

6. Linde C., Abraham W.T., Gold M.R. et al. REVERSE (Resynchronization reverses Remodeling in Systolic left ventricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1834-1843.

7. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1845-1853.

8. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity

and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1539-1549.

9. Dilaveris P., Giannopoulos G., Synetos A. et al. Effect of biventricular pacing on ventricular repolarization and functional indices in patients with heart failure: lack of association with arrhythmic events. *Europace.* 2009; 11 (6): 741-750.

10. Sipahi I., Chou J.C., Hyden M. et al. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. Heart. J.* 2012; 163: 260-267.

Submitted 22.04.2018

Reviewer prof. Yu. I. Karpenko,
date of review 22.04.2019

УДК 616.832-004.21

О. Д. Шульга

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПАЦІЄНТІВ З РАННІМ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

Волинська обласна клінічна лікарня, Луцьк, Україна

УДК 616.832-004.21

О. Д. Шульга

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ

Волинская областная клиническая больница, Луцк, Украина

Цель работы — оценить объем атрофии головного мозга у пациентов с ранним рассеянным склерозом (РС) по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Исследование включало 25 пациентов с ранним РС и 29 здоровых людей (соотношение 1 : 1,16). У пациентов с ранним РС среднее время от клинически изолированного синдрома составило (11,71±1,80) мес. Средний возраст пациентов с ранним РС — (32,90±8,64) лет, в группе контроля — (36,70±2,39) лет. В обеих группах преобладали женщины: в группе раннего РС было 19 (76 %) женщин, в группе контроля — 18 (62 %). На этапе раннего РС атрофические изменения происходят преимущественно в сером веществе головного мозга. Наиболее чувствительными являются индексы срединных структур головного мозга, ширина боковых и III желудочка, а также желудочковый темпоральный индекс.

Ключевые слова: ранний рассеянный склероз, атрофия, структурные изменения.

UDC 616.832-004.21

O. D. Shulga

STRUCTURAL CHANGES IN THE BRAIN IN PATIENTS WITH EARLY MULTIPLE SCLEROSIS

Volyn Regional Clinical Hospital, Lutsk, Ukraine

Objective. Multiple sclerosis (MS) is a progressive chronic disease that affects young adults and causes long-term medical and economic costs. One of the factors for the prognosis of MS is the atrophy of white and gray matter of the brain. Studies have shown that atrophic changes in the brain are already present in patients at the stage of a clinically isolated syndrome. Data about structural changes in early MS are limited.

The **purpose** of the work was to evaluate the amount of brain atrophy in patients with early multiple sclerosis compared with the control group of healthy individuals.

Materials and methods. An observational, transverse, controlled study of patients with early MS was performed. To evaluate atrophic processes, 23 linear parameters were measured for each patient and healthy volunteers, and 14 indices for each MRI were calculated.

Results. The study included 25 patients with early PC and 29 healthy controls (ratio 1 : 1.16). In patients with early MS, the mean time from clinically isolated syndrome was (11.71±1.80) months. The average age of patients with early PC was (32.90±8.64) years; in the control group — (36.70±2.39) years. In both groups, women were prevalent: 19 (76%) women in the early PC, 18 (62%) in the control group. The total score on the EDSS scale at the time of the early PC was (2.91±0.80) points.

Conclusions. Atrophic changes in the brain are present at an early stage of multiple sclerosis. Atrophic changes occur predominantly in the gray matter of the brain. The most sensitive are the indices of the median structures of the brain, the width of the lateral and the third ventricle, as well as the ventricular temporal index.

Key words: early multiple sclerosis, atrophy, structural changes.



Розсіяний склероз (РС) є прогресуючим хронічним захворюванням, що уражає молодих дорослих і спричинює довгострокові медичні та економічні витрати [1–3]. Також РС є провідною причиною не-травматичної інвалідності серед осіб молодого віку [2], найпоширенішою причиною використання інвалідних візків у осіб віком 18–64 роки, третьою причиною всіх паралічів (після інсульту й ушкодження спинного мозку) в усіх вікових групах [1]. Проблема РС надзвичайно актуальна для України, адже на РС страждає більше 20 тис. дорослих українців [3].

