

УДК 616.832-004.2-36-037:616-073.756.8

## АТРОФИЯ ПЕРЕШЕЙКА И КОРПУСА МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА — НЕЗАВИСИМЫЙ МАРКЕР ТЯЖЕСТИ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*А. Г. Ильвес, Л. Н. Прахова, Е. П. Магонов, Ж. И. Савинцева, Г. В. Катаева, И. Д. Столяров, Т. Н. Трофимова, О. М. Новоселова*

Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, Россия

## ATROPHY OF ISTHMUS AND BODY OF THE CORPUS CALLOSUM AS INDEPENDENT MARKER OF SEVERITY AND PROGRESSION OF MULTIPLE SCLEROSIS

*A. G. Ilves, L. N. Prakhova, E. P. Magonov, Zh. I. Savintceva, G. V. Kataeva, I. D. Stolyarov, T. N. Trofimova, O. M. Novoselova*

Institute of Human Brain n. a. N. P. Bekhtereva of RAS, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Уменьшение объема мозолистого тела (МТ) у больных с рассеянным склерозом (РС) — давно известный феномен, рассматриваемый многими авторами как показатель тяжести заболевания. В то же время далеко не во всех исследованиях выявлена взаимосвязь между атрофией МТ и выраженностью инвалидизации пациентов с РС, что может быть связано с особенностями соматотопической структуры МТ. Целью нашей работы было выявление взаимосвязи атрофии различных отделов МТ с выраженностью клинических проявлений РС для уточнения патогенеза данных нарушений и определения возможностей разработки инструментов их контроля и коррекции. Представлены результаты морфометрического анализа данных 117 пациентов с различными вариантами РС и 25 здоровых добровольцев. Использовался оригинальный алгоритм постпроцессинговой обработки МРТ-изображений. Исходные параметры для статистического анализа: возраст, длительность заболевания, тип течения заболевания, балльная оценка по шкалам FS и EDSS, результаты морфометрии. При корреляционном анализе было показано, что объемы перешейка и корпуса МТ обратно коррелируют с длительностью заболевания, а также с выраженностью пирамидных, мозжечковых, чувствительных, тазовых расстройств и степенью нетрудоспособности. Дисперсионный анализ в группах больных с различной тяжестью и вариантами течения РС выявил, что атрофия перешейка и корпуса МТ связана не только со степенью инвалидизации, но и с типом течения заболевания. Результаты исследования подтверждают важную роль атрофии отдельных регионов МРТ в развитии клинической картины и типа течения РС. Показано, что изменения объемов перешейка и корпуса МТ являются независимыми маркерами стадии развития и тяжести заболевания, а их измерение может быть инструментом объективной инструментальной оценки эффективности персонализированных нейрореабилитационных методик у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС.

**Ключевые слова:** мозолистое тело, рассеянный склероз, магнитно-резонансная томография, воксельная морфометрия, атрофия.

The corpus callosum (CC) volume loss in patients with multiple sclerosis (MS) is a long been known phenomenon, considered by many authors as an indicator of disease severity. Meanwhile the relationship between CC atrophy and disease severity in MS patients not always found in studies, which may be due to the features of somatotopical CC structure. The aim of our study was to determine the relationship of atrophy in different parts of CC with the severity of clinical manifestations in MS patients to clarify the pathogenesis of these disorders and find opportunities for the development of tools for control and correction. The article presents results of morphometric analysis of 117 patients with different types of MS and 25 healthy volunteers. The original MRI image postprocessing algorithm is used. The initial parameters used for the statistical analysis were: age, duration of disease, the type of the disease, numerical score of FS and EDSS scales, the results of morphometry. Correlation analysis showed that the volume of the CC isthmus and corpus inversely correlated with disease duration and severity of a pyramidal, cerebellar, sensory, pelvic disorders and degree of disability. Analysis of variance in groups of patients with different types and severity of MS showed that atrophy of the CC isthmus and corpus is associated not only with the degree of disability, but also with the disease type. The study results confirm the important role of the atrophy of certain brain regions in the development of clinical picture and types of MS. It is shown that changes in the volume of the CC isthmus and corpus are independent markers of the development stage and severity of the

disease, and their measurement can be an instrumental tool for objective assessment of the effectiveness of personalized neurorehabilitation techniques in patients with demyelinating diseases of the central nervous system.

