

УДК 616-073.8

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-12-1-30-35>

© Станкевич Ю.А., Василькив Л.М., Богомякова О.Б., Коробко Д.С., Малкова Н.А., Тулупов А.А., 2021 г.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРФУЗИИ В ОЧАГАХ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ МЕТОДИКОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ МРТ

¹Ю. А. Станкевич, ¹Л. М. Василькив*, ¹О. Б. Богомякова, ²Д. С. Коробко, ²Н. А. Малкова,
^{1,3}А. А. Тулупов

¹Институт «Международный томографический центр», Новосибирск, Россия

²Новосибирский областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы,
Новосибирск, Россия

³Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Введение. Рассеянный склероз — это хроническое иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы с диссеминированными очагами демиелинизации и прогрессирующей нейродегенерацией; является наиболее распространенным демиелинизирующим заболеванием и ведущей причиной инвалидизации неврологических пациентов молодого возраста, характеризующееся волнообразным течением с чередованием периодов ремиссии и рецидивов. В настоящее время ведется дискуссия об участии сосудистых изменений в формировании неврологических нарушений и о возможности коррекции терапевтических подходов в связи с выявленными микроциркуляторными нарушениями. Перфузионная МРТ позволяет оценивать гемодинамику на капиллярном уровне *in vivo*. **Цель исследования:** оценить перфузионные изменения в очагах демиелинизации при рассеянном склерозе с помощью методики динамической восприимчивости контраста (DSC). **Материалы и методы.** МР-исследование проводилось на сверхвысокопольном МР-томографе «Ingenia» («Philips») с напряженностью магнитного поля 3 Тл. В исследование было включено 30 здоровых добровольцев и 80 пациентов с установленным диагнозом «демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы» в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст составил $34,6 \pm 8,02$ лет). Проводилась количественная и качественная оценка показателей перфузии в очагах демиелинизации. **Результаты.** В активных очагах демиелинизации отмечается повышение скорости и объема церебрального кровотока, наиболее выражены изменения у пациентов с клинически изолированным синдромом. В неактивных очагах отмечается выраженная гипоперфузия. **Заключение.** Оценка церебральной перфузии позволяет по-новому взглянуть на роль сосудистого компонента в процессе формирования очаговых воспалительных изменений головного мозга при рассеянном склерозе, что может определить новое направление патогенетического лечения. Перфузионные данные дополняют рутинную МРТ и обеспечивают всестороннюю оценку нейроваскулярной системы.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография (МРТ), методика динамической восприимчивости контраста (DSC), перфузия, перфузионная МРТ, демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз, клинически изолированный синдром (КИС)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Станкевич Ю.А., Василькив Л.М., Богомякова О.Б., Коробко Д.С., Малкова Н.А., Тулупов А.А. Исследование изменения перфузии в очагах демиелинизации при рассеянном склерозе методикой перфузионной МРТ // *Лучевая диагностика и терапия*. 2021. Т. 12, № 1. С. 30–35, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-12-1-30-35>.

*Контакт: Василькив Любовь Михайловна, vasilki@tomo.nsc.ru

© Stankevich Yu.A., Vasilki L.M., Bogomyakova O.B., Korobko D.S., Malkova N.A., Tulupov A.A., 2021

STUDY OF CHANGES IN PERFUSION IN THE FOCI OF DEMYELINATION IN MULTIPLE SCLEROSIS BY PERFUSION MRI

¹Yulia A. Stankevich, ¹Lubov` M. Vasilki*, ¹Olga B. Bogomyakova, ²Denis S. Korobko,
²Nadezhda A. Malkova, ^{1,3}Andrey A. Tulupov

¹The Institute International Tomography Centre of the Russian Academy of Sciences. Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Regional Center of Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases. Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk State University. Novosibirsk, Russia

