

Локальная церебральная гипоперфузия как причина развития симптомов и прогрессирования рассеянного склероза

Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Савинцева Ж.И., Кузнецова Н.М., Рубаник К.С., Катаева Г.В.

*Институт мозга человека (ИМЧ) им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (РАН)
Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9*

РЕЗЮМЕ

Введение. Нейродегенеративные процессы играют важную роль в развитии клинических проявлений рассеянного склероза (РС), а также в прогрессировании заболевания. В то же время механизмы нейродегенерации при РС не вполне ясны, что заставляет исследователей обращать внимание на ранее не изученные патогенетические аспекты заболевания. Было показано, что у больных РС могут наблюдаться изменения локального кровотока в головном мозге, однако значение выявленных нарушений изучено недостаточно.

Целью нашей работы являлись оценка особенностей перфузии в очагах демиелинизации и внешне неизмененных структурах головного мозга и определение их взаимосвязи с клиническими проявлениями РС.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 49 пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС в стадии ремиссии (клинической и по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)), которым проводились МР-перфузия головного мозга с контрастным усилением на томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл, а также оценка по шкале функциональных систем (FS), расширенной шкале нетрудоспособности (EDSS), шкале утомляемости (FSS). Анализ данных включал в себя автоматическое построение перфузионных карт для показателей: объем мозгового кровотока CBV, объемная скорость кровотока CBF и среднее время циркуляции MTT в очагах демиелинизации и внешне неизмененных структурах головного мозга.

Результаты. Большой разброс показателей CBV в очагах может свидетельствовать о гетерогенности происходящих в них процессов – от реактивации воспаления до ремиелинизации. Выявленное нами значимое снижение перфузии в лентиккулярных ядрах вне зависимости от тяжести заболевания, которое отрицательно коррелировало с выраженностью утомляемости, позволяет предположить, что терапия, направленная на улучшение перфузии головного мозга, может использоваться в качестве симптоматической терапии РС. Учитывая то, что регионарная гипоперфузия опережает развитие атрофии, мы считаем, что лечение, направленное на улучшение перфузии, способно предотвращать развитие нейродегенеративных изменений при РС, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: рассеянный склероз, утомляемость, церебральная перфузия, регионарная гипоперфузия, нейродегенерация.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследовательская работа выполнена в рамках поисковых научных исследований согласно госзаданию ИМЧ РАН.

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено комиссией по этике ИМЧ РАН (протокол № 1 от 19.02.2015).

Для цитирования: Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Савинцева Ж.И., Кузнецова Н.М., Рубаник К.С., Катаева Г.В.

таева Г.В. Локальная церебральная гипоперфузия как причина развития симптомов и прогрессирования рассеянного склероза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 102–109. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-102-109>.

УДК 616.832-004.2-02:616.831-005.3-031-06
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-102-109>

Regional cerebral hypoperfusion as a cause of symptoms and progression of multiple sclerosis

Prakhova L.N., Ilves A.G., Savintseva Z.I., Kuznetsova N.M., Rubanik K.S., Kataeva G.V.

*N.P. Bechterev Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS)
9, Akademician Pavlov Str., 197376, Saint-Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. Neurodegenerative processes play an important role in the development of clinical features of multiple sclerosis (MS) as well as in the progression of the disease. At the same time, neurodegenerative mechanisms of MS are not completely clear, which makes researchers pay special attention to pathogenetic aspects of the disease that have not been studied before.

Previously it was shown that MS patients can have alterations in the local cerebral blood flow, however, the meaning of the detected abnormalities is still not clear.

The aim of our work is to evaluate the perfusion character in the demyelinating lesions and normal-appearing brain structures, and to determine their relation to clinical features of MS.

Material and methods. 49 patients with relapsing-remitting and secondary progressive MS with clinical and MRI remission were included in the study. The patients underwent contrast-enhanced MR perfusion of the brain on the 3 Tesla MR-tomograph, as well as the Functional System Score, Expanded Disability Status Score and Fatigue Status Score evaluation. The data analysis included automatic construction of perfusion maps of the cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF) and mean transit time (MTT) values in the normal-appearing brain structures and in the demyelinating lesions and statistical analysis.

