный на основе ряда публикаций, описывающих алгоритмы автоматической обработки данных перфузионной МРТ. Этапы автоматического анализа включают в себя: автоматический поиск AIF на основе работы, расчет CBV, деконволюцию и расчет CBF, последующий расчет MTT; также был рассчитан показатель TTP [21]. Пространственные карты параметров перфузии, полученные DSC-mri-toolbox в стандартном координатном пространстве, были сопоставлены с атласом Talairach на уровнях детализации Lobe и Gyus. Для каждой из областей атласа были взяты их части, достоверно входящие в состав белого и серого веществ по данным соответствующих индивидуальных карт пространственного распределения, полученных при помощи SPM12 на этапе нелинейной анатомической нормализации (отсечение по порогу 0.999).

Значения показателей перфузии для каждой из полученных подобластей были усреднены и занесены в итоговую таблицу в программе Excel MS Word для дальнейшего анализа.

#### 2.4.3 Количественная оценка показателей перфузии в очагах демиелинизации

На рабочей станции «Philips IntelliSpace Portal» производился количественный анализ перфузии в очагах демиелинизации. Модель, используемая для количественной оценки перфузии, основана на физических принципах кинетики не диффундирующего экзогенного маркера при сохранении целостности гематоэнцефалического барьера с использованием метода деконволюции. Обработка полученной информации с целью получения количественных характеристик перфузии заключалась в сопоставлении полученных томограмм на каждом уровне, обведении контуров очага демиелинизации и белого вещества лобной, теменной, затылочной и височной долей правого и левого полушарий головного мозга, базальных ядер и капсул с созданием зон интереса - ROI (region of interest) округлой и неправильной формы с последующим автоматическим переносом геометрии на все синхронизированные изображения и автоматическим построением графиков зависимости «интенсивности сигнала – время» в каждом пикселе среза (рисунки 6, 7). Площадь области измерения (ROI) варьировала в зависимости от индивидуальных особенностей и исследуемой области. Внутри ROI с помощью программы постобработки определялись относительные (relative) показатели перфузии: скорость регионального кровотока (CBF), объем регионального кровотока (CBV), время прохождения контрастного препарата (MTT, сек), время до пика (TTP, сек).

Для всесторонней оценки перфузии головного мозга производился расчёт среднего значения показателей перфузии в зоне интереса (во множественных разнокалиберных очагах демиелинизации) у 80 пациентов с демиелинизирующим заболеванием центральной системы; в сером и белом веществе лобных, теменных, височных и затылочных долей, в базальных ядрах и капсулах, стволовых

структурах – по 14 ROI в каждом полушарии головного мозга у 30 пациентов группы контроля и 80 пациентов с демиелинизирующим заболеванием центральной системы, таким образом, было проведено более 3360 измерений.

Результаты исследования после процесса постобработки записывались в виде таблиц в программе Microsoft Word Document и Microsoft Excel Worksheet

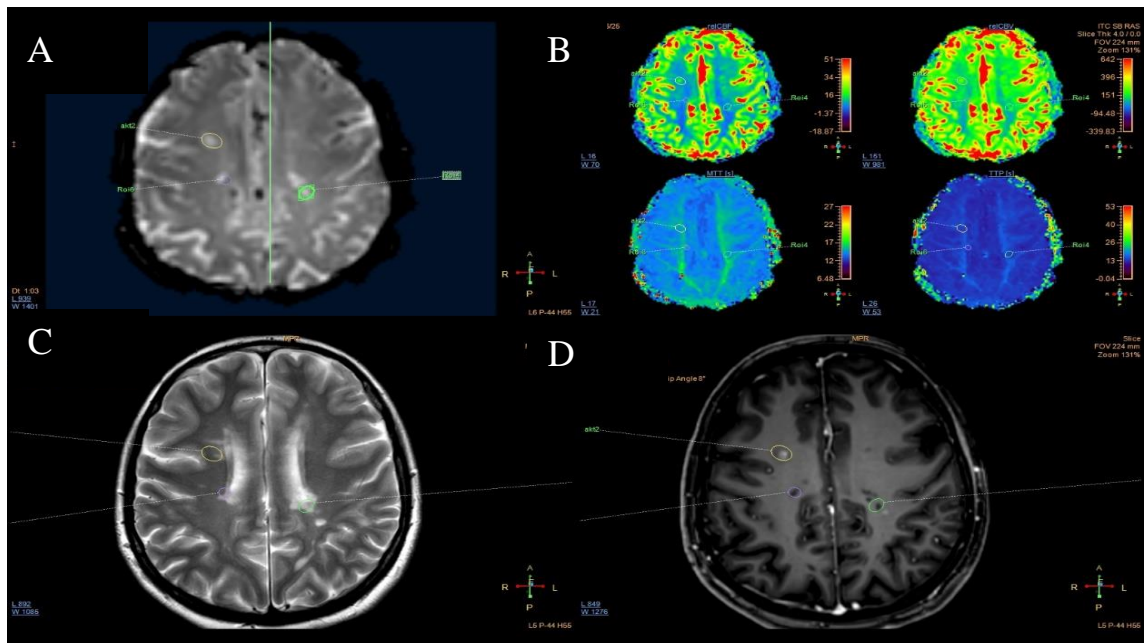


Рисунок 6 – Пациент Б. (ЭМК № perf326). Ручной выбор зоны интереса (ROI) на полученных изображениях: А – динамические перфузионные изображения, В – перфузионные карты, С – T2-взвешенные изображения, Д – T1-взвешенные изображения, полученные после введения контрастного вещества

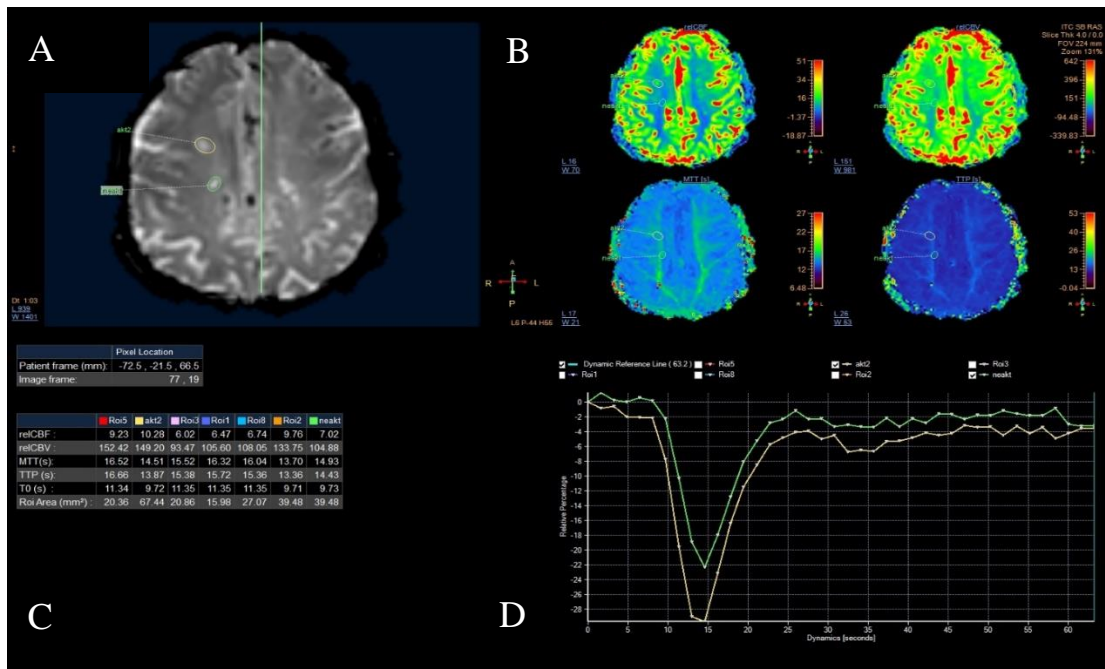


Рисунок 7 – Пациент Б. (ЭМК № perf326). Представление результатов после обработки программой постпроцессинга на рабочей станции «Philips IntelliSpace Portal». А – динамические перфузионные изображения, В – перфузионные карты, С – таблица данных с количественными значениями скорости и объема церебрального кровотока, среднего времени транзита контрастного вещества и времени достижения пиковой концентрации, D – график зависимости «интенсивности сигнала – время» в каждом выбранном ROI

#### 2.4.4 Статистическая обработка количественных данных

Полученные количественные данные в дальнейшем статистически обрабатывались и представлялись в виде таблиц и графиков в программе MS Office Microsoft Excel.

Статистическую обработку данных проводили с расчетом среднего значения и доверительного интервала для каждого показателя перфузии и диффузии. Проведена оценка достоверности различий между соответствующими показателями у пациентов с КИС, с ремитирующим течением рассеянного склероза как стадии ремиссии, так и обострения, с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза в сравнении с группой контроля. Все выборки были проверены на нормальность распределения. Учитывая высокую индивиду-

дуальную вариабельность значений, по некоторым параметрам нормальность распределения не наблюдалась, поэтому достоверность различий между группами контроля и пациентов оценивали с использованием критерия Манна-Уитни (U-тест). Для оценки корреляции между изменениями показателей перфузии и показателями диффузионно-тензорной МРТ проводился статистический анализ данных с определением коэффициента корреляции Пирсона [3].

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Результаты и статистический анализ различий показателей перфузии в сером и «визуально неповрежденном» белом веществе полушарий головного мозга

Проводилась количественная оценка показателей перфузии в «визуально неповрежденном» сером и белом веществе полушарий головного мозга с помощью полуавтоматической программы обработки данных в программе MATLAB у пациентов с клинически изолированным синдромом и у пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом как с ремиттирующим-рецидивирующим, так и с вторично прогрессирующим течением, с последующим статистическим анализом данных.

#### 3.1.1 Результаты исследования перфузии в сером веществе полушарий головного мозга

В результате автоматического анализа перфузионных изображений, полученных при исследовании головного мозга на сверхвысокопольном МР-томографе «Ingenia» фирмы «Philips» с напряженностью магнитного поля 3Тесла, были получены относительные значения скорости (CBF), объема (CBV) церебрального кровотока, времени транзита контрастного вещества (MTT) и времени достижения пиковой концентрации контрастного вещества (TTP) в кортикальных отделах лобной, теменной, затылочной и лобных долях головного мозга как у здоровых добровольцев из группы контроля ( $n_1=120$ ), так и у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями ( $n_2=376$ ). Статистический анализ полученных данных не выявил значимых различий между полушариями для каждой из четырех областей интереса во всех группах исследуемых, поэтому полученные данные были усреднены для последующего анализа.

Количественные данные, полученных при анализе перфузионных показателей в сером веществе головного мозга, представлены в виде комплексных

графических изображений в сравнении с группой контроля - рисунки 8 и 9, а также в виде количественных данных с указанием средних значений для каждого параметра и доверительных интервалов в таблице 14.

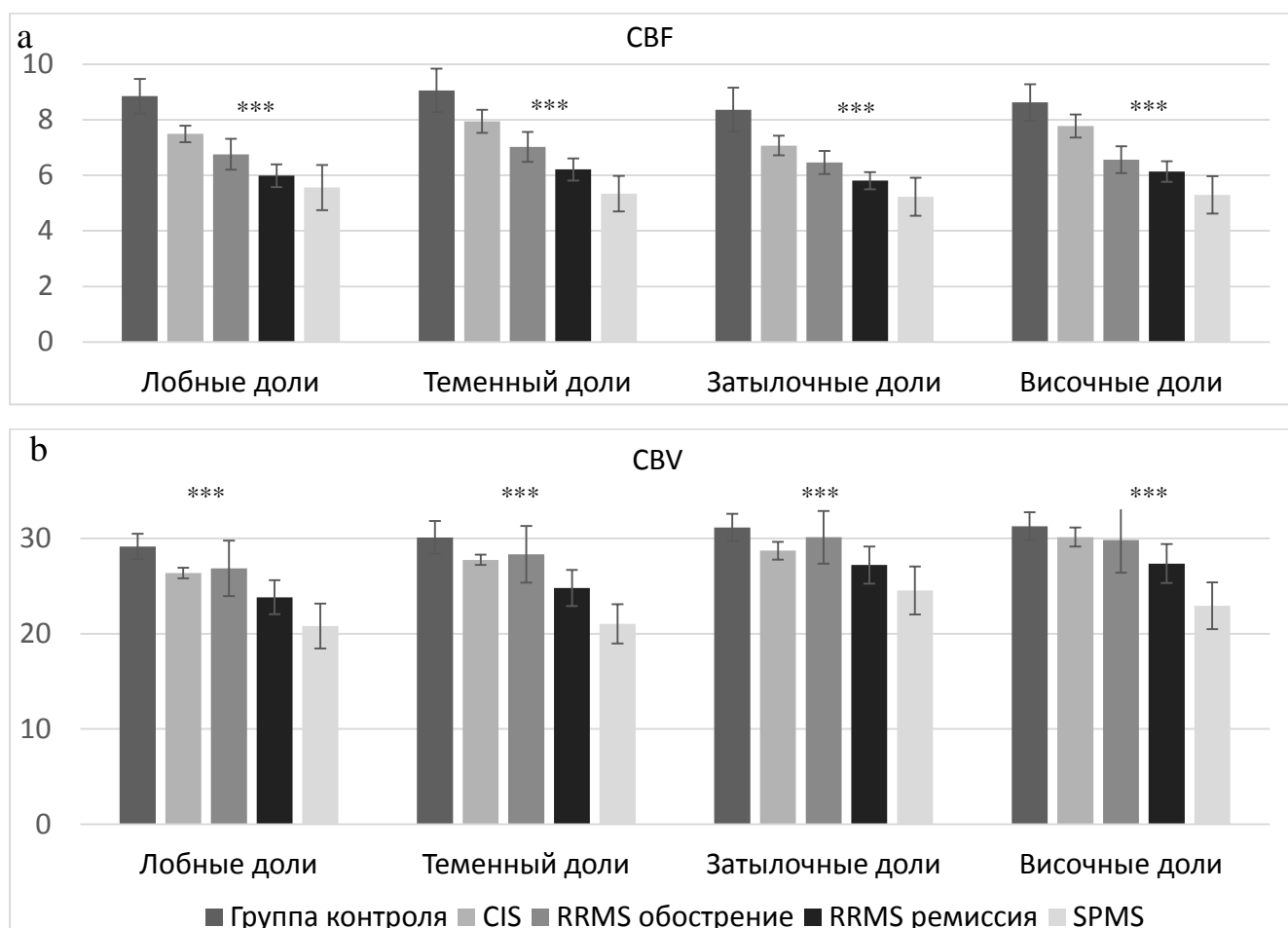


Рисунок 8 – Изменения скорости CBF (a) и объема CBV (b) церебрального кровотока в сером веществе у пациентов с клинически изолированным синдромом (CIS), с рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением (RRMS) в стадии ремиссии и обострения, а также с рассеянным склерозом с вторично прогрессирующим течением заболевания (SPMS) в исследуемых долях головного мозга (\*\*\*) -  $p < 0,001$ )



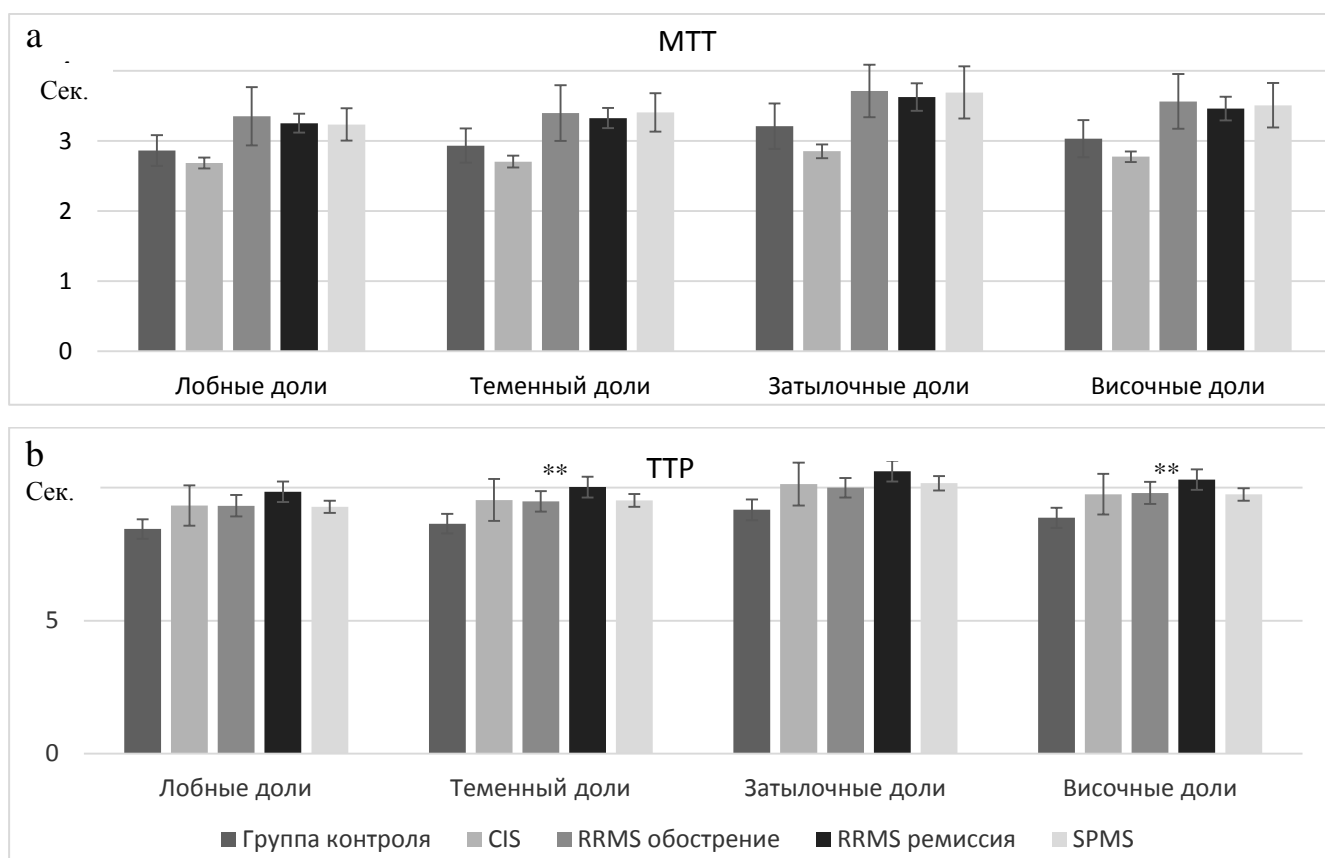


Рисунок 9 – Изменения МТТ (а) и ТТР (б) в сером веществе у пациентов с клинически изолированным синдромом (CIS), с рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением (RRMS) в стадии ремиссии и обострения, а также с рассеянным склерозом с вторично прогрессирующим течением заболевания (SPMS) в исследуемых долях головного мозга (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ )

На рисунках 8 и 9 продемонстрирована динамика изменений количественных характеристик перфузии в сером веществе различных долей головного мозга в каждой группе исследуемых. Во всех исследуемых группах отмечалось достоверное снижение значений скорости (CBF) и объема (CBV) церебрального кровотока в каждой доле головного мозга, причем степень выраженности данных изменений нарастает с прогрессированием заболевания. У пациентов с клинически изолированным синдромом наблюдается снижение CBF до 14,7% и CBV до 6,9% при сравнении с группой контроля. Наиболее выраженное снижение показателей перфузии отмечалось у пациентов с вторично – прогрессирующим течением рассеянного склероза: CBF снижено на 36,5% и CBV на 28,2% ( $p < 0,001$ ).

