

Современные возможности магнитно-резонансной диагностики рассеянного склероза. Обзор литературы

Дегтярев И.Ю., Завадовская В.Д., Куражов А.П., Зоркальцев М.А., Алифирова В.М., Суханова К.С.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Рассеянный склероз остается наиболее часто встречаемым демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы и занимает первое место среди неврологических заболеваний, приводящих к инвалидизации лиц молодого возраста. Наиболее важной лучевой модальностью с диагностической и прогностической точкой зрения, особенно на ранней стадии заболевания, является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая в настоящее время остается единственным методом, позволяющим исследовать центральную нервную систему на всем протяжении *in vivo*.

В настоящем обзоре приведены литературные данные о современных достижениях магнитно-резонансной диагностики рассеянного склероза. Ключевое внимание уделяется таким ее перспективным аспектам, как оценка атрофии головного и спинного мозга, оценка перфузии головного мозга и диффузионно-тензорная МРТ. Внедрение данных подходов в МРТ помогает приблизить решение проблемы ранней диагностики рассеянного склероза и повысить информативность оценки клинического ответа на проводимую терапию.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, рассеянный склероз, DWI, МР-перфузия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов при проведении исследования.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Дегтярев И.Ю., Завадовская В.Д., Куражов А.П., Зоркальцев М.А., Алифирова В.М., Суханова К.С. Современные возможности магнитно-резонансной диагностики рассеянного склероза. Обзор литературы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(1):116–125. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-116-125>.

Modern possibilities of MRI-based diagnosis of multiple sclerosis. Literature review

Degtyarev I.Yu., Zavadovskaya V.D., Kurazhov A.P., Zorkaltsev M.A., Alifirova V.M., Sukhanova K.S.

Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Multiple sclerosis remains the most common demyelinating disease of the central nervous system and ranks first among neurological diseases that lead to disability in young people. The most important diagnostic and prognostic

marker, especially at an early stage of the disease, is magnetic resonance imaging (MRI), which currently remains the only method that allows to explore the entire central nervous system *in vivo*.

The review presents literature data on modern achievements in MRI-based diagnosis of multiple sclerosis. Key attention is paid to such promising methods as assessment of brain and spinal cord atrophy, brain perfusion MRI, and diffusion tensor imaging. Implementation of these approaches in MRI can help solve the problem of early diagnosis of multiple sclerosis and determine more reliable markers of a response to ongoing therapy.

Keywords: magnetic resonance imaging, multiple sclerosis, DWI, MR perfusion

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Degtyarev I.Yu., Zavadovskaya V.D., Kurazhov A.P., Zorkaltsev M.A., Alifirova V.M., Sukhanova K.S. Modern possibilities of MRI-based diagnosis of multiple sclerosis. Literature review. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(1):116–125. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-116-125>.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – наиболее часто встречающееся аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся образованием множественных очагов демиелинизации и разнообразными неврологическими симптомами. Рассеянный склероз занимает первое место среди неврологических заболеваний, приводящих к инвалидизации лиц молодого возраста. Заболевание характеризуется полностью или частично обратимыми эпизодами неврологической инвалидности, которые обычно длятся от нескольких дней до нескольких недель [1].

Во всем мире с диагнозом рассеянного склероза проживает более 2,8 млн человек [2]. В настоящее время РС чаще встречается у женщин, но так было не всегда. С начала 1900-х гг. соотношение полов было почти равным, но с тех пор оно неуклонно увеличивается в сторону преобладания женщин, приближаясь в настоящее время к 3 : 1 [3]. Хотя первая манифестация заболевания может наблюдаться в любом периоде жизни, у большинства пациентов с РС она имеет место в возрасте 20–40 лет. Заболевание оказывает огромное негативное влияние на их функциональную активность, финансовую обеспеченность, а также качество жизни. Затраты на медицинскую помощь при РС оказываются крайне высокими и возрастают по мере прогрессирования инвалидизации [4].

ПАТОГЕНЕЗ

На сегодняшний день патогенез РС остается до конца не изученным, главным образом из-за ограниченного понимания этиологии этого заболевания. К настоящему времени идентифицированы различные факторы риска развития РС, например, такие как уровень витамина D в сыворотке крови, гене-

тическая предрасположенность и некоторые вирусные инфекции [5]. Однако ни один из этих факторов не был признан как этиологический. Это позволяет предположить, что этиопатогенез заболевания является многофакторным [6].

Хотя триггерные механизмы РС остаются неизвестными, доминирующая в научной среде точка зрения на патогенез данного заболевания состоит в том, что в его возникновении главную роль играет активация аутоагрессии в отношении белков миелина, образующих многослойную оболочку вокруг аксонов и тел нейронов [7]. Таким образом, в качестве основных факторов в патогенезе РС были предложены нарушения в иммунных механизмах. Это обусловлено тем, что Т- и В-лимфоциты избирательно сенсибилизируются специфическими антигенами-мишенями (вероятно, аутоантигенами), которые экспрессируются только в ЦНС. Это косвенно подтверждается обнаружением корреляционной связи между снижением количества и активности циркулирующих Т-регуляторных клеток в периферической крови с обострением симптомов заболевания [8].