Results. The received results allow to presume that variation of CBV values in MS lesions can indicate heterogeneity of processes in these lesions – from reactivation of inflammation to remyelination.

Significant reduction of perfusion in nucleus lenticularis was revealed. This reduction did not depend on the severity of the disease and correlated negatively with the fatigue score. This allows to suppose that the therapy focused on brain perfusion improvement can be used as symptomatic therapy of MS. Considering the fact that regional hypoperfusion precedes the development of brain structure atrophy, it is hypothesized that the improvement of perfusion may prevent neurodegeneration in MS. The obtained findings need further investigation.

Key words: multiple sclerosis, fatigue, cerebral perfusion, regional hypoperfusion, neurodegeneration.

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

Source of financing. The study was carried out as a part of exploration research according to the state order of IHB RAS.

Conformity with the principles of ethics. All patients included in the study signed an informed consent. The study was approved by the Ethics Committee at IHB RAS (Protocol No. 1 of 19.02.2015).

For citation: Prakhova L.N., Ilves A.G., Savintseva Z.I., Kuznetsova N.M., Rubanik K.S., Kataeva G.V. Regional cerebral hypoperfusion as a cause of symptoms and progression of multiple sclerosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 102–109. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-102-109>.

ВВЕДЕНИЕ

Снижение церебральной перфузии у больных рассеянным склерозом (РС) было продемонстрировано более 30 лет назад с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [1–4]. Длительное время эти данные были не востребованы. Однако в связи с активным изучением нейродегенеративных процессов при РС и отсутствием эффективной терапии, предотвращающей их развитие, вновь возрос интерес к изучению изменений показателей локального кровотока в головном мозге этой категории больных. Широкое внедрение и совершенствование магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей сопоставлять структурные изменения головного мозга и локальную гемодинамику в отдельно взятых зонах интереса, значительно расширили возможности изучения локальной церебральной перфузии. В настоящее время используются методы как контрастной, так и безконтрастной МР-перфузии. Количественными показателями локального кровотока являются: объемная скорость кровотока (СВФ) – скорость прохождения определенного количества крови через 100 г мозгового вещества за единицу времени (мл/100/мин), объем мозгового кровотока (СВУ) – общее количество крови в конкретном объеме головного мозга (мл/100 г мозговой ткани), среднее время циркуляции (МТТ) – время, за которое кровь проходит через 100 г мозговой ткани.

Изменения перфузии головного мозга при РС изучались как в очагах демиелинизации, так и во внешне неизменном белом веществе (НБВ) и неизменном сером веществе (НСВ). Некоторые исследователи отметили, что очаги при РС в основном располагаются в зонах с низкими показателями перфузии [5, 6] и их объем отрицательно коррелирует с регионарной СВФ [7]. Было обнаружено повышение СВФ и СВУ в очагах, накапливающих контрастное вещество на взвешенных изображениях (ВИ) T1, что, по мнению исследователей, может свидетельствовать об индуцированной воспалением вазодилатации [8]. У. Ге и соавт. обследовали 17 больных с ремиттирующим типом РС (РРРС) с помощью контрастной МР-перфузии. При сравнении основных показателей перфузии в очагах с контралатеральным НБВ авторы выделили три типа очагов: первый – очаги, накапливающие контрастное вещество; второй – очаги, не накапливающие контрастное вещество, в которых перфузионные характеристики аналогичны очагам, накапливающим кон-

траст; третий тип – очаги, не накапливающие контрастное вещество и с перфузионными характеристиками, отличными от первого типа. В первом и втором типах очагов отмечено повышение СВФ и СВУ. Полученные результаты показали, что перфузионное исследование позволяет определять очаги, в которых нет грубого нарушения гематоэнцефалического барьера (нет накопления контрастного вещества на T1 ВИ), но, тем не менее, может иметь место реактивация воспаления [9].

