© Т.А. Кобысь, 2016

УДК 616.832-004.2 -036.1-073.756.8 DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).7-14

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНВАЛИДИЗАЦИИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

КОБЫСЬ ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА*, канд. мед. наук, руководитель Киевского городского центра рассеянного склероза, Киевская городская клиническая больница № 4, соискатель кафедры неврологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Украина, 03110, Киев, ул. Соломенская, 17, тел. +38-067-287-31-65, e-mail: tkobys@ukr.net*

Реферат. ***Цель исследования*** — определить основные предикторы прогрессирования инвалидизации у больных с рассеянным склерозом в зависимости от нейровизуализационных факторов. ***Материал и методы.*** Проведено проспективное 10-летнее исследование 180 больных с рассеянным склерозом. Магнитно-резонансное томографическое (МРТ) обследование проводилось на аппарате GE, Signa Excite HD 1.5T, определялось количество Т2-очагов, в том числе с размерами более 3 мм, Т1 и Gd^+-очагов с последующим определением уровня церебральных метаболитов. ***Результаты и их обсуждение.*** На основании МРТ-мониторинга определены прогностические факторы прогрессирования инвалидизации с достижением уровня EDSS более 3 баллов и более или равно 5 баллам. Прогностическое значение имели размеры Т2-очагов, их локализация при клинически изолированном синдроме, уровне N-ацетиласпарт/креатина. При увеличении длительности заболевания — количество Т2- и Т1-очагов. ***Заключение.*** Прогнозирование риска достижения умеренных и выраженных признаков инвалидизации больных с рассеянным склерозом в разные периоды от его начала возможно на основании нейровизуализационных признаков активности заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, прогрессирование инвалидизации, очаги, церебральные метаболиты.
Для ссылки: Кобысь, Т.А. Нейровизуализационные предикторы прогрессирования инвалидизации при рассеянном склерозе / Т.А. Кобысь // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С.7—14.

NEUROIMAGING PREDICTORS OF DISABILITY PROGRESSION IN MULTIPLE SCLEROSIS

KOBYS TATIANA A.*, C. Med. Sci., Head of Kyiv City Center of multiple sclerosis, Kyiv City Clinical Hospital № 4, candidate of a degree of the Department of neurology of O.O. Bogomolets National Medical University, Ukraine, Kyiv, 03110, Solomenska str.,17, tel. +38-067-287-31-65, e-mail: tkobys@ukr.net*

Abstract. ***Aim.*** Identification of the main predictors of disability progression in multiple sclerosis (MS) patients depending on neuroimaging factors. ***Material and methods.*** A prospective ten-year study of 180 patients with MS. MRI was performed on GE unit Signa Excite HD 1.5T and was determined by the number of T2 lesions, including the ones with the size > 3 mm, T1 and Gd + lesions with subsequent determination of the level of cerebral metabolites. ***Results and discussion.*** Based on MRI monitoring we identified predictors of disability progression to EDSS > 3 points and ≥ 5 points. The prognostically significant signs were: the size of T2 lesions, their localization in cases of clinically isolated syndrome, the N-acetylaspartate to creatine ratio, and, with increasing duration of the disease, the number of T2 and T1 lesions. ***Conclusion.*** Prediction of the risk of achieving moderate to severe symptoms of MS disability in different periods from its beginning is possible on the basis of neuroimaging signs of disease activity.

Key words*:* multiple sclerosis, disability progression, lesions, cerebral metabolites.
For reference: Kobys TA. Neuroimaging predictors of disability progression in multiple sclerosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 7—14.

Введение. Ранняя диагностика и прогноз течения рассеянного склероза (РС) остается одной из самых актуальных не только медицинских, но и социальных проблем современной неврологии [1, 2]. Распространенность заболевания варьирует от 50 до 200 человек на 100 тыс. населения, наблюдается дальнейшее его увеличение. По данным Всемирной организации здравоохранения, РС — самая частая, не связанная с травмой, причина инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста. РС относится к заболеванию, кратковременный и длительный прогноз которого, предикторы доброкачественного и злокачественного течения до конца не известны. Тип, длительность и тяжесть симптомов РС варьируются, т.е. тяжелой степени инвалидизации можно достичь как через 10 лет от его начала, так и через 40 [2, 3, 4]. Использование различных прогностических критериев РС особенно важно на начальных стадиях заболевания для принятия правильной тактики патогенетического лечения, модифицирующего его течение, сохраняя работоспособность пациентов.

Анализ исследований. Разные темпы прогрессирования заболевания и сроки достижения вы-

раженной инвалидизации обусловливают интерес к различным аспектам и особенностям активности демиелинизирующего процесса при РС [3, 5, 6, 7, 8]. Средняя длительность жизни больных с РС на 5—10 лет ниже, чем у населения в целом. Тем не менее около 40% пациентов с РС не могут ходить через 10 лет, смертность таких больных возрастает до 89% [9]. В среднем ограничения при ходьбе возникают через 8 лет от начала заболевания, через 20 лет от начала заболевания пациенты могут использовать дополнительное средство при ходьбе, а через 30 лет — иметь более тяжелые признаки инвалидизации [1, 2, 9, 10, 11].

