



ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1256>

# Количественная оценка магнитной восприимчивости (QSM) в подкорковых структурах головного мозга как маркер нейродегенерации при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе

© Матросова М.С.<sup>1\*</sup>, Брюхов В.В.<sup>1</sup>, Попова Е.В.<sup>2,3</sup>,  
Бельская Г.Н.<sup>1</sup>, Кротенкова М.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ “Научный центр неврологии”; 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, стр. 1, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФGAOY BO “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России; 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ города Москвы “Городская клиническая больница № 24 ДЗ города Москвы” (ГБУЗ “ГКБ № 24 ДЗМ”); 127015 Москва, ул. Писцовая, д. 10, Российская Федерация

**Цель исследования:** изучение изменений в распределении железа в веществе головного мозга с помощью методики магнитно-резонансной томографии (МРТ) – количественного картирования восприимчивости (quantitative susceptibility mapping – QSM) – в сопоставлении с клиническими данными у пациентов с рассеянным склерозом (РС).

**Материал и методы.** В данное проспективное исследование вошло три группы пациентов: 47 пациентов с ремиттирующим РС (РРС), 20 – с вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) и 39 здоровых добровольцев (группа контроля). Для всех пациентов были собраны анамнестические данные и проведена МРТ головного мозга, включающая последовательность мульти-эхо 3D T2\* GRE, после чего были получены карты QSM и рассчитана относительная магнитная восприимчивость в области подкорковых структур.

**Результаты.** Были выявлены более высокие показатели магнитной восприимчивости в скорлупе у пациентов с ВПРС по сравнению с РРС, что может отражать избыточное накопление железа в данных структурах. При этом было выявлено понижение магнитной восприимчивости в подушке таламуса у пациентов с ВПРС, однако у части пациентов отмечалось ее резкое повышение при уменьшении объема подушки таламуса.

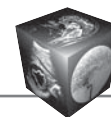
**Заключение.** Повышение магнитной восприимчивости на карте QSM в области подкорковых структур головного мозга, преимущественно в области скорлупы, отражающее накопление железа, а также ее снижение в области подушки таламуса, являются более характерными для пациентов с ВПРС, что может иметь прогностическую значимость в оценке прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, магнитно-резонансная томография, железо, количественное картирование восприимчивости, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

**Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Матросова М.С., Брюхов В.В., Попова Е.В., Бельская Г.Н., Кротенкова М.В. Количественная оценка магнитной восприимчивости (QSM) в подкорковых структурах головного мозга как маркер нейродегенерации при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе. *Медицинская визуализация*. 2023; 27 (2): 12–22. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1256>

**Поступила в редакцию:** 10.09.2022. **Принята к печати:** 09.03.2023. **Опубликована online:** 15.05.2023.



# Quantitative susceptibility mapping (QSM) in deep gray matter as a neurodegeneration marker in relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis

© Maria S. Matrosova<sup>1\*</sup>, Vasiliy V. Bryukhov<sup>1</sup>, Ekaterina V. Popova<sup>2, 3</sup>, Galina N. Belskaya<sup>1</sup>, Marina V. Krotenkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research center of neurology; 80-1, Volokolamskoye shosse, Moscow 125367, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; house 1, Ostriviyanova str., Moscow 117997, Russian Federation

<sup>3</sup> City Clinical Hospital №24 of Moscow Healthcare Department; 10, Pistsovaya str., Moscow 127015, Russian Federation

**Purpose.** The aim of the study was to investigate changes in iron distribution in the brain of patients with multiple sclerosis (MS) using magnetic resonance imaging (MRI) technique – quantitative susceptibility mapping (QSM) – in comparison with clinical data.

**Materials and methods.** Three groups of patients were included in this prospective study: 47 patients with relapsing-remitting MS (RRMS), 20 patients with secondary progressive MS (SPMS) and 39 healthy controls. For all patients we collected clinical data, including history of present illness (H&P) and disability degree, and performed brain MRI followed by QSM maps obtaining and assessing relative magnetic susceptibility in subcortical structures.

**Results.** We found an increase in magnetic susceptibility in the heads of the caudate nuclei and in putamen in patients with SPMS as compared to RRMS. At the same time, a decrease in magnetic susceptibility in the thalamic pulvinar was detected in patients with MS in the long term, but a sharp hyperintensity in conjunction with decreasing volume was observed in some patients.

**Conclusion.** Increased magnetic susceptibility on the QSM in subcortical structures of the brain, reflecting iron content, is more typical for patients with SPMS, which may indicate the prognostic value of these changes.

**Keywords:** multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, iron, quantitative susceptibility mapping, secondary progressive multiple sclerosis

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

**For citation:** Matrosova M.S., Bryukhov V.V., Popova E.V., Belskaya G.N., Krotenkova M.V. Quantitative susceptibility mapping (QSM) in deep gray matter as a neurodegeneration marker in relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis. *Medical Visualization*. 2023; 27 (2): 12–22. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1256>

**Received:** 10.09.2022.

**Accepted for publication:** 09.03.2023.

**Published online:** 15.05.2023.

## Введение

Рассеянный склероз (РС) – распространенное воспалительно-дегенеративное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), поражающее преимущественно людей трудоспособного возраста. В мире насчитывается более 2 млн человек, страдающих данной патологией, занимающей четвертое место по распространенности среди всех неврологических заболеваний в мире [1, 2]. Несмотря на это, точный патогенез заболевания до сих пор полностью не изучен, а существующее лечение направлено, в первую очередь, на иммунологический, воспалительно-опосредованный компонент заболевания [3–6]. В свою очередь, не менее важную роль в развитии заболевания играет нейродегенера-

тивный компонент, который особенно характерен для прогрессирующих форм РС, но начинается уже на ранних стадиях развития заболевания, постепенно нарастая во времени [7–9].

