

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.832-004.21
DOI:10.23888/HMJ20173416-427

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
НА ОСНОВАНИИ КЛИНИКИ И МРТ-МОРФОМЕТРИИ**

Л.В. ЛОРИНА, П.А. ГРЯЗНОВА, А.А. МИРАНДА

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

Цели исследования: сравнительный анализ клинического и морфометрического прогнозов течения рассеянного склероза (РС) в зависимости от длительности заболевания и клинической формы. **Материалы и методы:** обследовано 20 пациентов с достоверным диагнозом рассеянного склероза и общим сроком наблюдения не менее 5 лет. Срок заболевания составил от 1 года до 22 лет, количество визитов от 3 до 9. Всем пациентам для подтверждения диагноза проводилось МРТ исследование. Для оценки прогноза течения заболевания был применен регрессионный анализ по клиническим и морфометрическим параметрам, с прогностической значимостью более 0,5. Клинические параметры включали срок заболевания (в годах), уровень EDSS (в баллах) и тип течения РС. Морфометрические параметры включали 10 показателей, описывающих боковые желудочки и мозговую паренхиму. **Результаты:** при анализе показателей клинического и морфометрического прогноза в зависимости от длительности заболевания выявлены статистически значимые различия в группах с длительностью заболевания 1 год, 6-10 лет и более 10 лет. Анализ показателей по группам в зависимости от клинической формы заболевания продемонстрировал схожие закономерности: морфометрический прогноз достоверно опережает клинический в дебюте заболевания, напротив, при вторично-прогредиентном течении клинический прогноз выше, чем по данным МРТ. При ремиттирующем рассеянном склерозе достоверная разница по прогнозу отсутствует. **Выводы:** на ранних стадиях РС наблюдаются атрофические изменения вещества мозга, коррелирующие с тяжестью течения заболевания. Расчет показателей прогноза у пациентов позволяет оценить тип течения болезни, а у больных с ремиттирующим течением – предсказать прогрессирование и переход во вторично-прогредиентную форму. Комплексная оценка клинического и морфометрического прогноза в динамике может использоваться для уточнения типа течения заболевания и коррекции терапии.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, тип течения болезни, атрофия головного мозга, МРТ-морфометрия, прогнозирование течения болезни.*

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее значимых проблем со-

временной неврологии. Повышенное внимание к проблеме РС связано с тем, что

страдают преимущественно молодые люди, ведущие активную социальную и трудовую деятельность [1, 2]. Более чем у половины больных РС через 10 лет возникают трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет – проблемы в самостоятельном передвижении и в самообслуживании [3]. При этом механизмы формирования неврологического дефицита, особенно необратимого, остаются предметом многочисленных научных исследований.

В настоящее время именно атрофия центральной нервной системы (головного и спинного мозга) считается ответственной за неуклонное прогрессирование очаговой неврологической симптоматики [4]. При этом атрофические изменения при РС обусловлены не только очаговой и диффузной потерей миелина, но и нейродегенеративным процессом с потерей аксонов, что отражается в уменьшении объема коры и подкорковых структур головного мозга [5, 6]. В настоящее время атрофия белого и серого вещества мозга, оцениваемая с помощью МРТ может выявляться уже на ранней стадии заболевания и рассматривается, как наиболее специфический маркер тяжести заболевания [4, 7]. Для оценки атрофических изменений при РС удобно использование линейных способов измерения. Они включают в себя измерение ширины желудочков, толщины паренхимы головного мозга, межядерного показателя, а также измерение размеров мозолистого тела [8, 9].

Внедрение МРТ в клиническую практику позволило с достаточно высокой точностью визуализировать очаги демиелинизации и атрофические изменения при РС, в том числе и в динамике. Однако вопрос о корреляциях между морфометрическими параметрами и клиническими данными при различных типах течения РС остается открытым [10, 11]. Необходимо проведение динамических исследований, в которых данные МРТ можно сопоставлять с клиническими результатами для усовершенствования прижизненной диаг-

ностики и прогнозирования течения РС [12, 13].

Цель исследования

Сравнительный анализ клинического и морфометрического прогнозов течения РС в зависимости от длительности заболевания и клинической формы.

Материалы и методы

Обследовано 20 пациентов, 9 мужчин и 11 женщин, с достоверным диагнозом рассеянный склероз согласно критериям Макдональда (2005, 2010), с общим сроком наблюдения не менее 5 лет. Срок заболевания составил от 1 года до 22 лет, количество визитов от 3 до 9, всего – 87 визитов. Оценка неврологического статуса пациентов проводилась по шкале функциональных систем Куртцке и шкале инвалидизации EDSS.

