

Сосудистый фактор при рассеянном склерозе: миф или реальность?

А.В. Переседова, С.Н. Куликова, И.А. Завалишин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Статья представляет собой обзор литературы, посвященный роли сосудистого фактора в патогенезе рассеянного склероза (РС). В качестве направлений изучения сосудистой патологии у пациентов с РС обсуждаются повышение риска развития острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, распространенная церебральная гипоперфузия, а также хроническая церебральная венозная недостаточность и целесообразность использования хирургических методов лечения для коррекции данного состояния.

Ключевые слова: рассеянный склероз, сосудистая патология, острое нарушение мозгового кровообращения, гипоперфузия, нарушение венозного оттока

В последние годы определение РС как хронического воспалительного демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы принципиально пересматривается. Не только иммуновоспалительные реакции и демиелинизирующий процесс, но и аксональное повреждение с развитием нейродегенеративного компонента определяют формирование гетерогенных клинических проявлений и течение заболевания. Помимо этого, большое внимание стало также уделяться и возможному участию сосудистого фактора в патогенезе РС.

Выделяют три основных направления изучения сосудистой патологии у пациентов с РС [13, 18]. Во-первых, согласно эпидемиологическим данным при РС отмечено повышение риска развития острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу. Во-вторых, нейровизуализационные исследования свидетельствуют о глобальной церебральной гипоперфузии. В-третьих, обсуждается хроническое нарушение венозного оттока, которое обозначается термином «хроническая цереброспинальная венозная недостаточность» (ХЦСВН, Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency).

При анализе роли сопутствующей сосудистой патологии при РС более чем у 50% больных (у 4745 из 8983 пациентов) выявлена сосудистая скомпроментированность, включая гиперхолестеринемию (37%), гипертензию (30,1%), патологию сердца (6,9%), диабет (6,1%), периферическую сосудистую патологию (2,4%). Показано, что сосудистые нарушения ассоциируются с существенным риском прогрессирования инвалидизации. Наличие одного фактора ассоциировалось с увеличением риска ранних нарушений ходьбы на 51%, а двух факторов – на 228% [27]. Полученные данные позволили сделать заключение, что сопутствующая патология имеет значительное влияние на исход, а также может объяснить гетерогенность течения заболевания у различных пациентов. С другой стороны, подчеркивается необходимость более агрессивного лечения сопутствующей патологии для улучшения прогноза при РС.

По данным двух проведенных в Дании эпидемиологических исследований, риск сердечно-сосудистых заболева-

ний у пациентов с РС на 30% выше, чем в общей сопоставимой по возрасту популяции [9, 22]. При этом, если данные по инфаркту миокарда противоречивы, то для ишемического инсульта показано повышение риска его развития у пациентов с РС [4, 11]. Среди возможных механизмов подобного феномена обсуждаются традиционные факторы риска сосудистых заболеваний, в частности, курение и уменьшение физической активности.

Наряду с этим при РС описаны эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитов, тромбофилия. Так, выявленное при РС повышение уровня маркера активации тромбоцитов Р-селектина (CD62p), тромбоцитарных микрочастиц, а также циркулирующих тромбоцитарных микроагрегатов позволило сделать заключение о хронической активации тромбоцитов [34]. Оксидантный стресс, участвующий в патогенезе РС, может обуславливать развитие дисфункции эндотелия. Наконец, при данном заболевании описаны повышение уровня гомоцистеина плазмы, а также нарушения коагуляции [3, 31, 32]. Таким образом, повышение частоты ишемического инсульта при РС может быть опосредовано через конвергирующие воспалительные каскады, оксидантный стресс и повышение уровня гомоцистеина, приводя к эндотелиальной дисфункции [13].

Другим фактором, обуславливающим развитие ишемических очагов в головном мозге при РС, может являться глобальное снижение церебральной перфузии. По данным однофотонной эмиссионной томографии, у пациентов с РС старше 45 лет с отягощенным сосудистым анамнезом (наличие атеросклероза сосудов сердца с ИБС, артериальной гипертензии) выявлены очаговые нарушения микроциркуляции, сопоставимые с изменениями у больных с цереброваскулярными заболеваниями (дисциркуляторная энцефалопатия, у 40% в анамнезе отмечались ТИА). На основании полученных данных сделан вывод о том, что в проведении комплексного лечения больных РС в возрасте старше 45 лет, особенно при наличии в анамнезе сосудистого компонента, целесообразно более активное включение в комплексное лечение сосудисто-метаболических препаратов. Учитывая высокую частоту перехода во вторичное прогрессирование в данной возрастной группе, обсуждается целесообразность агрессивной тактики в плане иммуносупрессии/иммуномо-

дуляции (особенно если нет проявлений активного воспаления по данным МРТ) [1].

