

ДИАГНОСТИКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Лебейко Т. Я., Шамова Т. М., Гордеев Я. Я.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Рассеянный склероз (РС) относится к воспалительно-дегенеративным заболеваниям с участием аутоиммунных механизмов в патогенезе демиелинизирующего процесса в центральной нервной системе. Атрофический процесс в центральной нервной системе является предиктом развития демиелинизирующего заболевания, и его первичная регистрация послужит определяющим фактором дальнейшего течения РС. Основным недостатком существующих методов диагностики атрофического процесса – как отсутствие в стандартном наборе для МРТ целенаправленного программного обеспечения, так и оценка состояния головного мозга по соотношению объем мозга/объем ликвора, что затрудняет проведение диагностических мероприятий в начальной стадии демиелинизирующего процесса.

Цель исследования. Представить способ диагностики глубины нейродистрофического процесса в головном мозге при РС в процессе клинико-морфологического мониторинга за счет возможности достаточно высокого воспроизведения результатов измерений по приемлемой для данной патологии системе, не требующей сложного дополнительного программного обеспечения.

Материал и методы. Объектом исследования стали 142 пациента с первичным РС и 150 здоровых лиц. Диагностика атрофического процесса проводилась в результате анализа МРТ-грамм и включала измерения площади мозолистого тела на сканах в сагиттальной проекции, уровне продольной щели большого мозга и площади боковых и 3-го желудочков на сканах в аксиальной проекции в T_W2 режиме.

Результаты. Атрофический процесс регистрируется при первичном МРТ-исследовании как в группе лиц с достоверным РС, так и у пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС). Атрофический индекс (коэффициент) вычисляют по формуле $Ka = SS1/S$ (S – площадь латеральных желудочков; $S1$ – площадь мозолистого тела). Количественные критерии атрофического процесса головного мозга в процессе мониторинга РС, а также в разных возрастных группах здоровых лиц и пациентов выражают в процентах по формуле $M \text{ т.х.} - M \text{ Min}/T \times 100 = A\%$. Дальнейшее течение РС сопровождается постепенным углублением атрофического процесса независимо от наличия клинически регистрируемых обострений заболевания.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой информативности показателей атрофического процесса при РС, более достоверно отражают характер течения заболевания, являются более корректными в установлении прогноза, чем общее количество очагов демиелинизации.

Ключевые слова: рассеянный склероз, дистрофия головного мозга, атрофический индекс, МРТ.

Введение

Согласно современным представлениям, рассеянный склероз (РС) относится к воспалительно-дегенеративным заболеваниям с участием аутоиммунных механизмов в патогенезе демиелинизирующего процесса в центральной нервной системе. Заболевание возникает в молодом и среднем возрасте (15-40 лет) и у большинства пациентов протекает с разной длительности клиническими ремиссиями и обострениями. Приоритетным направлением в терапии данного заболевания является использование медикаментозных средств, направленных на угнетение (предупреждение) аутоиммунного ответа, возникающего при повреждении мозговой ткани вследствие воспалительного процесса и дегенерации миелиновой оболочки проводников головного и спинного мозга (морфологическое обострение).

Высказано предположение, что в формировании стойких клинических признаков РС наряду с разрушением миелина большое значение отводится вторичной дегенерации осевых цилиндров и нейронов [1]. Более поздними исследованиями установлено, что нейродегенеративные изменения в головном мозге регистрируются уже при первых клинических проявлениях РС, а также при клинически изолированном синдроме (КИС)

[2, 3, 4]. Можно полагать, что атрофический процесс в центральной нервной системе является предиктом развития демиелинизирующего заболевания [5, 6] и его первичная регистрация послужит определяющим фактором дальнейшего течения РС.

Роль нейродегенеративного процесса в развитии нетрудоспособности пациентов с РС до настоящего времени остается невыясненной, что можно объяснить использованием разных методов в оценке атрофических (дегенеративных) изменений головного мозга при данном заболевании [7, 8].