При оценке временных показателей МТТ и ТТР отмечалось их умеренное увеличение до 13,1% и 15,8% соответственно в исследуемых долях головного мозга, причем данные значения в группах пациентов с различными вариантами течения заболевания сопоставимы (Рисунок 9).

Таблица 14 – Значения показателей перфузии в сером веществе долей головного мозга в исследуемых группах

CBF				
	Теменные доли	Затылочные доли	Лобные доли	Височные доли
Группа контроля	9,06±2,58	8,36±1,63	8,85±2,06	8,62±2,17
CIS	7,94±0,94	7,07±0,79	7,49±0,67	7,77±0,92
RRMS (ремиссия)	6,21±1,77	5,81±1,37	5,99±1,84	6,13±1,67
RRMS (обострение)	7,02±1,62	6,46±1,25	6,76±1,67	6,56±1,45
SPMS	5,34±1,57	5,22±1,68	5,56±1,99	5,29±1,65
CBV				
Группа контроля	30,11±5,69	31,14±4,79	29,15±4,39	31,26±4,89
CIS	27,76±1,18	28,71±2,07	26,36±1,22	30,14±2,22
RRMS (ремиссия)	24,79±8,46	27,20±8,72	23,81±7,98	27,36±9,15
RRMS (обострение)	28,32±8,96	30,11±8,29	26,87±8,76	29,83±10,28
SPMS	21,02±5,05	24,53±6,15	20,81±5,78	22,91±6,01
MTT				
Группа контроля	2,93±0,81	3,2±1,07	2,86±0,3	3,03±0,88
CIS	2,70±0,18	2,85±0,22	2,68±0,17	2,77±0,17
RRMS (ремиссия)	3,32±0,63	3,62±0,88	3,25±0,59	3,45±0,75
RRMS (обострение)	3,39±1,19	3,71±1,12	3,35±1,25	3,56±1,17
SPMS	3,40±0,66	3,69±0,91	3,23±0,56	3,50±0,78
TTR				
Группа контроля	8,65±1,22	9,17±1,30	8,44±1,22	8,86±1,25
CIS	9,53±1,75	10,13±1,79	9,33±1,69	9,75±1,70
RRMS (ремиссия)	10,02±1,74	10,62±1,75	9,85±1,73	10,30±1,72
RRMS (обострение)	9,4±1,15	10,0±1,09	9,32±1,20	9,80±1,24
SPMS	9,52±0,59	10,17±0,66	9,28±0,55	9,74±0,57

### 3.1.2 Результаты и статистический анализ различий показателей перфузии в «визуально неповрежденном» белом веществе полушарий головного мозга

Количественные данные, полученных при анализе перфузионных показателей в «визуально неповрежденном» белом веществе головного мозга, представлены в виде комплексных графических изображений в сравнении с группой контроля - рисунки 10 и 11, а также в виде количественных данных в таблице 15.

На комплексных графических изображениях – рисунках 10 и 11 продемонстрирована динамика изменений количественных характеристик перфузии в «визуально неповрежденном» белом веществе лобной, теменной, затылочной и височной долей головного мозга в каждой исследуемой группе. Аналогично изменениям в сером веществе, во всех группах отмечалось достоверное снижение значений CBF и CBV с нарастанием степени выраженности при прогрессировании заболевания: наиболее выраженное снижение показателей перфузии отмечалось у пациентов с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза: CBF снижен на 40% и CBV на 24,8% ( $p < 0,001$ ). Отмечается умеренное увеличение TTP до 15% в исследуемых долях головного мозга, причем данные значения в группах пациентов с различными вариантами течения заболевания сопоставимы (рисунок 11).

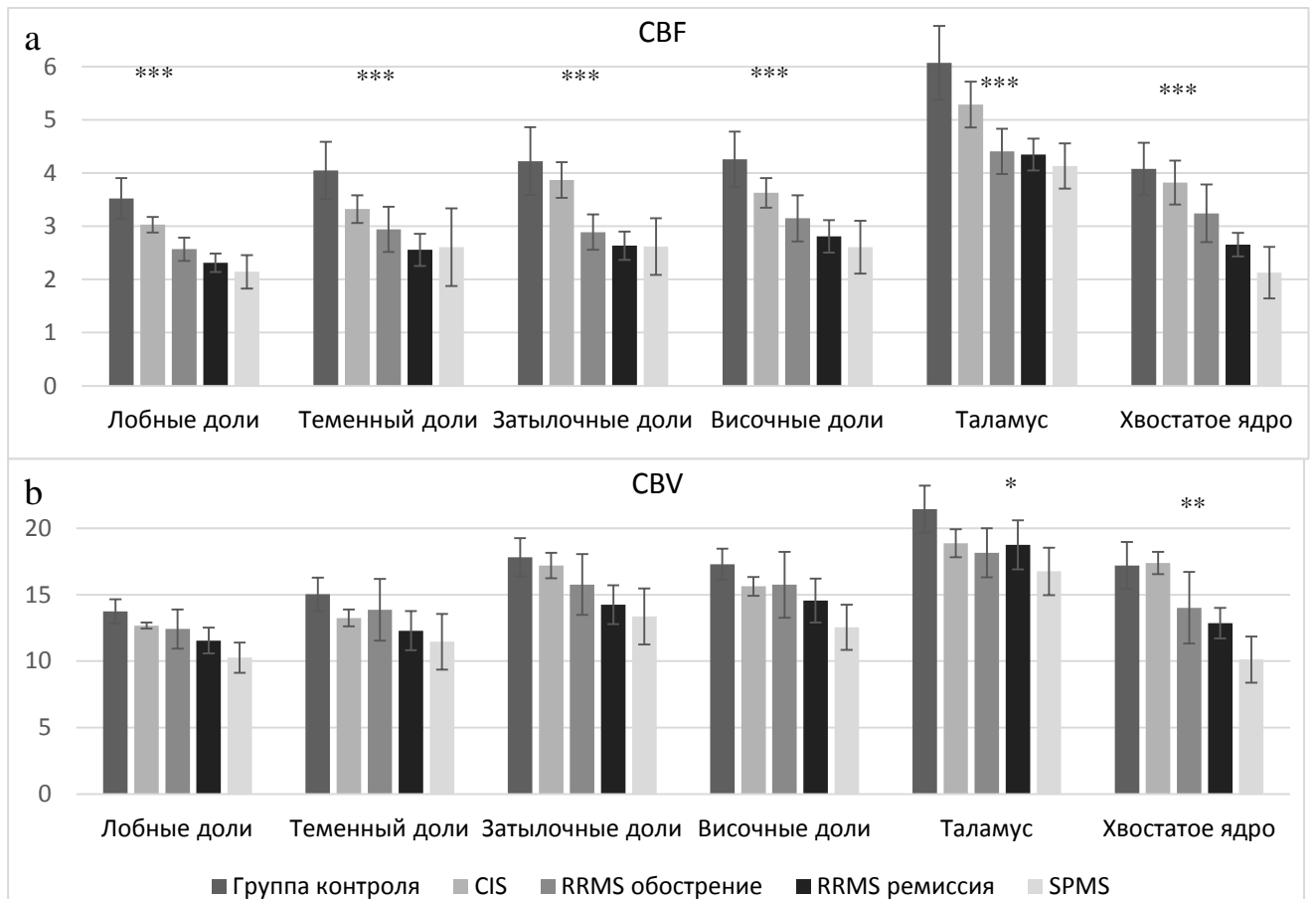


Рисунок 10 – Изменения CBF (а) и CBV (б) в «визуально неповрежденном» белом веществе у пациентов с клинически изолированным синдромом (CIS), с рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением (RRMS) в стадии ремиссии и обострения, а также с рассеянным склерозом с вторично прогрессирующим течением заболевания (SPMS) в исследуемых долях головного мозга и подкорковых структурах (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )

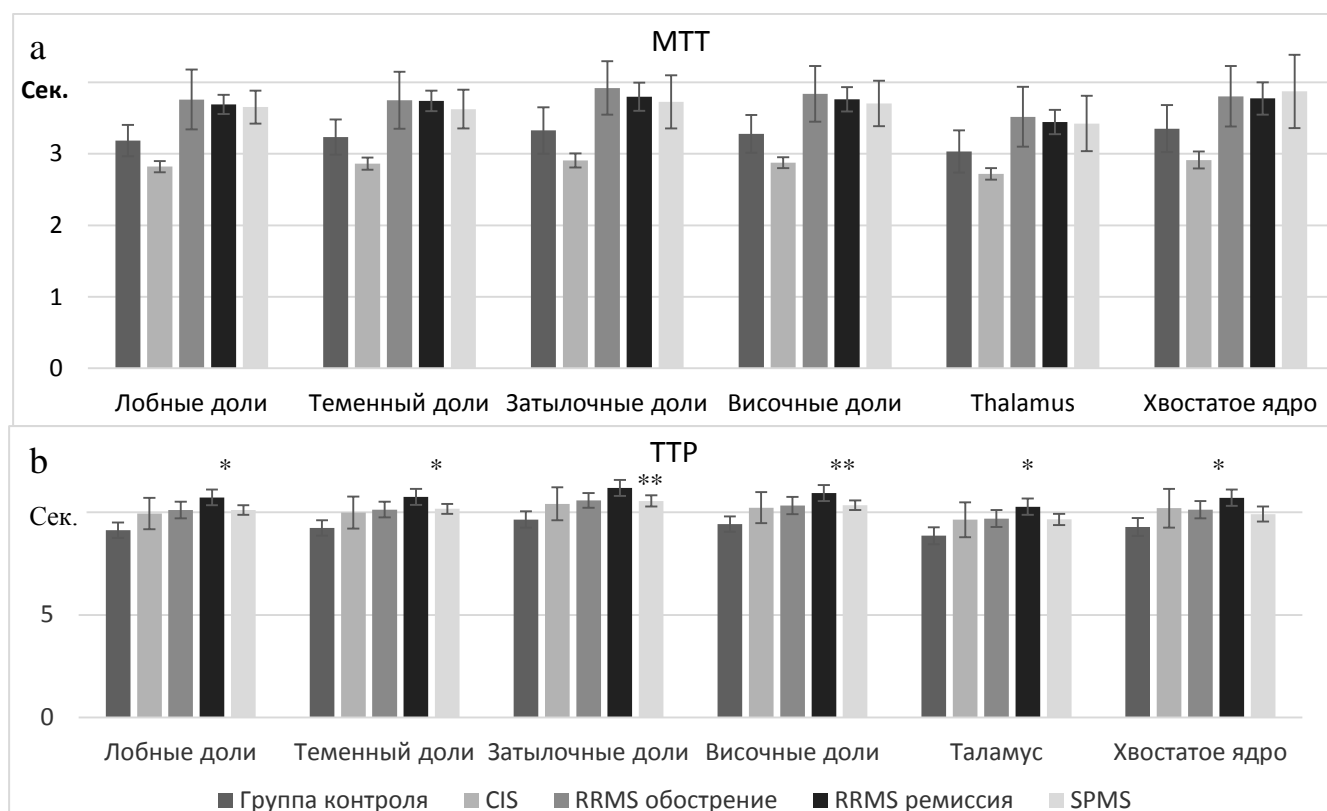


Рисунок 11 – Изменения МТТ (а) и ТТР (б) в «визуально неповрежденном» белом веществе у пациентов с клинически изолированным синдромом (CIS), с рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением (RRMS) в стадии ремиссии и обострения, а также с рассеянным склерозом с вторично прогрессирующим течением заболевания (SPMS) в исследуемых долях головного мозга и подкорковых структурах (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )

Таблица 15 – Значения показателей перфузии в «визуально неповрежденном» белом веществе в различных долях головного мозга, таламусе и хвостатом ядре в исследуемых группах

CBF						
	Теменные доли	Затылочные доли	Лобные доли	Височные доли	Таламус	Хвостатое ядро
1	2	3	4	5	6	7
Группа контроля	4,05±1,78	4,22±2,11	3,52±1,26	4,26±1,72	6,07±2,19	4,08±1,55
CIS	3,32±0,58	3,87±0,75	3,03±0,33	3,63±0,62	5,29±0,85	3,82±0,83
RRMS ремиссия	2,56±1,35	2,63±1,19	2,31±0,78	2,81±1,38	4,35±1,3	2,65±0,94
RRMS обострение	2,94±1,27	2,89±0,99	2,57±0,66	3,15±1,31	4,41±1,2	3,24±1,53

1	2	3	4	5	6	7
SPMS	2,6±1,79	2,62±1,31	2,14±0,7 7	2,61±1,22	4,13±0, 95	2,13±1,09
CBV						
Группа контроля	15,03±4,19	17,81±4,77	13,74±3, 03	17,3±3,85	21,44±5 ,61	17,21±5,5 6
CIS	13,24±1,42	17,19±2,14	12,68±0, 49	15,63±1,5 7	18,87±2 ,1	17,39±1,6 7
RRMS ремиссия	12,2±6,59	14,25±6,57	11,55±4, 33	14,57±7,3 9	18,74±8 ,04	12,86±4,9
RRMS обостре- ние	13,86±6,95	15,76±6,85	12,42±4, 41	15,75±7,4 5	18,16±5 ,21	14,02±7,6 1
SPMS	11,46±5,13	13,36±5,16	10,26±2, 79	12,55±4,1 6	16,76±4 ,01	10,12±3,8 9
MTT						
Группа контроля	3,23±1,08	3,32±1,15	3,18±1,0 0	3,27±1,08	3,03±0, 92	3,35,15±1 ,03
CIS	2,86±0,19	2,90±0,23	2,82±0,1 6	2,87±0,21	2,72±0, 16	2,91±0,23
RRMS ремиссия	3,74±0,91	3,79±0,96	3,68±0,8 9	3,76±0,94	3,44±0, 7373	3,77±0,95
RRMS обостре- ние	3,74±1,11	3,91±1,08	3,75±1,1 5	3,83±1,11	3,51±1, 18	3,80±1,19
SPMS	3,62±0,86	3,72±0,94	3,65±0,8 7	3,70±0,88	3,42±0, 86	3,87±1,14
TTP						
Группа контроля	9,24±1,29	9,65±1,34	913,51± 31,25	9,43±1,31	8,86±1, 3	9,28±1,37
CIS	9,99±1,70	10,41±1,79	994,61± 173,86	10,23±1,7 1	9,64±1, 69	10,20±1,8 8
RRMS ремиссия	10,75±1,74	11,19±1,70	1073,08 ±180,77	10,94±1,7 1	10,27±1 ,72	10,71±1,7 0
RRMS обостре- ние	10,13,55±1 ,26	10,58±1,08	1011,77 ±128,31	10,33±1,2 9	9,70±1, 18	10,13±1,1 8
SPMS	10,17±0,68	10,55±0,69	1011,81 ±70,08	10,35±0,7 2	9,65±0, 61	9,91±0,82

### 3.1.3 Обсуждение основных результатов оценки перфузии в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе полушарий головного мозга

Церебральную перфузию определяют количественно как скорость церебрального кровотока (CBF), которая представляет собой количество крови, который проходит через данный объем паренхимы мозга за единицу времени [36, 5, 56, 61, 130]. Снижение церебральной перфузии как в сером, так и в белом веществе у пациентов с рассеянным склерозом уже было продемонстрировано около 30 лет назад с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии, однако, эти исследования страдали низким пространственным разрешением [32, 61, 170]. Перфузионная МРТ является чувствительным методом диагностики, позволяющий оценивать не только очаги демиелинизации, но и «визуально неповрежденное» белое и серое вещество головного мозга с высоким пространственным разрешением и без лучевой и радиационной нагрузки [41].

Результаты проведенного исследования демонстрируют достоверное диффузное снижение как скорости (CBF), так и объема (CBV) церебрального кровотока в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе полушарий головного мозга с умеренным увеличением временем транзита контрастного вещества (MTT) и временем достижения пиковой концентрации (TTP) в исследуемых группах, что свидетельствует о наличии патологических процессов не только в очаговых изменениях, но и в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе головного мозга за долго до отечных, глиозных и атрофических изменений. В литературе имеются данные о снижении CBF в «визуально неповрежденном» белом веществе у пациентов с первично прогрессирующим и ремиттирующим рассеянным склерозом, а также в сером веществе у пациентов с клинически изолированным синдромом в разных комбинациях: либо без снижения CBV, либо с выраженным снижением CBV и увеличением TTP [12, 32, 35, 49, 68, 70]. Считается, что гипоперфузия в центральной нервной системе при рассеянном склерозе возникает в результате длительно существующего

диффузного периваскулярного воспаления, приводящего к повреждению микрососудов, тромбозу и отложению фибрина [37, 46, 57, 58, 69, 95]. Именно периваскулярное воспаление является одной из основных патологических особенностей при демиелинизирующем поражении центральной нервной системы. Гистологические исследования свидетельствуют о периваскулярных воспалительных изменениях и гиалинизации в структуре стенок вен в «визуально неповрежденном» белом веществе; а также что лимфоцитарная инфильтрация стенок небольших центральных вен, предшествует формированию очагов демиелинизации [58, 62, 70, 107]; в отдельных исследованиях наблюдались окклюзионные микрососудистые изменения. Кроме того, литературные данные свидетельствуют о повышении частоты ишемических инсультов у пациентов с рассеянным склерозом [66, 69, 78, 122]. Имеются данные о нарушении цереброваскулярной реактивности при рассеянном склерозе и корреляции выявленных изменений с объемом поражения белого вещества головного мозга и атрофией серого вещества [62, 79]. Данные изменения могут быть обусловлены изменениями уровня нейротрансмиттеров и неспецифических агентов, повышенным содержанием оксида азота (NO) в тканях на фоне хронической воспалительной реакции, что приводит к стойкому вазоспазму; повышенный уровень эндотелина-1 в крови – сильного вазоконстриктора. Увеличение скорости церебрального кровотока (CBF) на 20% после введения бозентана, антагониста эндотелина-1, подтверждает влияние эндотелина-1 на перфузию мозга и свидетельствует о потенциальной обратимости изменений перфузии при рассеянном склерозе [66, 69, 78, 80, 89].