“Золотым стандартом” диагностики РС является магнитно-резонансная томография (МРТ), оценивающая диссеминацию очаговых изменений в пространстве и во времени [10, 11]. Однако прогрессирующие формы РС зачастую не сопровождаются появлением при МРТ-исследовании новых очагов в головном и спинном мозге, в то время как симптоматика пациента неуклонно нарастает [12]. При этом нет четких критериев перехода ремиттирующего РС (РРС) во вторично-прогрессирующий РС (ВПРС), а механизмы, по которым происходит прогрессирование заболевания, остаются



ся не изученными [13, 14]. Подтверждение прогрессирования устанавливается клинически исходя из стойкого нарастания неврологического дефицита или балла по расширенной шкале оценки инвалидности EDSS лишь спустя 6 мес от появления неврологических нарушений [15, 16].

Оценка наличия прогрессирования заболевания при МРТ также требует длительного динамического наблюдения. Так, на сегодняшний день известно, что нейродегенеративный процесс при РС сопровождается развитием атрофии вещества мозга (как корковой, так и глобальной), которую сложно измерить на ранних стадиях, поскольку в стандартных режимах МРТ она оценивается косвенно в виде расширения ликворосодержащих пространств, что невозможно увидеть при коротком динамическом наблюдении [17]. Морфометрическое МРТ-исследование также позволяет оценить атрофические изменения ретроспективно, но уже когда они произошли [18, 19].

В связи с вышеизложенным поиск возможных биомаркеров (в том числе нейровизуализационных), позволяющих выявить переход РРС в ВПРС и оценить нейродегенеративный компонент заболевания, может сыграть важную роль в своевременной диагностике прогрессирующих форм РС и, возможно, определить новую мишень для терапии заболевания [20]. Одним из таких предикторов потенциально может являться железо, поскольку нарушение его метаболизма и аккумуляция в определенных областях головного мозга сопровождается развитием многих нейродегенеративных заболеваний. При этом необходимо помнить, что этот процесс также, хотя и в меньшей степени, является характерным для процесса старения головного мозга [21–25]. Кроме того, установлено, что большое его количество содержится в клетках микроглии, которые участвуют в патогенезе РС, а также в олигодендроцитах, при разрушении которых также возможно его высвобождение [26–29]. Однако количественная оценка железа невозможна как с помощью стандартных последовательностей МРТ, так и с помощью T2\* и изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (susceptibility weighted images – SWI). Для данной цели может использоваться современная МРТ-методика – количественное картирование восприимчивости (quantitative susceptibility mapping – QSM). QSM позволяет количественно оценивать магнитную восприимчивость химических соединений в организме человека, включая железо, кальций и продукты распада крови [30–32].

В мире в последние годы научный интерес к паттернам накопления железа при РС не стихает, исследования по данной теме активно ведутся

[33–35]. Таким образом, целью данной работы стало изучение накопления железа в веществе головного мозга у больных РС с помощью QSM, а также поиск взаимосвязей его содержания с клинической картиной и типом течения заболевания.

## Материал и методы

### Пациенты

Данное проспективное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ “Научный центр неврологии”.

В исследование было включено 47 пациентов с РРС (из них 35 женщин) в возрасте от 18 до 57 лет (34 [27;41]), а также 20 пациентов с ВПРС (из них 15 женщин) в возрасте от 24 до 66 лет (49 [39;55]) из межклубных отделений РС города Москвы. Критериями исключения, помимо клаустрофобии и металлических имплантов в организме (в том числе кардиостимулятора), было наличие беременности, сопутствующей патологии головного мозга при МРТ и проведение пульс-терапии в течение месяца до момента исследования. Группу контроля составили 39 здоровых добровольцев (из них 27 женщин) в возрасте от 23 до 58 лет без структурной патологии головного мозга при МРТ, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами группы РРС (33 [27;46]), не имеющих жалоб со стороны ЦНС.

Все пациенты были заранее осведомлены о предстоящем исследовании и подписали добровольное информированное согласие на его проведение.

### Клиническая оценка

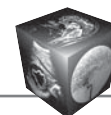
Для всех пациентов предварительно были собраны клиничко-анамнестические данные: возраст, продолжительность заболевания, симптоматика, с которой оно дебютировало, и возраст пациента в дебюте (см. таблицу). Кроме того, врачом-неврологом был определен балл по расширенной шкале оценки инвалидности (EDSS).

### Протокол МРТ

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

Протокол МРТ включал в себя импульсные последовательности T2 tse, 3D T2 FLAIR (с подавлением МР-сигнала от свободной жидкости), а также дополнительный режим мульти-эхо 3D T2\* GRE (для получения карты QSM).

Стандартные T2-взвешенные изображения были получены с использованием следующих па-



**Таблица.** Демографические и клинические характеристики пациентов всех групп и количественные значения магнитной восприимчивости в структурах головного мозга

**Table.** Demographic and clinical characteristics of patients in all groups and quantitative values of magnetic susceptibility in brain structures