Исследования с помощью контрастной МР-перфузии обнаружили снижение СВФ в НБВ при клинически изолированном синдроме, подозрительном на развитие РС, при РРРС и первично-прогрессирующем (ПП) РС по сравнению со здоровым контролем [10–13]. Полученные результаты позволили авторам предположить, что церебральная гипоперфузия НБВ развивается у больных РС уже на ранних стадиях заболевания независимо от типа течения и, возможно, является одним из важных патогенетических звеньев развития РС. Гипоперфузия у больных РС была выявлена также в коре и подкорковом сером веществе [14, 15]. Некоторые исследователи обнаружили строгую взаимосвязь между когнитивными нарушениями и гипоперфузией коры и подкоркового серого вещества как у больных с РРРС, так и с вторично-прогрессирующим (ВП) течением РС [15–17]. Однако в исследовании М. Ingrisich и соавт. (2017) [18], включавшем 24 больных РС и 16 человек группы контроля, значимой гипоперфузии НБВ в таламусе и мосту не выявлено. Таким образом, результаты исследований локальной церебральной перфузии у больных РС, возобновившиеся в течение последнего десятилетия, часто противоречивы, что делает актуальными дальнейшие работы в этом направлении.

Цель исследования – оценить особенности локального кровотока в очагах демиелинизации и внешне неизменном сером и белом веществе головного мозга и определить их взаимосвязь с клиническими проявлениями рассеянного склероза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 52 больных РС, в том числе трое были исключены из исследования в связи наличием МР-признаков активности процесса. В исследование включались больные с РРРС и ВПРС, определенным согласно критериям Мак-Дональда (2010). Критерием исключения являлись клиническое обострение и (или) МРТ-активность (наличие на МРТ очагов, накапливаю-

щих контрастное вещество) заболевания, терапия системными кортикостероидами за последние 30 дней, изменения в схемах патогенетической и (или) симптоматической терапии за последние 3 мес. Контрольная группа включала 10 сопоставимых по полу и возрасту здоровых добровольцев. Все пациенты и здоровые добровольцы перед проведением исследования и любых манипуляций подписывали информированное согласие на участие в исследовании и проведение процедур.

Программа обследования. Клиническое неврологическое обследование: балльная оценка выраженности неврологических нарушений по шкале функциональных систем (FS), расширенной шкале инвалидизации (EDSS) и по шкале утомляемости Fatigue Severity Scores (FSS). Для сопоставления клинических проявлений РС с результатами анализа МР-перфузии больные были разделены на группы в соответствии со степенью инвалидизации согласно шкале EDSS: 1 – легкая инвалидизация (0–3,0 балла); 2 – умеренная инвалидизация (3,5–6,0 баллов); 3 – тяжелая инвалидизация (более 6,0 баллов).

МР-обследование проводилось на аппарате АСНIEVA 3Т (Philips, Япония) при помощи 8-канальной головной катушки. Протокол сканирования включал в себя T2 TSE изображения (TR/TE = 3000/80 ms, 28 срезов, толщина среза 3 мм), аксиальные и сагиттальные FLAIR изображения (TR/TE = 11000/125 ms, TI = 2 800 ms, 28 срезов, толщина среза 3 мм), пре-контрастные T1 SE изображения (TR/TE = 700/10 ms, 28 срезов, толщина среза 3 мм), постконтрастные 3D FFE T1 серии изображений (TR/TE = 500/50 ms, 96 срезов, толщина среза 1 мм). МР-перфузия с контрастным усилением для определения параметров CBF, CBV, МТТ. Измерение показателей контрастной МР-перфузии проводилось вручную в очагах демиелинизации и внешне не измененном белом веществе, расположенном контралатерально. Кроме того, оценивались показатели перфузии на уровне моста, среднего мозга, в таламусах, лентичулярных ядрах, колена и валике мозолистого тела, в белом веществе базальных отделов лобных долей, в семиовальных центрах, в основании пре- и постцентральной извилин обоих полушарий головного мозга (рис. 1).

Статистический анализ. Использовались корреляционный анализ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, уровень значимости $p < 0,01$), однофакторный дисперсионный анализ с процедурой post-hoc с использованием критерия Фишера и проверкой предположения о нормальности распределений и гомогенности дисперсий с

использованием тестов Шапиро – Уилка и Левене ($p < 0,05$), а также непараметрический тест Краскела – Уоллиса ($p < 0,05$).

Приведены те результаты, которые выявляются как параметрическими, так и непараметрическими методами анализа. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 10.0 for Windows (серийный № AXAR208F447913FA-B).

