

*А.Р. Сидорович, А.В. Ковзель*  
**КЛИНИКО- НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ У  
ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

*Научные руководители: д-р. мед. наук, проф. А.С. Федулов*

*Врач А.И. Антоненко\**

*Кафедра нервных и нейрохирургических болезней*

*УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск*

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

***Резюме:** При анализе клинических и нейровизуализационных данных 33 пациентов с МРТ признаками демиелинизирующего процесса в головном мозге установлена связь повышения пика Cho и Lac с активностью патологического процесса, а также снижения пика NAA как маркера нейронального повреждения с тяжестью функциональных нарушений по шкале EDSS.*

***Ключевые слова:** МР-спектроскопия, рассеянный склероз, демиелинизация, расширенная шкала нарушений жизнедеятельности*

***Resume:** 33 patients with demyelinating diseases were imaged using MRS. It was noted that the Cho and Lac, level increase states the activation of the demyelination The NAA decrease is associated with severity of disability and indicates the neuroaxonal dysfunction in patients.*

***Keywords:** MR spectroscopy, multiple sclerosis, demyelinating diseases, Expanded Disability Status Scale*

### **Актуальность**

Актуальность проблемы диагностики и лечения рассеянного склероза (РС) определяется распространенностью и высоким уровнем инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста. Диагноз РС основывается в первую очередь на

результатах клинического и нейровизуализационного обследования. Однако данные магнитно-резонансной томографии (МРТ), играющей ключевую роль в выявлении демиелинизирующих заболеваний (ДЗ) ЦНС, не всегда напрямую коррелируют с клинической симптоматикой: количество и распространенность очагов в различных компартментах ЦНС не в полной мере отражают степень функционального дефицита, а появление новых очагов не всегда совпадает с частотой обострений – т.н. «радиологически изолированный синдром» [1].

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) расширяет возможности нейровизуализации, так как позволяет определить биохимический состав тканей и дифференцировать отек, демиелинизацию и гибель аксонов. В то время, как результаты протонной МРС уже широко используются в дифференциальной диагностике различных гистологических типов глиальных опухолей [2,3], инфекционных заболеваний [4], сведения о характере и степени выраженности биохимических сдвигов, происходящих при ДЗ, весьма противоречивы [5,6,7].

**Цель:** уточнить клиничко-нейровизуализационные корреляции у пациентов с РС с учетом содержания основных метаболитов ткани головного мозга (ГМ) по данным МРС.

**Задачи:**

1. Провести анализ результатов МРС у пациентов с РС в зависимости от клинической формы заболевания и выраженности функциональных нарушений по шкале EDSS;
2. Валидизировать показатели МРС, позволяющие объективизировать активацию демиелинизирующего процесса и аксональное повреждение ГМ

**Материалы и методы**

В исследование рекрутировано 33 пациента (15/45,5% мужского и 18/ 54,5% женского пола; средний возраст  $38 \pm 2,3$  лет) с МР признаками демиелинизации ЦНС, находившиеся на лечении и обследовании в ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» в 2012- 2015 гг. 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 ГМ 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. В качестве контроля использовались данные МРТ (3 Тл) и МРС ГМ 68 пациентов с вертеброгенной патологией и опухолями ГМ.

Пациенты с диагнозом РС были разделены на группы согласно имеющей быть клинической форме заболевания. Рецидивно-ремитирующая форма верифицирована на основании критериев McDonald e.a. (2010) 14 пациентов (у 6 -в фазе обострения,

у 8- в фазе ремиссии); вторично– , первично– прогрессирующая форма наблюдалась у 10 человек. Для оценки степени выраженности функционального дефицита применяли «Расширенную Шкалу 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 (12 человек), группу 2 составили пациенты с баллами 3 и выше по шкале EDSS (12 человек).

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

### Результаты исследования и их обсуждение

При МРТ у всех пациентов с диагнозами ОРЭМ и РС были выявлены множественные, разновеликие гиперинтенсивные в T2– режиме и гипо– или изоинтенсивные в T1– режиме очаги.

На рисунке 1 прослеживаются основные тенденции в изменении концентрации метаболитов в очагах поражения ГМ у пациентов с ДЗ ЦНС в сравнении с группой контроля, а именно: повышение пика Cho у пациентов с РС и ОРЭМ, снижение пика NAA у пациента с РС (Рисунок 1).



