

Спектроскопический анализ особенностей метаболического профиля у пациентов при обострении рассеянного склероза

Г.Г. Шкильнюк, А.А. Богдан, Е.В. Крюкова, А.М. Петров, Т.Н. Трофимова, И.Д. Столяров

ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Для пациентов с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза (РС) характерно возникновение обострений, представляющих собой эпизоды неврологического дефицита и требующих уточнения тактики лечения.

Целью данного спектроскопического исследования было выявление обратимых метаболических изменений в веществе головного мозга у пациентов при клиническом обострении РС и последующее динамическое наблюдение за ними после курса терапии внутривенными глюкокортикостероидами (ВГКС).

Материалы и методы. Пациентам с РС проведено комплексное неврологическое и нейровизуализационное обследование, включающее оценку по расширенной шкале инвалидизации (EDSS), стандартную магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, протонную магнитно-резонансную спектроскопию (¹H-MPC) до и после терапии ВГКС. Для получения метаболических показателей области семиовальных центров и поясных извилин применяли мультिवоксельную ¹H-MPC.

Результаты. Показатели относительной концентрации метаболитов, полученные при помощи мультिवоксельной ¹H-MPC в сером и белом веществе головного мозга, статистически различались внутри исследуемой когорты пациентов до и после терапии ВГКС. У 27% пациентов наблюдалось значительное восстановление соотношения N-ацетиласпартат/холин и снижение соотношения холин/креатин в передних половинах поясных извилин. В подгруппе пациентов с описанным метаболическим ответом на терапию отмечено значительное улучшение неврологических показателей по функциональной шкале стволовых функций по сравнению с группой, не показавшей метаболического ответа.

Выводы. Изучение потенциальных предикторов активности РС и ответа на терапию ВГКС необходимо для выделения подгруппы обострений РС, безусловно требующих пульс-терапии глюкокортикостероидными гормонами. Специфическая для РС неоднородность патогенеза заболевания может проявляться в спектроскопическом профиле пациентов и выявляться раньше, чем на стандартной МРТ.

Ключевые слова: рассеянный склероз; обострение; мультिवоксельная ¹H-MPC-спектроскопия; терапия глюкокортикостероидными гормонами; предикторы

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9. ИМЧ РАН. E-mail: sid@ihb.spb.ru. Столяров И.Д.

Для цитирования: Шкильнюк Г.Г., Богдан А.А., Крюкова Е.В., Петров А.М., Трофимова Т.Н., Столяров И.Д. Спектроскопический анализ особенностей метаболического профиля у пациентов при обострении рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(4): 12–17.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.2>

Поступила 25.04.2022 / Принята в печать 01.06.2022 / Опубликовано 25.12.2022

Spectroscopic analysis of metabolic profile in patients with relapsed multiple sclerosis

Galina G. Shkilnyuk, Andrey A. Bogdan, Elena V. Kryukova, Andrey M. Petrov, Tatiana N. Trofimova, Igor D. Stolyarov

N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. Managing patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RMS) remains a pressing issue.

Objective. To detect the reversible metabolic changes of the brain matter in patients with clinically exacerbated RMS and to follow them up after intravenous glucocorticoid (IVGC) treatment.

Materials and methods. Neurological examination and neuroimaging in the RMS patients included expanded disability status scale (EDSS) scoring, conventional brain magnetic resonance imaging (MRI), and proton nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H-NMR spectroscopy) before and after IVGC treatment. Multivoxel ¹H-NMR spectroscopy was used to assess metabolism in the centra semiovale and cingulate gyri.

Results. Based on the multivoxel ¹H-NMR spectroscopy, relative metabolite concentrations in the grey and white matter statistically differed within the study cohort before and after the IVGC treatment. The N-acetylaspartate/choline ratio significantly recovered and the choline/creatin ratio decreased in the anterior cingulate gyri in 27% of patients. The brainstem function score significantly improved in the metabolic response group as compared to the non-metabolic response group.

Conclusion. We should study the potential predictors of RMS activity and the IVGC response to select the RMS relapses when pulse-therapy with IVGCs is definitively indicated. Spectroscopy may reveal RMS pathogenesis variability earlier than conventional MRI.