Результаты 20-летнего наблюдения за 169 пациентами с РС, у которых в течение 10 лет после дебюта заболевания уровень EDSS был менее 3 баллов, изменили подходы к оценке разного течения заболевания [8]. Сохранение в течение длительного периода времени (10 лет от начала РС) уровня инвалидизации больных менее 3 баллов по шкале EDSS так называемого доброкачественного «мягкого» РС (benign MS) только у небольшой части пациентов побудило в дальнейшем детально изучить все факторы, влияющие на прогрессирование заболевания. Так, результаты длительных наблюдений за такими больными указывают на наличие только когнитивных нарушений, утомляемости, депрессивных настроений [12].

В 2012 г. было опубликовано новое длительное исследование 342 пациентов с РРРС, которое поставило новые задачи для исследователей. Впервые было выявлено динамическое ухудшение МРТ (магнитно-резонансной томографии) у больных с доброкачественным РС [13]. Учитывая немалую долю пациентов, имевших негативные изменения, авторами сделан вывод, что соответствующие надежные МРТ-критерии, согласно которым возможно прогнозировать темпы прогрессирования заболевания, нужно еще определить.

Результаты исследования E. Leroy et al. [7], в ходе которого получены данные о течении заболевания 874 больных с РС, указывали на темпы нарастания инвалидизации пациентов в течение 30 лет. Так, через 10 лет от начала заболевания EDSS менее или равно 3 баллам сохранялась у 74% пациентов, через 20 лет — у 39% пациентов, через 30 лет — у 23% пациентов. Каждые 10 лет количество пациентов с РС с легкими признаками инвалидизации сокращалось в 2 раза. По мнению исследователей, необходимо проведение дальнейшего поиска различных предикторов прогрессирования инвалидизации в разные отрезки времени от начала РС, в первую очередь нейровизуализационных.

МРТ является неотъемлемой составной частью при установлении диагноза РС и оценке активности его течения [2, 14, 15]. Существует «клинико-радиологический парадокс», т.е. несоответствие картины МРТ клиническим проявлениям заболевания. В работе M. Rovaris et al. [13] авторы впервые стали объединять клинически изолированный синдром (КИС) и инвалидизацию. Исследователи указывали, что у пациентов с клинически поставленным диагнозом достоверного рассеянного склероза (КДРС) инвалидизацию объясняет лишь 10—15% видимых на МРТ поражений мозга. Но для пациентов с КИС количество Т2-очагов и наличие субклинических повреждений мозга являются важными предикторами развития РС и дальнейшего прогрессирования инвалидизации.

Длительное 20-летнее исследование L. Fisniku et al. (Queen Sguare) большого количества пациентов с КИС (140 больных) показало, что количество очагов на Т2-взвешенных изображениях на момент КИС не только соотносится с последующим переходом в РС, но и с риском потери способности ходить без поддержки через 20 лет [4]. Исследователи указывали на то, что выводы относительно слабых корреляционных связей нейровизуализационной картины стандартной МРТ и клинических проявлений заболевания были сделаны преждевременно. МРТ-показатели являются прогностическими факторами развития клинических проявлений РС. Объем поражения вещества головного мозга и его изменения коррелируют с инвалидизацией через 20 лет от начала заболевания.

В работе K. Lovblad et al. (2010) [15] придается большое значение роли МРТ в диагностике и мониторинге заболевания, а также приводится обобщение достижений и нерешенных проблем эры нейровизуализации. В то же время исследователи указывают, что кроме существующих недостатков клинических и МРТ-исследований в объяснении существующих диссоциаций играет роль присутствие «немых» очагов и значение нейродегенеративного процесса в прогрессировании заболевания, поэтому необходимо использование и других нейровизуализационных методик. В дальнейшем многие исследователи описали связь между количеством очагов на Т2-взвешенных изображениях как начальный темп увеличения количества очагов, накапливающих контрастное вещество, и клинической активностью заболевания [1, 2, 5, 14, 16].

Одним из наиболее частых методов, которые относятся к процедурам нестандартной МРТ, относится магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), с помощью которой можно оценить биохимические нарушения, которые происходят как в очагах демиелинизации, так и в неповрежденном веществе головного мозга, и объяснить диффузность и разнообразие патофизиологических изменений, в том числе признаки клинико-радиологического парадокса [16, 17]. Снижение уровня N-ацетиласпартата (NAA) на ранних стадиях заболевания расценивается как признак нейродегенеративных изменений при РС. Причем результаты исследований указывали, что уровень NAA отличается при доброкачественном и прогрессирующем течении заболевания. Наиболее стойкое снижение данного показателя регистрировали при первично-прогрессирующем варианте течения РС. Диффузность патофизиологических изменений при РС подтверждало, что снижение уровня соотношения NAA/Cr регистрируется как в очагах демиелинизации, так и в неповрежденном веществе головного мозга [17]. Хотя в большинстве исследований подтверждается связь уровня соотношения данного церебрального метаболита и ин-

валидизации пациентов с РС. Дальнейшее изучение изменений данного показателя в разных участках мозга и взаимосвязи со степенью инвалидизации является актуальным.

Таким образом, существует настоятельная потребность в определении новых предикторов прогрессирования инвалидизации при РС. Определение факторов, которые увеличивают риск достижения средней и выраженной степени инвалидизации, актуально как для врачей, так и для пациентов с РС сразу после установления диагноза КДРС.

Цель исследования — определение основных предикторов прогрессирования инвалидизации у больных с РС в зависимости от нейровизуализационных факторов.

