

Атрофия коры головного мозга при рассеянном склерозе

Л.Н. ПРАХОВА, А.Г. ИЛЬВЕС, Е.П. МАГОНОВ, Г.В. КАТАЕВА, Ж.И. САВИНЦЕВА, Н.А. ТОТОЛЯН, Т.Н. ТРОФИМОВА, И.Д. СТОЛЯРОВ*

ФГБУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург

Cortical atrophy in multiple sclerosis

L.N. PRAKHOVA, A.G. ILVES, E.P. MAGONOV, G.V. KATAEVA, ZH. I. SAVINTCEVA, N.A. TOTOLYAN, T.N. TROFIMOVA, I.D. STOLYAROV

N. Bechtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

Цель исследования — выявление паттернов развития атрофии коры головного мозга при рассеянном склерозе (РС) в аспекте разработки вспомогательных параклинических методик объективизации и верификации стадии, варианта течения РС и оценки эффективности проводимой терапии. **Материал и методы.** Провели морфометрический анализ МРТ головного мозга 117 пациентов с различными вариантами течения РС и 25 здоровых с использованием оригинального алгоритма постпроцессинговой обработки МРТ-изображений. Из клинических показателей для статистического анализа были взяты возраст, длительность и тип течения заболевания, оценка состояния по шкалам FS и EDSS. **Результаты.** Установили, что общий объем коры обратно коррелировал с баллом по EDSS, пирамидными и мозжечковыми нарушениями, но не с длительностью заболевания. В 43 областях мозга эти соотношения выявлялись билатерально, в 7 областях — в левом, доминантном полушарии и 4 областях — в правом; атрофические изменения имелись в 20 областях билатерально. Нарушения определенных функциональных систем сопровождалась атрофией различных анатомо-функциональных регионов коры. При дисперсионном анализе регионарной атрофии коры в группах с различной тяжестью заболевания было установлено наличие значимых изменений у больных с умеренной и тяжелой инвалидизацией. Длительность и тип течения РС для развития атрофии не являлись определяющими, за исключением предклинья билатерально, парацентральной дольки справа, задней части поясной извилины справа. **Заключение.** Регионарная атрофия коры может рассматриваться как чувствительный нейрорадиологический биомаркер РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, атрофия коры, МРТ, морфометрия, постпроцессинговая обработка изображений.

Objective. To identify clear patterns of the cerebral cortex atrophy in multiple sclerosis that may provide valuable information for the development of additional paraclinical methods of stages and variants of MS objectification and verification and used for assessing treatment efficacy. **Material and methods.** The results of morphometric data analysis of 117 patients with different variants of MS and 25 healthy volunteers are presented. The original algorithm for postprocessing MRI images was used. Age, disease duration, type of disease, FS and EDSS scores, morphometric results were the source parameters for the statistical analysis. **Results.** The correlation analysis showed that the total cortex volume was in inverse correlation with EDSS score, pyramidal and cerebellar dysfunction, but not with disease duration. An analysis of regional changes in 43 bilateral regions of interest (ROI) demonstrated similar results in 7 ROIs in the left (dominant) hemisphere and in 4 ROIs in the right hemisphere. ANOVA revealed atrophic changes in 20 ROIs bilaterally. Deficit of certain functional systems was accompanied by the atrophy of various functional cortex regions. ANOVA of the regional cortical atrophy in groups with varying disease severity showed the presence of significant changes in patients with moderate to severe disability. Duration and type of MS were not predictive for development of atrophy, with the exception of the precuneus bilaterally, the right paracentral lobule and right posterior cingulate gyrus. **Conclusion.** Regional cortical atrophy is detected in the earliest stages of the disease and increases as the disease progresses. Inconsistency of data across studies can be explained by the lack of generally accepted morphometric standards and pathogenetic heterogeneity of MS. Regional cortical atrophy may be considered as a sensitive neuroradiological biomarker for MS.

Key words: multiple sclerosis, cortical atrophy, MRI, morphometry, postprocessing.

Повреждение и гибель нейронов центральной нервной системы (ЦНС) играют важную роль в патогенезе и развитии клинической картины рассеянного склероза (РС) [1]. Сравнительные гистологические и радиологические исследования показали, что нейродегенерация сопровождается уменьшением объемов мозговых структур, прижизненно опреде-

ляемым при магнитно-резонансном исследовании (МРТ) [2, 3]. Атрофия ЦНС в настоящее время рассматривается как один из наиболее информативных маркеров тяжести заболевания [4]. Измерение общей атрофии широко используется как параклинический показатель долговременной эффективности в клинических исследованиях новых методов терапии РС.