Keywords: multiple sclerosis; relapse; multivoxel INMR spectroscopy; glucocorticoid treatment; predictors

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 197376, Russia, St. Petersburg, Academician Pavlov Str., 9. N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS. E-mail: sid@ihb.spb.ru. Stolyarov I.D.

For citation: Shkilnyuk G.G., Bogdan A.A., Kryukova E.V., Petrov A.M., Trofimova T.N., Stolyarov I.D. Spectroscopic analysis of metabolic profile in patients with relapsed multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(4): 12–17. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.2>

Received 25.04.2022 / Accepted 01.06.2022 / Published 25.12.2022

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое иммуноопосредованное воспалительно-дегенеративное заболевание центральной нервной системы. Ключевой характеристикой большинства пациентов с ремиттирующим типом течения РС (РРС) является возникновение обострений, представляющих собой эпизоды неврологического дефицита, за которыми следуют периоды ремиссии [1].

Обострение РС должно быть тщательно подтверждено, другие причины неврологического дефицита, в том числе псевдообострения, исключены [2]. В настоящее время стандартом лечения обострений РС, ассоциированных с выраженным неврологическим ухудшением, является внутривенное введение глюкокортикостероидных гормонов (ВГКС) в высоких дозах [3].

Активность течения РС тесно связана с образованием новых очагов поражения в центральной нервной системе, которые включают сложную последовательность воспалительных, дегенеративных и репаративных процессов. Несмотря на то что магнитно-резонансная томография (МРТ) может дать «количественную» оценку активности заболевания и используется для мониторинга эффективности терапии, рентгенологическая картина не всегда коррелирует с клиническими проявлениями обострений. Кроме того, МРТ-оценка лимитирована в случае тонких, связанных с заболеванием изменений в структурно неизменённом белом и сером веществе головного мозга (ГМ). Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (¹H-МРС) обладает уникальным потенциалом для характеристики изменений концентраций тканевых метаболитов при поражении ГМ, в некоторых случаях — даже в отсутствие области поражения на стандартных структурных МРТ-изображениях [4, 5]. Этот потенциал можно использовать для улучшения диагностики, более детального изучения патогенеза заболевания и мониторинга метаболического ответа на терапию.

Метаболитами, наиболее значимыми для спектроскопического исследования, являются N-ацетиласпартат (NAA), холин (Cho) и креатин (Cr) [6]. При РС метод ¹H-МРС оказывается особенно информативным, поскольку позволяет на основе резонансной интенсивности NAA объективно оценить процессы нейродегенерации как в поражённых, так и в непоражённых тканях ГМ, начиная с самых ранних стадий течения заболевания. Спектроскопическое изме-

рение холинсодержащих соединений позволяет получить информацию о повреждении и восстановлении мембран клеток ГМ [6, 7].

В нашем исследовании использован мультивоксельный подход, позволивший улучшить пространственное разрешение в сравнении с одновоксельной МРС. Анализ проводился в двух анатомических срезах ГМ (перивентрикулярный срез: перивентрикулярное белое вещество, в основном область семиовального центра; наджелудочковый срез: поясные извилины). Указанная область спектроскопического анализа выбрана на основе предварительных результатов исследования и ранее опубликованных данных [8]. Проведена спектроскопическая оценка концентраций NAA (маркер целостности нейронов и их отростков, входит в состав миелина), Cr (отражает метаболизм аденозинтрифосфата), Cho и холинсодержащих соединений (маркеры метаболизма клеточных мембран).

Целью настоящего спектроскопического исследования было выявление особенностей метаболических изменений в ГМ у пациентов с клиническим обострением РС и проведение последующего анализа выявленных изменений после лечения высокими дозами ВГКС.

