

НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ НА МНОЖИННИЙ СКЛЕРОЗ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ МРТ ДОСЛІДЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Степанюк К.О.¹, Ковальський О.В.¹, Ковальська О.О.¹, Гордійчук О.О.¹, Костюченко А.В.¹., Довгань О.М.²

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

² Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Множинний склероз (МС) — хронічний запальний аутоімунний і нейродегенеративний патологічний процес з ремітуючим та прогресуючим перебігом. Рання діагностика і сучасна терапія МС дозволяє віддалити настання грубої інвалідизації.

Відомо, що МРТ головного мозку (ГМ) є "золотим стандартом" нейровізуалізації патологічних змін ГМ при МС [1]. Але впевненість інтерпретації показників МРТ залежить від потужності магнітного поля апарату, що використовується. Світовим стандартом вважається використання поля потужністю 1,5 Тл. Але на сьогодні в Україні, на жаль, частина діагностичних кабінетів оснащені апаратами з низькою потужністю магнітного поля — 0,2-0,5 Тл., що знижує виявлення і вірогідність нозологічної інтерпретації.

Метою цього дослідження було застосування спеціального поглибленого аналізу нейровізуалізаційних даних, отриманих за допомогою низькотеслового МРТ-апарату в умовах рутинного дослідження хворих з амбулаторними формами МС. Проведення статистичного аналізу отриманих результатів можливо дозволить встановити закономірності у співвідношеннях окремих показників, які характеризують перебіг процесу чи мають прогностичне значення.

Матеріали та методи

Обстежено 39 хворих на МС (17 чоловіків та 22 жінки), віком від 22 до 67 років (1 хвора) і тривалістю захворювання в середньому $6,6 \pm 7,1$ роки (1-34 роки). Початок клінічних проявів захворювання був у віці 15-47 років (середній вік манифестації склав $28,8 \pm 8,2$ роки). В групі переважав ремітуючий тип перебігу МС (29 хворих, 74,4%). У 5 випадках діагностовано ремітуючий перебіг з вторинним прогресуванням (12,8%) і ще 5 хворих віднесено до категорії першого "клінічно-ізольованого синдрому" (КІС), яким, згідно з клінічними діагностичними критеріями [2], встановлено діагноз МС на підставі сукупності клінічних та МРТ ознак.

Хворі досліджуваної групи віднесені до амбулаторних стадій МС — оцінка EDSS (Expanded Disability Status Scale) за J. Kurtzke, яка позначає ступінь неврологічного дефіциту та інвалідизації, становила в середньому $3,5 \pm 1,2$ бали, що свідчить про відносне збереження функції ходи. Середня

кількість документально підтверджених загострень склала $2,7 \pm 1,2$ (1-6).

МРТ дослідження проводили на апараті "Gyroscaan Intera — 0,5 Т" зрізами головного мозку в аксіальній, фронтальній та сагітальній площинах. Протокол обстеження включав наступні параметри імпульсних послідовностей в різних проекціях та режимах: в аксіальній — T2 TSE (Turbo Spin Echo), TR/TE — 2231,8; T1 FFE (Fast Field Echo), TR/TE — 244,8\3,4; T2 FLAIR — 6000\1200; в корональній — T1 FFE — 234,7/3,4; в сагітальній проекції — T1 TR\TE — 459,8\15; T2 STE. В кожній серії отримали 20 зрізів.

Візуальний кількісний та напівкількісний аналіз проводили 2 незалежних експерти з МРТ (К.О.С. та О.О.К.), які були "сліпими" по відношенню до клінічних даних пацієнтів. Клінічне обстеження проводили два інших співдослідники — неврологи, що спеціалізуються у галузі МС і мають міжнародну сертифікацію з оцінок EDSS (О.О.Г. та А.В.К.).

Аналіз МРТ включав підрахунок кількості вогнищ в режимах T1 та T2 в супра- та інфратенторіальних структурах мозку, їх загальний об'єм та навантаження ураженням по окремим анатомічним регіонам, а також прямі та непрямі ознаки внутрішньої та зовнішньої атрофії кори та білої мозкової речовини, з виміром розмірів субарахноїдального простору та шлуночків і застосуванням індексів відношення розмірів структур до розмірів внутрішньочерепного простору в зв'язку з індивідуальною варіабельністю антропологічних параметрів. Для порівняння окремих параметрів (атрофія мозку) використовували дані МРТ обстеження 18 клінічно здорових осіб, віком $25,1 \pm 9,3$ років (15-49 років), що не мали ознак вогнищового ураження мозку, і дані нейровізуалізації яких розцінювались як такі, що відповідають віковій нормі.