Introduction. Multiple sclerosis is a chronic immune-mediated disease of the central nervous system with disseminated foci of demyelination and progressive neurodegeneration; it is the most common demyelinating disease and the leading cause of disability of neurological patients of a young age, characterized by a wave-like course with alternating periods of remission and relapse. Currently, there is a discussion about the participation of vascular changes in the formation of neurological disorders and about the possibility of correction of therapeutic approaches in connection with the revealed microcirculatory disorders. Perfusion MRI allows you to evaluate hemodynamics at the capillary level *in vivo*. **Purpose.** To evaluate perfusion changes in foci of demyelination in multiple sclerosis using the method of dynamic susceptibility contrast (DSC). **Materials and methods.** The MR study was carried out on a super-high-angle MR-scanner «Ingenia» («Philips») 3 Tesla. The study included 30 healthy volunteers and 80 patients with demyelinating disease from 18 to 48 years old (average age was $34,6 \pm 8,02$ years).

Quantitative and qualitative assessment of perfusion indices in foci of demyelination was carried out. *Results.* In the active foci of demyelination, an increase in the speed and volume of cerebral blood flow is noted, the most pronounced changes in patients with clinically isolated syndrome. Inactive foci, marked hypoperfusion is noted. *Discussion.* Evaluation of cerebral perfusion allows a new look at the role of the vascular component in the formation of focal inflammatory changes in the brain in multiple sclerosis, which can determine a new direction of pathogenetic treatment. *Conclusion.* Perfusion data complements routine MRI and provides a comprehensive assessment of the neurovascular system.

Key words: magnetic resonance imaging (MRI), dynamic contrast sensitivity (DSC), perfusion, demyelinating diseases, multiple sclerosis, clinically isolated syndrome (CIS)

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

For citation: Stankevich Yu.A., Vasilkiv L.M., Bogomyakova O.B., Korobko D.S., Malkova N.A., Tulupov A.A. Study of changes in perfusion in the foci of demyelination in multiple sclerosis by perfusion MRI // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2021. Vol. 12, No. 1. P. 30–35, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-12-1-30-35>.

*Contact: Vasilkiv Lyubov' Mikhaylovna, vasilkiv@tomo.nsc.ru

Введение. Рассеянный склероз — это хроническое иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся диссеминированными очагами демиелинизации и прогрессирующей нейродегенерацией, неизбежно приводящее к инвалидизации. Несмотря на длительную историю изучения, точная последовательность событий, приводящая к поражению мозговой ткани, до конца не изучена [1–3]. Кроме того, рассеянный склероз остается социально и экономически значимой проблемой современной неврологии, так как поражает людей молодого возраста, ведущих активную трудовую деятельность и социальную жизнь. Манифестация клинических проявлений, тип течения заболевания, длительность ремиссии, ответ на терапию чрезвычайно индивидуальны, что создает трудности в своевременной диагностике и выборе тактики лечения. Наиболее информативным инструментальным методом диагностики демиелинизирующих заболеваний на сегодняшний день является магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным введением гадолиний-содержащего контрастного вещества. Однако используемые в клинической практике методики носят субъективный характер и позволяют провести лишь качественную оценку изменений, выявить сформированные очаги демиелинизации и определить их активность по характеру накопления контрастного вещества, но не позволяют исследовать патоморфологические процессы, происходящие в «визуально неизменном» белом веществе головного мозга [4].

Кроме того, клинические проявления часто не соответствуют наличию и выраженности очаговых изменений головного мозга, что может затруднять постановку диагноза и, соответственно, откладывать начало терапии. В настоящее время одним из активно обсуждаемых аспектов патогенеза рассеянного склероза является участие сосудистого фактора. Известно, что очаги демиелинизации формируются вокруг сосудов малого калибра, отмечается наличие лимфоцитарной инфильтрации стенок сосудов, предшествующая воспалительной инфильтрации у пациентов с рассеянным склерозом [5, 6].