В практике магнитно-резонансной терапии (МРТ) представлены две основные группы методов измерения атрофии головного мозга при РС, одна из них основана на регистрации, другая – на сегментации. Однако в большинстве методик измерения атрофии комплексно используются оба эти подхода. К методам, основанным на регистрации, относятся: BBSI (the brain boundary shift integral – интегральное изменение границы мозга) [3, 5], SIENA (structural image evaluation using normalization of atrophy – изображения с использованием нормализации атрофии) [9, 10, 11], SPM (statistical parametric mapping – статистическое параметрическое картирование), TDS (templatedriven segmentation – сегментация, выполненная по шаблону) и VBM (voxelbased

morphometry – воксельзависимая морфометрия) [12, 13, 14, 15].

Основной недостаток существующих методов диагностики атрофического процесса – как отсутствие в стандартном наборе для МРТ целенаправленного программного обеспечения, так и оценка состояния головного мозга по соотношению объем мозга/объем ликвора, что затрудняет проведение диагностических мероприятий в начальной стадии демиелинизирующего процесса, при проведении мониторинга за характером течения, скоростью и глубиной прогрессирования заболевания [16]. Наиболее часто используется способ оценки дегенеративного процесса, основанный на измерении фракции мозговой паренхимы как маркера глобальной мозговой атрофии и желудочковой фракции как показателя центральной атрофии с последующим компьютерным анализом в полуавтоматическом сегменте рабочей станции [12, 17]. К недостаткам указанного способа оценки атрофии головного мозга отнесены: дополнительная разработка специальных фильтров для обнаружения порога интенсивности, что в ряде случаев приводило к неадекватным результатам и требовало перехода на ручное регулирование в TW1 и TW2 программах, что затрудняло проведение оценки результатов исследования, особенно в условиях длительного мониторинга [18, 16].

Цель исследования – представить способ диагностики глубины нейродистрофического процесса в головном мозге при РС в процессе мониторинга за счет возможности достаточно высокого воспроизведения результатов измерений по приемлемой для данной патологии системе, не требующей сложного дополнительного программного обеспечения.

Материал и методы

Экспериментальная группа (РС) представлена 142 пациентами с первичным обращением за медицинской помощью по поводу появления органических признаков поражения нервной системы (ретроспективный анализ МРТ-грамм за 2005-2015 гг.). У 131 пациента диагноз РС подтвержден первичным МРТ-исследованием (согласно критериямECTRIMS). 11 пациентов отнесены в группу с клиническим изолированным синдромом (вероятный РС), у которых в процессе мониторинга диагноз РС подтвержден. Контрольную группу составили 150 здоровых лиц в возрасте 10-59 лет без явных патологических изменений в центральной нервной системе (по данным МРТ), которые могли бы оказывать влияние на структуру и функцию мозга. Диагностика атрофического процесса проводилась по разработанной нами процедуре в автоматическом режиме и по специальным компьютерным программам (Makhaon software v.2.4), включала измерения площади ряда мозговых структур (мозолистое тело, варолиев мост, мозжечок, 4-й желудочек) на сканах в сагиттальной проекции (уровень продольной щели большого мозга) и площади боковых и 3-го желудочка на сканах в аксиальной проекции в TW2 режиме. Полу-

ченные изображения для более высокой точности контролировались в инверсионном режиме. Атрофический индекс (коэффициент) вычисляли по формуле $Ka = S1/S$ (S – площадь латеральных желудочков, $S1$ – площадь мозолистого тела). Идентификация сканов проводилась согласно изображениям атласа секционной анатомии человека [19]. Количественные критерии атрофического процесса головного мозга в процессе мониторинга РС, а также в разных возрастных группах здоровых лиц выражались в процентах по формуле $M \max. - M \min./T \times 100 = A\%$.

Результаты и обсуждение

С целью унификации использования предлагаемого способа диагностики для практических целей нами применен корреляционный и пошаговый регрессионный анализ результатов исследования [20], согласно которому наиболее адекватными (достоверность менее 0,05) признаны три варианта измерений и соответствующие каждому из них коэффициенты (табл. 1).