Статистичний аналіз даних проводили на персональному комп'ютері з застосуванням пакетів програм Microsoft Excel та Statistica 7.0. Для всіх видів статистичного аналізу приймали рівень достовірності досягнутих відмінностей $p < 0,01$ і вираховували точне значення p при порівнянні середніх (двосторонній критерій).

Результати. Обговорення

За даними МРТ в групі хворих з МС визначались чисельні вогнища ураження білої та кіркової речо-

вини мозку в T1 та T2 режимах зображення. T2 гіперінтенсивні кортикальні вогнища знайдено у 20 (51,3%) хворих, їх загальний об’єм коливався від 7 до 469 мм³ (до 100 мм³ — 10, від 100 до 200 мм³ — 4 і більше 200 мм³ — 6 хворих). Гіперінтенсивні в T2 режимі юкстакортикальні вогнища виявлені у 29 (74,4%) хворих і їх об’єм був в межах 7-30 мм³.

Частота виявлення, кількість вогнищ та їх об’єм у різних регіонах білої речовини головного мозку див. таблицю 1.

(28,2%) і значне — 13 хворих (33,3%).

Гіпоінтенсивні в T1 режимі вогнища (які свідчать про необоротні, нейродегенеративні зміни в білій речовині) виявлялись значно рідше в нашій когорті хворих (табл. 1). Але тренд їх поширення по окремих регіонах мозку відповідав такому ж в режимі T2. Об’єм окремих вогнищ був значно менший, ніж T2-гіперінтенсивних, хоча в індивідуальних випадках сумарний об’єм досягав значного ступеня. Невеликі (7-21 мм³) та поодинокі T1-гіпоінтенсивні вогнища

Таблиця 1

Частота виявлення, кількість вогнищ та їх об’єм у різних регіонах білої речовини головного мозку у хворих з МС (n=39)

Режим Регіон	T ₂			T ₁		
	Кількість хворих	Кількість вогнищ	Об’єм вогнищ, мм ³	Кількість хворих	Кількість вогнищ	Об’єм вогнищ, мм ³
СубТ	30 (76,9%)	4,3±3,9 (1 - 14)	85,9±105,9 (7 — 497)	7(17,9%)	1,6±0,8 (1-3)	19,0±10,5 (14-42)
СупТ/ фронтальні	30 (76,9%)	12,4±9,1 (1-31)	323,4±295,1 (7-1057)	21 (53,8%)	5,7±6,5 (1-29)	78,4±97,7 (7-455)
СупТ/середні	36 (92,3%)	5,6±4,7 (1 - 20)	190,1 ±237,7 (7-1085)	19 (48,7%)	3,8±4,2 (1-19)	55,6±78,0 (7-357)
СупТ/ окципітальні	36 (92,3%)	7,3±5,8 (1 - 22)	284,0±250,8 (14-861)	24 (61,5%)	5,5±6,5 (1-28)	89,5±106,8 (7-420)
СупТ/загалом	39 100%	21,8±7,1 (1-61)	697,7±627,8 (14-2436)	30 (76,9%)	10,8±11,8 (1-53)	161,8±189,1 (7-889)
Весь мозок	39 100%	32,3±6,5 (4-103)	910,7±839,3 (42-3514)	30 (76,9%)	11,1±11,9 (1-53)	166,2±190,0 (7-889)

Примітки: СубТ — субтенторіальні структури (стовбур + мозочок); СупТ — супратенторіальні структури (півкулі мозку)

Ймовірність виявлення гіперінтенсивних в T2 режимі вогнищ зростає від субтенторіальних до супратенторіальних структур (вогнища у мозочку виявлені всього у 10 хворих (25,6%) і їх кількість та середній обсяг переважають у фронтальних, передніх відділах півкуль (принаймні, в порівнянні з середніми відділами — достовірно більше, $r=0,0462$). Практично всі хворі виконали МРТ критерій [2] — 9 і більше супратенторіальних вогнищ у T2 режимі. Загальне навантаження мозку вогнищами ураження білої речовини, оцінене за 4-бальною візуальною шкалою, було наступним: мінімальне — 6 хворих (15,4%), м’яке — 9 (23,1%), помірне — 11

виявлялись у 7 (17,9%) хворих кортикально та юкстакортикально. Зважаючи на невеликий клінічний дефіцит у більшості хворих в початковій стадії захворювання, можна припустити доволі ранню появу необоротних ушкоджень впродовж перебігу захворювання. І, що важливо, охоплення в процес кіркових структур поряд з власне білою речовиною.