|                                                                                  |                                     | Группа / Group         |                        |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|
|                                                                                  |                                     | PPC / RRMS<br>(n = 47) | ВПС / SPMS<br>(n = 20) | контроль / control<br>(n = 39) |
| Пол / Sex                                                                        | Мужской / Male, %                   | 12 (25,5%)             | 5 (25%)                | 12 (30,8%)                     |
|                                                                                  | Женский / Female, %                 | 35 (74,5%)             | 15 (75%)               | 27 (69,2%)                     |
| Возраст, годы<br>Age, years                                                      | Медиана [Q1; Q3]<br>Median [Q1; Q3] | 34,0 [27,0; 40,0]      | 48,5 [39,0; 57,0]*     | 30,5 [27,0; 45,5]              |
| Стаж заболевания, годы<br>Disease duration, years                                | Медиана [Q1; Q3]<br>Median [Q1; Q3] | 8,0 [5,0; 12,0]        | 15,0 [10,0; 20,0]*     | –                              |
| Шкала EDSS, балл<br>EDSS score                                                   | Медиана [Q1; Q3]<br>Median [Q1; Q3] | 1,5 [1,0; 2,0]         | 5,5 [4,5; 6,0]*        | 0,0 [0,0; 0,0]                 |
| Головки хвостатых ядер<br>(ppb, mean)<br>Hheads of caudate nuclei<br>(ppb, mean) | Среднее $\pm$ SD<br>Mean $\pm$ SD   | 66,0 $\pm$ 17,0        | 68,0 $\pm$ 30,0        | 59,0 $\pm$ 13,0                |
| Скорлупа (ppb, mean)**<br>Putamen (ppb, mean)**                                  | Среднее $\pm$ SD<br>Mean $\pm$ SD   | 43,8 $\pm$ 21,5        | 51,9 $\pm$ 30,8*       | 36,2 $\pm$ 15,2                |
| Бледный шар (ppb, mean)<br>Globus pallidus (ppb, mean)                           | Среднее $\pm$ SD<br>Mean $\pm$ SD   | 145,8 $\pm$ 32,8       | 150,9 $\pm$ 73,3       | 136,0 $\pm$ 27,2               |
| Таламус (ppb, mean)<br>Pulvinar (ppb, mean)                                      | Среднее $\pm$ SD<br>Mean $\pm$ SD   | 35,0 $\pm$ 28,5        | 17,1 $\pm$ 31,0*       | 38,1 $\pm$ 24,2                |
| Зубчатые ядра мозжечка<br>(ppb, mean)**<br>Dentate nuclei (ppb, mean)**          | Среднее $\pm$ SD<br>Mean $\pm$ SD   | 119,9 $\pm$ 39,2       | 120,3 $\pm$ 78,5       | 95,2 $\pm$ 40,2                |
| Красные ядра (ppb, mean)**<br>Red nuclei (ppb, mean)**                           | Среднее $\pm$ SD<br>Mean $\pm$ SD   | 114,8 $\pm$ 39,5       | 121,1 $\pm$ 42,4       | 107,5 $\pm$ 31,3               |
| ВНБВ1 (ppb, mean)<br>NAWM1 (ppb, mean)                                           | Среднее $\pm$ SD<br>Mean $\pm$ SD   | –20,6 $\pm$ 7,4        | –22,2 $\pm$ 4,3        | –20,3 $\pm$ 8,0                |
| ВНБВ2 (ppb, mean)<br>NAWM2 (ppb, mean)                                           | Среднее $\pm$ SD<br>Mean $\pm$ SD   | –26,1 $\pm$ 8,6        | –28,5 $\pm$ 7,0        | –25,5 $\pm$ 8,3                |
| Моторная кора (ppb, mean)**<br>Motor cortex (ppb, mean)**                        | Среднее $\pm$ SD<br>Mean $\pm$ SD   | 24,8 $\pm$ 12,5        | 29,1 $\pm$ 14,4        | 23,0 $\pm$ 12,9                |

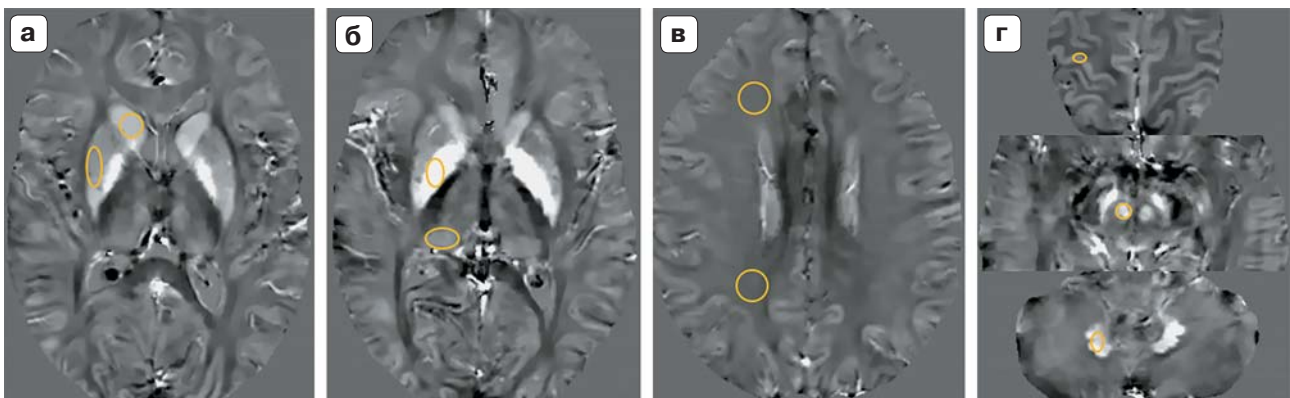
*Примечание.* \* p-value < 0,05. \*\* Значения с поправкой на возраст. ВНБВ1 – внешне неизмененное белое вещество лобных долей; ВНБВ2 – внешне неизмененное вещество теменных долей.

*Note:* \* p-value < 0.05; \*\* Age-adjusted values; NAWM1 – normal-appearing white matter in frontal lobes; NAWM2 – normal-appearing white matter in parietal lobes.

раметров: TR/TE = 6000/99 мс, турбо фактор (TF) 17, ETL 13, толщина срезов 4 мм, угол наклона 150°, размер вокселя 0,3  $\times$  0,3  $\times$  4,0 мм, ширина полосы пропускания (bandwidth) 220 Гц/пиксель, время последовательности (TA) 1 мин 26 с.

Последовательность 3D T2 FLAIR была получена с использованием следующих параметров: TR/TE/TI = 7000/390/2200 мс, TF 278, толщина срезов 0,6 мм, размер вокселя 0,5  $\times$  0,5  $\times$  0,6 мм, bandwidth 751 Гц/пиксель, TA 7 мин 58 с.

Для получения исходных фазовых и магнитудных изображений с целью дальнейшего получения карт QSM была использована последовательность 3D T2\* GRE с множественными эхосигналами (multi TE) и следующими параметрами: 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  $\times$  0,5  $\times$  1 мм, TA 4 мин 38 с.



**Рис. 1.** Области интереса (ROI) на карте QSM, в которых измерялась магнитная восприимчивость (на каждом рисунке – сверху вниз соответственно). **а** – головка хвостатого ядра и скорлупа; **б** – бледный шар и подушка таламуса; **в** – внешне неизмененное белое вещество лобной и теменной долей; **г** – кора прецентральной извилины (моторная кора), красное ядро, зубчатое ядро мозжечка.

