

МРТ-оценка различных типов хронических очагов демиелинизации у пациентов с рассеянным склерозом с помощью количественного картирования восприимчивости (QSM)



Матросова М.С.¹, Брюхов В.В.¹, Попова Е.В.^{2,3}, Бельская Г.Н.¹, Кротенкова М.В.¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва
¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10

Гистологически было показано, что среди хронических очагов демиелинизации при рассеянном склерозе (РС) выделяют неактивные очаги, не изменяющиеся со временем, и активные, или «тлеющие», которые имеют тенденцию увеличиваться с течением времени и окружены клетками провоспалительно активированной микроглии, нагруженной железом. Для выявления «тлеющих» очагов демиелинизации и оценки «скрытого» воспалительного процесса в головном мозге необходимо использовать МРТ-последовательности, чувствительные к выявлению веществ с парамагнитными свойствами, включая железо, к которым относится такая инновационная методика, как количественное картирование восприимчивости (quantitative susceptibility mapping, QSM).

Цель исследования — определить с помощью МРТ различные типы хронических очагов демиелинизации при РС на основе распределения в них железа и степени повреждения (миелинизации) в их структуре.

Материал и методы. При помощи QSM была проведена оценка паттернов распределения железа в очагах демиелинизации у 90 пациентов с РС. Также у каждого пациента на карте QSM было случайным образом выбрано по два очага с разными паттернами распределения железа, в которых был рассчитан коэффициент переноса намагниченности (magnetic transfer ratio, MTR), косвенно отражающий степень миелинизации, после чего был проведен анализ связи данных показателей. Выявленные изменения также были сопоставлены с визуализацией очагов в стандартных режимах МРТ (T1 MPRAGE, T2 FLAIR).

Результаты. Несмотря на преимущественно одинаковую визуализацию в режиме T2 FLAIR, хронические очаги демиелинизации имеют различные паттерны на картах QSM, что обусловлено особенностями распределения железа: часть очагов не определяются на QSM, а другая часть — визуализируются в виде либо гомогенного, либо кольцевидного паттерна. При этом при сопоставлении данных QSM с MTR в невизуализируемых очагах показатели MTR оказались самыми высокими (демиелинизация минимальна), а в очагах с кольцевидным распределением железа, наоборот, повреждение было наиболее выражено.

Заключение. С помощью QSM были выявлены различные паттерны распределения железа в очагах демиелинизации в сопоставлении со степенью миелинизации в них по данным MTR, что имеет большое значение для оценки скрытого воспаления и развития нейродегенеративного процесса при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; очаги с железосодержащим ободком; магнитно-резонансная томография; количественное картирование восприимчивости; QSM; МРТ с переносом намагниченности; MTR.

Контакты: Мария Сергеевна Матросова; kmari-s@yandex.ru

Для ссылки: Матросова МС, Брюхов ВВ, Попова ЕВ, Бельская ГН, Кротенкова МВ. МРТ-оценка различных типов хронических очагов демиелинизации у пациентов с рассеянным склерозом с помощью количественного картирования восприимчивости (QSM). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):48–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-48-55

MRI assessment of different types of chronic demyelinating lesions in patients with multiple sclerosis using quantitative susceptibility mapping (QSM)

Matrosova M.S.¹, Bryukhov V.V.¹, Popova E.V.^{2,3}, Belskaya G.N.¹, Krotchenkova M.V.¹

¹Research Center of Neurology, Moscow; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ³10, Pistovaya St., Moscow 127015, Russia

Histologically, chronic demyelinating lesions in multiple sclerosis (MS) have been shown to include inactive lesions that do not change over time and active or “smouldering” lesions that tend to enlarge over time and are surrounded by pro-inflammatory activated microglial cells that are loaded with iron. To identify “smouldering” foci of demyelination and assess the “latent” inflammatory process in the brain, MRI sequences sensitive to the detection of substances with paramagnetic properties, including iron, must be used. They include an innovative technique such as quantitative susceptibility mapping (QSM).

Objective: to identify, using MRI different types of chronic demyelination foci in MS, based on iron distribution and the degree of damage (myelination) in their structure.

Material and methods. The patterns of iron distribution in demyelinating lesions in 90 MS patients were investigated using QSM. In addition, two lesions with different iron distribution patterns were randomly selected on the QSM map for each patient, in which the magnetic transfer ratio (MTR), indirectly reflecting the degree of myelination, was calculated. The identified changes were also compared with visualization of lesions in standard MRI modes (T1 MPRAGE, T2 FLAIR).

Results. Despite the predominantly identical visualization in T2 FLAIR mode, chronic foci of demyelination show different patterns on the QSM maps, which is due to the peculiarities of iron distribution: some foci are not detected on QSM, while others are visualized either in the form of a homogeneous or a ring-shaped pattern. When comparing QSM data with MTR, it was found that MTR indicators were highest in non-visualized lesions (demyelination is minimal), while damage was most pronounced in lesions with ring-shaped iron distribution.

Conclusion. Different patterns of iron distribution in demyelination foci compared to the degree of myelination in these foci according to MTR were identified using QSM, which is of great importance for the evaluation of latent inflammation and the development of the neurodegenerative process in MS.

Keywords: multiple sclerosis; iron rim lesions; magnetic resonance imaging; quantitative susceptibility mapping; QSM; magnetic transfer imaging; MTR.

