

*Т. О. Кобись, канд. мед. наук, керівник Київського міського центру розсіяного склерозу  
Київська міська клінічна лікарня № 4 (м. Київ)*

## **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КЛІНІЧНИХ І МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНО-ТОМОГРАФІЧНИХ ПРОЯВІВ АКТИВНОСТІ ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ**

Наведені дані 9-річного спостереження за хворими з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРС). На підставі вивчення клінічних та магнітно-резонансно-томографічних (МРТ) особливостей перебігу РРС показано основні кореляційні взаємозв'язки між клінічними та нейровізуалізаційними характеристиками його активності. Визначені клініко-магнітно-резонансно-томографічні чинники розвитку активного перебігу захворювання.

*Ключові слова:* рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз, перебіг захворювання, клініко-магнітно-резонансно-томографічні чинники

Розсіяний склероз (РС) — хронічне запальне аутоімунне, демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС). Проблема своєчасної діагностики і лікування РС є однією з найактуальніших в сучасній неврології, що зумовлено тяжкістю перебігу захворювання та високим ступенем ризику розвитку ранньої інвалідизації хворих. РС вважається аутоімунним захворюванням, при якому активовані Т-лімфоцити долають гематоенцефалічний бар'єр та призводять до утворення характерних запальних вогнищ, які можна побачити на МРТ. Хронічне запалення при РС уявляється як запальний процес з невизначеним терміном розв'язання [2]. Відомо, що вже на ранніх стадіях захворювання активність запального аутоімунного процесу, його глибина зумовлює розвиток незворотних змін в аксонах [1, 2, 4]. Більшість процесів ушкодження, відновлення і нейродегенерації є клінічно невидимими при розсіяному склерозі. Тому важливе своєчасне встановлення клінічно достовірного розсіяного склерозу (КДРС), а в подальшому — ретельне спостереження за пацієнтом за допомогою клініко-інструментальних методів моніторингу з метою визначення тактики лікування, оцінки ефективності призначеної терапії [12].

Існують клінічні, інструментальні і лабораторні маркери активності демієлінізуючого процесу при РС. Клініцисти в першу чергу звертають увагу на клінічні ознаки, що проявляються епізодами загострень захворювання. Традиційними інструментальними маркерами фокальної активності патологічного процесу при РС, що визначаються за допомогою процедур стандартної МРТ, є вогнища, що видимі на T2- та T1-зважених зображеннях. Також існують лабораторні маркери (біомаркери), що визначаються під час дослідження спинномозкової рідини. Визначення олігоклонального IgG для реєстрації ознак аутоімунного запалення було включено до критеріїв МакДональда (2005) для встановлення діагнозу КДРС. Під час загострення у хворих з РС відзначається транзиторне підвищення концентрації остеопонтину та неоптерину,

що відображає функцію мікроглії та макрофагів [7]. Спостерігається підвищення рівня основного білка мієліну, що добре корелює з даними клініки та МРТ і зменшується при лікуванні стероїдами.

Головним критерієм діагностики РС є «дисемінація (розсіювання) симптомів в просторі і часі». Під цим терміном розуміють хронічний хвилеподібний перебіг захворювання із залученням у патологічний процес декількох провідникових систем. Згідно з G. Schumacher et al., 1965 критерії «дисемінації у просторі і часі» ґрунтувались тільки на об'єктивних неврологічних клінічних ознаках. Ера нейровізуалізації кардинально змінила підходи до діагностики РС, але навіть автори діагностичних критеріїв МакДональда (2010) дають свою особливу рекомендацію щодо діагностики РС: встановлення діагнозу і спостереження за пацієнтом повинен проводити в першу чергу лікар-невролог з урахуванням як клінічної картини, так і даних МРТ [15]. Тому знайти оптимальний взаємозв'язок між результатами клінічного і інструментального обстеження хворих на РС надзвичайно важливо.