**Key words:** corpus callosum, multiple sclerosis, MRI, voxel-based morphometry, atrophy.

**Введение.** Появление очагов демиелинизации в мозолистом теле (МТ) характерно даже для самых ранних стадий рассеянного склероза (РС), так же как и уменьшение его объема [1–3].

Длительно оставалась неясной соматотопическая структура МТ. В последние годы с помощью комплексных исследований с использованием фМРТ, ДТИ и ТМС было показано, что сенсомоторные пути в МТ человека в основном располагаются в задних отделах тела и перешейке [4], в то время как выполнение когнитивных задач активирует пути в передних отделах тела и колена [5, 6].

Многими исследователями атрофия МТ рассматривается в качестве чувствительного маркера прогрессирования неврологических нарушений у больных РС [7–9]. В то же время далеко не во всех исследованиях показана взаимосвязь между атрофией этой структуры головного мозга и выраженностью инвалидизации пациентов с РС [10]. Взаимосвязь атрофии МТ с когнитивными нарушениями при РС также изучена недостаточно [11].

Дальнейшие исследования взаимосвязи атрофии МТ с наиболее инвалидизирующими проявлениями РС: двигательными, координаторными, когнитивными — помогут уточнить патогенез данных нарушений и разработать инструменты их контроля и коррекции.

**Цель работы:** выявление взаимосвязи атрофии различных отделов мозолистого тела с клинико-анамнестическими показателями, а также с выраженностью клинических проявлений заболевания.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включались пациенты с клинически изолированным синдромом (КИС) и определенным РС согласно критериям Мак-Дональда (2010). В контрольную группу вошли здоровые добровольцы, обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. Все участники исследования согласно действующему законодательству подписывали информированное согласие на проведение процедур и использование результатов в научной работе, одобренное комиссией по этике ИМЧ РАН.

Критериями исключения из исследования являлись обострение РС в течение последних трех месяцев; проведение терапии кортикостероидами в течение последних 30 дней; назначение или замена препарата, изменяющего течение РС (ПИТРС), в течение последних трех месяцев; наличие отличной от РС неврологической патологии; соматические заболевания и/или сопутствующая терапия, которые потенциально могли оказывать влияние на объем мозговых структур; наличие очагов, накапливающих контрастное вещество, выявленных при МРТ-исследовании.

Проводилась оценка неврологического статуса с помощью шкалы состояния функциональных систем (FS) и расширенной шкалы инвалидизации — EDSS (пациентам) и МРТ головного мозга (пациентам и здоровым добровольцам). МРТ проводилась на аппарате Philips Achieva с напряженностью магнитного поля 3 Тл с использованием 8-канальной головной катушки. Использовались стандартные импульсные последовательности: T1-ВИ, T2-ВИ, T1-ВИ высокого разрешения (в режиме 3D с толщиной среза 1 мм) и PD, T1-ВИ с внутривенным контрастным усилением для исключения из дальнейшего анализа пациентов с признаками активности процесса.

Морфометрический анализ проводился по протоколу, подробно описанному в наших предыдущих работах [12, 13].