Contact: Maria Sergeevna Matrosova; kmari-s@yandex.ru

For reference: Matrosova MS, Bryukhov VV, Popova EV, Belskaya GN, Krotchenkova MV. MRI assessment of different types of chronic demyelinating lesions in patients with multiple sclerosis using quantitative susceptibility mapping (QSM). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):48–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-48-55

На сегодняшний день рассеянный склероз (РС) рассматривается в мире как заболевание, приводящее не только к появлению очагов демиелинизации в головном и спинном мозге, но и к нейродегенерации центральной нервной системы (ЦНС). Тем не менее стандартная МРТ-диагностика РС в клинической практике основана на определении очагового поражения согласно критериям McDonald в пересмотре 2017 г. [1–4].

С помощью стандартных режимов МРТ (T2, T2 FLAIR, T1 до и после внутривенного контрастирования) можно дифференцировать между собой активные и хронические очаги, соответственно накапливающие и не накапливающие контрастное вещество (КВ), при этом в режиме T2 FLAIR они, как правило, визуально не различимы [5].

Однако в последние годы ряд авторов гистологически помимо активных очагов определили несколько типов хронических очагов демиелинизации, в зависимости от их морфологической картины [6]:

- ранние и поздние активные, или «острые», очаги содержат в себе макрофаги и характеризуются накоплением КВ при МРТ-исследовании — либо диффузно (ранние активные), либо по периферии, кольцевидно (поздние активные);
- хронические активные, или «тлеющие», очаги характеризуются отсутствием или минимальным количеством макрофагов в центре и клетками активированной микроглии по периферии. Такие очаги не накапливают КВ, но имеют тенденцию к увеличению в размерах с течением времени [7];
- хронические неактивные очаги гистологически характеризуются либо отсутствием, либо единичными макрофагами и клетками микроглии в их структуре, имеют четкую границу, не накапливают КВ и не увеличиваются в размерах со временем;
- «теневые» очаги имеют признаки ремиелинизации, не накапливают КВ и не увеличиваются в размерах со временем, при МРТ в режимах T2, T2 FLAIR, как и все вышеперечисленные очаги, имеют гиперинтенсивный МР-сигнал [6, 8].

Роль микроглии в поддержании хронического воспаления в ЦНС в последние годы активно изучается [9, 10]. При нормальном функционировании головного мозга клетки микроглии выполняют фагоцитарную функцию и играют ключевую роль в иммунном надзоре, обеспечивая постоянство внутренней среды в ЦНС [11]. Однако при развитии патологического процесса, в частности РС, происходит провоспалительная активация микроглии, что приводит к поддержанию воспаления даже за закрытым гематоэнцефалическим барьером [12]. Гистологически было показано, что активированная микроглия нагружена железом, основным источником которого в ЦНС являются разрушенные олигодендроциты, миелиновая оболочка и аксоны нейронов [13]. Согласно гипотезе ряда авторов, при разрушении миелина и гибели олигодендроцитов происходит высвобождение железа, которое захватывается макрофагами и клетками микроглии, скапливающимися в области очага демиелинизации, что, в свою очередь, может способствовать образованию активных форм кислорода и дальнейшей нейродегенерации [14–16]. При этом наличие корреляции отложения железа с увеличением размеров очагов позволило некоторым авторам предположить отрицательное влияние железа на восстановление миелина [7, 15, 17–19].

Учитывая, что наличие железосодержащей микроглии является отличительной особенностью хронических активных очагов, их выявление на МРТ имеет большое значение и возможно с помощью определенных импульсных последовательностей и методик, чувствительных к неоднородностям магнитного поля и, соответственно, отложению железа [12, 15]. К таковым, в частности, относится количественное картирование восприимчивости (quantitative susceptibility mapping, QSM) [4, 8, 20, 21]. Очаги демиелинизации при РС на картах QSM различаются между собой и имеют разные паттерны визуализации, в отличие от стандартных T2-взвешенных изображений, что потенциально может помочь в дифференцировке подтипов хронических очагов [6, 22].

Цель исследования — определить с помощью МРТ различные типы хронических очагов демиелинизации при

РС на основе распределения в них железа и степени повреждения (миелинизации) в их структуре.

Материал и методы. Работа проводилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» на базе отдела лучевой диагностики и была одобрена локальным этическим комитетом. Все пациенты были заранее осведомлены о предстоящем исследовании и подписали добровольное информированное согласие на его проведение.

В исследование было включено 50 пациентов (из них 37 женщин) с ремиттирующим РС (PPC), в возрасте от 18 до 57 лет [34 [27; 41] — здесь и далее: медиана [25-й; 75-й перцентили]) и 40 пациентов (из них 25 женщин) с прогрессирующим РС (ПРС), в возрасте от 24 до 66 лет [49 [39; 55]]. Среди пациентов с ПРС было 23 пациента со вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) и 17 пациентов с первично-прогрессирующим РС (ППРС).

Критериями включения во все группы были возраст от 18 лет и наличие установленного диагноза РС соответствующего типа.

Критериями исключения, помимо клаустрофобии и металлических имплантов в организме (в том числе кардиостимулятора), были наличие беременности, сопутствующей патологии головного мозга, выявленной при МРТ, и проведение пульс-терапии в течение 1 мес до момента исследования.

Протокол МРТ. Все изображения были получены на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Prisma с величиной магнитной индукции 3 Т, оснащенном 64-канальной головной катушкой.

Протокол МРТ включал в себя стандартные последовательности T1 MPRAGE, T2 с подавлением сигнала от свободной жидкости (T2 FLAIR) и дополнительные режимы, к которым относятся мульти-эхо 3D GRE (для получения карты QSM) и MPT с переносом намагниченности (magnetization transfer imaging, MTI) для получения карт коэффициента переноса намагниченности (magnetic transfer ratio, MTR).