Динамические и сравнительные исследования последних лет продемонстрировали, что атрофия коры и подкорковых структур может развиваться раньше, чем уменьшение объема белого вещества головного мозга, и она непосредственно связана с инвалидизацией больных [5—8]. Уменьшение объема и толщины коры уже на самых ранних этапах заболевания описано в ряде работ [9—11]. Прогрессирующая атрофия определенных регионов коры, связанная с нарастанием инвалидизации, выявлена в динамическом исследовании J. Chen и соавт. [12]. Необходимо отметить, что данные различных авторов зачастую противоречивы, что объясняется отсутствием общепринятых методик постпроцессинговой обработки изображений и расчета объемов анатомических структур мозга (морфометрия), а также патогенетической гетерогенностью заболевания. В основе развития истинной атрофии коры у пациентов с различными типами и вариантами течения РС могут лежать вторичная нейродегенерация, обусловленная деафферентацией вследствие нарушений проводящих путей ЦНС; первичное поражение нейронов неидентифицированными токсическими факторами, а также наличие субпальных очагов демиелинизации и диффузного воспаления серого вещества мозга [13].

Выявление четких паттернов развития атрофии коры головного мозга может дать ценную информацию для разработки вспомогательных параклинических методик объективизации и верификации стадии и варианта течения РС, использоваться для оценки эффективности проводимой терапии.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с клинически изолированным синдромом вероятной демиелинизации/клинически изолированным синдромом (КИС) и РС, определенным согласно критериям МакДональда (2010) [14].

Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, составили здоровые. Все пациенты и здоровые лица подписывали информированное согласие на проведение обследования, одобренное локальным этическим комитетом.

Основными критериями исключения из исследования являлись: клинически подтвержденное обострение РС, развившееся в течение последних 3 мес; выявленная МРТ-активность (наличие 1 и более очагов, накапливающих контрастное вещество на основе гадолиния); проведение терапии кортикостероидами в течение последних 30 дней; назначение или замена препарата, изменяющего течение РС (ПИТРС), в течение последних 3 мес; наличие отличной от РС неврологической патологии; соматические заболевания и/или сопутствующая тера-

пия, которые потенциально могут оказывать влияние на объем мозговых структур.

Оценка неврологического статуса проводилась с помощью шкалы состояния функциональных систем (FS) и расширенной шкалы инвалидизации EDSS, а также данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

МРТ осуществлялась на аппарате Philips ACNIEVA (Нидерланды) с напряженностью магнитного поля 3 Тл с использованием 8-канальной головной катушки. Использовались стандартные импульсные последовательности: T1-ВИ, T2-ВИ, T1-ВИ высокого разрешения (в режиме 3D с толщиной среза 1 мм), PD, T1-ВИ с внутривенным контрастным усилением для исключения из дальнейшего анализа пациентов с признаками активности процесса. Сегментация с последующей оценкой абсолютных волюметрических показателей проводилась при помощи программного пакета FreeSurfer, который находится в свободном доступе¹ и имеет полноценную документацию. Следующим этапом являлось автоматическое вычисление объема внутричерепного пространства каждого пациента на основании методики ABC (atlas-based classification, находится в свободном доступе²). Контроль качества результатов автоматической сегментации проводился визуально путем послойного наложения масок структур на исходные изображения в специализированной графической среде 3D Slicer (находится в свободном доступе³). При наличии дефектов сегментации данные исключались из последующего анализа. Для межсубъектного сравнения рассчитывались относительные объемы мозговых структур, выраженные в процентах от внутричерепного пространства. По результатам предварительной обработки МРТ-изображений (исключение пациентов с «активными» очагами и изображений с дефектами сегментации) морфометрический анализ был проведен 117 больным: КИС — 10 больных, ремиттирующий РС (РРС) — 81, вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) — 26 и 25 здоровым добровольцам. Средний возраст пациентов был $38,52 \pm 12,2$ года, средняя длительность заболевания — $8,85 \pm 6,6$ года, средний балл по шкале EDSS — $4,34 \pm 1,94$; средний возраст лиц контрольной группы — $33,7 \pm 11,2$ года.

