

Признак парамагнитного обода при рассеянном склерозе

Капканец Д.В.¹, Белов С.Е.¹, Долгушин М.Б.², Бойко А.Н.^{1,2}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²отдел нейрориммунологии Института клинической неврологии ФГБУ

«Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

На сегодняшний день не существует единогласно одобренного высокоспецифичного паттерна для выявления рассеянного склероза. Нередко особенные сложности для постановки правильного диагноза вызывают ситуации, когда наблюдается атипичная клиническая картина заболевания или обнаруживаются нестандартные нейровизуализационные паттерны. Поэтому научным сообществом возлагаются большие надежды на открытие новых маркеров, позволяющих уточнять диагноз в спорных случаях. На данный момент имеется много работ, посвященных изучению дополнительного диагностического МРТ-паттерна — признака парамагнитного обода. Данный симптом связан с хроническими тлеющими очагами поражения центральной нервной системы (ЦНС), чаще встречается у молодых мужчин, обнаруживается преимущественно в перивентрикулярной области, а также является перспективным предиктором инвалидизации и когнитивных нарушений. Имеются данные о его наличии на более ранних стадиях заболевания в «свежих» очагах поражения ЦНС. Тем не менее для использования данного диагностического МРТ-паттерна в клинической практике требуются дальнейшие расширенные исследования.

Ключевые слова: признак парамагнитного обода; магнитно-резонансная томография; рассеянный склероз; диагностика.

Контакты: Данила Вадимович Капканец; kkapkanetsdv@gmail.com

Для ссылки: Капканец ДВ, Белов СЕ, Долгушин МБ, Бойко АН. Признак парамагнитного обода при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):94–99. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-94-99

Paramagnetic rim sign in multiple sclerosis.

Kapkanets D.V.¹, Belov S.E.¹, Dolgushin M.B.², Boyko A.N.^{1,2}

¹Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neuroimmunology, Institute of Clinical Neurology,

Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

To date, there is no accepted highly specific pattern for the detection of multiple sclerosis. Correct diagnosis is particularly difficult in situations where an atypical clinical picture of the disease is observed or nonstandard neuroimaging patterns are detected. Therefore, the scientific community has high hopes for the discovery of new markers that will allow clarification of the diagnosis in controversial cases. Currently, there is a lot of research focused on the study of an additional diagnostic MRI pattern — a sign of a paramagnetic rim. This symptom is associated with chronic smoldering central nervous system (CNS) lesions, is more commonly seen in young males, is found primarily in the periventricular region, and is also a promising predictor of disability and cognitive impairment. There is evidence that it is present in earlier stages of disease in “fresh” lesions of the CNS. However, further studies are needed to use this diagnostic MRI pattern in clinical practice.

Keywords: paramagnetic rim sign; magnetic resonance imaging; multiple sclerosis; diagnostics.

Contact: Danila Vadimovich Kapkanets; kkapkanetsdv@gmail.com

For reference: Kapkanets DV, Belov SE, Dolgushin MB, Boyko AN. Paramagnetic rim sign in multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(4):94–99. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-94-99

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) [1], которое связано с очаговыми воспалительными демиелинизирующими поражениями как в белом, так и в сером веществе головного мозга [2]. Повреждение тканей при РС является результатом сложного и динамического взаимодействия между иммунной системой, глией (миелинпродуцирующими олигодендроцитами и их предшественниками, микроглией и астроцитами) и нейронами [3]. Современную диагности-

ку РС в настоящее время трудно представить без высокотехнологичных методов нейровизуализации, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ), которая с 2000 г. является ключевым диагностическим методом для данной патологии [4].

На сегодняшний день не существует единогласно одобренного высокоспецифичного паттерна для выявления РС. В соответствии с последними критериями McDonald 2017 г. к основным диагностическим критериям можно отнести частоту клинических обострений, диссеминацию

очагов демиелинизации в ЦНС в пространстве и времени по данным МРТ, определение олигоклонального типа синтеза специфических антител (IgG) в ликворе. Однако, несмотря на столь широкий список критериев, сохраняются трудности в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями ЦНС [5].