Ознаки атрофії мозку характеризуються різними вимірами його структур (абсолютні розміри та індекси по відношенню до індивідуальних розмірів черепа). Деякі з цих даних у порівнянні середніх величин з контрольною групою клінічно здорових людей наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Лінійні розміри окремих структур мозку та індекси шлуночків у здорових людей (n=18) та у хворих з МС (n=39)

Показник	Контрольна група	Хворі з МС	p (точне)
Хвостате ядро (макс, мм)	9,8±1,1	7,9±1,6	0,0000
Товщина кори (макс, мм)	4,7±0,8	3,9±1,1	0,0078
Розмір гіпокамп (макс, мм)	11,2±1,4	10,9±2,4	0,6
Товщина мозолястого тіла (коліно, мм)	11,8±1,3	9,3±2,0	0,0000
Товщина мозолястого тіла (тіло, мм)	6,8±1,1	5,5±1,7	0,0045
Ширина краніо-кортикально борозни (мм)	3,4±0,7	3,8±0,4	0,0082
Індекс бокових шлуночків	3,9±0,4	6,4±2,6	0,0002
Міжшлуночковий кут (°)	102,2±6,0	105,4±8,4	0,1524
Ширина переднього рогу (мм)	7,1 ±0,9	10,2±3,9	0,002
Ширина ІІІ шлуночка (мм)	3,7±0,9	6,5±3,1	0,0004

Як видно, високо достовірно змінились показники, які характеризують не тільки атрофію білої речовини (мозолясте тіло, індекс бокових шлуночків та розміри безпосередньо шлуночків), але й ті, які пов'язані з атрофічними процесами у сірій речовині — як кори мозку, так і підкіркових структур (хвостате ядро). Розширення субарахноїдального простору (краніо-кортикальна борозна) на ранніх стадіях стосується передусім конвексимальних поверхонь і не торкається базальних відділів, зокрема — гіпокампу.

Одним з найважливіших МРТ-предикторів діагнозу МС є зміни білої речовини навколо бокових шлуночків та мозолястого тіла. Феноменологія включає такі показники, як субependимальний набряк і "пальці Доусона" навколо мозолястого тіла. Перший був оцінений за 4-бальною шкалою: відсутній тільки у 3 хворих (7,7%), м'який було зафіксовано у 19 (48,7%), помірний — у 10 (25,6%) і виразний, зливний — у 7 пацієнтів з МС (17,9%). "Пальці Доусона" не виявлені в 7 випадках (17,9%), а у 32 хворих з їх наявністю середня кількість "пальців" (фактично — вогнищ ураження в центральній частині білої речовини) склала $7,25 \pm 5,23$, при чому їх число в ділянці коліна достовірно переважало над такими в ділянці тіла ($8,94 \pm 1,88$ проти $5,06 \pm 1,37$, $p=0,0000$). Тобто, передні відділи мозку уражаються більше, ніж середні та задні, як це вже вказувалось вище.

Наведена характеристика матеріалу дає підстави вважати, що і низькотеслове дослідження мозку методом МРТ має достатню вагу для підтвердження діагнозу МС, особливо коли аналіз зображення проводиться за послідовною методикою, що охоплює всі регіони мозку в усіх зазначених режимах. Але для підтвердження достовірності отриманих параметрів ми спробували провести кореляційний аналіз, виявити зв'язки між окремими показниками і їх відповідність до закономірностей перебігу самого клінічного процесу.

Кореляційна матриця включала 86 показників (клінічних та МРТ), які попарно були порівняні один з одним в групі 39 хворих. Для зменшення ймовірності похибки бралися до уваги коефіцієнти кореляції з рівнем достовірності менше 0,01.

Якщо розглядати залежності клінічних показників захворювання, то тільки тривалість захворювання (і, певною мірою — вік хворих) мала стійкі позитивні зв'язки з показниками МРТ, насамперед — з кількістю та об'ємом кортикальних та юкстагортікальних вогнищ (T2) ($r=0,47$) та вогнищ у задніх, окципітальних відділах півкуль ($r=0,44-0,68$), рівно як і з загальним ступенем навантаження мозку вогнищами (за об'ємом) (0,4) та ознаками ураження мозолястого тіла (кількість "пальців Доусона", 0,54). Оцінка стану неврологічних функцій за шкалою EDSS, яка позначає стадію хвороби, не мала прямих кореляцій практично з жодним з показників МРТ. Тобто, одинокі показники не визначають ні в якій мірі стадію та прогноз перебігу захворювання.