По результатам предварительной обработки МРТ-изображений (исключение пациентов с «активными» очагами и изображений с дефектами сегментации) морфометрический анализ проведен 117 больным (КИС — 10, ремиттирующий (РТ) РС — 81, вторично прогрессирующий (ВП) РС — 26) и 25 здоровым добровольцам. Средний возраст пациентов:  $38,52 \pm 12,2$  года, средняя длительность заболевания —  $8,85 \pm 6,6$  года, средний балл по шкале EDSS —  $4,34 \pm 1,94$ , средний возраст контрольной группы  $33,7 \pm 11,2$  года. Для сопоставления клинических проявлений РС с результатами морфометрии пациенты были разделены на группы в соответствии со степенью инвалидизации согласно шкале EDSS: 1 — легкая (0–3,0 балла), 2 — умеренная (3,5–6,0 баллов), 3 — выраженная (более 6,0 баллов) инвалидизация. Для определения особенностей течения РС с учетом типа течения и длительности заболевания больные дополнительно были разделены на группы следующим образом: 1 — КИС, 2 — РТРС до 2 лет, 3 — РТРС от 2 до 5 лет, 4 — РТРС от 5 до 10 лет, 5 — РТРС более 10 лет, 6 — ВПРС.

Исходными параметрами для статистического анализа служили клинико-анамнестические данные: возраст, длительность заболевания, тип течения заболевания, балльная оценка по шкалам FS и EDSS, результаты морфометрической обработки МРТ-изображений. Для статистического анализа применялись корреляционный анализ (уровень значимости определен как  $p < 0,01$ ) и однофакторный дисперсионный анализ с post-hoc процедурой и использованием критерия Фишера (уровень значимости для post-hoc процедуры  $p < 0,05$ ). Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica advanced 10.0 for Windows серийный № AXAR208F447913FA-B.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты корреляционного анализа клинических показателей (возраста, длительности заболевания, степени инвалидизации и нарушений функциональных систем, определяющих локомоторные функции) с объемом корпуса и перешейка МТ представлены в таблице.

При дисперсионном анализе объемов тела и перешейка МТ с пирамидными и мозжечковыми нарушениями в группе больных РС продемонстрировано, что объем этих отделов МТ снижен уже в группе с функциональными нарушениями, достигшими 1 балла по шкале FS, в дальнейшем уменьше-

Таблица

**Взаимосвязь между клиническими показателями и объемами корпуса и перешейка мозолистого тела в группе больных РС**

Показатель	Объем тела	Объем перешейка
Возраст	-0,37	-0,36
Длительность заболевания	-0,4	-0,48
EDSS	-0,65	-0,64
Пирамидные нарушения (FS 3)	-0,54	-0,55
Мозжечковые нарушения (FS 4)	-0,68	-0,65
Сенсорные нарушения (FS 5)	-0,55	-0,57
Тазовые нарушения	-0,57	-0,57

Примечание:  $p < 0,01$ , полужирным шрифтом выделены значимые корреляции.

Не было выявлено корреляций между объемом МТ и возрастом пациентов, что представляется закономерным в связи с тем, что средний возраст обследованной нами группы составлял  $38,52 \pm 12,2$  года, а «естественное» возрастное уменьшение объема МТ отмечается после 40 лет. В то же время показатели морфометрии коррелировали с длительностью заболевания.

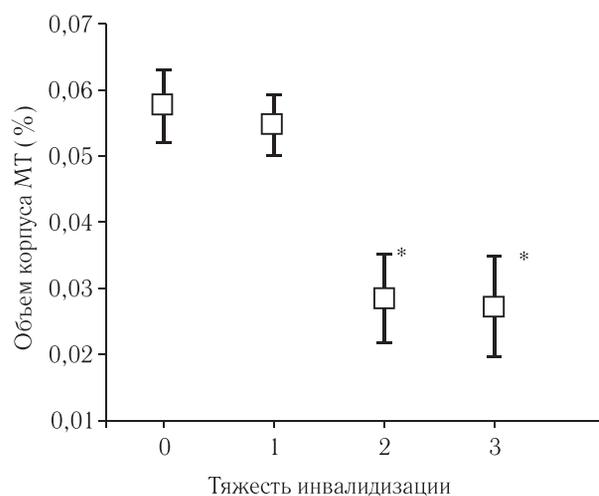
Необходимо отметить, что в проведенных нами ранее исследованиях не выявлена взаимосвязь между объемами различных регионов коры головного мозга и/или подкорковых мозговых структур с длительностью течения РС [14–16]. Вероятным объяснением влияния длительности заболевания на объем МТ (но не других мозговых структур) является тот факт, что в состав коры и подкорковых ядер входит, в первую очередь, серое вещество, в то время как МТ состоит в основном из миелинизированных волокон. Известно, что первичным патологическим процессом при РС является опосредованная аутоиммунным воспалением демиелинизация, которая с самого начала заболевания (а иногда даже до явной клинической манифестации РС) разрушает миелиновую оболочку аксонов, приводя к уменьшению объема проводящих путей.