Ведется дискуссия об участии сосудистых изменений в формировании неврологических нарушений

и о возможности коррекции терапевтических подходов в связи с выявленными перфузионными нарушениями. Современные методы МРТ позволяют оценивать гемодинамику на капиллярном уровне *in vivo* с помощью методики динамической восприимчивости контраста (DSC). Детальная количественная оценка перфузии головного мозга и клиничко-нейровизуализационных корреляций позволяет определить патогенетическое значение изменений кровоснабжения вещества мозга мелкими сосудами на различных этапах течения заболевания. Однако на сегодняшний день отсутствуют четкие количественные данные об изменении перфузии при рассеянном склерозе [1, 6, 7].

Цель исследования: оценить перфузионные изменения в очагах демиелинизации при рассеянном склерозе с помощью методики динамической восприимчивости контраста (DSC).

Материалы и методы. Работа проводилась на базе ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН (г. Новосибирск). В группу контроля было включено 30 здоровых добровольцев, без заболеваний центральной нервной системы в анамнезе и неврологическом статусе, а также без МР-признаков нарушения церебральной гемодинамики и объемно-очагового поражения головного мозга. В исследуемые группы включено 80 пациентов, находящиеся на учете в Областном центре рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы города Новосибирска. Все обследуемые были разделены на группы в зависимости от типа течения заболевания на основании клинических, лабораторных и томографических данных.

В группу пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС/CIS — clinically isolated syndrome) вошло 9 больных с установленным диагнозом в возрасте от 24 до 38 лет (средний возраст $29 \pm 5,7$ года). Критериями отбора являлись данные осмотра невролога об одиночном моно-/мультифокальном эпизоде неврологических нарушений в анамнезе и МР-данные об очаговом поражении вещества головного мозга, но не отвечающие критериям диссеминации в пространстве и времени. В группу пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом включен

71 больной с установленным диагнозом в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст составил $34,6 \pm 8,02$ года): 66 пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим течением (RRMS — relapsing-remitting multiple sclerosis: 47 пациентов в стадии ремиссии и 19 — в стадии обострения; и 5 пациентов с вторично прогрессирующим течением (SPMS — secondary-progressive multiple sclerosis) (табл. 1). Критериями включения исследуемых являлись критерии МакДональда 2010 года, учитывающие данные клинического осмотра и результаты МРТ головного и спинного мозга; учитывались критерии диссеминации процесса как в пространстве, так и во времени.

Таблица 1

Основные клиничко-демографические показатели обследованной выборки пациентов с клинически достоверным рассеянным склерозом

Table 1

The main clinical and demographic indicators of the group of patients with multiple sclerosis

Показатель	Значения
Соотношение мужчины/женщины	19/52
Средний возраст пациентов	$34,6 \pm 8,02$ года
Средняя продолжительность заболевания	$8 \pm 6,7$ года
<i>Распределение пациентов по степени инвалидизации, абс. (%)</i>	
EDSS менее 3	56 (78,1)
EDSS от 3,5 до 5,5	10 (14,6)
EDSS более 5,5	5 (7,3)

Все пациенты получали иммуномодулирующую терапию, однако ни один не получал системные кортикостероиды во время исследования или за 3 месяца до исследования.

МР-исследование проводилось на сверхвысокомпольном МР-томографе «Ingenia» («Philips») с напряженностью магнитного поля 3 Тл. Все МР-томографические исследования включали стандартные последовательность T1-ВИ, T2-ВИ и FLAIR, а также постконтрастные T1-взвешенные изображения. После рутинного протокола исследования проводилась перфузионная МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста (DSC — dynamic susceptibility contrast) — FE_EPI — динамическая T2*-взвешенная 3D-градиент эхо EPI последовательность, в аксиальной плоскости со следующими параметрами формирования изображения: матрица = 96×94 , 25 аксиальных срезов, TR/TE = 1623/40, толщина среза = 4, время сканирования = 70 секунд. Зона исследования включает все отделы головного мозга: лобные, теменные, затылочные и височные доли, базальные ядра и капсулы, мозолистое тело, ножки мозга, средний мозг, мост, ножки и гемисферы мозжечка. С помощью автоматического инжектора Medrad пациентам внутривенно вводился гадолиний-содержащий контрастный препарат Гадовист (действующее вещество

Гадобутрол) с концентрацией 1,0 ммоль/мл в дозе 0,1 ммоль/кг массы тела, с постоянной скоростью введения 4,5 мл/с и последующим введением изотонического раствора натрия хлорида в объеме 40 мл с той же скоростью. При первом проходе болюса контрастного вещества по васкулярной системе многократно регистрировались изображения на 25 различных уровнях с получением 40 динамических изображений на каждом уровне. Обработка и анализ полученных изображений проводились на рабочей станции «Philips Intelli Space Portal».