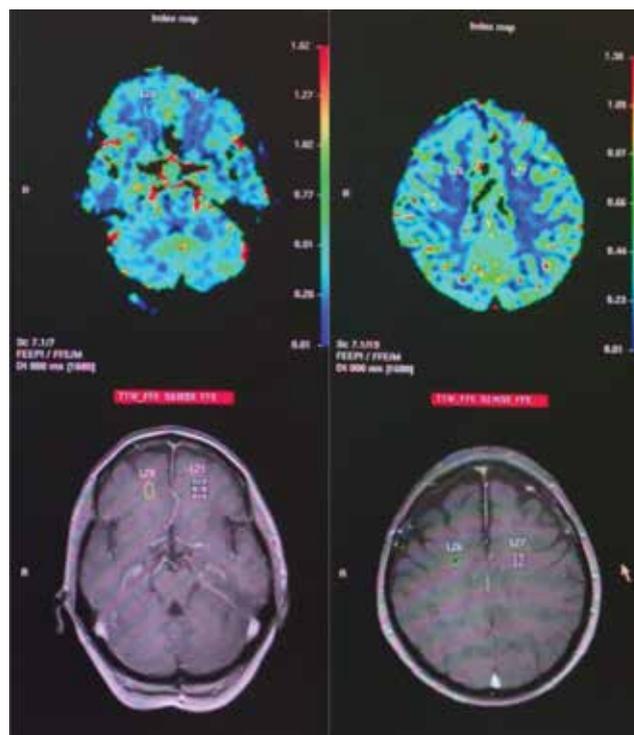


Рис. 1. Выбор зон интереса на постконтрастных взвешенных изображениях T1 и перфузионных картах
Fig. 1. Areas of interest on the post-contrast T1-WI and perfusion maps

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значимых различий CBV, CBF, МТТ в очагах, гипоинтенсивных на T1 ВИ, по сравнению с симметричной зоной НБВ контралатерального полушария как во всей группе больных РС, так и в отдельно взятых группах с легкой, умеренной и тяжелой инвалидизацией не выявлено (рис. 2).

Большой разброс CBV и CBF в очагах может свидетельствовать о гетерогенности очагов, гипоинтенсивных на T1 ВИ, включая как «истинно» неактивные очаги, так и очаги, в которых может развиваться реактивация воспаления, не вызывающая грубого нарушения целостности гематоэнцефалического барьера [19]. Таким образом,

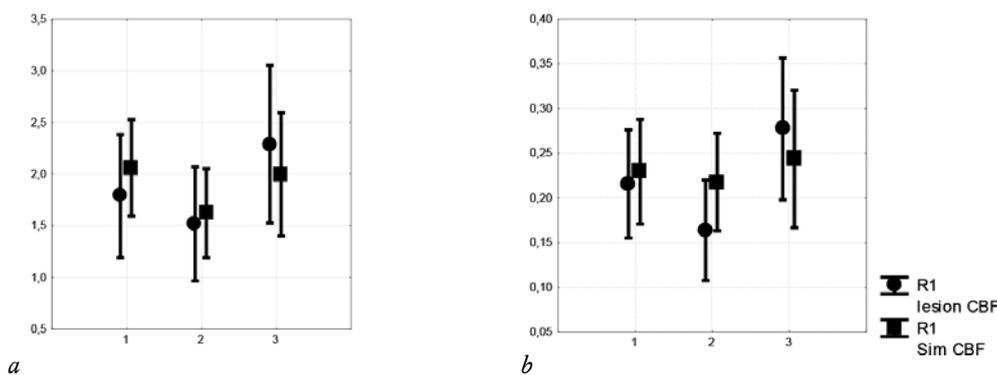


Рис. 2. Уровень CVB (a) и CBF (b) в очагах, гипоинтенсивных на T1 ВИ, не накапливающих контрастное вещество, и контралатеральном неизменном белом веществе в группах с различной тяжестью инвалидизации: 1 – легкая инвалидизация, 2 – умеренная инвалидизация, 3 – тяжелая инвалидизация; $m \pm 95\%$ -й доверительный интервал

Fig. 2. CVB (a) and CBF (b) values in contrast-negative T1-WI hypointensive lesions and contralateral normal-appearing white matter (NAWM) in patients with different disability scale: 1– mild disability, 2 – moderate disability, 3 – severe disability; $m \pm$ confidence interval 95%

отсутствие на T1 ВИ проводимых с контрастированием очагов, накапливающих контраст, не всегда соответствует истинной ремиссии. Этот факт может объяснять клинические ситуации, в которых отмечается нарастание неврологического дефицита без МР-активности процесса на T1 ВИ с контрастированием. В такой ситуации речь может идти не о начале неуклонного прогрессирования, а о «вяло текущем» обострении, которое требует соответствующей терапии 9 (рис. 3, 4).