Изменения перфузии наблюдаются не только у пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом, но и при клинически изолированном синдроме – это свидетельствует о том, что гемодинамические изменения, проявляющиеся диффузной гипоперфузией, наблюдаются на самых ранних этапах развития демиелинизирующего поражения. Следовательно, гипоперфузия головного мозга, независимо от клинического подтипа, является ранней и неотъемлемой частью патологии рассеянного склероза. Выявление диффузной гипоперфузии в белом и сером веществе головного мозга у пациентов с КИС до выражен-



ных атрофических изменений, свидетельствует, что гипоксия предшествует снижению метаболической потребности нейронов, либо развивается параллельно. Некоторые исследователи предполагают, что снижение CBF может способствовать нейродегенерации при рассеянном склерозе в результате недостаточного кровоснабжения с последующей нейрональной дисфункцией и гибелью клеток [32, 37, 58, 68, 96].

Таким образом, перфузионные изменения могут представлять собой клинически значимый биомаркер на ранних этапах развития рассеянного склероза, предшествующий атрофии и нейродегенеративным изменениям [32, 35, 96, 125, 137]. Стоит отметить, что определяется нарастание выраженности выявленных изменений при прогрессировании заболевания – максимальное снижение CBF и CBV наблюдалось у пациентов с вторично прогрессирующим рассеянным склерозом, что свидетельствует о важной роли ишемии в патогенезе рассеянного склероза, конверсии изолированных синдромов в клинически достоверный рассеянный склероз и во вторичные прогрессирующие формы заболевания.

Таким образом, МР-перфузия может быть использована как метод оценки микрососудистых нарушений и их роли в развитии демиелинизирующего процесса.

### 3.2 Результаты и статистический анализ различий показателей перфузии в очагах демиелинизации

На рабочей станции «Philips IntelliSpace Portal» производился количественный анализ перфузии в очагах демиелинизации. Обработка полученной информации с целью получения количественных характеристик перфузии заключалась в сопоставлении полученных томограмм на каждом уровне, обведении контуров очага демиелинизации и «визуально неповрежденного» белого вещества лобной, теменной, затылочной и височной долей правого и левого полушарий головного мозга, базальных ядер и капсул с созданием зон интереса с последующим автоматическим переносом геометрии на все синхронизированные изображения и

автоматическим построением графиков зависимости «интенсивности сигнала – время» (рисунки 6, 7). Внутри зоны интереса определялись относительные показатели перфузии: rCBF, rCBV, МТТ (сек), ТТР (сек) и представлены в виде таблиц с количественным данными.

### 3.2.1 Результаты и статистический анализ различий показателей перфузии в очагах демиелинизации при клинически достоверном рассеянном склерозе с рецидивирующе-ремиттирующим течением

#### Исследование на высокопольном МР-томографе Philips «Achieva» с напряженностью магнитного поля 1,5Тесла

На высокопольном МР-томографе «Achieva» фирмы «Philips» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла было проведено исследование 30 пациентов в возрасте от 18 до 46 лет (средний возраст составил  $34,7 \pm 8$  лет) с диагнозом клинически достоверного рассеянного склероза с ремиттирующим-рецидивирующим течением: из них 10 пациентов с клиническими и томографическими признаками обострения и 20 пациентов в стадии ремиссии. Проводилась количественная оценка скорости (CBF), объема (CBV) церебрального кровотока, среднего времени транзита контрастного вещества (МТТ) и времени достижения пиковой концентрации контрастного вещества (ТТР) в очагах демиелинизации с последующим их сравнением с соответствующими показателями в «визуально неповрежденном» белом веществе полушарий головного мозга у данных пациентов и в белом веществе у испытуемых в группе контроля.

Количественные данные, полученные для этих групп пациентов являются относительными и представлены в таблице 16 с указанием средних значений для каждого из количественных параметров и доверительных интервалов.

Кроме того, все полученные данные представлены в виде комплексных графических изображений в сравнении с группой контроля - рисунки 12 и 13).

Таблица 16 – Значения показателей перфузии в очагах демиелинизации и в «визуально неповрежденном» белом веществе у пациентов с ремиттирующим-рецидивирующим течением заболевания

ROI	CBF	CBV	MTT	TTP
Группа контроля	2,5±0,62	44,3±9,93	18,1±1,83	17,3±1,86
В стадии обострения				
«Визуально неповрежденное» белое вещество	2,2±1,1	39,3±12,3	20,4±9,4	19,9±9,1
Активные очаги	3,4±1,1	54,2±21,2	16,3±7,3	15,9±6,5
Неактивные очаги	2,2±0,7	34,9±13,04	16,7±6,9	16,5±7,5
ROI	CBF	CBV	MTT	TTP
В стадии ремиссии				
«Визуально неповрежденное» белое вещество	2,6±0,9	44,04±17,8	16,4±2,9	15,2±4,2
Неактивные очаги	1,98±0,7	34,6±12,6	17,4±1,9	16,1±4,5

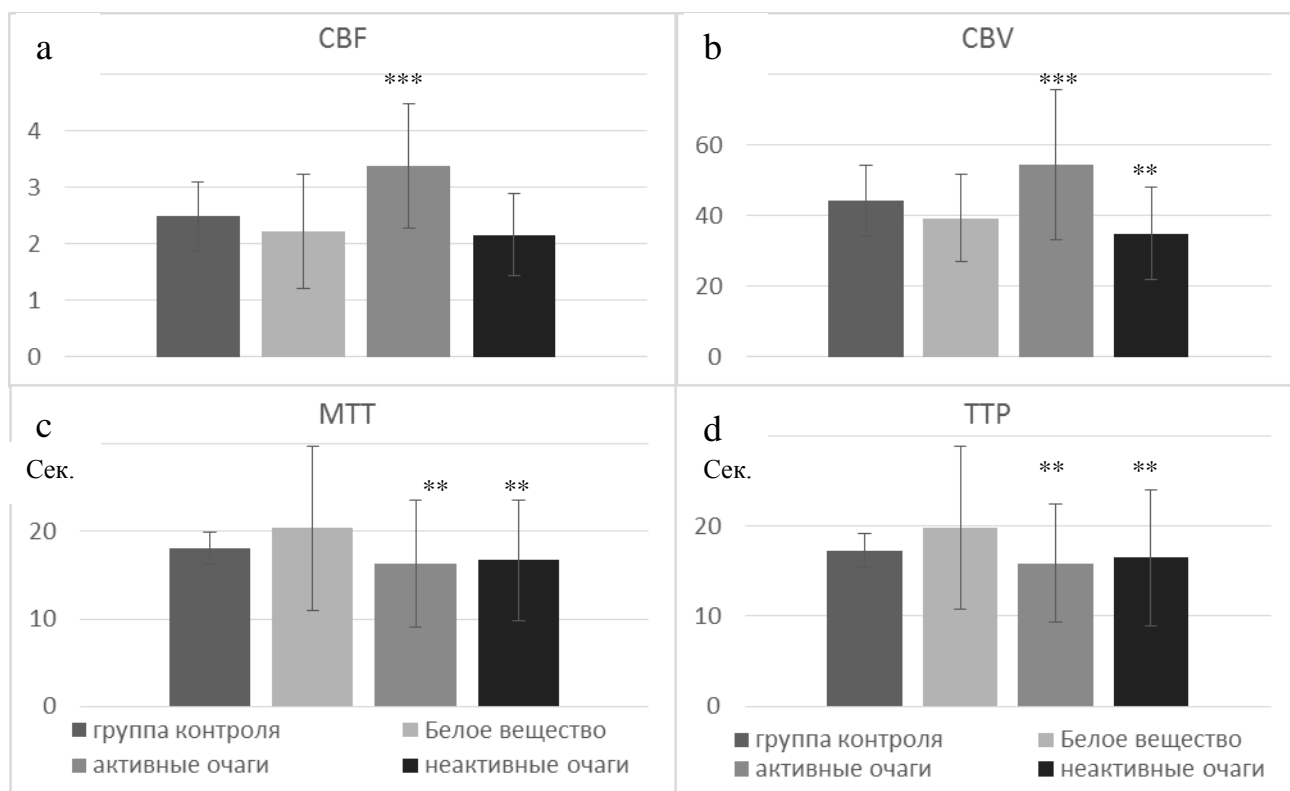


Рисунок 12 – Показатели перфузии у пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением в стадии обострения: а – скорость церебрального кровотока, б – объем церебрального кровотока, с – время транзита контрастного вещества, d – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества. (\*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001)

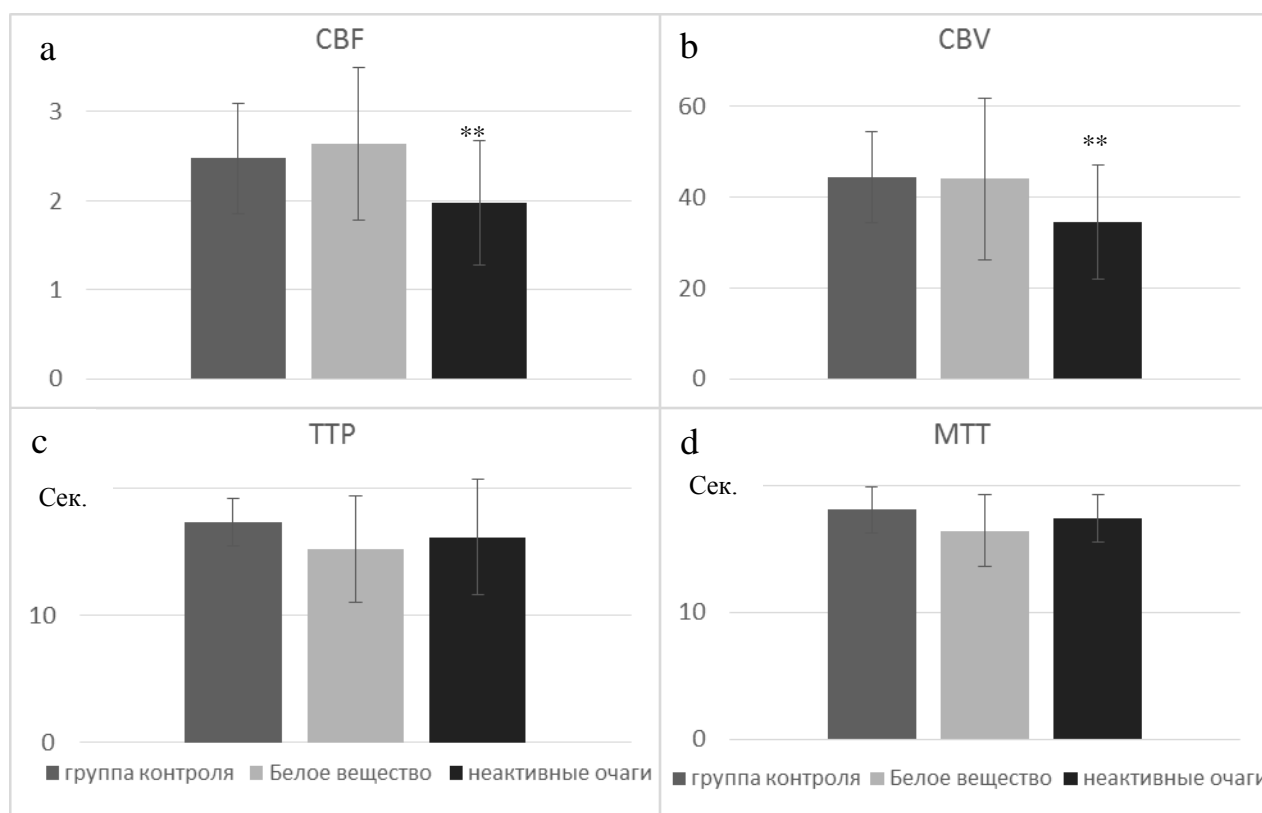


Рисунок 13 – Различия показателей перфузии у пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением в стадии ремиссии: а – скорость церебрального кровотока, б – объем церебрального кровотока, с – время транзита контрастного вещества, д – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества. (\*\* -  $p < 0,01$ )

В стадии ремиссии в очагах демиелинизации отмечается достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение CBF и CBV на 20,8% и 21,9% соответственно (рисунок 13).

#### Исследование на сверхвысокопольном МР-томографе Philips «Ingenia» с напряженностью магнитного поля 3Тесла

На сверхвысокопольном МР-томографе «Ingenia» фирмы «Philips» с напряженностью магнитного поля 3Тесла было проведено исследование 66 пациентов в возрасте от 18 лет до 48 лет (средний возраст составил  $34,6 \pm 8,02$  лет) с диагнозом клинически достоверного рассеянного склероза с ремиттирующим-рецидивирующим течением: из них 19 пациентов с клиническими и томографическими признаками обострения и 47 пациентов в стадии ремиссии.

Все полученные количественные данные для каждой группы пациентов представлены в таблице 17 с указанием средних значений для каждого из количественных параметров и доверительных интервалов.

Таблица 17 – Значения показателей перфузии в очагах демиелинизации и в «визуально неповрежденном» белом веществе у пациентов с ремиттирующим-рецидивирующим течением заболевания при исследовании на сверхвысокопольном МР-томографе Philips «Ingenia» 3Тесла

ROI	CBF	CBV	MTT	TTP
Группа контроля	9,62±3,8	140,3±47,8	14,9±2,17	14,46±2,17
В стадии обострения				
«Визуально неповрежденное» белое вещество	7,97±2,4	130,7±33,2	16,8±2,4	16,2±3,2
Активные очаги	12,9±2,4	189,8±39,1	14,2±2,4	14,8±0,8
Неактивные очаги	7,2±2,04	114,9±32,3	16,3±1,5	15,5±1,1
В стадии ремиссии				
«Визуально неповрежденное» белое вещество	8,3±2,7	139,6±41,1	17,2±2,8	16,6±2,9
Неактивные очаги	6,4±2,1	110,7±34,05	17,8±2,9	17,4±3,01

Кроме того, все полученные данные представлены в виде комплексных графических изображений в сравнении с группой контроля (рисунки 14, 15).

При исследовании перфузии на сверхвысокопольном МР-томографе с напряженностью магнитного поля 3Тесла сохраняется динамика изменений, выявленная в исследованиях на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5Тесла: в стадии обострения отмечается достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение CBF и CBV в активных очагах демиелинизации на 34,1% и 35,3% соответственно, с уменьшением показателей MTT и TTP на 4,7%. В очагах, не накапливающих контрастное вещество, отмечается достоверное снижение как скорости, так и объема церебрального кровотока на 25,2% и 18,1% соответственно, с незначительным увеличением временных показателей MTT и TTP на 9,4% и 7,2% (рисунок 14).

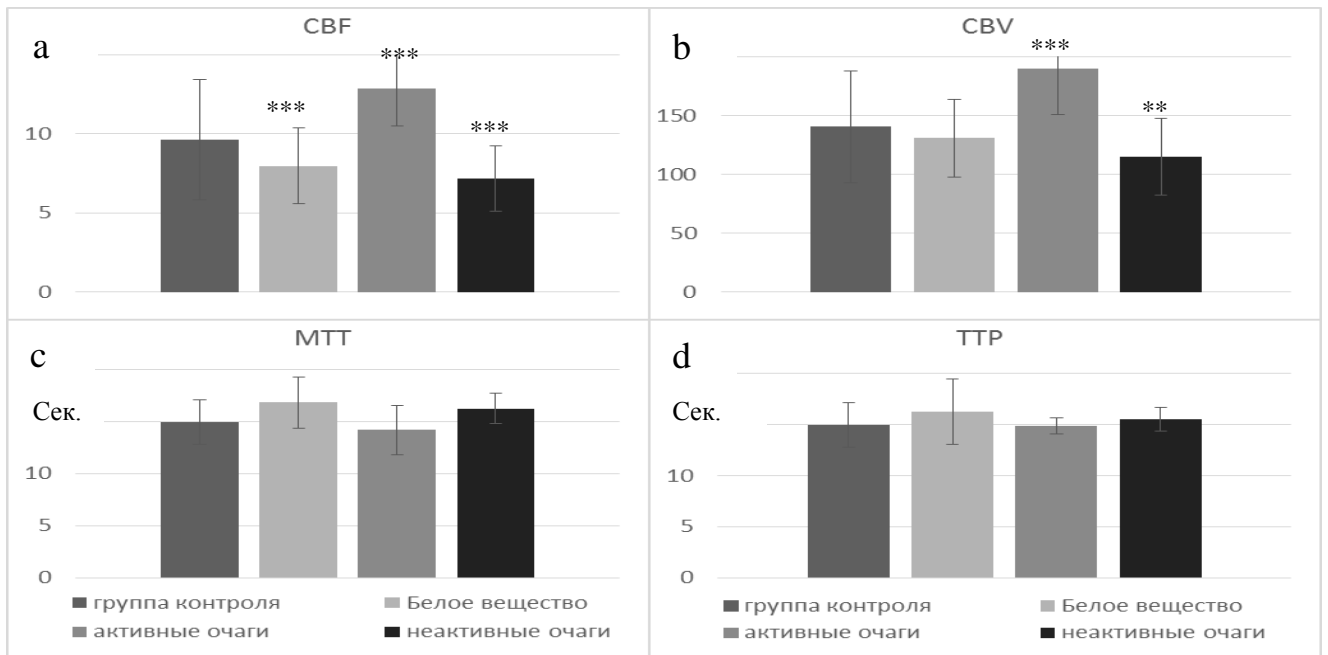


Рисунок 14 – Различия показателей перфузии у пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением в стадии обострения: а – скорость церебрального кровотока, б – объем церебрального кровотока, с – время транзита контрастного вещества, д – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества. (\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )

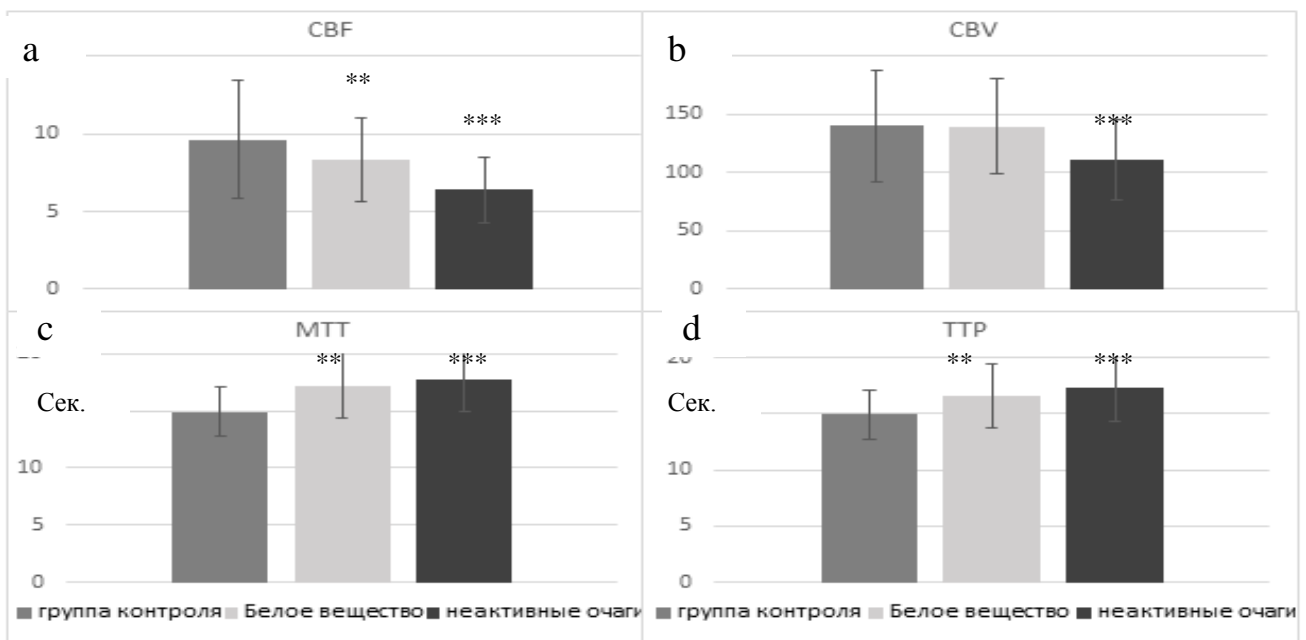


Рисунок 15 – Различия показателей перфузии у пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением в стадии ремиссии: а – скорость церебрального кровотока, б – объем церебрального кровотока, с – время транзита контрастного вещества, д – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества. (\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )

В стадии ремиссии в очагах демиелинизации отмечается достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение CBF и CBV на 33,5% и 21,1% соответственно (рисунок 15).