Обработка полученной информации с целью качественной и количественной оценки перфузии заключалась в сопоставлении полученных томограмм на каждом уровне, обведении контуров очагов демиелинизации с последующим автоматическим переносом геометрии на все синхронизированные изображения с автоматическим построением графиков зависимости «интенсивности сигнала — время» в каждом пикселе среза и перфузионных карт, измерением показателей перфузии. Для оценки статистической значимости различий в полученных данных использовался метод Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. На автоматических построенных перфузионных картах «активные/свежие» очаги демиелинизации отчетливо визуализировались в виде асимметричных зон гиперперфузии, а неактивные очаги — в виде асимметричных зон гипоперфузии (рис. 1).

При исследовании перфузии в очагах демиелинизации отмечалось локальное динамическое изменение перфузии: на начальных этапах отмечалось достоверное повышение скорости (CBF) и объема (CBV) церебрального кровотока с последующим их снижением. Наиболее выраженное достоверное ($p < 0,001$) повышение значений скорости и объема церебрального кровотока в «новых» («свежих») очагах демиелинизации, гомогенно накапливающих контрастное вещество, отмечалось в группе с клинически изолированным синдромом: CBF на 65,2% и CBV на 78,1%, с незначительным увеличением среднего времени транзита крови (MTT — meantransittime) и времени достижения пиковой концентрации контраста (TTP — timetopeak) на 6%. В группе с ремиттирующим-рецидивирующим течением рассеянного склероза в стадии обострения отмечается достоверное повышение CBF и CBV в активных очагах демиелинизации на 34,1 и 35,3% соответственно, с уменьшением показателей MTT и TTP на 4,7%; в стадии ремиссии отмечалось снижение CBF на 33,5% и CBV на 21,1%. В группе с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза в активных очагах отмечалось повышение CBF на 12,3% и CBV на 8,6%, со снижением TTP на 5,9% и MTT на 5,4%. Однако в очагах, не накапливающих контрастное вещество, отмечается выраженное снижение CBF на 42,9% и CBV на 34,7%, с увеличением временных показателей: TTP на 14,8% и MTT на 12,7%. Все