По данным перфузионной МРТ, во внешне неизменном белом веществе по сравнению с контролем показано значительное снижение скорости мозгового кровотока (CBF) (около 50%), более чем двукратное увеличение среднего времени прохождения контрастного вещества при ремиттирующем РС [24], а также снижение CBF и объема мозгового кровотока (CBV) при ремиттирующем и первично-прогрессирующем РС [2], что отражает снижение перфузии белого вещества независимо от типа РС.

Уменьшение показателей наблюдается также и в сером веществе (кора и подкорковые образования). При сопоставлении данных МР-перфузии у пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС), ремиттирующим РС (РРС) и группы здоровых испытуемых было высказано предположение, что снижение перфузии белого вещества присутствует уже на самых ранних стадиях болезни, а по мере ее прогрессирования распространяется и на серое вещество подкорковых структур [38]. Была обнаружена связь между изменениями перфузии в глубоком сером и во внешне неизменном белом веществе и нейropsychологической дисфункцией у пациентов как с ремиттирующим, так и с первично-прогрессирующим РС [20].

При исследовании очагов, накапливающих контрастное вещество, были получены гетерогенные изменения. Если для хронических неактивных очагов, серого и белого вещества характерна гипоперфузия, то образование новых очагов сопровождается гиперперфузионными изменениями, что может отражать дилатацию сосудов, вызванную провоспалительными цитокинами [45].

В качестве возможного объяснения гипоперфузии внешне неизменного белого вещества при РС обсуждаются как первичные сосудистые нарушения с развитием ишемии, так и вторичный характер данного феномена в связи со снижением метаболизма при аксональной дегенерации. Однако, в комбинированном исследовании с проведением МР-перфузии и диффузионно-тензорной МРТ получены данные, свидетельствующие против вторичного характера гипоперфузии при РС на фоне дегенерации аксонов [33].

Также при объяснении гипоперфузии при РС рассматривались и другие возможные причины [14]. Против концепции сосудистой патологии в контексте периваскулярной воспалительной инфильтрации говорит редкое выявление тромбоза микрососудов; первичная сосудистая патология, подобная васкулиту, характеризовалась бы региональными дефектами церебральной перфузии, а не генерализованными микроваскулярными гемодинамическими нарушениями, выявленными при РС. В связи с этим обсуждается функциональное происхождение гипоперфузии белого вещества с учетом роли астроцитов в регуляции церебральной микроциркуляции.

Так, астроциты контактируют с интрацеребральными кровеносными сосудами, обладают влиянием на их диаметр и церебральный кровоток, а также участвуют в поддержании ионного баланса в перехватах Ранвье, где их перинодальная отростки контактируют с аксональной мембраной. Высвобождение K^+ при распространении потенциала действия сопровождается переносом его в астроциты через калиевые каналы для восстановления ионного баланса в аксональном регионе. Захваченный астроцитами K^+ пере-

распределяется интрацеллюлярно, а затем через Ca^{2+} -активированные K^+ -каналы в периваскулярных отростках астроциты в белом и сером веществе выделяют K^+ в периваскулярное пространство. В периваскулярном пространстве K^+ индуцирует гиперполяризацию гладкомышечных клеток артериол через активацию K^+ -каналов, что сопровождается закрытием вольтаж-зависимых Ca^{2+} -каналов и вазодилатацией. Таким образом, снижение аксональной активности, приводящее к уменьшению выхода ионов K^+ , может представлять один из механизмов, приводящих к меньшему накоплению K^+ в астроцитах и соответственно меньшим высвобождением его в периваскулярное пространство [14].

Обсуждается также роль дефицита β_2 -адренергических рецепторов на астроцитах, а также возможная системная сосудистая дисрегуляция, связанная с повышением плазматического уровня эндотелина-1 (сильного вазоконстрикторного пептида), выявленным при РС [28]. При изучении сосудистых нарушений при РС учитывается также и возможная роль сосудистых медиаторов аутоиммунной демиелинизации: плейотропные факторы (сосудистые медиаторы), высвобождаемые иммунными клетками или активированным эндотелием, могут вызывать неоваскуляризацию и приводить к рекрутменту новых эффекторных клеток [39].