### 3.2.2 Результаты и статистический анализ различий показателей перфузии в очагах демиелинизации при клинически изолированном синдроме

На сверхвысокопольном МР-томографе «Ingenia» фирмы «Philips» с напряженностью магнитного поля 3 Тесла было проведено исследование 9 пациентов в возрасте от 24 до 38 лет (средний возраст составил:  $29 \pm 5,7$  лет) с диагнозом клинически изолированного синдрома. Критериями отбора являлись данные осмотра невролога об одиночном моно-/мультифокальном эпизоде неврологических нарушений в анамнезе и МР-данные об очаговом поражении вещества головного мозга, но не отвечающие критериям диссеминации в пространстве и времени.

Все полученные данные представлены в таблице 18 с указанием средних значений для каждого из количественных параметров и доверительных интервалов, а также в виде комплексных графических изображений в сравнении с группой контроля (рисунок 16).

Таблица 18 – Значения показателей перфузии в очагах демиелинизации и в «визуально неповрежденном» белом веществе у пациентов с клинически изолированным синдромом

ROI	CBF	CBV	MTT	TTP
Группа контроля	$9,62 \pm 3,8$	$140,3 \pm 47,8$	$14,9 \pm 2,17$	$14,46 \pm 2,17$
«Визуально неповрежденном» белое вещество	$9,2 \pm 1,99$	$159,81 \pm 32,55$	$17,51 \pm 1,32$	$16,7 \pm 1,24$
Активные очаги	$15,9 \pm 7,6$	$249,8 \pm 115,2$	$15,8 \pm 0,62$	$15,2 \pm 1,1$
Неактивные очаги	$9,4 \pm 2,53$	$160,8 \pm 34,5$	$17,4 \pm 1,24$	$16,92 \pm 1,26$

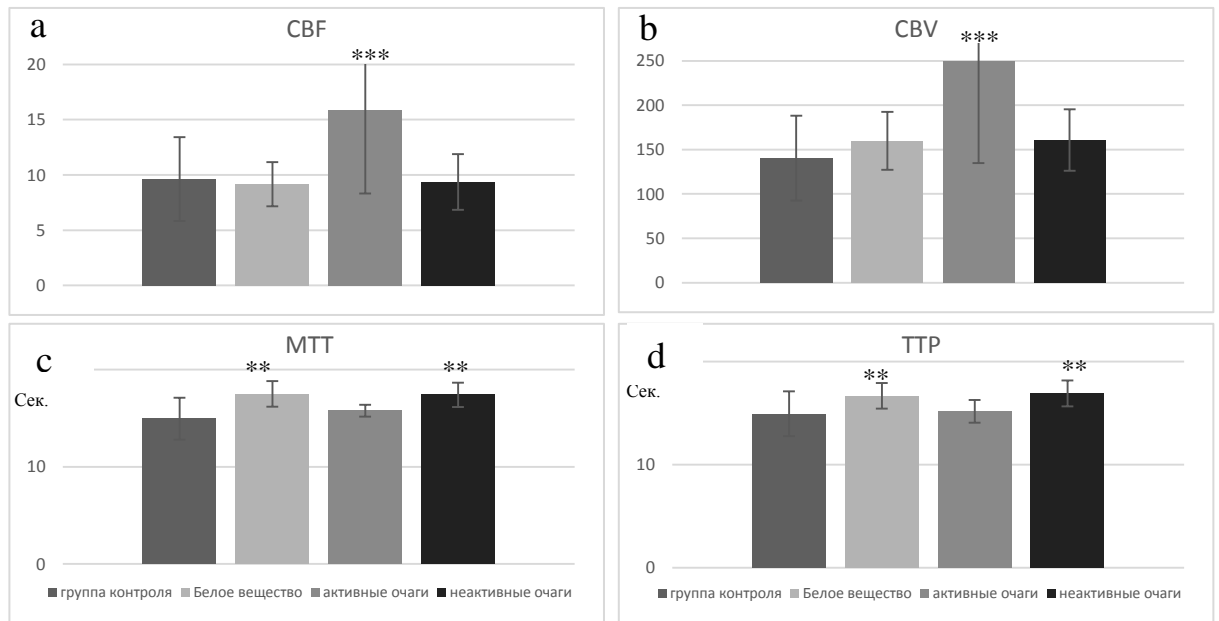


Рисунок 16 – Различия показателей перфузии у пациентов с клинически изолированным синдромом: а – скорость церебрального кровотока, б – объем церебрального кровотока, с – время транзита контрастного вещества, д – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества. (\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )

У пациентов с клинически изолированным синдромом отмечается достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение скорости и объем церебрального кровотока в активных очагах демиелинизации, активно накапливающих контрастное вещество, на 65,2% и 78,1% соответственно, с незначительным увеличением МТТ и ТТР на 6%. В очагах без признаков активности процесса наблюдается незначительное снижение CBF на 2,3% и увеличение CBV на 14,8% с удлинением ТТР и МТТ на 16,8% по сравнению с группой контроля.

### 3.2.3 Результаты и статистический анализ различий показателей перфузии в очагах демиелинизации при клинически достоверном рассеянном склерозе с вторично прогрессирующим течением

На сверхвысокопольном МР-томографе «Ingenia» фирмы «Philips» с напряженностью магнитного поля 3Тесла было проведено исследование 5 пациентов с диагнозом клинически достоверного рассеянного склероза с вторично прогрессирующим течением. Все полученные данные представлены в таблице 19 с



указанием средних значений для каждого из количественных параметров и доверительных интервалов, а также в виде комплексных графических изображений в сравнении с группой контроля (рисунок 17).

В активных очагах отмечается достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение CBF и CBV в демиелинизации на 12,3% и 8,6% соответственно, со снижением TTP на 5,9% и MTT на 5,4%. Однако в очагах, не накапливающих контрастное вещество, отмечается достоверное снижение CBF на 42,9% и CBV на 34,7%, с увеличением временных показателей: TTP на 14,8% и MTT на 12,7% (таблица 19, рисунок 17).

Таблица 19 – Значения показателей перфузии в очагах демиелинизации и в «визуально неповрежденном» белом веществе у пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с вторично прогрессирующим течением

ROI	CBF	CBV	MTT	TTP
Группа контроля	9,62±3,8	140,3±47,8	14,9±2,17	14,46±2,17
«Визуально неповрежденное» белое вещество	8,32±2,98	133,34±45,1	16,3±1,4	15,56±1,3
Активные очаги	10,8±0,87	152,3±3,1	14,1±1,1	13,6±1,3
Неактивные очаги	5,5±1,3	91,6±20,96	16,8±1,45	16,6±1,67

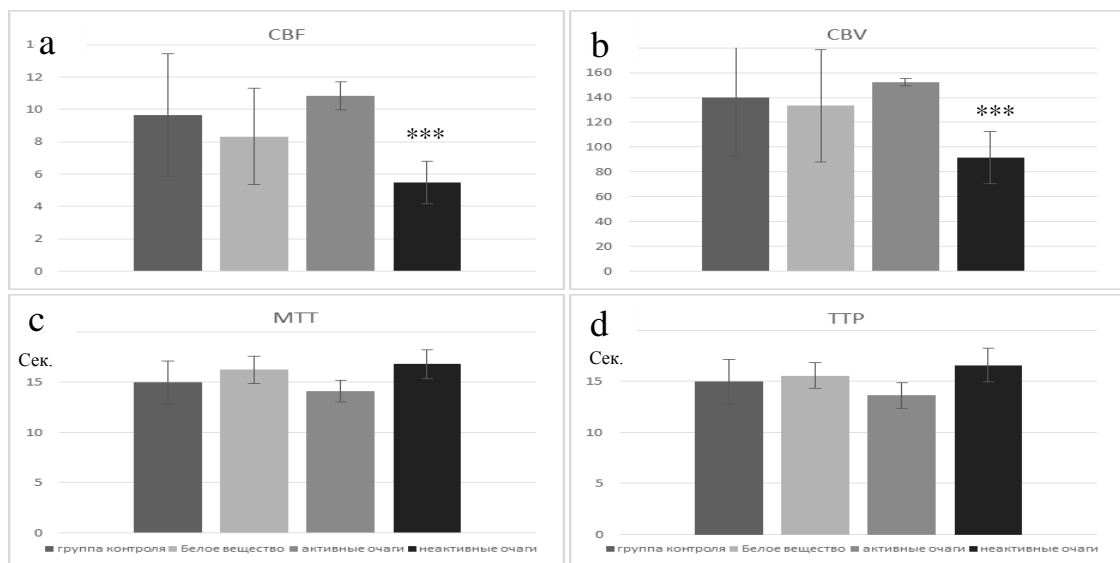


Рисунок 17 – Различия показателей перфузии у пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с вторично прогрессирующим течением: а – скорость церебрального кровотока, б – объем церебрального кровотока, в – время транзита контрастного вещества, д – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества (\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ).

### 3.2.4 Обсуждение основных результатов оценки перфузии в очагах демиелинизации при различных типах течения заболевания

Выявленные изменения отображают динамику изменения перфузии при формировании очагов демиелинизации у пациентов с демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы. Во всех исследуемых группах «новые» («свежие») очаги демиелинизации, гомогенно накапливающие контрастное вещество, и реактивированные очаги с кольцевидным и полукольцевидным контрастированием (в периферических контрастированных отделах) характеризуются достоверным повышением как скорости (CBF), так и объема (CBV) церебрального кровотока. В тоже время, очаги, не накапливающие контрастное вещество демонстрировали обратную картину – выраженную гипоперфузию. Аналогичные изменения впервые были выявлены и проанализированы Wuerfel и соавт. в очагах демиелинизации у пациентов с ремиттирующим-рецидивирующим течением заболевания: достоверное увеличение скорости и объема церебрального кровотока в «визуально неповрежденном» белом веществе головного мозга от исходного уровня определялось за три недели до того, как очаги начинают накапливать контраст, сохранялось во время контрастирования очагов с последующим медленным снижением перфузии до исходного уровня в течение двадцати недель от начала накопления контрастного вещества очагами; а в очагах по типу «черных дыр» определялись низкие значения перфузии [57, 58, 69, 96, 130, 134].

Выявленные изменения свидетельствуют, что изменения перфузии в очагах демиелинизации является динамическим процессом и связана с развивающимся воспалением. Гистологические исследования демонстрируют наличие периваскулярных воспалительных изменениях, гиалинизации и лимфоцитарная инфильтрация стенок небольших центральных вен, предшествует формированию очагов при демиелинизирующем процессе центральной нервной системы [37, 58, 62, 70, 107, 137]. Первоначальное повышение перфузии является ранним событие в формировании очагов и вероятно, обусловлено вазодилатацией, связанной с

воспалением, в острой стадии на фоне высокого уровня воспалительных веществ, в том числе вазодилататоров, в том числе и оксида азота. Тогда как, снижение перфузии на более поздних стадиях поражения связано с двумя возможными причинами: 1) с развитием (гипометаболического) глиозного рубца и очагов по типу «черных дыр», которые характеризуются нарушением структурности - потерей аксонов и, следовательно, могут быть менее перфузированы и метаболически менее активны, на что указывает снижение N-ацетиласпартата и соотношения (NAA)/креатин в магнитно-резонансной спектроскопии при T1-гипоинтенсивных поражениях [46, 54,130]; 2) с хронически высоким уровнем оксида азота, что имеет пагубные последствия для сосудов головного мозга, его «передозировка» снижает чувствительность гладкой мускулатуры сосудов – вызывает рефрактерность, в результате чего развивается вазоспазм, что приводит к снижению кровотока участка головного мозга с развитием участка гипоксии [11, 17, 37]. Именно данные процессы демонстрируют выявленные изменения перфузии – повышения перфузии в области «свежего» очага демиелинизации на начальных этапах процесса с развитием гипоперфузии в последующем периоде и в период ремиссии (рисунок 18).

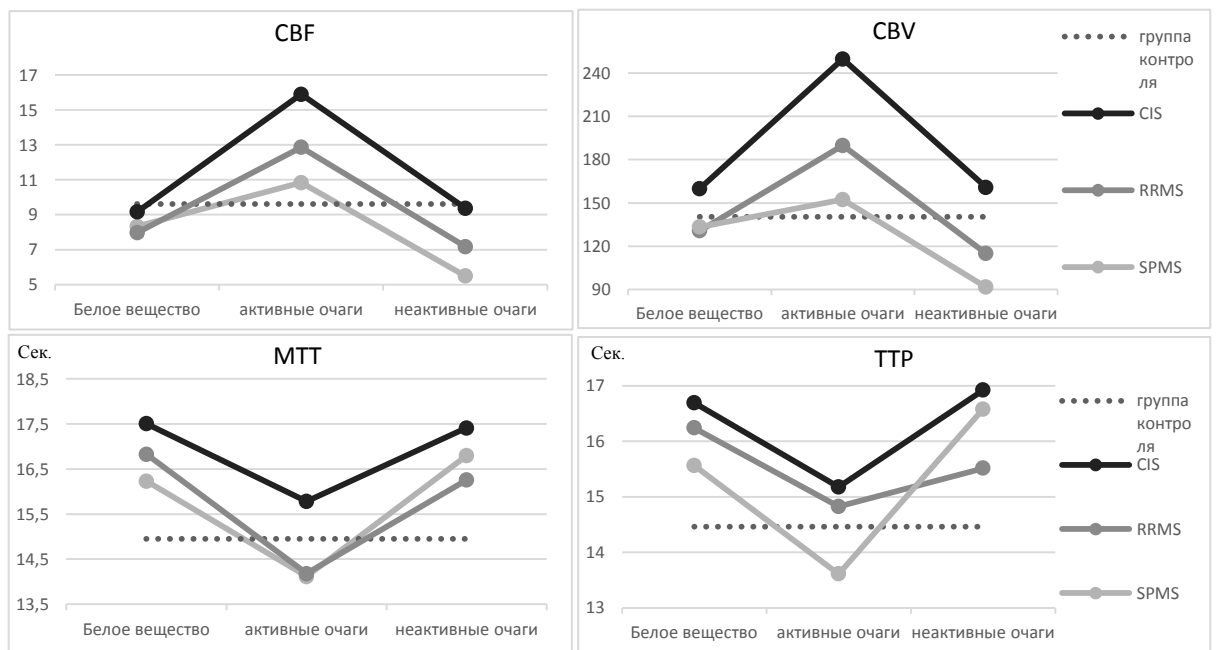


Рисунок 18 – Схематичное изображение динамики изменений показателей перфузии в очагах демиелинизации в исследуемых группа

Новизной данного исследования является динамическая оценка изменений перфузии в очагах демиелинизации не только у пациентов с рассеянным склерозом с ремиттирующим-прогрессирующим течением, но и у пациентов с КИС и вторично прогрессирующим течением, у которых были выявлена аналогичная тенденция. У пациентов с КИС более выражена гиперперфузия в активных очагах демиелинизации, тогда как в неактивных очагах показатели перфузии сопоставимы с данными в «визуально неповрежденном» белом веществе, что свидетельствует о преобладании у них воспалительных изменений, которые вероятно и обуславливают клинические проявления. В тоже время, у пациентов с вторично прогрессирующим течением, у которых наблюдается нарастание степени инвалидизации, гиперперфузия в активных очагах не так выражена, однако наблюдается выражена гипоперфузия в «визуально неповрежденном» белом веществе и неактивных очагах, вероятно связанная как с развившейся на фоне длительного воспаления гипоксией, так и с сниженной метаболической потребностью, что свидетельствует о нейродегенерации. Таким образом, можно сделать вывод, что на начальных этапах заболевания преобладают воспалительные изменения, в то время как при прогрессировании заболевания - вторичном прогрессирующем течении рассеянного склероза преобладает нейродегенерация.

Таким образом, МР-перфузия может быть использована как метод оценки микрососудистых нарушений при демиелинизирующем поражении центральной нервной системы. Клинически МРТ перфузии может позволить раньше выявить острые очаговые воспалительные изменения, лежащие в основе рецидивов и новых поражений.

### 3.3 Оценка корреляции показателей диффузионно-тензорной и перфузионной МРТ

На рабочей станции «Philips IntelliSpace Portal» в полуавтоматическом режиме производился анализ данных DTI. Обработка полученной информации с

целью получения количественных значений фракционной анизотропии (FA) и средней диффузивности (MD) заключалась в сопоставлении полученных томограмм на каждом уровне, ручном выборе ROI (region of interest) округлой и неправильной формы в структуре колена, валика и ствола мозолистого тела.

Оценка перфузии заключалась в сопоставлении полученных томограмм на каждом уровне, выборе ROI в структуре колена, валика и ствола мозолистого тела округлой и неправильной формы с последующим автоматическим переносом геометрии на все синхронизированные изображения и автоматическим построением графиков зависимости «интенсивности сигнала – время» в каждом пикселе среза. Площадь области измерения (ROI) варьировала в зависимости от индивидуальных особенностей и исследуемой области. Внутри ROI с помощью программы постобработки определялись относительные (relative) показатели перфузии: скорость регионального кровотока (CBF), объем регионального кровотока (CBV), время прохождения контрастного препарата (MTT, сек), время до пика (TTP, сек).