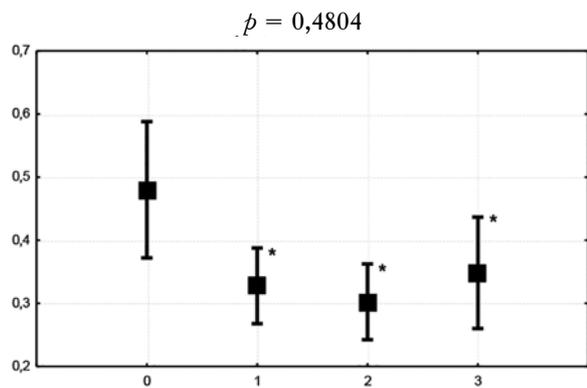


Рис. 3. Мозговой кровотока в *nucleus lenticularis* у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с группой контроля: 0 – контрольная группа, 1 – легкая инвалидизация, 2 – умеренная инвалидизация, 3 – тяжелая инвалидизация; $m \pm 95\%$ -й доверительный интервал. * значимые отличия от контрольной группы
Fig. 3. Significant decrease in the *nucleus lenticularis* CBF values in MS patients in comparison with healthy controls: 0 – healthy control, 1 – mild disability, 2 – moderate disability, 3 – severe disability, $m \pm 0.95$ confidence intervals. * significant difference from the control group

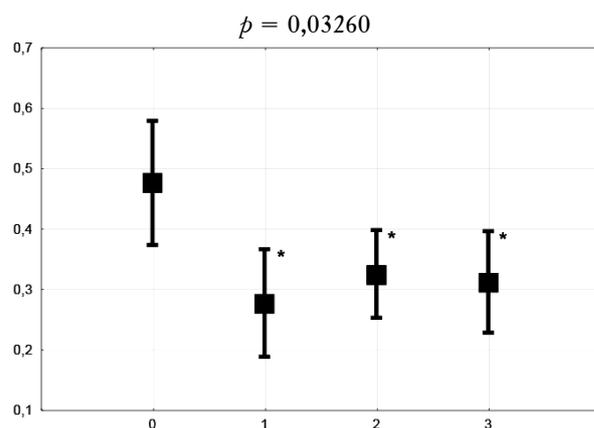


Рис. 4. Взаимосвязь между изменением перфузии и тяжестью мозжечковых нарушений: 0 – отсутствие мозжечковых нарушений, 1 – легкая инвалидизация, 2 – умеренная инвалидизация, 3 – тяжелая инвалидизация; $m \pm 95\%$ -й доверительный интервал. * значимые отличия от контрольной группы

Fig. 4. Interrelation between the perfusion values and the severity of cerebellar dysfunction. ANOVA, $m \pm 0.95$ confidence intervals, * – significant difference from the control group. 0 – without cerebellar dysfunction: 1 – mild disability, 2 – moderate disability, 3 – severe disability

Полученные результаты свидетельствуют о снижении перфузии в лентикулярных ядрах билатерально во всей группе больных и даже при минимальных нарушениях по шкале функциональных систем. Анатомически лентикулярные ядра включают в себя две структуры: скорлупу и бледный шар. R.B. Postuma и A. Dagher при проведении метаанализа 126 исследований (83 – с использованием ПЭТ и 41 – с применением

функциональной МРТ) определили различные паттерны коактивации корковых областей и структур полосатого тела, которые, в частности, подтвердили существующую ранее концепцию, что скорлупа является основной «моторной» структурой полосатого тела [20]. В проведенных нами ранее исследованиях [21, 22] выявлено, что наличие минимальных клинических признаков поражения функциональных систем, за исключением зрительных нарушений, сопровождается развитием общей атрофии и нейродегенеративными изменениями скорлупы и, в меньшей степени, таламуса. Кроме того, при анализе изменений в группах пациентов с различной степенью инвалидизации было показано, что глобальные и регионарные атрофические нарушения (скорлупы, таламуса, отдельных регионов коры) достоверно отличаются от нормы при умеренной и выраженной инвалидизации (3,5 балла и выше).