В настоящее время многочисленные формы РС (цереброспинальная, спинальная, мозжечковая, оптическая, стволовая и др.) отдельно не выделяются и в диагнозе не указываются. Для стандартизации терминологии и увеличения однородности клинических исследований была введена всемирно признанная и унифицированная классификация РС, которая выделяет четыре варианта его клинического течения (фенотипа):

1. Рецидивно-ремитирующий РС (PPPC) характеризуется наличием периодических обострений с практически полным восстановлением или наличием минимального остаточного неврологического дефицита и отсутствием прогрессирования симптоматики в межприступный период.

2. Первично-прогрессирующий РС (ППРС) характеризуется наличием неуклонного прогрессирования неврологического дефицита от дебюта заболевания при отсутствии явных обострений.

3. Вторично-прогрессирующий РС (ВППРС) характеризуется неуклонным прогрессированием заболевания после определенного периода рецидивно-ремиттирующего течения.

4. Прогрессирующий с обострениями РС характеризуется наличием эксацербаций заболевания на фоне неуклонного нарастания неврологической симптоматики.

Установление типа течения данного заболевания у конкретного пациента является ключевым аспектом диагностики РС. Точное описание клинического течения (фенотипа) заболевания важно для прогнозирования, планирования и уточнения объема необходимых клинических исследований, а также выбора оптимальной лечебной стратегии [9].

Данная классификация была частично пересмотрена в 2013 г. [10]. Теперь она учитывает дополнительные критерии РС, такие как его активность и прогрессирование (на основе клинической картины и магнитно-резонансной (МР) картины), тем самым стратифицируя характеристики пациентов по двум осям, которые могут быть оценены отдельно [11]. Таким образом, РС может быть активным или неактивным, прогрессирующим или непрогрессирующим. Разделение активности и прогрессирования заболевания оказалось клинически значимым, поскольку методы лечения РС могут быть эффективными при активно прогрессирующих формах, но не при неактивных прогрессирующих. Кроме того, дополнение классификации РС данными МР-картины отражает понимание того, что для установления особенностей течения данного заболевания, помимо клинического наблюдения, могут использоваться другие показатели [11].

Кроме этого, еще выделяют клинически изолированный синдром (КИС), который является ранним проявлением РС. Клинически изолированный синдром включает в себя острый клинический приступ, поражающий один или несколько участков ЦНС, который может привести к дебюту рецидивно-ремиттирующего РС. По данным проведенных исследований, КИС конвертируется в РППРС через 20 лет только у 21% пациентов с нормальной МР-картиной головного мозга и у 82% пациентов, если на магнитно-резонансной томографии (МРТ) имелось одно или несколько клинически бессимптомных поражений белого вещества головного мозга [12].

На ранних стадиях РС для его точной диагностики только клинических данных недостаточно.

Однако инструментальные и лабораторные исследования не всегда могут обеспечить необходимую точность диагностики РС. Также следует отметить, что в большом количестве публикаций о многочисленных методах, предлагаемых для диагностики РС, не отражена их реальная значимость, поскольку в большинстве из них отсутствует анализ оценки их диагностической эффективности (в первую очередь, чувствительности и специфичности). Общепринятые магнитно-резонансные критерии РС, к сожалению, используются лишь в качестве базисных, не позволяя достоверно оценить риск прогрессирования заболевания.

Другой проблемой остается установление точного типа течения РС, а также предикторов перехода РППРС в ВППРС, что необходимо учитывать для своевременной и эффективной коррекции соответствующей терапии. Разработка всевозможных методов, как инструментальных, так и лабораторных, для решения этих проблем является крайне актуальным направлением развития диагностики РС.

КРИТЕРИИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Общеизвестно, что особенности патологических процессов при РС, включающих воспаление, демиелинизацию, потерю аксонов и глиоз, можно изучать *in vivo* с использованием как традиционных, так и передовых методов медицинской визуализации [13]. Наиболее важной лучевой модальностью при РС с точки зрения его диагностики и прогноза, особенно на ранней стадии заболевания, является МРТ, которая в настоящее время остается единственным методом, позволяющим исследовать ЦНС на всем протяжении *in vivo*. Используя традиционные импульсные последовательности МРТ в диагностике РС, можно определить количество, локализацию и активность очагов демиелинизации, хотя считается, что чувствительность этих последовательностей очень вариабельна.

Однако рутинная МРТ обладает низкой чувствительностью в выявлении гетерогенности очаговых поражений и патологических изменений, наблюдаемых в ткани ЦНС вне очагов демиелинизации. Кроме того, МРТ не способна разделять количественный уровень повреждения различных компонентов ткани ЦНС, таких как миелин, аксоны и глия [14].

Предпочтительно осуществлять визуализацию демиелинизирующих процессов на высокопольных МР-томографах (с величиной магнитной индукции,

равной или более 1,0 T). Наиболее чувствительными к повреждениям вещества головного мозга при РС являются последовательности на основе T2-ВИ с длинными TE (timeecho) и TR (timerepetition). Это связано с тем, что очаги демиелинизации при РС обладают более длительным временем T2-релаксации по сравнению с внешне неизменным белым веществом.

Многочисленные сопоставления данных нейровизуализации и гистологических исследований позволили идентифицировать патологический субстрат, соответствующий изменениям сигнальных характеристик в различных режимах МРТ. Так, в результате нарушения белково-липидного баланса, уменьшения количества липидов и увеличения содержания воды очаги демиелинизации при РС визуализируются как участки магнитно-резонансного сигнала повышенной интенсивности на T2-ВИ и пониженной интенсивности на T1-ВИ. МР-сигнал от недавно появившихся очагов определяется преимущественно отеком, а от давно существующих – глиозом. Таким образом, МРТ способна отражать полиморфность патологических изменений, наблюдаемых в ЦНС при РС [15].