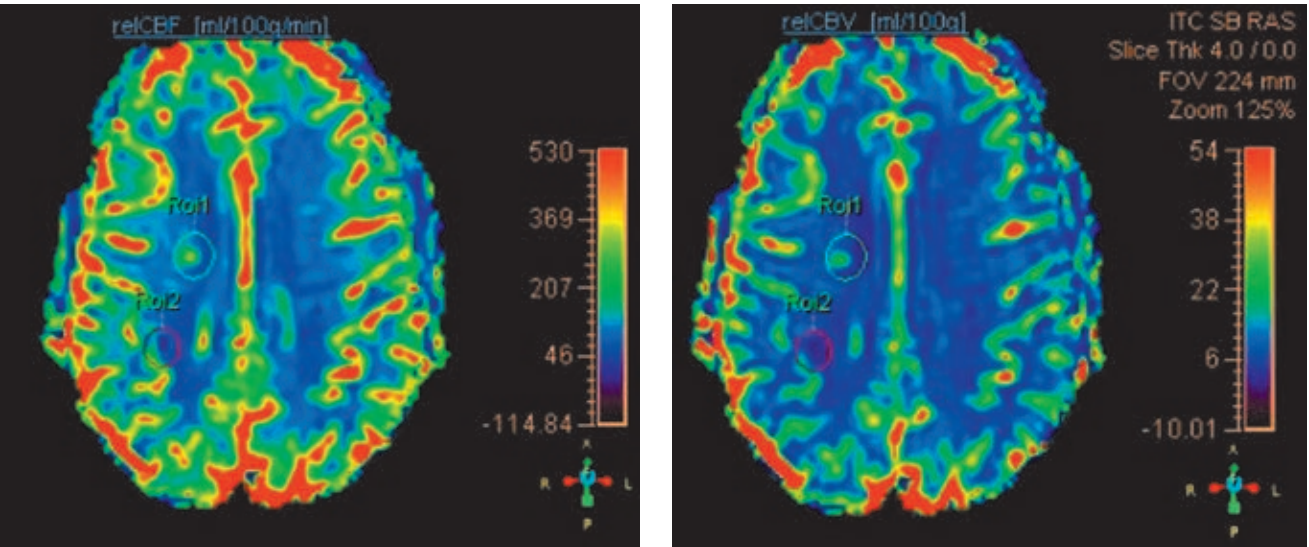


Рис. 1. Перфузионные карты, отображающие скорость (CBF) и объем (CBV) церебрального кровотока в аксиальной плоскости, полученные при исследовании пациента с рассеянным склерозом в стадии обострения. На предоставленных изображениях отчетливо визуализируется очаг гиперперфузии (Roi1), соответствующий «активному» очагу демиелинизации. В «неактивном» очаге демиелинизации без признаков накопления контрастного вещества отмечалось снижение показателей перфузии, и на перфузионных картах он визуализировался в виде зоны гипоперфузии (Roi2)

Fig. 1. Perfusion maps of cerebral blood flow (CBF) and volume (CBV) in the axial plane obtained from a patient with multiple sclerosis in the acute stage. On the images provided, the focus of hyperperfusion (Roi1) corresponding to the «active» foci of demyelination is clearly visualized. In the «inactive» area of demyelination without signs of accumulation of contrast medium, a decrease in perfusion indices was noted and on the perfusion maps it was visualized as a zone of hypoperfusion (Roi2)

полученные количественные данные для каждой группы пациентов представлены в табл. 2 с указанием средних значений для каждого из количественных параметров и доверительных интервалов.

Несмотря на то, что рутинная МРТ является «золотым стандартом» исследования пациентов с рассеянным склерозом, у нее нет чувствительности к функциональным и микроструктурным нарушениям во внешне неизменном белом веществе. Перфузионная МРТ позволяет качественно и количественно оценивать церебральную микрососудистую гемодинамику.

Выявленные изменения отображают динамику изменения перфузии при формировании очаговых изменений у пациентов с демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы с гиперпер-

Таблица 2
Значения показателей перфузии в очагах демиелинизации в исследуемых группах

Table 2

Values of perfusion indices in the foci of demyelination in the groups				
ROI	CBF	CBV	MTT, c	TTP, c
Группа контроля	9,62±3,8	140,3±47,8	14,9±2,17	14,46±2,17
При клинически изолированном синдроме				
«Визуально неповрежденное» белое вещество	9,2±1,99	159,81±32,55	17,51±1,32	16,7±1,24
Активные очаги	15,9±7,6	249,8±115,2	15,8±0,62	15,2±1,1
Неактивные очаги	9,4±2,53	160,8±34,5	17,4±1,24	16,92±1,26
При ремиттирующе-рецидивирующем течении рассеянного склероза в стадии обострения				
«Визуально неповрежденное» белое вещество	7,97±2,4	130,7±33,2	16,8±2,4	16,2±3,2
Активные очаги	12,9±2,4	189,8±39,1	14,2±2,4	14,8±0,8
Неактивные очаги	7,2±2,04	114,9±32,3	16,3±1,5	15,5±1,1
При ремиттирующе-рецидивирующем течении рассеянного склероза в стадии ремиссии				
«Визуально неповрежденное» белое вещество	8,3±2,7	139,6±41,1	17,2±2,8	16,6±2,9
Неактивные очаги	6,4±2,1	110,7±34,05	17,8±2,9	17,4±3,01
При рассеянном склерозе с вторично прогрессирующим течением				
«Визуально неповрежденное» белое вещество	8,32±2,98	33,34±45,1	16,3±1,4	15,56±1,3
Активные очаги	10,8±0,87	152,3±3,1	14,1±1,1	13,6±1,3
Неактивные очаги	5,5±1,3	91,6±20,96	16,8±1,45	16,6±1,67