**Fig. 1.** Regions of interest (ROIs) on the QSM map in which magnetic susceptibility was measured (top to bottom). **a** – head of caudate nucleus and putamen; **b** – globus pallidus and thalamic pulvinar; **v** – normal-appearing white matter of frontal and parietal lobes; **g** – motor cortex, red nucleus, dentate nucleus.

### Постобработка и анализ изображений

Для получения карт QSM была использована программа MEDI Toolbox, разработанная на базе языка программирования MatLab, со встроенным алгоритмом MEDI (Morphology Enabled Dipole Inversion) [36, 37].

С помощью ROI-анализа было проведено измерение магнитной восприимчивости (в ppb) на картах QSM следующей локализации: головки хвостатых ядер, скорлупа, бледный шар и подушка таламуса с двух сторон, красные ядра, зубчатые ядра, кора прецентральной извилины (моторная кора), а также внешне неизмененное белое вещество (ВНБВ) лобных (ВНБВ 1) и теменных (ВНБВ 2) долей (рис. 1). Таламус был исследован в области подушки, поскольку данная структура является наиболее визуально однородной его частью, что позволяет провести количественную оценку более достоверно.

### Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.7 (разработчик – ООО “Статтех”), а также с помощью пакета программ SPSS 23.0 (разработчик – IBM).

Для описания количественных переменных использовали медиану и квартили, а также среднее и стандартное отклонение (при нормальном распределении). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых пациентов менее 50 человек) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых пациентов более 50 человек).

Для описания категориальной переменной использовали частоту и долю (в процентах).

Поскольку объем выборки превышал 100 участников, сравнения групп по количественным переменным проводили параметрическим методом – с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). При апостериорных (post hoc) попарных сравнениях групп для поправки на множественные сравнения использовали метод Бонферрони или Даннетта.

Для сравнения категориальных переменных использовали тест  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера.

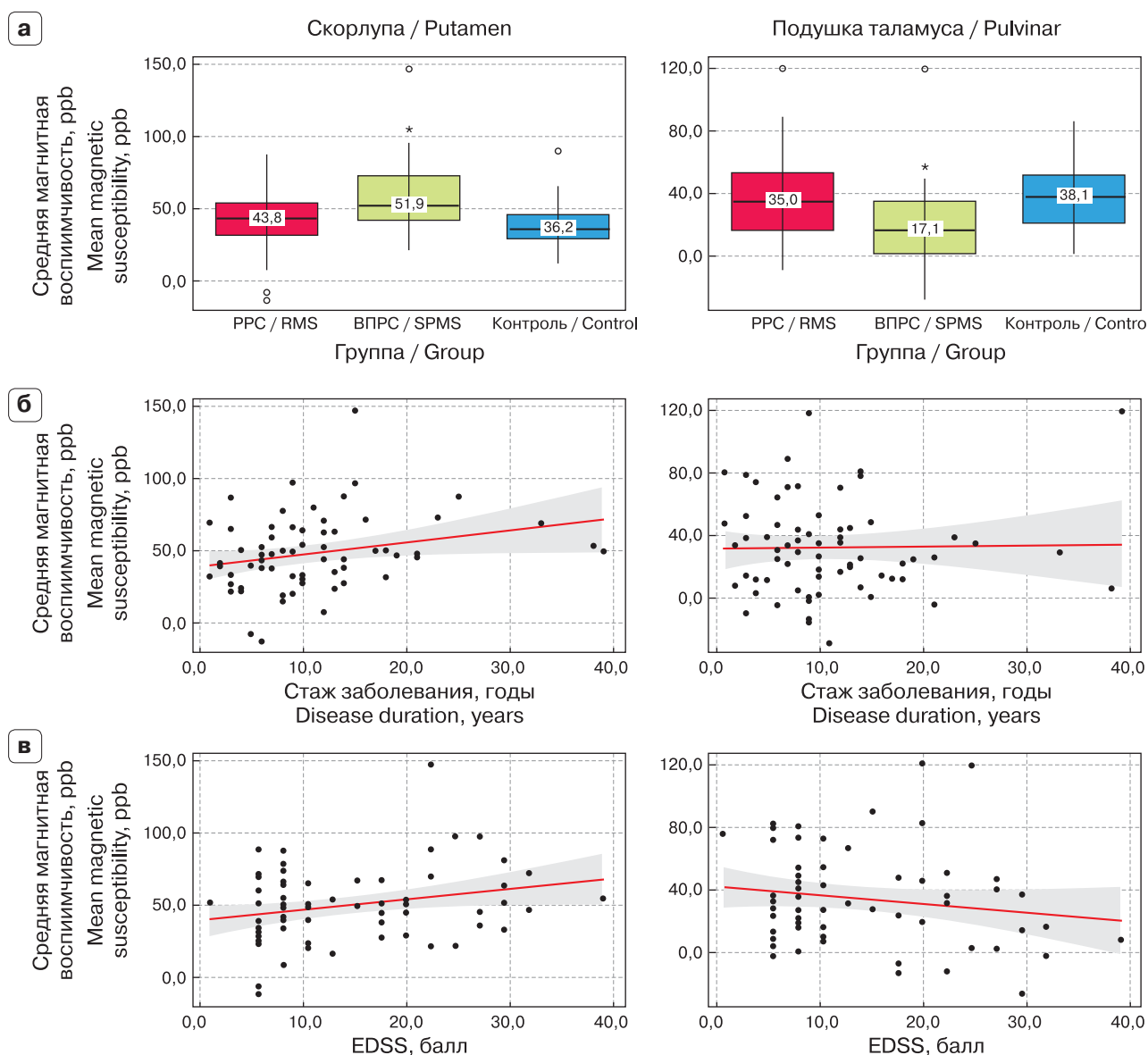
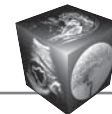
Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

При сравнениях трех групп нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости  $p < 0,05$ , при попарных сравнениях – при скорректированном уровне значимости  $p_{adj} < 0,05$ .