Клінічна маніфестація РС не завжди збігається з реальним часом його початку. В більшості випадків РС перший епізод демієлінації починається у вигляді так званого клінічно ізольованого синдрому (КІС), коли ознак «дисемінації в часі» ще немає, а ознаки «дисемінації в просторі» або є, або відсутні [3]. Однак, описані випадки радіологічних порушень при відсутності клінічних симптомів захворювання, тобто до першої клінічної атаки захворювання, тому введено термін «радіологічно ізольований синдром», що специфічно характеризує пацієнтів із структурними розладами в ЦНС, подібними до РС [14]. У відповідності до сучасних уявлень про розвиток РС, радіологічно ізольований синдром призводить до КІС і, в кінцевому випадку, до розвитку РС. Відомо, що деякі клінічні ознаки дебюту і подальшого розвитку РС мають прогностичне значення для його подальшої активності. Наприклад, до дебюту захворювання зі сприятливим прогнозом можна віднести моносимптомний дебют із чутливими розладами. Щодо початку захворювання з ретробульбарного невриту існують різні прогнози подальшого перебігу захворювання. Сприятливий прогноз має дебют захворювання, після якого настає повне відновлення та відсутність необхідності застосовувати кортикостероїди, у тому числі при подальших загостреннях у перші 5—7 років захворювання. Сприятливе прогностичне значення має тривалий інтервал між першою атакою і наступними, низький рівень загострень у перші роки захворювання, відсутність сфінктерних порушень у дебюті [2].

У 85 % випадків спостерігається рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз (РРС), при якому спостерігаються хвилеподібні зміни періодів загострення

у вигляді ураження однієї або декількох провідникових систем ЦНС і ремісії або стабілізації процесу. Перебіг захворювання дуже індивідуальний. Складно передбачити тривалість ремісій і частоту загострень, ступінь відновлення функцій і швидкість прогресування незворотних уражень. У 10 % випадків захворювання може мати дуже м'який тип перебігу з мінімальним неврологічним дефіцитом після багатьох років захворювання і навпаки — швидко прогресуючий зловиякісний тип перебігу [2]. Вираженого неврологічного дефіциту до 6.0 балів за шкалою EDSS у разі низької активності захворювання можна досягти за 40 років від його початку, в разі високої — за 10 [23]. Різні темпи прогресування захворювання і строки досягнення вираженої інвалідності обумовлює інтерес до різних аспектів і особливостей активності демієлінізуючого процесу.

Важливе значення в діагностиці захворювання і подальшому моніторингу його активності має МРТ. Активність демієлінізуючого процесу, за даними МРТ, в 2—15 разів перевищує клінічну [1, 7, 13, 16, 17]. Для визначення ступеня активності демієлінізуючого процесу за даними МРТ проводиться динамічне дослідження із визначенням кількості нових Т2-осередків. Т2-осередки залишаються після активного запалення, здатні накопичуватись. Однією з найважливіших характеристик Т2-осередків є їх локалізація. Характерно перивентрикулярне, в мозолистому тілі, юкстакортикальне, інфратенторіальне розташування. Кількість осередків і зон локалізації для підтвердження «розсіювання в просторі» в оновлених критеріях МакДональда (2010) зменшилось [15]: при наявності одного та більше Т2-осередків в 2 чи більше топографічних зонах (перивентрикулярно, інфра-, юкстакортикально і в спинному мозку, який вперше включений до таких зон) критерій «розсіювання у просторі» підтверджується [15].

Однією з основних ознак активності захворювання є реєстрація на Т1-зважених зображеннях після контрастування ознак накопичення контрастної речовини. Такі знімки можна назвати «активними». «Активні» пляшки накопичують контрастну речовину, відображаючи проникність гематоенцефалічного бар'єру, гістологічно корелюють з міграцією Т-клітин. Наявності Gd-накопичуючого осередку у будь-який час достатньо для підтвердження критерію «розсіювання в часі» згідно з критеріями МакДональда (2010) [15]. Тривалість накопичення Gd показує час, протягом якого вогнища мають високий рівень запальної активності з проникненням імунних клітин до ЦНС. Середня тривалість Gd-накопичення складає 3,1 тижні [22]. Дослідження Cotton A. et al. показало важливість проведення частих МРТ-досліджень з метою точної оцінки рівня прогресії активності захворювання: у 55 % пацієнтів тривалість Gd-накопичення була меншою 3 тижнів, максимальний термін — 10 тижнів. В подальшому Wolinsky et al. відзначали [22], що ступінь активності РС, визначається кількістю Gd-накопичуючих вогнищ, виявлених на МРТ, тобто корелює з клінічними параметрами активності:

- кількість вогнищ зменшується з віком, як і рівень загострень;

- кількість вогнищ є найвищою на ранніх стадіях захворювання, як і кількість загострень;

- кількість вогнищ зменшується з періодом часу з останнього клінічного загострення;

- кількість вогнищ є вищою у хворих на РРРС, ніж у хворих на вторинно прогресуючий РС.