Выделены два основных показателя (Ka , Kap) оценки нейродегенеративных изменений в динамике физиологического старения головного мозга. Установлена сильная прямая корреляционная связь указанных показателей в возрастные периоды от 19 до 49 лет ($r=0,76 - 0,73 - 0,77$; $p=0,000 - 0,001 - 0,000$), умеренная – в периоды 10 18 и 50-59 лет ($r = 0,47 - 0,47$; $p = 0,016 - 0,015$). Проведение регрессионного анализа подтверждает возможность прогнозирования степени дистрофического процесса в головном мозге в возрастном диапазоне от 10 до 59 лет по величине критериев Ka [$R^2 = 0,529$; $F(1,128) = 41,3$; $p = 0,00001$; $St. err. = 0,131$] и Kap [$R^2 = 0,594$; $F(1,128) = 41,4$; $p < 0,00001$; $St. err. = 0,099$] в пределах 95% доверительного интервала прогнозируемого значения. Из данных корреляционной матрицы следует, что прямая умеренная связь параметра V (возраст) установлена с факторами Kv , $Kv3$ ($r=0,48-0,40$; $p<0,00001$), что позволяет использовать данные показатели в качестве дополнительных критериев диагностики дистрофического процесса в головном мозге [$Kv - R^2 = 0,487$; $F(1,128) = 39,8$; $p<0,00001$; $St. err. = 0,864$], [$Kv3 - R^2 = 0,394$; $F(1,128) = 23,5$; $p < 0,00001$; $St. err. = 0,423$]. Построение модели диагностической значимости каждого из приведенных признаков [$Kj = 14,0 + 34,0 * Kap + 3,84 * Kv + 5,75 * Kv3$; $R = 0,57$; $p < 0,00001$ при F критерии = 15,1] указывает на ее значимость и высокую достоверность. Критерий Kap исключен из модели в связи с идентичностью Ka , что позволяет его использование в диагностическом процессе как «право выбора». Значимость признаков в оценке дистрофического процесса (Kj %) составляет 55,2% от общей суммы квадратов отклонений прогнозируемого параметра. Степень значимости каждого диагностического признака в оценке выраженности дегенеративного процесса в возрастном диапазоне у лиц от 10 до 59 лет представлена в таблице 2.

Проведенное исследование позволяет вывести количественные критерии атрофического процесса головного мозга в возрастном аспекте

Таблица 1. – Показатели нейродистрофического процесса в контрольной и экспериментальной (РС) группах обследованных**Table 1.** – Indicators of the neurodystrophic process in the control and experimental groups of patients

Показатели (в мм)	Возрастные периоды					χ^2	P ₁
	10 18	19 29	30 39	40 49	>50		
Ка (К) 95% ДИ	0,30 0,26-0,37	0,30 0,29-0,33	0,30 0,28-0,34	0,42 0,380,44	0,44 0,400,48	21,58	<0,0002
Ка (РС) 95% ДИ	0,44 0,440,45	0,48 0,410,56	0,46 0,400,50	0,59 0,540,65	0,71 0,670,75	31,15	<0,0000
P	0,000021	0,000122	0,000000	0,000003	0,000000		
Кар (К) 95% ДИ	0,53 0,480,59	0,60 0,560,64	0,65 0,620,67	0,67 0,650,69	0,69 0,660,71	21,94	<0,0002
Кар (РС) 95% ДИ	0,64 0,610,67	0,67 0,620,72	0,69 0,660,71	0,72 0,690,75	0,76 0,730,79	31,69	<0,0000
P	0,007793	0,014413	0,085535	0,001055	0,000011		
Kv (К) 95% ДИ	3,70 3,394,28	3,66 3,513,77	5,11 4,885,39	5,27 4,975,57	5,70 4,404,91	36,52	<0,00000
Kv (РС) 95% ДИ	4,23 4,244,23	4,73 6,095,41	5,27 5,025,51	5,95 5,386,91	6,10 5,406,79	59,91	<0,0000
P	0,149083	0,000031	0,420848	0,000072	0,005215		
Kv3 (К) 95% ДИ	1,63 1,481,78	1,67 1,501,83	1,83 1,632,04	1,99 1,882,12	2,08 1,942,	26,28	<0,00003
Kv3 (РС) 95% ДИ	1,60 1,601,61	2,08 1,812,35	2,52 2,302,73	2,58 2,352,81	2,95 2,693,21	17,36	<0,00164
P	0,237980	0,014171	0,000023	0,064642	0,000321		