Показано, что объемы тела и перешейка МТ обратно коррелируют с выраженностью пирамидных, мозжечковых, чувствительных, тазовых расстройств и степенью нетрудоспособности (баллом по шкале EDSS). Полученные данные подтверждают результаты соматотопических исследований, показавших, что сенсомоторные пути в МТ человека в основном располагаются в задних отделах тела и перешейке МТ [4].

Результаты дисперсионного анализа объемов структур МТ в группах больных с различной степенью инвалидизации и вариантами течения РС представлены на рис. 1 и 2.

При дисперсионном анализе объемов корпуса и перешейка МТ (областей прохождения межполу-

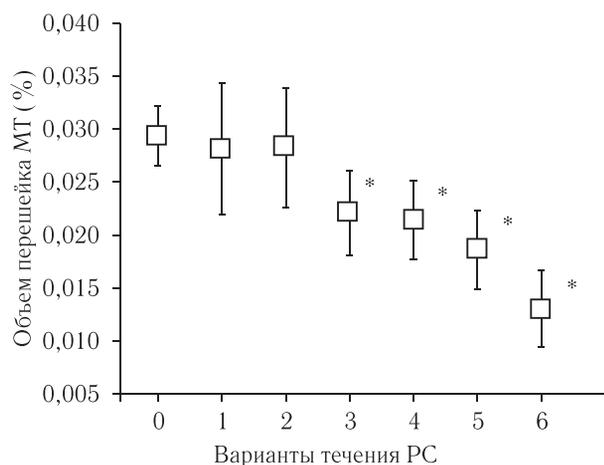
шарных моторных ассоциативных волокон) и пирамидных, мозжечковых нарушений (по шкалам FS), определяющих локомоторные функции, обнаружена достоверная атрофия этих зон уже в группе с нарушениями 1 балл по шкале FS. Значимое уменьшение корпуса и перешейка МТ отчетливо прослеживается от группы к группе: при нарастании выра-



**Рис. 1.** Объем корпуса МТ в группах больных РС с различной степенью инвалидизации ( $m \pm$  доверительный интервал 95%).

Примечание: по оси абсцисс — группы больных: 0 — норма, 1 — легкая инвалидизация, 2 — умеренная инвалидизация, 3 — тяжелая инвалидизация; по оси ординат — объем валика МТ. \* Здесь и на рис. 2: группы, различия средних значений в которых достоверны,  $p < 0,05$ .

шарных моторных ассоциативных волокон) и пирамидных, мозжечковых нарушений (по шкалам FS), определяющих локомоторные функции, обнаружена достоверная атрофия этих зон уже в группе с нарушениями 1 балл по шкале FS. Значимое уменьшение корпуса и перешейка МТ отчетливо прослеживается от группы к группе: при нарастании выра-



**Рис. 2.** Объем перешейка МТ в группе больных РС с различными вариантами течения РС ( $m \pm$  доверительный интервал 95%).

Примечание: по оси абсцисс — рассматриваемые группы: 0 — норма, 1 — КИС, 2 — ранний РРРС ДЗ  $\leq 2$  лет, 3 — РРРС  $2 < \text{ДЗ} \leq 5$  лет, 4 — РРРС  $5 < \text{ДЗ} \leq 10$  лет, 5 — РРРС ДЗ  $> 10$  лет, 6 — ВПРС; по оси ординат — объем перешейка МТ.

женности неврологических нарушений объемы измеряемых структур уменьшаются.