Після закінчення аутоімунного запалення 40 % нових Т2-вогнищ залишається постійно гіпоінтенсивними на Т1-зображеннях. Їх називають «чорні дірки». Також «чорні дірки» можна назвати індикаторами більш тривалого і глибокого руйнування нервової тканини, маркерами аксонального дефіциту. Кількість і розміри Т1-зважених осередків («чорних дірок») за період спостереження більш специфічна для деструкції нервового волокна, аксонального дефіциту і характеристики активності демієлінізуючого процесу. Дослідження останніх років доводять, що Т1-осередки визначаються вже на ранніх стадіях захворювання [4, 17].

Але існує дисоціація клінічних та МРТ-проявів активності захворювання. Так, вогнища, діагностовані на МРТ, часто не супроводжуються клінічними симптомами. Також клінічно безсимптомні гострі ураження є частим явищем, яке спостерігається у 2—15 разів частіше ніж рецидиви. З іншого боку, клінічні симптоми загострення можуть спостерігатися без змін на МРТ. В кінцевому результаті ми не маємо жодного параметру, який би остаточно визначав ступінь активності захворювання. Таким чином, подальше вивчення взаємозв'язку клінічних і інструментальних ознак активності демієлінізуючого процесу протягом тривалого періоду спостереження за пацієнтами є надзвичайно актуальним.

Метою даної роботи було визначення взаємозв'язку між клінічними і МРТ-ознаками активності перебігу РС для покращання діагностики і оптимізації прогнозу захворювання.

Обстежено 30 хворих (20 чоловіків і 10 жінок) з рецидивуючо-ремітуючим перебігом РС, які спостерігались в Київському міському центрі розсіяного склерозу на базі міської клінічної лікарні № 4 протягом 2005 — 2013 рр. Діагноз РС встановлювали з використанням міжнародних критеріїв McDonald et al. (2005). Під час клініко-неврологічного обстеження детально аналізували анамнез, вивчали дані медичної документації попередніх досліджень. Фіксували рік маніфестації РС, характер проявів дебюту (моно-, полісимптомний) з визначенням функціональної системи ураження. Вираженість неврологічних симптомів оцінювали за шкалою EDSS (Kurtzke J., 1983). В разі загострення захворювання пацієнти були обстежені позапланово і госпіталізовані для проведення відповідного лікування у стаціонарі.

МР-зображення головного мозку отримані на МР-томографі GE, Signa Excite HD 1.5T медичної клініки «БОРИС» з використанням імпульсних послідовностей швидке спинове ехо — FSE, спинове ехо — SE, T2-FLAIR, а також Dual Echo — для зображень, зважених по Т2 і протонній щільності. Зображення отримані в аксіальній проекції до і після внутрішньовенного введення контрастної речовини — 7,5 мл Gadovist 1.0. Оцінювали кількість гіперінтенсивних осередків на Т2-зважених зображеннях, в тому числі кількість осередків більше 3 мм, кількість Т1-осередків, Gd<sup>+</sup>-вогнищ. У пацієнтів

з найбільшою тривалістю захворювання (9 років) при перших ознаках захворювання було оцінено результати архівних МРТ.

Статистичне оброблення отриманих даних проводили з використанням програмного пакету Statistica 10.0 ("StatSoft, Inc.", США) і Microsoft® Excel 2010 ("Microsoft Corporation", США).

Для графічного зображення даних використовували редактор Microsoft Graph (© Microsoft Corporation, версія 2010).

Використано такі методи статистичного аналізу даних [17]:

*Методи описової статистики.* Кількісні дані, що підкоряються нормальному закону розподілу, описували за допомогою середнього значення та стандартної похибки середнього значення ( $M \pm m$ ). Для окремих показників вказували їхні мінімальні та максимальні значення.