Не так давно несколько валидационных исследований из разных стран показали, что даже пересмотр вышеупомянутых критериев McDonald 2017 г. не решил всех проблем, а лишь несколько повысил чувствительность диагностики по сравнению с критериями 2010 г., что помогло в ранней диагностике и прогнозировании последующих обострений у пациентов как взрослого, так и детского возраста [6–10].

Нередко особенные сложности для постановки правильного диагноза вызывают ситуации, когда наблюдается атипичная клиническая картина заболевания или обнаруживаются нестандартные нейровизуализационные паттерны. Поскольку на 100% специфический маркер РС пока недоступен, необходимо упрощение выполнения уже существующих диагностических критериев McDonald или выявление новых дополнительных критериев, что поможет уменьшить риск ошибочного диагноза РС [11, 12].

В связи с этим в настоящее время многими учеными по всему миру активно ведутся исследования на высокопольных МРТ-сканерах, где основной целью является более детальное изучение очагов демиелинизации ЦНС. В качестве дополнительных МРТ-паттернов для дифференциальной диагностики РС и других демиелинизирующих заболеваний за последние десятилетия были предложены симптом центральной вены (СЦВ) и признак парамагнитного обода (ПО).

Актуальные технические характеристики для диагностики РС

Рассмотрим актуальные рентгенологические диагностические методы РС и в подтверждение приведем последний консенсус MAGNIMS–CMSC–NAIMS (2021), где по-прежнему рекомендуется использовать некий стандарт:

- аксиальные T2-взвешенные последовательности;
- двойные T2-взвешенные последовательности спинного эха (турбо или быстрого);
- аксиальные и сагиттальные T2-взвешенные изображения с инверсионным восстановлением и подавлением сигнала от свободной жидкости (FLAIR);
- аксиальные T1-взвешенные последовательности с контрастным усилением;
- предпочтительная напряженность магнитного поля 3,0 Т;
- предпочтительное использование трехмерных (3D) методик (особенно для FLAIR и T1-взвешенных последовательностей).

Применения сканеров 1,5 Т по-прежнему достаточно для обнаружения поражений головного мозга на момент постановки диагноза, если сканирование имеет хорошее качество с адекватным соотношением сигнал/шум и достаточное пространственное разрешение (т. е. плоскостное разрешение 1×1 мм и менее) [13].

В дополнение к вышеописанному, существуют множественные нестандартные последовательности и их комби-

нации. Например, можно использовать диффузионно-взвешенные изображения (DWI, SWI, T2*-FLAIR, сочетания SWI с T1, T2, T2*). На сегодняшний день в этом направлении ведутся активные работы, данные последовательности не являются специфическими для диагностики РС, отображая гиперинтенсивные очаги возможной демиелинизации и СЦВ [14]. Считается, что для дифференциации РС от сходных состояний требуется определенное соотношение количества очагов с данным признаком и без них [15–18], хотя уже имеются и данные о выявлении и интерпретации СЦВ [19]. Выявление достоверного порога наличия признака и его внедрение в клиническую практику могут быть затруднительными, так как требуют подсчета количества всех поражений и определения по стандартизированной методике [20].

Признак ПО и его патологическая природа

Признак ПО известен в англоязычной литературе как Paramagnetic rim sign/lessons, Rim sign, Iron rim sign/lessons. Некоторые хронические очаги РС имеют персистирующую активную демиелинизацию, продукты которой поглощаются в активированной микроглии/макрофагах на периферии поражения. Одним из таких продуктов является двухвалентное железо, высвобождаемое во внеклеточное пространство при разрушении олигодендроцитов [21, 22].