### Результаты

Было выявлено, что магнитная восприимчивость в скорлупе, зубчатых ядрах мозжечка и красных ядрах, а также в моторной коре значимо коррелирует с возрастом: а именно, чем старше пациент, тем больше содержание железа в данных структурах. В связи с этим при сравнении показателей групп из-за различий в среднем возрасте пациентов был введен коэффициент нормализа-



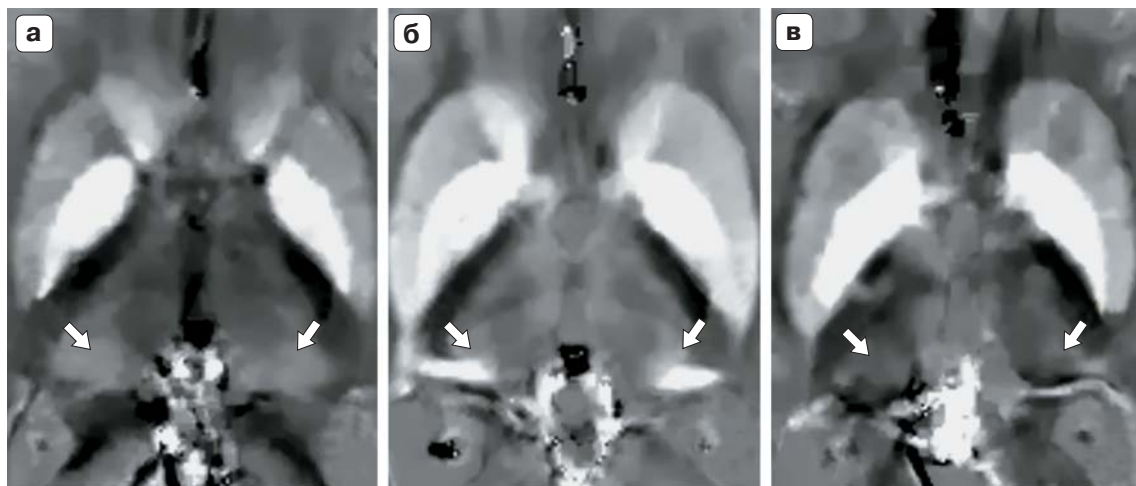
**Рис. 2.** Зависимость магнитной восприимчивости в скорлупе (левый ряд графиков) и в подушке таламуса (правый ряд графиков) от группы (**а**), длительности заболевания (**б**) и балла по шкале EDSS (**в**). Цветом обозначены группы: красный – PPC (**а**, левый столбец), зеленый – ВППС (**а**, средний столбец), синий – группа контроля (**а**, правый столбец).

**Fig. 2.** Dependence of magnetic susceptibility in putamen (left plots) and in the thalamic pulvinar (right plots) on group (**a**), disease duration (**b**) and EDSS scale (**v**). Colors match groups: red – RRMS (**a**, left row), green – SPMS (**a**, middle row), blue – control (**a**, right row).

ции (см. таблицу, отмечено «\*\*»). Несмотря на это, отмечалось статистически значимое ( $p = 0,018$ ) повышение магнитной восприимчивости в области скорлупы и ее снижение в подушке таламуса у пациентов с ВППС по сравнению с PPC и группой контроля в среднем на 20 единиц (рис. 2а). При этом не было выявлено корреляционной связи данных изменений с длительностью заболевания (рис. 2б). Кроме того, несмотря на имеющуюся

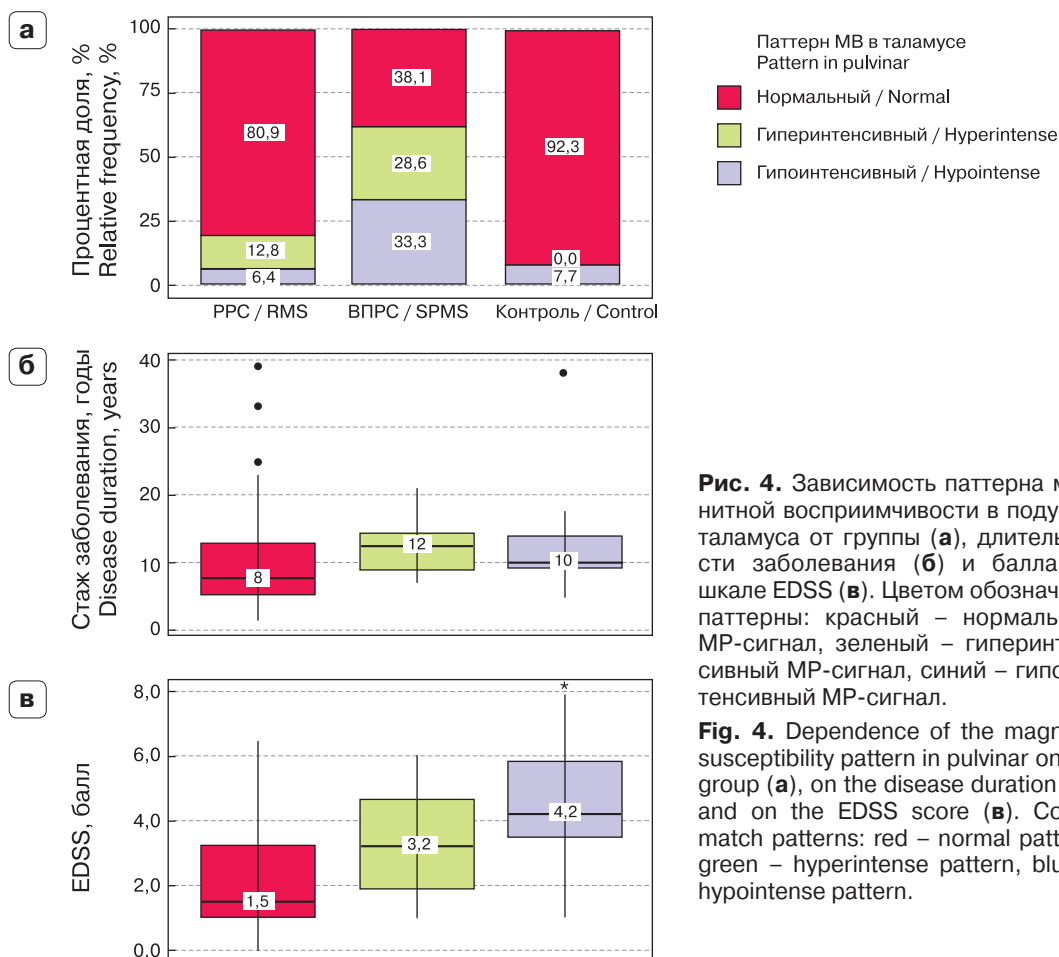
общую тенденцию, корреляция этих изменений с баллом по шкале оценки инвалидности EDSS оказалась статистически незначимой,  $p = 0,09$  (рис. 2в).

