

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ДИНАМИЧЕСКОМ КОНТРОЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

П.И. Лукьянёнок¹, В.М. Алифирова², Ю.Ю. Орлова², А.Е. Сухарева¹, И.А. Жукова²,
Т.А. Шелковникова¹, В.Ю. Усов¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

E-mail: paul@cardio.tsu.ru

MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: TREATMENT WITH IMMUNOMODULATORY DRUGS

P.I. Lukyanenok¹, V.M. Alifirova², Yu.Yu. Orlova², A.E. Suhareva¹, I.A. Zhukova²,
T.A. Shelkovnikova¹, W.Yu. Usov¹

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

²Siberian State Medical University, Tomsk

Проведен анализ результатов лечения рассеянного склероза (РС) иммуномодулирующими препаратами с расчетом объема повреждения ткани и использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) на этапах контроля. Описаны диагностические МРТ-критерии очагов повреждения головного мозга при РС и их динамика в период наблюдения до 2 лет. Проводимое контрастирование парамагнетиком не всегда позволяет говорить о наличии обострения в течение заболевания, в то время как изменения количества и площади очагов, а также их миграция могут в большей степени указывать на обострение, нежели результаты исследования с парамагнитным контрастированием.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, рассеянный склероз, критерии диагностики, лечение иммуномодуляторами, количественная оценка динамики очагов.

The analysis of the results of immunomodulatory drug-based treatment of multiple sclerosis (MS) with calculation of the volume of tissue damage and the use of magnetic resonance imaging (MRI) at control stages is presented. The article describes the diagnostic MRI criteria of loci of brain tissue damage and their temporal changes in MS during the follow-up period for as long as up to 2 years. The contrast-enhanced study with paramagnetic agent not always enables detection of the presence of MS progression whereas the changes in the number and area of hot spots as well as their migration may be more indicative of worsening of the disease compared with the results of the contrast-enhanced study.

Key words: magnetic resonance imaging, multiple sclerosis, diagnostic criteria, immunomodulators, follow-up quantification of brain damage.

Введение

РС является воспалительным, аутоиммунным демиелинизирующим заболеванием нервной системы, в генезе которого отмечают наличие наследственных факторов, перенесенных инфекций и травм, иногда гормональных нарушений, беременности, токсических воздействий. Течение заболевания прогрессирующее, с определенной непредсказуемостью, приводящее вначале к ограничению трудоспособности, а затем к инвалидности [2, 4, 7].

По распространенности РС различают зоны высокого риска – более 50 случаев, зона среднего риска – от 10 до 50 случаев, зона низкого риска – менее 10 случаев на 100 тыс. населения. За последнее время отмечен отчетливый рост распространенности РС в большинстве стран Европы и отдельных регионов России [1, 5]. Исследование, проведенное в Томске (Титова М.А., 2012), позволило отнести Томскую область к зоне среднего риска по распространенности РС. В 2010 г. распространенность

составила 27,11 на 100 тыс. населения (стандартизованный на европейское население показатель 23,96 на 100 тыс.). При сравнении с распространенностью РС в Томской области в 1980 г. (22,0 случая на 100 тыс. населения) автор отмечает прирост этого показателя в 1,2 раза. Основными факторами риска развития РС в изученной популяции являлись: рождение вторым и последующим по счету ребенком в семье; контакт с нефтепродуктами, органическими растворителями, красками, ядохимикатами, кислотами и щелочами, металлами, бензином, радиацией после 15 лет; наличие в анамнезе инфекций – кори, тонзиллита, кариеса зубов; раннее проявление синусита и герпетической инфекции [1]. Увеличение числа новых случаев РС в большинстве стран, и в первую очередь в РФ, следует связать с улучшением качества диагностики после внедрения МРТ, что позволило выявлять его на ранних стадиях [2, 4, 5]. Причем с появлением МРТ появилась возможность не только ранней диагностики, но и оценки эффективности проводимой терапии. Чувстви-

тельность метода настолько высока, что некоторые исследователи относят его к оптимальным методам диагностики [11].

В настоящее время перспективным направлением в лечении РС является профилактика прогрессирования болезни и инвалидизации трудоспособных пациентов. С этой целью используются иммуномодулирующие препараты, достоверно снижающие частоту обострений и скорость прогрессирования РС [2–4, 12]. К ним относятся β -интерфероны, в частности β -интерферон-1a (в России зарегистрирован как «Ребиф», с предполагаемым наряду с иммуномодулирующим, антипролиферативным и противовирусным действием) и единственный на сегодняшний день препарат копаксон, обладающий иммуномодулирующими свойствами и способностью блокировать миелин-специфические аутоиммунные реакции, участвующие в патогенезе разрушения миелиновой оболочки нервных проводников центральной нервной системы (ЦНС) при РС [15].

Цель исследования: оценить изменения очагов повреждения и их динамику по данным МРТ на фоне проводимой терапии вышеперечисленными иммуномодуляторами.