Дисперсионный анализ в группах больных с различной степенью инвалидизации и вариантами течения РС выявил, что атрофия этих областей МТ связана не только со степенью инвалидизации, но и с типом течения заболевания. Достоверные атрофические изменения по сравнению с нормой обнару-

жены в группе больных РС с длительностью более двух лет. Увеличиваясь от группы к группе, они достигают своего максимума у больных с ВПРС.

**Выводы.** Результаты нашего исследования подтверждают точку зрения, что при РС наряду с выявлением очагового поражения необходимо оценивать объем отдельных структур МТ, атрофия которых является одной из причин развития двигательных нарушений, играющих основную роль в инвалидизации больных.

Показано, что атрофия перешейка и корпуса МТ обуславливает не только степень нетрудоспособности больных, но и характер течения РС, являясь независимым показателем стадии развития, тяжести и прогрессирования заболевания.

Полученные нами данные позволяют также судить о структурном межполушарном разобщении областей мозга, связанных с выполнением моторных функций, следствием которого является нарастание локомоторного дефицита.

Таким образом, дальнейшее изучение изменений объемов структур МТ, а также состояния проводящих путей, проходящих в нем, позволит разработать инструменты объективной инструментальной оценки эффективности персонализированных нейро-реабилитационных методик у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС.

\* \* \*

*Работа выполнена по теме поискового научного исследования в рамках госзадания ИМЧ РАН на 2015 год.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Barnard R. O., Trigg M. Corpus callosum in multiple sclerosis // J. Neurol Neurosurg Psychiatry.— 1974.— Vol. 37.— P. 1259–1264.
- Simon J. H., Schiffer R. B., Rudick R. A. et al. Quantitative determination of MS induced corpus callosum atrophy in vivo using MR imaging // Am. J. Neuroradiol.— 1987.— Vol. 8.— P. 599–604.
- Dietemann J. L., Beigelman C., Rumbach L. et al. Multiple sclerosis and corpus callosum atrophy: relationship of MRI findings to clinical data // Neuroradiology.— 1988.— Vol. 30.— P. 478–480.
- Wahl M., Lauterbach-Soon B., Hattingen E. et al. Human motor corpus callosum: topography, somatotopy, and link between microstructure and function // J. Neurosci.— 2007.— Vol. 27.— P. 12132–12138.
- Llufriu S., Blanco Y., Martinez-Heras E. et al. Influence of corpus callosum damage on cognition and physical disability in multiple sclerosis: a multimodal study // PLoS One.— 2012.— Vol. 7 (5).— e37167.
- Fabri M., Pierpaoli C., Barbaresi P. et al. Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI // World J. Radiol.— 2014.— Vol. 6.— P. 895–906.
- Gean-Marton A. D., Vezina L. G., Marton K. I. et al. Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis // Radiology.— 1991.— Vol. 180.— P. 215–221.
- Pelletier J., Suchet L., Witjas T. et al. Longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis // Arch Neurol.— 2001.— Vol. 58.— P. 105–111.
- Yaldizli O., Atefy R., Gass A. et al. Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients // J. Neurol.— 2010.— Vol. 257.— P. 1256–1264.
- Ozturk A., Smith S. A., Gordon-Lipkin E. M. et al. MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability // Mult Scler.— 2010.— Vol. 16.— P. 166–177.
- Lin X., Tench C. R., Morgan P. S. et al. Use of combined conventional and quantitative MRI to quantify pathology related to cognitive impairment in multiple sclerosis // J. Neurol Neurosurg Psychiatry — 2008 — Vol. 79. — P. 437–441.
- Трофимова Т. Н., Магонов Е. П., Назинкина Ю. В. Построцессинговая обработка при структурном анализе МР-изображения головного мозга // Профессор В. М. Бехтерев и наше время (155 лет со дня рождения) / Под ред. А. А. Скоромна, М. М. Одинака, Н. Г. Незнанова, М. А. Акименко.— СПб.: Политехника, 2015.— С. 405–417. [Электронный ресурс] <http://www.student-library.ru/documents/ISBN9785732510201-SCN0003.html>.
- Магонов Е. П., Прахова Л. Н., Ильвес А. Г., Катаева Г. В., Трофимова Т. Н. Автоматическая сегментация МРТ-изображе-

