

ДИАГНОСТИКА НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ТИПАХ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОМАРКЕРОВ НА ОСНОВЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И МОЗЖЕЧКА

Анпилогова К.С.¹, Горбунова Е.А.¹, Ефимцев А.Ю.¹, Труфанов Г.Е.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, e-mail: kristina-anp@mail.ru

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое характеризуется наличием аутоиммунного воспалительного и нейродегенеративного поражения головного мозга. Контроль эффективности лечения и прогнозирование течения заболевания прогрессирующих форм РС основаны на определении торможения прогрессирования заболевания, оцениваемого обычно на основании лишь полуколичественных клинических и стандартных нейровизуализационных показателей, в частности традиционной магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые не позволяют количественно и достоверно зафиксировать скорость нейродегенерации. Информация о состоянии вещества головного мозга играет одну из ведущих ролей в прогнозировании прогрессирования заболевания. Это требует разработки количественных биомаркеров на основе высокотехнологичных методов нейровизуализации, в частности МРТ-морфометрии, что даст возможность получать информацию о состоянии вещества головного мозга и в дальнейшем позволит спрогнозировать прогрессирование заболевания. Имеются веские доказательства, подтверждающие существование и клиническую значимость кортикальной и снижения толщины коры головного мозга наряду с общей атрофией при всех типах рассеянного склероза. Использование таких методик МРТ, как МР-морфометрия, позволяет объективно количественно оценивать изменения объемных и других количественных показателей структур головного мозга и мозжечка у пациентов с РС для дальнейшего изучения данной патологии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, нейродегенерация, МРТ, МР-морфометрия, лечение, реабилитация, прогноз.

DIAGNOSTICS OF NEURODEGENERATION IN PROGRESSIVE TYPES OF MULTIPLE SCLEROSIS USING BIOMARKERS BASED ON MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE BRAIN AND CEREBELLUM

Anpilogova K.S.¹, Gorbunova E.A.¹, Efimtsev A.Yu.¹, Trufanov G.E.¹

¹Almazov National Medical Research Center, Petersburg, e-mail: kristina-anp@mail.ru

Multiple sclerosis (MS) is a chronic progressive disease of the central nervous system characterized by autoimmune inflammatory and neurodegenerative brain damage. Monitoring the effectiveness of treatment and predicting the course of the disease in progressive forms of MS is based on determining the inhibition of disease progression, which is usually assessed on the basis of only semi-quantitative clinical and standard neuroimaging indicators, in particular, traditional magnetic resonance imaging (MRI), which does not allow quantitatively and reliably record the rate of neurodegeneration. Information about the state of the brain substance plays one of the leading roles in predicting the progression of the disease. This requires the development of quantitative biomarkers based on high-tech neuroimaging methods, in particular, MRI morphometry, which will make it possible to obtain information about the condition of the brain substance and, in the future, will make it possible to predict the progression of the disease. There is strong evidence supporting the existence and clinical significance of cortical and subcortical gray matter volume loss and atrophy in all types of MS. The use of MR morphometry methods makes it possible to quantitatively and objectively detect changes in the volume and size of the brain and cerebellum structures in patients with MS for further study of this phenomenon.

Keywords: multiple sclerosis, neurodegeneration, MRI, MR-morphometry, treatment, rehabilitation, prognosis.

Рассеянный склероз – это хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС, которое характеризуется аутоиммунным воспалительным процессом и нейродегенеративным поражением головного мозга [1, 2]. В основе заболевания лежит повреждение миелиновой

