

УРОВНИ CHO/CR И NAA/CR ПО ДАННЫМ МР-СПЕКТРОСКОПИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И УСТАНОВЛЕНИЯ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Сидорович А.Р., Науменко Д.В., Федулов А.С., Антоненко А.И.

Кафедра нервных и нейрохирургических болезней

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

** ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии», г. Минск*

Ключевые слова: МР-спектроскопия, опухоли головного мозга, рассеянный склероз, демиелинизирующие заболевания

Резюме: При сравнительном анализе МР-спектроскопии 59 пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга и 24 пациентов с рассеянным склерозом была установлена возможность применения метода МР-спектроскопии для оценки риска неблагоприятного течения рассеянного склероза с развитием умеренных и выраженных функциональных нарушений, а также установления злокачественности опухолей головного мозга и дифференциации опухолевых и демиелинизирующих заболеваний ЦНС

Resume: Comparative analysis of MR spectroscopy data in 59 neuroepithelial brain tumors patients and 24 multiple sclerosis patients revealed the opportunity of applying the method of MR spectroscopy to assess the risk of MS unfavorable course with moderate to severe functional deficit as well as to assess the degree of brain tumors malignancy and to differentiate brain tumors from the CNS demyelinating disease.

Актуальность. В настоящее время установлено, что изменения спектров основных метаболитов головного мозга при магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) отражают общие патологические процессы, лежащие в основе развития неврологических и нейрохирургических заболеваний: гипоксии (повышение пика лактата как маркера анаэробного метаболизма), нейронального и аксонального повреждения (снижение пика N-ацетиласпартата NAA), разрушения базальных мембран пресинаптических клеточных окончаний и/или повышения плотности клеточного состава ткани при росте опухолевой ткани (повышение пика холина Cho) как компонента фосфолипидного метаболизма), снижение пика креатинина (Cr) при истощении запасов энергии активно пролиферирующей опухолевой ткани. При рассеянном склерозе (РС) и опухолях головного мозга (ОГМ) имеются сходные тенденции повышения уровня Cho/Cr, снижения NAA/Cr, в то же время степень изменения уровней метаболитов определяются характером и выраженностью патологических процессов [1].

Однако конкретных данных о возможностях использования показателей МРС в клинической практике для дифференциальной диагностики и установления риска неблагоприятного течения заболеваний ГМ в настоящее время нет [2-5].

Цель: установить возможность применения метода МРС для оценки риска неблагоприятного течения РС с развитием умеренных и выраженных функциональных нарушений, а также для определения злокачественности ОГМ и дифференциации опухолевых и демиелинизирующих заболеваний ЦНС.

Задачи:

1 Провести сравнительный анализ соотношения NAA/Cr у пациентов с РС с определением диагностического значения уровня показателя, позволяющего установить риск неблагоприятного течения РС с развитием умеренных и выраженных функциональных нарушений.

2 Провести сравнительный анализ соотношения NAA/Cr у пациентов с РС и ОГМ, установить диагностически значимый уровень показателя, позволяющий провести дифференциацию ОГМ и РС.

3 Провести сравнительный анализ соотношения Cho/Cr у пациентов с ОГМ с определением диагностически значимого уровня показателя, позволяющего установить степень злокачественности ОГМ.

Материалы и методы. В общую серию наблюдений 2013-2015 гг. было включено 83 пациента (44/ 53% мужского пола и 39/47% женского пола; средний возраст $38 \pm 2,3$ лет) находившихся на обследовании и лечении в «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»: 59 пациентов с нейроэпителиальными ОГМ, 24 пациента с РС.

В комплексной диагностике заболеваний выполнялась МРТ с внутривенным введением парамагнетика (гадолиний) и МРС пораженных участков головного мозга на аппарате Discovery MR750w фирмы General Electric (USA), функционирующего на основе сверхпроводящего магнита с напряженностью поля 3,0 Тесла. В полученных спектрограммах определялось содержание ряда органических веществ, участвующих в обменных процессах головного мозга: N-ацетиласпартата (NAA), холина (Cho), креатинина (Cr), лактата (Lac) и миоинозитола (mIns). Для количественной оценки рассчитывались соотношения Cho/Cr, Cho/NAA, NAA/Cr, LL/Cr.

Результаты МРС пациентов с нейроэпителиальными ОГМ сопоставлялись с данными патоморфологического исследования операционного материала согласно гистологической классификации ОГМ Всемирной организации здравоохранения.