При морфометрическом анализе объем структур, составляющих лентиккулярное ядро, достоверно снижается в группе больных РППС с длительностью заболевания более 5 лет и при ВППС. Таким образом, как и в исследованиях, проведенных другими авторами [8, 10–12], полученные нами результаты позволяют предположить, что церебральная гипоперфузия развивается у больных РС уже на ранних стадиях и, возможно, является одним из важных патогенетических звеньев в развитии нейродегенеративных изменений головного мозга у больных РС.

При корреляционном анализе клинических параметров и показателей локальной перфузии выявлена значимая отрицательная корреляция между утомляемостью и СBF в левом и правом лентиккулярных ядрах (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена $p = -0,568$ и $p = -0,569$ соответственно, рис. 5).

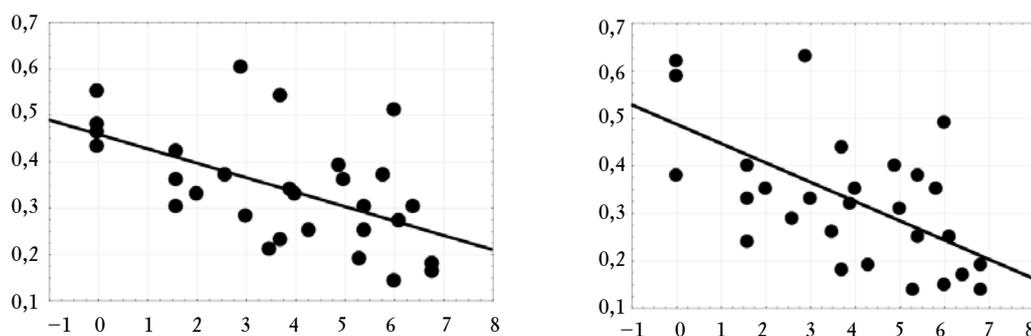


Рис. 5. Корреляция между выраженностью утомляемости по шкале FSS, баллы, и величиной СBF в левом ($p = -0,568$) и правом ($p = -0,569$) лентиккулярных ядрах ($p < 0,01$)

Fig. 5. Correlation between the CBF value in the left ($p = -0.568$) and right ($p = -0.569$) lenticular nuclei and FSS scale, $p < 0.01$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Утомляемость при рассеянном склерозе встречается у 75–92% пациентов, является одним из ключевых симптомов, влияющих на качество жизни и может быть первым симптомом обострения РС. Патогенез утомляемости при рассеянном склерозе до настоящего времени является предметом многочисленных исследований. Утомляемость при РС не имеет прямой связи с выраженностью парезов, однако у пациентов с пирамидной недостаточностью встречается чаще [23]. Учитывая, что скорлупа, входящая в состав лентиккулярного ядра, является основной «моторной» структурой полосатого тела [20], полученные нами данные могут объяснить более частые наблюдения повышенной утомляемости у пациентов с пирамидной

недостаточностью. Это позволяет предположить, что терапия, направленная на улучшение перфузии головного мозга, может использоваться в качестве симптоматического лечения утомляемости у больных РС. Кроме того, учитывая тот факт, что регионарная гипоперфузия опережает развитие атрофии, можно предположить, что лечение, направленное на улучшение перфузии, может предотвращать развитие нейродегенеративных изменений, что требует дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swank R.L., Roth J.G., Woody D.C.Jr. Cerebral blood flow and red cell delivery in normal subjects and in multiple sclerosis. *Neurol. Res.* 1983; 5 (1): 37–59. DOI: 10.1080/01616412.1983.11739631.