оболочки аксонов нервных клеток активированной иммунной системой. Это приводит к нарушению проводимости и развитию различной неврологической симптоматики. Известно, что свидетельством нейродегенерации, выходящей за пределы очагов воспаления, является первичный нейродегенеративный компонент рассеянного склероза, за которым может следовать вторичный воспалительный процесс [1, 3]. Поэтому в центре внимания при диагностике и динамическом контроле при рассеянном склерозе находятся очаги и их характеристики (количество, размеры, локализация), определение которых является важным этапом для прогнозирования и оценки лечения [1]. Совсем недавно исследования рассеянного склероза были сосредоточены на аномалиях головного мозга и потере объема мозга не только в качестве предикторов, но и в результате клинических испытаний, оценивающих эффективность лечения [1]. Контроль эффективности лечения и прогнозирование течения заболевания прогрессирующих форм РС основаны на определении торможения прогрессирования заболевания, оцениваемого обычно на основании лишь полуколичественных клинических и стандартных нейровизуализационных показателей, в частности традиционной магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые, тем не менее, не позволяют количественно и достоверно оценить скорость нейродегенерации.

Несмотря на то что морфологические проявления заболевания представлены поражением преимущественно белого вещества головного мозга, существуют весомые доказательства, подтверждающие существование и клиническую значимость снижения объема кортикального и субкортикального серого вещества головного мозга при всех типах РС. Клиническая значимость повреждения серого вещества подтверждается клиническими характеристиками РС [4]. При этом существует непосредственная взаимосвязь между повреждением серого вещества и инвалидизацией, а также развитием когнитивной дисфункции. Информация о состоянии вещества головного мозга играет одну из ведущих ролей в прогнозировании прогрессирования заболевания. Это требует разработки количественных биомаркеров на основе высокотехнологичных методов нейровизуализации, в частности МР-морфометрии.

Магнитно-резонансная (МР) морфометрия – это методика нейровизуализации, которая помогает исследовать изменения морфологической картины головного мозга, а именно позволяет точно и количественно оценить объемы всех структур головного мозга, толщину коры и ряд других количественных характеристик. При МР-морфометрии используются импульсные последовательности 3D T1-ВИ (MPRAGE) и FLAIR [5]. После получения так называемых сырых данных выполняется их обработка с применением специализированного программного обеспечения, которая включает в себя несколько этапов. Основными из них являются: сегментация мозга на серое вещество, белое вещество и спинномозговую жидкость,

преобразование сегментированных изображений в стандартизированное пространство, сглаживание, нормализация и определение количественных показателей [6].

Таким образом, в аспекте необходимости комплексного целенаправленного обследования головного мозга у пациентов с РС особое значение приобретает изучение морфологических изменений структур головного мозга, лежащих в основе когнитивных нарушений. Предполагается, что это даст возможность разработать технологию выявления морфофункциональных маркеров, позволит получить информацию о состоянии вещества головного мозга, что в дальнейшем даст возможность спрогнозировать прогрессирование заболевания.

Цель исследования – оценка возможностей диагностической методики нейровизуализации у пациентов с рассеянным склерозом (прогрессирующий тип течения) с проведением и анализом исследований морфометрических параметров головного мозга на основе данных МР-морфометрии.

Материалы и методы исследования

В рамках исследования был отобран 21 пациент с рассеянным склерозом (прогрессирующий тип течения) (17 женщин, 4 мужчин). Средний возраст группы пациентов составил 36,3 года. Средняя длительность заболевания данной группы пациентов составила 11 лет.

Для оценки состояния головного мозга пациентам выполнялось клиничко-неврологическое обследование до проведения МРТ. Объективное неврологическое обследование осуществляли по классической методике, принятой в неврологии. Помимо объективной оценки неврологического статуса, оно включало в себя оценку по шкале EDSS (расширенная шкала оценки инвалидизации – Expanded Disability Status Scale), определение индекса прогрессирования РС (EDSS/длительность РС), также были оценены активность РС и степень прогрессирования заболевания.

Критериями включения являлись клинически, лабораторно и инструментально подтвержденный диагноз рассеянного склероза с прогрессирующим типом течения; возраст пациентов старше 18 лет.

Критериями исключения являлись инсульт, объемные патологические новообразования головного мозга, хронические заболевания в стадии декомпенсации, черепно-мозговая травма (острая и в анамнезе), нейросенсорная тугоухость, онкогематологические, психиатрические заболевания.