В настоящее время общепринятыми магнитно-резонансными критериями РС являются критерии Макдональда (McDonald), впервые опубликованные в 2001 г., а затем пересмотренные и дополненные в 2005 и 2010 гг. Последний пересмотр проводился в 2017 г. Как и в предыдущих пересмотрах данных критериев, постановка диагноза рассеянного склероза требует сочетания клинических и радиологических признаков. Постановка диагноза рассеянного склероза может быть выполнена при соблюдении любых из пяти нижеперечисленных групп критериев, в зависимости от количества клинических атак, наличия диссеминации в пространстве и диссеминации во времени [16, 17].

Очаги демиелинизации при РС обычно имеют округлую или овальную форму, а их диаметр варьирует от нескольких миллиметров до сантиметра и более [18]. Отчасти различия в форме очагов обусловлены прохождением томографического среза под углом к церебральной вене, которая зачастую представляет собой центр очага демиелинизации при РС. В начальной стадии заболевания очаги кажутся вытянутыми в виде так называемых пальцев Доусона, что, вероятно, связано с воспалительным отеком вещества мозга по ходу медуллярных венул [19].

Следует отметить, что типичной локализацией очагов при РС является перивентрикулярное белое вещество, включая мозолистое тело, субкортикальное белое вещество и инфратенториальную область. Отдельные гиперинтенсивные на T2-ВИ очаги, при-

лежащие к телу или височному рогу бокового желудочка, являются весьма характерными для РС и редко встречаются при других патологиях [20].

Диагностический потенциал МРТ повышается при использовании контрастного усиления, предполагающего внутривенное введение контрастного вещества (КВ). Во-первых, с помощью МРТ с контрастным усилением можно определять степень активности заболевания, что имеет важное прогностическое значение и огромную клиническую ценность при выборе наиболее эффективной терапевтической стратегии. Во-вторых, данный метод позволяет получать дополнительные свидетельства диссеминации очагов демиелинизации во времени путем одновременной визуализации как активных очагов, накапливающих КВ, так и неактивных, не накапливающих его. В-третьих, введение КВ может помочь в идентификации нетипичных очагов и обнаружить латентные структурные повреждения, не различимые на изображениях без контрастирования [21].

Контрастное вещество на основе трехвалентного гадолиния, относящееся к группе позитивных парамагнетиков, в норме не проникает через гематоэнцефалический барьер. Считается, что при РС оно проходит через стенки капилляров и на некоторое время задерживается во внеклеточном пространстве [22].

Нейровизуализационно-патоморфологические сопоставления подтверждают, что накопление КВ происходит исключительно в активных очагах демиелинизации с выраженными воспалительными изменениями в виде отека и клеточной инфильтрации. При этом в выявлении субклинической активности РС при ремиттирующем течении заболевания МРТ с контрастированием может быть более чувствительна, чем оценка клинического статуса. При накоплении КВ патологические участки могут изменять форму и размеры. Обычно вначале это равномерно накапливающие КВ очаги, которые впоследствии по мере прогрессирования заболевания трансформируются в очаги, накапливающие КВ по типу «кольца», «полукольца», после чего степень захвата КВ такими очагами снижается, поскольку они переходят в разряд «хронических».

Вместе с тем известны сложности в дифференциальной диагностике как типичных, так и нетипичных форм РС с опухолевыми поражениями ЦНС. Так, очаги при РС в определенных случаях могут быть ошибочно приняты за накапливающие КВ гематогенные метастазы, а также за первичные опухоли головного мозга (при так называемой псевдотуморозной форме РС). При этом для опухолевых поражений более характерным считается «кольцевидный» тип

их контрастирования, а для очагов демиелинизации при РС – «кольцевидно-разрывной» [23].

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Появление эффективных методов лечения сделало раннюю диагностику РС крайне востребованной, в связи с чем были пересмотрены диагностические магнитно-резонансные критерии РС, чтобы с большей точностью исключать состояния, имитирующие это заболевание. Однако идентификация выявленных на МРТ изменений как клинически значимых при РС до сих пор представляет собой известные трудности в связи с тем, что данные традиционной МРТ (общее количество и объем очагов) слабо коррелируют со степенью неврологического дефицита. Данный феномен, получивший название «клинико-магнитно-резонансный парадокс», привел к необходимости изучения патологических процессов, развивающихся в ЦНС наряду с демиелинизацией, и разработки новых методов оценки ультраструктурных, биохимических и функциональных изменений ЦНС [24].

На сегодняшний день отсутствует единое мнение о том, как оценивать и контролировать ответ на лечение РС. В настоящее время в научной литературе широко обсуждаются понятия «ответ» и «неответ», а также временные рамки данного критерия. Обычно отсутствие реакции на лечение определяется на основе трех факторов или их комбинации, включающих нарастание степени неврологического дефицита, частоту рецидивов и наличие активных T2-очагов (определяемых как новые участки поражения, увеличивающие суммарное количество очагов) или контрастируемых очагов на МРТ. Однако клиническая значимость обнаружения минимальной активности РС по данным МРТ является спорной, что актуализирует вопрос дальнейшей разработки рекомендаций, касающихся определения и контроля реакции на лечение [25].