Материалы и методы

Одиннадцать пациентов с клинически определённым РРС набраны проспективно для сканирования и полного обследования с помощью МРТ и ¹H-МРС до и после ВГКС (10-дневный период между исследованиями). Все пациенты дали информированное письменное согласие; план исследования был одобрен Этическим комитетом Института мозга человека РАН. Пациенты в течение минимум 12 мес до настоящего обострения находились на стабильной патогенетической терапии РС первой линии без обострений (как клинических, так и радиологических). Обострение РС клинически оценивали как усиление неврологического дефицита: не менее чем на 2 балла на основе одной из функциональных систем или не менее чем на 1 балл на основе 2 функциональных систем и/или не менее чем на 1 балл общей инвалидизации по шкале EDSS, когда исходное значение EDSS было менее 4,0 или не менее 0,5 при начальном EDSS 4,0 и выше. В исследование включены пациенты с активными очагами и исключительно с контраст-негативными очагами по данным МРТ-исследования.

Оценка по EDSS, наличие патологии функциональных систем (зрительная, пирамидная, чувствительная, мозжечковая, стволовая, тазовые органы и когнитивная), а также индекс передвижения были оценены в пределах 1–2 дней до проведения МРТ и $^1\text{H-MPC}$.

МРТ и $^1\text{H-MPC}$ выполнялись на аппарате «Philips Achieva 3T» («Philips»).

Структурное МРТ-обследование включало T1- и T2-взвешенные последовательности, T2-FLAIR в аксиальной и сагиттальной проекциях, диффузионно-взвешенные изображения и SWI импульсную последовательность. Для исключения активного процесса демиелинизации и визуализации очаговых изменений, накапливающих контрастное вещество, пациентам внутривенно болюсно вводили магневист («Bayer Pharma AG») и выполняли постконтрастное исследование.

$^1\text{H-MPC}$ проводили с использованием 8-канальной приёмопередающей матричной радиочастотной головной катушки. $^1\text{H-MPC}$ суправентрикулярных отделов белого вещества и медиальной коры лобных и теменных долей выполняли с использованием метода объёма-селекции Spin Echo (TE = 27 мс, TR = 2000 мс, 2 среза по $10 \times 10 \times 15$ мм). Область интереса (FOV $220 \times 190 \times 30$ мм) была не менее 100×80 мм), включая белое и серое вещество полушарий ГМ. Восемь полос REST (REgional Saturation Technique) применяли для подавления сигнала от жира костей черепа, протокол включал автоматические процедуры шиммирования «Pencil Beam» («PB-auto») и подавления сигнала доминирующего пика воды «excitation» (window = 140 Гц; second pulse angle = 300). Для анализа данных использовали программное обеспечение «Extended MR Workspace». Для оценки были выбраны воксели с FWHM < 0,1 для пиков воды и целевых метаболитов.

Мультивоксельная $^1\text{H-MPC}$ включала 2 среза: перивентрикулярное белое вещество семиовального центра, лобной и теменной медиальной коры и суправентрикулярную медиальную кору лобных долей.

Для обработки данных спектроскопии применяли стандартный пакет программ «SpectroView». Из анализа были исключены воксели области боковых желудочков, содержащие ликвор. Результаты представлены в виде соотношений метаболитов следующим образом: NAA к Cr, NAA к Cho, Cho к Cr.

Для представления исходных характеристик пациентов использовалась описательная статистика. Статистический анализ проведён с использованием программы «SPSS 26.0» («SPSS Inc.»). Результаты обрабатывали с использованием непараметрических тестов и точного критерия Фишера. Для зависимых переменных использовали знаковый ранговый критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Для купирования обострения пациенты получали лечение высокими дозами ВГКС (метилпреднизолон, 1000 мг внутривенно в течение 5 дней). Среднее время от начала обострения до начала лечения составило 3 дня (диапазон 1–11 дней).