Для статистической обработки данных применялось программное обеспечение IBM Statistics V-22.0. Для оценки количественных показателей для непараметрических данных применялись: критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона, методика Пирсона с поправкой

Йейтса, а также был использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,001$.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Участникам исследования была предоставлена исчерпывающая информация о цели, характере, ходе и объеме обследования. Участники исследования подписывали добровольное информированное согласие (в письменной форме).

Исследование для всех пациентов выполнялось по следующему протоколу: структурная МРТ, которая включала T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR – в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, диффузионно-взвешенные изображения в аксиальной плоскости – с целью исключить патологические новообразования головного мозга, а также другие патологические изменения (исключение – очаги демиелинизации, табл. 1) [7]. Была использована импульсная последовательность градиентного эхо T1-MPRAGE (градиентное эхо с подготовкой намагниченности и быстрым сбором данных – Magnetization Prepared Rapid Acquired Gradient Echoes) с целью построения анатомической модели головного мозга для дальнейшего постпроцессинга данных. Основными отличительными особенностями данной импульсной последовательности являлись высокое пространственное разрешение (изотропный воксель объемом $0,8 \text{ мм}^3$) и высокая тканевая контрастность для четкой дифференцировки серого и белого вещества головного мозга.

Параметры импульсной последовательности MP-RAGE: время повторения (TR) – 2300 мс, время эхо (TE) – 3 мс, угол поворота спинов (FA) – 9° , FOV – $240 \times 256 \text{ мм}$, матрица – 256×240 , толщина среза – 1,2 мм, количество срезов – 160, количество повторений – 1, время сканирования – 9 минут.

Таблица 1

Характеристики некоторых импульсных последовательностей в составе протокола МРТ-исследования

№	Импульсная последовательность	Время сканирования	Характеристики ИП
1.	t2 tse 320 (p2)	2 мин 30 сек	Поле обзора – $220 \times 220 \text{ мм}$, срез – 4,0 мм, TR – 6000 мс, TE – 93 мс, разрешение – $320 \times 320 \text{ пикс.}$, число срезов – 27
2.	t2 tirm dark-fluid	4 мин 30 сек	Поле обзора – $199 \times 220 \text{ мм}$, срез – 4,0 мм, TR – 9000 мс, TE – 93 мс, разрешение – $256 \times 232 \text{ пикс.}$, число срезов – 27
3.	T1-MPRAGE	9 мин	Поле обзора – $240 \times 256 \text{ мм}$, срез – 1,2 мм, TR – 2300 мс, TE – 3 мс, разрешение – $256 \times 240 \text{ пикс.}$, число срезов – 160

Обработка данных T1-MPRAGE для MP-морфометрии выполнялась с помощью

программного обеспечения «Volume Brain», последовательный алгоритм которого позволял провести как предварительную, так и целевую обработку данных и измерить объем, размеры, структурную асимметрию различных отделов головного мозга, например:

- полость черепа с сегментацией интракраниальных структур, которые определялись как сумма серого, белого вещества и цереброспинальной жидкости;
- абсолютный и относительный объем вещества головного мозга, сегментированного на отдельные структуры согласно встроенному электронному атласу: объем серого, белого вещества и цереброспинальной жидкости;
- объем различных отделов головного мозга, мозжечка и ствола мозга;
- объем следующих подкорковых структур головного мозга: скорлупа, хвостатое ядро, бледный шар, таламус, гиппокампы, миндалевидное тело, прилежащее ядро;
- объем желудочков головного мозга.

Все данные пациента сравнивались с данными здоровых людей, взятыми из библиотеки набора данных открытого доступа «IXI» [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Для того чтобы оценить и спрогнозировать течение заболевания, был рассчитан временной интервал до наступления стойкой инвалидности, которая соответствует 3 баллам по шкале EDSS. Оценка пациентов по шкале EDSS составила $2,405 \pm 2,348$ балла.

Кроме этого, был измерен «индекс прогрессирования» РС, который рассчитывали следующим образом: отношение показателей EDSS к длительности заболевания в годах, отражающее скорость нарастания неврологического дефицита; средний индекс прогрессирования составил $0,233 \pm 0,223$.