Кроме того, у пациентов всех групп были выявлены различия в визуализации подушки таламуса на картах QSM, обусловленные ее магнитной восприимчивостью, которые условно были разделены на три паттерна (рис. 3): “нормальный” паттерн



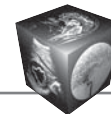
**Рис. 3.** Паттерны распределения магнитной восприимчивости в подушке таламуса (стрелки) на картах QSM у трех пациентов одного возраста. **а** – паттерн визуализации у здорового добровольца; **б** – резко повышенный МР-сигнал у пациента с РРС; **в** – изо-/гипоинтенсивный МР-сигнал у пациента с ВПРС.

**Fig. 3.** Magnetic susceptibility patterns in the pulvinar (arrows) on QSM maps in three patients of the same age. **a** – normal pattern in a healthy control; **б** – hyperintense signal in a patient with RMS; **в** – iso/hypointense signal in a patient with SPMS.



**Рис. 4.** Зависимость паттерна магнитной восприимчивости в подушке таламуса от группы (**а**), длительности заболевания (**б**) и балла по шкале EDSS (**в**). Цветом обозначены паттерны: красный – нормальный МР-сигнал, зеленый – гиперинтенсивный МР-сигнал, синий – гипоинтенсивный МР-сигнал.

**Fig. 4.** Dependence of the magnetic susceptibility pattern in pulvinar on the group (**a**), on the disease duration (**б**), and on the EDSS score (**в**). Colors match patterns: red – normal pattern, green – hyperintense pattern, blue – hypointense pattern.



(рис. 3а) в виде хорошо визуализируемой подушки таламуса, имеющей слабо гиперинтенсивный МР-сигнал на карте QSM относительно остальных отделов таламуса, “гиперинтенсивный” паттерн в виде резко гиперинтенсивного МР-сигнала в области подушки при видимом уменьшении ее объема (рис. 3б) и “гипоинтенсивный” паттерн, проявляющийся снижением магнитной восприимчивости в подушке таламуса и отсутствием ее явной визуализации (рис. 3в).

Нормальный паттерн отмечался в подавляющем большинстве случаев (>90%) у пациентов группы контроля, за исключением трех пациентов старшей возрастной категории (около 50 лет). В свою очередь в группе РРС нормальный паттерн был выявлен у 81% испытуемых, а в группе ВПРС – лишь у 38%. При этом у трети (33%) пациентов с ВПРС и всего у 6% пациентов с РРС определялся гипоинтенсивный паттерн, в то время как у других 13% пациентов с РРС и 29% – с ВПРС, напротив, в подушке таламуса был выявлен гиперинтенсивный МР-сигнал (рис. 4а).

Данные паттерны не зависели от длительности заболевания, но показали значимую корреляцию с баллом по шкале оценки инвалидности EDSS (рис. 4б, в).

Различия в магнитной восприимчивости в остальных подкорковых структурах, а также в ВНБВ полушарий головного мозга и моторной коре оказались статистически незначимыми (см. таблицу).

## Обсуждение

Согласно данным литературы, таламус наряду с лентикулярными ядрами является одной из первых структур, которая подвергается атрофическим изменениям при РС [19, 38, 39]. Это согласуется с выявленными нами изменениями в области скорлупы и подушки таламуса. Некоторые авторы связывают атрофию таламуса с длительностью заболевания [40]. В то же время в другом исследовании было показано, что длительность заболевания не влияла на потерю объема вещества головного мозга, что согласуется с отсутствием корреляции этих параметров в нашей работе [7].

При этом отсутствие статистически значимых изменений в других областях не говорит об отсутствии вовлечения данных структур в патологический процесс. Изменения происходят, но, вероятно, несколько позже – необходима большая выборка пациентов, чтобы их оценить. В нашей же работе количество пациентов с ВПРС было в два раза меньше, чем в остальных группах, что могло отразиться на значимости результатов.

Учитывая выявленные различия между типами течения заболевания и слабую связь паттерна магнитной восприимчивости в таламусе со степенью инвалидизации (рис. 4в), можно предположить, по крайней мере, два механизма формирования выявленных изменений.

Можно предположить нелинейное изменение содержания железа в таламусе по мере прогрессирования заболевания. Вероятно, первоначально запустившийся дегенеративный процесс приводит к активации макрофагов и клеток микроглии, нагруженных железом и, как следствие, накоплению железа в данной области [41]. В свою очередь, само по себе свободное железо может участвовать в реакциях, ведущих к образованию токсичных свободных радикалов, что приводит к окислительному стрессу и повреждению митохондрий, лишь усугубляя общую картину [22]. В результате происходит атрофия данной области, а ионы железа постепенно удаляются из последней.

Другая, более вероятная гипотеза основана на результатах исследования, согласно которому повышение магнитной восприимчивости не обязательно является свидетельством притока железа в пораженную область мозга. Оно может быть объяснено и атрофическими изменениями, при которых уменьшение объема структуры мозга вследствие потери нейронов приводит к локальному повышению концентрации железа, которое ранее было равномерно распределено на большей по размеру площади [33]. В этом случае повышение магнитной восприимчивости, которое мы определяли в подушке таламуса у некоторых пациентов, может быть не причиной, а лишь следствием атрофического процесса, который происходит в настоящий момент, но еще не может быть достоверно выявлен с помощью существующих методов.