Материал и методы. Обследовано 180 больных (88 женщин и 92 мужчины) с РС, которые наблюдались в Киевском городском центре рассеянного склероза на базе Городской клинической больницы № 4 в течение 2003—2014 гг., начиная с первых клинических признаков заболевания — КИС. У всех больных в дальнейшем развился РРРС. Общий период наблюдения за пациентами составил (10,25±0,25) года. Весь срок наблюдения за пациентами был разделен на 6 периодов, во время которых проводили анализ результатов клинико-инструментального обследования.

Выраженность неврологических симптомов оценивали по шкале EDSS (Kurtzke J., 1983). МР-изображения головного мозга были получены на МР-томографе (GE, Signa Excite HD 1.5T) медицинской клиники «БОРИС» по стандартному протоколу с использованием импульсных последовательностей: быстрое спиновое эхо — FSE, спиновое эхо — SE, T2-FLAIR, а также Dual Echo — для T2- и T1-взвешенных изображений протонной плотности. Оценивали количество гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях, в том числе количество очагов более 3 мм, количество T1-очагов, Gd^+-очагов. Оценка количества очагов на МР-томограммах проводилась на всех полученных срезах, а не только в области интереса (ОИ), которую использовали для дальнейшего МРС-анализа. Спектры были получены с помощью импульсной последовательности SVS STEAM со следующими параметрами сбора данных: TR = 1500 мс, TE = 140 мс, Тм =13 мс, объем области, в которой получают спектр (ОИ), VROI = 2×2×2 $см^3$. Уровень соотношения NAA/Cr, холин/креатин (Cho/Cr), наличие лактата (Lac) определяли в наибольшем очаге одного из полушарий (локус 1) неповрежденной ткани того же полушария (локус 2) и симметрично в контрлатеральном полушарии на уровне того же очага (локус 3).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 («StatSoft, Inc», США) и Microsoft® Excel 2010 («Microsoft Corporation», США). Для графического изображения данных использовался редактор Microsoft Graph (© Microsoft Corporation, версия 2010). Для анализа продолжительности временных периодов до развития (формирования) определенных клинических состояний (рецидива, роста инвалидизации и пр.) у больных из исследуемых клинических групп использовали методику Каплана — Майера. Анализируя влияние факторных признаков и отдельных уровней клинико-нейровизуализационных и иммунологических параметров как предикторов прогрессирования инвалидизации, определяли их прогностические характеристики по показателям отношения шансов (OR — odds ratio) с 95% доверительным интервалом и оценке статистической значимости результатов OR (95% ДИ).

Результаты и их обсуждение. В течение 10-летнего проспективного исследования за пациентами с РС провели определение степени инвалидизации по шкале EDSS. В процессе МРТ-мониторинга в каждый из периодов исследования определяли количество T2-очагов, в том числе с размерами более 3 мм, T1- и Gd^+-очагов с последующим анализом влияния нейровизуализационных признаков активности заболевания на прогрессирование заболевания. Оценивали риск достижения умеренной (> 3 баллов) и выраженной степени инвалидизации (≥ 5 баллов) по шкале EDSS.

Было выявлено, что в случаях, когда при КИС наблюдалась перивентрикулярная и субтенториальная локализация очагов, риск достижения умеренного уровня инвалидизации по шкале EDSS более 3 баллов достоверно увеличивался [OR (95% ДИ) = 2,25 (1,0—4,9) (p=0,031) и (OR (95% ДИ) = 1,9 (1,1—3,5) (p=0,022)]. При локализации очагов в мозолистом теле риск достижения уровня EDSS в 3 балла, согласно нашим данным, наоборот снижался в зависимости от выявления очагов в данной зоне [OR (95% ДИ) = 0,36 (0,18–0,69)]. То есть указанные локализации очагов при КИС являются наиболее прогностически неблагоприятными для достижения умеренного уровня инвалидизации по шкале EDSS у больных с РС *(рис. 1)*.

Оцененный по методу Каплана — Майера риск прогрессирования инвалидизации у больных с РС в зависимости от количества T2-очагов (≥ 20 и <20) статистически достоверно подтвердил значение продолжительности заболевания в достижении средней степени инвалидизации по шкале EDSS. Так, при длительности заболевания более 7 лет от начала (4-й период исследования) редукция доли пациентов с EDSS менее 3 баллов возрастала почти в 2 раза (F = 5,3; p=0,006). То есть в 4-м периоде исследования при количестве T2-очагов ≥ 20 и < 20 она составляла 32,7% и 58,9% соответственно, в 5-м периоде — 12,7% и 40,7%, в 6-м периоде — 2,5% и 24,5% *(рис. 2)*.

Также мы проанализировали влияние количества T2-очагов в зависимости от наличия более 20 и менее 20 очагов по периодам исследования на риск прогрессирования инвалидизации с достижением выраженной степени инвалидизации более или равно 5 баллам по шкале EDSS *(рис. 3)*.