Кількість та об'єм кортикальних та юкстагортікальних вогнищ (T2) доволі сильно корелювали з усім набором показників ураження білої речовини

півкуль (T2) ($r=0,43-0,79$), але не з такими ознаками ураження субтенторіальних утворень (стовбур мозку та мозочок). Останні взагалі мали дуже малий кореляційний зв'язок з іншими МРТ показниками ураження при МС. Цей факт можна розглядати в контексті певної незалежності ураження субтенторіальних структур, в той час як параметри різноманітного ураження півкуль знаходяться у доволі тісній взаємодії і демонструють високу взаємозалежність.

Кількість та розміри сталих уражень мозкової речовини (гіпоінтенсивні у T1 режимі вогнища) теж демонструють тісні взаємні залежності як між собою, так і з відповідними ураженнями, які демонструються в режимі T2. Рівень залежностей достатньо високий: $r=0,41-0,71$. Але наявні ураження субтенторіальних структур (T1) не мають ніякого зв'язку з іншими показниками та іншими локалізаціями ураження мозку.

Взагалі, параметри ураження мозку, що демонструються в режимі T1, мають певний малюнок співвідношень один до одного і до показників, які характеризують загальний ступінь атрофічних процесів. Так, кількість та об'єм T1 вогнищ у фронтальних відділах півкуль тісно корелюють з аналогічними показниками у задніх, потиличних відділах ($r=0,54-0,67$), але не мають кореляції з вогнищами в середніх відділах півкуль. Ширина III шлуночка має тісний зв'язок з параметрами вогнищ T1 в лобових та потиличних відділах ($r=0,47-0,60$), шириною переднього ($r=0,53-0,63$) та, особливо, заднього рогу ($r=0,67-0,70$), але не з вогнищами в середніх відділах чи з шириною нижнього рогу. Атрофія мозолястого тіла корелює з параметрами вогнищ у T1 режимі в окципітальних відділах ($r=0,43-0,53$) і з розмірами переднього та заднього рогів ($r=0,51-0,53$). Розміри хвостатих ядер мають зворотній зв'язок зі ступенем атрофії мозолястого тіла ($r=0,53$), кількістю та об'ємом вогнищ у T1, фронтальної локалізації ($r=0,43$) та розмірами передніх рогів ($r=0,55$) і шириною III шлуночка ($r=0,48$). До речі, цей параметр має доволі високі та суцільні зв'язки і з наявними вогнищами в режимі T2, але не з фронтальними, як слід було б очікувати, а з окципітальними ($r=0,60-0,62$) та з вогнищами T2 юкстагортікальної локалізації ($r=0,45$).

Таким чином, проведена попарна кореляція показників МРТ показала, по-перше, складну внутрішню організацію процесу ураження головного мозку при МС і, певною мірою, може слугувати підтвердженням достовірності отриманих при аналізі зображень показників, їх валідності в умовах низькотеслового МРТ дослідження, а, по-друге — продемонструвала, що процес множинного ураження не є хаотичним та випадковим, він має складні внутрішні закономірності розвитку. Але залишається питання відповідності клінічних оцінок стану неврологічних функцій та результатів МРТ дослідження. Особливо в сенсі предикторному: чи є показники або констеляція показників МРТ, які можуть прогнозувати перебіг захворювання чи, принаймні, об'єктивно оцінити стан ураження мозкової речовини? Як вже вказувалось вище, голов-

ний показник клінічного стану хворих — оцінка за EDSS — не мав у нашій групі кореляцій з жодним параметром МРТ. Для оцінки вірогідно множинної кореляції нами був проведений регресійний аналіз даних (multiple regression).

У якості залежної перемінної було обрано клінічну оцінку EDSS (в балах). Незалежними перемінними слугували параметри оцінки МРТ зображень (86 перемінних), які описували знайдені зміни у T1 та T2 режимах в різних анатомічних регіонах мозку і стосувались як вогнищ ураження білої речовини, так і показників, що характеризують процеси дегенерації та атрофії мозку. Покроковий варіант включення перемінних в кінцеву лінійну модель множинної регресії відповідав наступним рівням критерія F: F включення дорівнював 2,1, а F виключення — 2,0 (перевірка з більш жорсткими критеріями — 3,1 та 3,0 відповідно, дала той самий результат, що свідчить про мінімальний ризик випадкових включень перемінних). Кінцевий результат був отриманий на 9-му кроці аналізу, при $F(9,29)=9,06$ ($p = 0,000002$).