Очаги демиелинизации, окруженные ПО, по данным гистологических исследований, считаются хронически активными; они также известны как тлеющие или медленно расширяющиеся поражения (smoldering or slowly expanding lesions, SELs), которые не подвергаются ремиелинизации и впоследствии были предложены в качестве маркера продолжающегося воспаления, разрушения ткани и невозможности ее восстановления, что характерно для прогрессирующих форм РС [23, 24]. Хронические активные поражения идентифицируют по глиотическим, гипоглиотическим центрам и ободкам активированных клеток микроглии, макрофагов и железа. Интересно, что эти ободки не могут быть обнаружены в ремиелинизированных или теновых бляшках (области снижения миелина по отношению к здоровой ткани мозга) [25]. Было установлено, что данный маркер может со временем исчезать в ходе трансформации патологического процесса из нейровоспаления в нейродегенерацию [24, 26], что получило подтверждение в недавно проведенном исследовании [27].

Как выяснилось, этот признак редко возникает при других неврологических состояниях и, следовательно, имеет потенциал для повышения специфичности МРТ в дифференциальной диагностике РС [28, 29]. Визуализируется признак ПО как гипоинтенсивная кольцеобразная структура, окружающая очаг поражения в белом веществе головного мозга, выявляемая на фазочувствительных МРТ-последовательностях [26, 30]. Впервые этот визуализационный маркер был обнаружен и подробно изучен на МРТ-сканере с напряженностью магнитного поля 7,0 Т [26, 31–34]. Однако исследователи, использующие МРТ-сканеры 3,0 Т, также выявили кольцевидные очаги парамагнетика при РС и подтвердили возможную диагностическую и прогностическую ценность этого признака [25, 31, 35].

Некоторые характеристики признака ПО

Локализация

Часть научных работ были посвящены поиску конкретного пространственного распределения поражений белого вещества с ПО в головном мозге. Наиболее частым местом локализации данного признака является перивентрикулярная зона по сравнению с кортикальной областью [21, 36]. В свою очередь, S. Suthiphosuwat и соавт. [37] сообщили о локализации ПО в равной степени как в юкстакортикальной области, так и в глубоком сером веществе. A. Dal-Bianco и соавт. [21] в 2019 г. подтвердили, что ПО обычно наблюдались в перивентрикулярных областях, в то время как поражения без ободка чаще выявлялись в глубоком сером веществе и юкстакортикальных областях. Несмотря на то что основная часть исследований были направлены на сканирование области головного мозга, ПО также были обнаружены вокруг очагов в спинном мозге [37].

Демографические особенности

В нескольких исследованиях проверялось, существует ли связь признака ПО с полом и возрастом. Обнаружилось, что его можно было выявить как у женщин, так у мужчин, но, по данным статистики, у последних была более высокая распространенность, особенно в молодом возрасте (примерно на 10–40% чаще) [28, 38].

Клиническое значение

Необходимо отметить, что немаловажную роль играет и клиническая значимость ПО, поскольку обнаруживается его роль как предиктора дальнейшего прогрессирования инвалидности, психологических и когнитивных нарушений. Присутствие ПО при МРТ-исследованиях связано с когнитивными нарушениями и инвалидизацией [21, 37–41], хотя ранее, в 2014 г., в работе I.D. Kilsdonk и соавт. [32] сообщалось об отсутствии связи между ПО и инвалидностью. Этот вывод был получен при сканировании небольшой выборки (33 пациента с РС, восемь из них — с ободками, затем их сравнивали с семью здоровыми контрольными пациентами с использованием МРТ-сканера 7,0 Т). В дополнение к этому имеются полученные от 27 пациентов с радиологически изолированным синдромом данные, свидетельствующие о том, что выявление данного симптома коррелирует с наличием когнитивных нарушений [42]. В этом же исследовании с помощью линейной регрессии было подтверждено, что более характерны нарушения вербальной памяти и снижение скорости обработки информации.

Корреляция ПО с количеством очагов

Данный параметр не имеет однозначного заключения; так, M. Absinta и соавт. [43] в 2013 г. с помощью сканера 7,0 Т обнаружили ПО во время обострения в 75% случаев (33 из 44 очагов). Но в 2018 г., продолжив свое исследование с использованием МРТ-сканеров 3,0 Т и 7,0 Т, та же группа ученых сообщила, что присутствие ПО в хронических поражениях составляло уже 50% (27 из 54 поражений) [43, 44].