В настоящее время общепризнанно, что очаговые поражения, выявляемые при рутинной МРТ, представляют собой только один аспект заболевания [26]. Вместе с тем передовые технологии МРТ, появляющиеся за последние несколько десятилетий, позволяют выявлять микроструктурные изменения головного мозга у пациентов с РС даже во внешне нормальном белом веществе [27]. Кроме того, корковые поражения и атрофия серого вещества головного мозга могут являться важными дополнительными особенностями данного заболевания [28].

Установлено, что атрофия головного и спинного мозга становится одним из основных проявлений РС и представляет собой весьма актуальную находку [29]. Помимо потери тканей, вызванной деструктивными поражениями белого вещества локального характера, и вторичным их «отмиранием» в связи со специфической для нервных трактов потерей аксонов и нейронов, существует множество других потенциальных механизмов этого процесса, включающих в себя накопление железа, повреждение митохондрий, активацию микроглии и окислительный стресс [30]. Так, атрофия головного мозга начинается на ранней стадии РС и ежегодно прогрессирует у пациентов, не получающих лечение, со скоростью 0,5–1,0% в год независимо от клинического подтипа заболевания [31]. Примечательно, что глобальная атрофия головного мозга может наблюдаться не только во время появления первых симптомов РС, но и даже на его доклинических стадиях [32–34]. Атрофия имеет более тесную связь с неврологическим дефицитом и когнитивными нарушениями по сравнению с традиционными магнитно-резонансными критериями поражений нервной ткани при РС [35].

Атрофию мозга можно легко измерить с помощью широкого спектра методов МРТ. Качественно атрофию можно установить на основании увеличения ликворных пространств в сочетании с уменьшением объема мозговой ткани, а также путем измерения ширины желудочков мозга или площади мозолистого тела в поперечном сечении. Для более эффективных и воспроизводимых измерений в условиях научных исследований и клинических испытаний обычно применяются полностью автоматизированные компьютерные методы сегментации диагностических изображений, основанные на T1-ВИ высокого разрешения, что позволяет проводить отдельную оценку белого и серого вещества головного мозга и, определяя их соотношение, выявлять региональную атрофию. Однако результаты таких исследований следует интерпретировать с осторожностью, так как объем ЦНС также зависит от факторов, не связанных с РС, таких как принимаемые лекарственные препараты, суточные колебания и статус гидратации, а также связанные с РС отек, воспаление и глиоз [36, 37].

К сожалению, оценочные критерии атрофии еще не используются в повседневной клинической практике из-за множества технических проблем и отсутствия консенсуса при выборе стандартизированной методики их определения [38]. В связи с этим в настоящее время продолжается развитие портативных, полностью автоматизированных методов измерения атрофических изменений головного мозга, перспективных для широкого использования в будущем [39].

Помимо приведенных данных о морфологических изменениях головного мозга при РС в литературе имеются сообщения об изменениях перфузии как в очагах поражения, так и в тканях с нормальной визуальной картиной головного мозга [40]. Распространенными методами МРТ для оценки перфузии головного мозга являются магнитно-резонансное контрастирование с динамической восприимчивостью (DSC), МРТ с динамическим контрастированием (DCE) и МРТ с артериальным спин-мечением (ASL). Все эти методы позволяют количественно определять скорость мозгового кровотока (CBF), объем мозгового кровотока (CBV) и среднее время прохождения контрастного вещества по сосудам головного мозга (MTT). Методы DSC и DCE предполагают визуализацию динамического прохождения болюса гадолиний-содержащего контрастного препарата. Первый основан на последовательностях, взвешенных по T2*, а второй – на последовательностях, взвешенных по T1. В отличие от DSC и DCE, метод ASL основан на использовании контрастных свойств у молекул эндогенной воды, которые, входя в состав крови, маркируются с помощью радиочастотных инверсионных импульсов, прежде чем они достигнут мозга [41].

До сих пор неясно, являются ли изменения перфузии при РС первичным процессом или просто эпифеноменом, обусловленным Валлеровской дегенерацией или атрофией [38, 39]. Вместе с тем накопленные данные свидетельствуют о том, что изменения перфузии головного мозга при РС представляют собой важный компонент данного заболевания. Так, существуют сведения, что снижение перфузии в мозговом веществе может происходить даже во внешне интактных его областях [42]. Также было показано, что гипоперфузия не обязательно связана с участками демиелинизации. Более того, предполагается, что изменения перфузии предшествуют атрофии и формированию очагов поражения [43]. Кроме того, взаимосвязь между перфузией головного мозга и распределением поражений в белом веществе головного мозга наблюдалась в широкой когорте пациентов с РС. В частности, поражения белого вещества у пациентов со вторичным прогрессирующим РС были обнаружены в регионах, характеризующихся более низкой перфузией, чем в контрлатеральных здоровых участках. Напротив, у пациентов с рецидивно-ремитирующей формой РС поражения мозгового вещества чаще встречались в областях с повышенной перфузией. Этот факт указывает на то, что процессы ремиелинизации, которые более эффективны на ранней стадии заболевания, могут быть связаны с изменениями локальной перфузии [44].