## Заключение

Таким образом, с помощью количественного картирования восприимчивости были выявлены МРТ-паттерны в области подкорковых структур, которые были более характерны для вторично-прогрессирующего рассеянного склероза, нежели для ремиттирующего. Выявленные изменения могут указывать на потенциальную возможность оценки железа в данных структурах для определения вероятного прогрессирования заболевания. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований на большей выборке пациентов, чтобы определить значимость полученных результатов, а упрощение процедуры постпроцессинга позволило бы внедрить методику QSM в стандартную клиническую практику.



### Участие авторов

Матросова М.С. – проведение исследования, сбор и обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста.

Брюхов В.В. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка и редактирование текста, участие в научном дизайне.

Попова Е.В. – участие в научном дизайне.

Бельская Г.Н. – участие в научном дизайне, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Кротенкова М.В. – участие в научном дизайне, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

### Authors' participation

Matrosova M.S. – conducting research, collection and analysis of data, review of publications, statistical analysis, analysis and interpretation of the obtained data, writing text.

Bryukhov V.V. – concept and design of the study, analysis and interpretation of the obtained data, text preparation and editing, participation in scientific design.

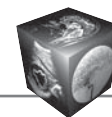
Popova E.V. – participation in scientific design.

Belskaya G.N. – participation in scientific design, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

Krotchenkova M.V. – participation in scientific design, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

### Список литературы [References]

1. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (2): 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
2. Walton C., King R., Rechtman L. et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis J.* 2020; 26 (14): 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
3. Ontaneda D., Thompson A.J., Fox R.J., Cohen J.A. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet (London, England).* 2017; 389 (10076): 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31320-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31320-4)
4. Zhang Y., Salter A., Jin S. et al. Disease-modifying therapy prescription patterns in people with multiple sclerosis by age. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2021; 14: 17562864211006499. <https://doi.org/10.1177/17562864211006499>
5. Guan Y., Jakimovski D., Ramanathan M. et al. The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to in vivo imaging. *Neural. Regen. Res.* 2019; 14(3): 373–386. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.245462>
6. Dendrou C.A., Fugger L., Friese M.A. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (9): 545–558. <https://doi.org/10.1038/nri3871>
7. Uher T., Krasensky J., Malpas C. et al. Evolution of Brain Volume Loss Rates in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021; 8 (3): e979. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000979>
8. Stankiewicz J.M., Weiner H.L. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2019; 7 (1): e636. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000636>
9. Giovannoni G., Butzkueven H., Dhib-Jalbut S. et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2016; Suppl 1: S5–S48. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.003>
10. Filippi M., Rocca M.A., Ciccarelli O. et al.; MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of Multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (3): 292–303. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00393-2)
11. Traboulsee A., Simon J.H., 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. *Am. J. Neuroradiol.* 2016; 37 (3): 394–401. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4539>
12. Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова М.В., Переседова А.В., Завалишин И.А. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 7 (3): 47–54. <https://doi.org/10.17816/psaic226>  
Bryukhov V.V., Kulikova S.N., Krotchenkova M.V., Peresedova A.V., Zavalishin I.A. State-of-the-art neuroimaging techniques in pathogenesis of multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 7 (3): 47–54. <https://doi.org/10.17816/psaic226> (In Russian)
13. Mahad D.H., Trapp B.D., Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015; 14 (2): 183–193. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70256-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70256-X)
14. Frischer J.M., Bramow S., Dal-Bianco A. et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain.* 2009; 132 (5): 1175–1189. <https://doi.org/10.1093/brain/awp070>
15. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014; 83 (3): 278–286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
16. Хачанова Н.В., Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Власов Я.В., Евдошенко Е.П., Сиверцева С.А., Шмидт Т.Е., Шумилина М.В. Рекомендации экспертного совещания “Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: нерешенные вопросы и перспективы”. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019; 11 (4): 172–175. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-172-175>  
Khachanova N.V., Boyko A.N., Bakhtiyarova K.Z., Vlasov Y.V., Evdoshenko E.P., Sivertseva S.A., Schmidt T.E., Shumilina M.V. Recommendations from the Expert Meeting “Secondary progressive multiple sclerosis: unresolved issues and prospects”. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019; 11 (4): 172–175. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-172-175> (In Russian)
17. Steenwijk M.D., Daams M., Pouwels P.J. et al. Unraveling the relationship between regional gray matter atrophy and pathology in connected white matter tracts in long-



