

ОЦЕНКА СООТНОШЕНИЯ ОСНОВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ЦНС КАК МАРКЕРОВ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ И ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ 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 нейровизуализационных данных 59 пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга и 33 пациентов с демиелинизирующими заболеваниями головного мозга была изучена возможность оценки по данным МР-спектроскопии характера патологического процесса, лежащего в основе опухолевых и демиелинизирующих заболеваний.

Resume: 59 patients with brain tumors and 33 patients with demyelinating diseases were imaged using MRS. The opportunity for MRS clinical applying in pathological process assesment in the patients with brain tumors and demyelinating diseases was estimated.

Актуальность. В настоящее время для диагностики различных заболеваний в неврологии и нейрохирургии широкое применение нашел метод магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако данных стандартных T1- и T2 взвешенных изображений не всегда достаточно для оценки патологического процесса и верификации диагноза [1].

В то время как по данным МРТ удается выявить макроскопические изменения ткани головного мозга, функциональные сдвиги на биохимическом уровне определяются методом магнитно-резонансной спектроскопии (МРС). Оценка содержания основных метаболитов в полученных спектрах при помощи МРС дает возможность определить характер патологического процесса в тех случаях, когда сигнальные характеристики и морфологические особенности выявленного очага по данным МРТ неспецифичны [4,6].

Однако существуют определенные трудности в интерпретации результатов исследования методом МРС, что определяется недостаточным количеством данных о связи тех или иных изменений пиков основных метаболитов с определенным патологическим процессом. Понимание особенностей изменения МР-спектров при различных заболеваниях ЦНС может быть достигнуто только в результате

накопления данных сравнительных исследований МР-спектров у пациентов с различными заболеваниями ЦНС [4].

Цель: оценить соотношение основных метаболитов ЦНС как маркеров патологического процесса при опухолях головного мозга (ОГМ) и при демиелинизирующих заболеваниях головного мозга (ДЗ ГМ).

Задачи:

1. Провести сравнительный анализ результатов МРС у пациентов с нейроэпителиальными ОГМ (как высокой, так и низкой степени злокачественности) и пациентов с ДЗ ГМ

2. Установить основные тенденции изменения результатов МРС, позволяющие оценить характер патологического процесса, лежащего в основе опухолевых и демиелинизирующих заболеваний головного мозга.

Материалы и методы. В общую серию наблюдений 2013-2015 гг. было включено 92 пациента (46/ 50% мужского пола и 46/50% женского пола; средний возраст $38 \pm 2,3$ лет) находившихся на обследовании и лечении в «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»: 59 пациентов с нейроэпителиальными ОГМ, 33 пациента ДЗ ГМ. В группе пациентов с ДЗ ГМ у 24 (72,7%) пациентов был диагностирован рассеянный склероз (РС), у 9 (27,27%) – острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ).

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».

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

Результаты исследования и их обсуждение. Как видно из таблицы 1, уровень NAA у пациентов с высокой степенью злокачественности нейроэпителиальной опухоли (Grade IV) был значительно ниже, чем у пациентов с низкой степенью злокачественности (Grade II) ($p < 0,05$), в то время как уровень Lac у пациентов Grade IV был значительно выше, чем у пациентов с Grade II (таблица 1).

Таким образом, выявлена тенденция к разнонаправленному изменению пиков основных метаболитов ЦНС по мере увеличения степени злокачественности глиом, что может отражать степень патологического процесса при ОГМ. Так, повышение уровня Lac связано с некрозом и активированием анаэробного гликолиза по мере нарастания скорости клеточной пролиферации при увеличении степени анаплазии ОГМ [3].

Снижение уровня NAA можно связать с деградацией внеклеточного матрикса под влиянием опухолевых энзимов, разрушением аксонов и развитием недостаточности ферментной системы, участвующей в ацетилировании аспартата.

Таблица 1. Уровни NAA и Lac по результатам МРС в зависимости от степени злокачественности опухолевого процесса

	Grade II	Grade IV
NAA	112,0 (91,2-121)	67,5 (44,4-95,8)
Lac	77,9 (63,0-89,6)	135,5 (56,2-165)

Примечание: * различие показателей в группе Grade II в сравнении с группой Grade IV статистически значимо ($P < 0,05$)

Как видно из таблицы 2 уровень показателя NAA/Cr в группе пациентов с РС был значимо ниже такового в группе пациентов с ОРЭМ. При этом у пациентов с ОГМ отмечен более низкий уровень NAA/Cr в сравнении с ОРЭМ, РС и группой контроля. По мнению некоторых авторов возможно использование снижения уровня в NAA/Cr дифференциальной диагностике опухолей с демиелинизирующими процессами [2]. В то же время значимого различия уровня NAA/Cr у пациентов с высоко- и низкоккачественными ОГМ выявлено не было (таблица 2).

Таким образом, являясь индикатором нейронального повреждения, уровень NAA/Cr значительно снижается у пациентов с ОГМ в сравнении с таковым у пациентов с ДЗ ГМ, но не позволяет установить степень злокачественности глиом.