Примечание: Ка – коэффициент отношения площади желудочков головного мозга к площади мозолистого тела; Кар – коэффициент отношения площади боковых желудочков головного мозга к площади варолиева моста; Kv – отношение площади к периметру боковых желудочков; Kv3 – отношение площади к периметру 3-го желудочка; (К) – контрольная группа; (РС) – экспериментальная группа; P – достоверность сравнения контроль-опыт; P₁ – достоверность сравнения в возрастных группах (Friedman-Kendal's concordance)

в группе здоровых лиц. Соответствующие расчеты (по формуле $M \max. - M \min. / T \times 100 = A\%$) свидетельствуют об отсутствии атрофических изменений в головном мозге в возрастной группе от 10 до 39 лет. У лиц в возрасте 40-59 лет констатировано уменьшение объема головного мозга на 0,46-0,53% ежегодно, или на 4,68-5,33% каждое десятилетие, что необходимо учитывать при оценке результатов исследований ряда патологических состояний (РС, ХНМК, болезнь Альцгеймера и т. д.).

Анализ полученных результатов показал, что у пациентов экспериментальной группы (РС) атрофические изменения начинают формиро-

ваться до появления клинических признаков органического поражения нервной системы, что предполагает первичную манифестацию РС субъективными симптомами. Атрофический процесс регистрируется при первичном МРТ-исследовании как в группе лиц с достоверным РС, так и у пациентов с КИС (в пределах на 11,3-16,2% по отношению к показателям контрольной группы). Выраженность атрофии головного мозга при первичном МРТ не коррелирует со степенью инвалидизации ($t=0,870,03$; $p=0,390,96$), общим объемом ($t=1,43$; $p=0,16$), количеством очагов демиелинизации ($t=1,37$; $p=0,18$) и объемом «черных дыр» ($t=1,43$; $p=0,16$). Послед-

нее обстоятельство является доказательством несоответствия клинической картины РС имеющимся морфологическим признакам на определенном этапе развития заболевания и тем самым затрудняет своевременную диагностику. В ряде исследований, проведенных в «поздней» возрастной группе пациентов, высказано предположение о формировании

Таблица 2. – Информативность диагностических признаков в оценке дистрофического процесса в головном мозге**Table 2.** – Informativeness of diagnostic features in the assessment of the dystrophic process in the brain

Диагностический признак	BETA	Степень информативности K _j , %	p
Ка	0,262826	38,2	0,006
Kv	0,257806	36,7	0,006
Kv3	0,179252	26,4	0,031

атрофических изменений на ранней стадии [1] и после первой клинической атаки [12] РС, что в некоторой степени согласуется с полученными нами результатами. Однако отсутствие взаимосвязи между временным периодом (до первичного МРТ-исследования) и показателями атрофии головного мозга ($r=0,321$; $p=0,155$) свидетельствует о субъективной оценке дебюта РС (анамнез, медицинская документация) у лиц исследуемой группы.

Дальнейшее течение РС сопровождается постепенным углублением атрофического процесса независимо от наличия клинически регистрируемых обострений заболевания. В динамике развития «позднего» (старше 50 лет) РС (по данным мониторинга) показатели атрофии головного мозга коррелировали с выраженностью органического дефицита (EDSS) ($t=2,75 - 2,58 - 2,64$; $p=0,02 - 0,04 - 0,03$), и продолжительностью заболевания ($t=5,99 - 2,90 - 7,14$; $p=0,001 - 0,03 - 0,00008$) соответственно периодам исследования, при отсутствии достоверной связи с общим объемом демиелинизации. Степень влияния (Kj%) дегенеративно-атрофического процесса на глубину инвалидизации составляет 36,2% ($RI=0,78$; $p<0,03$).