Всем пациентам для подтверждения диагноза было проведено МРТ-исследование по общепринятой методике в трех проекциях в режимах T1, T2 и протонной плотности на аппарате с напряжением магнитного поля 1,5 Тл. Рутинное описание структуры головного мозга дополнялось специальным исследованием по протоколу, разработанному на кафедре неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистической программы SPSS for Windows 13.0. Для анализа использовались непараметрические методы, так как в большинстве выборок распределение признаков не соответствовало нормальному распределению. Номинальные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот, средние значения – в виде $M \pm m$. Достоверность различий выборок определялась с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни. При $p < 0,05$ различие считалось значимым. Статистический анализ связи признаков проводился с помощью непараметрического метода корреляции Спирмена. Для моделирования прогноза течения заболевания был применен метод линейного регрессионного анализа.

Результаты и их обсуждение

Для оценки прогноза течения заболевания был применен линейный регрессионный анализ по двум видам параметров: клиническим и морфометрическим, с прогностической значимостью более 0,5.

Клинические параметры, используемые в качестве выходных переменных, включали в себя срок заболевания (в годах), уровень EDSS (в баллах) и тип течения РС. Для проведения анализа типам течения РС были присвоены условные цифровые обозначения: 1 – дебют (ДРС), 2 – ремиттирующий РС (РРС), 3 – вторично-прогрессирующий РС (ВПРС).

Среди МРТ-параметров в качестве выходных переменных были выбраны сле-

дующие: параметры, оценивающие размеры боковых желудочков – ширина переднего рога, тела и заднего рога бокового желудочка справа и слева; параметры, оценивающие мозговую паренхиму – толщина паренхим лобных долей больших полушарий справа и слева; параметры, оценивающие размеры мозолистого тела – ширина колена и ствола мозолистого тела.

Всего в регрессионный анализ включен 261 клинический показатель и 870 морфометрических параметров.

Проанализированы показатели прогноза течения РС в зависимости от длительности заболевания. Распределение пациентов на группы в зависимости от длительности заболевания представлено в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика групп пациентов в зависимости от длительности заболевания (M±m)

Длительность заболевания	Количество, N	Средний возраст, лет	Средний срок болезни, лет	Средний балл EDSS
1 год	17	29,18±1,86	1,00±0,00	1,94±0,16
2-5 лет	29	29,55±1,47	3,48±0,22	2,55±0,15
6-10 лет	21	36,14±1,65	7,76±0,31	3,59±0,21
Более 10 лет	20	36,25±2,10	14,85±0,63	3,65±0,31

Результаты сравнительного анализа клинического и морфометрического показателей прогнозов по группам в зависимо-

сти от длительности заболевания представлены на рисунке 1.

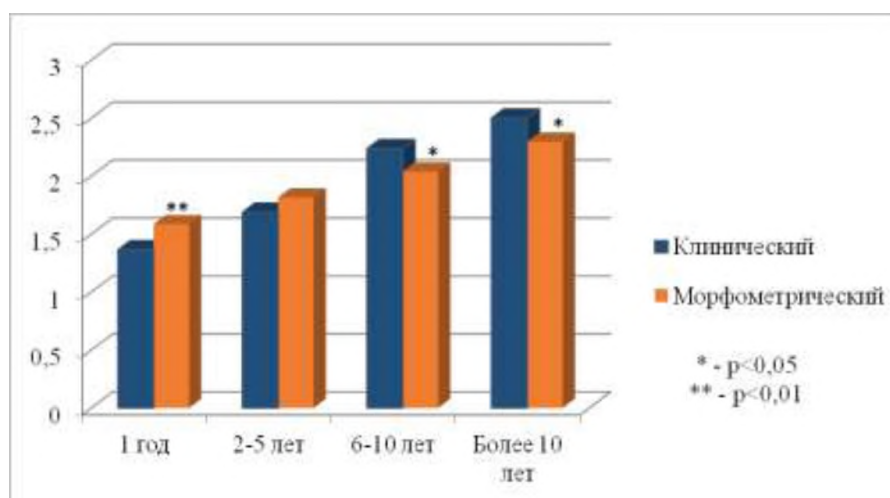


Рис. 1. Сравнительный анализ клинического и морфометрического прогнозов течения РС по группам в зависимости от длительности заболевания

При сравнительном анализе клинического и морфометрического прогнозов по группам в зависимости от срока заболевания получены следующие результаты. Выявлены достоверные статистически значимые различия между клиническим и морфометрическим прогнозом в группах с длительностью заболевания 1 год ($p=0,002$), 6-10 лет ($p=0,021$) и более 10 лет ($p=0,046$). На ранних стадиях заболе-

вания прогноз по данным МРТ превышает клинический, в то время как при большом сроке заболевания клинический прогноз опережает морфометрический.