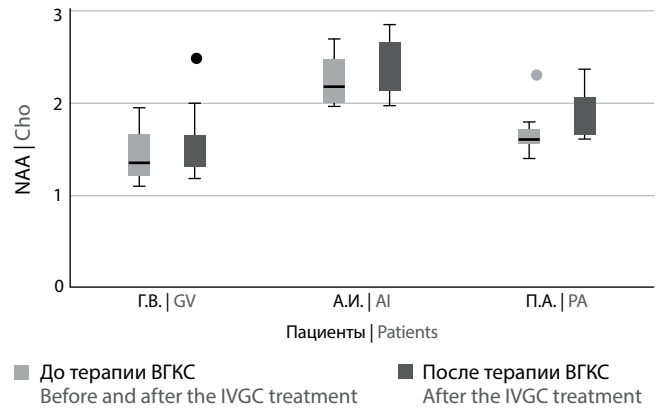


Рис. 1. Динамика спектроскопической оценки NAA/Cho до и после терапии ВГКС (медиана) в поясных извилинах в подгруппе пациентов, показавших метаболический ответ.

Fig. 1. NAA/Cho spectroscopic assessment before and after the IVGC treatment (median) in the cingulate gyri in the metabolic response group.

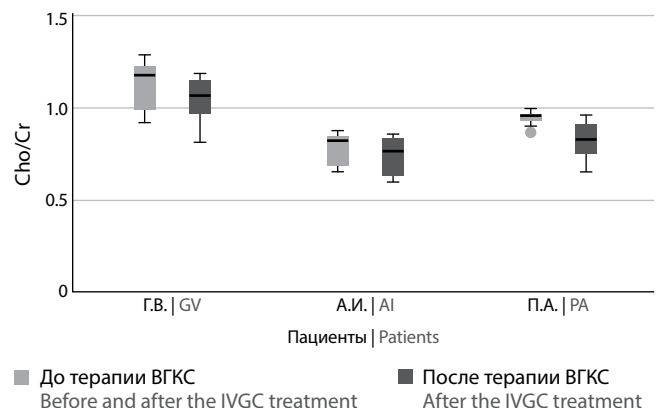


Рис. 2. Динамика спектроскопической оценки Cho/Cr до и после терапии ВГКС (медиана) в поясных извилинах в подгруппе пациентов, показавших метаболический ответ.

Fig. 2. Cho/Cr spectroscopic assessment before and after the IVGC treatment (median) in the cingulate gyri in the metabolic response group.

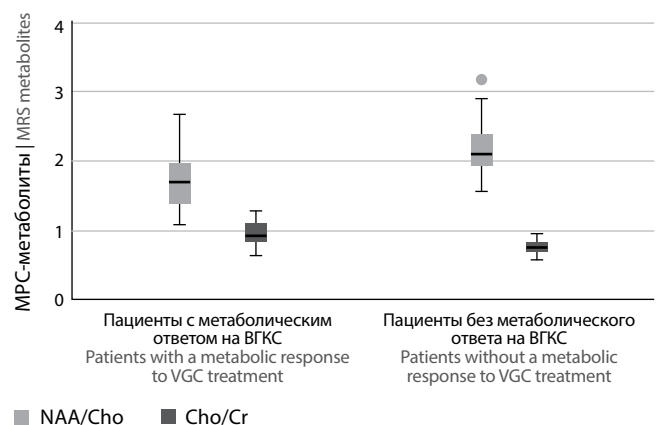


Рис. 3. Метаболический профиль серого вещества поясных извилин пациентов с РС.

Fig. 3. The metabolic profile of the cingulate gyri grey matter in the RMS patients.

Динамика спектроскопической оценки NAA/Cho и Cho/Cr до и после терапии ВГКС в поясных извилинах

NAA/Cho and Cho/Cr spectroscopic assessment before and after the IVGC treatment in the cingulate gyri

Пациент Patient	Динамика концентрации метаболитов Metabolite concentration changes over time	Медиана (Q ₁ ; Q ₃) Median (Q ₁ ; Q ₃)	p
Г.В. GV	NAA/Cho2–NAA/Cho1	0,1448 (–0,0525; 0,2099)	0,010
	Cho/Cr2–Cho/Cr1	–0,0600 (–0,1000; –0,0150)	0,005
А.И. AI	NAA/Cho2–NAA/Cho1	0,1678 (0,0195; 0,2327)	0,005
	Cho/Cr2–Cho/Cr1	–0,0349 (–0,0566; –0,0259)	0,005
П.А. PA	NAA/Cho2–NAA/Cho1	0,2378 (0,0041; 0,4394)	0,028
	Cho/Cr2–Cho/Cr1	–0,1366 (–0,2008; –0,0396)	0,008