Для сопоставления клинических проявлений РС с результатами морфометрии пациенты были разделены на группы в соответствии со степенью инвалидизации согласно шкале EDSS: 1-я — легкая (0—3,0 балла), 2-я — умеренная (3,5—6,0 балла), 3-я — выраженная (более 6,0 балла) инвалидизация. Для определения особенностей РС с учетом типа те-

¹<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>

²<http://www.nitrc.org/projects/abc>

³<http://www.slicer.org>

чения и длительности заболевания больные дополнительно были разделены на группы следующим образом: 1-я — КИС, 2-я — РРС, длительность до 2 лет, 3-я — РРС, от 2 до 5 лет, 4-я — РРС, от 5 до 10 лет, 5-я — РРС, более 10 лет, 6-я — ВПРС.

Исходными клиническими показателями для статистического анализа служили возраст, длительность и тип течения заболевания, балльная оценка по шкалам FS и EDSS, результаты морфометрической обработки МРТ-изображений. Для статистического анализа применялись корреляционный анализ (уровень значимости определен как $p < 0,01$) и однофакторный дисперсионный анализ с post-hoc-процедурой и использованием критерия Фишера (уровень значимости для post-hoc-процедуры $p < 0,05$). Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica advanced 10.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

Основные результаты проведенного исследования приведены в табл. 1. Из нее видно, что связи общего объема коры с длительностью заболевания выявлено не было. В то же время продемонстрированы умеренные корреляции общего объема коры с оценкой по EDSS, пирамидными и мозжечковыми нарушениями. Наличие обратной корреляции об-

щего объема коры с объемом желудочков ($r = -0,4$), при отсутствии таковой — с объемом субарахноидальных пространств ($r = -0,34$) расценено как подтверждение неравномерности развития атрофии различных регионов коры, что подтверждено сопоставлением регионарных изменений объема коры с клиническими параметрами (табл. 2).

Корреляционный анализ был проведен для 43 анатомо-функциональных зон коры билатерально. При этом ни в одном из регионов не обнаружено связи изменений с длительностью заболевания. Значимые отрицательные корреляции с тяжестью инвалидизации и выраженностью неврологических нарушений по шкале FS выявлены лишь для 6 регионов коры в левом (доминантное) полушарии и 4 — в правом.

Отсутствие прямой связи не исключает наличия нелинейной зависимости рассматриваемых параметров, в связи с чем был проведен дисперсионный анализ регионарных объемов коры и неврологических нарушений по шкале функциональных систем (табл. 3).

Атрофические изменения выявлены в 20 регионах коры, билатерально, наличие нарушений определенных функциональных систем сопровождалось атрофией разных анатомо-функциональных областей. Например, при нарастании степени пирамидных нарушений от группы к группе объем первич-

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа общего объема коры с клиническими показателями в группе больных РС

Показатель МРТ	Клинический показатель							
	ДЗ	EDSS	FS1	FS2	FS3	FS4	FS5	FS6
Объем коры	-0,09	-0,5*	-0,17	-0,26	-0,43*	-0,47*	-0,33	-0,28

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ДЗ — длительность заболевания; FS1 — зрительные нарушения; FS2 — стволовые нарушения; FS3 — пирамидные нарушения; FS4 — мозжечковые нарушения; FS5 — чувствительные нарушения; FS6 — тазовые нарушения; * — значимые корреляции, $p < 0,01$.