Также была проведена оценка клинического и морфометрического прогнозов в зависимости от типа течения РС. Распределение пациентов на группы в зависимости от клинической формы заболевания представлено в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика групп пациентов в зависимости от клинической формы заболевания (M±m)

Диагноз	Количество, N	Средний возраст, лет	Средний срок болезни, лет	Средний балл EDSS
Дебют РС	23	27,96±1,33	1,74±0,26	1,87±0,12
РРС	46	32,63±1,36	7,39±0,73	2,77±0,09
ВПРС	18	38,50±1,46	11,00±1,09	4,72±0,20

Результаты сравнительного анализа клинического и морфометрического про-

гнозов по группам в зависимости от типа течения РС представлены на рисунке 2.

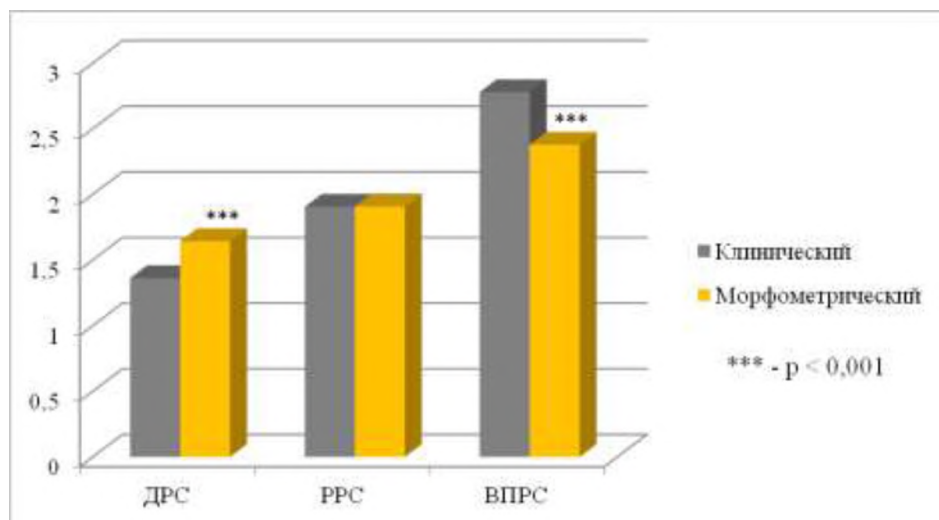


Рис. 2. Сравнительный анализ клинического и морфометрического прогнозов течения РС по группам в зависимости от клинической формы заболевания

При анализе показателей прогноза выявлены схожие закономерности: морфометрический прогноз достоверно опережает клинический в дебюте заболевания ($p<0,001$), напротив, при ВПРС клинический прогноз достоверно ($p<0,001$) выше, чем по данным МРТ. При РРС достоверная разница по прогнозу отсутствует.

В качестве иллюстрации полученных данных приводим следующий клинический пример.

Пациент Л., 1975 г.р., заболел в 1997 г, выставлен диагноз рассеянный энцефаломиелит, EDSS 1,5 балла. В течение 10 лет – отсутствие нарастания неврологической симптоматики и новых очагов де-

миелинизации. В 2007 г. перенес клиническое обострение, по данным МРТ – увеличение объема и количества очагов демиелинизации. EDSS 2 балла. Выставлен диагноз РРС, назначена иммуномодулирующая терапия (глатирамера ацетат). С 2007 по 2011 гг. – стабильное состояние, клинических обострений не было. В 2011

г. резкое ухудшение состояния, EDSS 4,5 балла, диагностировано вторично-прогрессирующее течение РС. В дальнейшем неврологическая симптоматика неуклонно нарастала.

На рисунке 3 представлены показатели клинического и морфометрического прогноза в динамике за 18 лет заболевания.