*Оцінка вірогідності.* Порівняння значень показників, розподіл яких не відповідав нормальному, проводили з використанням непараметричних критеріїв: для аналізу двох незалежних груп використовували критерій Манна — Уїтні.

Для всіх видів статистичного аналізу відмінності вважали статистично вірогідними при досягненні показника  $p < 0,05$ .

*Кореляційно-регресійний аналіз.* Для оцінки взаємозв'язку ознак були розраховані коефіцієнти кореляції: непараметричний критерій Спірмена для порядкових ознак.

Для виявлення прогностичного значення клініко-інструментальних показників оцінювали кумулятивну виживаність хворих за методом Каплана — Мейєра.

Вік обстежених був у межах від 18 до 42 років із середнім значенням  $31,5 \pm 1,18$  роки. Тривалість захворювання складала від 1 до 9,5 роки, в середньому —  $3,6 \pm 0,39$  роки. Інвалідизація хворих за шкалою EDSS була від 1.5 до 5.5 балів, в середньому —  $3,32 \pm 0,21$  бали.

Основною клінічною характеристикою активності перебігу при PPPC є частота загострень. У групі спостереження були хворі з частотою загострень від 0,71 до 4 на рік, (середня частота загострень —  $1,64 \pm 0,21$  на рік). При розподілі пацієнтів на 2 групи в залежності від частоти загострень (до 2 та 2 і більше загострень) отримали такі результати (табл. 1).

Моносимптомний дебют захворювання спостерігався в 10 пацієнтів. При моносимптомних дебютах у хворих виникали розлади зорової (2 пацієнти), стовбурової (2), пірамідної (3), мозочкової (4), чутливої (5) функціональних систем. При подальшому розвитку захворювання у 5 пацієнтів спостерігалось менше 2 загострень захворювання на рік, у 5 — більше 2. Тобто при моносимптомному дебюті має значення система ураження: більш активний розвиток захворювання був при ураженні пірамідної і мозочкової системи.

Полісимптомні дебюти захворювання спостерігались у більшості пацієнтів з PPPC (20 пацієнтів). В той же час у більшості випадків (14 пацієнтів) захворювання мало менш агресивний характер — спостерігалось менше 2 загострень на рік. Реєстрували поєднане ураження пірамідної і чутливої, мозочкової і чутливої, стовбурової і мозочкової систем.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на РС з різною частотою загострень

	КІС, характер дебюту		Ступінь інвалідизації за шкалою EDSS, бали	
	Моносимптомний	Полісимптомний	менше 3	3 та більше
Пацієнти з частотою загострень менше 2 на рік, <i>n</i>	5	14	6	13
Пацієнти з частотою загострень 2 та більше на рік, <i>n</i>	5	6	4	7

Була проведена оцінка МРТ-показників активності перебігу демієлінізуючого процесу у хворих з КІС і PPPC. Середня кількість Т2-осередків, що виявляли у хворих, при КІС була  $9,27 \pm 0,49$  з мінімальним і максимальним значенням 2 і 15 відповідно (табл. 2). Для хворих з PPPC середнє число Т2-осередків було  $17,97 \pm 0,49$  з мінімальним і максимальним значенням 8 і 37. Враховуючи діагностичне значення розмірів Т2-осередків в діагностиці РС, окремо був проведений підрахунок кількості Т2-осередків з розмірами більше 3 мм.

Середня кількість таких осередків при КІС була  $4,9 \pm 0,5$  з розмахом значень від 1 до 13. У хворих з PPPC кількість Т2-осередків більше 3 мм була від 3 до 24 осередків із середнім значенням  $10,57 \pm 0,86$ . Також було проаналізовано кількість Т1-осередків як у пацієнтів з КІС, так і у хворих з PPPC. Середня кількість Т1-осередків у хворих з PPPC була  $3,9 \pm 0,16$  з коливанням значень від 0 до 16, при перших клінічних ознаках захворювання —  $0,43 \pm 0,12$  з мінімальними і максимальними значеннями від 0 до 3.