В другом исследовании было обнаружено статистически значимое снижение CBF в лобной коре, таламусе и хвостатом ядре у пациентов с РС без признаков потери объема серого вещества и уменьшения толщины коры, причем такие отклонения были более распространены при ВПРС по сравнению с РППС [45]. Причины данных изменений церебральной перфузии при РС до конца не изучены, и на сегодняшний день существует несколько гипотез, пытающихся их объяснить. Во-первых, гипоперфузия может быть связана с нейроаксональными потерями. Однако в большинстве исследований не было обнаружено взаимосвязи между перфузией и атрофией головного мозга, в то время как в других статьях описывалась только частичная связь изменений перфузии со степенью поражений мозгового вещества, выявляемого по данным T2-ВИ.

Кроме того, снижение перфузии также не было связано с показателями атрофии головного мозга. Это подтверждает предположение о том, что она может запускаться другими механизмами. Другие возможные объяснения происхождения мозговой атрофии включают снижение потребности в энергии или замедление тканевого метаболизма, первичную ишемию, нарушение цереброваскулярной реактивности, дисфункцию митохондрий и даже латентно протекающий процесс нейродегенерации до его манифестации на макроморфологическом уровне. В этом случае знание о степени атрофических изменений головного мозга может дать больше терапевтических возможностей, чем обнаружение выраженного и широко распространенного процесса демиелинизации.

Немалый научный интерес вызывает взаимосвязь перфузии головного мозга с контрастным усилением очагов при РС. В литературе приводятся данные, согласно которым у пациентов с РППС наблюдается увеличение CBF и CBV на 20% по сравнению с исходным уровнем за 3 нед до накопления очагами КВ, увеличение их значений на 25% в период накопления КВ и медленное снижение накопления КВ в очагах при РС до исходного уровня в течение 20 нед после первоначального [46].

Чтобы мониторировать быстро протекающие изменения в ЦНС в периоды манифестации РС и повышения его активности, пациентам необходимо проводить МРТ неоднократно и часто. Золотым стандартом объективизации гемодинамических нарушений при РС является МР-исследование перфузии. Вместе с тем данное исследование сопряжено с повышенным риском дозозависимого осаждения гадолиния в тканях головного мозга вследствие частого повторного введения КВ.

Таким образом, нарушение перфузии головного мозга при РС, вероятнее всего, является одним из звеньев в сложном каскаде патофизиологических процессов, протекающих при данном заболевании. Однако еще предстоит установить, являются ли вышеописанные феномены тесно связанными между собой явлениями одного порядка (возможно, вторичными по отношению к известным иммунологическим нарушениям при РС) или представляют собой всего лишь разрозненные аспекты РС. Выявленные корреляции изменений церебральной перфузии с различными типами течения РС актуализируют вопрос о целесообразности использования перфузионных показателей МРТ в качестве маркеров ранней диагностики РС и особенностей его течения.

Другим передовым перспективным методом нейровизуализации является диффузионно-тензорная МРТ (DTI), которая позволяет проводить оценку целостности нервных проводящих путей. С помощью метода DTI можно анализировать и оценивать элементы микроструктурной архитектуры головного мозга, которые не визуализируются при использовании традиционных импульсных последовательностей. Таким образом, DTI предоставляет важную дополнительную информацию о пространственной организации нервных волокон, направленной когерентности аксонов и степени целостности того или иного нервного тракта [47]. С помощью DTI получены ценные сведения о патогенезе РС как внутри поражений, так и в белом веществе головного мозга, которое представляется интактным по данным рутинной МРТ.

Так, в моделях на животных показано, что с помощью DTI возможно дифференцировать повреждение аксонов от демиелинизации, на основании чего предполагается, что DTI может использоваться для оценки нейропротекторных методов лечения. Таким образом, диффузионно-тензорная визуализация обладает высоким диагностическим потенциалом, позволяя выявлять изменения в очагах РС на самых ранних стадиях данного заболевания, в том числе в макроморфологически неизменном белом веществе головного мозга. DTI также может использоваться для описания микроструктур биологических тканей на основании количественной оценки процессов диффузии воды в пораженных участках мозга при РС. Более того, с помощью DTI возможно определять степень поражения белого вещества головного мозга более точно, чем используя T2-взвешенные изображения [48]. Параметры DTI, включая коэффициенты фракционной анизотропии (FA), радиальной диффузии (RD), средний коэффициент диффузии (MD), могут с высокой точностью характеризовать

состояние нейрональных структур и их нарушения у пациентов, страдающих РС [49].

В основе данного метода лежит неинвазивная оценка молекулярного (броуновского) движения воды, которое в биологических тканях ограничено различными клеточными структурами. В трактах белого вещества головного мозга вода преимущественно диффундирует параллельно направлению аксонов («осевая диффузия»), и визуализация этого физического процесса позволяет детализировать отображение структурной целостности белого вещества на микроуровне. Благодаря применению направленных магнитных градиентов в трех плоскостях в рамках DTI, существует возможность оценивать процессы диффузии воды в направлениях, перпендикулярных нервным трактам («радиальная диффузия»). В связи с этим считается, что осевая диффузия отражает целостность аксонов, а радиальная диффузия – степень их миелинизации, в то время как фракционная анизотропия (FA) является интегральным показателем, характеризующим величину направленности диффузии в конкретно взятом объеме мозгового вещества. При этом низкий коэффициент FA соответствует низкой степени векторности диффузии воды, в то время как высокий коэффициент FA является следствием высоконаправленного движения воды по аксонам.