Уже на ранніх стадіях РС суттєво знижує якість життя пацієнтів, їхню повсякденну активність і можливості. Однак не фізична, а саме когнітивна неспроможність є основною причиною втрати працездатності у пацієнтів з РС [1].

Одним з факторів прогнозу перебігу РС є атрофія білої та сірої речовин головного мозку [1]. Так, у здорових дорослих з віком атрофія мозку становить 0,1–0,5 % щороку [4], тимчасом як у пацієнтів з РС — 0,5–1,35 % на рік [4; 5]. Проведені дослідження свідчать, що атрофічні зміни головного мозку наявні у пацієнтів уже на етапі клінічно ізольованого синдрому (KIC) [6].

Дослідження донорського головного мозку з'ясували, що у померлих осіб з РС кількість нейронів на 39 % нижча, ніж у людей без РС, внаслідок ушкодження нервових волокон трактів і подальшої ретроградної та антероградної дегенерації нейронів [7; 8].

Наявні обмежені дані щодо атрофічних змін на етапі раннього РС.

Мета роботи — оцінити обсяг атрофії головного мозку у пацієнтів з раннім розсіяним склерозом у порівнянні з контрольною групою здорових осіб.

Матеріали та методи дослідження

Це дослідження проводиться вперше в Україні і є обсерваційним, поперечним, контрольованим дослідженням пацієнтів з раннім РС. У дослідження залучалися пацієнти, які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні з діагнозом розсіяного склерозу в період з 01.03.2013 по 01.03.2018 рр.

У дослідження включали пацієнтів віком після 18 років з діагнозом РС відповідно до критеріїв McDonald (2010) з поправкою Polman [9]. Об'єктивне обстеження та сканування проводилося до прийому курсу внутрішньовенного введення метилпреднізолону. У дослідження залучалися пацієнти без будь-яких інших неврологічних, психічних захворювань або будь-яких інших захворювань, що спричиняють вогнища в головному мозку, а також без алкогольної або наркотичної залежності. Враховуючи проведення сканування головного мозку, в дослідження включалися пацієнти з відсутністю клаустрофобії. Усі пацієнти підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Контрольна група склалася зі здорових осіб (n=29), які відповідали критеріям включення у дослідження. Протокол магнітно-резонансної томографії (МРТ) для групи контролю був ідентичним.

Неврологічне обстеження проводилося за шкалою Expanded Disability Status Scale

(EDSS) одним сертифікованим спеціалістом.

Магнітно-резонансну томографію головного мозку проводили на 1,5 Т сканері Toshiba Titan Octave з використанням таких режимів: T1W, T2W, FLAIR в аксіальній, сагітальній та коронарній проекціях. Для оцінки атрофічних процесів кожному пацієнту та здоровим добровольцям проводили вимірювання 23 лінійних параметрів. Обчислено 14 індексів для кожної МРТ, а саме індекс мозолистого тіла, ширина бокових шлуночків (правий і лівий), ширина III шлуночка, індекс фронтальної атрофії, бікаудальний індекс, індекс серединних структур, індекс Еванса, індекс Гукмана, шлуночковий парієтоокципітальний індекс та шлуночковий темпоральний індекс [10–14]. Для проведення лінійних вимірів використовувалася програма RadiAnt DICOM Viewer, що є у вільному доступі в мережі (<https://www.radiantviewer.com/>).

Індекс мозолистого тіла вимірювали в сагітальній проекції (у режимі T1W) за допомогою малювання прямої лінії в найбільшому передньозадньому діаметрі мозолистого тіла і перпендикулярно до його середньої лінії завдяки точкам a, b і c. Передній (aa'), задній (bb') та середній (cc') сегменти CC були виміряні та нормалізовані до найбільшого передньозаднього діаметра (ab). Формула розрахунку індексу мозолистого тіла (CCI):

$$CCI = \frac{aa' + bb' + cc'}{ab}$$

Індекс фронтальної атрофії вимірювали в аксіальній проекції як відношення максимальної відстані між задніми рогами бокових шлуночків до мак-