Интересные данные опубликованы в метаанализе A.I. Altokhis и соавт. [45]: при увеличении выборки пациентов снижается процентное соотношение очагов с ПО и без него, но поскольку когорты пациентов неоднородны и методика их исследования различна, то сделать однозначный

вывод насчет распространенности ПО среди больных РС с разными вариантами течения не представляется возможным. Последовательности МРТ, используемые для обнаружения ободков в этих исследованиях, были разными, а именно: количественное картирование восприимчивости (QSM), SWI, R2*, FLAIR со смешанным использованием МРТ-сканеров 3,0 Т и 7,0 Т. Это подтверждает тот факт, что выявление данного признака напрямую зависит от выбора используемого сканера и методики интерпретации полученных изображений.

Связь ПО с длительностью РС

В продолжительных исследованиях, которые длились около 3,5 года, наблюдалось медленное расширение ПО с дальнейшим периодом замедления роста и стабилизацией [21, 46, 47], после чего отмечалось постепенное исчезновение гипointенсивного ободка, и все возвращалось к состоянию нормального белого вещества через 7 лет [24, 48]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что данный признак более характерен для «свежих» и «растущих» очагов и проявляется на более ранних стадиях РС [48, 49]. Исследования A. Dal-Bianco и соавт. [21] показали, что очаги поражения белого вещества с ПО были крупнее и расширялись почти на 29,33% от изначального размера. Для сравнения: поражения без ободков были меньше примерно на 10%. Интересно, что для очагов без ПО характерно исчезновение в период от 2,5 до 4,7 года. Таким образом, очаги поражения с ПО имеют тенденцию к медленному росту и уменьшению обода с течением времени.

Признак ПО при различных типах течения РС

Многие исследователи в своих научных статьях главной целью работы ставили вопрос о том, при каких типах течения РС выявляется наибольшее количество ПО и можно ли его найти при заболеваниях, похожих на РС. Часть из них посвящены исследованиям пациентов с ремиттирующим течением РС (РРС) [36, 40, 49, 50], в некоторых рассматривались как РРС, так и вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) [41]. Другие сравнивали различные типы течения РС с контрольной группой здоровых пациентов [21, 36, 39] или с другими демиелинизирующими заболеваниями ЦНС [20, 51]. В этих исследованиях самый высокий уровень присутствия ПО был обнаружен при РРС (36%), за которым следовал ВПРС (27%), в то время как у доброкачественного РС и клинически изолированного синдрома (КИС) был самый низкий процент обнаружения (5%).

В другом исследовании просканировали 257 пациентов с четырьмя вариантами течения РС: обнаруженные ПО составили 7% при КИС, 11% при РРС и 13% при ВПРС, при этом у пациентов с первично-прогрессирующим РС (ППРС) и вовсе не было обнаружено ПО [52]. В аналогичной работе M.A. Clarke и соавт. [28] 2019 г. было обнаружено, что ПО выявляется в 48% случаев при КИС, в 59% — при РРС и в 39% — при ВПРС. Стоит отметить важность этих наблюдений, поскольку почти у 50% людей с радиологически изолированным синдромом в конечном итоге развивается клинический РС, иногда даже с первично-прогрессирующим течением [53, 54].