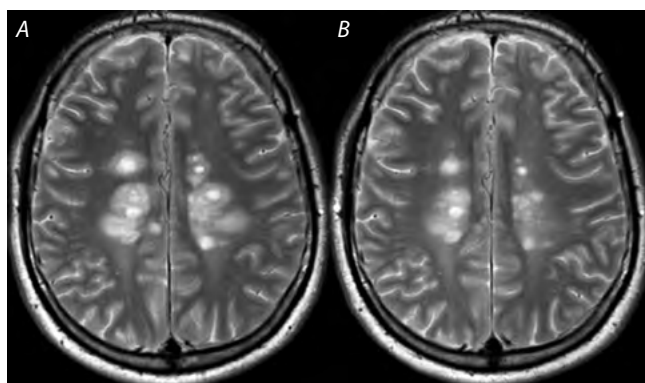


Рис. 4. Пациент С.

А — до терапии ВГКС: T2WI, множественные очаги демиелинизирующей природы с выраженным перифокальным отёком в белом веществе лобных и теменных долей; В — после терапии ВГКС: выраженный регресс нескольких ранее обнаруженных патологических очагов.

Fig. 4. Patient S.

А — before the IVGC treatment: T2WI, multiple peripherally edematous demyelination foci in the frontal and parietal white matter; В — after the IVGC treatment: significant regression in several previously detected lesions.

В ходе исследования проведён анализ относительных концентраций метаболитов (NAA/Cho и Cho/Cr) в сером веществе (область поясных извилин) и перивентрикулярном белом веществе ГМ до и после терапии ВГКС. После курса лечения статистически значимое увеличение значений NAA/Cho и снижение Cho/Cr выявлено у 3 (27%) пациентов (рис. 1–4, таблица) в области поясных извилин. Интересно, что после лечения отношение Cho/Cr в перивентрикулярном срезе статистически значимо снизилось только у 1 пациента с метаболическим ответом на уровне поясных извилин.

На основании данных МРС мы разделили исследуемых пациентов на две подгруппы с положительным и отрицательным метаболическим ответом на терапию ВГКС. Между этими подгруппами не наблюдалось различий по возрасту, полу, продолжительности заболевания от времени постановки диагноза, наличию активных очагов на МРТ. Клиническая картина (оценивалась с помощью шкалы EDSS) улучшалась после курса ВГКС: медиана 3,5 (2,0–5,5) до терапии и 2,5 (1,5–4,5) после терапии. Однако корреляция между данными EDSS и уровнями исследуемых метаболитов до и после терапии была относительно слабой.

В исследуемых подгруппах пациентов уровни холина (Naa/Cho, Cho/Cr) до терапии были статистически достоверно разными ($p < 0,05$). В подгруппе пациентов с положительным метаболическим ответом наблюдалось статистически значимое улучшение неврологических показателей по функциональной шкале стволовых функций (FS brainstem) по сравнению с подгруппой с отсутствием метаболического ответа.

Следует отметить, что у 1 пациента из группы с метаболическим ответом на ВГКС на T2-МРТ-изображениях при МРС наблюдалось значительное уменьшение объёма нескольких обнаруженных до терапии очагов и умеренное восстановление (снижение) интенсивности пика холина (рис. 4). Большинство описанных случаев метаболических ответов представлены у пациентов с РРС с клинически подтверждённым обострением, но отсутствием контраст-позитивных T1-очагов на МРТ.

Обсуждение

Клиническая и нейровизуализационная картины обострений при РС не всегда коррелируют между собой, тем не менее МРТ отводится важная роль в диагностике РС [9]. Данные МРС могут дополнять МРТ-диагностику путём одновременного определения нескольких биохимических маркеров патологических изменений в период обострения РС в пределах и за пределами T2-видимых очагов [10].