Коефіцієнт множинної регресії отримано доволі високим — $R=0,859$. При тому, що важливо, коефіцієнт детермінації (R^2) виявився теж достатньо значним — 0,738: отримана модель адекватно описує практично 3/4 всіх випадків. В кінцеве рівняння детермінації оцінки EDSS включені: вільний член - 1,329 та наступні перемінні (вказані бета-коефіцієнти внеску кожного): ширина краніо-кортикальної борозни (0,338), об'єм юстакортикальних вогнищ у T2 (0,460), об'єм супратенторіальних вогнищ T2 в лівій півкулі (- 0,48), ознаки атрофії скроневих часток (0,829), ширина нижнього рогу правої півкулі (- 0,71), об'єм вогнищ у стовбурі та мозочку T1 (0,554), товщина кори (0,318), об'єм вогнищ T2 в мозочку (0,385) та розмір гіпокампу (0,393).

З точки зору характеристик запального компоненту при MS, в модель увійшли три основних: об'єми вогнищ T2 в субтенторіальних структурах (мозочок), супратенторіальних регіонах та юстакортикальні. Але 6 компонентів характеризують так чи інакше процеси нейродегенерації та атрофії і найбільший внесок (найбільші бета-коефіцієнти) роблять ознаки атрофії скроневих часток, ширина нижнього рогу та об'єм вогнищ T1 у стовбурі та мозочку. Зростання оцінок EDSS в періоді між клінічними загостреннями (стабільному) відображує незворотній неврологічний дефіцит і, відповідно — сталі незворотні зміни речовини мозку, такі як дегенеративні та атрофічні. Тобто отримані результати моделювання можна вважати цілком логічними з точки зору клініки, перебігу та суті процесів, що відбуваються при MS. Ймовірно, що при значному розширенні когорти дослідження, а також при диференційованому аналізі даних в підгрупах хворих з початковими та більш розвиненими стадіями захворювання можуть бути отримані дещо інші результати подібного аналізу, з іншими складовими та вагою внеску. Але важливим

наслідком є сам факт виявлення складної внутрішньої організації ураження мозку при MS, виявлення чисельних залежностей між окремими МРТ показниками та клінічними параметрами перебігу множинного склерозу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Застосування поглибленого та послідовного аналізу МРТ зображень при низькотеслових дослідженнях дозволяє отримати достатньо інформативні показники, які характеризують ураження мозку при множинному склерозі і відповідають вимогам існуючих міжнародних критеріїв (McDonald, 2005).
2. Процес ураження мозку при MS не є випадковим та хаотичним, а характеризується складними закономірностями, які виявляються при вивченні зв'язків між окремими параметрами при МРТ дослідженні.
3. Закономірності та механізми розвитку уражень супратенторіальних та інфратенторіальних структур мозку при MS можуть бути різними і незалежними один від одного.

Отримані результати можуть бути корисними у пошуку предикторів розвитку та перебігу множинного склерозу, визначенні типології захворювання та загальної прогнозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арасланова Л.В. МРТ в ранней диагностике и прогнозировании течения различных форм рассеянного склероза / Л.В. Арасланова // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2003. — № 6. — С. 38-44.
2. Polman C.H. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria" / C.H. Polman, S.C. Reingold, G. Edan (et al.) // Ann. Neurol. — 2005. — Vol. 58. — P. 840-846.

РЕЗЮМЕ. Проведено изучение изображений при магнитно-резонансном исследовании > Тесла мозга 39 больных с амбулаторными формами множественного склероза по углубленному последовательному анализу. Выявленные показатели соответствуют требованиям принятых международных стандартов и критериев диагноза. Выявленные сложные внутренние закономерности распространения поражения мозга и связи между характеристиками воспалительного и нейродегенеративного компонентов заболевания. Предполагается, что поражение супра- и инфратенторальных структур могут иметь несколько разные механизмы и условия развития. Продемонстрирована возможность установления МРТ-предикторов хода и стадии множественного склероза.

Ключевые слова: множественный склероз, магнитно-резонансная томография, головной мозг.

SUMMARY: Carried out a studying along with advanced sequential analysis of the images of magnetic-resonance brain research results of 39 (thirty nine) patients with ambulatory forms of numeral sclerosis. Revealed characteristics have satisfied the conditions to the accepted international standards and criteria of diagnostic. Also were detected complex inner patterns of brain lesions spreading and connections between characteristics of inflammatory and neurodegenerative disease components. Demonstrated MRI-predictors identification ability of numeral sclerosis advances and stages.

Key words: numeral sclerosis, magnetic-resonance tomography, brain.