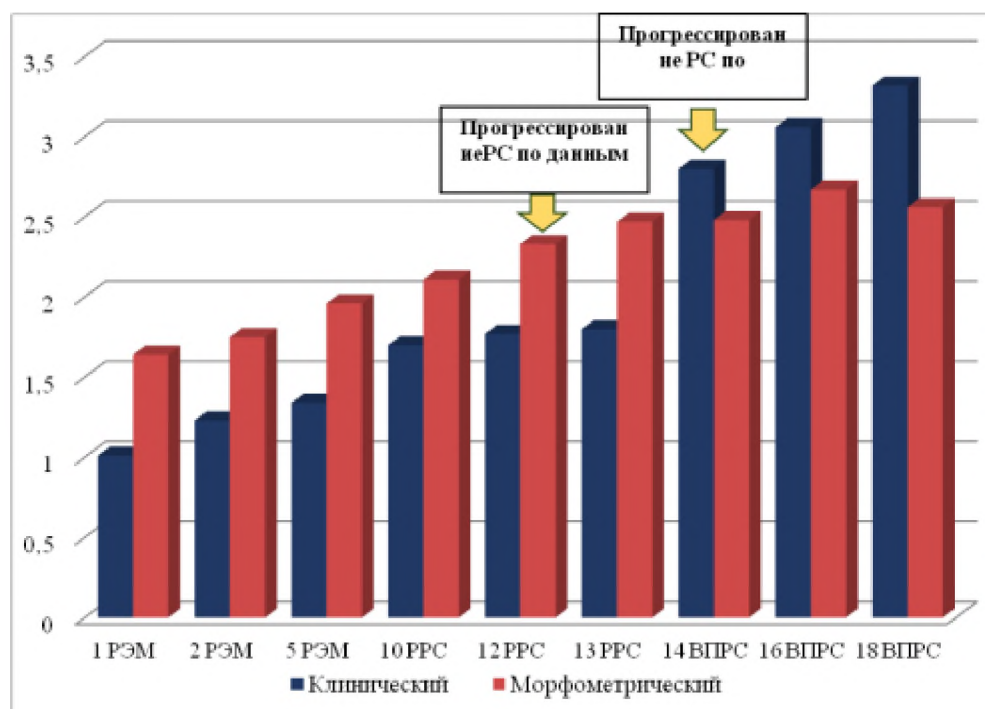


Рис. 3. Клинический пример. Показатели клинического и морфометрического прогнозов больного Л. в динамике за 18 лет

В данном клиническом примере морфометрические изменения, приводящие к прогрессированию заболевания, начались гораздо раньше, чем установлен клинический диагноз. Уже на 3 визите морфометрический прогноз приблизился к значению РРС (1,96), что могло позволить установить диагноз и назначить иммуномодулирующую терапию на 5 лет раньше. Резкое обострение заболевания и значительное увеличение показателя клинического прогноза (с 1,8 до 2,8) имело место на 14 году заболевания, но по данным морфометрии (2,33) выявление перехода РРС в ВПРС возможно было уже на 12 году, т.е. за 2 года до клинического ухудшения.

Выводы

1. Атрофические изменения вещества мозга начинаются уже на ранних стадиях РС и являются более точным показателем тяжести заболевания, чем клинические проявления.
2. Преобладание показателя морфометрического прогноза над клиническим у больных с ремиттирующим РС является предиктором быстрого прогрессирования болезни и перехода в ВПРС.
3. Комплексная оценка клинического и морфометрического прогнозов в динамике может использоваться для уточнения типа течения заболевания и коррекции терапии.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: эпидемиология, факторы риска, патогенез, клиника и прогрессирование (по материалам 29-го конгресса ECTRIMS) // Неврологический журнал. 2014. Т. 19, №1. С. 49-54.
2. Scalfari A., Neuhaus M., Daumer. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis // JAMA Neurol. 2013. Vol. 70, №2. P. 214-222. DOI:10.1001/jamaneurol.2013.599
3. Kister I., Chamot E., Salter A.R. Disability in multiple sclerosis: A reference for patients and clinicians // Neurology. 2013. Vol. 80, №11. P. 1018-1824. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182872855
4. Friese M.A., Schattling B., Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis // Nat Rev Neurol. 2014. Vol. 10, №4. P. 225-238. DOI:10.1038/nrneurol.2014.37
5. Martinez-Morga M., Martinez S. Brain development and plasticity // Rev. Neurol. 2016. Vol. 62 (Suppl. 1). P. S3-S8.
6. Haider L., Zrzavy T., Hametner S., Hoftberger R., Bagnato F., Grabner G. et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain // Brain. 2016. Vol. 139, №3. P. 807-815. DOI:10.1093/brain/awv398
7. Vollmer T., Signorovitch J., Huynh L. The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review and meta-analysis // J. Neurol. Sci. 2015. Vol. 357, №1-2. P. 8-18. DOI:10.1016/j.jns.2015.07.014
8. Джапаралиева Н.Т., Лорина Л.В. Атрофические изменения мозолистого тела при рассеянном склерозе // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. №2. С. 97-102.
9. Лорина Л.В., Мусанатов М.А. Показатели внутренней гидроцефалии при различных типах течения рассеянного склероза // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. №2. С. 58-63.
10. Jacobsen C., Hagemeyer J., Myhr K.-M., Nyland H., Lode K., Bergsland N. et al. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014. Vol. 11. P. 1109-1115. DOI:10.1136/jnnp-2013-306906
11. Lavorgna L., Bonavita S., Ippolito D., Lanzillo R., Salemi G. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disease progression in multiple sclerosis: a nine-year follow-up study // Mult Scler. 2014. Vol. 20, №2. P. 220-226. DOI:10.1177/1352458513494958
12. Кобысь Т.А. Нейровизуализационные предикторы прогрессирования инвалидизации при рассеянном склерозе // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9, №4. С. 7-14. DOI:10.20969/VSKM.
13. Чеканов И.В., Безлепкина Т.П., Аксёнов В.В. Прогнозирование развития рассеянного склероза на основе биологических рисков // Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2015. №4. С. 108-111.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лорина Л.В. – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (ответственная за переписку), г. Рязань.

E-mail: ladlorin@yandex.ru

Грязнова П.А. – ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань.