Таким образом, к настоящему моменту накоплены данные, подтверждающие развитие гипоперфузии при РС, и обсуждаются различные гипотезы, объясняющие подобные нарушения церебрального кровотока.

Третьим аспектом сосудистой патологии при РС является гипотеза о роли нарушений венозного кровотока в патогенезе РС. Необходимо отметить, что уже в ранних патоморфологических исследованиях при РС в веществе головного мозга был описан веноцентрический паттерн локальной воспалительной демиелинизации, отнесенный к аутоиммунному процессу. При этом впервые гипотеза о значении венозной обструкции в образовании склеротических бляшек при РС была высказана в 1930-х гг. Однако механизм обструкции связывался с тромбозом, подтверждением которого являлась связь острых инфекций и беременности, с одной стороны, с нарушением коагуляции, а с другой стороны, с обострениями РС [25].

P. Zamboni и соавт. (2009) недавно описали взаимосвязь между РС и венозными нарушениями, для обозначения которых используется термин «хроническая цереброспинальная венозная недостаточность» [44]. ХЦСВН характеризуется множественными внутрипросветными стенозирующими мальформациями (перемычки, перегородки, аномально сформированные клапаны или, реже, сегментарные гипоплазия/агенез) основных путей экстракраниального венозного дренажа, в частности, внутренних яремных вен и непарной вены, что препятствует нормальному оттоку крови из головного мозга. Также отмечена высокая частота рефлюксов как в интра-, так и в экстракраниальной венозной системах, потеря постуральной регуляции венозного оттока, включение коллатеральных путей оттока.

При выявлении хронической цереброспинальной венозной недостаточности с помощью ультразвукового исследования (дуплексное сканирование, транскраниальное дуплексное сканирование) авторами предложено измерение пяти ультразвуковых параметров, которые оценивают как венозный кровоток, так и анатомические особенности исследуемых вен. При последующем проведении катетерной венографии

у пациентов с РС были выявлены множественные зоны венозных стенозов и выделены 4 паттерна их распределения при ХЦСВН, которые отчасти были характерны для определенных вариантов течения болезни [7, 44].

В других исследованиях были получены противоречивые результаты, как согласующиеся с вышеуказанными данными, так и не подтверждающие их. При этом необходимо отметить, что выбор ультразвуковых методик рядом авторов оценивается критически в связи с наличием определенных ограничений: невозможность измерить интракраниальный венозный кровоток, зависимость качества исследования от оператора, отсутствие четких стандартизованных значений показателей для диагностических критериев [16, 40]. Это согласуется и с метаанализом исследований с использованием доплер-сонографии, в ходе которого, с одной стороны, была выявлена сильная и статистически значимая взаимосвязь между ХЦСВН и РС, с другой стороны, отмечена гетерогенность результатов исследований, обусловленная различными определениями ХЦСВН, характеристикой пациентов и методологическими особенностями [23].

Согласно результатам мультицентрового исследования 710 пациентов с РС, диагноз ХЦСВН подтвержден у 86% больных, однако частота выявления также значительно варьировала между центрами. Выявлена взаимосвязь с возрастом начала болезни (на 5 лет позже у пациентов с ХЦСВН) и тяжестью неврологического дефицита (на 1 балл по шкале EDSS больше у пациентов с ХЦСВН), с течением болезни (чаще отмечена при прогрессивном течении) [8]. Связь ХЦСВН с прогрессирующим течением показана также и в других исследованиях, включая популяционное исследование методом «случай–контроль» [29, 41].

Указанные описания венозных стенозов при РС вызвали значительный интерес и способствовали осуществлению ряда исследований с проведением эндоваскулярных вмешательств, включая ангиопластику и стентирование при РС, однако исследования не были слепыми, рандомизированными, что необходимо в настоящее время исходя из принципов доказательной медицины. Также некоторые из них характеризовались непродолжительным периодом наблюдения с оценкой только безопасности лечения без анализа его эффективности.

Однако в связи с нарастающим количеством прооперированных пациентов необходима четкая стратегия их мониторинга [10]. По данным ряда авторов, риск серьезных осложнений составляет 1,6%, при этом подчеркивается необходимость мониторинга сердечной деятельности для выявления интраоперационной аритмии, а также послеоперационной сонографии для подтверждения венозной проходимости и идентификации пациентов с острым венозным тромбозом [26]. Описаны различные осложнения данного оперативного лечения, включая тромбоз стента внутренней яремной вены, тромбоз церебральных венозных синусов, миграция стента, повреждение черепных нервов, повреждения, связанные с венозной катетеризацией [10].