Установлено, что поражения мозгового вещества при РС ассоциированы со сниженными значениями коэффициента FA, что указывает на возникающие в рамках данного заболевания структурные нарушения нервных проводящих трактов. Высказано предположение, что снижение коэффициента FA может выступать в качестве маркера острых поражений мозгового вещества и, следовательно, являться одним из критериев активности заболевания. RD представляет собой скорость диффузии воды перпендикулярно аксонам, которая в значительной степени связана с процессами демиелинизации и ремиелинизации [50]. Обнаружено, что повышенные значения коэффициента RD потенциально связаны с выявляемыми на T2-взвешенных изображениях очагами, а также с поражением миелина. Также было показано, что повышение данного коэффициента может определяться и в белом веществе головного мозга, в котором по данным традиционной МРТ его структурные изменения полностью отсутствуют. Относительное повышение значений RD также наблюдалось в пораженных нервных волокнах, что соответствует Валле-Ровской дегенерации [51].

К сожалению, получение качественных диффузно-тензорных изображений сопряжено с техническими трудностями, что ограничивает клиническое применение DTI. Тем не менее недавние достижения

в области технологии постобработки изображений повысили надежность DTI в оценке целостности нервных волокон, что привело к росту чувствительности выявления изменений при РС по сравнению со стандартной МРТ [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день не существует общепринятой и надежной методики нейровизуализации для оценки течения РС, а используемые для этого диагностические критерии основаны, как правило, на учете клинических рецидивов и наличии изменений головного мозга, выявляемых на МРТ. Несмотря на то, что традиционно применяемые последовательности МРТ обеспечивают высокую чувствительность диагностики РС, они не позволяют надежно выявлять предикторы ухудшения клинического течения РС, а результаты данного исследования слабо коррелируют с клиническим статусом пациента.

Внедрение новых технологий, реализуемых в рамках МР-визуализации, может приблизить к решению проблемы ранней диагностики РС и определению более достоверных критериев ответа на проводимую терапию. Лучшее понимание взаимосвязи между перфузионными изменениями, рассеянным склерозом и клиническими исходами может быть важным для получения новых потенциальных маркеров для оценки эффектов фармакологического и реабилитационного вмешательства.

Кроме того, очень перспективно выглядит использование для этих целей DTI. Но текущий объем исследований с использованием DTI относительно ограничен, что указывает на раннюю стадию этих исследований. Однако уже эти данные указывают на то, что количественный показатель FA, измеряемый при DTI, успешно коррелирует с нарушениями при РС. Низкий уровень доказательств предполагает, что FA показывает повреждение тканей при ряде расстройств, но данных недостаточно, чтобы поддерживать его использование в качестве диагностического теста или в качестве предиктора клинических исходов.

Таким образом, методы сбора данных, обработка и интерпретация данных требуют дальнейшей доработки с последующей стандартизацией и валидацией, прежде чем новые технологии будут готовы для широкого клинического применения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Brownlee W.J., Hardy T.A., Fazekas F., Miller D.H. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017;389(10076):1336–1346. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.
2. Dobson R., Rice D.R., D’hooghe M., Horne R., Learmonth Y., Mateen F.J. et al. Social determinants of health in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2022;18(12):723–734. DOI: 10.1038/s41582-022-00735-5.
3. Dobson R., Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur. J. Neurol.* 2019;26(1):27–40. DOI: 10.1111/ene.13819
4. Gbaguidi B., Guillemin F., Soudant M., Debouverie M., Mathey G., Epstein J. Age-period-cohort analysis of the incidence of multiple sclerosis over twenty years in Lorraine, France. *Sci. Rep.* 2022;12(1):1001. DOI: 10.1038/s41598-022-04836-5.
5. Tarlinton R., Khaibullin T., Granatov E., Martynova E., Rizvanov A., Khaiboullina S. The interaction between viral and environmental risk factors in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(2):303. DOI: 10.3390/ijms20020303.
6. Liu R., Du S., Zhao L., Jain S., Sahay K., Rizvanov A. et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front. Immunol.* 2022;13:996469. DOI: 10.3389/fimmu.2022.996469.
7. Ttadelmann C., Timmler S., Barrantes-Freer A., Simons M. Myelin in the central nervous system: structure, function, and pathology. *Physiol. Rev.* 2019;99(3):1381–1431. DOI: 10.1152/physrev.00031.2018.
8. Verma N.D., Lam A.D., Chiu C., Tran G.T., Hall B.M., Hodgkinson S.J. Multiple sclerosis patients have reduced resting and increased activated CD4+CD25+FOXP3+T regulatory cells. *Sci. Rep.* 2021;11(1):10476. DOI: 10.1038/s41598-021-88448-5.
9. Pitt D., Lo C.H., Gauthier S.A., Hickman R.A., Longbrake E., Airas L.M. et al. Toward precision phenotyping of multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2022;9(6):e200025. DOI: 10.1212/NXI.0000000000200025.
10. Tartaglia M., Canevelli M., Malimpensa L., Belvisi D., Baione V., Ferrazzano G. et al. Neurophysiological and clinical biomarkers of secondary progressive multiple sclerosis: A cross-sectional study. *Front. Neurol.* 2023;14:1138600. DOI: 10.3389/fneur.2023.1138600.
11. Kappos L., Bar-Or A., Cree B.A.C., Fox R.J., Giovannoni G., Gold R. et al. EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263–1273. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
12. Filippi M., Preziosa P., Meani A., Ciccarelli O., Mesaros S., Rovira A. et al. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):133–142. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30469-6.
13. Eshaghi A., Prados F., Brownlee W.J., Altmann D.R., Tur C., Cardoso M.J. et al. MAGNIMS study group. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2018;83(2):210–222. DOI: 10.1002/ana.25145.
14. Granziera C., Wuerfel J., Barkhof F., Calabrese M., De Stefano N., Enzinger C. et al. MAGNIMS Study Group. Quantitative magnetic resonance imaging towards clinical application in multiple sclerosis. *Brain*. 2021;144(5):1296–1311. DOI: 10.1093/brain/awab029.