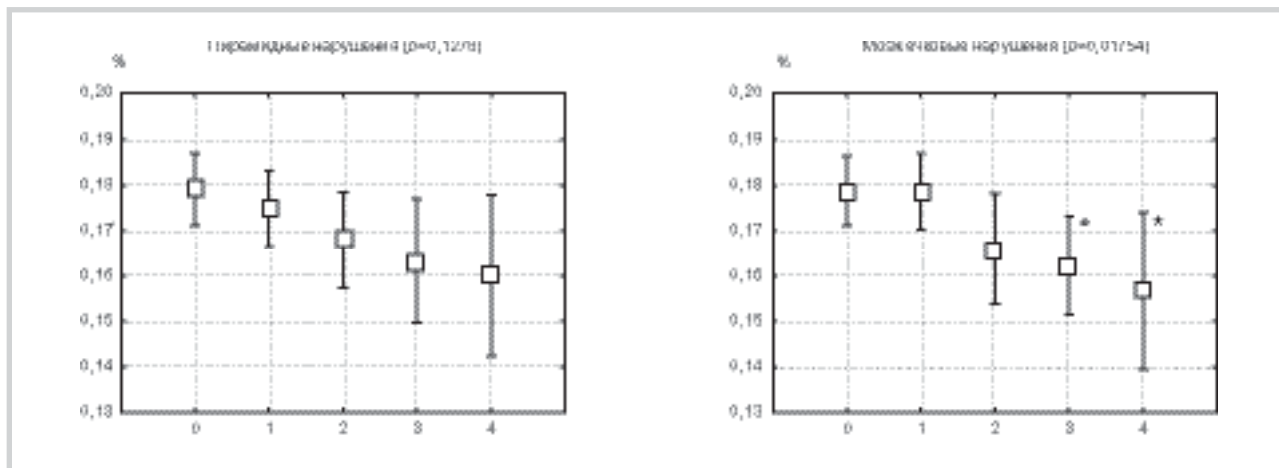
Таблица 2. Связь регионарных изменений объема коры с клиническими показателями у больных РС

Исследуемая зона коры	ДЗ	EDSS	FS1	FS2	FS3	FS4	FS5	FS6
Левое полушарие								
веретеновидная извилина (ПБ 37, 20)	-0,18	-0,50*	-0,30	-0,19	-0,46*	-0,45*	-0,33	-0,18
средняя височная извилина (ПБ 21, 35, 36)	-0,22	-0,49*	-0,33	-0,30	-0,52*	-0,43*	-0,35	-0,18
нижняя височная извилина (ПБ 20)	-0,21	-0,41*	-0,30	-0,26	-0,42*	-0,36*	-0,27	-0,08
верхняя часть теменной коры (ПБ 7)	-0,23	-0,33	-0,30	-0,25	-0,28	-0,27	-0,45*	-0,26
верхняя височная извилина (ПБ 41, 42, 22)	-0,10	-0,48*	-0,33	-0,24	-0,39*	-0,46*	-0,25	-0,31
поперечные височные извилины (ПБ 41)	-0,29	-0,51*	-0,22	-0,34	-0,38*	-0,53*	-0,28	-0,31
Правое полушарие								
веретеновидная извилина (ПБ 37, 20)	-0,21	-0,46*	-0,33	-0,29	-0,37*	-0,41*	-0,32	-0,22
средняя височная извилина (ПБ 21, 35, 36)	-0,22	-0,43*	-0,28	-0,32	-0,48*	-0,42*	-0,30	-0,24
предклинье (ПБ 7)	-0,22	-0,52*	-0,24	-0,41*	-0,47*	-0,48*	-0,42*	-0,39
поперечные височные извилины (ПБ 41)	-0,12	-0,39*	-0,28	-0,24	-0,41	-0,45*	-0,32	-0,09

Таблица 3. Изменения регионарных объемов коры при различной выраженности нарушений по шкале функциональных систем FS