2. Brooks D.J., Leenders K.L., Head G., Marshall J., Legg N.J., Jones T. Studies on regional cerebral oxygen utilisation and cognitive function in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1984; 47 (11): 1182–1191. DOI: 10.1136/jnnp.47.11.1182.
3. Lycke J., Wikkelso C., Bergh A.C., Jacobsson L., Andersen O. Regional cerebral blood flow in multiple sclerosis measured by single photon emission tomography with technetium-99m hexamethylpropyleneamine oxime. *Eur. Neurol*. 1993; 33 (2): 163–167. DOI: 10.1159/000116926.
4. Sun X., Tanaka M., Kondo S., Okamoto K., Hirai S. Clinical significance of reduced cerebral metabolism in multiple sclerosis: a combined PET and MRI study. *Ann. Nucl. Med*. 1998; 12: 89–94.
5. Holland C.M., Charil A., Csapo I., Liptak Z., Ichise M., Houry S.J. et al. The relationship between normal cerebral perfusion patterns and white matter lesion distribution in 1,249 patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimaging*. 2012; 22 (2): 129–136. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2011.00585.x.
6. Narayana P.A., Zhou Y., Hasan K.M., Datta S., Sun X., Wolinsky J.S. Hypoperfusion and T1-hypointense lesions in white matter in multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 2014; 20 (3): 365–373. DOI: 10.1177/1352458513495936.
7. Ota M., Sato N., Nakata Y., Ito K., Kamiya K., Maikusa N. et al. Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: a pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study. *Magn. Reson. Imaging*. 2013; 31 (6): 990–995. DOI: 10.1016/j.mri.2013.03.016.
8. Ingrisich M., Sourbron S., Morhard D., Ertl-Wagner B., Kümpfel T., Hohlfeld R., Reiser M., Glaser C. Quantification of Perfusion and Permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T. *Invest. Radiol*. 2012; 47 (4): 252–258. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31823bfc97.
9. Ge Y., Law M., Johnson G., Herbert J., Babb J.S., Mannon L.J., Grossman R.I. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. *Am. J. Neuroradiol*. 2005; 26 (6): 1539–1547.
10. Law M., Saindane A.M., Ge Y., Babb J.S., Johnson G., Mannon L.J. et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology*. 2004; 231 (3): 645–652. DOI: 10.1148/radiol.2313030996.
11. Adhya S., Johnson G., Herbert J., Jaggi H., Babb J.S., Grossman R.I. et al. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0T. *NeuroImage*. 2006; 33 (4): 1029–1035. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.08.008.
12. Varga A.W., Johnson G., Babb J.S., Herbert J., Grossman R.I., Inglese M. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci*. 2009; 2829 (1–2): 28–33. DOI: 10.1016/j.jns.2008.12.036.
13. Ingrisich M., Sourbron S., Morhard D., Ertl-Wagner B., Kümpfel T., Hohlfeld R., Reiser M., Glaser C. Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T. *Invest. Radiol*. 2012; 47 (4): 252–258. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31823bfc97.
14. Papadaki E.Z., Mastorodemos V.C., Amanakis E.Z., Tsekouras K.C., Papadakis A.E., Tsavalas N.D. et al. White matter and deep gray matter hemodynamic changes in multiple sclerosis patients with clinically isolated syndrome. *Magn. Reson. Med*. 2012; 68 (6): 1932–1942. DOI: 10.1002/mrm.24194.
15. Debernard L., Melzer T.R., Van Stockum S., Graham C., Wheeler-Kingshott C.A., Dalrymple-Alford J.C., Miller D.H., Mason D.F. Reduced grey matter perfusion without volume loss in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014; 85 (5): 544–551. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305612.
16. Hojjat S.P., Cantrell C.G., Vitorino R. et al. Regional reduction in cortical blood flow among cognitively impaired adults with relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult. Scler*. 2016; 22 (11): 1421–1428. DOI: 10.1177/1352458515622696.
17. Hojjat S., Cantrell C., Carroll T. et al. Perfusion reduction in the absence of structural differences in cognitively impaired versus unimpaired RRMS patients. *Mult. Scler*. 2016; 22 (13): 1685–1694. DOI: 10.1177/1352458516628656.
18. Ingrisich M., Sourbron S., Herberich S., Schneider M.J., Kümpfel T., Hohlfeld R., Reiser M.F., Ertl-Wagner B. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging suggests normal perfusion in normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Invest. Radiol*. 2017 March; 52 (3): 135–141. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000320.
19. Ge Y., Law M., Johnson G., Herbert J., Babb J.S., Mannon L.J., Grossman R.I. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. *Am. J. Neuroradiol*. 2005; 26 (6): 1539–1547.
20. Postuma R.B., Dagher A. Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cereb. Cortex*. 2006; 16 (10):1508–1521. DOI: 10.1093/cercor/bhj088.
21. Прахова Л.Н., Магонов Е.П., Ильвес А.Г., Богдан А.А., Катаева Г.В., Малахова Е.С., Савинцева Ж.И., Столярков И.Д., Трофимова Т.Н. Влияние нейродегенеративных изменений в головном мозге на формирование клинической картины заболевания у больных рассеянным склерозом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (3): 52–60. [Prakhova L.N., Magonov E.P., Ilves A.G., Bogdan A.A., Kataeva G.V., Malakhova E.S., Savintseva Zh.I., Stolyarov I.D., Trofimova T.N. The effect of neurodegenerative changes in the brain on the formation of the clinical picture of the disease in patients