- standing multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* 2015; 36 (5): 1796–1807. <https://doi.org/10.1002/hbm.22738>
18. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Переседова А.В., Кротенкова М.В. Атрофия центральной нервной системы при рассеянном склерозе: данные МРТ-морфометрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2014; 114 (10-2): 50–56. Krotenkova I.A., Briukhov V.V., Peresedova A.V., Krotenkova M.V. Atrophy of the central nervous system in multiple sclerosis: MRI-morphometry results. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014; 114 (10-2): 50–56. (In Russian)
19. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Захарова М.Н., Морозова С.Н., Кротенкова М.В., Аскарова Л.Ш. Атрофия головного и спинного мозга у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: 3-летнее динамическое исследование. *Лучевая диагностика и терапия*. 2017; 1: 35–39. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2017-1-35-39> Krotenkova I.A., Bryukhov V.V., Zakharova M.N., Morozova S.N., Krotenkova M.V., Askarova L.Sh. Brain and spine atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis: a 3-year follow-up study. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2017; (1): 35–39. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2017-1-35-39> (In Russian)
20. Cortese R., Collorone S., Ciccirelli O., Toosy A.T. Advances in brain imaging in multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2019. <https://doi.org/10.1177/1756286419859722>
21. Belaidi A.A., Bush A.I. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics. *J. Neurochem.* 2016; 139: 179–197. <https://doi.org/10.1111/jnc.13425>
22. Rouault T. Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 14: 551–564. <https://doi.org/10.1038/nrn3453>
23. Ward R.J., Zucca F.A., Duyn J.H., Crichton R.R., Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (10): 1045–1060. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70117-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70117-6)
24. Gaasch J.A., Lockman P.R., Geldenhuys W.J. et al. Brain Iron Toxicity: Differential Responses of Astrocytes, Neurons, and Endothelial Cells. *Neurochem Res.* 2007; 32: 1196–1208. <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9290-4>
25. Li G., Wu R., Tong R. et al. Quantitative Measurement of Metal Accumulation in Brain of Patients With Wilson's Disease. *Mov Disord.* 2020; 35: 1787–1795. <https://doi.org/10.1002/mds.28141>
26. Bagnato F., Hametner S., Yao B. et al. Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla. *Brain.* 2011; 134 (12): 3602–3615. <https://doi.org/10.1093/brain/awr278>
27. Gillen K.M., Mubarak M., Park C. et al. QSM is an imaging biomarker for chronic glial activation in multiple sclerosis lesions. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021; 8 (4): 877–886. <https://doi.org/10.1002/acn3.51338>
28. Zhang Y., Gauthier S.A., 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. *Am. J. Neuroradiol.* 2016; 37: 1629–1635. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4825>
29. 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; 74 (2): 564–570. <https://doi.org/10.1002/mrm.25420>
30. Wang Y., Spincemaille P., Liu Z. et al. Clinical quantitative susceptibility mapping (QSM): Biometal imaging and its emerging roles in patient care. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2017; 46 (4): 951–971. <https://doi.org/10.1002/jmri.25693>
31. Chen W., Zhu W., Kovanlikaya I. et al. Intracranial calcifications and hemorrhages: characterization with quantitative susceptibility mapping. *Radiology.* 2014; 270 (2): 496–505. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122640>
32. Liu C., Wei H., Gong N.J. et al. Quantitative Susceptibility Mapping: Contrast Mechanisms and Clinical Applications. *Tomography.* 2015; 1 (1): 3–17. <https://doi.org/10.18383/j.tom.2015.00136>
33. Schweser F., Hagemeyer J., Dwyer M.G. et al. Decreasing brain iron in multiple sclerosis: The difference between concentration and content in iron MRI. *Hum. Brain Mapp.* 2021; 42 (5): 1463–1474. <https://doi.org/10.1002/hbm.25306>
34. Yu F.F., Chiang F.L., Stephens N. et al. Characterization of normal-appearing white matter in multiple sclerosis using quantitative susceptibility mapping in conjunction with diffusion tensor imaging. *Neuroradiology.* 2019; 61 (1): 71–79. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2137-7>
35. Kaunzner U.W., Kang Y., Zhang S. et al. Quantitative susceptibility mapping identifies inflammation in a subset of chronic multiple sclerosis lesions. *Brain.* 2019; 142 (1): 133–145. <https://doi.org/10.1093/brain/awy296>
36. Liu J., Liu T., de Rochefort L. et al. Morphology enabled dipole inversion for quantitative susceptibility mapping using structural consistency between the magnitude image and the susceptibility map. *Neuroimage.* 2012; 59 (3): 2560–2568. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.082>
37. Wang Y., Liu T. Quantitative susceptibility mapping (QSM): Decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. *Magn. Reson. Med.* 2015; 73 (1): 82–101. <https://doi.org/10.1002/mrm.25358>
38. Burgetova A., Dusek P., Vaneckova M. et al. Thalamic Iron Differentiates Primary-Progressive and Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Am. J. Neuroradiol.* 2017; 38 (6): 1079–1086. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5166>
39. Papathanasiou A., Messinis L., Zampakis P. et al. Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status. *J. Neurol. Sci.* 2015; 358 (1–2): 236–242. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.001>
40. Прахова Л.Н., Богдан А.А., Ильвес А.Г., Магонов Е.П., Савинцева Ж.И., Трофимова Т.Н. Особенности развития нейродегенерации таламуса у больных рассеянным склерозом. *Лучевая диагностика и терапия*. 2015; (4): 35–41. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2015-4-35-41> Prakhova L.N., Bogdan A.A., Ilves A.G., Magonov E.P., Savintseva Zh.I., Trofimova T.N. Features of thalamic neurodegeneration in patients with multiple sclerosis. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2015; (4): 35–41. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2015-4-35-41> (In Russian)
41. Zivadinov R., Schweser F., Dwyer M.G., 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; 30 (6): 769–778. <https://doi.org/10.1111/jon.12768>



**Для корреспонденции\*:** Матросова Мария Сергеевна – 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7-495-490-22-05. E-mail: kmari-s@yandex.ru

**Матросова Мария Сергеевна** – аспирант, врач-рентгенолог ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-4604-7288>

**Брюхов Василий Валерьевич** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач-рентгенолог ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1645-6526>

**Попова Екатерина Валериевна** – доктор мед. наук, заведующая межотделением рассеянного склероза ГБУЗ “ГКБ 24 ДЗМ”; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>

**Бельская Галина Николаевна** – доктор мед. наук, профессор, заведующая многопрофильным клинико-диагностическим центром, ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>

**Кротенкова Марина Викторовна** – доктор мед. наук, главный научный сотрудник, руководитель отдела лучевой диагностики ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

**Contact\*:** Maria S. Matrosova – 80, Volokolamskoye shosse, Moscow 125367. Phone: +7-495-490-22-05. E-mail: kmari-s@yandex.ru

**Maria S. Matrosova** – graduate student, Radiologist, Research center of neurology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-4604-7288>

**Vasily V. Bryukhov** – Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Radiologist of Research center of neurology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1645-6526>

**Ekaterina V. Popova** – Doct. of Sci. (Med.), Head of Multiple Sclerosis Center in Moscow City Clinical Hospital 24; Assistant Professor, Pirogov Russian National Research Medical University Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>

**Galina N. Belskaya** –Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Multidisciplinary Clinical and Diagnostic Center, Research center of neurology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>

**Marina V. Krotenkova** – Doct. of Sci. (Med.), Head of Department of Radiology, Main Researcher, Research center of neurology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>