Анатомо-функциональная зона коры	FS1		FS2		FS3		FS4		FS5		FS6	
	s	d	s	d	s	d	s	d	s	d	s	d
Латеральная орбитофронтальная кора (ПБ 10, 11, 47)	1	1	NS	NS	NS	3	2	2	NS	NS	NS	1
Задняя часть нижней лобной извилины (ПБ 44)	1	1	NS	NS	NS	NS	2	NS	NS	NS	NS	NS
Треугольная часть нижней лобной извилины (ПБ 45)	1	1	NS	NS	NS	2	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Нижняя часть средней фронтальной извилины (ПБ 46)	1	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	3	NS	1	NS
Верхняя лобная извилина (ПБ 6, 8, 9)	1	1	NS	NS	3	NS	2	NS	3	NS	NS	NS
Прецентральная извилина (ПБ 4)	NS	1	NS	NS	NS	NS	NS	4	3	3	NS	1
Надкраевая извилина (ПБ 40)	1	NS	NS	NS	NS	NS	2	2	NS	NS	1	NS
Предклинье (ПБ 7)	NS	NS	1	1	NS	1	2	3	2	2	1	1
Верхняя часть теменной коры (ПБ 7)	1	NS	NS	NS	1	NS	NS	NS	2	2	2	NS
Парацентральная доля (ПБ 5)	NS	1	NS	1	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Постцентральная извилина (ПБ 1, 2, 3)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	2	3	NS	NS	NS
Верхняя височная извилина (ПБ 41, 42, 22)	NS	NS	NS	NS	2	4	3	4	NS	NS	NS	NS
Средняя височная извилина (ПБ 21, 35, 36)	NS	NS	NS	2	2	1	4	3	NS	NS	1	1
Нижняя височная извилина (ПБ 20)	NS	NS	NS	NS	2	NS	4	2	3	NS	NS	2
Веретеновидная извилина (ПБ 37, 20)	1	NS	NS	NS	4	2	3	4	3	NS	1	1
Поперечные височные извилины (ПБ 41)	NS	1	NS	NS	4	1	2	2	NS	NS	NS	NS
Язычковая извилина (ПБ 18, 19, 37)	NS	NS	NS	NS	2	NS	NS	NS	NS	2	NS	NS
Латеральная затылочная кора (ПБ 17, 18)	NS	NS	NS	NS	2	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Перешеек поясной извилины (ПБ 26, 29, 30)	1	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	1	NS
Парагиппокамповая извилина (ПБ 35, 36)	NS	NS	NS	NS	2	4	NS	NS	NS	NS	1	NS

Примечание. Цифры обозначают балл по FS, при котором в данном регионе коры имеет место значимое отличие объема по сравнению с пациентами без клинических признаков повреждения данной функциональной системы (FS=0, $p<0,05$). Здесь и в табл. 4: s — левое полушарие, d — правое полушарие, NS — неизвестно.



Объем правого ПБ4 в группах больных РС с различной степенью тяжести пирамидных и мозжечковых нарушений ($m \pm 95\%$ ДИ).

По осям абсцисс — баллы по FS, по осям ординат — относительные объемы (в %) правого ПБ4; * — достоверность изменений в группе по сравнению с группой без нарушений по шкале FS при $p < 0,05$.

ной моторной коры справа (ПБ 4) достоверно не изменялся, в то время как развитие мозжечковых нарушений в группах с оценкой 3 балла по шкале FS и выше сопровождалось достоверным уменьшением объема этой области (см. рисунок).

Не обнаружено ни одной области, уменьшение объема которой наблюдалось бы при развитии нарушений во всех функциональных системах. Максимальное количество очаговых неврологических нарушений сопровождалось атрофией предклинья (ПБ 7) и веретеновидной извилины (ПБ 37, 20). Полученные результаты позволяют предположить, что разнообразие картины очаговых неврологических нарушений у больных РС в значительной степени связано с особенностями развития регионарной атрофии коры, причина которых требует дальнейшего изучения.

Сравнение результатов дисперсионного анализа регионарной атрофии коры головного мозга в группах пациентов с различной выраженностью инвалидизации и вариантами течения РС по сравнению с нормой представлено в табл. 4.

Проведенный анализ показал, что в группе больных с легкой инвалидизацией регионарная атрофия развивается только в парацентральной дольке (ПБ 5) слева — вторичной соматосенсорной коре и поперечных височных извилинах справа (ПБ 41) — первичной слуховой коре. При умеренной инвалидизации уменьшается объем коры, отвечающей за планирование и подготовку к движению (ПБ 46, 9, 8, 6) билатерально, первичной моторной коры (ПБ 4) справа и вторичной соматосенсорной области (ПБ 7) билатерально. Таким образом, объемы структур, отвечающих за планирование, подготовку и осуществление движения, значимо отличаются от нормы у больных с EDSS 3,5 балла и выше. В этой же группе выявлена также атрофия вторичной ассо-