Последовательности были получены с использованием следующих параметров:

- T2 FLAIR: 3D-последовательность, TR/TE/TI = 7000/390/2200 мс, толщина среза — 0,6 мм, размер вокселя — 0,5×0,5×0,6 мм, ширина полосы пропускания — 751 Гц/пиксель.
- T1 MPRAGE: 3D-последовательность, TR/TE/TI = 2200/2,480/900 мс, толщина среза — 1,0 мм, размер вокселя — 0,9×0,9×1,0 мм, FA=8°, ширина полосы пропускания — 250 Гц/пиксель.
- Для получения исходных фазовых и магнитудных изображений QSM была использована последовательность градиентное эхо (GRE) со множественными эхосигналами (multi TE): 3D-последовательность, время первого эхосигнала TE — 6,1 мс, интервал между TE — 4,02 мс, количество эхосигналов — 10, время TR — 47 мс, толщина среза — 1 мм без зазора между срезами, угол наклона — 15°, размер вокселя — 0,5×0,5×1 мм, матрица — 256×256 мм.
- Последовательность MTI была выполнена в аксиальной плоскости до (MT_{off}) и после (MT_{on}) приложения импульса переноса намагниченности: TR/TE=34/6 мс, FOV=256 мм, FA=10°, толщина среза — 3,0 мм, размер вокселя — 1,0×1,0×3,0 мм, ширина полосы пропускания — 160 Гц/пиксель.

Кроме того, пациентам была выполнена МРТ головного мозга после внутривенного введения гадолиний-содержащего КВ (Гадовист, 7,5 мл) в режимах T1 turbo спин-эхо (T1 tse) и T1 MPRAGE для выявления активных очагов с применением следующих параметров:

- T1 tse: 2D-последовательность, плоскость сканирования — аксиальная, TR/TE=2000/9 мс, TI=900 мс, TF=5, ETL=24, FOV=220 мм, FA=150°, толщина среза — 4,0 мм, размер вокселя — 0,7×0,7×4,0 мм, ширина полосы пропускания — 260 Гц/пиксель.
- T1 MPRAGE: 3D-последовательность, TR/TE/TI=2200/2,480/900 мс, TF=224, FOV=230 мм, FA=8°, толщина среза — 1,0 мм, размер вокселя — 0,9×0,9×1,0 мм, ширина полосы пропускания — 250 Гц/пиксель.

Постобработка и анализ изображений. Для получения карт QSM была использована программа MEDI Toolbox со встроенным алгоритмом MEDI (Morphology Enabled Dipole Inversion) [23]. Магнитная восприимчивость оценивалась в первую очередь в очагах демиелинизации качественно для выделения паттернов распределения железа. Количественно магнитная восприимчивость измерялась в условных единицах — частицах на миллиард (ppb).

Карты MTR были получены с помощью программы для визуализации и анализа медицинских изображений 3D Slicer с использованием формулы:

$$MTR = \frac{(MT_{off} - MT_{on})}{MT_{off}} \cdot 1000,$$

где MT_{off} — интенсивность МР-сигнала до приложения импульса переноса намагниченности, MT_{on} — после приложения последнего [24, 25].

Показатель MTR (безразмерная величина) был рассчитан в очагах демиелинизации разных типов в сопоставлении с данными QSM, а именно:

1. У каждого пациента на карте QSM было случайным образом выбрано по два очага (при наличии) с разными паттернами распределения железа.
2. С помощью ROI-анализа в выбранных очагах был посчитан показатель MTR.
3. Был проведен корреляционный анализ показателей MTR с паттерном распределения железа в очагах демиелинизации.

Двое пациентов из группы PPC и двое из группы ВПРС не были включены в обработку QSM в связи с выраженными артефактами от движения. По той же причине у одного пациента с ППРС и у одного с ВПРС не были получены карты MTR. Таким образом, выборка составила 48 пациентов с PPC, 16 — с ППРС и 20 — с ВПРС.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 23.0 (IBM, США).

Использованы двусторонние варианты статистических критериев.

Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$ (при апостериорных попарных сравнениях — при скорректированном уровне значимости $p_{adj} < 0,05$).

Для описания количественной переменной с нормальным распределением (MTR) использованы медиана и квантили, а также среднее и стандартное отклонение.

Для сравнения несвязанных групп (тип очага) по количественной переменной с нормальным распределением (MTR) использован дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорными попарными сравнениями. При апостериорных попарных сравнениях для поправки на множественные сравнения использован метод Бонферрони или Даннетта.

Дополнительно проведено сравнение несвязанных групп (тип очага) по количественной переменной с нормальным распределением (MTR) с поправкой на возраст (в связи с возрастными различиями между группами пациентов с РС). Для этого использована общая линейная модель, включающая MTR в качестве зависимой переменной, тип очага в качестве фиксированного фактора, возраст в качестве ковариаты.