В ходе обширного многолетнего многоцентрового исследования, включающего 562 участника (с установлен-

ным РС, КИС, заболеванием спектра оптиконевромиелита, мигренью, кластерными головными болями, системной красной волчанкой, сахарным диабетом), было проанализировано 6017 очагов поражения белого вещества головного мозга и установлено, что данный паттерн чаще проявляется у пациентов с КИС, нежели с установленным РС, и имеет высокую специфичность — около 99,7%, но в то же время низкую чувствительность — порядка 24% [27]. Также это исследование показало, что все пациенты с СЦВ демонстрируют кольцевидные очаги парамагнетика в этих же очагах. Поэтому использование сочетания СЦВ и признака ПО приближает специфичность методики к 100%. Интересно, что отдельно рассматриваемый СЦВ имеет более низкую специфичность (88,3%), но более высокую чувствительность. Таким образом, наличия одного кольцевидного очага парамагнетика достаточно для диагностики РС, а подсчет их количества может быть важным прогностическим фактором долгосрочной инвалидности.

Признак ПО при других заболеваниях

По статистическим данным, доля неверных диагнозов первичного демиелинизирующего заболевания может достигать до 20% [5, 55], что может привести к несвоевременному назначению патогенетического лечения или, напротив, применению иммуносупрессивной терапии у пациентов, которые в ней не нуждаются. Хотя ПО обычно не обнаруживают у больных с другими нозологиями [26, 56, 57], тем не менее сообщалось, что другие заболевания головного мозга все же могут сопровождаться появлением ПО, например, этот признак в больших количествах присутствует при абсцессе головного мозга [51].

В похожем исследовании К.М. Schwart и соавт. [51] сравнили наличие ПО при различных заболеваниях ЦНС

(глиома, метастазы, абсцесс, РС) и также обнаружили, что ободков больше при абсцессе, чем при РС. Это может быть связано с большим количеством пациентов с абсцессом по сравнению с РС (18 и 11 пациентов соответственно). Клинически и рентгенологически абсцессы головного мозга не так часто встречаются при дифференциальной диагностике РС, но заслуживают внимания.

В отношении нейровоспалительных состояний представляет интерес то, что ПО являются высокоспецифичными для РС: они отсутствуют при заболеваниях спектра оптиконевромиелита [56], синдроме Сусака [57], ишемических очагах [58]. Так, в исследовании М.А. Clarke и соавт. [28], включавшем 112 пациентов с КИС и 35 пациентов с другими патологиями, у 94 больных развился РС, соответствующий критериям McDonald 2017 г., при этом у 56% пациентов, у которых развился РС, имелось ≥ 1 ПО, и ни у одного у пациентов без РС не было ПО.

Заключение

Таким образом, признак ПО является перспективным высокоспецифичным диагностическим маркером РС, характерным для хронических активных (тлеющих) очагов поражения белого вещества ЦНС. Соответственно, его можно использовать для выявления ранних форм РС, прогнозирования развития когнитивных нарушений и дальнейшей инвалидизации, дифференциальной диагностики с заболеваниями, похожими на РС. Однако требуется применение МР-аппаратов с высокой индукцией поля, оптимальным является 7,0 Т. Однозначно требуются дальнейшие исследования в этом направлении, особенно интересным может быть использование сочетания СЦВ и признака ПО, которое в дальнейшем должно уменьшить частоту ошибок, ускорить постановку диагноза, что позволит своевременно начать лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):169-80. doi: 10.1056/NEJMra1401483
2. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009 May;132(Pt 5):1175-89. doi: 10.1093/brain/awp070. Epub 2009 Mar 31.
3. Kipp M, van der Star B, Vogel DY, et al. Experimental *in vivo* and *in vitro* models of multiple sclerosis: EAE and beyond. *Mult Scler Relat Disord*. 2012 Jan;1(1):15-28. doi: 10.1016/j.msard.2011.09.002. Epub 2011 Sep 16.
4. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366
5. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology*. 2016 Sep 27;87(13):1393-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003152. Epub 2016 Aug 31.
6. Fadda G, Brown RA, Longoni G, et al; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Mar;2(3):191-204. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30026-9. Epub 2018 Feb 1.
7. Filippi M, Preziosa P, Meani A, et al; MAGNIMS Study Group. Performance of the 2017 and 2010 Revised McDonald Criteria in Predicting MS Diagnosis After a Clinically Isolated Syndrome: A MAGNIMS Study. *Neurology*. 2022 Jan 4;98(1):e1-e14. doi: 10.1212/WNL.0000000000013016. Epub 2021 Oct 29.
8. Hyun JW, Kim W, Huh SY, et al. Application of the 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis in Korean patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2019 Oct;25(11):1488-95. doi: 10.1177/1352458518790702. Epub 2018 Jul 25.
9. Van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018 Nov 1;75(11):1392-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2160
10. Wong YYM, de Mol CL, van der Vuurst de Vries RM, et al. Real-world validation of the 2017 McDonald criteria for pediatric MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Dec 14;6(2):e528. doi: 10.1212/NXI.0000000000000528
11. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019 Jan 1;92(1):26-33. doi: 10.1212/WNL.0000000000006583. Epub 2018 Oct 31.
12. Solomon AJ, Pettigrew R, Naismith RT, et al. Challenges in multiple sclerosis diagnosis: Misunderstanding and misapplication of the McDonald criteria. *Mult Scler*. 2021 Feb;27(2):250-8. doi: 10.1177/1352458520910496. Epub 2020 Mar 12.

13. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653-70. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. Epub 2021 Jun 14.
14. Sati P, George IC, Shea CD, et al. FLAIR*: a combined MR contrast technique for visualizing white matter lesions and parenchymal veins. *Radiology*. 2012 Dec;265(3):926-32. doi: 10.1148/radiol.12120208. Epub 2012 Oct 16.
15. Absinta M, Nair G, Monaco MCG, et al. The “central vein sign” in inflammatory demyelination: The role of fibrillar collagen type I. *Ann Neurol*. 2019 Jun;85(6):934-42. doi: 10.1002/ana.25461. Epub 2019 Mar 30.
16. Cortese R, Magnolay L, Tur C, et al. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD. *Neurology*. 2018 Apr 3;90(14):e1183-e1190. doi: 10.1212/WNL.0000000000005256. Epub 2018 Mar 7.
17. Kilsdonk ID, Wattjes MP, Lopez-Soriano A, et al. Improved differentiation between MS and vascular brain lesions using FLAIR* at 7 Tesla. *Eur Radiol*. 2014 Apr;24(4):841-9. doi: 10.1007/s00330-013-3080-y. Epub 2013 Dec 9.
18. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, et al. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Ann Neurol*. 2018 Feb;83(2):283-94. doi: 10.1002/ana.25146. Epub 2018 Feb 15.
19. Sati P, Oh J, Constable RT, et al; NAIMS Cooperative. 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 Dec;12(12):714-22. doi: 10.1038/nrneurol.2016.166. Epub 2016 Nov 11.
20. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, et al; MAGNIMS Study Group. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1446-56. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2478. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2020 Aug 1;77(8):1040.
21. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol*. 2017 Jan;133(1):25-42. doi: 10.1007/s00401-016-1636-z. Epub 2016 Oct 27.
22. Hametner S, Wimmer I, Haider L, et al. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Ann Neurol*. 2013 Dec;74(6):848-61. doi: 10.1002/ana.23974. Epub 2013 Oct 7.
23. Absinta M, Reich DS, Filippi M. Spring cleaning: time to rethink imaging research lines in MS? *J Neurol*. 2016 Oct;263(10):1893-902. doi: 10.1007/s00415-016-8060-0. Epub 2016 Feb 17.
24. Absinta M, Sati P, Schindler M, et al. Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest*. 2016 Jul 1;126(7):2597-609. doi: 10.1172/JCI86198. Epub 2016 Jun 6.
25. Kaunzner UW, Kang Y, Zhang S, et al. Quantitative susceptibility mapping identifies inflammation in a subset of chronic multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2019 Jan 1;142(1):133-45. doi: 10.1093/brain/awy296
26. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability *In Vivo*. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1474-83. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2399. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1520.
27. Meaton I, Altokhis A, Allen CM, et al. Paramagnetic rims are a promising diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2022 Dec;28(14):2212-20. doi: 10.1177/13524585221118677. Epub 2022 Aug 26.
28. Clarke MA, Pareto D, Pessini-Ferreira L, et al. Value of 3T Susceptibility-Weighted Imaging in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Jun;41(6):1001-8. doi: 10.3174/ajnr.a6547. Epub 2020 May 21.
29. Maggi P, Sati P, Nair G, et al. Paramagnetic Rim Lesions are Specific to Multiple Sclerosis: An International Multicenter 3T MRI Study. *Ann Neurol*. 2020 Nov;88(5):1034-42. doi: 10.1002/ana.25877. Epub 2020 Sep 9.