У 30 пациентов были обнаружены глиомы с низкой степенью злокачественности (Low grade) Grade I-II, из них 12 пациентов с новообразованиями Grade I, 18 пациентов с новообразованиями Grade II. У 29 пациентов были обнаружены глиомы с высокой степенью злокачественности (High grade) Grade III-IV, из них 13 пациентов с новообразованиями Grade III, 16 пациентов с новообразованиями Grade IV.

В качестве контроля использовались данные МРТ (3 Тл) и МРС неповрежденных участков головного мозга 30 пациентов с вертеброгенной патологией, находившихся на обследовании и лечении в «РНПЦ неврологии и нейрохирургии».

Пациенты с диагнозом РС были разделены на группы согласно степени нарушения жизнедеятельности согласно Расширенной Шкале Нарушений Жизнедеятельности (Expanded Disability Status Scale (EDSS)). Пациенты без нарушения жизнедеятельности и с минимальными нарушениями жизнедеятельности

(баллы 0– 2,5) были отнесены к группе 1 (11 человек), группу 2 составили пациенты с баллами 3 и выше по шкале EDSS (13 человек).

Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерной программной системы STATISTICA for Windows (StatSoft, USA, версия 7,0).

Проводилась оценка чувствительности и специфичности методов диагностики с установлением отношения правдоподобия для положительного результата теста.

Результаты и их обсуждение. Как видно из таблицы 1, у 91,0% пациентов с умеренными и выраженными нарушениями жизнедеятельности уровень NAA/Cr был $\leq 1,5$, что значимо превышало частоту выявления такого снижения уровня показателя в группе пациентов с отсутствием или легким нарушением жизнедеятельности (23,1%) $p=0,001$ по точному одностороннему критерию Фишера.

С целью использования оценки изменения уровня NAA/Cr как диагностического теста для выявления пациентов с повышением риска функциональных нарушений (более 3 баллов по шкале EDSS) изучена чувствительность и специфичность теста с учетом снижения уровня NAA/Cr $\leq 1,5$. Данный уровень NAA/Cr был принят за диагностически значимый с учетом анализа уровней показателя в группе пациентов с отсутствием или легкими нарушениями жизнедеятельности (медиана - 1,5), а также с учетом референтных значений, опубликованных в ряде исследований [4,5].

Чувствительность и специфичность теста оценки риска функциональных нарушений с учетом уровня показателя NAA/Cr у пациентов с рассеянным склерозом представлена в таблице 1.

Таблица 1. Сравнение частоты положительного результата теста (NAA/Cr $\leq 1,5$) у пациентов с рассеянным склерозом в зависимости от выраженности функциональных нарушений по шкале EDSS

Показатели	Группы пациентов		P*
	Группа 1 (EDSS ≥ 3 , n=11)	Группа 2 (EDSS 0-2,5, n=13)	
Тест «+» (NAA/Cr $\leq 1,5$)	10 (91,0%)	3 (23,1%)	0,001
Тест «-» (NAA/Cr $> 1,6$)	1 (9,1%)	10 (77,0%)	
Чувствительность теста	91,0%		
Специфичность теста	77,0%		
Отношение правдоподобия для положительного результата	3,94; 95%ДИ 1,43-10,8		

* P по одностороннему точному критерию Фишера

Чувствительность теста – способность теста правильно идентифицировать пациентов с выраженными функциональными нарушениями (выраженность которых установлена с помощью EDSS), является процентным выражением истинно положительных результатов теста и составляет 91,0%. Специфичность – способность теста правильно идентифицировать пациентов, которые не имеют выраженных функциональных нарушений составляет 77,0%.

Отношение правдоподобия для положительных результатов представляет собой отношение вероятности того, что тест даст положительный результат у

пациента с выраженными функциональными нарушениями, к вероятности того, что результат будет положителен у пациента без выраженных функциональных нарушений. Расчет отношения правдоподобия для положительного результата теста показывает, что при использовании порога NAA/Cr $\leq 1,5$ положительный результат этого теста (будет в 3,94 раз более вероятен у пациентов с выраженными функциональными нарушениями. Этот показатель (3,94) соответствует относительному риску развития выраженных функциональных нарушений у пациента с рассеянным склерозом при NAA/Cr $\leq 1,5$.