Таблиця 2

МРТ-характеристика хворих на РС з різною частотою загострень

	Кількість Т2-осередків			Кількість Т2-осередків більше 3 мм		Gd <sup>+</sup> в клінічній ремісії	
	0—9	10—20	більше 20	0—9	більше 9	є	немає
Пацієнти з частотою загострень менше 2 на рік, <i>n</i>	2	10	7	10	9	5	14
Пацієнти з частотою загострень більше 2 на рік, <i>n</i>	1	7	3	4	7	5	6

Для визначення взаємозв'язку клінічних і МРТ-ознак активності захворювання проаналізували рівень корелятивних зв'язків частоти загострень на рік з показниками МРТ. Виявили, що загальна кількість Т2-осередків, в тому числі кількість Т2-осередків більше 3 мм, не корелює з рівнем загострень (зв'язок слабкій  $r_s = 0,156$  і  $r_s = 0,14$  відповідно). В той же час кількість Т2-осередків має середній позитивний корелятивний зв'язок зі ступенем інвалідизації за шкалою EDSS ( $r_s = 0,423$ ;  $P < 0,05$ ). Між рівнем EDSS і кількістю Т2-осередків більше 3 мм зв'язок виявився сильним прямим ( $r_s = 0,7$ ;  $P < 0,05$ ). Цими результатами підтверджено, що загальна кількість Т2-осередків мало впливає на подальший ризик розвитку активного перебігу захворювання. В той же час розміри Т2-осередків є одним із чинників інвалідизації пацієнтів (рис. 1).

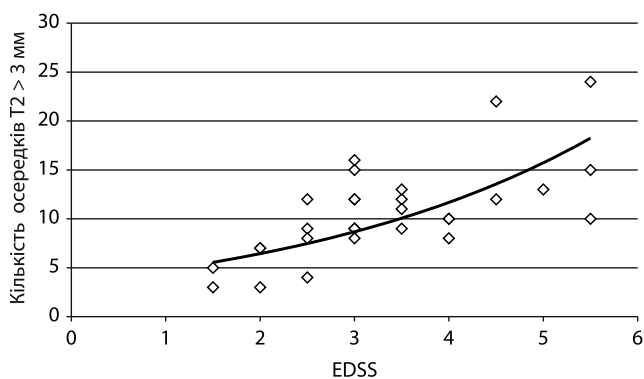


Рис. 1. Корелятивний зв'язок між рівнем EDSS та кількістю Т2-осередків більше 3 мм ( $r_s = 0,7$ )

Був визначений рівень корелятивного зв'язку частоти загострень і рівня EDSS в залежності від наявності або відсутності Т1-гіпоінтенсивних осередків, що характеризують ступінь ураження нейронів. Як і в попередніх випадках, практично був відсутній корелятивний зв'язок між даним показником і рівнем загострень і виявлений середній корелятивний зв'язок між кількістю Т1-осередків і рівнем EDSS ( $r_s = 0,505$ ;  $P < 0,05$ ) (рис. 2), що також вказує на значення даного показника у формуванні інвалідизації пацієнтів.

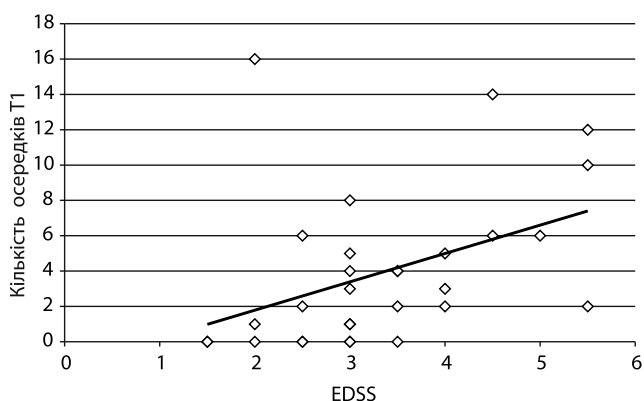


Рис. 2. Корелятивний зв'язок між рівнем EDSS та кількістю Т1-осередків ( $r_s = 0,505$ )

Також дуже важливим є визначення корелятивного зв'язку між локалізацією осередків і клінічними характеристиками активності перебігу захворювання. Звертає на себе увагу результати, отримані під час оцінки характерних для РС локалізацій осередків: інфратенторіально і в мозолястому тілі. Зв'язок з частотою загострень при локалізації вогнищ у мозолястому тілі і інфратенторіально був прямий слабкій з відповідними значеннями  $r_s = 0,145$  і  $r_s = 0,277$ . В той же час вище вказані локалізації осередків мають прямий середній зв'язок зі ступенем інвалідизації за шкалою EDSS з відповідними значеннями для інфратенторіальної локалізації і в мозолястому тілі  $r_s = 0,513$  і  $r_s = 0,435$  ( $P < 0,05$ ).