циативной зрительной коры и ПБ 37 (веретеновидная и часть язычковой извилины), которые наряду с высшими корковыми функциями осуществляют более сложный анализ поступающей визуальной информации. У пациентов с выраженной инвалидизацией выявляется атрофия регионов коры, осуществляющих сложный когнитивный анализ, речевые функции, отвечающих за принятие решения и выбора и др., а также структур, входящих в состав лимбической системы. Полученные данные оставляют открытым вопрос: обусловлена ли избирательная атрофия определенных регионов коры у пациентов с разной степенью инвалидизации их функциональным значением — возрастанием сложности выполняемого анализа и функций или их анатомическими особенностями расположения? В патоморфологических исследованиях показано, что в поясной извилине, височной доле и инсуре выявляется большее количество очагов демиелинизации, чем в других зонах коры. Для ВПРС и выраженной инвалидизации характерно наличие субпиаальных очагов, которые локализованы преимущественно внутри глубоких борозд мозговой поверхности, таких как инсулярная кора, фронтобазальный и темпоробазальный кортекс, цингулярная извилина [15]. Именно в этих областях коры нами выявлена существенная регионарная атрофия в группе больных с выраженной инвалидизацией по сравнению с группой с умеренной инвалидизацией.

При сопоставлении результатов, представленных в табл. 4, с показателями инвалидизации по шкале EDSS в группах с различными вариантами течения РС (табл. 5) можно сделать заключение, что значимые атрофические изменения развиваются у пациентов с оценкой по шкале EDSS 3,5 балла (умеренная инвалидизация). Длительность и тип течения РС в этом смысле не являются определяющими,

Таблица 4. Результаты дисперсионного анализа регионарной атрофии коры головного мозга в группах больных с различной степенью инвалидизации по шкале EDSS и разными вариантами течения заболевания по сравнению с контролем

Анатомо-функциональный регион коры	Степень инвалидизации		Варианты течения	
	s	d	s	d
Задняя часть нижней лобной извилины (ПБ 44)	3	NS	NS	NS
Нижняя часть средней лобной извилины (ПБ 46)	2	3	PPC>5 лет	NS
Верхняя лобная извилина (ПБ 6, 8, 9)	2	2	NS	NS
Прецентральная извилина (ПБ 4)	NS	2	NS	PPC>10 лет, ВПРС
Нижняя часть теменной коры (ПБ 40)	NS	3	NS	NS
Предклинье (ПБ 7)	2	2	PPC>2 лет	PPC>5 лет
Верхняя часть теменной коры (ПБ 7)	2	2	NS	NS
Парацентральная доля (ПБ 5)	1	NS	NS	PPC>5 лет
Верхняя височная извилина (ПБ 41, 42, 22)	3	3	ВПРС	NS
Средняя височная извилина (ПБ 21, 35, 36)	2	2	ВПРС	NS
Нижняя височная извилина (ПБ 20)	3	3	ВПРС	NS
Веретеновидная извилина (ПБ 20, 37)	2	2	ВПРС	ВПРС
Поперечные височные извилины (ПБ 41)	2	1	PPC>10 лет, ВПРС	NS
Латеральная затылочная кора (ПБ 17, 18)	2	2	ДЗ>2 лет	NS
Язычковая извилина (ПБ 18, 19, 37)	2	2	NS	NS
Ростральная передняя часть поясной извилины (ПБ 33, 24)	3	NS	NS	NS
Перешеек поясной извилины (ПБ 26, 29, 30)	3	2	NS	ВПРС
Задняя часть поясной извилины (ПБ 23, 31)	2	2	NS	РТПС >2 лет
Парагиппокампальная извилина (ПБ 35, 36)	NS	3	PPC>10 лет, ВПРС	PPC >10 лет, ВПРС

Примечание. 1 — группа пациентов с легкой инвалидизацией, 2 — группа пациентов с умеренной инвалидизацией, 3 — группа пациентов с выраженной инвалидизацией по шкале EDSS.

Таблица 5. Степень инвалидизации по шкале EDSS в разных группах обследованных ($M \pm SD$)

Группа	Норма	КИС	PPC				ВПРС
			менее 3 лет	от 2 до 5 лет	от 5 до 10 лет	более 10 лет	
Балл EDSS	0	1,6±0,6	1,3±0,5	2,1±0,7	2,5±1,4	3,7±1,3	6,6±0,6

за исключением предклинья билатерально, парацентральной доли справа и задней части поясной извилины справа, которая является важной составляющей дефолтной системы мозга.

Полученные результаты соответствуют высказанному в настоящее время рядом авторов [16, 17] мнению, в соответствии с которым именно атрофия отдельных мозговых структур при РС является наиболее чувствительным маркером тяжести инвалидизации, чем и объясняются противоречивые результаты исследований, посвященных взаимосвязи атрофических изменений с типом течения заболевания.