фузией на начальных этапах с последующим развитием гипоперфузии. Впервые аналогичные изменения были выявлены и проанализированы Wuerfel и соавт.: в очагах демиелинизации изменения перфузии наблюдались за три недели до того, как очаги начинают накапливать контраст с последующим медленным снижением перфузии до исходного уровня в течение 20 недель от начала накопления контрастного вещества очагами, а в очагах по типу «черных дыр» определялись низкие значения перфузии [1, 8, 9].

приводящий к снижению кровотока участка головного мозга с развитием локальной гипоксии [13–15].

Именно данные процессы демонстрируют выявленные изменения перфузии.

У пациентов с клинически изолированным синдромом более выражена гиперперфузия в активных очагах демиелинизации (рис. 2), тогда как в неактивных очагах показатели перфузии сопоставимы с данными в «визуально неповрежденном» белом веществе, что свидетельствует о преобладании у них воспалительных изменений, которые вероятно и обуславливают кли-

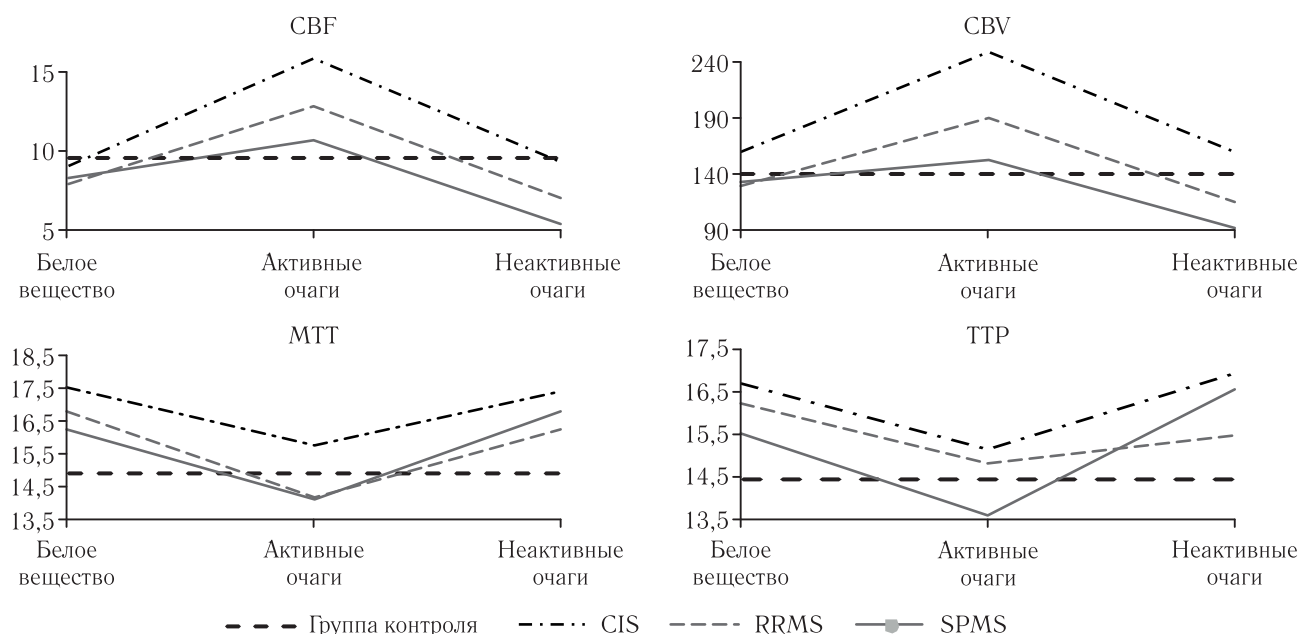


Рис. 2. Схематичное изображение динамики изменений показателей перфузии в очагах демиелинизации в исследуемых группах