E-mail: gryaznovap@list.ru

Миранда А.А. – очный аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань.

E-mail: alvinmiranda@yahoo.com

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

PREDICTING THE COURSE OF MULTIPLE SCLEROSIS BASED ON THE CLINIC AND MRI-MORPHOMETRY

L.V. LORINA, P.A. GRYAZNOVA, A.A. MIRANDA

Ryazan State Medical University, Vysokovoltnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

Aim: Comparative analysis of the clinical and morphometric predictions of the course of multiple sclerosis (MS) depending on the duration of the disease and the clinical form. **Material and methods:** 20 patients diagnosed with MS and observational period of at least 5 years were included in the study. The disease duration ranged from 1 to 22 years, the number of visits from 3 to 9. All patients underwent MRI investigation to confirm the diagnosis. Regression analysis using clinical and morphometric parameters with a prognostic significance of more than 0.5 were used to prognose the course of the disease. Clinical parameters included the duration of the disease (in years), the level of EDSS (in points) and the type of MS disease course. 10 morphometric parameters describing the lateral ventricles and the cerebral parenchyma were also used. **Results:** Analysis of clinical and morphometric prognostic parameters depending on the duration of the disease revealed statistically significant differences in patient groups with 1 year, 6-10 years and more than 10 years disease duration. Group analysis depending on the clinical form of the disease showed similar patterns: the Morphometric prognosis significantly precedes over clinical prognosis during disease debut, and on the contrary, in secondary progredient course of MS, the clinical prognosis precedes that of MRI. Relapsing form of MS did not reveal statistically significant differences in terms of prognosis. **Conclusion:** In early stages of MS, atrophic changes in brain matter are observed, which correlate with the severity of the disease course. Calculation of the prognostic indicators in patients allows estimating the type of disease course, and in patients with a remitting MS - to predict progression and transition to secondary-progredient form. Complex dynamic assessment of the clinical and morphometric prognosis can be used to clarify the type of disease course as well as therapy correction.

Keywords: multiple sclerosis, type of disease course, brain atrophy, MRI-morphometry, prognosis of disease course.

Multiple sclerosis (MS) is one of the most significant problems of modern neurology. Increased attention to the problem of MS is due to the fact that young people who are socially and occupationally active are mostly affected [1, 2]. More than half of MS patients have difficulties in fulfilling their professional duties in 10 years, and after 15 years develop difficulties of independent movement and self-service [3]. Mechanisms of the formation of such neurological defi-

cits, especially irreversible ones, remain the subject of numerous scientific studies.

Currently, central nervous system (brain and spinal cord) atrophy is considered responsible for the steady progression of focal neurological symptoms [4]. Atrophic changes in MS are not only caused by focal and diffuse myelin loss, but also by neurodegenerative processes with axonal loss, which is reflected by decrease in the volume of the cortical and subcortical brain struc-

tures [5, 6]. Currently, white and gray brain matter atrophy, assessed by MRI, can be detected at early stages of the disease and is considered as the most specific marker of the severity of the disease [4, 7]. For the evaluation of MS associated atrophic changes it is convenient to use linear methods of measurement. These include measuring the width of the ventricles, thickness of brain parenchyma, internuclear index, and the size of corpus callosum [8, 9].

Introduction of MRI into clinical practice has allowed us to dynamically visualize, with high accuracy, foci of demyelization and atrophic changes associated with MS. However, the question of correlations between morphometric parameters and clinical data for different types of MS course remains open [10, 11]. It is therefore necessary to carry out dynamic studies in which MRI data can be compared with clinical results to improve diagnosis and prediction of MS course [12, 13].

Aim of Research

Comparative analysis of clinical and morphometric predictions of the course of MS depending on the duration of the disease and the clinical form.

Materials and Methods

20 patients, 9 male and 11 female were included in the study, with a confirmed diagnosis of MS according to McDonald's criteria (2005, 2010), with a total observation period of at least 5 years. The disease duration ranged from 1 to 22 years, the number of visits from 3 to 9 (in total - 87 visits). Evaluation of the neurological status of patients was carried out according to the Kurtzke Functional System Scale (FSS) and the Expanded Disability Status Scale (EDSS).

For diagnosis confirmation, all patients underwent MRI investigation using a conventional 3 projection technique in T1, T2 and proton densities on a device with a magnetic field strength of 1.5 T. The routine description of brain structures was supplemented by a special study based on the protocol developed at the department of neurology and neurosurgery – Ryazan State I.P. Pavlov Medical University.

Statistical data analysis was conducted by means of SPSS computer program package (SPSS for Windows 13.0.) Nonparametric methods were used for analysis, since most data samples did not correspond to the normal distribution characteristics. The nominal characteristics were represented in the form of absolute and relative frequencies, the average values in the form $M \pm m$. Significance of differences of parametric variables in these groups was assessed by Student's criterion and with Mann Whitney U test for median values. The results are evaluated within 95% confidence interval and P values <0.05 were considered statistically significant. Spearman nonparametric correlation coefficient was used to evaluate the relationship among variables. Linear regression analysis was used to create a mathematical model for the prognosis of the course of the disease.