Литература

1. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance / D. H. Miller [et al.] // *Brain*. – 2002. – Vol. 125, pt. 8. – P. 1676-1695.
2. Anderson, V. M. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis / V. M. Anderson, N. C. Fox, D. H. Miller // *J Magn Reson Imaging*. – 2006. – Vol. 23 (5). – P. 605-618. – doi: 10.1002/jmri.20550.
3. Anderson, V. M. Cerebral atrophy measurement in clinically isolated syndromes and relapsing remitting multiple sclerosis: a comparison of registration based methods / V. M. Anderson [et al.] // *J Neuroimaging*. – 2007. – Vol. 17 (1). – P. 61-68. – doi: 10.1111/j.1552-6569.2006.00081.x.
4. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis / C. M. Dalton [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2002. – Vol. 73 (2). – P. 141-147.
5. Atrophy in key region of brain associated with multiple sclerosis [Electronic resource] // *ScienceDaily*. – Mode of access: <https://www.sciencedaily.com/releases/2013/04/130423091107.htm>. – Date of access: 23.04.2013.
6. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis / V. Popescu [et al.] // *J Neurology Neurosurgery Psychiatry*. – 2013. – Vol. 84 (10). – P. 1082-1091. – doi: 10.1136/jnnp.2012.304094.
7. Rapid disease courses in African Americans with multiple sclerosis / I. Kister [et al.] // *J Neurology*. – 2010. – Vol. 75 (3). – P. 217-223. – doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e72a.
8. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis / M. Sailer [et al.] // *Brain*. – 2003. – Vol. 126, pt. 8. – P. 1734-1744. – doi: 10.1093/brain/awg175.
9. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis / M. Filippi [et al.] // *Brain*. – 2003. – Vol. 126, pt. 2. – P. 433-437.
10. MRI correlates of disability in African Americans with multiple sclerosis / J. Howard [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (8). – P. e43061 – doi: 10.1371/journal.pone.0043061.
11. Monitoring disease activity and progression in primary progressive multiple sclerosis using MRI: sub-voxel registration to identify lesion changes and to detect cerebral atrophy / V. L. Stevenson [et al.] // *J Neurology*. – 2002. – Vol. 249 (2). – P. 171-177.
12. Основные методики оценки степени атрофии ЦНС с помощью МРТ [Электронный ресурс] // *Рассеянный склероз : информационно-образовательный портал*. – Режим доступа: <http://www.rscleros.ru/236.php.20092013>. – Дата доступа: 15.12.2013.
13. Ashburner, J. Voxel-based morphometry – the methods / J. Ashburner, K. J. Friston // *J Neuroimaging*. – 2000. – Vol. 11 (6, pt. 1). – P. 805-821. – doi: 10.1006/nimg.2000.0582.
14. Whitwel, J. L. Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain / J. L. Whitwel // *J Neuroscience*. – 2009. – Vol. 29 (31). – P. 9661-9664. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.2160-09.2009.
15. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia / I. C. Wright [et al.] // *J Neuroimaging*. – 1995. – Vol. 2 (4). – P. 244-252. – doi: 10.1006/nimg.1995.1032.
16. Reliability of longitudinal brain volume loss measurements between 2 sites in patients with multiple sclerosis: comparison of 7 quantification techniques / F. Durand-Dubief [et al.] // *AJNR*. – 2012. – Vol. 33 (10). – P. 1918-1924. – doi: 10.3174/ajnr.A3107.
17. Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype / N. F. Kalkers [et al.] // *Arch Neurol*. – 2002. – Vol. 59 (10). – P. 1572-1576.
18. De Stefano, N. In vivo evidence for axonal dysfunction remote from focal cerebral demyelination of the type seen in multiple sclerosis. / N. De Stefano [et al.] // *Brain*. – 1999. – Vol. 122, pt. 10. – P.1933-1939.