*Рисунок 1* – МР– спектрограммы пациентов из контрольной группы (А), группы ОРЭМ (Б) и РС (В). 1– пик, отражающий уровень метаболита Cho, 2– пик, отражающий уровень метаболита Cr, 3– пик, отражающий уровень метаболита NAA

Выявлено статистически значимое повышение уровней показателей Cho/Cr и Cho/NAA у пациентов в группах с РС и ОРЭМ в сравнении с группой контроля (Таблица 1). Пик Cho отражает содержание ацетилхолина, фосфохолина и фосфатидилхолина, которые входят в состав клеточных мембран, синаптических окончаний холинергических нейронов. Повышение пика Cho может свидетельствовать об активизации демиелинизации.

Как видно из таблицы 1, группу пациентов с ОРЭМ отличал более высокий уровень показателя Cho/Cr в сравнении с пациентами с РС ( $p=0,024$ ), что вероятно определяется остротой демиелинизирующего процесса при ОРЭМ.

**Таблица 1.** Соотношение основных метаболитов в группах пациентов с РС и ОРЭМ, Me (LQ–UpQ)

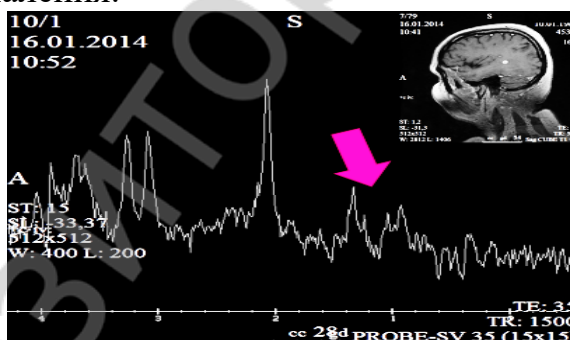
Соотношение исследуемых метаболитов	Контроль	ОРЭМ	РС
Cho/Cr	0,62 ;0,58 – 0,6	1,09; 0,96– 1,9*/**	0,95; 0,89– 1,17*
Cho/NAA	0,48; 0,42 – 0,6	0,62 ;0,58 – 0,6	0,6; 0,58– 0,69
NAA/Cr	1,64; 1,44 – 1,8	1,71; 1,64– 1,8	1,51;1,36 – 1,64**

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 ( $P<0,05$ )

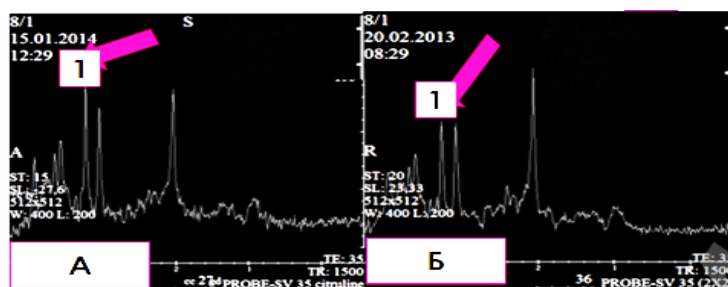
В то же время в группе пациентов с РС отмечен более низкий уровень NAA/Cr в сравнении с ОРЭМ, что свидетельствует о более выраженной нейрональной и аксональной дегенерации при РС.

При анализе результатов МРС пациентов с РРРС была отмечена тенденция к появлению пика Lac у пациентов, находящихся в стадии обострения клинической симптоматики (Рисунок 2), что было подтверждено статистически значимым ( $P<0,05$ ) повышением уровня показателя LL/Cr (0,57; 0,2–0,91) в сравнении с пациентами в стадии ремиссии (0,14; 0,08–0,22). Появление метаболита лактата – конечного продукта анаэробного гликолиза, может свидетельствовать об острой гипоксии исследуемой ткани, вероятно связанной со сложными механизмами острого иммунного воспаления.



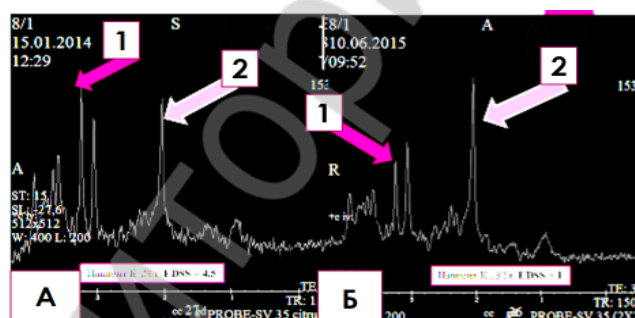
**Рисунок 2**– МР-спектрограмма пациентки с рецидивирующе– ремитирующей клинической формой РС, клиническое обострение. Стрелкой обозначено повышение пика лактата