### 3.3.1 Результаты диффузионно-тензорной МРТ в мозолистом теле

В каждой исследуемой группе были получены значения фракционной анизотропии (FA) и средней диффузивности (MD) в структуре мозолистого тела. Все количественные данные представлены в виде таблиц с указанием средних значений для каждого из количественных параметров и доверительных интервалов (таблица 20), а также в виде комплексных графических изображений в сравнении с группой контроля (рисунок 19).

Отмечается выраженное снижение показателей фракционной анизотропии (FA) и увеличение средней диффузивности (MD) в структуре тела и валика мозолистого тела во всех исследуемых группах по сравнению с группой контроля; аналогичная менее выраженная тенденция визуализируется в структуре колена мозолистого тела. У пациентов с клинически изолированным синдромом отмечается снижение FA до  $0,5 \pm 0,0021$  и умеренным увеличением MD до  $0,92 \pm 0,05$  по

сравнению с группой контроля – обусловленное увеличение свободной диффузии молекул воды и свидетельствует о повреждении в тканях. Из всех групп пациентов наиболее выраженные изменения наблюдались у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в структуре ствола и валика мозолистого тела – отмечалось снижение FA до  $0,43 \pm 0,03$  и умеренным увеличением MD до  $1,06 \pm 0,11$  по сравнению с группой контроля, что связано с прогрессирующей дезорганизацией волокон белого вещества.

Таблица 20 – Значение фракционной анизотропии (FA) и средней (MD) диффузивности фракционной анизотропии в исследуемых группах

	G,callosum		S,callosum		T,callosum	
	FA	MD	FA	MD	FA	MD
Группа контроля	$0,55 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,05$	$0,55 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,02$	$0,56 \pm 0,03$	$0,80 \pm 0,03$
RRMS ремиссия	$0,53 \pm 0,04$	$1,00 \pm 0,13$	$0,45 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,1$	$0,44 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,05$
RRMS обострение	$0,52 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,1$	$0,44 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,06$	$0,44 \pm 0,03$	$0,96 \pm 0,02$
SPMS	$0,51 \pm 0,04$	$1,06 \pm 0,11$	$0,45 \pm 0,03$	$1,06 \pm 0,11$	$0,43 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,04$
CIS	$0,5645 \pm 0,018$	$0,867 \pm 0,021$	$0,5005 \pm 0,021$	$0,917 \pm 0,0495$	$0,5065 \pm 0,00071$	$0,9115 \pm 0,004$

На рисунке 19 визуализируется динамика изменений FA и MD в группах пациентов с демиелизирующими заболеваниями, начиная с незначительных изменений у пациентов с клинически изолированным синдромом и с нарастанием степени снижения значений FA и увеличения MD при ремиттирующем-рецидивирующем и вторично прогрессирующем рассеянном склерозе, свидетельствующее о продолжающемся повреждении вещества головного мозга.

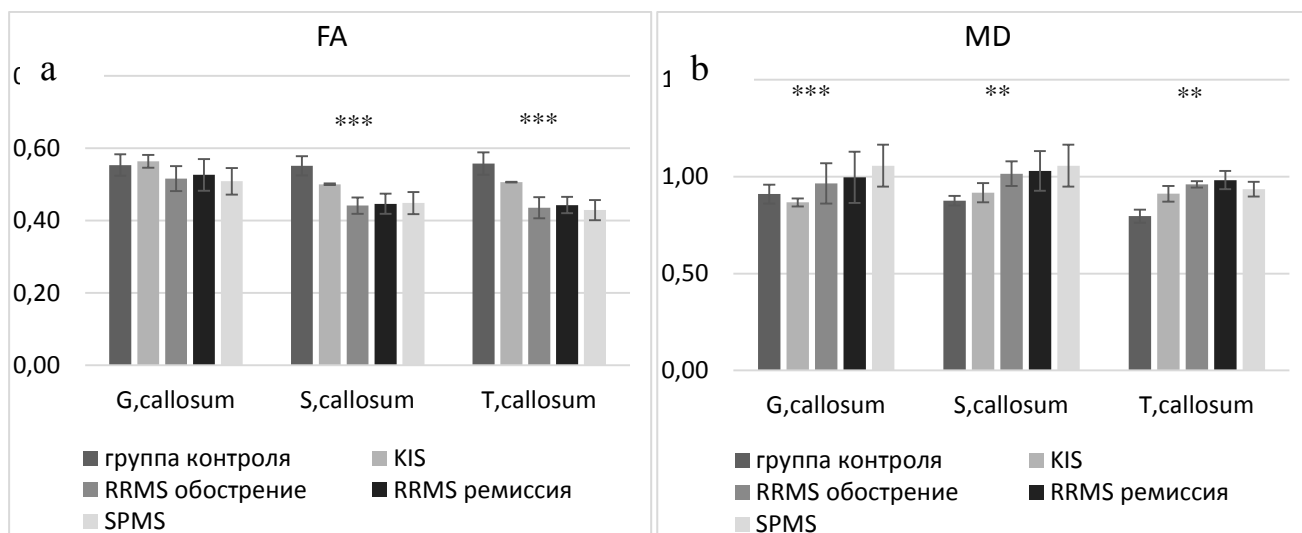


Рисунок 19 – Динамика изменений фракционной анизотропии (а) и средней диффузивности (б) в структуре колена, ствола и валика мозолистого тела в группах пациентов с клинически изолированным синдромом и различными типами течения рассеянного склероза. (\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )

### 3.3.2 Результаты перфузионной МРТ в мозолистом теле

Проводилась количественная оценка скорости (CBF) и объема (CBV) церебрального кровотока и время достижения до пиковой концентрации (TTP) в структуре мозолистого тела. Все полученные количественные данные для каждой группы пациентов представлены в виде комплексных графических изображений в сравнении с группой контроля (рисунок 20).

Отмечается достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение CBF и CBV и умеренное увеличение TTP во всех отделах мозолистого тела в группах исследуемых пациентов с демиелинизирующими заболеваниями с нарастанием степени выраженности выявленных изменений при прогрессировании заболевания. Более выраженные изменения визуализировались в группе пациентов с вторично прогрессирующим рассеянным склерозом.

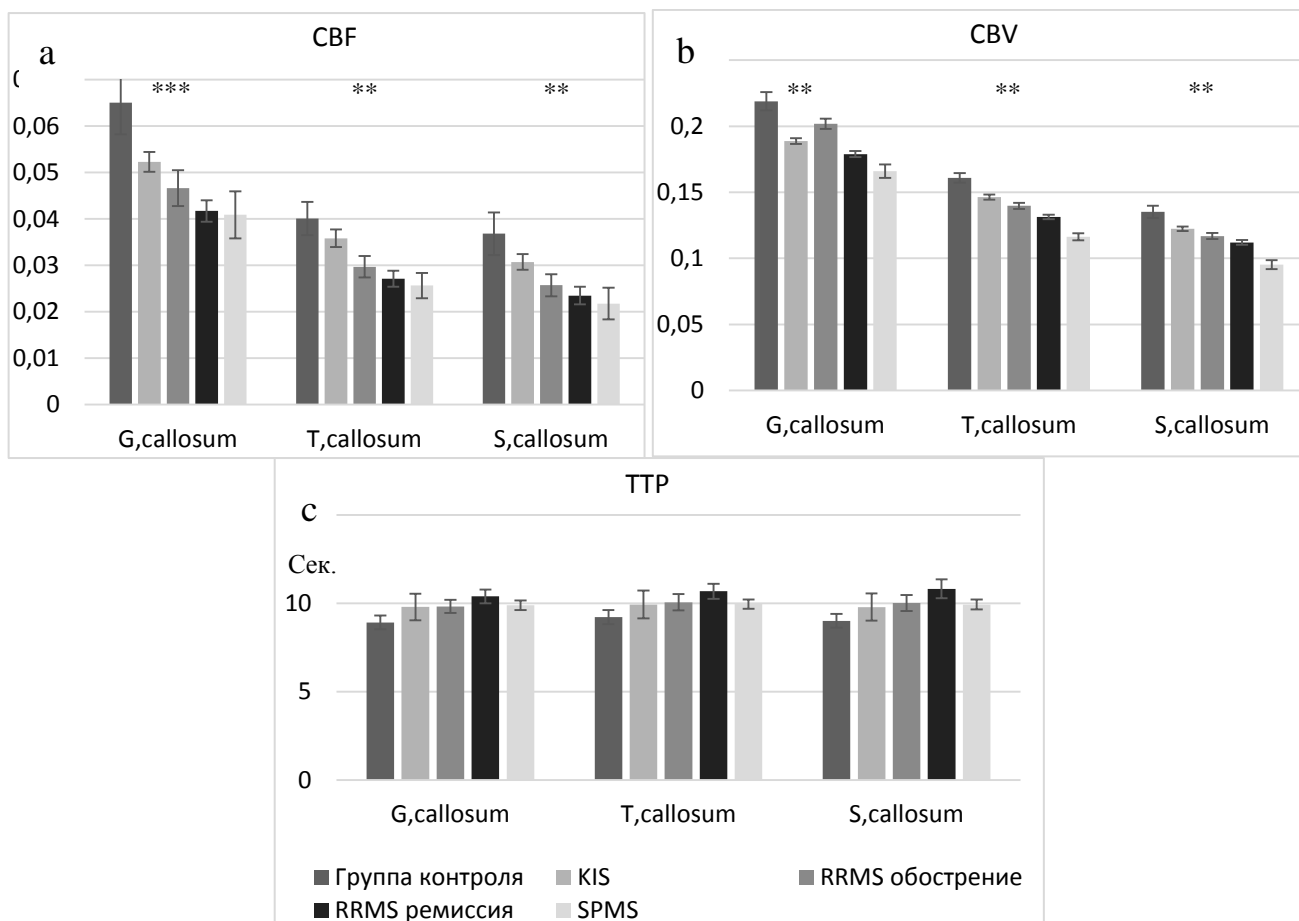


Рисунок 20 – Динамика изменений показателей перфузии в структуре колена, ствола и валика мозолистого тела в группах пациентов с различными типами течения рассеянного склероза: а – скорость церебрального кровотока, б – объем церебрального кровотока, с – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества. (\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )

### 3.3.3 Анализ и обсуждение полученных данных DTI и перфузионной МРТ

Результаты для корреляции между MD и показателями перфузии показаны в Таблице 21. В исследуемых группах CBF достоверно коррелировал с MD в структуре ствола и валика мозолистого тела: в группе с клинически изолированным синдромом (CIS) ( $r = 0,82$ ;  $P < 0,0001$ ) и ( $r = 0,73$ ;  $P < 0,0001$ ), в группе с ремиттирующим-рецидивирующим рассеянным склерозом ( $r = 0,86$ ;  $P < 0,0001$ ) и ( $r = 0,83$ ;  $P < 0,0001$ ) и в группе пациентов с вторично прогрессирующим течением ( $r = 0,78$ ;  $P < 0,0001$ ) и ( $r = 0,8$ ;  $P < 0,0001$ ) соответственно. Отмечалась достоверная корреляция MD с CBV в структуре валика мозолистого тела. В структуре колена мозолистого тела не было обнаруже-



но значимой корреляции между MD и CBF или CBV, и не было значимой корреляции между MD и MTT ни в одной из областей мозолистого тела во всех группах пациентов. Значимых корреляций между FA и показателями перфузии ни в одной области мозолистого тела не выявлено (таблица 22).

Таблица 21 – Коэффициенты корреляции Пирсона для ассоциации MD с показателями перфузии в структуре колена, ствола и валика мозолистого тела

Локализация	CBV		CBF		TTP	
	r	p	r	p	r	p
CIS						
G,callosum	0,23	0,83	0,33	0,79	0,05	0,63
T,callosum	0,53	0,042	<u>0,82</u>	<0,0001	-0,36	+0,07
S,callosum	<u>0,55</u>	<0,0001	<u>0,73</u>	<0,0001	-0,43	+0,09
RRMS						
G,callosum	0,25	0,87	0,23	0,89	0,08	0,73
T,callosum	0,63	0,046	<u>0,86</u>	<0,0001	-0,39	+0,08
S,callosum	<u>0,65</u>	<0,0001	<u>0,83</u>	<0,0001	-0,33	+0,08
SPMS						
G,callosum	0,15	0,78	0,21	0,80	0,09	0,76
T,callosum	0,73	0,05	<u>0,78</u>	<0,0001	-0,29	+0,06
S,callosum	<u>0,56</u>	<0,0001	<u>0,80</u>	<0,0001	-0,32	+0,06

Таблица 22 – Коэффициенты корреляции Пирсона для ассоциации FA с показателями перфузии в структуре мозолистого тела

Локализация	CBV		CBF		TTP	
	r	p	r	p	r	p
CIS						
G,callosum	-0,27	+0,06	-0,23	+0,47	-0,02	+0,99
T,callosum	0,46	+0,07	0,29	+0,07	-0,31	+0,18
S,callosum	0,05	0,72	-0,13	0,92	-0,01	+0,99
RRMS						
G,callosum	-0,38	+0,07	-0,24	+0,45	-0,03	+0,89
T,callosum	0,44	+0,08	0,28	+0,09	-0,35	+0,16
S,callosum	0,04	0,74	-0,11	0,90	-0,02	+0,97
SPMS						
G,callosum	-0,02	0,77	-0,05	+0,80	-0,01	0,87
T,callosum	-0,06	0,67	-0,17	0,26	0,08	0,59
S,callosum	-0,01	0,73	-0,05	0,82	0,12	0,56

Используя методику перфузионной МРТ была продемонстрирована выраженная гипоперфузия в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе головного мозга и в структуре мозолистого тела. Однако на основании перфузионных данных сложно судить о механизме развития гипоперфузии. По сути, есть две возможные причины выявленных изменений: в первом случае «первичное» сосудистое поражение приводит к снижению перфузии в «визуально неповрежденном» белом веществе полушарий головного мозга с последующим ишемическим поражением; во втором случае повреждение аксонов в очагах демиелинизации приводит к антероградной дегенерации (Валлерова дегенерация) аксонов, пересекающих отдаленные области белого вещества, что приводит к уменьшению регионарного гипометаболизма и вторичной гипоперфузии NAWM («визуально неповрежденном» белого вещества). Различие между этими механизмами имеет потенциально важные последствия, поскольку ишемия может быть ранним и потенциально обратимым событием [13, 23, 69, 101, 117].

Было проведена количественная оценка фракционной анизотропии (FA) и средней диффузивности (MD), а также исследование корреляции параметров DTI и перфузионной МР в структуре мозолистого тела пациентов с демиелинизирующими заболеваниями для определения основы гипоперфузии. Мозолистое тело было выбрано в качестве зоны интереса, поскольку оно является наиболее высокоорганизованной межполушарной структурой головного мозга и наиболее информативной областью для оценки даже незначительных изменений в показателях DTI.

При динамическом наблюдении отмечалось снижение значений FA и увеличение MD в структуре мозолистого тела у пациентов с рассеянным склерозом, наиболее выражены данные изменения у пациентов с вторично прогрессирующими течением. Аналогичная динамика изменений показателей диффузии наблюдаются у пациентов с ишемическим инсультом: в острой фазе наблюдается снижение MD, однако в подострой фазе отмечается плавное повышение его значений с последующим выраженным повышением в хроническую стадию, что свидетельствует о прогрессировании повреждения

веществе головного мозга; фракционная анизотропия постепенно уменьшается в условиях хронической ишемии [71, 98, 118].

В группах пациентов с демиелинизирующими заболеваниями выявлены значимые корреляции между показателями перфузии и MD, в частности, уменьшение CBF было связано с изменениями MD. Данные результаты свидетельствуют в пользу первичной гипоперфузии (ишемии) при демиелинизирующих заболеваниях; они не опровергают наличие антероградной дегенерации при рассеянном склерозе; однако, это предполагает, что гипоперфузия происходит в результате первичных сосудистых поражений. В дальнейшем длительное диффузное ишемическое повреждение при рассеянном склерозе также может приводить к антероградной дегенерации аксонов в NAWM.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диффузная гипоперфузия в белом и сером веществе головного мозга, независимо от клинического подтипа, является ранней и неотъемлемой частью патологии рассеянного склероза, развивающаяся до выявления выраженных атрофических изменений, с нарастанием выраженности выявленных изменений при прогрессировании заболевания. В очагах демиелинизации перфузионные изменения являются динамическим процессом с повышением показателей перфузии на начальных этапах с последующим развитием выраженной гипоперфузии. Таким образом, перфузионные изменения могут представлять собой клинически значимый биомаркер диагностики демиелинизирующих заболеваний.

Перфузионная МРТ является чувствительным методом диагностики воспалительных изменений, а в комплексе с рутинными протоколами исследования позволяет комплексно и всесторонне оценить вещество головного мозга у пациентов с демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы. Перфузионная МРТ может играть важную роль в ранней диагностике рассеянного склероза, острых воспалительных изменений при демиелинизирующих заболеваниях и прогнозировании течения данных заболеваний.

## ВЫВОДЫ

1. Во всех исследуемых группах пациентов отмечается достоверное снижение значений CBF и CBV в «визуально неповрежденном» белом веществе, а также в сером веществе в каждой доле головного мозга, причем степень выраженности данных изменений нарастает с прогрессированием заболевания: у пациентов с КИС CBF снижен до 14,7% и CBV до 6,9%, а у пациентов с вторично-прогрессирующим течением РС - CBF до 36,5% и CBV до 28,2% ( $p < 0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют о наличии патологических процессов не только в очаговых изменениях, но и в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе головного мозга до появления очагов.

2. Изменение перфузии в очагах демиелинизации является динамическим процессом, характеризующимся на начальных этапах выраженным повышением CBF и CBV в «активных» очагах демиелинизации на 34,1% и 35,3% соответственно ( $p < 0,001$ ), с последующим достоверным снижением CBF на 33,9% и CBV на 31,3%. Перфузионная МРТ является чувствительным методом диагностики воспалительных изменений и поэтому, может быть использована для ранней диагностики острых очаговых воспалительных изменений, лежащих в основе рецидивов и новых поражений.

3. В группах пациентов с демиелинизирующими заболеваниями выявлены значимые корреляции между показателями перфузии и MD, в частности, уменьшение CBF в структуре ствола и валика мозолистого тела и уменьшение CBV в структуре валика достоверно коррелировали с увеличением MD ( $p < 0,0001$ ). Данные изменения свидетельствуют в пользу первичной гипоперфузии при демиелинизирующих заболеваниях.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для комплексной морфофункциональной оценки изменений при демиелинизирующем поражении ЦНС рекомендовано использование комплекса МРТ-методик, включающий болюсную контрастную МРТ в сочетании с рутинным протоколом МР-обследования головного мозга.