Fig. 2. Diagram of the dynamics of changes in perfusion indices in the foci of demyelination in groups

Обнаруженные изменения свидетельствуют, что изменения перфузии в очагах демиелинизации являются динамическим процессом и связаны с развивающимся воспалением. Первоначальное повышение перфузии является ранним событием в формировании очагов и, вероятно, обусловлено вазодилатацией, связанной с воспалением, на фоне высокого уровня воспалительных веществ, в том числе вазодилататоров, включая оксид азота. Снижение перфузии на более поздних стадиях поражения связано с двумя возможными причинами:

1) с развитием гипометаболического рубца и очагов по типу «черных дыр», которые характеризуются нарушением структурности и, следовательно, могут быть менее перфузированы и метаболически менее активны, на что указывает снижение уровня N-ацетиласпартата и соотношения (NAA)/креатин в магнитно-резонансной спектроскопии при T1-гипоинтенсивных поражениях [10–12];

2) с хронически высоким уровнем оксида азота, его «передозировка» снижает чувствительность гладкой мускулатуры сосудов — вызывает рефрактерность, в результате чего развивается вазоспазм,

нические проявления. В то же время у пациентов с вторично прогрессирующим течением, у которых наблюдается нарастание степени инвалидизации, гиперперфузия в активных очагах не так выражена, однако выражена гипоперфузия в «визуально неповрежденном» белом веществе и неактивных очагах (см. рис. 2), вероятно связанная как с развившейся на фоне длительного воспаления гипоксией, так и со сниженной метаболической потребностью, что свидетельствует о нейродегенерации. Таким образом, можно сделать вывод, что на начальных этапах заболевания преобладают воспалительные изменения, в то время как при прогрессировании заболевания — вторичном прогрессирующем течении рассеянного склероза — преобладает нейродегенерация.

Заключение. Перфузионные данные дополняют рутинную МРТ и обеспечивают всестороннюю оценку нейроваскулярной системы. Выявленные изменения показателей перфузии характеризуют последовательность событий, лежащих в основе демиелинизирующего заболевания, начиная с воспалительной реакции, развивающейся локальной ишемией, формированием очагов демиелинизации и нейродегенерации.

рации. Оценка церебральной перфузии может не только обеспечить более чувствительный показатель тканевой ишемии, но и по-новому взглянуть на роль сосудистого компонента в процессе формирования очаговых воспалительных изменения головного мозга при рассеянном склерозе, что может определить новое направление патогенетического лечения. Кроме того, перфузионная МРТ позволяет изучить и оценить «визуально неизмененное» белое вещество головного мозга, выявить участки вероятного формирования очагов демиелинизации и тем самым использовать данную методику для прогноза локализации новых очагов демиелинизации.

Полученные результаты могут быть использованы для коррекции терапии заболевания и возможности прогнозирования его течения, а также контроля эффективности назначенной терапии у пациентов с рассеянным склерозом.