В группе пациентов с прогредиентной формой РС в период нарастания неврологической симптоматики отмечалось повышение коэффициента Cho/Cr (1,36; 1,26–1,46 vs 1,02; 0,98–1,06,  $P=0,045$ ) а также Cho/NAA(0,97; 0,89–1,02 vs 0,62; 0,58–0,65,  $P= 0,0456$ ), что может подтверждать более значительную активность демиелинизирующего процесса в сравнении с пациентами с стадии стабилизации заболевания (Рисунок 3)



**Рисунок 3** – МР– спектрограммы пациентов с прогрессирующими клиническими формами РС (А– пациент в периоде нарастания неврологической симптоматики, Б– пациент в периоде стабилизации процесса). Заметен более высокий пик Cho (1) у пациента в период нарастания неврологической симптоматики (А) по сравнению с таковым у пациента в периоде стабилизации процесса (Б)

Была выявлена тенденция снижения пика NAA и повышения уровня Cho у пациентов с более выраженными функциональными нарушениями по шкале EDSS (Рисунок 4). Положительная корреляционная связь наблюдалась между выраженностью нарушений по шкале EDSS и повышением уровня Cho/Cr ( $r=0,51$ ,  $p=0,015$ ), а также повышением уровня Cho/NAA ( $R=0,56$ ;  $p=0,007$ ). У пациентов с умеренным и выраженным функциональным дефицитом (группа 2) был значительно снижен уровень NAA/Cr (1,48; 1,35–1,64) в сравнении с контрольной группой.



**Рисунок 4** – Результаты МРС пациентов с функциональным дефицитом по шкале EDSS 4,5 (А) и 1 (Б). У пациентки с функциональным дефицитом 4,5 наблюдается повышение пика Cho (1) и снижение пика NAA (2) в сравнении с пациенткой с 1 баллом по шкале EDSS

## Выводы

При ДЗ (ОРЭМ и РС) отмечалось повышение пика холина, более выраженное при ОРЭМ, что вероятно отражало высокую активность демиелинизации. Подтверждением этому также является повышение уровней показателей Cho/Cr и Cho/NAA с нарастанием клинической симптоматики при прогредиентном течении РС.

Появление пика лактата как основного маркера анаэробного гликолиза наблюдалось при обострении РППС

Снижение пика NAA как предиктора нейронального и аксонального поражения было характерно для группы пациентов с РС в сравнении с группой с ОРЭМ, при этом у пациентов с умеренным и выраженным неврологическим дефицитом согласно шкале EDSS (группа 2) NAA/Cr значительно снизился в

сравнении с контрольной группой

*A.Sidarovich, A.Kovzel*

**MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY MARKERS OF AXONAL INJURY  
AND DEMYELINATION CORRELATE WITH THE CLINICAL TYPES AND  
DISABILITY IN THE PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS**

*Tutors: professor A.Fedulov*

*A. Antonenko*

*Department of Neurology and Neurosurgery  
Belarusian State Medical University, Minsk*

*\* Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery*

**Литература**

1. Роль магнитно– резонансной томографии в диагностике рассеянного склероза// Л.С Гиткина, Н.М. Чечик, Л.И. Никитина и др.// Новые технологии в медицине: диагностика, лечение, реабилитации: материалы научно– практической конференции Минск, 21– 22 ноября 2002 года/ ГУ «Республиканская больница» УД Президента РБ, кафедра МСЭ и реабилитации МАПО, г. Минск, Республика Беларусь– Минск,2002.– Т.1– с.144– 148
- 2.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.
3. Lee, P.L. Magnetic resonance spectroscopy pf brain tumors / P.L. Lee, G. Gonzalez//Curr.Opin.Oncol.– 2000– Vol.12– P.199– 204
4. Cecil, K.M. Proton MR spectroscopy in inflammatory and infection brain disorders/ K.M. Cecil, Lenkinski R.E.// Neuroimag. Clin. North Am. – 1998.– Vol.8.– P.863– 866.
- 5.Arnold, D.L. Proton MR spectroscopy in multiple sclerosis in advances in multiple sclerosis/ D.L. Arnold, N.de Stefano, P.A. Narayana//Neuroimag.Clin.North Am.– 2000.– Vol.10.– P.789– 798.
6. Поздняков, А.В. /Инструментальная диагностика рассеянного склероза. в кн. под ред. Завалишина И.А., Головкина В.И. Рассеянный склероз.// М. – 2000. – С.180.
7. Bjartmar, C. N– acetylaspartate is an axon– specific marker of mature white matter in vivo: a biochemical and immunohistochemical study on the rat optic nerve. / Bjartmar C Battistuta J, Terada N, Dupree E, Trapp BD. // Ann Neurol. – 2002. – Vol. 51. – №1. – P. 51– 58.