Results and Discussion

To assess the prognosis of the course of the disease, linear regression analysis was used for two types of parameters: clinical and morphometric, with a prognostic significance of more than 0.5.

The clinical parameters used as output variables included the duration of the disease (in years), the level of EDSS (in points) and the type of MS disease course. To carry out the analysis, the types of MS disease courses were assigned conditional numerical (nominal) designations: 1-debut (DMS), 2-remitting MS (RRMS), 3-secondary-progredient MS (SPMS).

The following variables were chosen as output variables for MRI parameters: the parameters estimating the size of the lateral ventricles - the width of the anterior horn, the body and posterior horn of the lateral ventricle on the right and left; Parameters that assess the cerebral parenchyma - parenchymal thickness of right and left cerebral frontal lobes; Parameters that assess the size of the corpus callosum - the width of the genu and trunk of the corpus callosum.

A total of 261 clinical and 870 morphometric parameters were included in the regression analysis.

The prognostic parameters of the course of MS depending on the duration of the disease were analyzed. The distribution

of patients in groups, depending on the duration of the disease, is presented in table 1.

Table 1

Characteristics of groups of patients depending on the duration of the disease (M±m)

Disease duration, years	Number of patients, N	Average age, years	Average disease term, years	Average EDSS score
1	17	29,18±1,86	1,00±0,00	1,94±0,16
2-5	29	29,55±1,47	3,48±0,22	2,55±0,15
6-10	21	36,14±1,65	7,76±0,31	3,59±0,21
more than 10	20	36,25±2,10	14,85±0,63	3,65±0,31

The results of group comparative analysis of the clinical and morphometric prognostic parameters of the disease course de-

pending on the duration of the disease are presented in figure 1.

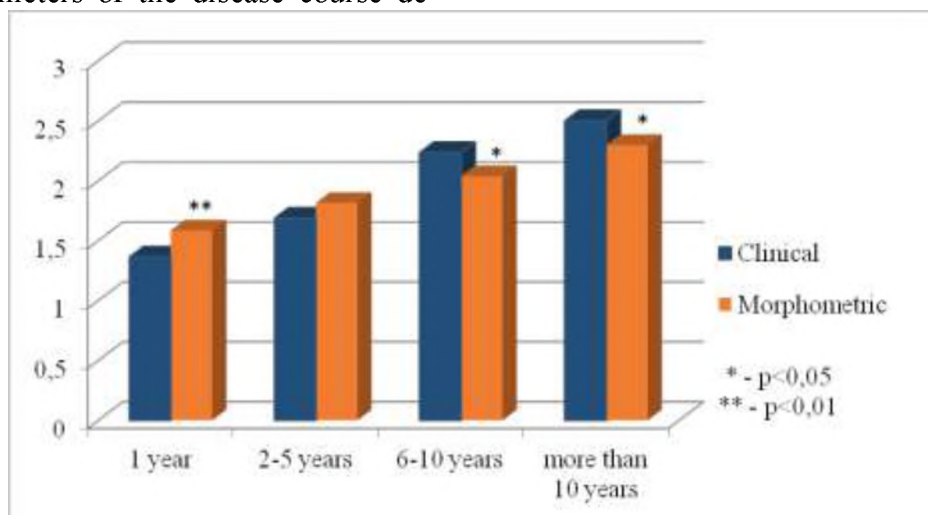


Figure. 1 Group comparative analysis of the clinical and morphometric prognostic parameters of MS disease course depending on the duration of the disease

In group comparative analysis of the clinical and morphometric prognostic parameters of MS disease course depending on the term of the disease, the following results were obtained. Statistically significant differences between the clinical and morphometric prognosis in groups with a duration of 1 year (p=0.002), 6-10 years (p=0.021), and more than 10 years (p=0.046) were revealed. In the early stages of the disease,

the prognosis for MRI data is greater than that of clinical data, while for longer periods of the disease the clinical prognosis precedes morphometric prognosis.

Clinical and morphometric prognosis were also evaluated depending on the type of MS disease course. The distribution of patients in groups depending on the clinical form of the disease is presented in table 2.

Table 2

Characteristics of groups of patients depending on the clinical form of the disease (M±m)

Diagnosis	Number of patients, N	Average age, years	Average disease term, years	Average EDSS score
DMS	23	27,96±1,33	1,74±0,26	1,87±0,12
RRMS	46	32,63±1,36	7,39±0,73	2,77±0,09
SPMS	18	38,50±1,46	11,00±1,09	4,72±0,20

The results of group comparative analysis of the clinical and morphometric prog-

nosis depending on the type of MS disease course, are shown in figure 2.