симальної відстані між передніми рогами бокових шлуночків. Індекс Еванса вимірювали в аксіальній проекції як відношення максимальної відстані між передніми рогами бокових шлуночків до максимальної відстані між дистальними відділами мозку. Індекс Гукмана визначали в аксіальній проекції як суму максимальної відстані між передніми рогами бокових шлуночків і мінімальної відстані між хвостатими ядрами. Бікаудатний індекс вимірювали в аксіальній проекції як відношення мінімальної відстані між хвостатими ядрами до максимальної відстані між латеральними точками мозку на цьому ж рівні. Шлуночковий парієтоокципітальний індекс (правий і лівий) вимірювали в аксіальній площині як відношення максимальної ширини потиличних рогів у передсерді до максимальної ширини внутрішніх меж черепа на тому ж рівні. Шлуночковий темпоральний індекс (правий і лівий) вимірюється в аксіальній площині — це відношення максимальної ширини скроневих рогів на рівні максимальної опук-

лості гіпокампа і максимальної ширини внутрішньої межі черепа на тому ж рівні.

Статистичний аналіз здійснено за допомогою програми Microsoft Excel, SPSS for Windows, використані стандартні описові статистики. Для аналізу категоріальних даних використовували χ^2 -квадрат Пірсона. Статистично значущими вважали результати на рівні $p < 0,05$.

Дослідження схвалено Комісією з питань етики при Волинській обласній клінічній лікарні.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження включало 25 пацієнтів з раннім РС і 29 здорових осіб контрольної групи (співвідношення 1 : 1,16). У пацієнтів з раннім РС середній час від КІС становив ($11,71 \pm 1,80$) міс. Середній вік пацієнтів з раннім РС ($32,90 \pm 8,64$) року; у групі контролю — ($36,70 \pm 2,39$) року. В обох групах переважали жінки: у групі раннього РС було 19 (76 %) жінок, у групі контролю — 18 (62 %). За шкалою EDSS, кількість ба-

лів за функціональними шкалами була такою: очна — ($0,90 \pm 1,18$) бала, стовбурова — ($0,76 \pm 0,85$) бала, пірамідна — ($1,73 \pm 0,82$) бала, мозочкова — ($1,66 \pm 0,08$) бала, чутлива — ($0,43 \pm 0,85$) бала, тазові розлади — ($0,60 \pm 0,89$) бала, церебральні порушення — ($0,20 \pm 0,48$) бала. Загальний бал за шкалою EDSS на момент раннього РС — ($2,91 \pm 0,80$) бала. Проводили МРТ головного мозку протягом 7 днів від появи симптоматики та до прийому курсу глюкокортикоїдів.

Індекси атрофії на етапі раннього РС і в осіб контрольної групи представлені в табл. 1.

Відповідно до наших результатів, на етапі раннього РС атрофічні зміни відбуваються переважно у сірій речовині головного мозку. Найбільш чутливими є індекси серединних структур головного мозку, ширина бокових і III шлуночка, а також шлуночковий темпоральний індекс.

Отримані результати можуть бути використані практичними спеціалістами, громадськими організаціями для мотивації пацієнтів раннього ліку-

Таблиця 1

Індекси атрофії головного мозку в досліджуваних групах

Показник	Група раннього РС	Контроль	p
Індекс мозолистого тіла	0,40±0,07	0,44±0,09	0,32124
Індекс фронтальної атрофії	0,30±0,01	0,48±0,16	0,095362
Індекс серединних структур	0,18±0,01	0,15±0,09	0,041377*
Ширина правого рога бокового шлуночка, мм	3,98±0,43	3,02±0,23	0,027368*
Ширина лівого рога бокового шлуночка, мм	3,25±0,40	2,18±0,12	0,200227
Ширина III шлуночка, мм	5,37±0,43	3,49±0,19	0,00012**
Індекс Еванса	0,25±0,00	0,25±0,09	0,255845
Індекс Гукмана	0,41±0,02	0,47±0,14	0,304933
Бікаудатний індекс	0,13±0,01	0,13±0,01	0,42249
Шлуночковий парієтоокципітальний індекс правий	0,09±0,00	0,09±0,09	0,449401
Шлуночковий парієтоокципітальний індекс лівий	0,09±0,00	0,09±0,01	0,341721
Шлуночковий темпоральний індекс правий	0,08±0,01	0,07±0,01	0,002742*
Шлуночковий темпоральний індекс лівий	0,08±0,00	0,07±0,01	0,18717

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.