Источник финансирования. Мы благодарим Министерство науки и высшего образования РФ (АААА-А16-116121510090-5) за доступ к МРТ оборудованию. Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ (№ 19-75-00052).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lapointe E., Li D.K.B., Traboulsee A.L., Rauscher A. What Have We Learned from Perfusion MRI in Multiple Sclerosis? // *AJNR Am. J. of Neuroradiology*. 2018. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5504>.
2. Grigoriadis N., van Pesch V., Paradig MS Group. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology // *Europ. J. Neurology*. 2015. Vol. 22 (2). P. 3–13. doi: 10.1111.
3. Thompson A.J., Baranzini S.E., Geurts J., Hemmer B., Ciccarelli O. Multiple sclerosis // *The Lancet*. 2018. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1).
4. MRI in multiple sclerosis: clinical and research update. 2018. Available at: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=29561520> (accessed 31 March 2018).
5. Sati P., Oh J., Constable R.T. et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative // *Nat. Rev. Neurol.* 2016. Vol. 12 (12). P. 714–722. doi: 10.1038/nrneurol.2016.166 pmid:27834394.
6. Law M., Saindaine A.M., Ge Y. et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter // *Radiology*. 2004. Vol. 231 (3). P. 645–652. doi: 10.1148/radiol.2313030996.
7. Rashid W., Parkes L.M., Ingle G.T. et al. Abnormalities of cerebral perfusion in multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004. Vol. 75. P. 1288–1293. doi: 10.1136/jnnp.2003.026021.
8. Hojati S.P., Kincal M., Vitorino R., Cantrell C.G., Feinstein A., Zhang L., Lee L., O'Connor P., Carroll T.J., Aviv R. Cortical Perfusion Alteration in Normal-Appearing Gray Matter Is Most Sensitive to Disease Progression in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2016. Vol. 37, No. 8. P. 1454–1461.
9. Hojati S.-P., Cantrell C.G., Carroll T.J., Vitorino R., Feinstein A., Zhang L., Symons S.P., Morrow S.A., Lee L., O'Connor P., Aviv R. Perfusion reduction in the absence of structural differences in cognitively impaired versus unimpaired RRMS patients // *MultScler.* 2016. Vol. 22, No. 3. P. 1685–1694.
10. Francis P.L., Jakubovic R., O'Connor P., Zhang L., Eilaghi A., Lee L., Carroll T.J., Mouannes-Srour J., Feinstein A., Aviv R.I. Robust perfusion deficits in cognitively impaired patients with secondary-progressive multiple sclerosis // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2013. Vol. 34, No. 1. P. 62–67.
11. Helms G. Volume correction for edema in single-volume proton MR spectroscopy of contrast-enhancing multiple sclerosis lesions // *Magn. Reson. Med.* 2001. Vol. 46, No. 2. P. 256–263.
12. Wuerfel J., Bellmann-Strobl J., Brunecker P., Aktas O., McFarland H., Villringer A., Zipp F. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study // *Brain. A J. Neurol.* 2004. Vol. 127, No. 1. P. 111–119.
13. Adams C.W.M., Poston R.N., Buk S.J. et al. Inflammatory vasculitis in multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* 1985. Vol. 69, No. 1. P. 269–283.
14. Bakshi R., Thompson A.J., Rocca M.A., Pelletier D., Dousset V., Barkhof F., Ingles M., Guttmann C.R.G., Horsfield M.A., Filippi M. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects // *Lancet Neurol.* 2008. Vol. 7, No. 7. P. 615–625.
15. Doche E., Lecocq A., Maarouf A., Duhamel G., Soulier E., Confort-Gouny S., Rico A., Guye M., Audoin B., Pelletier J., Ranjeva J.P., Zaaraoui W. // *J Hypoperfusion of the thalamus is associated with disability in relapsing remitting multiple sclerosis. Neuroradiol.* 2017. Vol. 44, No. 2. P. 158–164.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 25.02.2020 г.

Сведения об авторах:

Станкевич Юлия Александровна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Новосибирск, Институтская ул., д. 3а; ORCID ID: 0000-0002-7959-5160;

Васильков Любовь Михайловна — младший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Новосибирск, Институтская ул., д. 3а; ORCID ID: 0000-0003-1838-8130;

Богомякова Ольга Борисовна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Новосибирск, Институтская ул., д. 3а; ORCID ID: 0000-0002-8880-100X;

Коробко Денис Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-невролог Новосибирского областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы; 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130; ORCID ID: 0000-0002-7938-3782;

Малкова Надежда Алексеевна — доктор медицинских наук, руководитель и врач-невролог Новосибирского областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы; 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130;

Тулупов Андрей Александрович — заведующий лабораторией МРТ ТЕХНОЛОГИИ, доктор медицинских наук, профессор РАН, г.н.с. федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Новосибирск, Институтская ул., д. 3а; ORCID ID: 0000-0002-1277-4113.