Результаты. При качественном анализе очаговых изменений в режимах T2 FLAIR, T1 MPAGE и на картах MTR и QSM в белом веществе головного мозга было выявлено:

- В режиме T2 FLAIR большинство очагов визуализируются в основном одинаково, в виде участков гомогенно повышенного МР-сигнала, за исключением некоторых очагов, имеющих более гипоинтенсивный МР-сигнал в центре и более гиперинтенсивный (по типу ободка) — по периферии (рис. 1, верхний ряд).
- На картах QSM (рис. 1, второй ряд сверху) были выявлены визуальные различия в распределении магнитной восприимчивости в очагах демиелинизации, а именно: часть очагов, имеющих гиперинтенсивный МР-сигнал в режиме T2 FLAIR, также имели гиперинтенсивный МР-сигнал на QSM, при этом некоторые из них имели повышенный МР-сигнал по периферии (по ободку, rim+; рис. 1, второй ряд сверху, а, б), а некоторые — гомогенно повышенный МР-сигнал, rim- (рис. 1, второй ряд сверху, в). Первые, в свою очередь, делятся на те, в которых повышенную интенсивность МР-сигнала имеет только ободок (рис. 1, второй ряд сверху, а), и те, в которых интенсивность МР-сигнала повышена также и в центре, rim+ mixed (рис. 1, второй ряд сверху, б). Кроме того, часть очагов, также имеющих повышенную интенсивность МР-сигнала в режиме T2 FLAIR, не визуализировались на QSM (имели изоинтенсивный МР-сигнал, non-visible; рис. 1, второй ряд сверху, г). У отдельных пациентов на картах QSM были выявлены очаги с гипоинтенсивным паттерном относительно окружающего белого вещества, очаги negative (рис. 1, второй ряд сверху, д).

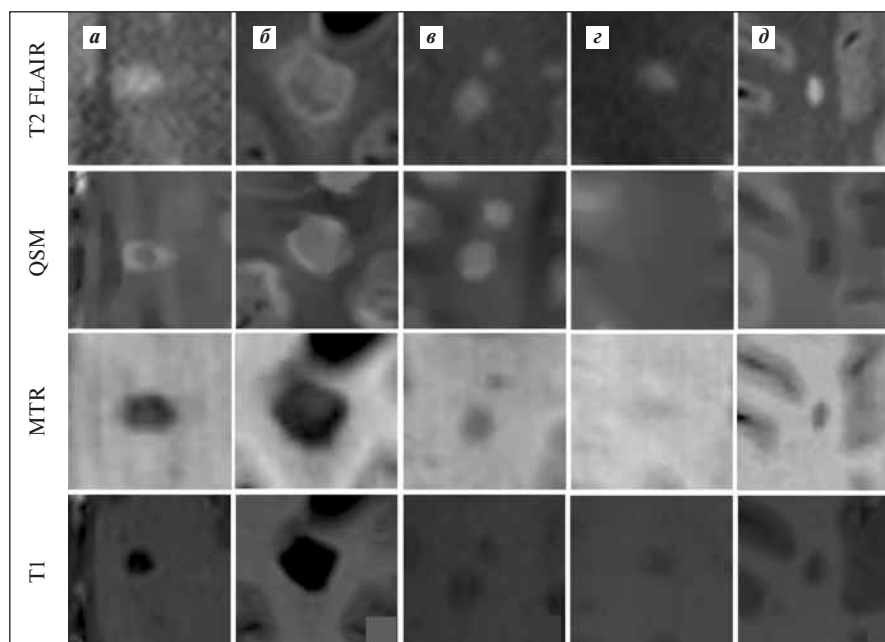


Рис. 1. Визуализация очагов демиелинизации в режиме T2 FLAIR (верхний ряд), на карте QSM (второй ряд сверху), на карте MTR (второй ряд снизу), в режиме T1 MPAGE (нижний ряд). Различные паттерны распределения железа в очагах демиелинизации по данным QSM (а–д): а, б — гиперинтенсивные очаги типа rim+ с кольцевидным (по ободку) распределением железа; в — гиперинтенсивные очаги типа rim- с гомогенным распределением железа; г — очаги, не визуализируемые (изоинтенсивные) на карте QSM (non-visible) по сравнению с T2 FLAIR; д — гипоинтенсивные очаги (negative)

Fig. 1. Visualization of demyelination foci in T2 FLAIR mode (top row), on the QSM (second row from top), on the MTR map (second row from bottom), in T1 MPAGE mode (bottom row). Different patterns of iron distribution in demyelination foci according to QSM data (a–d): a, б — hyperintense foci of rim+ type with a ring-shaped (along the rim) iron distribution; в — hyperintense lesions of rim- type with a homogeneous iron distribution; г — lesions non-visible on the QSM map (non-visible) compared to T2 FLAIR (isointense); д — hypointense foci (negative)

- На картах MTR очаги разных типов по данным QSM также различались по сигнальным характеристикам (степени выраженности гипоинтенсивности, демиелинизации), причем очаги с кольцевидным паттерном магнитной восприимчивости на QSM (rim+) имели наиболее гипоинтенсивный МР-сигнал на MTR (рис. 1, второй ряд снизу).
- Визуализация очагов в режиме T1 MPAGE была сопоставима с полученными данными MTR, где очаги типа rim+ также имели наиболее гипоинтенсивный МР-сигнал и определялись преимущественно в виде хронических «черных дыр» (рис. 1, нижний ряд).

Таким образом, при качественном сопоставлении очагов демиелинизации на картах QSM и MTR, а также в режимах T2 FLAIR и T1 было выявлено, что наличие кольцевидного паттерна магнитной восприимчивости на QSM в очагах (rim+) сопоставимо с более низким МР-сигналом в режиме T1 (визуализацией по типу хронических «черных дыр»), негетогенно повышенным МР-сигналом в режиме T2 FLAIR и более выраженной демиелинизацией по данным MTR, что, вероятно, служит проявлением крайней степени повреждения вещества головного мозга.