Обсуждая теорию ХЦСВН при РС, необходимо учитывать, что подобные нарушения отмечены и при других заболеваниях, а также у здоровых обследуемых. На большой группе добровольцев выявлены факторы риска ХЦСВН. Так, из 252 человек ХЦСВН диагностирована у ~28% обследованных. К факторам риска отнесены сердечная патология, в

частности, наличие сердечных шумов, инфекционный мононуклеоз в анамнезе, синдром раздраженного кишечника. Также отмечена тенденция к более частому выявлению ХЦСВН у курящих [17].

При объяснении возможного механизма взаимосвязи ХЦСВН и РС учитывается перивенулярный паттерн локализации очагов РС. Предполагается, что хронический венозный рефлюкс, ХЦСВН приводят к повышению трансмурального давления в микроциркуляторном русле, способствуют растяжению венозных стенок и разделению плотных эндотелиальных контактов гематоэнцефалического барьера. Дисфункция данного барьера способствует экстравазации в экстрацеллюлярное пространство воспалительных клеток и эритроцитов с последующей их деградацией. Подобные изменения могут приводить к нейродегенерации через воспалительные реакции, поскольку венозная гипертензия может оказывать стимулирующее влияние на молекулы адгезии, облегчать адгезию макрофагов и Т-лимфоцитов, миграцию и инфильтрацию [23]. В качестве другого альтернативного механизма рассматривается возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) не клеток, а компонентов плазмы, что приводит к осмотическим изменениям, нарушению системы транспорта в аксонах и дендритах, вызывая их дезинтеграцию с развитием последующего воспалительного ответа [37]. Также предполагается, что патологический венозный рефлюкс в церебральных и спинальных венах повышает экспрессию молекул адгезии, в частности, ICAM-1, цереброваскулярным эндотелием, что может увеличивать проницаемость ГЭБ. Воспаленный и активированный эндотелий может секретировать провоспалительные цитокины, включая фактор роста опухоли-бета. Исходя из этих позиций, моноциты могут трансформироваться в антиген-презентирующие клетки и инициировать аутоиммунную атаку против миелин-содержащих клеток [35].

Большое внимание уделяется также взаимосвязи отложения железа вокруг вен в паренхиме ЦНС и аутоиммунных реакций [36, 43]. По данным гистопатологических исследований, позитивное окрашивание на железо отмечено вокруг демиелинизированных бляшек: в миелинизированных белых волокнах и сосудах серого вещества около очагов [12]. По данным МРТ с использованием изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости, у пациентов с РС отмечено повышенное депонирование железа в структурах, дренируемых глубокими венами мозга: подкорковых ядрах, таламусе, гиппокампе и среднем мозге [19]. При этом, повышенная концентрация железа в таламусе, бледном шаре и гиппокампе ассоциировалась с большим количеством критериев ХЦСВН, большей продолжительностью болезни, более выраженным неврологическим дефицитом, большим объемом очагов демиелинизации и уменьшением объема вещества мозга [47]. Потенциальная токсичность железа в отношении нейродегенерации при РС рассматривается с позиций индуцированных окислительным стрессом перекисного окисления липидов, митохондриальной дисфункции, повышением внутриклеточной концентрации кальция, что приводит к клеточной дисфункции и гибели [21].

Однако теория взаимосвязи венозного стаза с перивенулярной депозицией железа, приводящей к фокальным воспалительным демиелинизирующим очагам, может быть поставлена под сомнение по нескольким причинам. Во-первых, воспалительные очаги при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите (ЭАЭ) также распределены вокруг мелких вен, но при этом ЭАЭ является исключительно аутоиммун-

ной моделью воспалительного демиелинизирующего поражения ЦНС. Во-вторых, аккумуляция железа часто наблюдается при других нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), не приводя к демиелинизации. В-третьих, в целом можно проследить корреляцию ХЦСВН с длительностью болезни. Так, не отмечено существенных отличий в частоте ее выявления между пациентами с клинически изолированным синдромом и контрольной группой [5]. По данным других исследователей, частота встречаемости CCSVI при клинически изолированном синдроме составляет 42%, при РС – 62,5%, при этом данный показатель выше среди пациентов с прогрессирующим характером РС по сравнению с непрогредиентным течением [46]. Выявленные ассоциации свидетельствуют о том, что ХЦСВН не является первичным этиологическим фактором РС. В дополнение, при проведении селективной венозной ангиографии стеноз экстракраниальных вен был более типичен для пациентов с длительностью РС более 10 лет, предполагая, что стеноз вен может быть вторичным феноменом при РС [42].