Сравнительный анализ соотношений NAA/Cr у пациентов с ОГМ и РС выявил более значительное снижение уровня данного показателя у пациентов с ОГМ. Как видно из таблицы 2, снижение уровня NAA/Cr $\leq 1,0$ значимо чаще наблюдалось в группе ОГМ (79,6%) в сравнении с группой пациентов с РС (4,2%) ($p < 0,001$ по точному одностороннему критерию Фишера).

Таблица 2. Сравнение частоты положительного результата теста (NAA/Cr $\leq 1,0$) у пациентов с опухолями головного мозга и рассеянным склерозом

Показатели	Группы пациентов		P*
	ОГМ	РС	
Тест «+» (NAA/Cr $\leq 1,0$)	47 (79,6%)	1 (4,2%)	<0,001
Тест «-» (NAA/Cr $> 1,1$)	12 (20,3%)	23 (95,8%)	
Чувствительность теста	80,0%		
Специфичность теста	96,0%		
Отношение правдоподобия для положительного результата	19,1; 95% ДИ 2,80-130,8		

Чувствительность теста по дифференциации ОГМ от РС по уровню NAA/Cr $\leq 1,0$ составляет 80%, специфичность – 96,0%, отношение правдоподобия составило 19,1.

При сравнительном анализе соотношения Cho/Cr у пациентов с различной степенью злокачественности ОГМ установлено, что у пациентов с высокой степенью злокачественности ОГМ (Grade III–IV) повышение уровня Cho/Cr $\geq 1,3$ отмечено у 62,1% пациентов, в то время, как в группе пациентов с низкой степенью злокачественности (Grade I–II) процент пациентов с таким повышением показателя был значительно ниже (13,3%; $p = 0,0001$) (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение частоты положительного результата теста (Cho/cr $\geq 1,3$) у пациентов с опухолями ГМ в зависимости от степени злокачественности

Показатели	Группы пациентов		P*
	Grade III–IV, n=29	Grade I–II, n=30	
Тест «+» (Cho/cr $\geq 1,3$)	18 (62,1%)	4 (13,3%)	0,0001
Тест «-» (Cho/cr $< 1,2$)	11 (37,9%)	26 (86,6%)	
Чувствительность теста	62,1%		
Специфичность теста	86,7%		
Отношение правдоподобия для	4,65; 95% ДИ 1,79-12,1		

положительного результата	
---------------------------	--

* P по одностороннему точному критерию Фишера

Чувствительность теста составила 62,1%, специфичность –86,7%, отношение правдоподобия для положительного результата – 4,65.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования были установлены возможности применения метода МРС для оценки риска развития неблагоприятного течения РС, злокачественности ОГМ и для дифференциации опухолевых и демиелинизирующих заболеваний ЦНС.

1 Установлено значение уровня NAA/Cr ($\leq 1,5$), позволяющее провести оценку риска неблагоприятного течения РС с развитием умеренных или выраженных функциональных нарушений. Чувствительность теста составила 91,0%, специфичность – 77,0%, отношение правдоподобия для положительного результата – 3,4.

2 Уровень показателя NAA/Cr, позволяющий провести дифференциацию ОГМ от РС составил $\leq 1,0$. Чувствительность теста составила 80%, специфичность – 96,0%, отношение правдоподобия для положительного результата –19,1.

3 Установлены значения уровня Cho/Cr ($\geq 1,3$), позволяющее дифференцировать ВЗ и НЗ ОГМ. Чувствительность теста составила 62,1%, специфичность –86,7%, отношение правдоподобия для положительного результата – 4,65.

Литература

1. Brando, L.A. MR spectroscopy of the brain/ L.A. Brando, R.C. Domingues// Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004.
2. Лобанов, И.А. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в дифференциальной диагностике опухолей головного мозга/ И.А. Лобанов// Современные технологии в медицине, 2013–№ 2
3. Окользин, А.В. Возможности магнитно– резонансной спектроскопии по водороду в характеристике опухолей головного мозга// Дисс...канд.мед.наук/ А.В. Окользин.– СПб.,2007.– 206 с
4. Труфанов, Г.Е. Магнитно-резонансная спектроскопия / Г.Е. Труфанов, Л.А. Тютин //СПб: «ЭЛБИ-СПб»; 2008. – 239 с.
5. Хоружик, С.А. магнитно-резонансная спектроскопия при опухолях головного мозга /С.А. Хоружик//Онкологический журнал. № 3. – С. 51–62