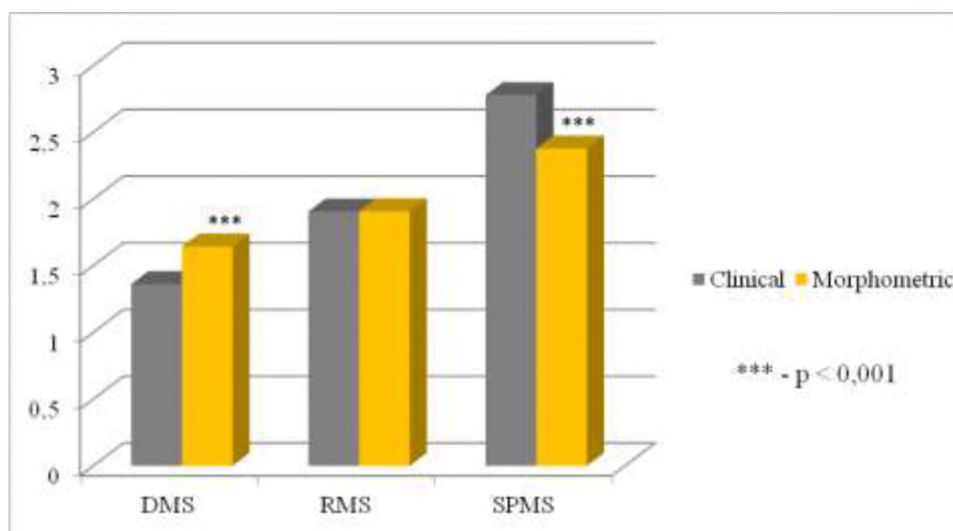


Figure 2. Group comparative analysis of the clinical and morphometric prognosis depending on the clinical forms of MS

When analyzing prognosis indicators, similar patterns were revealed: the morphometric prognosis significantly preceded the clinical one in the debut of the disease ($p < 0.001$), on the contrary, in the case of SPMS, the clinical prognosis is significantly ($p < 0.001$) higher than that of MRI data. With RRMS, there is no statistically significant difference.

As an illustration of the obtained data, we present the following clinical example.

Patient L., born in 1975, fell ill in 1997, diagnosed with disseminated encephalomyelitis (DEM), EDSS 1.5 points. Within 10 years – neither progression of neurologic symptoms nor new foci of demyelization. In 2007 – clinical exacerbation, according to MRI - an increase in the volume and number of foci of demyelization. EDSS 2 points. Diagnosed with RRMS and immunomodulatory therapy is prescribed (Glatiramer acetate). From 2007 to 2011 – stable condition, with no clinical exacerbations. In 2011, a sudden deterioration of condition, EDSS 4.5 points, diagnosed with SPMS. With time, neurological symptoms steadily increased.

Figure 3 shows the parameters of the clinical and morphometric prognosis dynam-

ically over the 18 year course of the disease. In this clinical example, the morphometric changes leading to the progression of the disease began much earlier than the clinical diagnosis was established. As early as the 3rd visit, the morphometric prognosis approached the value of the RMS (1.96), which allowed for the diagnosis and prescription of immunomodulatory therapy 5 years earlier. The sudden exacerbation of the disease and significant increase in clinical prognosis parameters (from 1.8 to 2.8) occurred during the 14th year of the disease, but according to morphometric data (2.33), detection of the transition of RRMS to SPMS was already possible on the 12th year of the disease, 2 years before clinical deterioration.

Conclusions

1. Atrophic changes in brain matter begin in the early stages of MS and are a more accurate indicator of the severity of the disease than clinical manifestations.

2. The predominance of morphometric prognostic parameters over clinical parameters in patients with RMS is a predictor of the rapid progression of the disease and the transition to SPMS.