Материал и методы

Обследовано 39 пациентов с достоверным диагнозом РС в соответствии с критериями Ч. Позера и соавт. (Poser С.М. et al. 1983), подтвержденными данными МРТ головного мозга. Для оценки тяжести неврологического дефицита использовалась расширенная шкала инвалидизации Куртцке (Expanded Disability Status Scale или EDSS) [13]. Пациенты первой группы в составе 24 человек получали лечение препаратом копаксон (ТЕВА, Израиль). Продолжительность лечения была различная: в течение 1 года терапию получали все пациенты этой группы, 2 года лечения закончили только 10 человек. Лечение препаратом Ребиф (Сероно, Италия) проводилось у 15 человек в течение 1 года. Средний возраст пациентов, принимающих копаксон, составил $32,45 \pm 1,7$ (от 17 до 49) лет, среди них 10 мужчин (40%), 14 женщин (60%). Средний балл по шкале Куртцке на начало лечения был $2,86 \pm 1,14$. Возраст больных, получавших ребиф, составил в среднем $33,28 \pm 1,91$ (от 16 до 47) лет, из них 7 мужчин (46,6%) и 8 женщин (53,4%), средний балл по шкале EDSS составил к началу терапии $3,71 \pm 0,19$. МРТ головного мозга проводилась в лаборатории НИИ кардиологии (Томск) и включала в себя получение аксиальных и сагиттальных срезов в режиме спин-эхо по T1 и по T2. Исследования выполнялись на низкопольном МР-томографе Magnetom Open (Siemens Medical) с напряженностью магнитного поля 0,2 Т. По необходимости с целью оценки обострения процесса использовалось контрастирование парамагнетиком в стандартных дозах (магневист, омнискан – 0,2 мл на кг веса). У всех больных проводили подсчет количества очагов на T2-взвешенных изображениях до лечения, через год и через 2 года от начала лечения с расчетом физического объема повреждения (ФОП) головного мозга на T2-взвешенных изображениях. Эта величина рассчитывалась по сумме объемов всех выделенных

зон повреждения мозга (областей усиленного T2), где d – толщина среза, а Si – площадь пораженного региона на срезе i.

$$\text{ФОП} = \sum_i d \cdot S_i$$

Результаты

Данные анализа исследуемых МРТ-признаков в группе больных, получающих копаксон в течение 2 лет, показали уменьшение количества T2-гиперинтенсивных очагов. До лечения их было (в среднем) $9,3 \pm 4,0$, через 2 года их среднее количество равнялось $7,11 \pm 3,4$. Изменения ФОП ткани не достигали статистически значимых. При сравнении этих показателей до лечения и через год от

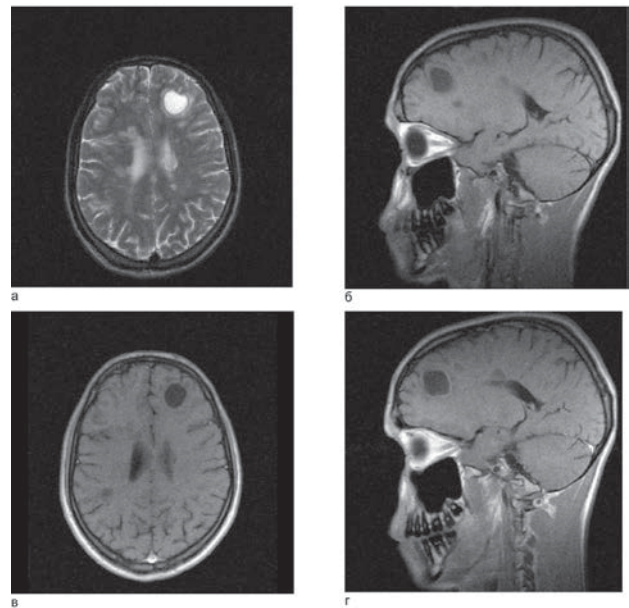


Рис. 1. Больной К., 19 лет с диагнозом РС, исходные МР-томограммы до начала терапии ребифом. Аксиальное T2 (а) и сагиттальное T1 (б) – сечение до контрастирования; в, г – T1-взв. изображения после контрастирования омнисканом. На аксиальных T2 и T1 сечениях, видны множественные очаги демиелинизации, один из которых с формированием полости с очерченной капсулой в лобной доле слева. Большинство очагов расположены перивентрикулярно, захватывают белое вещество, отмечается и прикортикальное их расположение. Вовлечены мозолистое тело, ножки мозга и мозжечка. На рисунках в, г после введения парамагнетика контраст не выражен, но все же накапливается на отсроченных томограммах, что указывает на определенную степень активности процесса (б – до введения омнискана; в – на 7-й мин исследования; г – спустя 20 мин после введения). Более четкое включение контраста имеется в ножках мозга, по краю валика мозолистого тела

Таблица

Динамика МРТ-показателей при лечении ребифом

МРТ-показатели	До лечения ребифом	Через год лечения ребифом
Количество очагов на T2-изображении	$7,3 \pm 3,3$	$4,8 \pm 2,0$
ФОП, см ³	$1,24 \pm 1,08$	$0,63 \pm 0,3$