Была отмечена прямо пропорциональная зависимость оценки по EDSS и индекса прогрессирования от длительности течения заболевания, среднее значение которого составило 11,0 лет.

При оценке активности РС на момент неврологического осмотра у 5 пациентов отмечалась легкая нестабильность активности заболевания, у 16 пациентов заболевание находилось в неактивной фазе. 7 пациентов из 21 отмечали умеренное прогрессирование симптомов РС во времени.

При выполнении структурной МРТ головного мозга у пациентов с РС выявлены преимущественно перивентрикулярные, а также субкортикальные и инфратенториальные очаги глиоза, характеризовавшиеся гиперинтенсивным МР-сигналом на T2-ВИ и FLAIR, изогипоинтенсивным МР-сигналом на T1-ВИ, которые не накапливали контрастное вещество после его внутривенного введения, что свидетельствовало о наличии демиелинизирующего заболевания в неактивной фазе.

Дополнительно получали диффузионно-взвешенные изображения ($b=1000$), на которых участков с признаками ограничения измеряемого коэффициента диффузии на ИКД картах выявлено не было. Это в совокупности с данными стандартных импульсных последовательностей свидетельствовало об отсутствии острого нарушения мозгового кровообращения, объемных новообразований головного мозга, последствий черепно-мозговой травмы.

При проведении анализа в ходе постобработки данных МР-морфометрии группы пациентов с РС в сравнении с возрастной нормой были получены результаты, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Количественные показатели структур головного мозга группы пациентов с РС в сравнении с возрастной нормой

Изменения структур ГМ по сравнению с возрастной нормой	% пациентов с изменениями
Снижение объема белого вещества ГМ	У 57,4% пациентов
Уменьшение объема белого вещества мозжечка	У 66,6% пациентов
Увеличение объема СМЖ	
Увеличение объема III желудочка	У 57,4% пациентов
Увеличение объема боковых желудочков	У 47,6% пациентов
Увеличение объема субарахноидального пространства по конвекситальной поверхности	У 38,1% пациентов
Изменения субкортикальных структур	
Снижение объема таламуса	У 80,1% пациентов
Снижение объема бледного шара	У 47,6% пациентов
Снижение объема структур головного мозга	У 57,4% пациентов

Атрофические изменения центральной нервной системы в совокупности с данными МР-морфометрии при РС могут говорить о том, что, несмотря на нарастающий паттерн снижения объемных показателей вещества головного мозга, у больных РС могут иметь место кратковременные «изменения» исследуемых показателей. Это может происходить ввиду наличия персистирующих воспаления и отека, которые возникают как следствие появления новых бляшек и приводят к временному увеличению количественных объемных показателей. И наоборот – например, прием кортикостероидов приводит к кратковременному уменьшению показателей, что можно расценить как псевдоатрофию. Механизм данного процесса не совсем понятен. Однако считают, что это происходит в результате уменьшения воспаления в центральной нервной системе и связанного с ним отека [9].

В результате продолжающегося лечения пациентов данной группы ожидается, что снижение абсолютных показателей объема белого вещества головного мозга и мозжечка

связано с уменьшением отека и воспаления головного мозга. Однако необходимо дальнейшее динамическое наблюдение из-за вероятности неправильной интерпретации результатов, поскольку уменьшение объемов мозга может быть связано с продолжающимся процессом нейродегенерации. Хорошо известно, что церебральная атрофия возникает на всех стадиях РС, начиная с доклинических стадий заболевания, и прогрессирует на протяжении всего заболевания более быстрыми темпами, чем при нормальном процессе старения [10, 11].

В одном из исследований А. Cifelli et al. было показано, что по сравнению с контрольной группой у пациентов со вторично-прогрессирующим типом РС объем таламусов оказался снижен на 17%, а размеры третьего желудочка увеличились в 2 раза. Кроме этого, учеными была обнаружена четкая обратная корреляционная зависимость между их объемами. Данные, приведенные выше, подтвердились гистологическими исследованиями: было выявлено снижение количества нейронов в медиальном заднем таламическом ядре и, соответственно, уменьшение общего объема таламуса на 22% [12]. Также было доказано, что объем таламуса ежегодно уменьшается на 0,71% в год [13].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что использование методики МР-морфометрии позволяет количественно объективно выявлять изменения объема и размеров различных структур головного мозга и мозжечка у пациентов с РС.