Как видно из таблицы 2, значимого различия уровней Cho/NAA у пациентов с ДЗ ГМ, ОГМ и группе контроля выявлено не было.

Как при ДЗ ГМ, так и при ОГМ уровень Cho/Cr был значимо выше такового в группе контроля. Группу пациентов с ОРЭМ отличал более высокий уровень показателя Cho/Cr в сравнении с пациентами с РС ($p < 0,05$), что вероятно определяется остротой демиелинизирующего процесса при ОРЭМ. Уровень Cho/Cr у пациентов с ОГМ был значимо выше, чем у пациентов с ДЗ ГМ и группе контроля. Более того было выявлено повышение уровня показателя у пациентов с высококкачественными ОГМ в сравнении с глиомами низкой степени злокачественности.

Повышение уровня Cho/Cr в нервной ткани при увеличении степени анаплазии и клеточной пролиферации может быть обусловлено активным протеолитическим разрушением базальных мембран пресинаптических клеточных окончаний [4]

С другой стороны, повышение уровня Cho по мнению некоторых авторов может быть связано с увеличением синтеза мембран при пролиферацией опухолевых клеток и является маркером, отражающим плотность клеточного состава [1,6].

Таблица 2. Соотношение основных метаболитов в группах пациентов с РС и ОРЭМ, Me (LQ–UpQ)

Соотношение исследуемых метаболитов	Контроль	ДЗ ГМ		ОГМ	
		ОРЭМ	РС	Grade I-II	Grade III-IV
Cho/Cr	0,62 ; 0,58 – 0,6	1,09; 0,96-1,9*/**	0,95; 0,89– 1,17*	1,3; 1,14-1,5***/#	1,53 ; 1,23-2,01***/#
Cho/NAA	0,48; 0,42 – 0,6	0,62; 0,58 – 0,6	0,6; 0,58– 0,69	1,42; 1,17-1,64	1,63; 1,21-2,25
NAA/Cr	1,64; 1,44 – 1,8	1,71; 1,64– 1,8	1,51; 1,36 -1,64**	0,9; 0,71-1,01***	1,01; 0,89-1,2***

Примечание: * различие показателей в группах РС и ОРЭМ в сравнении с группой контроля статистически значимо (P<0,05) ** различие показателей в группах РС и ОРЭМ статистически значимо (P<0,05) *** различие показателей в группе ОГМ в сравнении с группой контроля и ДЗ статистически значимо (P<0,05) # различие показателей в группах Grade I-II и Grade III-IV статистически значимо (P<0,05)

Заключение. При сравнительном анализе результатов МРС у пациентов с нейроэпителиальными ОГМ (высокозлокачественными и низкозлокачественными) и ДЗ ГМ были установлены следующие показатели МРС, позволяющие оценить характер патологического процесса, лежащего в основе опухолевых и демиелинизирующих заболеваний головного мозга.

У пациентов с ОГМ, как и у пациентов с ДЗ ГМ, наблюдались изменения в соотношении основных метаболитов ЦНС, полученных по результатам МРС.

Снижение соотношения NAA/Cr как индикатора нейронального повреждения наблюдалось как при ОГМ, так и при ДЗ ГМ. Группу с ОГМ отличало значительное снижение соотношения NAA/Cr, что можно связать с деградацией внеклеточного матрикса под влиянием опухолевых энзимов, разрушением аксонов и развитием недостаточности ферментной системы, участвующей в ацетилировании аспартата.

Установлено увеличение соотношения Cho/Cr у пациентов с ДЗ ГМ и у пациентов с ОГМ, что вероятно отражает разрушение базальных мембран пресинаптических клеточных окончаний при данных заболеваниях

Увеличение уровня Cho/Cr у пациентов с высокозлокачественными глиомами по сравнению с низкозлокачественными, а так же у пациентов с ОГМ в сравнении с

ДЗ ГМ и контрольной группой можно объяснить как активным протеолитическим разрушением базальных мембран пресинаптических клеточных окончаний при воздействии опухолевых энзимов, так и возможно с увеличением синтеза мембран при пролиферации опухолевых клеток.

Таким образом, МРС позволяя оценивать течение патологического процесса на биохимическом уровне значительно расширяет возможности диагностики заболеваний головного мозга и может стать одним из критериев в дифференциальной диагностике опухолевых поражений и неопухолевых заболеваний головного мозга, имеющих сходные сигнальные характеристики по данным МРТ, а так же при установлении степени злокачественности опухолевой ткани.

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. Sijens, P.E. Clinicall Magnetic Resonance Spectroscopy/ Sijens P.E., Oudkerk M.// Imaging decisions. 2005. -N 1. -P. 23–38.
6. Хоружик, С.А. магнитно-резонансная спектроскопия при опухолях головного мозга /С.А. Хоружик//Онкологический журнал. № 3. – С. 51–62