вання РС, а також для планування й оптимізації медичної допомоги хворим з раннім РС.

Висновки

1. Атрофічні зміни головно-го мозку наявні на ранньому етапі розсіяного склерозу.

2. Найбільш чутливими в оцінці атрофії головного мозку у пацієнтів з ранім РС є ширина третього та бокових шлуночків, індекс серединних структур головного мозку та шлуночковий темпоральний індекс.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ранній розсіяний склероз, атрофія, структурні зміни.

ЛІТЕРАТУРА

- Giovannoni, Gavin et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016. Vol. 9. P. S5–S48. doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.003
- Multiple Sclerosis International Federation, 2013h. Atlas of MS Database Data Export: Number of People with MS, 2013. Multiple Sclerosis International Federation. URL: <http://www.atlasofms.org?>
- Міщенко Т. С., Шульга О. Д., Бобрик Н. В., Шульга Л. А. Розсіяний склероз: глобальні перспективи. *Український медичний часопис*. 2014. № 3. С. 84–87.
- 10–13 September 2014b. / Including threshold rates of brain volume loss in the definition of disease activity-free in multiple sclerosis using fingolimod phase 3 data / N. De Stefano, T. Sprenger, M. S. Freedman et al. In: Proceedings of Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. Boston, MA, USA. URL: <http://www.abstractstosubmit.com/msboston2014/eposter/main.php?do1/4YToyOntzOjU6Im1vZHVsljtzOjY6ImRldGFpbCI7czo4OiJkb2N1bWVudCI7aTo3NzQ7fQ1/4 1/4&1/4>
- Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis / N. De Stefano, M. L. Stromillo, A. Giorgio et al. *J. Neurol. Neurosurg.* 2016 Jan. Vol. 87. P. 93–99. doi: 10.1136/jnnp-2014-309903
- Шульга О. Д. Клінічно ізольований синдром розсіяного склерозу: клініко-параклінічні особливості. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, № 1. С. 161–165. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2019_4_1_24
- Neuronal loss, demyelination and volume change in the multiple sclerosis neocortex / D. Carassiti, D. R. Altmann, N. Petrova et al. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017. doi: 10.1111/nan.12405
- A combined post-mortem magnetic resonance imaging and quantitative histological study of multiple sclerosis pathology / J. Kolasinski, C. J. Stagg, S. A. Chance et al. *Brain*. 2012. Vol. 135. P. 2938–2951. doi: 10.1093/brain/aws242
- Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / C. H. Polman, S. C. Reingold, B. Banwell et al. *Annals of Neurology*. 2011. Vol. 69. Iss. 2. P. 292–302. doi: 10.1002/ana.22366
- Figueira F., Santos V., Figueira G., Silva A. A practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arg Neuropsiquiatr*. 2007. Vol. 65 (4-A). P. 931–935.
- Composite Marker of Cognitive Dysfunction and Brain Atrophy is Highly Accurate in Discriminating Between Relapsing-Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis. Medical Science Monitor? / R. Kizlaitienantedot, G. Kaubrys, N. Giedraitienantedot et al. *International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017. Vol. 23. P. 588–597. doi: 10.12659/MSM.903234.
- Menendez M., Arias-Carrión O. Indices of Regional Brain Atrophy: Formulae and Nomenclature / A. Muacevic, J. R. Adler, eds. *Cureus*. 2015. № 7 (8). P. e295. doi: 10.7759/cureus.295.
- Missori P., Currà A. Progressive Cognitive Impairment Evolving to Dementia Parallels Parieto-Occipital and Temporal Enlargement in Idiopathic Chronic Hydrocephalus: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Neurology*. 2015. № 6. P. 15. doi: 10.3389/fneur.2015.00015
- Naud A., Schmitt E., Wirth M., Hascoet J.-M. Determinants of Indices of Cerebral Volume in Former Very Premature Infants at Term Equivalent Age / U. Simeoni, ed. *PLoS ONE*. 2017. № 12 (1). P. e0170797. doi: 10.1371/journal.pone.0170797.