2. Для ранней диагностики воспалительных изменений и прогнозирования течения демиелинизирующего заболевания необходимо проводить оценку перфузионных изменений не только в очагах демиелинизации, но и в «визуально неповрежденном» белом веществе головного мозга.

3. Рекомендовано использование методики перфузионной МРТ, взвешенной по магнитной восприимчивости с динамическим контрастным усилением (Dynamic susceptibility contrast (DSC)) со следующими параметрами: при исследовании на МР-томографе с напряжённостью магнитного поля 1,5Тесла: TR/TE=17/25, матрица 64x51, размер реконструируемого вокселя 1,72x1,72x3,5 мм, количество усреднений NSA=1, толщина среза 4 мм, ориентация среза – аксиальная; при исследовании на МР-томографе с напряжённостью магнитного поля 3Тесла: TR/TE=1623/40, матрица 96x94, размер реконструируемого вокселя 1,75x1,75x4 мм, количество усреднений NSA=1, толщина среза 4 мм, ориентация среза – аксиальная;

4. Для оценки перфузионных изменений в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе головного мозга рекомендуется использование автоматических и полуавтоматических программ постпроцессинга.

5. Для прогнозирования течения демиелинизирующего заболевания рекомендовано динамическое наблюдение с оценкой перфузии в веществе головного мозга через каждые 4-6 месяцев.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Требуются дальнейшие исследования с увеличением количества наблюдений и расширением половозрастных групп, а также проведение отдельных исследований в формате пролонгированного наблюдения «до и после иммуномодулирующей терапии» для оценки возможного влияния лечения на параметры перфузии и возможностей использования данной методики для контроля эффективности выбранной терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманова, Р.Ф. Рассеянный склероз: этиология, патогенез и клиника (часть I) / Р.Ф. Абдурахманова, Х.Н. Иззатов, Г.Р. Хадибаева, Б.А. Шарипова, М.Х. Кахарова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2016. – №. 3. – С. 68-74.
2. Брюхов, В.В. Современный взгляд на МРТ-диагностику рассеянного склероза: обновленные МРТ-критерии 2016 г. / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 2, Вып. 2. – С.66-73.
3. Васильева, Л.А. Биометрия: Учебное пособие к курсу лекций "Биометрия" / Л.А. Васильева – Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 1999. – 111с.
4. Гусев, Е.И. Неврология и нейрохирургия: в 2-х т. / Е.И. Гусев, Ф.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. – Москва, 2009. – 1т. – 624 с.
5. Елисеева, Н.М. Структурные изменения сетчатки и зрительного нерва при поражении центрального нейрона зрительного пути / Н.М. Елисеева, Н.К. Серова, В.П. Еричев, Л.А. Панюшкина // Вестник офтальмологии. – 2017. – Т. 4. – С. 25-30.
6. Захаров, А.В. Анализ вероятности перехода монофокального клинически изолированного синдрома в клинически достоверный рассеянный склероз / А.В. Захаров, И.Е. Повереннова, Е.В. Хивинцева, И.В. Грешнова, Е.А. Гендуллина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 432-435.
7. Ибатуллин, М.М. Магнитно-резонансная томография в диагностике церебральных очагов рассеянного склероза / М.М. Ибатуллин, Т.В. Матвеева, А.Ю. Ануфриев // Неврологический вестник. - 2001. – Т. 33, Вып. 3-4. - С.78-83.
8. Корниенко, В.Н. Магнитно-резонансная томография с препаратом “Гадовист 1.0” в диагностике заболеваний головного и спинного мозга / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, Н.В. Арутюнов, С.В. Серков, Л.М. Фадеева, П.В. Родионов // Медицинская визуализация. – 2004. – №. 2. – С. 122-129.



9. Кротенкова, И.А. 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. Аскарлова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 8. – С. 47-54.
10. Хабаров, Ф.А. Сенсорные расстройства при рассеянном склерозе и возможности их коррекции / Ф.А. Хабаров, Р.Г. Есин, Т.И. Хайбуллин, А.А. Рогожин, Н.Н. Бабичева, Л.А. Аверьянова, Е.В. Гранатов // Неврологический вестник. – 2010. – Т. 29, Вып. 1. – С. 37.
11. Adams, C.W.M. Inflammatory vasculitis in multiple sclerosis / C.W.M. Adams, R.N. Poston, S.J. Buk et al. // J Neurol Sci. – 1985. – Vol. 69, №. 1. – P. 269-283.
12. Adhya, S. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T / S. Adhya, G. Johnson, J. Herbert, H. Jaggi, J.S. Babb, R.I. Grossman, M. Inglese // Neuroimage. – 2006. – Vol. 33, №. 4. – P. 1029-1035.
13. Alexander, A.L. Diffusion Tensor Imaging of the Brain / A. L. Alexander, J. E. Lee, M. Lazar, A. S. Field // Neurotherapeutics. – 2007. – Vol. 4, №. 3. – P. 316-329.
14. Allegretta, M. T-cells responsive to myelin basic protein in patients with multiple sclerosis / M. Allegretta, J.A. Nicklas, S. Sriram, R.J. Albertini // Science. – 1990. – Vol. 247. – P. 718-721.
15. Bach, J.F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases / J.F. Bach // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 347, № 12. – P. 911-920.
16. Baird, J.F. The relationship between corticospinal tract integrity and lower-extremity strength is attenuated when controlling for age and sex in multiple sclerosis / J.F. Baird, E.A. Hubbard, B.P. Sutton, R.W. Motl // Brain Res. – 2018. – Vol. 1701. – P. 171-176.
17. Bakshi, R. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects / R. Bakshi, A.J. Thompson, M.A. Rocca, D. Pelletier, V. Dousset, F. Barkhof, M.

Inglese, C.R. G. Guttmann, M.A. Horsfield, M. Filippi // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7, № 7. – P. 615-625.

18. Barkhof, F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS) / F. Barkhof // *Sage Journals* – 1999. – Vol. 5. – P. 283-286.

19. Beck, R.W. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses / R.W. Beck, D.L. Chandler, S.R. Cole, J.H. Simon, L.D. Jacobs, R.P. Kinkel, et al. // *Ann Neurol.* – 2002. – Vol. 4, № 51. – P. 481-490.

20. Belbasis, L. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses / L. Belbasis, V. Bellou, E. Evangelou, J.P. Ioannidis, I. Tzoulaki // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14, № 3. – P. 263-273.

21. Bell, L.C. Optimization of DSC MRI Echo Times for CBV Measurements Using Error Analysis in a Pilot Study of High-Grade Gliomas / L.C. Bell, M.D. Does, A.M. Stokes, L.C. Baxter, K.M. Schmainda, A.C. Dueck, C.C. Quarles // *AJNR American Journal of Neuroradiology.* – 2017. – Vol. 88, № 9. – P. 1710-1715.

22. Bester, M. Increased Perfusion in Normal Appearing White Matter in High Inflammatory Multiple Sclerosis Patients / M. Bester, N.D. Forkert, J. P. Stellmann // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P 1 – 16.

23. Bester, M. Non-Gaussian diffusion MRI of gray matter is associated with cognitive impairment in multiple sclerosis // M. Bester, J.H. Jensen, J.S. Babb, A. Tabesh, L. Miles, J. Herbert, R.I. Grossman, M. Inglese // *Mult Scler.* – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 935-944.

24. Boxerman, J.L. Mr contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations / J. L. Boxerman, L. M. Hamberg, B. R. Rosen, R. M. Weisskoff // *Magnetic Resonance in Medicine.* – 1995. – Vol. 34, № 4. – P. 555-566.

25. Brück, W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage / W. Brück // *J Neurol.* – 2005. – Vol. 252, № 5. – P. 3-9.

26. Buyukturkoglu, K. Diffusion Kurtosis Imaging Shows Similar Cerebral Axonal Damage in Patients with HIV Infection and Multiple Sclerosis / K.

Buyukturkoglu, L. Fleysler, D. Byrd, S. Morgello, M. Inglese // *J Neuroimaging*. – 2018. – Vol. 28, № 3. – P. 320-327.

27. Chen, T.C. Vascular hypoperfusion in acute optic neuritis is a potentially new neurovascular model for demyelinating diseases / T.C. Chen, C.Y. Yeh, C.W. Lin, C.M. Yang, C.H. Yang, I.H. Lin, P.Y. Chen, J.Y. Cheng, F.R.Hu // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 9. – P. 1-18.

28. Chenevert, T.L. Quantitative measurement of tissue perfusion and diffusion in vivo / T.L. Chenevert, Pipe, G. James; D.M. Williams, J.A. Brunberg // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 1991. – Vol. 17, № 1. – P. 197-212.

29. Coles, A.J. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis / A.J. Coles, M.G. Wing, P. Molyneux, A. Paolillo, C.M. Davie, G. Hale, D. Miller, H. Waldmann, A. Compston // *Ann Neurol*. – 1999. – Vol. 46, № 3. – P. 296-304.

30. Coo, H. A Systematic Review of Several Potential Non-Genetic Risk Factors for Multiple Sclerosis / H. Coo, K.J. Aronson // *Neuroepidemiology*. – 2004. – Vol. 23. – P. 1-12.

31. Correale, J. The impact of parasite infections on the course of multiple sclerosis / J. Correale, M. F.Farez // *Journal of Neuroimmunology*. – 2011. – Vol. 233, № 1-2. – P. 6-11.

32. Cramer, S.P. Abnormal blood-brain barrier permeability in normal appearing white matter in multiple sclerosis investigated by MRI / *Neuroimage Clin*. – 2013. – Vol. 4. – P. 182-189.

33. Dawson, V.L. Mechanisms of nitric oxide-mediated neurotoxicity in primary brain cultures / V.L. Dawson, T.M. Dawson, D.A. Bartley, G.R. Uhl, S.H. Snyder // *Journal of Neuroscience*. – 1993. – Vol. 13, № 6. – P. 2651-2661.

34. De Kouchkovsky, I.D. Quantification of normal-appearing white matter tract integrity in multiple sclerosis: a diffusion kurtosis imaging study / I. de Kouchkovsky, E. Fieremans, L. Fleysler, J. Herbert, R. I. Grossman, M. Inglese // *Journal of Neurology*. – 2016. – Vol. 263, №6. – P. 1146-1155.

35. Debernard, L. Reduced grey matter perfusion without volume loss in early relapsing-remitting multiple sclerosis / L. Debernard, T.R. Melzer, S. Van Stockum, C. Graham, C.A. Wheeler-Kingshott, J.C. Dalrymple-Alford, D.H. Miller, D.F. Mason // – 2014. – Vol. 85, № 5. – P. 544-551.
36. D'haeseleer, M. Cerebral hypoperfusion: a new pathophysiologic concept in multiple sclerosis? / M. D'haeseleer, S. Hostenbach, I. Peeters, S. El Sankari, G. Nagels, J. D. Keyser, M. B D'hooghe // J Cereb Blood Flow Metab. – 2015. – Vol. 35, № 9. – P. 1406-1410.
37. Doche, E. Hypoperfusion of the thalamus is associated with disability in relapsing remitting multiple sclerosis / E. Doche, A. Lecocq, A. Maarouf, G. Duhamel, E. Soulier, S. Confort-Gouny, A. Rico, M. Guye, B. Audoin, J. Pelletier, J.P. Ranjeva, W.Zaaraoui // J Neuroradiol. – 2017. – Vol. 44. – №. 2. – P. 158-164.
38. Dousset, V. MR imaging of relapsing multiple sclerosis patients using ultra-small-particle iron oxide and compared with gadolinium / V. Dousset, B. Brochet, M.S. Deloire, L. Lagoarde, B. Barroso, J.M. Caille, K.G. Petry // AJNR Am J Neuroradiol. – 2006. – Vol. 27, № 5. – P. 1000-1005.
39. Dymont, D.A. Genetics of multiple sclerosis / D.A. Dymont, G. C. Ebers, A.D. Sadovnick // THE LANCET Neurology. – 2004. – Vol. 3. – P. 104-110.
40. Elsankari, S. Concomitant analysis of arterial, venous, and CSF flows using phase-contrast MRI: a quantitative comparison between MS patients and healthy controls / S. Elsankan, O. Baledent, V. Van Pesch et al. // J of Cerebral blood flow and Metabolism – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 1314 – 1321.
41. Essig, M. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions / M. Essig, M. S. Shiroishi, T. B. Nguyen, M. Saake, J. M. Provenzale, D. Enterline, N. Anzalone, A. Dörfler, A. Rovira, M. Wintermark, M. Law // AJR Am J Roentgenol. – 2013. – Vol. 200, № 1. – P. 24-34.
42. Essing, M. Perfusion MRI in CNS disease: current concepts / M. Essing, F. Giesel, M. Le-Huu et al. // Neuroradiology. – 2004. – Vol. 46. – P. 201 – 207.

43. Filippi, M. Magnetization transfer magnetic resonance imaging of the brain, spinal cord, and optic nerve / M. Filippi, M.A. Rocca // *Neurotherapeutics*. – 2007. – Vol. 4, № 3. – P. 401-413.
44. Filippi, M. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS CONSENSUS GUIDELINES / M. Filippi, M.A. Rocca, O. Ciccarelli, N. De Stefano, N. Evangelou, L. Kappos, A. Rovira, J. Sastre-Garriga, M. Tintorè, J.L. Frederiksen, C. Gasperini, J. Palace, D.S. Reich, B. Banwell, X. Montalban, F. Barkhof // *Lancet Neurol*. – 2016. – Vol. 15, №3. – P. 292-303.
45. Fletcher, J.M. T-cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis / J.M. Fletcher, S.J. Lalor, C.M. Sweeney, N. Tubridy, K.H. Mills // *Clin Exp Immunol*. – 2010. – Vol. 162, № 1. – P. 1-11.
46. Francis, P.L. Robust perfusion deficits in cognitively impaired patients with secondary-progressive multiple sclerosis / P.L. Francis, R. Jakubovic, P. O'Connor, L. Zhang, A. Eilaghi, L. Lee, T.J. Carroll, J. Mouannes-Srour, A. Feinstein, R.I. Aviv // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 62-67.
47. Franklin, R.J. Why does remyelination fail in multiple sclerosis? / R.J. Franklin. – 2002. – Vol. 3, № 9. – P. 705-714.
48. Frohman, E.M. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis / E.M. Frohman, M.K. Racke, C.S. Raine // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354, № 9. – P. 942-955.
49. Ge, Yu. Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MR Imaging of Multiple Sclerosis Lesions: Characterizing Hemodynamic Impairment and Inflammatory Activity / Yu. Ge, M. Law, G. Johnson, J. Herbert, J. S. Babb, L. J. Mannon, R. I. Grossman // *American Journal of Neuroradiology*. – 2005. – Vol. 26, № 6. – P. 1539-1547.
50. Gelfand, J.M. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation / J.M. Gelfand // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2014. – Vol. 122.– P. 269-290.

51. Ghasemi, N. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy / N. Ghasemi, Sh. Razavi, E. Nikzad // *Cell Journal*. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 1-10.
52. Gironi, M. Multiple Sclerosis and Neurodegenerative Diseases / M. Gironi, C. Arnò, G. Comi, G. Penton-Rol, R. Furlan // *Immune Rebalancing. The Future of Immunosuppression*. Academic Press. – 2016. – P. 63-84.
53. Hauser, S.L. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration / S.L. Hauser, J.R. Oksenberg // *Neuron*. – 2006. – Vol. 52, № 1. – P. 61-76.
54. Helms, G. Volume correction for edema in single-volume proton MR spectroscopy of contrast-enhancing multiple sclerosis lesions / G. Helms // *Magn Reson Med*. – 2001. – Vol. 46, № 2. – P. 256-263.
55. Hernández-Torres, E. Anisotropic cerebral vascular architecture causes orientation dependency in cerebral blood flow and volume measured with dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging / E. Hernández-Torres, N. Kassner, N.D. Forkert, L. Wei, V. Wiggermann, M. Daemen, L. Machan, A. Traboulsee, D. Li, A. Rauscher // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2017. – Vol. 37, № 3. – P. 1108-1119.
56. Heye, A.K. Assessment of blood-brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI. A systematic review / A.K. Heye, R.D. Culling, C. Valdés Hernández Mdel, M.J. Thrippleton, J.M. Wardlaw // *Neuroimage Clin*. – 2014. – Vol. 6. – P. 262-74.
57. Hojjat, S.P. Cortical Perfusion Alteration in Normal-Appearing Gray Matter Is Most Sensitive to Disease Progression in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis / S.P. Hojjat, M. Kincal, R. Vitorino, C.G. Cantrell, A. Feinstein, L. Zhang, L. Lee, P. O'Connor, T.J. Carroll, R. Aviv // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2016. – Vol. 37, № 8. – P. 1454-1461.
58. Hojjat, S.-P. Perfusion reduction in the absence of structural differences in cognitively impaired versus unimpaired RRMS patients // S.-P. Hojjat, C.G. Cantrell, T.J. Carroll, R. Vitorino, A. Feinstein, L. Zhang, S.P. Symons, S. A. Morrow, L. Lee, P. O'Connor, R. Aviv // *Mult Scler*. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 1685-1694.

59. Inglese, M. Multiple Sclerosis: New Insights and Trends / M. Inglese // *American Journal of Neuroradiology*. – 2006. – Vol. 27, № 5. – P. 954-957.
60. Ingrisich, M. Quantification of Perfusion and Permeability in Multiple Sclerosis: Dynamic Contrast-Enhanced MRI in 3D at 3T / M. Ingrisich, S. Sourbron, D. Morhard, B. Ertl-Wagner, T. Kümpfel, R. Hohlfeld, M. Reiser, C. Glaser // *Investigative Radiology*. – 2012. – Vol. 47, № 2. – P. 252-258.
61. Jahng, G.-H. Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Comprehensive Update on Principles and Techniques / G.-H. Jahng, K.-L. Li, L. O., F. Calamante // *Korean J Radiol*. – 2014. – Vol. 15, № 5. – P. 555-577.
62. Jakimovski, D. Walking disability measures in multiple sclerosis patients: Correlations with MRI-derived global and microstructural damage / D. Jakimovski, B. Weinstock-Guttman, J. Hagemeyer, C.B.Vaughn, K. S. Kavak, S. Gandhi, S. E.Bennett, T. A. Fuchs, N. Bergsland, M. G. Dwyer, R. H.B. Benedict, R. Zivadinov // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2018. – Vol. 393. – P. 128-134.
63. Kappos, L. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study / L. Kappos, M.S. Freedman, C.H. Polman, G. Edan, H.-P. Hartung, D.H. Miller, et al. // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 389-397.
64. Karussis, D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review / D. Karussis // *Journal of Autoimmunity*. – 2014. – Vol. 48-49, № 3. – P. 134-142.
65. Koriem, K.M.M. Corrigendum to ‘Multiple sclerosis: New insights and trends’ / K.M.M. Koriem // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. – 2017. – Vol. 7. – P. 493-504.
66. Koudriavtseva, T. Brain Perfusion and Vasoreactivity in Multiple Sclerosis / T. Koudriavtseva, E. Sbardella, C. Mainero // *American Journal of Neuroradiology*. – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 27-28.
67. Koudriavtseva, T. Brain perfusion by arterial spin labeling MRI in multiple sclerosis / T. Koudriavtseva, D. Plantone, R. Renna, M. Inglese // *J Neurol*. – 2015. – Vol. 262, № 7. – P. 1769-1771.