Заключение

Изучение морфологических изменений структур головного мозга, которые в том числе лежат в основе когнитивных нарушений, даст возможность разработать технологию выявления морфофункциональных маркеров, что в дальнейшем позволит получить информацию о состоянии вещества головного мозга и спрогнозировать прогрессирование заболевания. Это определяет необходимость комплексного целенаправленного исследования серого и белого вещества головного мозга, подкорковых структур и мозжечка с применением методики МР-морфометрии у пациентов с РС, а также динамического МР-контроля.

Список литературы

1. Lipp I., Muhlert N., Tomassini V. Brain Morphometry in Multiple Sclerosis. *Brain Morphometry*. 2018. P. 279–300. DOI: 10.1007/978-1-4939-7647-8_17.
2. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A., Cutter G.R., Sorensen P.S., Thompson A.J., Polman C.H. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014. vol. 83. no. 3. P. 278–286. DOI: 10.1212/wnl.0000000000000560.
3. Stys P.K., Zamponi G.W., van Minnen J., Geurts J.J. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nature Reviews Neuroscience*. 2012. vol. 13. no. 7. P. 507–514. DOI: 10.1038/nrn3275.

4. Trapp B.D., Nave K.-A. Multiple Sclerosis: An Immune or Neurodegenerative Disorder? *Annual Review of Neuroscience*. 2008. vol. 31. no. 1. P. 247–269. DOI: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313.
5. Lansley J., Mataix-Cols D., Grau M., Radua J., Sastre-Garriga J. Localized grey matter atrophy in multiple sclerosis: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies and associations with functional disability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013. vol. 37. no. 5. P. 819–830. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.03.0.
6. Nemoto K. Understanding Voxel-Based Morphometry. *Brain Nerve*. 2017. vol. 69. no. 5. P. 505-511. DOI: 10.11477/mf.1416200776.
7. Bakshi R., Ariyaratana S., Benedict R.H., Jacobs L. Fluid-Attenuated Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging Detects Cortical and Juxtacortical Multiple Sclerosis Lesions. *Archives of Neurology*. 2001. vol. 58. no. 5. P. 742. DOI: 10.1001/archneur.58.5.742.
8. Manjón J.V., Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Frontiers in Neuroinformatics*, 2016. vol. 10. P. 30. DOI: 10.3389/fninf.2016.00030.
9. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Переседова М.В., Кротенкова М.В. Атрофия центральной нервной системы при рассеянном склерозе: результаты МРТ-морфометрии // *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 2014. № 114 (10-2). С. 50-56.
10. Inglese M., Petracca M. MRI in multiple sclerosis: Clinical and research update. *Current Opinion in Neurology*. 2018. vol. 31. no. 3. P. 249-255. DOI: 10.1097/wco.0000000000000559.
11. Fox J., Kraemer M., Schormann T., Dabringhaus A., Hirsch J., Eisele P., Gass A. Individual Assessment of Brain Tissue Changes in MS and the Effect of Focal Lesions on Short-Term Focal Atrophy Development in MS: A Voxel-Guided Morphometry Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. vol. 17. no. 4. P. 489. DOI: 10.3390/ijms17040489.
12. Cifelli A., Arridge M., Jezzard P., Esiri M.M., Palace J., Matthews P.M. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2002. vol. 52. no. 5. P. 650–653. DOI: 10.1002/ana.10326.
13. Azevedo C.J., Cen S.Y., Khadka S., Liu S., Kornak J., Shi Y., Zheng L., Hauser S.L., Pelletier D. Thalamic atrophy in multiple sclerosis: A magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. *Annals of Neurology*. 2018. vol. 83. no. 2. P. 223–234. DOI: 10.1002/ana.25150.