30. Hametner S, Dal Bianco A, Trattinig S, Lassmann H. Iron related changes in MS lesions and their validity to characterize MS lesion types and dynamics with Ultra-high field magnetic resonance imaging. *Brain Pathol*. 2018 Sep;28(5):743-9. doi: 10.1111/bpa.12643
31. Absinta M, Sati P, Fechner A, et al. Identification of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions on 3T MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Jul;39(7):1233-8. doi: 10.3174/ajnr.A5660. Epub 2018 May 3.
32. Kilsdonk ID, Lopez-Soriano A, Kuijjer JP, et al. Morphological features of MS lesions on FLAIR* at 7 T and their relation to patient characteristics. *J Neurol*. 2014 Jul;261(7):1356-64. doi: 10.1007/s00415-014-7351-6. Epub 2014 Apr 29.
33. Sinnecker T, Dörr J, Pfueller CF, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Aug 14;79(7):708-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182648bc8. Epub 2012 Aug 1.
34. Suthiphosuwat S, Sati P, Absinta M, et al. Paramagnetic Rim Sign in Radiologically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2020 May 1;77(5):653-5. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0124
35. Tillema JM, Weigand SD, Dayan M, et al. Dark Rims: Novel Sequence Enhances Diagnostic Specificity in Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Jun;39(6):1052-8. doi: 10.3174/ajnr.A5636. Epub 2018 Apr 26.
36. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015 Nov;78(5):710-21. doi: 10.1002/ana.24497. Epub 2015 Aug 24.
37. Suthiphosuwat S, Sati P, Guenette M, et al. The Central Vein Sign in Radiologically Isolated Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 May;40(5):776-83. doi: 10.3174/ajnr.A6045. Epub 2019 Apr 18.
38. Tolaymat B, Zheng W, Chen H, et al. Sex-specific differences in rim appearance of multiple sclerosis lesions on quantitative susceptibility mapping. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct;45:102317. doi: 10.1016/j.msard.2020.102317. Epub 2020 Jun 18.
39. Luchetti S, Fransen NL, van Eden CG, et al. Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol*. 2018 Apr;135(4):511-28. doi: 10.1007/s00401-018-1818-y. Epub 2018 Feb 13.
40. Yao B, Ikonomidou VN, Cantor FK, et al. Heterogeneity of Multiple Sclerosis White Matter Lesions Detected With T2*-Weighted Imaging at 7.0 Tesla. *J Neuroimaging*. 2015 Sep-Oct;25(5):799-806. doi: 10.1111/jon.12193. Epub 2015 Feb 6.
41. Li X, Harrison DM, Liu H, et al. Magnetic susceptibility contrast variations in multiple sclerosis lesions. *J Magn Reson Imaging*. 2016 Feb;43(2):463-73. doi: 10.1002/jmri.24976. Epub 2015 Jun 14.
42. Oh J, Suthiphosuwat S, Sati P, et al. Cognitive impairment, the central vein sign, and paramagnetic rim lesions in RIS. *Mult Scler*. 2021 Dec;27(14):2199-208. doi: 10.1177/13524585211002097. Epub 2021 Mar 23.
43. Absinta M, Sati P, Gaitan MI, et al. Seven-tesla phase imaging of acute multiple sclerosis lesions: a new window into the inflammatory process. *Ann Neurol*. 2013 Nov;74(5):669-78. doi: 10.1002/ana.23959. Epub 2013 Sep 16.
44. Absinta M, Bhagavatheeshwaran G, Sati P. Longitudinal MRI history of lesion repair based on the presence or absence of a 7t paramagnetic RIM; Proceedings of the 3rd Annual Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Forum, ACTRIMS 2018; SAGE Publications Ltd.; 1–3 February 2018. P. 62. doi: 10.1177/1352458517750967
45. Altokhis AI, Alotaibi AM, Felmban GA, et al. Iron Rims as an Imaging Biomarker in MS: A Systematic Mapping Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Nov 18;10(11):968. doi: 10.3390/diagnostics10110968