68. Kugler, A.V. Non-lesional cerebellar damage in patients with clinically isolated syndrome: DTI measures predict early conversion into clinically definite multiple sclerosis / A.V. Kugler, M. Deppe // *NeuroImage: Clinical*. – 2018. – Vol. 19. – P. 633-639.
69. Lapointe, E. What Have We Learned from Perfusion MRI in Multiple Sclerosis? / E. Lapointe, D.K.B. Li, A.L. Traboulsee, A. Rauscher // *American Journal of Neuroradiology*. – 2018. – Vol. 39, № 6. – P. 994-1000.
70. Law, M. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter / M. Law, A.M. Saindane, Y. Ge, J.S. Babb, G. Johnson, L.J. Mannon, J. Herbert, R.I. Grossman // *Radiology*. – 2004. – Vol. 231, № 3. – P. 645-652.
71. Li, H.Q. Evaluation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis using tract-based spatial statistics analysis: diffusion kurtosis imaging / H.Q. Li, B. Yin, C. Quan, D.Y. Geng, H. Yu, Y.F. Bao, J. Liu, Y.X. Li // *BMC Neurol*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 108.
72. Loma, I. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment / I. Loma, R. Heyman // *Curr Neuropharmacol*. – 2011. – Vol. 9, № 3. – P. 409-416.
73. Lopes-Sorino, A. Neuroimaging of Multiple Sclerosis: An Update / A.Lopez-Soriano, R. Zivadinov // *Journal of Autoimmunity*. – 2014. – Vol. 48-49. – P. 134-142.
74. Lopez-Soriano, A. Neuroimaging of Multiple Sclerosis: An Update / Lopez-Soriano A., Zivadinov R.; A. Minagar // *Neuroinflammation*. Academic Press – 2011. – P. 81-105.
75. Lövblad, K.O. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice / K.O. Lövblad, N. Anzalone, A. Dörfler, M. Essig, B. Hurwitz, L. Kappos, S.K. Lee, M. Filippi // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 983-989.
76. Lublin, F.D. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revisions / F.D. Lublin, S.C. Reingold, J.A. Cohen et al. // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83. – P. 278-286.



77. Maghzi, A.-H. Multiple Sclerosis: Pathophysiology, Clinical Features, Diagnosis, and Management / A.-H. Maghzi, A. Borazanci, J. McGee, J. Steven Alexander, E. Gonzalez-Toledo, A. Minagar // *Neuroinflammation*. Academic Press – 2011. – P. 1-23.

78. Marshall, O. Cerebral blood flow modulation insufficiency in brain networks in multiple sclerosis: A hypercapnia MRI study / O. Marshall, S. Chawla, H. Lu, L. Pape, Y. Ge // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2016. – Vol. 36, № 12. – P. 2087-2095.

79. Marshall, O. Impaired Cerebrovascular Reactivity in Multiple Sclerosis / O. Marshall, H. Lu, J.-C. Brisset, F. Xu, P. Liu, J. Herbert, R. I. Grossman, Y. Ge // *JAMA Neurol.* – 2014. – Vol. 71, № 10. – P. 1275-1281.

80. McKinley, R. A Machine Learning Approach to Perfusion Imaging With Dynamic Susceptibility Contrast MR / R. McKinley, F. Hung, R. Wiest, D. S. Liebeskind, F. Scalzo // *Front Neurol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1-10.

81. McNamara, C. Current and Emerging Therapies in Multiple Sclerosis: Implications for the Radiologist, Part 2-Surveillance for Treatment Complications and Disease Progression / C. McNamara, G. Sugrue, B. Murray, P.J. MacMahon // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2017. – Vol. 38, № 9. – P. 1672-1680.

82. McNamara, C. Current and Emerging Therapies in Multiple Sclerosis: Implications for the Radiologist, Part 1-Mechanisms, Efficacy, and Safety / C. McNamara, G. Sugrue, B. Murray, P.J. MacMahon // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2017. – Vol. 38, № 9. – P. 1664-1671.

83. Merrill, J.E. Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide / J.E. Merrill, L.J. Ignarro, M.P. Sherman, J. Melinek, T.E. Lane // *J Immunol* August. – 1993. – Vol. 151, № 4. – P. 2132-2141.

84. Metz, I. Autologous haematopoietic stem cell transplantation fails to stop demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis / I. Metz, C. F. Lucchinetti, H. Openshaw, A. Garcia-Merino, H. Lassmann, M.S. Freedman, H.L. Atkins, B. Azzarelli, O.J. Kolar, W. Brück // *Brain.* – 2007. – Vol. 130, № 5. – P. 1254-1262.

85. Miller, D. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis / D. Miller, F. Barkhof, X. Montalban, A. Thompson, M. Filippi // *The Lancet Neurology*. – 2005. – Vol. 4, № 5. – P. 281-288.
86. Miller, D.H. Clinically isolated syndromes / D.H. Miller, D.T. Chard, O. Ciccarelli // *The Lancet Neurology*. – 2012. – Vol. 11, № 2. – P. 157-169.
87. Milo, R. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment / R. Milo, E. Kahana // *Autoimmunity Reviews*. – 2010. – Vol. 9. – P. 387-394.
88. Mitrovic, B. Nitric oxide induces necrotic but not apoptotic cell death in oligodendrocytes / B. Mitrovic, L.J. Ignarro, H.V. Vinters, M.-A. Akers, I. Schmid, C.Uittenbogaart, J.E. Merrill // *Neuroscience*. – 1995. – Vol. 65, № 2. – P. 531-539.
89. Monti, L. Impaired Cerebral Perfusion in Multiple Sclerosis: Relevance of Endothelial Factors / L. Monti, L. Morbidelli, A. Rossi // *Biomark Insights*. – 2018. – Vol. 13. – P. 1-10.
90. Münch, J. Psychosomatic aspects of multiple sclerosis / J. Münch // *Ther Umsch*. – 1995. – Vol. 52, № 2. – P. 142-145.
91. Nelson, R. E. Determining Multiple Sclerosis Phenotype from Electronic Medical Records / R.E. Nelson, J. Butler, J. LaFleur, K. Knippenberg, A.W.C. Kamauu, S. L. DuVall // *J Manag Care Spec Pharm*. – 2016. – Vol. 22, № 12. – P. 1377-1382.
92. Newton, A.T. Improving Perfusion Measurement in DSC–MR Imaging with Multiecho Information for Arterial Input Function Determination / A.T. Newton, S. Pruthi, A.M. Stokes, J.T. Skinner, C.C. Quarles // *American Journal of Neuroradiology*. – 2016. – Vol. 37, № 7. – P. 1237-1243.
93. Noseworthy, J.H. Multiple sclerosis / J.H. Noseworthy, C. Lucchinetti, M. Rodriguez, B.G. Weinshenker // *N Engl J Med*. – 2000. – Vol. 343. – P. 938-952.
94. Odenthal, C. The Prognostic Utility of MRI in Clinically Isolated Syndrome: A Literature Review / C. Odenthal, A. Coulthard // *American Journal of Neuroradiology*. – 2015. – Vol. 36, № 3. – P. 425-431.

95. Papadaki, E.F. White matter and deep gray matter hemodynamic changes in multiple sclerosis patients with clinically isolated syndrome / E.Z. Papadaki, V.C. Mastorodemos, E.Z. Amanakis, K.C. Tsekouras, A.E. Papadakis, N.D. Tsavalas, P.G. Simos, A.H. Karantanas, A. Plaitakis, T.G. Maris // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2012. – Vol. 68, № 6. – P. 615-625.

96. Papadaki, E.Z. White matter and deep gray matter hemodynamic changes in multiple sclerosis patients with clinically isolated syndrome / E.Z. Papadaki, V.C. Mastorodemos, E.Z. Amanakis, K.C. Tsekouras, A.E. Papadakis, N.D. Tsavalas, P.G. Simos, A.H. Karantanas, A. Plaitakis, T.G. Maris // *Magn Reson Med*. – 2012. – Vol. 68, № 6. – P. 1932-1942.

97. Peruzzo, D. Heterogeneity of Cortical Lesions in Multiple Sclerosis: An MRI Perfusion Study / D. Peruzzo, M. Castellaro, M. Calabrese, E. Veronese, F. Rinaldi, V. Bernardi, A. Favaretto, P. Gallo, A. Bertoldo // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2013. – Vol. 33. – P. 457-463.

98. Pokryszko-Dragan, A. Diffusion tensor imaging findings in the multiple sclerosis patients and their relationships to various aspects of disability / A. Pokryszko-Dragan, A. Banaszek, M. Nowakowska-Kotas, K. Jeżowska-Jurczyk, E. Dziadkowiak, E. Gruszka, M. Zagrajek, M. Bilińska, S. Budrewicz, M. Sasiadek, J. Bładowska // *J Neurol Sci*. – 2018. – Vol. 391. – P. 127-133.

99. Polman, C.H. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / C.H. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell, M. Clanet, J.A. Cohen, M. Filippi, K. Fujihara, E. Havrdova, M. Hutchinson, L. Kappos, F.D. Lublin, X. Montalban, P. O'Connor, W. Sandberg-Wollheim, A.J. Thompson, E. Waubant, B. Weinshenker, J.S. Wolinsky // *Ann Neurol*. – 2011. – Vol. 69, № 2. – P. 292-302.

100. Rashid, W. Abnormalities of cerebral perfusion in multiple sclerosis / W. Rashid, L. Parkes, G. Ingle et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75, № 9. – P. 1288 – 1293.

101. Revenaz, A. A semi-automated measuring system of brain diffusion and perfusion magnetic resonance imaging abnormalities in patients with multiple sclerosis based on the integration of coregistration and tissue segmentation procedures / A.

Revenaz, M. Ruggeri, M. Laganà, N. Bergsland, E. Groppo, M. Rovaris, E. Fainardi // *BMC Med Imaging*. – 2016. – Vol. 16. – P. 1932-1942.

102. Righart, R. Cortical pathology in multiple sclerosis detected by the T1/T2-weighted ratio from routine magnetic resonance imaging / R. Righart, V. Biberacher, L. E. Jonkman, R. Klaver, P. Schmidt, D. Buck, A. Berthele, J.S. Kirschke, C. Zimmer, B. Hemmer, J.J.G. Geurts, M. Mühlau // *Ann Neurol*. – 2017. – Vol. 82, № 4. – P. 519-529.

103. Riise, T. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis / T. Riise, M.W. Nortvedt, A. Ascherio // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61, № 8. – P. 1122-1124.

104. Sahraian, M.A. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations / M.A. Sahraian, E.W. Radue, S. Haller, L. Kappos // *Acta Neurol Scand*. – 2010. – Vol. 122, № 1. – P. 1-8.

105. Sakaie, K.E. Method for improving the accuracy of quantitative cerebral perfusion imaging / K.E. Sakaie, W. Shin, K.R. Curtin et al. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging* – 2005. – Vol. 21. – P. 512-519.

106. Sanai, S.A. Aging and multiple sclerosis / S.A. Sanai, V. Saini, R.H. Benedict, R. Zivadinov, B.E. Teter, M. Ramanathan, B. Weinstock-Guttman // *Mult Scler*. – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 717-725.

107. Sati, P. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative / P. Sati, J. Oh, R.T. Constable, N. Evangelou et al. // *Nat Rev Neurol*. – 2016. – Vol. 12, № 12. – P. 714-722.

108. Schaeffer, J. Multiple Sclerosis / J. Schaeffer, C. Cossetti, G. Mallucci, S. Pluchino, M.J. Zigmond, L.P. Rowland, J. T. Coyle // *Neurobiology of Brain Disorders Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders*. Academic Press. – 2015. – P. 497-520.

109. Shah, M.K. Method for Rapid Calculation of Quantitative Cerebral Perfusion / M.K. Shah, W. Shin, J. Mouannes, A. Shaibani, S.W. Horowitz, T.J. Carroll // *Journal of Magnetic Resonance Imaging* – 2008. – Vol. 28. – P. 1258-1265.

110. Shin, W. Quantitative cerebral perfusion using dynamic susceptibility contrast MRI: Evaluation of reproducibility and age- and gender-dependence with fully automatic image postprocessing algorithm / W. Shin, S. Horowitz, A. Ragin, Yu. Chen, M. Walker, T.J. Carroll // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2007. – Vol. 58. – P. 1232-1241.

111. Smith, A.M. Whole Brain Quantitative CBF, CBV, and MTT Measurements Using MRI Bolus Tracking: Implementation and Application to Data Acquired From Hyperacute Stroke Patients / A.M. Smith, C.B. Grandin, Th. Duprez, F. Maigne, G. Cosnard // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2017. – Vol. 12. – P. 400-410.

112. Somogyi, E. New findings concerning the pathogenesis of acute carbon monoxide (CO) poisoning / E. Somogyi, I. Balogh, G. Rubanyi, P. Sotonyi, L. Szegedi // *Am J Forensic Med Pathol*. – 1981. – Vol. 2, № 1. – P. 31-39.

113. Sospedra, M. Immunology of multiple sclerosis / M. Sospedra, R. Martin // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 683-747.

114. Srinivasan, R. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T / R. Srinivasan, N. Sailasuta, R. Hurd, S. Nelson, D. Pelletier // *Brain*. – 2005. – Vol. 128. – P. 1016-1025.

115. Steinman, L. Multiple sclerosis: a two-stage disease / L. Steinman // *Nat Immunol.* – 2001. – Vol. 2, № 9. – P. 762-764.

116. Stüve, O. Multiple sclerosis drugs: how much bang for the buck? / O. Stüve, G.R. Cutter // *The Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14, № 5. – P. 460-461.

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

118. Takemura, M.Y. Alterations of the optic pathway between unilateral and bilateral optic nerve damage in multiple sclerosis as revealed by the combined use of advanced diffusion kurtosis imaging and visual evoked potentials // M.Y. Takemura, M. Hori, K. Yokoyama, N. Hamasaki, M. Suzuki, K. Kamagata, K. Kamiya, Y. Suzuki, S.

Kyogoku, Y. Masutani, N. Hattori, S. Aoki // *Magn Reson Imaging*. – 2017. – Vol. 39. – P. 24-30.

119. Thom, S.R. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated / S.R. Thom, V.M. Bhopale, D. Fisher, J. Zhang, P. Gimotty // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2004. – Vol. 101, № 37. – P. 13660-13665.

120. Thompson, A.J. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria / A.J. Thompson, B.L. Banwell, F. Barkhof, W.N. Carroll, T. Coetzee, G. Comi, J. Correale, F. Fazekas, M. Filippi, M.S. Freedman, K. Fujihara, S.L. Galetta, H.P. Hartung, L. Kappos, F.D. Lublin, R.A. Marrie, A.E. Miller, D.H. Miller, X. Montalban, E.M. Mowry, P.S. Sorensen, M. Tintoré, A.L. Traboulsee, M. Trojano, B.M. Uitdehaag, S. Vukusic, E. Waubant, B.G. Weinshenker, S.C. Reingold, J.A. Cohen // *Lancet Neurol*. – 2018. – Vol. 17, № 2 – P.162-173.

121. Thompson, A.J. Multiple sclerosis / A.J. Thompson, S.E. Baranzini, J. Geurts, B. Hemmer, O. Ciccarelli // *The Lancet Journal*. – 2018. – Vol. 391. – P. 1622-1636.

122. Todd, N. Evaluation of 2D multiband EPI imaging for high-resolution, whole-brain, task-based fMRI studies at 3T: Sensitivity and slice leakage artifacts / N. Todd, S. Moeller, E.J. Auerbach, E. Yacoub, G. Flandin, N. Weiskopf // *Neuroimage*. – 2016. – Vol. 124. – P. 32-42.

123. Trapp, B.D. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? / B.D. Trapp, K.A. Nave // *Annu Rev Neurosci*. – 2008. – Vol. 31. – P. 247-269.

124. Vakil, P. Cerebrovascular Occlusive Disease: Quantitative Cerebral Blood Flow Using Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging Correlates with Quantitative H<sub>2</sub>[15O] PET / P. Vakil, J. J. Lee, J. J. Mouannes-Srour, C. P. Derdeyn, T. J. Carroll // *Radiology*. – 2013. – Vol. 266, № 3. – P. 879-886.

125. Varga, A.W. White Matter Hemodynamic Abnormalities precede Subcortical Gray Matter Changes in Multiple Sclerosis / A.W. Varga, G. Johnson, J.S. Babb, J. Herbert, R.I. Grossman, M. Inglese // *J Neurol Sci*. – 2009. – Vol. 282, № 1-2. – P. 28-33.

126. Vellinga, M.M. Pluriformity of inflammation in multiple sclerosis shown by ultra-small iron oxide particle enhancement / M.M. Vellinga, R.D. Oude Engberink, A. Seewann, P.J. Pouwels, M.P. Wattjes, S.M. van der Pol, C. Pering, C.H. Polman, H.E. de Vries, J.J. Geurts, F. Barkhof // *Brain*. – 2008. – Vol. 131. – P. 800-807.

127. Ventling, C.D. *Body Psychotherapy in Progressive and Chronic Disorders* / C.D. Ventling – Basel: Karger, 2002. – 35-48 p.

128. Wolff, S.D. Magnetization transfer imaging: practical aspects and clinical applications / S.D. Wolff, R.S. Balaban // *Radiology*. – 1994. – Vol. 192, № 3. – P. 593-599.

129. Wucherpfennig, K.W. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein / K.W. Wucherpfennig, J.L. Strominger // *Cell*. – 1995. – Vol. 80. – P. 695-705.

130. Wuerfel, J. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study / J. Wuerfel, J. Bellmann-Strobl, P. Brunecker, O. Aktas, H. McFarland, A. Villringer, F. Zipp // *Brain. A Journal of Neurology*. – 2004. – Vol. 127, № 1. – P. 111-119.

131. Wurster, U. ANTI-MOG ANTIBODIES / U. Wurster, R.-B. Lindert, I. Torens, F. Heidenreich // *Autoantibodies (Second Edition)*. – 2007. – P. 591-598.