with multiple sclerosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12 (3): 52–60. (in Russ.]. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-3-52-60.

22. Прахова Л.Н. Клинико-лучевое исследование механизмов развития демиелинизирующих заболеваний (рассеянного склероза): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2014: 241. [Prakhova L.N. Clinical and radiographic study of the development mechanisms of demyelinating diseases (multiple sclerosis): Abstracts

from the Doctor of Medical Sciences thesis. 2014: 41 (in Russ.)].

23. Лащ Н.Ю., Бойко А.Н. Утомляемость при рассеянном склерозе и возможности ее коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8 (1): 82–85. [Lashch N.Yu., Boyko A.N. Multiple sclerosis-related fatigue and possibilities of its correction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016; 8 (1): 82–85 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-1-82-85].

Вклад авторов

Прахова Л.Н. – разработка протокола исследования, набор и неврологическое обследование больных, анализ результатов исследования. Ильвес А.Г. – набор больных, анализ результатов исследования. Савинцева Ж.И. – проведение и обработка результатов МРТ. Кузнецова Н.М. – проведение и обработка результатов МРТ. Рубаник К.С. – обработка результатов исследований; Катаева Г.В. – статистическая обработка результатов исследования.

Authors contribution

Prakhova L.N. – design of the research protocol, recruitment and neurologic examination of patients, analysis of the research findings. Ilves A.G. – recruitment of patients, analysis of the research findings. Savintseva Zh. I. – carrying out of MRI and processing of the results. Kuznetsova N.M. – carrying out of MRI and processing of the results. Rubanik K.S. – processing of the research results. Kataeva G.V. – statistical processing of the research results.

Сведения об авторах

Прахова Лидия Николаевна, д-р мед. наук, зав. лабораторией нейрореабилитации, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-4776-2999.

Ильвес Александр Геннадьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург.

Савинцева Жанна Игоревна, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, отделение лучевой диагностики, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0001-9306-2101.

Кузнецова Наталья Михайловна, аспирант, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург.

Рубаник Кирилл Сергеевич, аспирант, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург.

Катаева Галина Вадимовна, канд. биол. наук, зам. директора по научной работе, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0003-0463-9832.

(✉) Прахова Лидия Николаевна, e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com.

Authors information

Prakhova Lidiia N., DM, Head of the Laboratory of Neurorehabilitation, IHB RAS, St. Petersburg, Russian Federation.

Prakhova Lidiia N., DM, Head of the Neurorehabilitation Laboratory, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4776-2999.

Ilves Aleksander G., PhD, Senior Researcher, Neuroimmunology Laboratory, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Savintseva Zhanna I., PhD, Radiologist, Radiology Department, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9306-2101.

Kuznetsova Natalia M., Graduate Student, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Rubanik Kirill S., Graduate Student, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Kataeva Galina V., PhD, Deputy Director for Scientific Work, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0463-9832.

(✉) Prakhova Lidiia N., e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com.

Поступила в редакцию 31.03.2018
Подписана в печать 12.09.2019

Received 31.03.2018
Accepted 12.09.2019