Доля пациентов, которые достигли выраженной степени инвалидизации по шкале EDSS более или равно 5 баллам, составляла через 8 лет от начала заболевания 87,7%, а при меньшем — 90,9%. В дальнейшем через 9 лет от начала заболевания разница

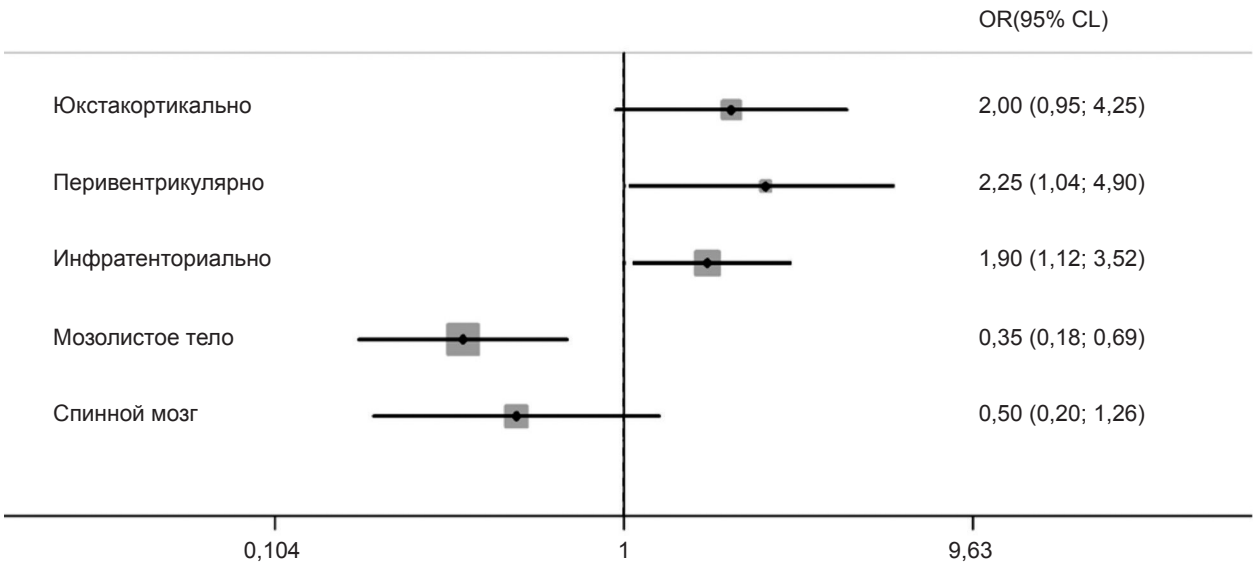

Рис. 1. Риск достижения уровня EDSS более 3 баллов у больных с РРРС в зависимости от локализации очагов при КИС (1-й период)

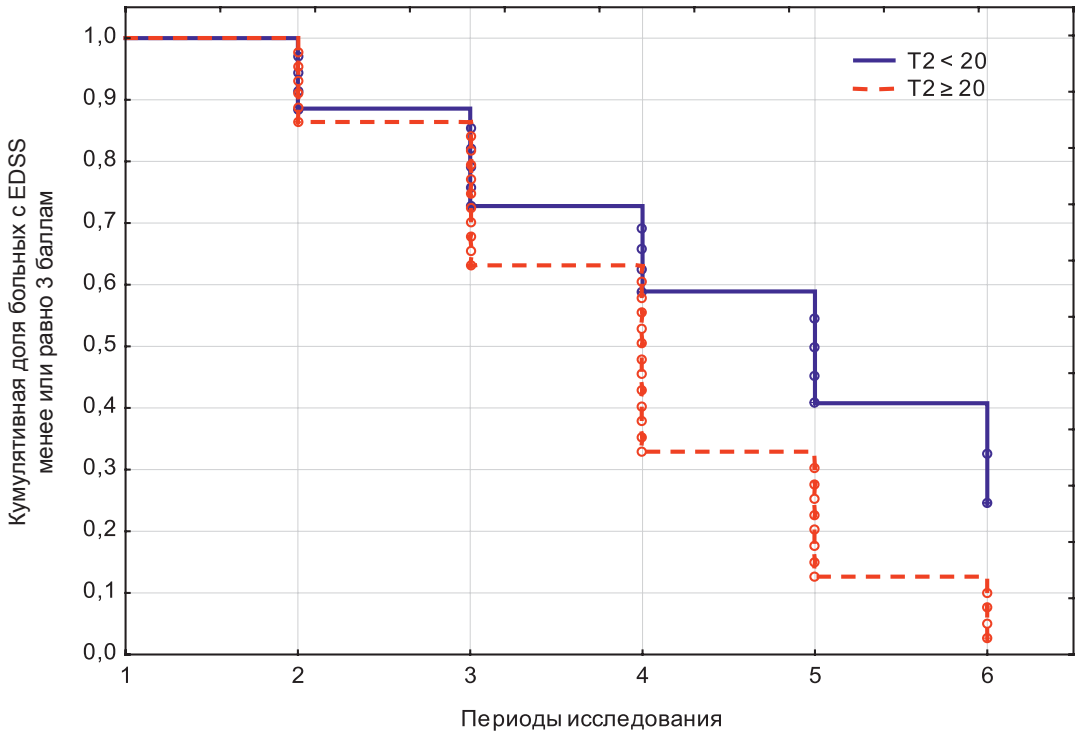

Рис. 2. Анализ временных периодов до развития уровня EDSS более 3 баллов в зависимости от общего количества Т2-очагов

значений увеличивалась. Кумулятивная доля пациентов со ступенью инвалидизации по шкале EDSS менее 5 баллов составляла при большем количестве Т2-очагов 59,4%, а при меньшем — 86,6% (F = 2,5; *p*=0,0045).