132. Yamout, B. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis / B. Yamout, M. Al. Khawajah // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2017. – Vol. 17. – P. 234-237.

133. Yarraguntla, K. Multiple Sclerosis Fatigue: A Longitudinal Structural MRI and Diffusion Tensor Imaging Study / K. Yarraguntla, N. Seraji-Bozorgzad, S. Lichtman-Mikol, S. Razmjou, F. Bao, S. Sriwastava, C. Santiago-Martinez, O. Khan, E. Bernitsas // *J Neuroimaging*. – 2018. – Vol. 28, № 6. – P. 650-655.

134. Yin, P. Measurement of the permeability, perfusion, and histogram characteristics in relapsing-remitting multiple sclerosis using dynamic contrast-enhanced MRI with extended Tofts linear model / P. Yin, H. Xiong, Y. Liu, S.K. Sah, C. Zeng, J. Wang, Y. Li, N. Hong // *Neurol India*. – 2018. – Vol. 66, № 3. – P. 709-715.

135. Zamboni, P. Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional preliminary report / P. Zamboni, E. Menegatti, B. Weinstock-Guttman, M.G. Dwyer, C.V. Schirda, A.M. Malagoni, D. Hojnacki, C. Kennedy, E. Carl, N. Bergsland, C. Magnano, I. Bartolomei, F. Salvi, R. Zivadinov // *BMC Med.* – 2011. – Vol. 9.– P. 1-9.

136. Zhang, J. Increased frequency of interleukin 2-responsive T-cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis / J. Zhang, S. Markovic-Plese, B. Lacet, J. Raus, H.L. Weiner, D.A. Hafler // *J Exp Med.* – 1994. – Vol. 179, № 3. – P. 973-984.

137. Zhang, X. Cerebral Blood Flow Changes in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica and Their Correlations With Clinical Disability / X. Zhang, X. Guo, N. Zhang, H. Cai, Ji.Sun, Q. Wang, Yu. Qi, L. Zhang, L. Yang, F.-D. Shi, Ch. Yu // *Front Neurol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1-10.



## Список иллюстрированного материала

## Список рисунков

Рисунок 1	Схема динамики прогрессирования клинических проявлений при рассеянном склерозе с указанием выбора терапии для каждого типа течения демиелинизирующего заболевания.....	28
Рисунок 2	Схема подбора терапии - стратегия эскалации: при выявлении КИС или клинически достоверного рассеянного склероза без отрицательных прогностических биомаркеров применяется терапия препаратами первой линии. При сохранении клинических/радиологических признаков активности процесса рекомендован переход к препаратам второй линии.....	29
Рисунок 3	Модель индукционной терапии. Терапия начинается с иммуносупрессивного лечения; а после достижения клинической ремиссии пациента переводят на длительную терапию препаратами первой линии (базисная терапия).....	30
Рисунок 4	Перфузионные карты для каждого показателя перфузии с выделенными асимметричными зонами перфузии в правой лобной доле.....	65
Рисунок 5	Результат автоматической обработки изображений с построением индивидуальной карты пространственного распределения белого вещества головного с исключением из анализа очагов демиелинизации (А) и их проекция на анатомические изображения (В).....	67
Рисунок 6	Ручной выбор зоны интереса (ROI) на полученных	

	изображениях.....	69
Рисунок 7	Представление результатов после обработки программой постпроцессинга на рабочей станции «Philips IntelliSpace Portal».....	70
Рисунок 8	Изменения скорости CBF (a) и объема CBV (b) церебрального кровотока в сером веществе у пациентов с клинически изолированным синдромом (CIS), с рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением (RRMS) в стадии ремиссии и обострения, а также с рассеянным склерозом с вторично прогрессирующим течением заболевания (SPMS) в исследуемых долях головного мозга (***) - $p < 0,001$ ).....	73
Рисунок 9	Изменения МТТ (a) и ТТР (b) в сером веществе у пациентов с клинически изолированным синдромом (CIS), с рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением (RRMS) в стадии ремиссии и обострения, а также с рассеянным склерозом с вторично прогрессирующим течением заболевания (SPMS) в исследуемых долях головного мозга (* - $p < 0,05$ ; ** - $p < 0,01$ ).....	74
Рисунок 10	Изменения CBF (a) и CBV (b) в «визуально неповрежденном» белом веществе у пациентов с клинически изолированным синдромом (CIS), с рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением (RRMS) в стадии ремиссии и обострения, а также с рассеянным склерозом с вторично прогрессирующим течением заболевания (SPMS) в исследуемых долях головного мозга и подкорковых структурах (* - $p < 0,05$ ; ** - $p < 0,01$ ; *** - $p < 0,001$ ).....	78
Рисунок 11	Изменения МТТ (a) и ТТР (b) в «визуально неповрежденном» белом веществе у пациентов с	

- клинически изолированным синдромом (CIS), с рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением (RRMS) в стадии ремиссии и обострения, а также с рассеянным склерозом с вторично прогрессирующим течением заболевания (SPMS) в исследуемых долях головного мозга и подкорковых структурах (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )..... 79
- Рисунок 12 Показатели перфузии у пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением в стадии обострения: а – скорость церебрального кровотока, b – объем церебрального кровотока, с – время транзита контрастного вещества, d – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества. (\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )..... 87
- Рисунок 13 Различия показателей перфузии у пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением в стадии ремиссии: а – скорость церебрального кровотока, b – объем церебрального кровотока, с – время транзита контрастного вещества, d – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества. (\*\* -  $p < 0,01$ )..... 88
- Рисунок 14 Различия показателей перфузии у пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением в стадии обострения: а – скорость церебрального кровотока, b – объем церебрального кровотока, с – время транзита контрастного вещества, d – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества. (\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )..... 90
- Рисунок 15 Различия показателей перфузии у пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с ремиттирующим-

- рецидивирующим течением в стадии ремиссии: а – скорость церебрального кровотока, b – объем церебрального кровотока, с – время транзита контрастного вещества, d – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества. (\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )..... 91
- Рисунок 16 Различия показателей перфузии у пациентов с клинически изолированным синдромом: а – скорость церебрального кровотока, b – объем церебрального кровотока, с – время транзита контрастного вещества, d – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества. (\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )..... 93
- Рисунок 17 Различия показателей перфузии у пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с вторично прогрессирующим течением: а – скорость церебрального кровотока, b – объем церебрального кровотока, в – время транзита контрастного вещества, d – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества. (\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )..... 95
- Рисунок 18 Схематичное изображение динамики изменений показателей перфузии в очагах демиелинизации в исследуемых группа..... 96
- Рисунок 19 Динамика изменений фракционной анизотропии (а) и средней диффузивности (b) в структуре колена, ствола и валика мозолистого тела в группах пациентов с клинически изолированным синдромом и различными типами течения рассеянного склероза. (\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )..... 101
- Рисунок 20 Динамика изменений показателей перфузии в структуре колена, ствола и валика мозолистого тела в группах пациентов с различными типами течения рассеянного склероза: а – скорость церебрального кровотока, b – объем

церебрального кровотока, с – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества. (** - $p < 0,01$ ; *** - $p < 0,001$ ).....	102
---	-----

### Список таблиц

Таблица 1	Клинические симптомы рассеянного склероза.....	1
Таблица 2	Разделение по половому признаку в группе контроля.....	49
Таблица 3	Основные клинико-демографические показатели обследованной выборки пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом.....	50
Таблица 4	Диагностические критерии рассеянного склероза McDonald 2010.....	51
Таблица 5	МРТ-критерии диссеминации в пространстве и времени.....	53
Таблица 6	Группы пациентов на основе клинических данных о течении заболевания.....	54
Таблица 7	Подгруппы пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением на основе клинических и томографических данных об активности процесса.....	55
Таблица 8	Основные клинико-демографические показатели обследованной выборки пациентов с клинически изолированным синдромом.....	56
Таблица 9	Характеристика используемого протокола магнитно-резонансной томографии головного мозга на МР-томографе «Ingenia» Philips 3Тесла.....	57
Таблица 10	Характеристика параметров методики перфузионной МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста (DSC) на МР-томографе «Ingenia» Philips 3Тесла.....	59

Таблица 11	Характеристика параметров методики диффузионно-тензорной визуализации (DTI).....	60
Таблица 12	Характеристика используемого протокола магнитно-резонансной томографии для исследования головного мозга на МР-томографе «Achieva Philips» 1,5 Тесла.....	61
Таблица 13	Характеристика параметров методики перфузионной МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста (DSC) на МР-томографе «Achieva» Philips 1,5 Тесла.....	62
Таблица 14	Значения показателей перфузии в сером веществе долей головного мозга в исследуемых группах.....	75
Таблица 15	Значения показателей перфузии в «визуально неповрежденном» белом веществе в различных долях головного мозга, таламусе и хвостатом ядре в исследуемых группах.....	79
Таблица 16	Значения показателей перфузии в очагах демиелинизации и в «визуально неповрежденном» белом веществе у пациентов с ремиттирующим-рецидивирующим течением заболевания.....	86
Таблица 17	Значения показателей перфузии в очагах демиелинизации и в «визуально неповрежденном» белом веществе у пациентов с ремиттирующим-рецидивирующим течением заболевания при исследовании на сверхвысокопольном МР-томографе Philips «Ingenia» 3Тесла.....	89
Таблица 18	Значения показателей перфузии в очагах демиелинизации и в «визуально неповрежденном» белом веществе у пациентов с клинически изолированным синдромом.....	92
Таблица 19	Значения показателей перфузии в очагах демиелинизации и в «визуально неповрежденном» белом веществе у пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом с вторично прогрессирующим течением.....	94

Таблица 20	Значение фракционной анизотропии (FA) и средней (MD) диффузивности фракционной анизотропии в исследуемых группах.....	100
Таблица 21	Коэффициенты корреляции Пирсона для ассоциации MD с показателями перфузии в структуре колена, ствола и валика мозолистого тела.....	103
Таблица 22	Коэффициенты корреляции Пирсона для ассоциации FA с показателями перфузии в структуре мозолистого тела.....	104

## Список электронных медицинских карт пациентов

№ п/п	ФИО	ID
1.	И-ва И. А	ПА17121980
2.	Л-их А. В.	LAV18031972
3.	Т-ва Ю. Ю.	TYU28071984
4.	Ч-ев С.К.	chsk21121984
5.	К-ва. В.Ю.	kvyu05041994
6.	С-ин А.В.	sav29041984
7.	С-ва С.Д.	ssd22081993
8.	К-на О.А.	perf354
9.	П-ов К.В.	perf353
10.	А-ев А.С.	perf352
11.	Ц-на О.Н.	perf351
12.	С-на К.И.	perf350
13.	К-их Ю.Я.	perf349
14.	Б-ва Е.В.	perf348
15.	Б-ва В.И.	зукa346
16.	Д-ва А.В.	perf347
17.	М-ов Д.В.	perf345
18.	Н-на М.Н.	perf344
19.	К-ев Е.В.	perf343
20.	М-ин Е.А.	perf342
21.	Ж-ок К.В.	perf341
22.	Г-ер Н.В.	perf340
23.	Б-ва Т.А.	perf339
24.	С-ва О.М.	perf338
25.	Т-ко С.В.	perf337
26.	Х-на И.С.	perf336
27.	Г-ва Т.С.	perf335
28.	О-ов А.Ю.	perf334
29.	Т-ва Н.И.	perf333
30.	Ф-ва С.Л.	perf332
31.	Н-ва Н.А.	perf331
32.	К-ев Е.М.	perf330
33.	З-ва Е.А.	perf329
34.	Ева Е.Р.	perf328
35.	К-ев А.С.	perf327
36.	Б-ва О.С.	perf326
37.	Ч-ая Ю.Г.	perf325
38.	С-ва Е.Н.	perf324
39.	Л-ца А.Н.	perf323
40.	Р-ва Н.В.	perf322

41.	Р-юк А.В.	perf321
42.	Г-ва Г.О.	perf320
43.	К-х Д.С.	perf319
44.	Ч-ко Д.М.	perf318
45.	М-ев Р.Т.	perf317
46.	П-ин А.Н.	perf316
47.	Л-ов А.В.	perf315
48.	Ф-ев С.Н.	perf314
49.	Ф-ко Т. А.	FTA011983
50.	Ф-ко Т. А.	FTA011983
51.	Ф-ко Т. А.	7264GEDI
52.	З-на Л. В.	ZLV29021988
53.	С-ва Н. Ю.	SNYU091975
54.	Д-ич В. С.	7707DEDO
55.	П-ва И. А.	7585PONO
56.	Д-ик Т. Б.	7750DERD
57.	Ф-ва Д. И.	8690FEDO
58.	Ф-ва О.Д.	0608FEOF
59.	Ф-ва О.Д.	FON11021989
60.	С-ва А. В.	SAV06041994
61.	Е-ва.Ю.	EAYU0407196
62.	Е-ва А.Ю.	EAYU04071969
63.	О-ко Т. Н.	OTN23111974
64.	С-ва Н. Ю.	SNYU28091975
65.	А-ва М. Г.	AMG24041989
66.	Ч-ая Ю.Г.	CHYUG200719
67.	С-ва Е. Н.	8612SNOP
68.	Ш-юк П. С.	8706SHAS
69.	Ш-на Т. Т.	8800SHAJ
70.	Г-ва О. А.	9338GORY
71.	Р-юк А. В.	9348RUDU
72.	П-ва Е. В.	9494PASH
73.	О-ин М. Б.	0175OBOL
74.	Г-ко С. А.	0709GALU
75.	Н-на А. В.	NAV19051992
76.	Ю-ва Н. С.	YUNS23031981
77.	Б-на Т. В.	BTV10011994
78.	К-ов М. А.	KMA25031987
79.	С-ко Л. В.	SLV20071977
80.	Т-ва Т. М.	TTM07061976
81.	С-ых А.В.	KONT316
82.	Р-тз М.В.	KONT315



83.	Ш-ко К.Е.	KONT 014
84.	К-ин И.И.	KONT 013
85.	П-ва Д.О.	KONT 012
86.	Ш-ва Н.Н.	KONT311
87.	Г-ов И.В.	KONT310
88.	З-ая Е.С.	KONT309
89.	Т-ко А.В.	KONT308
90.	П-ев Ф.В.	KONT307
91.	А-ва М.А.	KONT306
92.	Ж-ва Г.Н.	KONT305

93.	М-ва В.А.	perf304
94.	З-ая К.С.	perf305
95.	Д-ва А.Б.	perf306
96.	Б-ва Н.Г.	perf307
97.	У-ва С.А.	perf308
98.	Р-ва В.Г.	perf309
99.	Я-ва С.А.	perf310
100.	Л-ов В.Г.	perf311
101.	Я-ва С.В.	perf312

УТВЕРЖДАЮ:

Ректор НГУ

д.ф.-м.н., чл.-корр. РАН

Федорук М.П.



### АКТ

**внедрения в практику Института медицины и психологии В. Зельмана  
Новосибирского государственного университета результатов  
диссертационной работы Василькив Любовь Михайловны на тему  
«Микроциркуляторные аспекты морфофункциональных изменений  
при демиелинизирующих заболеваниях по данным перфузионной  
магнитно-резонансной томографии», представленной на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия.**

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе:

председателя – заместителя директора ИМПЗ НГУ, д.м.н., профессора  
РАН А.А. Тулупова

и членов:

- зам. директора ИМПЗ НГУ, к.б.н., доцента В.О. Пустыльняка,
- профессора ИМПЗ НГУ, д.м.н. М.Ю. Денисова,
- директора ЦПМО ИМПЗ НГУ, д.м.н., доцента И.Г. Сергеевой

удостоверяем, что результаты диссертационной работы Василькив Л.М.  
внедрены в учебный процесс Института медицины и психологии В.  
Зельмана НГУ с сентября 2017 г. Результаты диссертационной работы  
позволили внести усовершенствования в учебный процесс по  
соответствующему направлению, нашли свое отражение в программах и  
учебно-тематических планах курсов переподготовки и повышения  
квалификации в рамках постдипломного образования врачей по

направлениям «Рентгенология» и «Лучевая диагностика». Из результатов, полученных соискателем, становится очевидна необходимость формирования в НГУ и других медицинских ВУЗах специальной учебной базы, которая бы готовила специалистов МРТ диагностики к профессиональному проведению исследований головного мозга и церебральной сосудистой системы.

Председатель:

Зам. директора ИМПЗ НГУ  
д.м.н., профессор РАН



А. А. Тулупов

Члены комиссии:

Зам. директора ИМПЗ НГУ,  
к.б.н., доцент



В. О. Пустыльняк

Профессор ИМПЗ НГУ,  
д.м.н.



М. Ю. Денисов

Директор ЦПМО ИМПЗ НГУ,  
д.м.н., доцент



И. Г. Сергеева



УТВЕРЖДАЮ

Директор  
ФГБУН Института «Международный  
томографический центр» СО РАН  
д.ф.-м.н., профессор РАН  
К.Л. Иванов

«02» апреля 2019 г.

## АКТ

внедрения в диагностический процесс лаборатории «МРТ Технологии» ФГБУН Института «Международный томографический центр» СО РАН результатов диссертационной работы Василькив Любовь Михайловны на тему «Микроциркуляторные аспекты морфофункциональных изменений при демиелинизирующих заболеваниях по данным перфузионной магнитно-резонансной томографии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе:

председателя – заместителя директора ФГБУН Института «Международный томографический центр» СО РАН (МТЦ СО РАН) Сагдеева Д.Р.

и членов:

- с.н.с. лаб. «МРТ Технологии», д.м.н. Коростышевской А.М.,
- с.н.с. лаб. «МРТ Технологии», к.ф.-м.н. Савелова А.А.,
- зав. лаб. «МРТ Технологии», д.м.н., проф. Тулупова А.А

удостоверяем, что результаты диссертационной работы Василькив Л.М. внедрены в диагностический процесс лаборатории «МРТ Технологии», а методики исследования перфузии головного мозга активно используются в практике повседневных клинических исследований и научно-исследовательской работе лаборатории с 2015 г., что позволяет оптимально использовать эксплуатационные возможности 1,5 Тл магнитно-резонансного томографа Achieva (Philips) и 3 Тл магнитно-резонансного томографа Ingenia (Philips), установленных в МТЦ СО РАН.

Председатель:  
Зам. Директора МТЦ СО РАН

Сагдеев Д.Р.

Члены комиссии:

1. с.н.с. лаб. «МРТ Технологии» МТЦ СО РАН, д.м.н. Коростышевская А.М.
2. с.н.с. лаб. «МРТ Технологии» МТЦ СО РАН, к.ф.-м.н. Савелов А.А.
3. зав. лаб. «МРТ Технологии» МТЦ СО РАН, д.м.н., проф. Тулупов А.А.