REFERENCES

- Giovannoni, Gavin et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016; 9: S5–S48. doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.003
- Multiple Sclerosis International Federation, 2013h. Atlas of MS Database Data Export: Number of People with MS, 2013. Multiple Sclerosis International Federation. <http://www.atlasofms.org?>
- Mishchenko T.S., Shulga O.D., Bobryk N.V., Shulga L.A. Multiple sclerosis: global perspectives. *Ukrayinskyi medychnyy chasopys* 2014; 3: 84–87.
- De Stefano N., Sprenger T., Freedman M.S., Cree B.A.C., Sormani M.P., Haring D.A. et al. 10–13 September 2014b. / Including threshold rates of brain volume loss in the definition of disease activity-free in multiple sclerosis using fingolimod phase 3 data. In: Proceedings of Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. Boston, MA, USA. <http://www.abstractstosubmit.com/msboston2014/eposter/main.php?do1/4YToyOntzOjU6Im1vZHVsljtzOjY6ImRldGFpbCI7czo4OiJkb2N1bWVudCI7aTo3NzQ7fQ1/4 1/4&1/4>
- De Stefano N., Stromillo M.L., Giorgio A., Bartolozzi M.L., Battaglini M., Baldini M. et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2016 Jan; 87, 93–99. doi: 10.1136/jnnp-2014-309903
- Shulga O.D. Clinical isolated syndrome of multiple sclerosis: clinical-paralinalic features. *Ukrayinskyi Zhurnal Medytsyny, biologii ta sportu* 2019; 4 (1): 161–165. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2019_4_1_24
- Carassiti D., Altmann D.R., Petrova N. et al. Neuronal loss, demyelination and volume change in the multiple sclerosis neocortex. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017. doi: 10.1111/nan.12405
- Kolasinski J., Stagg C.J., Chance S.A. et al. A combined post-mortem magnetic resonance imaging and quantitative histological study of multiple sclerosis pathology. *Brain* 2012; 135: 2938–51. doi: 10.1093/brain/aws242
- Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A.,



Filippi M. et. al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011; 69, Issue 2: 292-302. doi: 10.1002/ana.22366

10. Figueira F., Santos V., Figueira G., Silva A. A practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arg Neuropsiquiatr* 2007; 65 (4-A): 931-935.

11. Kizlaitienandedot R., Kaubrys G., Giedraitienandedot N. et al. Composite Marker of Cognitive Dysfunction and Brain Atrophy is Highly Accurate in Discriminating Between Relapsing-Remitting and Secondary Progressive Multi-

ple Sclerosis. *Medical Science Monitor? International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017; 23: 588-597. doi: 10.12659/MSM.903234.

12. Menendez M., Arias-Carrión O. Indices of Regional Brain Atrophy: Formulae and Nomenclature / A. Muacevic, J.R. Adler, eds. *Cureus* 2015; 7 (8): e295. doi: 10.7759/cureus.295.

13. Missori P., Curra A. Progressive Cognitive Impairment Evolving to Dementia Parallels Parieto-Occipital and Temporal Enlargement in Idiopathic Chronic Hydrocephalus: A Retrospec-

tive Cohort Study. *Frontiers in Neurology* 2015; 6: 15. doi: 10.3389/fneur.2015.00015

14. Naud A., Schmitt E., Wirth M., Hascoet J.-M. Determinants of Indices of Cerebral Volume in Former Very Premature Infants at Term Equivalent Age. Simeoni U, ed. *PLoS ONE*. 2017; 12 (1): e0170797. doi: 10.1371/journal.pone.0170797.

Надійшла до редакції 22.04.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Т. М. Муратова,
дата рецензії 16.05.2019

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