15. Goischke H.K. Comorbidities in multiple sclerosis—a plea for interdisciplinary collaboration to improve the quality of life of MS patients. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* 2019;9:39–53. DOI: 10.2147/DNND.S204555.
16. Lunde H.M.B., Assmus J., Myhr K.M., Bø L., Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2017;88(8):621–625. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315238.
17. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria (2017). *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
18. Wang K.Y., Uribe T.A., Lincoln C.M. Comparing lesion detection of infratentorial multiple sclerosis lesions between T2-weighted spin-echo, 2D-FLAIR, and 3D-FLAIR sequences. *Clin. Imaging.* 2018;51:229–234. DOI: 10.1016/j.clinimag.2018.05.017.
19. Ineichen B.V., Cananau C., Platt N.M., Ouellette R., Moridi T., Frauenknecht K.B.M. et al. Dilated virchow-robin spaces are a marker for arterial disease in multiple sclerosis. *BioRxiv.* 2023;2023. DOI: 10.1101/2023.02.24.529871.
20. Filippi M., Preziosa P., Banwell B.L., Barkhof F., Ciccarelli O., De Stefano N. et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain.* 2019;142(7):1858–1875. DOI: 10.1093/brain/awz144.
21. Yarraguntla K., Seraji-Bozorgzad N., Lichtman-Mikol S., Razmjou S., Bao F., Sriwastava S. et al. Multiple Sclerosis Fatigue: A Longitudinal Structural MRI and Diffusion Tensor Imaging Study. *J. Neuroimaging.* 2018;28(6):650–655. DOI: 10.1111/jon.12548.
22. Oghabian M.A., Fatemidokht A., Haririchian M.H. Quantification of blood-brain-barrier permeability dysregulation and inflammatory activity in ms lesions by dynamic-contrast enhanced MR imaging. *Basic Clin. Neurosci.* 2022;13(1):117–128. DOI: 10.32598/bcn.2022.575.1.
23. Sun Y., Yu H., Guan Y. Glia connect inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Neurosci. Bull.* 2023;39(3):466–478. DOI: 10.1007/s12264-023-01034-9.
24. Tanaka F., Umino M., Maeda M., Nakayama R., Inoue K., Kogue R. et al. Pseudocontinuous arterial spin labeling: clinical applications and usefulness in head and neck entities. *Cancers (Basel).* 2022;14(16):3872. DOI: 10.3390/cancers14163872.
25. Gasperini C., Prosperini L., Tintoré M., Sormani M.P., Filippi M., Rio J. et al. MAGNIMS Study Group. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology.* 2019;92(4):180–192. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006810.
26. Tommasin S., Gianni C., De Giglio L., Pantano P. Neuroimaging techniques to assess inflammation in Multiple sclerosis. *Neuroscience.* 2019;403:4–16. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.055.
27. Granberg T., Fan Q., Treaba C.A., Ouellette R., Herranz E., Mangeat G. et al. *In vivo* characterization of cortical and white matter neuroaxonal pathology in early multiple sclerosis. *Brain.* 2017;140(11):2912–2926. DOI: 10.1093/brain/awx247.
28. Bergsland N., Horakova D., Dwyer M.G., Uher T., Vaneckova M., Tyblova M. et al. Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: A 10-year source-based morphometry study. *Neuroimage Clin.* 2017;17:444–451. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.11.002.
29. Tauhid S., Neema M., Healy B.C., Weiner H.L., Bakshi R. MRI phenotypes based on cerebral lesions and atrophy in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2014;346(1-2):250–254. DOI: 10.1016/j.jns.2014.08.047.
30. Mahad D.H., Trapp B.D., Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):183–193. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X.
31. Rebsamen M., McKinley R., Radojewski P., Pistor M., Friedli C., Hoepner R. et al. Reliable brain morphometry from contrast-enhanced T1w-MRI in patients with multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* 2023;44(3):970–979. DOI: 10.1002/hbm.26117.
32. Tsagkas C., Geiter E., Gaetano L., Naegelin Y., Amann M., Parmar K. et al. Longitudinal changes of deep gray matter shape in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2022;35:103137. DOI: 10.1016/j.nicl.2022.103137.
33. Yamout B., Al Khawajah M. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2017;17:234–237. DOI: 10.1016/j.msard.2017.08.016.
34. Labiano-Fontcuberta A., Mato-Abad V., Álvarez-Linera J., Hernández-Tamames J.A., Martínez-Ginés M.L., Aladro Y. et al. Gray matter involvement in radiologically isolated syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(13):e3208. DOI: 10.1097/MD.0000000000003208.
35. Cagol A., Schaedelin S., Barakovic M., Benkert P., Todea R.A., Rahmanzadeh R. et al. Association of brain atrophy with disease progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2022;79(7):682–692. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.1025.
36. Krajnc N., Bsteh G., Berger T. Clinical and Paraclinical Biomarkers and the Hitches to Assess Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Front. Neurol.* 2021;12:666868. DOI: 10.3389/fneur.2021.666868.
37. Hemond C.C., Bakshi R. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018;8(5):a028969. DOI: 10.1101/cshperspect.a028969.
38. Uher T., Krasensky J., Malpas C., Bergsland N., Dwyer M.G., Kubala Havrdova E. et al. Evolution of brain volume loss rates in early stages of multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021;8(3):e979. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000979.
39. Wang C., Beadnall H.N., Hatton S.N., Bader G., Tomic D., Silva D.G. et al. Automated brain volumetrics in multiple sclerosis: a step closer to clinical application. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016;87(7):754–757. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312304.
40. Lagana M.M., Pelizzari L., Baglio F. Relationship between MRI perfusion and clinical severity in multiple sclerosis. *Neural. Regen. Res.* 2020;15(4):646–652. DOI: 10.4103/1673-5374.266906.
41. Hernandez-Garcia L., Lahiri A., Schollenberger J. Recent progress in ASL. *Neuroimage.* 2019;187:3–16. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.095.
42. Debernard L., Melzer T.R., Alla S., Eagle J., Van Stockum S., Graham C. et al. Deep grey matter MRI abnormalities and

- cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychiatry Res.* 2015;234(3):352–361. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.10.004.
43. Ingrisch M., Sourbron S., Herberich S., Schneider M.J., Kämpfel T., Hohlfeld R. et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging suggests normal perfusion in normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Invest. Radiol.* 2017;52(3):135–141. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000320.
 44. Lagana M.M., Pelizzari L., Baglio F. Relationship between MRI perfusion and clinical severity in multiple sclerosis. *Neural. Regen. Res.* 2020;15(4):646–652. DOI: 10.4103/1673-5374.266906.
 45. De la Peña M.J., Peña I.C., García P.G., Gavilán M.L., Malpica N., Rubio M. et al. Early perfusion changes in multiple sclerosis patients as assessed by MRI using arterial spin labeling. *Acta Radiol. Open.* 2019;8(12):2058460119894214. DOI: 10.1177/2058460119894214.
 46. Lapointe E., Li D.K.B., Traboulsee A.L., Rauscher A. What have we learned from perfusion mri in multiple sclerosis? *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2018;39(6):994–1000. DOI: 10.3174/ajnr.A5504.
 47. Gharaylou Z., Sahraian M.A., Hadjighassem M., Kohanpour M., Doosti R., Nahardani S. et al. Widespread Disruptions of White Matter in Familial Multiple Sclerosis: DTI and NOD-DI Study. *Front. Neurol.* 2021;12:678245. DOI: 10.3389/fneur.2021.678245.
 48. Oladosu O., Liu W.Q., Brown L., Pike B.G., Metz L.M., Zhang Y. Advanced diffusion MRI and image texture analysis detect widespread brain structural differences between relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Front. Hum. Neurosci.* 2022;16:944908. DOI: 10.3389/fnhum.2022.944908.
 49. Hori M., Maekawa T., Kamiya K., Hagiwara A., Goto M., Takemura M.Y. et al. Advanced diffusion MR imaging for multiple sclerosis in the brain and spinal cord. *Magn. Reson. Med. Sci.* 2022;21(1):58–70. DOI: 10.2463/mrms.rev.2021-0091.
 50. Chen J., Zhou C., Zhu L. et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for occult lesion detection in multiple sclerosis. *Exp. Ther. Med.* 2017;13(1):91–96. DOI: 10.3892/etm.2016.3950.
 51. Tae W.S., Ham B.J., Pyun S.B., Kang S.H., Kim B.J. Current clinical applications of diffusion-tensor imaging in neurological disorders. *J. Clin. Neurol.* 2018;14(2):129–140. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.2.129.
 52. Granberg T., Fan Q., Treaba C.A., Ouellette R., Herranz E., Mangeat G. et al. *In vivo* characterization of cortical and white matter neuroaxonal pathology in early multiple sclerosis. *Brain.* 2017;140(11):2912–2926. DOI: 10.1093/brain/awx247.

Информация об авторах

Дегтярев Илья Юрьевич – ассистент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, г. Томск, СибГМУ, ilya.degtyarev.4201@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8812-4168>

Завадовская Вера Дмитриевна – д-р мед. наук, профессор, и.о. зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, wzaw@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6231-7650>

Куражов Алексей Петрович – д-р мед. наук, профессор, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, kurazhovap@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1316-5421>

Зоркальцев Максим Александрович – д-р мед. наук, доцент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, zorkaltsev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0025-2147>

Алифирова Валентина Михайловна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск, v_alifirova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Суханова Кристина Сергеевна – врач-рентгенолог, СибГМУ, г. Томск, athos227930@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9449-8564>

(✉) Дегтярев Илья Юрьевич, ilya.degtyarev.4201@mail.ru

Поступила в редакцию 24.04.2023;
одобрена после рецензирования 25.05.2023;
принята к публикации 14.09.2023