Проведено аналіз прогностичного значення клінічних та нейровізуалізаційних (МРТ) ознак активності захворювання. Застосовували метод Каплана — Мейєра, що дозволяє судити про вплив того чи іншого показника на строки розвитку тієї чи іншої події. При РС даний метод широко застосовують в дослідженнях про КІС для визначення чинників ризику при переході КІС в КДРС. В даному дослідженні кінцевою точкою відліку для хворих з РППС ми вибрали строк розвитку третього загострення. Як кінцеву точку третє загострення було обране у зв'язку з тим, що зазвичай у хворих найбільш різняться проміжки часу перших ознак захворювання і другого загострення, що відповідає встановленню діагнозу КДРС. На момент розвитку третього загострення діагноз КДРС вже встановлено і час його розвитку може бути першим показником активності перебігу захворювання.

Одним із чинників, що впливає на більш ранній розвиток третього загострення, є наявність більше 9 Т2-осередків, що мають розміри більше 3 мм (рис. 3). Але даний чинник мав вплив лише на певному проміжку часу розвитку третього загострення — від 1,5 до 3,5 років від початку захворювання.

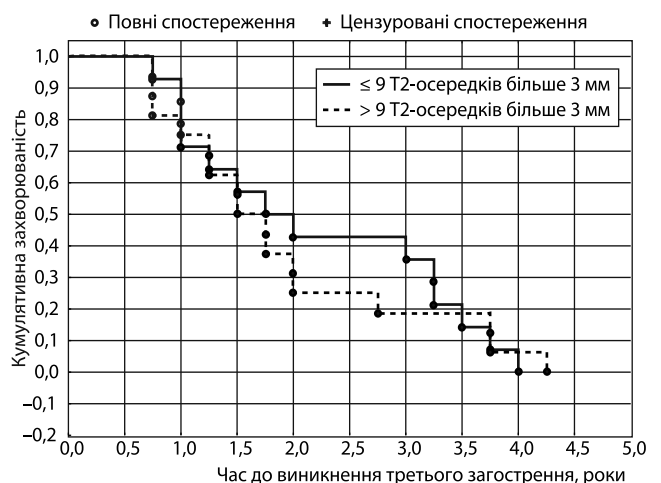


Рис. 3. Кумулятивна частота розвитку третього загострення у хворих з РППС в залежності від кількості Т2-осередків більше 3 мм

Проведений аналіз впливу загальної кількості Т2-осередків із розподілом на групи пацієнтів, що мають 20 і більше і менше 20 Т2-осередків за методом Каплана — Мейєра показав, що у пацієнтів з більшою

кількістю ушкоджень, серед яких можуть бути і невеликі вогнища до 0,1—0,2 мм, клінічні ознаки загострення можуть розвиватися пізніше (рис. 4). Тобто у пацієнтів, більш невеликі вогнища з'являються без клінічних ознак загострення захворювання, тобто є «німими».



Рис. 4. Кумулятивна частота розвитку третього загострення у хворих з РРРС в залежності від кількості Т2-осередків

Проведений аналіз наявності чи відсутності Gd<sup>+</sup>-вогнищ в стадії ремісії показав, що у тих пацієнтів, у яких не було зареєстровано таких вогнищ в стадії ремісії, третє загострення наставало пізніше, на часовому проміжку 1,7—3,7 роки (рис. 5). Дані результати підтверджують версію про позитивний саногенний і нейропротективний ефект аутоімунного запалення на ранніх стадіях захворювання.