- ний головного мозга: методы и программное обеспечение // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 73–77.
14. Прахова Л. Н., Ильвес А. Г., Магонов Е. П. и др. Атрофия коры головного мозга при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2014. — Т. 10. — С. 43–49.
15. Прахова Л. Н., Магонов Е. П., Ильвес А. Г. и др. Влияние нейродегенеративных изменений в головном мозге на формирование клинической картины заболевания у больных рассеянным склерозом // Бюллетень сибирской медицины. — 2013. — Т. 12, № 3. — С. 52–60.
16. Прахова Л. Н., Богдан А. А., Ильвес А. Г., Магонов Е. П., Савинцева Ж. И., Трофимова Т. Н. Особенности развития нейродегенерации таламуса у больных рассеянным склерозом // Лучевая диагностика и терапия. — 2015. — Т. 6, № 4. — С. 35–41

Поступила в редакцию: 25.12.2015 г.

Контакт: Магонов Евгений Петрович, emagonov@gmail.com

#### Сведения об авторах:

*Ильвес А. Г.* — кандидат медицинских наук, врач-невролог центра рассеянного склероза Института мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН. 197022, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 9, тел.: +7 (812) 234-92-42, e-mail: ailves@ihb.spb.ru;

*Прахова Л. Н.* — доктор медицинских наук, врач-невролог отделения функциональной неврологии Института мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН. 197022, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 9, тел.: +7 (812) 715-38-73, e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com;

*Магонов Евгений Петрович* — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог кабинета МРТ клиники «Скандинавия». 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр. 55А, телефон: +7 (921) 799-80-85, e-mail: emagonov@gmail.com;

*Савинцева Ж. И.* — врач рентгенолог кабинета МРТ отделения лучевой диагностики клиники Института мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН. 197022, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 9, тел.: +7 (921) 318-88-20, e-mail: jeanne.mrt@hotmail.com;

*Катаева Галина Вадимовна* — кандидат биологических наук, заместитель директора по научной работе Института мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН. 197022, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 9, тел.: +7 (812) 234-46-66, e-mail: galina@ihb.spb.ru;

*Столяров Игорь Дмитриевич* — доктор медицинских наук, профессор, врач-невролог, заведующий лабораторией нейрониммунологии Института Мозга Человека им. Н. П. Бехтеревой РАН. 197022, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 9, тел.: +7 (812) 234-68-30, e-mail: sid@ihb.spb.ru;

*Трофимова Татьяна Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации Института мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН. 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 9. e-mail: Trofimova-TN@avaclinic.ru;

*Новоселова Ольга Михайловна* — врач-невролог, Института мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН, 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 9.

#### От Редакции журнала «Лучевая диагностика и терапия»

Редакция журнала «Лучевая диагностика и терапия» обращает внимание на опечатки и неточности, допущенные по вине выпускающего редактора в выходных данных статьи **«PACS +RIS + ТЕЛЕРАДИОЛОГИЯ: ОТ РАЗГОВОРОВ — К РЕАЛЬНЫМ ПРОЕКТАМ В РОССИИ»** опубликованной в № 4 за 2015 г. Так, была нарушена последовательность авторского коллектива и допущена ошибка в инициалах одного из соавторов. Просим считать действительной следующую версию:

*Р. В. Рыжков, А. И. Громов, Г. М. Орлов, А. Б. Аведьян*  
AGFA HealthCare, Россия

Департамент здравоохранения, Москва, Россия  
Медицинский информационно-аналитический центр Санкт-Петербурга, Россия  
GE HealthCare, Россия

Редакция журнала «Лучевая диагностика и терапия» приносит извинения авторам статьи за указанные недочеты.