Учитывая, что метаболические нарушения у пациентов с РС не ограничиваются участками поражения, а имеют диффузный характер [11, 12], нами был выполнен мультивоксельный МРС-анализ с оценкой показателей в сером и белом веществе ГМ. Более того, исследуемая группа была представлена пациентами с клинически подтверждённым обострением РРС, но включение в группу не ограничивалось наличием у пациентов контраст-позитивных T1-МРТ-очагов.

Важно отметить, что реализованный метод объём-селекции Spin Echo позволил за сравнительно короткое время (11 мин) просканировать основную часть лобных и теменных долей (2 спектроскопических среза ГМ по 1,5 см каждый) с коротким временем TE = 27 мс.

В нашем исследовании показано диффузное изменение относительных концентраций метаболитов, оценённых с помощью мультивоксельной МРС в сером (NAA/Cho

и Cho/Cr) и белом (Cho/Cr) веществе ГМ, данные показатели статистически различались внутри исследуемой группы пациентов. Примерно у трети пациентов после терапии ВГКС наблюдалось значительное восстановление соотношения NAA/Cho и снижение Cho/Cr в области поясных извилин, а у одного из них — снижение соотношения Cho/Cr в белом веществе перивентрикулярного среза.

При сравнении соотношения NAA/Cr до и после лечения ВГКС статистически значимых различий не обнаружено, т.к., по-видимому, изменения вызваны, главным образом, снижением уровня холина. Это согласуется с ранее опубликованными данными, указывающими на то, что соотношение NAA/Cr в очагах РС снижается в острый период обострения и восстанавливается в течение нескольких недель и даже месяцев [13].

В предыдущих исследованиях сообщалось о возрастании соотношения Cho/Cr в активных (гадолиний-позитивных) очагах при РС [14, 15]. Относительная концентрация холина может служить характеристикой уровня мембранных фосфолипидов, выделяющихся при активном процессе демиелинизации и ремиелинизации, и отражать плотность задействованных в воспалении клеток и клеток глии, участвующих в процессах репарации [16, 17].

В нашем исследовании выявлены пациенты, у которых в ответ на терапию ВГКС отношение Cho/Cr как в наджелудочковом, так и в перивентрикулярном срезах значительно снижалось. Учитывая диффузный характер метаболических изменений в ГМ пациентов с РС, в анализ данных МРС были включены гадолиний-позитивные и гадолиний-негативные очаги, а также структурно неизменённое белое и серое вещество ГМ (исходя из данных структурных МРТ-снимков). Кроме того, в каждой подгруппе (с описанным метаболическим ответом и с его отсутствием) были пациенты как с гадолиний-позитивными, так и с исключительно гадолиний-негативными очагами, а также с разными уровнями относительных концентраций метаболитов (NAA/Cho и Cho/Cr) в сером веществе ГМ до терапии ВГКС. Полагаем, что эти данные имеют значительный потенциал для будущих исследований на расширенной когорте пациентов уровня холина в течение нескольких месяцев после терапии ВГКС.

Согласно ранее опубликованным данным, холин считается биомаркером метаболизма клеточных мембран, повышение которого опережало возможности обнаружения очагов при стандартном МРТ-исследовании на T2 и T2-FLAIR импульсных последовательностях структурных изображений. Предполагается, что в неизменённом белом веществе ГМ может иметь место воспаление, не видимое на МРТ, предшествующее образованию очага. 1 H-МРС способна выявлять увеличение интенсивности пика холина на самых

ранних фазах патологического процесса [18, 19]. Таким образом, оценка метаболического профиля вещества ГМ у пациентов с РС позволяет персонализировать терапию обострений РС у пациентов и предотвратить повреждение тканей за счёт ослабления эффектов воспаления.

Современные предикторы, основанные на клинических данных [20] или данных МРТ [21], могут быть полезны для оценки инвалидизации, но имеют ограниченную специфичность при характеристике и количественной оценке патологических изменений при РС [12, 22].

В настоящее время высокие дозы ВГКС являются терапией первой линии при обострениях РС, их своевременное назначение позволяет сократить продолжительность и выраженность обострения. Однако лечение обострений ВГКС не оказывает влияния на течение самого заболевания. Предполагается, что полученные результаты позволят избежать излишнего назначения ВГКС [23].