При анализе влияния имеющейся на момент 2-го периода исследования МРТ-картины на скорость прогрессирования инвалидизации обнаружили высокий показатель отношения шансов достижения уровня EDSS более 3 баллов через 6 лет после начала заболевания при регистрации ≥ 9 Т2-очагов с размерами более 3 мм [OR (95% ДИ) = 21,46 (9,58—48,09) (*p*=0,0001)] (*рис. 4).*

Данный показатель можно считать одним из наиболее значимых индикаторов достижения степени инвалидизации по шкале EDSS более 3 баллов. Также при наличии во 2-м периоде 20 и более Т2-очагов определен высокий показатель отношения шансов формирования инвалидизации по шкале EDSS более 3 баллов — OR (95% ДИ) = 3,62 (1,88—6,96)

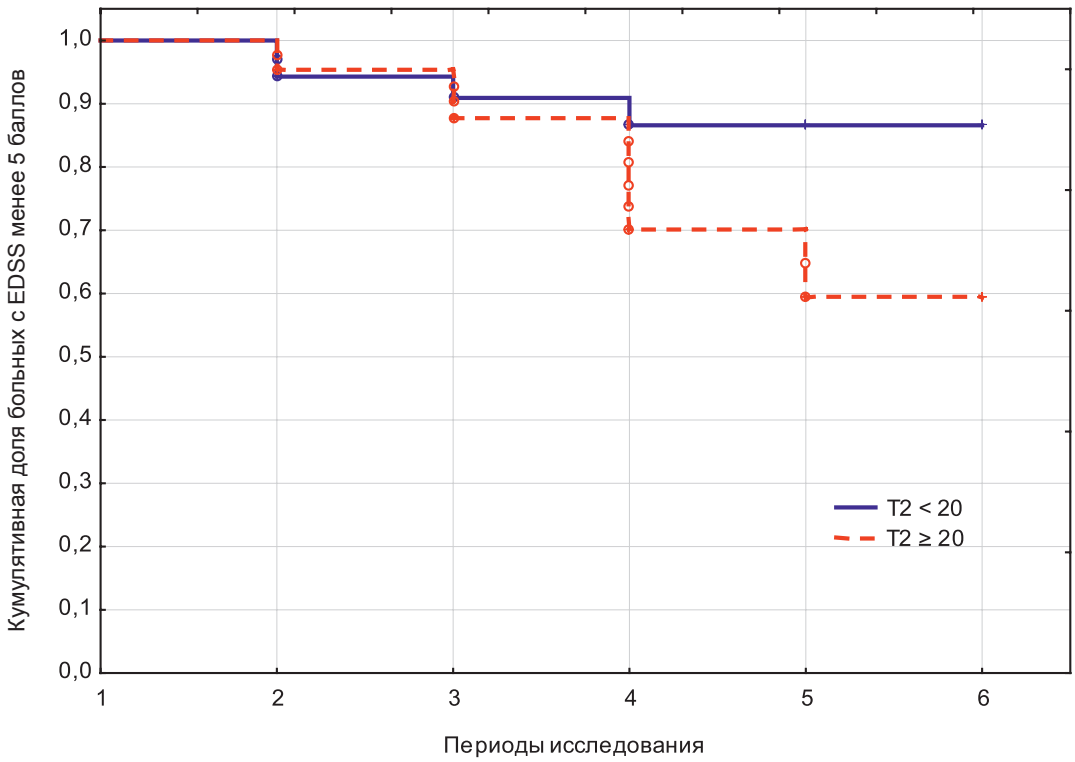

Рис. 3. Анализ временных периодов до развития уровня EDSS более или равно 5 баллам в зависимости от общего количества Т2-очагов

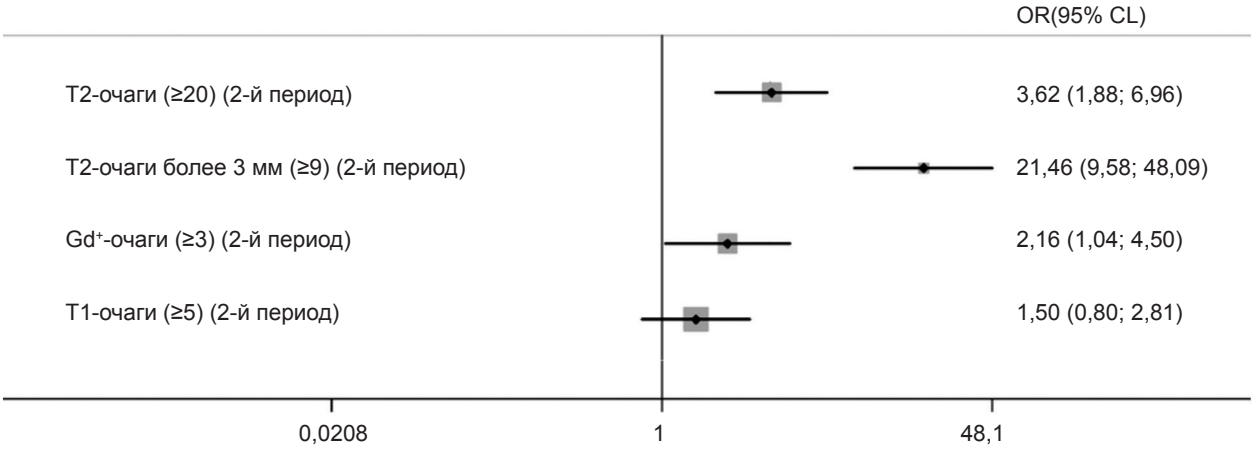

Рис. 4. Прогностическая оценка достижения уровня EDSS более 3 баллов у больных с РРРС (2-й период) в зависимости от МРТ-показателей