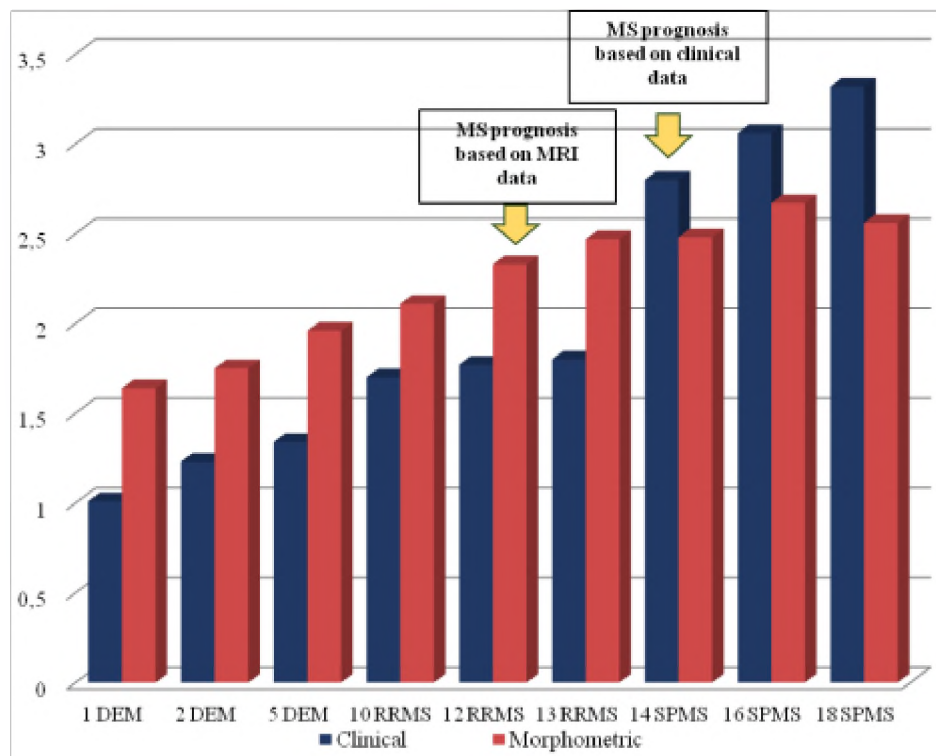


Figure 3. Clinical example. Parameters of clinical and morphometric prognosis of patient L., dynamically over the 18 year course of the disease

3. Complex assessment of clinical and morphometric prognosis in dynamics can be

used to clarify the type of disease course and correction of therapy.

No conflict of interest.

References

1. Shmidt TE. Rassejannyj skleroz: jepidemiologija, factory riska, patogenez, klinika i progressirovanie (po materialam 29-go kongressa ECTRIMS). [Multiple sclerosis: epidemiology, risk factors, pathogenesis, symptoms and disease progression (according the materials of the 29th congress ECTRIMS)]. *Nevrologicheskij zhurnal. [Neurological journal]*. 2014; 19 (1): 49-54. (in Russian)
2. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2013; 70 (2): 214-22. DOI:10.1001/jamaneurol.2013.599
3. Kister I, Chamot E, Salter AR. Disability in multiple sclerosis: A reference for patients and clinicians. *Neurology.* 2013; 80 (11): 1018-24. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182872855
4. Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2014; 10 (4): 225-38. DOI:10.1038/nrneurol.2014.37
5. Martinez-Morga M, Martinez S. Brain development and plasticity. *Rev. Neurol.* 2016; 62 (1): 3-8.
6. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, Hoftberger R, Bagnato F, Grabner G et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain.* 2016; 139 (3): 807-15. DOI:10.1093/brain/awv398
7. Vollmer T, Signorovitch J, Huynh L. The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review and meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2015; 357 (1-2): 8-18. DOI:10.1016/j.jns.2015.07.014

8. Dzhaparalievа NT, Lorina LV. Atroficheskie izmeneniya mozolistogo tela pri rassejannom skleroze [Atrophic changes of the corpus callosum in multiple sclerosis]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2015; 2: 97-102. (in Russian)

9. Lorina LV, Musanapov MA. Pokazateli vnutrennej gidrocefalii pri razlichnyh tipah techenija rassejannogo skleroza. [Parameters of internal hydrocephalus in different types of multiple sclerosis] *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2016; 2: 58-63. (in Russian)

10. Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr K.-M, Nyland H, Lode K, Bergsland N et al. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014; 11: 1109-15. DOI:10.1136/jnnp-2013-306906

11. Lavorgna L, Bonavita S, Ippolito D, Lanzillo R, Salemi G. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disease progression in multiple sclerosis: a nine-year follow-up study. *Mult Scler*. 2014; 20 (2): 220-26. DOI:10.1177/1352458513494958

12. Kobys TA. Nejrovizualizacionnye prediktory progressirovaniya invalidizacii pri rassejannom skleroze. [Neuroimaging predictors of disability progression in multiple sclerosis]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]*. 2016; 9 (4): 7-14. (in Russian). DOI:10.20969/VSKM

13. Chekanov IV, Bezlepkinа TP, Akسیونov VV. Prognozirovanie razvitiya rassejannogo skleroza na osnove biologicheskikh riskov. [The forecasting of multiple sclerosis development based on biological risks]. *Integrativnye tendencii v medicinine i obrazovanii. [Integrative trends in medicine and education]*. 2015; 4: 108-11. (in Russian)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Lorina L.V. – PhD, associate professor, department of neurology and neurosurgery, Ryazan State Medical University (correspondent), Ryazan.

E-mail: ladlorin@yandex.ru

Gryaznova P.A. – resident, department of neurology and neurosurgery, Ryazan State Medical University, Ryazan.

E-mail: gryaznovap@list.ru

Miranda A.A. – PhD- student, department of neurology and neurosurgery, Ryazan State Medical University, Ryazan.

E-mail: alvinmiranda@yahoo.com