При количественной оценке карт QSM и MTR было выявлено:

- На картах QSM среди гомогенных очагов rim- одни имели положительные значения магнитной восприимчивости (>0 ppb) (rim- positive), а другие, несмотря на визуальную гиперинтенсивность МР-сигнал по сравнению с окружающим белым веществом — отрицательные значения магнитной восприимчивости (<0 ppb) (rim- negative). Среди других паттернов распределения железа (rim+ и non-visible) значимых количественных различий выявлено не было.
- Статистически значимые различия были выявлены при количественном измерении коэффициента переноса намагниченности (MTR) в очагах разных типов по данным QSM (рис. 2).

Апостериорный анализ показал, что различия MTR были статистически значимыми при всех попарных сравнениях очагов rim+, rim- и non-visible, без разделения очагов rim+ и rim- на подгруппы ($p<0,001$). При этом, с учетом очагов типа rim+ mixed, rim- positive и rim- negative, статистически значимыми оказались различия между всеми типами очагов ($p<0,001$), за исключением rim+ и rim+ mixed, $p=0,627$ (табл. 1); это говорит о том, что гомогенные очаги без ободка (rim-) с положительной и отрицательной магнитной восприимчивостью (rim- positive и rim- negative), несмотря на одинаковую качественную визуализацию, учитывая значимые количественные различия по данным MTR, должны рассматриваться отдельно.

Таким образом, нами были выявлены следующие типы хронических очагов демиелинизации по данным QSM в сопоставлении с MTR и стандартными режимами T2 FLAIR, T1 MPRAGE:

- 1) очаги с гиперинтенсивным ободком и изоинтенсивным МР-сигналом в центре (rim+);

- 2) очаги с гиперинтенсивным ободком и слабо гиперинтенсивным МР-сигналом в центре (rim+ mixed);
- 3) очаги с гомогенно гиперинтенсивным МР-сигналом без ободка и положительной магнитной восприимчивостью (rim- positive);
- 4) очаги с гомогенно гиперинтенсивным МР-сигналом без ободка и отрицательной магнитной восприимчивостью (rim- negative);
- 5) очаги, не визуализируемые (изоинтенсивные) на QSM по сравнению с T2 FLAIR (non-visible);
- 6) гипоинтенсивные очаги (negative).

Среди испытуемых также было выявлено 12 пациентов (восемь — с РРС, четыре — с ППРС) с наличием активных очагов, накапливающих КВ, которые, как правило, не визуализировались на картах QSM либо визуализировались слабо (рис. 3).

При анализе распределения железосодержащих очагов среди пациентов с различными типами течения РС было выявлено, что очаги с наличием железа (независимо от типа) наблюдались во всех группах пациентов с РС: в 85,4% случаев при РРС, в 81,3% случаев — при ППРС и в 100% случаев — при ВПРС. При этом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p>0,05$), наблюдалась тенденция к увеличению количества очагов с наличием железа (как общего, так и с кольцевидным паттерном, rim+) при ВПРС (табл. 2).

Обсуждение. Механизмы развития нейродегенерации при РС на сегодняшний день остаются до конца не изученными, однако обсуждаются отдельные процессы, которые могут постепенно приводить к атрофии головного мозга [12, 26]. Хронические активные очаги демиелинизации могут являться одним из таких факторов, поскольку длительная провоспалительная активность может приводить к бо-

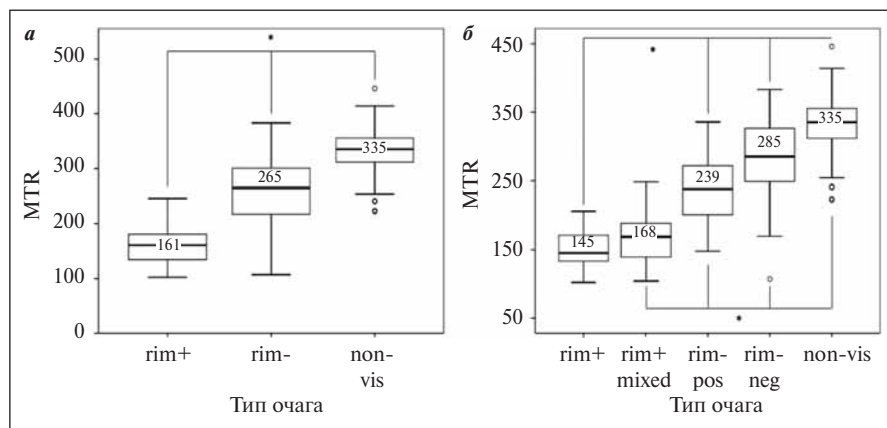


Рис. 2. Различия MTR в очагах разных типов у пациентов с РС:

а — без разделения очагов с ободком на rim+ и rim+ mixed и очагов без ободка на rim- positive и rim- negative; б — с выделением отдельно очагов rim+ mixed и rim- negative. * — статистически значимые различия ($p<0,001$);

° — отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки

Fig. 2. Differences in MTR in lesions of different types in patients with MS:

а — without differentiation between rim+/ rim+ mixed lesions and rim- positive/rim- negative lesions; б — including rim+ mixed and rim- negative lesions. * — statistically significant differences ($p<0,001$); ° — individual measurement results that stand out from the general sample

Таблица 1.

MTR в хронических очагах демиелинизации разных типов, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 1.