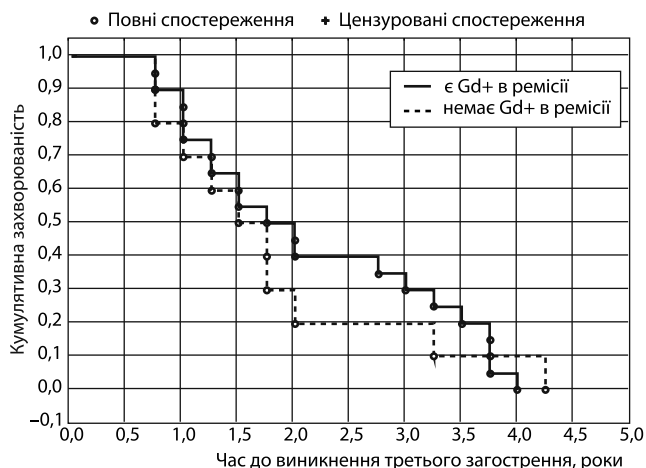


Рис. 5. Кумулятивна частота розвитку третього загострення у хворих з РРРС в залежності від наявності Gd<sup>+</sup>-осередків в ремісії

Таким чином, оцінка активності демієлінізуючого процесу при РС повинна проводитись з урахуванням як клінічних, так і нейровізуалізаційних методів моніторингу. Тривале спостереження за пацієнтами з РРРС показало, що клінічні показники активності

захворювання не завжди корелюють з МРТ-ознаками активного перебігу РС. Кількість осередків, що виявляються на Т2- і Т1-зображеннях, не впливає на подальший ризик розвитку кількості загострень, що ймовірно пов'язане з тим, що на початкових стадіях захворювання клінічні ознаки загострення не завжди спостерігаються у пацієнтів, а поява нових вогнищ, особливо невеликих, не знаходить клінічного виходу. В той же час на формування інвалідизації пацієнтів впливають такі чинники як розміри вогнищ, їхня локалізація, наявність «чорних дірок». В кінцевому результаті, визначення клініко-інструментальних маркерів активності перебігу РС має значення для контролю ефективності патогенетичної терапії і подальшої тактики лікування пацієнтів.

**Список літератури**

1. Волошина Н. П. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике и прогнозе течения рассеянного склероза в зависимости от пола и возраста больных / Н. П. Волошина, И. К. Гапонов // Український вісник психоневрології. — 2010. — Т. 18, вип. 3(64). — С. 19—23.
2. Гусев Е. И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н. // М.: Миклош, 2004. — 526 с.
3. Демина Т. Л. Терапия бета-интерфероном после первого клинического эпизода демиелинизации при рассеянном склерозе / Демина Т. Л., Хачанова Н. В., Давыденковская М. В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова — 2006. — Т. 106. — № 3. — С. 15—19.
4. Фломин Ю. В. Использование МРТ при рассеянном склерозе / Фломин Ю. В., Костюковская А. Е., Куцын В. Н. // Нейрон-ревю. — 2008. — № 6. — С. 1—12.
5. Паенок А. В. 14-й конгрес Європейської федерації неврологічних товариств (м. Женева, 25—28 вересня 2010 р.) / А. В. Паенок, Н. П. Яворська, С. К. Євтушенко // Міжнародний неврологічний журнал. — 2011. — № 3(41). — С. 136—141.
6. Bermel R. A. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis / R. A. Bermel, R. Bakshi // Lancet Neurol. — 2006. — Vol. 5. — P. 158—170.
7. Bornsen L. Osteopontin concentrations are increased in cerebrospinal fluid during attacks of multiple sclerosis / Bornsen L., Khademi M., Olsson T. // MS Journal. — 2006. — Vol. 17. — № 9. — P. 1113—1121.
8. Cadavid D. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis / Cadavid D., Kim S., Peng B. // Ibid. — 2011. — Vol. 17. — № 1. — P. 32—42.
9. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing remitting MS followed at weekly intervals / [Cotton F., Weiner H. L., Jolesz F. A., Guttmann C. R.] // Neurology. — 2003. — Vol. 60. — P. 640—646.
10. Dobson R. An under-studied source of biomarkers in Multiple Sclerosis / R. Dobson // MS and related disorders. — 2012. — Vol. 1. — P. 76—80.
11. Narayana P. A. Magnetic Resonance Spectroscopy in the Monitoring of Multiple Sclerosis / P. A. Narayana // J. Neuroimaging. — 2005. — Vol. 15(4 Suppl). — P. 46S—57S.
12. Miller A. Translation towards personalized medicine in Multiple Sclerosis / Miller A., Aidan N., Tzunz-Henig N. // J. of the Neurolog. Sci. — 2012. — Vol. 274. — P. 68—75.
13. Inglese M. Magnetic Resonance Imaging Monitoring of Multiple Sclerosis Lesion Evolution / Inglese M., Grossman R. I., Filippi M. // J. of Neuroimaging. — 2006. — Vol. 15(4 Suppl): 22S—29S.
14. Ramagopalan S. P. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways / Ramagopalan S. P., Dobson R., Meier U. C. // Lancet Neurol. — 2010. — Vol. 9. — P. 727—739.
15. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / [Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al.] // Ann. Neurol. — 2011. — Vol. 69. — P. 292—302.

16. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis / [Fillipi M., Rocca M. A., Arnold D. L. et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — № 16. — P. 448—456.

17. Fillipi M. The use of quantitative magnetic-resonance-based techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis / Fillipi M., Rocca M. A., Comi J. // *Lancet Neurology.* — 2003. — № 2. — P.731—733.

18. Madera I. Serial Proton MR Spectroscopy of Contrast-enhancing Multiple Sclerosis Plaques: Absolute Metabolic Values over 2 Years during a Clinical Pharmacological Study / Madera I., Rosera W., Kapposa L. // *AJNR.* — 2000. — Vol. 21. — P. 1220—1227.

19. (1)H MR spectroscopy of the brain in multiple sclerosis subtypes with analysis of the metabolite concentrations in gray and white matter: initial findings / [Sijens P. E., Mostert J. P., Oudkerk M., De Keyser J.] // *Eur. Radiol.* — 2006. — Vol. 16(2). — P. 489—495.

20. Fluoxetine increases cerebral white matter NAA/Cr ratio in patients with multiple sclerosis / [Mostert J. P., Sijens P. E., Oudkerk M., De Keyser J.] // *Neurosc. Lett.* — 2006. — Vol. 10. — P. 402.

21. Reproducibility over a 1-month period of 1H-MR spectroscopic imaging NAA/Cr ratios in clinically stable multiple sclerosis patients / [Mostert J. P., Blauw Y., Koch M. W. et al.] // *Eur. Radiol.* — 2008. — Vol. 18(8). — P. 1736—1740.

22. Linomide in relapsing and secondary progressive MS / [Wolinsky J. S., Narayana P. A. Noseworthy J. H. et al.] Part II: MRI results // *Neurology.* — 2000. — Vol. 54. — P. 1734—1741.

23. Predictive value of the early clinical course / [Weinshenker B. G., Bass B., Rice G. P. et al.] // *Brain.* — 1989. — Vol. 112. — P. 1419.

*Надійшла до редакції 01.04.2013 р.*

**Т. А. Кобысь**

*Киевская городская клиническая больница № 4 (г. Киев)*

**Взаимосвязь клинических и магнитно-резонансно-томографических проявлений активности течения рассеянного склероза**

Представлены данные 9-летнего наблюдения за пациентами с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом (ППРС). На основании изучения клинических и магнитно-резонансно-томографических особенностей течения ППРС показаны основные корреляционные взаимосвязи между клиническими и нейровизуализационными характеристиками его активности. Определены клиничко-магнитно-резонансно-томографические факторы развития активного течения заболевания.

*Ключевые слова:* рецидивирующе-ремитирующий рассеянный склероз, течение заболевания, клиничко-магнитно-резонансно-томографические факторы.

**T. Kobys**

*Kyiv city clinical hospital № 4 (Kyiv)*

**The relationship between clinical and magnetic resonance tomography manifestations of multiple sclerosis activity**

Presented the data of 9-year follow-up of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Based on the study of clinical and MRI characteristics MS course shown basic correlations between clinically and neuroimaging characteristics of disease activity. Defined clinical and magnetic-resonance tomography factors for developing active course of disease.

*Key words:* relapsing-remitting multiple sclerosis, course of disease, clinical and magnetic-resonance tomography factors.