(p=0,0001). При регистрации ≥ 3 Gd^+-очагов риск достижения умеренного уровня инвалидизации возрастал в 2,16 раза [OR (95% ДИ) = 2,16 (1,04—4,5) (p=0,0003)]. В то же время статистически достоверного влияния наличия Т1-очагов при КИС в период исследования (через 6 лет от начала РС) выявлено не было. Проведенный статистический анализ определения факторов риска при формировании инвалидизации у больных с РС показал, что наличие 9 и более Т2-очагов с размерами более 3 мм до 70,5% увеличивал частоту формирования умеренной степени инвалидизации по сравнению с группой пациентов, у которых количество Т2-очагов более 3 мм было менее 9, и частота достижения указанного уровня инвалидизации составляла 14,1% *(табл. 1).*

Также мы не выявили достоверного влияния наличия Т1-очагов у пациентов с КИС на прогрессирование инвалидизации. В то же время при увеличении длительности заболевания до 6 лет и более от его начала статистически достоверным для повышения риска прогрессирования инвалидизации с достижением выраженной степени 5 и более баллов по шкале EDSS оказалось наличие более 5 Т1-очагов (F = 2,0; p=0,00014) *(рис. 5).*

На момент 2-го периода наблюдения кумулятивная доля пациентов со степенью инвалидизации по шкале EDSS менее 5 баллов при наличии менее 5 Т1-очагов составляла 46,5%, а при регистрации более 5 Т1-очагов увеличилась в 3 раза и составила 18,8%.

Таблица 1

Риск достижения уровня EDSS более 3 баллов у больных с РС в зависимости от количества МРТ-очагов (2-й период)

Показатель	Группа больных (*n*)	Частота достижения EDSS > 3 баллов, *n* (%)	Отношение шансов, OR (95% ДИ)	*p*
Т2-очаги	≥20 (58)	36 (62,1)	3,62 (1,9—7,0)	0,0001
	<20 (122)	38 (31,1)		
Т2-очаги более 3 мм	≥9 (88)	62 (70,5)	21,46 (9,6—48,1)	0,0001
	<9 (92)	13 (14,1)		
Gd^+-очаги	≥3 (39)	21 (53,8)	2,16 (1,04—4,5)	0,0003
	<3 (141)	38 (27,0)		
Т1-очаги	≥5 (64)	27 (42,2)	1,5 (0,8—2,8	0,214
	<5 (110)	38 (32,8)		

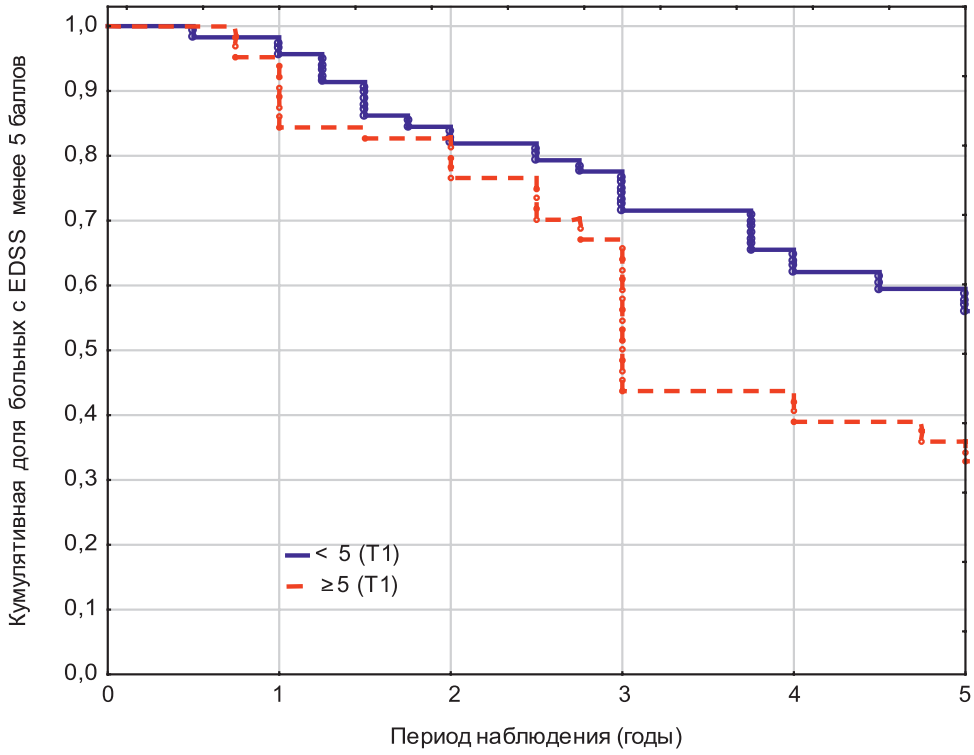

Рис. 5. Анализ временных периодов до развития уровня EDSS 5 и более баллов в зависимости от количества Т1-очагов

Таким образом, сроки заболевания достоверно увеличивали риск прогрессирования инвалидизации в зависимости от количества Т1-очагов, которые являются показателем более глубокого поражения головного мозга и развития нейродегенеративных процессов при РС.

Нейродегенеративные процессы при РС играют большую роль в прогрессировании инвалидизации, поэтому мы провели исследование уровня церебральных метаболитов с оценкой их влияния на инвалидизацию пациентов. Учитывая использование для оценки уровня церебральных метаболитов их соотношение, мы оценивали используемое на практике определение соотношения NAA/Cr, Cho/Cr и наличия Lac.