MTR in chronic lesions of demyelination, Me [25th; 75th percentiles]

Тип очага	MTR
rim+	145,0 [133,0; 171,0]
rim+ mixed	167,5 [134,5; 190,0]
rim- positive	238,8 [201,5; 271,5]
rim- negative	285,0 [248,8; 326,3]
non-visible	335,3 [311,5; 355,5]
p*	<0,001

Примечание. p* — уровень значимости для попарных сравнений между группами, за исключением rim+ и rim+ mixed; $p_{rim+/rim+ mixed}=0,627$; * — значения с поправкой на возраст.

лее тяжелой демиелинизации и гибели аксонов как в самих очагах, так и за счет восходящей и нисходящей дегенерации трактов, проходящих через них, что, в свою очередь, сопровождается увеличением размера очагов с течением времени [7, 27, 28].

Учитывая, что отличительной особенностью хронических активных очагов является периферическое накопление активированной микроглии, нагруженной железом, становится возможной их визуализация при МРТ головного мозга в виде гиперинтенсивного ободка на картах QSM (rim+), что может стать полезным инструментом для оценки скрытого воспалительного процесса при РС и иметь прогностическую ценность [11, 12]. В свою очередь, в хронических неактивных и «теневых» очагах ободок из активированной микроглии отсутствует, что отличает последние от хронических активных очагов [8]. При этом наличие железа не связано с размером очага и может визуализироваться как в мелких, так и в крупных очагах, однако в последних железо практически всегда присутствует.

Тот факт, что железо присутствует в основном в «тлеющих» очагах, но не наблюдается в «теневых», можно объяснить тем, что после закрытия гематоэнцефалического барьера провоспалительные иммунные клетки могут оставаться в области очагов и продолжать свою деятельность, причем на смену Т-клеточному воспалению приходит воспалительный процесс, обусловленный клетками микроглии, призванными фагоцитировать остатки разрушенных олигодендроцитов, миелиновых оболочек и аксонов. При этом разрушение клеток в очаге демиелинизации приводит к высвобождению железа и его интерстициальному накоплению, что, в свою очередь, только усугубляет ситуацию и, вероятно, может способствовать дальнейшей нейродегенерации [8, 17]. Данное предположение может объяснить полученные нами результаты сопоставления QSM в очагах со степенью миелинизации в них, измеренной с помощью MTR. В предыдущих работах было продемонстрировано, что MTR снижается как в очагах, так и во внешне неизменном белом веществе при РС и связан с объемом остаточных аксонов и степенью содержания миелина [29]. В настоящей работе было выявлено, что очаги с железосодержащим ободком (rim+) имеют самые низкие значения MTR, что говорит о более глубоком повреждении и более выраженной демиелинизации. В то же время очаги, не визуализирующиеся на карте QSM (non-visible) и не накапливающие КВ, напротив, имеют самые высокие значения MTR. При визуальном разделении очагов с железосодержащим ободком на кольцевидные (rim+) и смешанные (rim+ mixed) значимых различий по степени миелинизации на картах MTR в них выявлено не было. Очаги с однородным паттерном распределения железа (rim-) по значениям переноса намагниченности занимают промежуточное положение между очагами типа rim+ и non-visible. Однако данные очаги различались между собой: часть из них имели положительные значения магнитной восприимчиво-

сти ($\rho_{rb} > 0$), а часть — отрицательные, что затрудняет интерпретацию результатов, поскольку до сих пор остается

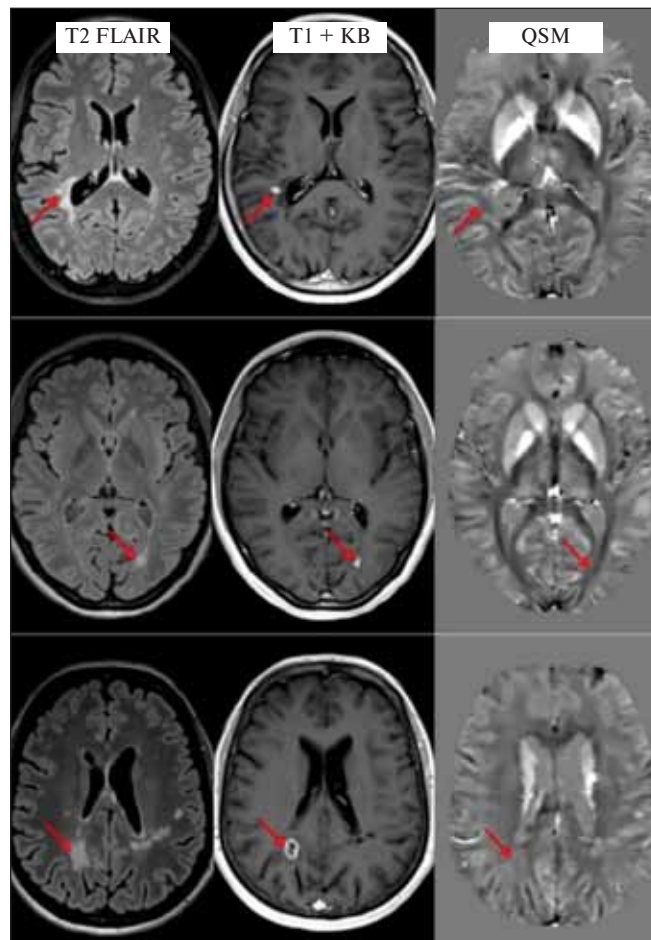


Рис. 3. Визуализация активных очагов демиелинизации (стрелки) в режиме T1 после внутривенного контрастирования (средний столбец) в сопоставлении с T2 FLAIR (левый столбец) и QSM (правый столбец)

Fig. 3. Acute demyelination lesions (arrows) on T1 mode after IV contrast enhancement (middle column) in comparison with T2 FLAIR (left column) and QSM (right column)

Таблица 2.