Учитывая противоречивость описанных данных, концепция ХЦСВН вызвала дискуссию среди специалистов, занимающихся проблемой РС. В настоящее время Европейским Обществом нейрофизиологии и церебральной гемодинамики предложенные критерии ХЦСВН относятся к дискуссионным как с методологическими, так и техническими погрешностями, подчеркивается необходимость уточнения предложенных критериев [6].

Список литературы

1. Коляк Е.В. Цереброваскулярные нарушения и нейродегенеративные изменения на поздних стадиях рассеянного склероза. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2009.
2. Adhya S., Johnson G., Herbert J. et al. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *Neuroimage*. 2006; 33 (4): 1029–1035.
3. Aksungar F.B., Topkaya A.E., Yildiz Z. et al. Coagulation status and biochemical and inflammatory markers in multiple sclerosis. *J. Clin. Neurosci*. 2008; 15 (4): 393–397.
4. Allen N.B., Lichtman J.H., Cohen H.W. et al. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients. *Neuroepidemiology* 2008; 30: 234–238.
5. Baracchini C., Perini P., Calabrese M. et al. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann. Neurol*. 2011; 69: 90–99.
6. Baracchini C., Valdeza J.M., Del Sette M. et al. CCSVI and MS: a statement from the European Society of neurosonology and cerebral hemodynamics. *J. Neurol*. 2012; 259 (12): 2585–2589.
7. Bartolomei I., Salvi F., Galeotti R. et al. Hemodynamic patterns of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. Correlation with symptoms at onset and clinical course. *Int. Angiol*. 2010; 29: 183–188.
8. Bastianello S., Romani A., Viselner G. et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: clinical correlates from a multicentre study. *BMC Neurol*. 2011; 11: 132.
9. Bronnum-Hansen H., Koch-Henriksen N., Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2004; 127 (Pt 4): 844–850.
10. Burton J.M., Alikhani K., Goyal M. et al. Complications in MS patients after CCSVI procedures abroad (Calgary, AB). *Can. J. Neurol. Sci*. 2011; 38 (5): 741–746.
11. Christiansen C.F., Christensen S., Farkas D.K. et al. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology* 2010; 35: 267–274.
12. Craelius W., Migdal M.W., Luessenhop C.P. et al. Iron deposits surrounding multiple sclerosis plaques. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1982; 106 (8): 397–399.
13. D'Haeseleer M., Cambron M., Vanopdenbosch L., De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 657–666.
14. De Keyser J., Steen C., Mostert J.P., Koch M.W. Hypoperfusion of the cerebral white matter in multiple sclerosis: possible mechanisms and pathophysiological significance. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2008; 28 (10): 1645–1651.
15. Diaconu C.I., Conway D., Fox R.J., Rae-Grant A. Chronic cerebrospinal venous insufficiency as a cause of multiple sclerosis: controversy and reality. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med*. 2012; 14 (2): 203–214.
16. Doepf F., Paul F., Valdeza J.M. et al. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2010; 68: 173–183.
17. Dolic K., Weinstock-Guttman B., Marr K. et al. Risk factors for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in a large cohort of volunteers. *PLoS One* 2011; 6 (11): e28062.
18. Filippi M., Rocca M.A. The multiple sclerosis mystery: is there a vascular component? *Lancet Neurol*. 2011; 10 (7): 597–598.
19. Haacke E.M., Garbern J., Miao Y. et al. Iron stores and cerebral veins in MS studied by susceptibility weighted imaging. *Int. Angiol*. 2010; 29: 149–157.
20. Inglese M., Adhya S., Johnson G. et al. Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2008; 28:164–171.
21. Khalil M., Teunissen C., Langkammer C. Iron and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Int*. 2011; 2011: 606807.
22. Koch-Henriksen N., Bronnum-Hansen H., Stenager E. Underlying cause of death in Danish patients with multiple sclerosis: results from the Danish Multiple Sclerosis Registry. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 65 (1): 56–59.