46. Bian W, Harter K, Hammond-Rosenbluth KE, et al. A serial *in vivo* 7T magnetic resonance phase imaging study of white matter lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Jan;19(1):69-75. doi: 10.1177/1352458512447870. Epub 2012 May 28.
47. Chawla S, Kister I, Sinnecker T, et al. Longitudinal study of multiple sclerosis lesions using ultra-high field (7T) multiparametric MR imaging. *PLoS One*. 2018 Sep 13;13(9):e0202918. doi: 10.1371/journal.pone.0202918
48. Chen W, Gauthier SA, Gupta A, et al. Quantitative susceptibility mapping of multiple sclerosis lesions at various ages. *Radiology*. 2014 Apr;271(1):183-92. doi: 10.1148/radiol.13130353. Epub 2013 Nov 18.
49. Wiggermann V, Hernandez Torres E, Vavasour IM, et al. Magnetic resonance frequency shifts during acute MS lesion formation. *Neurology*. 2013 Jul 16;81(3):211-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829bfd63. Epub 2013 Jun 12.
50. Yablonskiy DA, Luo J, Sukstanskii AL, et al. Biophysical mechanisms of MRI signal frequency contrast in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Aug 28;109(35):14212-7. doi: 10.1073/pnas.1206037109. Epub 2012 Aug 13.
51. Schwartz KM, Erickson BJ, Lucchinetti C. Pattern of T2 hypointensity associated with ring-enhancing brain lesions can help to differentiate pathology. *Neuroradiology*. 2006 Mar;48(3):143-9. doi: 10.1007/s00234-005-0024-5. Epub 2006 Jan 31.
52. Llufrui S, Pujol T, Blanco Y, et al. T2 hypointense rims and ring-enhancing lesions in MS. *Mult Scler*. 2010 Nov;16(11):1317-25. doi: 10.1177/1352458510377905. Epub 2010 Aug 4.
53. Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, et al. Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving From Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):288-94. doi: 10.1002/ana.24564. Epub 2015 Dec 29.
54. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al; Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC); Club Francophone de la Sclerose en Plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014 Mar 5;9(3):e90509. doi: 10.1371/journal.pone.0090509
55. Kaisey M, Solomon AJ, Luu M, et al. Incidence of multiple sclerosis misdiagnosis in referrals to two academic centers. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:51-6. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.048. Epub 2019 Feb 2.
56. Chawla S, Kister I, Wuerfel J, et al. Iron and Non-Iron-Related Characteristics of Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Lesions at 7T MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Jul;37(7):1223-30. doi: 10.3174/ajnr.A4729. Epub 2016 Mar 24.
57. Wuerfel J, Sinnecker T, Ringelstein EB, et al. Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Nov;18(11):1592-9. doi: 10.1177/1352458512441270. Epub 2012 Jun 18.
58. Hosseini Z, Matusinec J, Rudko DA, et al. Morphology-Specific Discrimination between MS White Matter Lesions and Benign White Matter Hyperintensities Using Ultra-High-Field MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Aug;39(8):1473-9. doi: 10.3174/ajnr.A5705. Epub 2018 Jun 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.04.2023/17.07.2023/19.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Капканец Д.В. <https://orcid.org/0009-0000-0266-0596>

Белов С.Е. <https://orcid.org/0000-0002-4373-2215>

Долгушин М.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>