Проведенное исследование показало, что при РС кора головного мозга вовлекается в патологию

уже при первых признаках нарушения функциональных систем. Атрофия коры может быть одной из причин развития очаговых неврологических симптомов, в том числе наиболее инвалидизирующих — координаторных и пирамидных расстройств. Регионарные изменения объема коркового вещества являются чувствительным показателем, соответствующим тяжести инвалидизации, и наряду с оценкой очаговых поражений могут рассматриваться в качестве потенциального нейрорадиологического биомаркера РС. Представляется целесообразной дальнейшая разработка низкочастотных и легко воспроизводимых методик постпроцессинговой обработки и морфометрии структур ЦНС для оптимизации ис-

пользования параметров атрофии в качестве инструмента оценки эффективности проводимой терапии, определения долговременного прогноза

развития инвалидизации и выработки стратегии индивидуальной комплексной коррекции состояния пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М: Реал Тайм 2011; 528.
2. Evangelou N., Esiri M.M., Smith S., Palace J., Matthews P.M. Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47: 3: 391—395.
3. Cifelli A., Arridge M., Jezard P., Esiri M.M., Palace J., Matthews P.M. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52: 5: 650—653.
4. Miller D.H., Barkhof F., Frank J.A., Parker G.J., Thompson A.J. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125: Pt 8:1676—1695.
5. Tiberio M., Chard D.T., Altmann D.R., Davies G., Griffin C.M., Rashid W., Sastre-Garriga J., Thompson A.J., Miller D.H. Gray and white matter volume changes in early RRMS: a 2-year longitudinal study. *Neurology* 2005; 64: 6: 1001—1007.
6. Sanfilippo M.P., Benedict R.H., Sharma J., Weinstock-Guttman B., Bakshi R. The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *Neuroimage* 2005; 26: 4: 1068—1077.
7. Fisniku L.K., Chard D.T., Jackson J.S., Anderson V.M., Altmann D.R., Miszkiel K.A., Thompson A.J., Miller D.H. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 64: 3: 247—254.
8. Mesaros S., Rovaris M., Pagani E., Pulizzi A., Caputo D., Ghezzi A., Bertolotto A., Capra R., Falautano M., Martinelli V., Comi G., Filippi M. A magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study of regional gray matter atrophy in patients with benign multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65: 9: 1223—1230.
9. Sailer M., Fischl B., Salat D., Tempelmann C., Schönfeld M.A., Busa E., Bodammer N., Heinze H.J., Dale A. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: Pt 8: 1734—1744.
10. Amato M.P., Bartolozzi M.L., Zipoli V., Portaccio E., Mortilla M., Guidi L., Siracusa G., Sorbi S., Federico A., De Stefano N. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63: 1: 89—93.
11. Calabrese M., Atzori M., Bernardi V., Morra A., Romualdi C., Rinaldi L., McAuliffe M.J., Barachino L., Perini P., Fischl B., Battistin L., Gallo P. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *J Neurol* 2007; 254: 9: 1212—1220.
12. Chen J.T., Narayanan S., Collins D.L., Smith S.M., Matthews P.M., Arnold D.L. Relating neocortical pathology to disability progression in multiple sclerosis using MRI. *Neuroimage* 2004; 23: 3: 1168—1175.
13. Lucchinetti C.F., Popescu B.F., Bunyan R.F., Moll N.M., Roemer S.F., Lassmann H., Brück W., Parisi J.E., Scheithauer B.W., Giannini C., Weigand S.D., Mandrekar J., Ransohoff R.M. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 23: 2188—2197.
14. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M., Fujihara K., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Lublin F.D., Montalban X., O'Connor P., Sandberg-Wollheim M., Thompson A.J., Waubant E., Weinshenker B., Wolinsky J.S. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 2: 292—302.
15. Kutzelnigg A., Lassmann H. Cortical demyelination in multiple sclerosis: a substrate for cognitive deficits? *J Neurol Sci* 2006; 245: 1—2: 123—126.
16. Calabrese M., Rinaldi F., Mattisi I., Bernardi V., Favaretto A., Perini P., Gallo P. The predictive value of gray matter atrophy in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2011; 77: 3: 257—263.
17. Valsasina P., Benedetti B., Rovaris M., Sormani M.P., Comi G., Filippi M. Evidence for progressive gray matter loss in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2005; 65: 7: 1126—1128.