23. *Laupacis A., Lillie E., Dueck A. et al.* Association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: a meta-analysis. *CMAJ*, 2011; 183 (16): E1203–1212.
24. *Law M., Saindane A.M., Ge Y. et al.* Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology*. 2004; 231: 645–652.
25. *Lazzaro M.A., Zaidat O.O., Mueller-Kronast N. et al.* Endovascular therapy for chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 2011; 2: 44.
26. *Mandato K.D., Hegener P.E., Siskin G.P. et al.* Safety of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency: a report of 240 patients with multiple sclerosis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2012; 23 (1): 55–59.
27. *Marrie R.A., Rudick R., Horwitz R. et al.* Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010; 74 (13): 1041–1047.
28. *Pache M., Kaiser H.J., Akhmedashvili N. et al.* Extraocular blood flow and endothelin-1 plasma levels in patients with multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 2003; 49 (3): 164–168.
29. *Patti F., Nicoletti A., Leone C. et al.* Multiple sclerosis and CCSVI: a population-based case control study. *PLoS One* 2012; 7 (8): e41227.
30. *Reekers J.A., Lee M.J., Belli A.M., Barkhof F.* Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe commentary on the treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2011; 34 (1): 1–2.
31. *Russo C., Morabito F., Luise F. et al.* Hyperhomocysteinemia is associated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2008; 255: 64–69.
32. *Sahin S., Aksungar F.B., Topkaya A.E. et al.* Increased plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2007; 13: 945–946.
33. *Saindane A.M., Law M., Ge Y. et al.* Correlation of diffusion tensor and dynamic perfusion MR imaging metrics in normal-appearing corpus callosum: support for primary hypoperfusion in multiple sclerosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2007; 28 (4): 767–772.
34. *Sheremata W.A., Jy W., Horstman L.L. et al.* Evidence of platelet activation in multiple sclerosis. *J. Neuroinflammation.* 2008; 5: 27.
35. *Simka M.* Blood brain barrier compromise with endothelial inflammation may lead to autoimmune loss of myelin during multiple sclerosis. *Curr. Neurovasc. Res.* 2009; 6 (2): 132–139.
36. *Singh A.V., Zamboni P.* Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009; 29: 1867–1878.
37. *Talbert D.G.* Raised venous pressure as a factor in multiple sclerosis. *Med. Hypotheses* 2008; 70 (6): 1112–1117.
38. *Varga A.W., Johnson G., Babb J.S.* White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2009; 282: 28–33.
39. *Waschbisch A., Manzel A., Linker R.A., Lee D.H.* Vascular pathology in multiple sclerosis: mind boosting or myth busting? *Exp. Transl. Stroke Med.* 2011; 3 (1): 7.
40. *Wattjes M.P., van Oosten B.W., de Graaf W.L. et al.* No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: a magnetic resonance venography and flow-quantification study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 2011; 82: 429–435.
41. *Weinstock-Guttman B., Ramanathan M., Marr K. et al.* Clinical correlates of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2012; 12: 26.
42. *Yamout B., Herlopian A., Issa Z. et al.* Extracranial venous stenosis is an unlikely cause of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2010; 16: 1341–1348.
43. *Zamboni P.* The big idea – iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J. R. Soc. Med.* 2006; 99: 589–593.
44. *Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E. et al.* Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009b; 80: 392–399.
45. *Zamboni P., Menegatti E., Weinstock-Guttman B. et al.* Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional preliminary report. *BMC Med* 2011; 9: 22.
46. *Zivadinov R., Marr K., Cutter G. et al.* Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology*, 2011; 77 (2): 138–144.
47. *Zivadinov R., Schirda C., Dwyer M.G. et al.* Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study. *Int. Angiol.* 2010; 29: 158–175.

Vascular aspects of multiple sclerosis: myth or reality?

A.V. Peresedova, S.N. Kulikova, I.A. Zavalishin

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: multiple sclerosis, vascular disorders, stroke, hypoperfusion, reduced venous blood drainage

The article contains recent literature data concerning vascular aspects of multiple sclerosis (MS). The review provides a summary of three vascular abnormalities described in MS which include

increased risk of developing ischaemic stroke, widespread decrease in cerebral perfusion and chronic cerebral venous insufficiency with the assessment of the endovascular interventions efficacy.

Контактный адрес: Переседова Анастасия Вячеславовна – докт. мед. наук, старш. науч. сотр. 6-го неврологического отд. (нейроинфекционные заболевания) ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-44-45;

Куликова С.Н. – асп. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Завалишин И.А. – зав. 6-м неврологическим отд. (нейроинфекционные заболевания) ФГБУ «НЦН» РАМН.