Различия между группами пациентов с РС по наличию и количеству железосодержащих очагов
Differences between groups of MS patients in terms of the presence and number of iron-containing lesions

Характеристика	PPC (n=50) 1	Группа ППРС (n=17) 2	ВППРС (n=23) 3	p*
Наличие очагов с железом, n (%):				
нет	7 (14,6)	3 (18,8)	0	$p_{1-2} > 0,05$
да	41 (85,4)	13 (81,3)	20 (100,0)	$p_{1-3} < 0,02$ $p_{2-3} < 0,02$
Количество очагов с железом, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [1,0; 10,0]	4,0 [1,0; 9,5]	10,0 [6,5; 15,5]	0,079

Примечание. p — уровень значимости для различий между группами (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом); * — значения с поправкой на возраст.

дискутабельным, есть ли железо в очагах, имеющих отрицательную магнитную восприимчивость на QSM, или свой вклад в повышение МР-сигнала относительно окружающего белого вещества вносит исключительно гипомиелинизация [30, 31]. В связи с вышеизложенным мы разделили очаги типа rim- на два подтипа: с отрицательной (rim- negative) и положительной (rim- positive) магнитной восприимчивостью на QSM — и также сопоставили их со значениями на MTR. Миелинизация в очагах с rim- positive оказалась статистически значимо ниже, чем в очагах rim- negative, что не позволило объединить данные очаги в один паттерн. Тот факт, что наличие железа в очаге коррелирует с более выраженной демиелинизацией, позволяет предположить, что оно может иметь отрицательное влияние на восстановление миелина [15]. В свою очередь, non-visible очаги, в которых свободное железо, вероятно, отсутствует, обладают также самыми высокими значениями миелинизации по данным MTR. Предполагается, что в таких очагах происходит частичная ремиелинизация, они относятся к группе хронических неактивных, или «теневых», очагов [28, 32]. Стоит также отметить, что у некоторых пациентов с РС были выявлены очаги, имеющие гипоинтенсивный МР-сигнал на QSM и отрицательные значения магнитной восприимчивости относительно окружающего белого вещества, что, вероятно, также может говорить о происходящей ремиелинизации. Однако остается не до конца ясным, чем отличаются между собой изоинтенсивные (non-visible) и гипоинтенсивные (negative) очаги на QSM гистологически. Одним из объяснений разных паттернов, согласно последним исследованиям, может быть измененная структура миелина при ремиелинизации [33].

Отдельно стоит отметить наблюдение, согласно которому контраст-накапливающие очаги, как правило, не были видны на QSM при накоплении ими КВ в режиме T1. Данный феномен позволяет предположить, что магнитные характеристики очагов изменяются по мере их эволюции от активных до хронических, что подтверждают результаты ряда исследований, согласно которым активные очаги практически всегда имели низкие значения магнитной восприимчивости, однако со временем, когда они переставали накапливать КВ, во многих из них значения магнитной восприимчивости постепенно начинали возрастать [34]. Однако для однозначного ответа на вопросы, являются ли паттерны визуализации очагов лишь этапами одного процесса, или же эволюция очагов может происходить по нескольким путям и, в данном случае, что предопределяет развитие того или иного пути эволюции, необходимо проведение дальнейших продольных исследований.

Заключение. Таким образом, несмотря на преимущественно сходную визуализацию очагов демиелинизации при РС в режиме T2 FLAIR, с помощью QSM и MTR были выявлены, наоборот, различные паттерны очагов при РС, в зависимости от распределения в них железа и степени повреждения (демиелинизации) в их структуре, что потенциально может помочь в дифференцировке хронических активных («телющих») очагов, имеющих тенденцию постепенно увеличиваться в размерах с течением времени и способствующих нейродегенеративному процессу, а также хронических неактивных, в том числе «теневых», очагов, не изменяющихся со временем. Выявленные различия потенциально могут иметь прогностическое значение, отражая повреждение тканей, тяжесть заболевания и его прогрессирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21.
2. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Mar;37(3):394-401. doi: 10.3174/ajnr.A4539. Epub 2015 Nov 12.
3. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al; MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):292-303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2. Epub 2016 Jan 26.
4. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 May 1;8(5):a028969. doi: 10.1101/cshperspect.a028969
5. Брюхов ВВ, Куликова СН, Кротенкова МВ и др. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;(3):47-53. [Bryukhov VV, Kulikova SN, Krotchenkova MV, et al. State-of-the-art neuroimaging techniques in pathogenesis of multiple sclerosis. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2013;(3):47-53 (In Russ.)].
6. 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.
7. 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.
8. Harrison DM, Li X, Liu H, et al. Lesion Heterogeneity on High-Field Susceptibility MRI Is Associated with Multiple Sclerosis Severity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Aug;37(8):1447-53. doi: 10.3174/ajnr.A4726. Epub 2016 Mar 3.
9. Kular L, Ewing E, Needham M, et al. DNA methylation changes in glial cells of the normal-appearing white matter in Multiple Sclerosis patients. *Epigenetics.* 2022 Nov;17(11):1311-30. doi: 10.1080/15592294.2021.2020436. Epub 2022 Jan 30.
10. Yong VW. Microglia in multiple sclerosis: Protectors turn destroyers. *Neuron.* 2022 Nov 2;110(21):3534-48. doi: 10.1016/j.neuron.2022.06.023. Epub 2022 Jul 25.
11. Gillen KM, Mubarak M, Nguyen TD, Pitt D. Significance and *In Vivo* Detection of Iron-Laden Microglia in White Matter Multiple Sclerosis Lesions. *Front Immunol.* 2018 Feb 19;9:255. doi: 10.3389/fimmu.2018.00255
12. Gillen KM, Mubarak M, Park C, et al. QSM is an imaging biomarker for chronic glial activation in multiple sclerosis lesions. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Apr;8(4):877-86. doi: 10.1002/acn3.51338. Epub 2021 Mar 11.
13. Rouault TA. Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci.* 2013 Aug;14(8):551-64. doi: 10.1038/nrn3453. Epub 2013 Jul 3.