19. Меллер, Т. Б. Атлас секционной анатомии человека на примере КТ и МРТ – срезов / Т. Б. Меллер, Э. Райф ; под ред. Г. Е. Труфанова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – Т. 1 : Голова и шея. – 272 с.
 20. Юнкеров, В. И. Математикостатистическая обработка медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – Санкт-Петербург : ВМедА, 2002. – 266 с.
- References**
1. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain*. 2002;125(Pt 8):1676-1695.
 2. Anderson VM, Fox NC, Miller DH. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(5):605-618. doi: 10.1002/jmri.20550.
 3. Anderson VM, Fernando KT, Davies GR, Rashid W, Frost C, Fox NC, Miller DH. Cerebral atrophy measurement in clinically isolated syndromes and relapsing remitting multiple sclerosis: a comparison of registration based methods. *J Neuroimaging*. 2007;17(1):61-68. doi: 10.1111/j.1552-6569.2006.00081.x.
 4. Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Miszkil KA, Crum WR, O'Riordan JI, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2002;73(2):141-147.
 5. Atrophy in key region of brain associated with multiple sclerosis. ScienceDaily. [Internet]. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2013/04/130423091107.htm>.
 6. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, Enzinger C, Ropele S, Alonso J, Sastre-Garriga J, Rovira A, Montalban X, Bodini B, Ciccarelli O, Khaleeli Z, Chard DT, Matthews L, Palace J, Giorgio A, De Stefano N, Eisele P, Gass A, Polman CH, Uitdehaag BM, Messina MJ, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2013;84(10):1082-1091. doi:10.1136/jnnp2012304094.
 7. Kister I, Chamot E, Bacon JH, Niewczyk PM, De Guzman RA, Apatoff B, Coyle P, Goodman AD, Gottesman M, Granger C, Jubelt B, Krupp L, Lenihan M, Lublin F, Mihai C, Miller A, Munschauer FE, Perel AB, Teter BE, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Herbert J. Rapid disease courses in African Americans with multiple sclerosis. *J Neurology*. 2010;75(3):217-223. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e72a.
 8. Sailer M, Fischl B, Salat D, Tempelmann C, Schönfeld MA, Busa E, Bodammer N, Heinze HJ, Dale A. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain*. 2003;126(Pt 8):1734-1744. doi: 10.1093/brain/awg175.
 9. Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, Gonen O, Kesavadas C, Ghezzi A, Martinelli V, Grossman RI, Scotti G, Comi G, Falini A. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain*. 2003;126(Pt 2):433-437.
 10. Howard J, Battaglini M, Babb JS, Arienzo D, Holst B, Omari M, De Stefano N, Herbert J, Inglese M. MRI correlates of disability in African Americans with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(8):e4306. doi: 10.1371/journal.pone.0043061.
 11. Stevenson VL, Smith SM, Matthews PM, Miller DH, Thompson AJ. Monitoring disease activity and progression in primary progressive multiple sclerosis using MRI: sub-voxel registration to identify lesion changes and to detect cerebral atrophy. *J Neurology*. 2002;249(2):171-177.
 12. Osnovnye metodiki ocenki stepeni atrofii CNS s pomoshhu MRT. Rassejannyj skleroz: informacionno-obrazovatelnyj portal [Internet]. Available from: <http://www.rscleros.ru/236.php>.20092013. (Russian).
 13. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry – the methods. *J Neuroimaging*. 2000;11(6 Pt 1):805-821. doi: 10.1006/nimg.2000.0582.
 14. Whitwel JL. Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *J Neuroscience*. 2009;29(31):9661-9664. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2160-09.2009.
 15. Wright IC, McGuire PK, Poline JB, Traverso JM, Murray RM, Frith CD, Frackowiak RS, Friston KJ. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *J Neuroimaging*. 1995;2(4):244-252. doi: 10.1006/nimg.1995.1032.
 16. Durand-Dubief F, Belaroussi B, Armspach JP, Dufour M, Roggerone S, Vukusic S, Hannoun S, Sappey-Marinié D, Confavreux C, Cotton F. Reliability of longitudinal brain volume loss measurements between 2 sites in patients with multiple sclerosis: comparison of 7 quantification techniques. *AJNR*. 2012;33(10):1918-1924. doi: 10.3174/ajnr.A3107.
 17. Kalkers NF, Ameziane N, Bot JC, Minneboo A, Polman CH, Barkhof F. Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Arch Neurol*. 2002;59(10):1572-1576.
 18. De Stefano N, Narayanan S, Matthews PM, Francis GS, Antel JP, Arnold DL. In vivo evidence for axonal dysfunction remote from focal cerebral demyelination of the type seen in multiple sclerosis. *Brain*. 1999;122(Pt 10):1933-1939.
 19. Meller TB, Rajf Je; Trufanova GE, ed. Atlas sekcionnoj anatomii cheloveka na primere KT i MRT – srezov [Pocket Atlas of Sectional Anatomy: Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging]. Vol. 1, Golova i sheja. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 272 p. (Russian).
 20. Junkerov VI, Grigorev SG. Matematikostatisticheskaja obrabotka medicinskih issledovanij. Saint-Petersburg: VMedA; 2002. 266 p. (Russian).