Предикторы активности заболевания и ответа на терапию обострений могут быть полезны для оценки степени необходимости терапии ВГКС, возможности избежать побочных эффектов. Ранее было предпринято несколько попыток найти связь между соотношением концентраций метаболитов и показателями инвалидизации при РС [24, 25]. В нашей работе корреляция между одновременной оценкой по шкале инвалидизации EDSS и уровнем исследуемых метаболитов была относительно слабой. При этом в подгруппе пациентов с метаболическим ответом наблюдалось значительное улучшение показателей по функциональной шкале стволовых функций по сравнению с референтной подгруппой.

В подгруппе пациентов с положительным метаболическим ответом на терапию ВГКС выявлено значительное увеличение соотношения концентраций NAA/Cho после лечения по сравнению с исходным измерением, что, по нашему мнению, может свидетельствовать о положительном ответе на лечение. Стандартное структурное МРТ-исследование не даёт чёткой корреляции с клинической оценкой инвалидизации при РС. По данным литературы, корреляция между объёмом поражения T2 и изменением балла по шкале EDSS наиболее очевидна в первом пятилетнем периоде заболевания и отсутствует в четвертом и в дальнейшем. Вероятно, механизмы, приводящие к прогрессированию инвалидизации, могут изменяться со временем [26], и стандартных методов визуализации недостаточно для объяснения всего спектра патогенеза заболевания и причин формирования очагов поражения в центральной нервной системе [27]. Поскольку метаболические изменения могут предшествовать структурно-анатомическим, протонная МРС позволяет значительно улучшить понимание патогенеза РС и обеспечить мониторинг эффективности лечения.

Список источников / References

- Goodin D.S., Reder A.T., Reider R.A. et al. Relapses in multiple sclerosis: Relationship to disability. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2016; 6: 10–20. DOI: 10.1016/j.msard.2015.09.002
- Bevan C., Gelfand J.M. Therapeutic management of severe relapses in multiple sclerosis. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2015; 17(4): 345. DOI: 10.1007/s11940-015-0345-6

- Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз. М.; 2015. 448 с. Gusev E.I., Boiko A.N., Stolyarov I.D. Multiple sclerosis. Moscow; 2015. 448 p. (In Russ.)
- Rovaris M., Comi G., Filippi M. The role of non-conventional MR techniques to study multiple sclerosis patients. *J. Neurol. Sci.* 2001; 186(Suppl 1): S3–S9. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00485-3