Было выявлено увеличение риска достижения умеренной степени инвалидизации по шкале EDSS более 3 баллов в зависимости от соотношения уровня NAA/Cr, зарегистрированного в неповрежденном веществе головного мозга (локус 2) *(рис. 6)*. В случаях, если соотношение NAA/Cr уменьшалось до менее 2,5 (2-й период), риск достижения умеренной степени инвалидизации по шкале EDSS более 3 баллов увеличивался в 3,43 раза [OR (95% ДИ) = 3,43 (1,26–9,37)], имея высокую степень статистической достоверности (p = 0,0001).

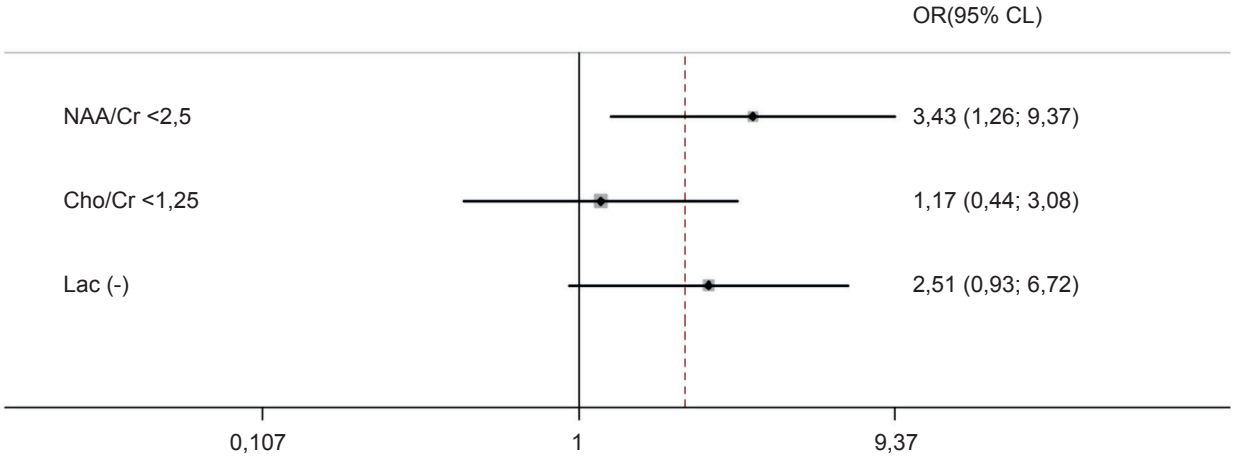

Рис. 6. Прогностическая оценка достижения уровня EDSS более 3 баллов у больных с РС (2-й период) в зависимости от уровня церебральных метаболитов

Таблица 2

Риск достижения уровня EDSS более 3 баллов у больных с РС в зависимости от соотношения церебральных метаболитов (локус 2)

Показатель	Группа больных (*n*)	Частота достижения EDSS > 3 баллов, *n* (%)	Отношение шансов, OR (95% ДИ)	*p*
NAA/Cr	< 2,5 (55)	36 (65,5)	3,43 (1,26—9,37)	0,054
	≥ 2,5(24)	8 (33,3)		
Cho/Cr	< 1,25 (24)	14 (58,3)	1,17 (0,4—3,1)	0,775
	≥1,25 (55)	30 (54,5)		
Lac	– (53)	34 (64,2)	2,51 (0,93—6,72)	0,065
	+ (101)	10 (41,7)		

При уменьшении уровня NAA/Cr менее 2,5 доля пациентов, которые достигали указанного уровня инвалидизации, составляла 65,5% по сравнению с 33,3% пациентов, у которых уровень NAA/Cr сохранялся более 2,5. В то же время достоверного риска прогрессирования инвалидизации в зависимости от соотношения Cho/Cr, наличия и отсутствия Lac, а также соотношения в NAA/Cr в локусах 1 и 2 выявлено не было *(табл. 2)*.

Заключение. В результате проведенного 10-летнего проспективного клинико-нейровизуализационного исследования больных с РС получила дальнейшей развитие одна из актуальных проблем неврологии — уточнение и определение новых возможных факторов прогрессирования инвалидизации.

По результатам проведенного исследования сделаны следующие **выводы**:

1. Прогнозирование активности течения РС должно проводиться с учетом клинических и нейровизуализационных признаков активности заболевания в разные периоды от его начала.

2. Основными нейровизуализационными предикторами достижения умеренной степени инвалидизации при РС является наличие 9 и более Т2-очагов с размерами более 3 мм, инфратенториальная и перивентрикулярная локализация очагов при КИС, количество Т2-очагов.

3. Риск достижения выраженной степени инвалидизации в зависимости от количества Т1-очагов возрастает в зависимости от наличия 20 и более Т2-очагов и увеличения длительности заболевания.

4. Снижение уровня соотношения NAA/Cr в неповрежденной ткани головного мозга указывает на диффузность патофизиологических изменений в головном мозге у больных с РС, а данный показатель можно считать дополнительным маркером прогрессирования инвалидизации.