DIAGNOSTICS OF SUBCLINICAL PROGRESSION OF MULTIPLE SCLEROSIS

*Lebeyko T. Ya., Shamova T. M., Gordeev Ya. Ya.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

Background. Multiple sclerosis (MS) refers to inflammatory degenerative diseases involving autoimmune mechanisms in the pathogenesis of the demyelinating process in the central nervous system. The atrophic process in the central nervous system is a predictor of the development of a demyelinating disease, and its initial registration will be a determining factor in the further course of MS. The main disadvantage of the existing methods for diagnosing an atrophic process is the lack of targeted software in the standard MRI kit, as well as the assessment of the state of the brain by the ratio of brain volume / liquor volume, which makes it difficult to carry out diagnostic measures at the initial stage of the demyelinating process.

Purpose of the study. To present a method for diagnosing the depth of a neurodystrophic process in the brain with MS in the process of clinical and morphological monitoring due to the possibility of a sufficiently high reproduction of measurement results on a system acceptable for this pathology that does not require complicated additional software.

Material and methods. The object of the study was 142 patients with primary MS and 150 healthy individuals. Diagnostics of the atrophic process was based on the results of an MRI-gram analysis and included measurements of the corpus callosum area on scans in the sagittal projection, the level of the longitudinal slit of the large brain and the area of the lateral and the 3rd ventricles on scans in the axial projection in TW2 mode.

Results. An atrophic process is recorded during a primary MRI study, both in the group of individuals with significant MS and in patients with clinically isolated syndrome (CIS). Atrophic index (coefficient) is calculated by the formula $Ka = SS1 / S$, where S is the area of the lateral ventricles and $SS1$ is the area of the corpus callosum. The quantitative criteria of the atrophic process of the brain in the process of MS monitoring, as well as in different age groups of healthy individuals and patients, are expressed as a percentage using the formula $M \max. - M \min. / T \times 100 = A\%$. The further course of MS is accompanied by a gradual deepening of the atrophic process regardless of the presence of clinically recorded exacerbations of the disease.

Conclusions. The results obtained suggest that the indicators of the atrophic process in MS are highly informative and reflect more reliably the nature of the course of the disease; they are also more correct in establishing the prognosis than the total number of demyelination foci.

Keywords: multiple sclerosis, brain dystrophy, atrophic index, MRI.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Лебейко Татьяна Яковлевна / Lebeyko Tatyana, e-mail: lebeyko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0690-2825

Шамова Татьяна Михайловна / Shamova Tatyana, e-mail: shamova.tm@gmail.com

Гордеев Яков Яковлевич / Gordeev Yakov, e-mail: gordeev_yu@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8455-7161

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 16.11.2018

Принята к публикации / Accepted for publication: 29.01.2019