14. Williams R, Buchheit CL, Berman NE, LeVine SM. Pathogenic implications of iron accumulation in multiple sclerosis. *J Neurochem*. 2012 Jan;120(1):7-25. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07536.x. Epub 2011 Nov 11. Erratum in: *J Neurochem*. 2012 Apr;121(2):326.
15. Zhang Y, Gauthier SA, Gupta A, et al. Quantitative Susceptibility Mapping and R2* Measured Changes during White Matter Lesion Development in Multiple Sclerosis: Myelin Breakdown, Myelin Debris Degradation and Removal, and Iron Accumulation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Sep;37(9):1629-35. doi: 10.3174/ajnr.A4825. Epub 2016 Jun 2.
16. Zivadinov R, Schweser F, Dwyer MG, Pol S. Detection of Monocyte/Macrophage and Microglia Activation in the TMEV Model of Chronic Demyelination Using USPIO-Enhanced Ultrahigh-Field Imaging. *J Neuroimaging*. 2020 Nov;30(6):769-78. doi: 10.1111/jon.12768. Epub 2020 Aug 31.
17. 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.
18. Popescu BF, Frischer JM, Webb SM, et al. Pathogenic implications of distinct patterns of iron and zinc in chronic MS lesions. *Acta Neuropathol*. 2017 Jul;134(1):45-64. doi: 10.1007/s00401-017-1696-8. Epub 2017 Mar 22.
19. 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
20. Haacke EM, Makki M, Ge Y, et al. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Mar;29(3):537-44. doi: 10.1002/jmri.21676
21. Liu C, Li W, Tong KA, et al. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *J Magn Reson Imaging*. 2015 Jul;42(1):23-41. doi: 10.1002/jmri.24768. Epub 2014 Aug 1.
22. Eskreis-Winkler S, Deh K, Gupta A, et al. Multiple sclerosis lesion geometry in quantitative susceptibility mapping (QSM) and phase imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2015 Jul;42(1):224-9. doi: 10.1002/jmri.24745. Epub 2014 Aug 30.
23. Wang Y, Liu T. Quantitative susceptibility mapping (QSM): Decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. *Magn Reson Med*. 2015 Jan;73(1):82-101. doi: 10.1002/mrm.25358. Epub 2014 Jul 17.
24. Filippi M, Rocca MA. Magnetic resonance imaging techniques to define and monitor tissue damage and repair in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254(1):155-62. doi: 10.1007/s00415-007-1010-0
25. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012 Nov;30(9):1323-41. doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001. Epub 2012 Jul 6.
26. 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.
27. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):183-93. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X
28. Weber CE, Wittayer M, Kraemer M, et al. Long-term dynamics of multiple sclerosis iron rim lesions. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103340. doi: 10.1016/j.msard.2021.103340. Epub 2021 Oct 18.
29. Hnilicova P, Strbak O, Kolisek M, et al. Current Methods of Magnetic Resonance for Noninvasive Assessment of Molecular Aspects of Pathoetiology in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 25;21(17):6117. doi: 10.3390/ijms21176117
30. Wisnieff C, Ramanan S, Olesik J, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) of white matter multiple sclerosis lesions: Interpreting positive susceptibility and the presence of iron. *Magn Reson Med*. 2015 Aug;74(2):564-70. doi: 10.1002/mrm.25420. Epub 2014 Aug 18.
31. Deh K, Ponath GD, Molvi Z, et al. Magnetic susceptibility increases as diamagnetic molecules breakdown: Myelin digestion during multiple sclerosis lesion formation contributes to increase on QSM. *J Magn Reson Imaging*. 2018 Nov;48(5):1281-7. doi: 10.1002/jmri.25997. Epub 2018 Mar 8.
32. Rahmzadeh R, Galbusera R, Lu PJ, et al. A New Advanced MRI Biomarker for Remyelinated Lesions in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2022 Sep;92(3):486-502. doi: 10.1002/ana.26441. Epub 2022 Jul 13.
33. Orthmann-Murphy J, Call CL, Molina-Castro GC, et al. Remyelination alters the pattern of myelin in the cerebral cortex. *Elife*. 2020 May 27;9:e56621. doi: 10.7554/eLife.56621
34. Zhang Y, Gauthier SA, Gupta A, et al. Longitudinal change in magnetic susceptibility of new enhanced multiple sclerosis (MS) lesions measured on serial quantitative susceptibility mapping (QSM). *J Magn Reson Imaging*. 2016 Aug;44(2):426-32. doi: 10.1002/jmri.25144. Epub 2016 Jan 22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.07.2023/24.10.2023/25.10.2023

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.

Матросова М.С. <https://orcid.org/0000-0003-4604-7288>
Брюхов В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1645-6526>
Попова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>
Бельская Г.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>
Кротенкова М.В. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>