5. Sajja B.R., Wolinsky J.S., Narayana P.A. Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2009; 19(1): 45–58. DOI: 10.1016/j.nic.2008.08.002
6. Tartaglia M.C., Narayanan S., De Stefano N. et al. Choline is increased in pre-lesional normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2002; 249(10): 1382–1390. DOI: 10.1007/s00415-002-0846-6
7. Chard D.T., Griffin C.M., McLean M.A. et al. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain.* 2002; 125(Pt 10): 2342–2352. DOI: 10.1093/brain/awf240
8. Bogdan A.A., Kataeva G.V., Khomenko J.G. et al. Diagnostic value of short and long echo time in H-1-MRS for patients with multiple sclerosis. *Appl. Magnet. Reson.* 2017; 48: 707–714. DOI: 10.1007/s00723-017-0900-2
9. 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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560
10. Arnold D.L., Wolinsky J.S., Matthews P.M., Falini A. The use of magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of the natural history of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1998; 64(Suppl 1): S94–S101.
11. Sarchielli P., Presciutti O., Pelliccioli G.P. et al. Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis patients. *Brain.* 1999; 122 (Pt 3): 513–521. DOI: 10.1093/brain/122.3.513
12. Lulufri S., Kornak J., Ratiney H. et al. Magnetic resonance spectroscopy markers of disease progression in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014; 71(7): 840–847. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.895
13. Narayana P.A., Doyle T.J., Lai D., Wolinsky J.S. Serial proton magnetic resonance spectroscopic imaging, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1998; 43(1): 56–71. DOI: 10.1002/ana.410430112
14. De Stefano N., Matthews P.M., Antel J.P. et al. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann. Neurol.* 1995; 38(6): 901–909. DOI: 10.1002/ana.410380610
15. Schocke M.F., Berger T., Felber S.R. et al. Serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of acute multiple sclerosis lesions under high-dose methylprednisolone therapy. *Neuroimage.* 2003; 20(2): 1253–1263. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00409-9
16. Brenner R.E., Munro P.M., Williams S.C. et al. The proton NMR spectrum in acute EAE: the significance of the change in the Cho:Cr ratio. *Magn. Reson. Med.* 1993; 29(6): 737–745. DOI: 10.1002/mrm.1910290605
17. Bitsch A., Bruhn H., Vougioukas V. et al. Inflammatory CNS demyelination: histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy. *Am. J. Neuroradiol.* 1999; 20(9): 1619–1627.
18. Narayana P.A. Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis. *J. Neuroimaging.* 2005; 15(4 Suppl): 46S–57S. DOI: 10.1177/1051228405284200
19. De Stefano N., Filippi M., Miller D. et al. Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies. *Neurology.* 2007; 69(20): 1942–1952. DOI: 10.1212/01.wnl.0000291557.62706.d3
20. Degenhardt A., Ramagopalan S.V., Scalfari A., Ebers G.C. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat. Rev. Neurol.* 2009; 5(12): 672–682. DOI: 10.1038/nrneuro.2009.178
21. Arnold D.L., Matthews P.M. MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis. *Neurology.* 2002; 58(8 Suppl 4): S23–S31. DOI: 10.1212/wnl.58.8_suppl_4.s23
22. Filippi M., Agosta F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010; 31(4): 770–788. DOI: 10.1002/jmri.22102
23. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2013; 10(1): 97–105. DOI: 10.1007/s13311-012-0160-7
24. Wattjes M.P., Harzheim M., Lutterbey G.G. et al. Axonal damage but no increased glial cell activity in the normal-appearing white matter of patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using high-field magnetic resonance spectroscopy. *Am. J. Neuroradiol.* 2007; 28(8): 1517–1522. DOI: 10.3174/ajnr.A0594
25. Khan O., Seraji-Bozorgzad N., Bao F. et al. The relationship between brain MR spectroscopy and disability in multiple sclerosis: 20-year data from the U.S. glatiramer acetate extension study. *J. Neuroimaging.* 2017; 27(1): 97–106. DOI: 10.1111/jon.12358
26. Fisniku L.K., Brex P.A., Altmann D.R. et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008; 131(Pt 3): 808–817. DOI: 10.1093/brain/awm329
27. Rovira A., Auger C., Alonso J. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2013; 6(5): 298–310. DOI: 10.1177/1756285613484079

Информация об авторах

Столярков Игорь Дмитриевич — д.м.н., проф., рук. Центра рассеянного склероза ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8154-9107>

Шкильнюк Галина Геннадьевна — к.м.н., н.с. лаб. нейроиммунологии ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7175-668X>

Богдан Андрей Александрович — к.м.н., н.с. лаб. стереотаксических методов ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2836-1516>

Крюкова Елена Владимировна — к.м.н., невролог Центра рассеянного склероза ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5395-9931>

Петров Андрей Михайлович — к.м.н., ведущий эксперт лаб. нейровизуализации ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9648-5492>

Трофимова Татьяна Николаевна — д.м.н., проф., в.н.с. лаб. нейровизуализации ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Igor D. Stolyarov — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Multiple sclerosis center, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8154-9107>

Galina G. Shkilnyuk — Cand. Sci. (Med.), researcher, Laboratory of neuroimmunology, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7175-668X>

Andrey A. Bogdan — Cand. Sci. (Med.), researcher, Laboratory of stereotactic methods, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2836-1516>

Elena V. Kryukova — Cand. Sci. (Med.), neurologist, Multiple sclerosis center, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5395-9931>

Andrey M. Petrov — Cand. Sci. (Med.), leading expert, Laboratory of neuroimaging, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9648-5492>

Tatiana N. Trofimova — D. Sci. (Med.), Prof., leading researcher, Laboratory of neuroimaging, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.