Прозрачность исследования. *Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. *Автор принимал участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.*

ЛИТЕРАТУРА

1. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study. Relapses and long-term disability / A. Scalfari, A. Neuhaus, A. Degenhardt [et al.] // Brain. — 2010. — Vol. 133 (pt. 7). — P.1914—1929.
2. *Ziemsenn, T.* A New Era in Multiple Sclerosis: New Consideration for Therapeutic Approaches / T. Ziemsenn, M. Tintore. — Elsevier, 2010. — 94 p.
3. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review / A. Degenhardt, S.V. Ramagopalan, A. Scalfari, G.C. Ebers // Nat. Rev. Neurol. — 2009. — Vol. 5, № 12. — P.672—682.
4. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis / L.K. Fisniku, P.A. Brex, D.R. Altmann [et al.] // Brain. — 2008. — Vol. 131 (pt. 3). — P.808—817.
5. *Ann Yeh, E.* Multiple sclerosis: predicting risk and delaying progression / E. Ann Yeh, B. Weinstock-Guttman // Neurology. — 2010. — Vol. 9, № 1. — P.7—9.
6. Disability in multiple sclerosis: A reference for patients and clinicians / I. Kister, E. Chamot, A.R. Salter [et al.] // Neurology. — 2013. — Vol. 80, № 11. — P.1018—1824.
7. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis / E. Leroy, J. Yaouanq, E. Le Page [et al.] // Brain. — 2010 — Vol. 133, № 7. — P.1900—1913.
8. *Sayao, A.L.* Longitudinal follow-up of 'benign' multiple sclerosis at 20 years / A.L. Sayao, V. Devonshire, H. Tremlett // Neurology. — 2007. — Vol. 68, № 7. — P.496—500.
9. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis / H. Tremlett, Y. Zhao, P. Rieckmann, M. Hutchinson // Neurology. — 2010. — Vol. 74, № 24. — P.2004—2015.
10. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis / A. Scalfari, A. Neuhaus, M. Daumer [et al.] // JAMA Neurol. — 2013. — Vol. 70, № 2. — P.214—222.
11. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis / M. Tutuncu, J. Tang, N.A. Zeid [et al.] // Mult. Scler. — 2013. — Vol. 19, № 2. — P.188—198.
12. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort / M.P. Amato, V. Zipoli, B. Goretti [et al.] // J. Neurol. — 2006. — Vol. 253, № 8. — P.1054—1059.
13. *Correale, J.* Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed / J. Correale, I. Peirano, L. Romano // Mult. Scler. — 2012. — Vol. 18, № 2. — P.210—218.
14. Magnetic resonance imaging metrics and their correlation with clinical outcomes in multiple sclerosis: a review of the literature and future perspectives / D. Bar-Zohar, F. Agosta, D. Goldstaub, M. Filippi // Mult. Scler. — 2008. — Vol. 14, № 6. — P.719—727.
15. MR imaging in Multiple Sclerosis: review and recommendation for current practice / K.O. Lovblad, N. Anzalone, A. Doflier [et al.] // AJNR Am. J. Neuroradiol. — 2010. — Vol. 31. — P.983—989.
16. *Rovaris, M.* Magnetic resonance-based techniques for the study and management of multiple sclerosis / M. Rovaris, M.A. Rocca, M. Filippi // Br. Med. Bull. — 2003. — Vol. 65, № 1. — P.133—144.
17. *Sajja, B.R.* Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis / B.R. Sajja, J.S. Wolinsky, P.A. Narayana // Neuroimaging Clin. N. Am. — 2009. — Vol. 19, № 1. — P.45—58.

REFERENCES

1. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study. Relapses and long-term disability. Brain. 2010. Vol. 133 (7): 1914–1929.
2. Ziemsenn T, Tintore M. A New Era in Multiple Sclerosis: New Consideration for Therapeutic Approaches. Elsevier. 2010; 94 p.
3. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. Nat Rev Neurol. 2009; 5 (12): 672–682.
4. Fisniku LK, Brex PA, 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 (3): 808–817.
5. Ann Yeh E, Bianca Weinstock Guttman. Multiple sclerosis: predicting risk and delaying progression. Neurology. 2010; 9 (1): 7–9.
6. Kister I, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Bacon TE, Herbert J. Disability in multiple sclerosis: A reference for patients and clinicians. Neurology. 2013; 80 (11): 1018-1824.
7. Leroy E, Yaouanq J, Le Page E et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain. 2010; 133 (7): 1900–1913.
8. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. Neurology. 2010; 74 (24). 2004–2015.
9. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Deluca G, Muraro P, Ebers G. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. JAMA Neurol. 2013; 70 (2): 214–222.
10. Sajja BR, Wolinsky JS, Narayana PA. Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis. Neuroimaging Clin N Am. 2009; 19 (1): 45–58.
11. Tutuncu M. Tang J, Zeid NA et al. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. Mult Scler. 2013; 19 (2): 188–198.
12. Amato M, Zipoli V, Goretti B et al. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical. J Neurol. 2006; 253 (8): 1054–1059.
13. Correale J, Peirano I, Romano L. Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed. Mult Scler. 2012; 18 (2): 210–218.
14. Bar-Zohar D, Agosta F, Goldstaub D, Filippi M. Magnetic resonance imaging metrics and their correlation with clinical outcomes in multiple sclerosis: a review of the literature and future perspectives. Mult Scler. 2008; 14 (6): 719–727.
15. Lovblad K, Anzalone N, Doflier A et al. MR imaging in Multiple Sclerosis: review and recommendation for current practice. AJNR (Am J Neuroradiol). 2010; 31: 983–989.
16. Rovaris M, Rocca MA, Filippi M. Magnetic resonance-based techniques for the study and management of multiple sclerosis. Br Med Bull. 2003; 65 (1): 133–144.
17. Sayao A, Devonshire LV, Tremlett H. Longitudinal follow-up of 'benign' multiple sclerosis at 20 years. Neurology. 2007; 68 (7): 496–500.