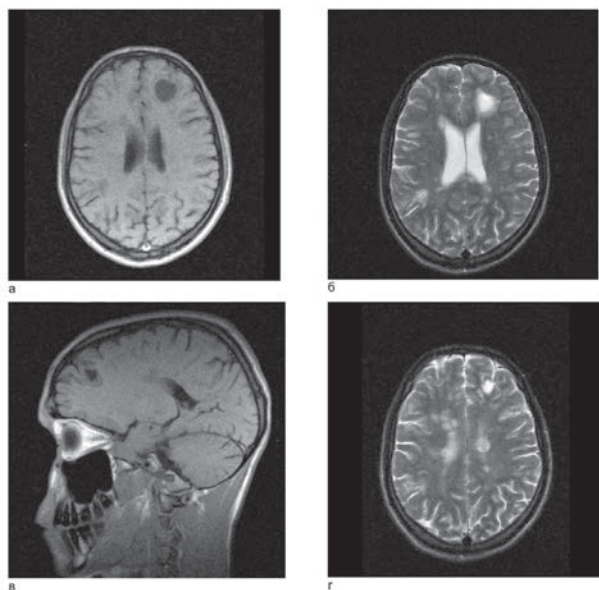


Рис. 2. Больной К., 19 лет. Визуализация через 3 (а, б) и 6 мес. (в, г) спустя после назначения ребифа. Несмотря на то, что клинически отмечалось улучшение общего самочувствия больного, а на томограммах выявлялась положительная динамика в виде уменьшения диаметра и площади основного очага в левой лобной доли, определяется изменение интенсивности и миграция очагов перивентрикулярно у правого переднего рога бокового желудочка по сравнению с исходной картиной (рис. 1а). Такие изменения подтверждают факт сохранения активности процесса, его ритмизирующего течения и оправдывают проведение дальнейшей терапии

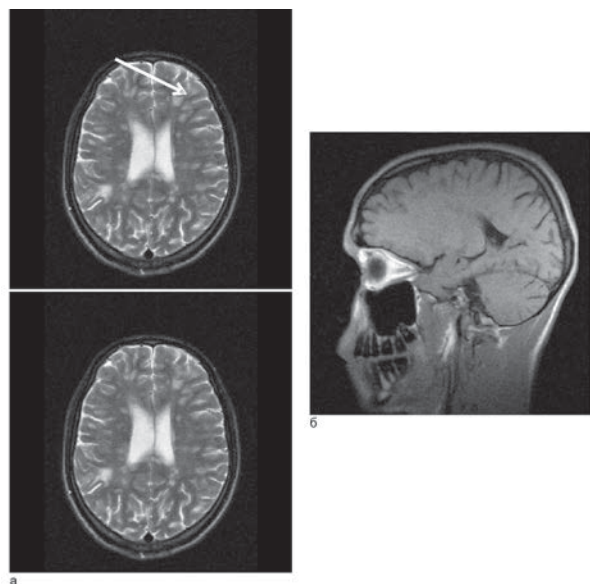


Рис. 3. Тот же больной К. (а – аксиальное T2 и б – сагиттальное T1 сечения), спустя год от начала терапии. Выраженная положительная динамика по сравнению с исходными очагами (рис. 2) и последующими (через 3 и 6 мес.) томограммами без контрастирования. В левой лобной доле остаточный очаг до 6 мм с исходом в глиоз с разряжением в центре. Сохраняются более мелкие перивентрикулярные очаги и очаги прикортикального расположения, лучше различимые в T2 последовательности, для которых сохраняется определенная наклонность к миграции (очаг глиоза в левой лобной доле помечен стрелкой)

начала лечения в группе больных, получающих ребиф, была выявлена тенденция к уменьшению количества очагов и объема поражения белого вещества на T2-взвешенных изображениях (таблица).

Ниже на рисунках (рис. 1, а–г) представлена типичная картина формирования очагов при РС, на последующих рисунках (рис. 2, 3) отражена их динамика через год после терапии ребифом.

Обсуждение

Патологические изменения по данным МРТ наблюдались у всех больных, отвечающих диагностическим критериям РС. При использовании последовательности “инверсия – восстановление” или на T1-взвешенных изображениях изменения из-за слабой интенсивности сигнала выявлялись хуже. Характерные для РС изменения лучше видны на T2-взвешенных изображениях с последовательностью “спиновое эхо” на средневзвешенных изображениях, либо с использованием FLAIR последовательностей. Очаги повышенной интенсивности хорошо были заметны на фоне окружающих тканей головного мозга, обычно они были связаны со стенками латеральных желудочков, затрагивали мозолистое тело и белое вещество. Такое перивентрикулярное расположение наиболее соответствует очагам демиелинизации, характерным для РС. Реже очаги обнаруживаются в стволе мозга, мозжечке и спинном мозге. В отличие от большинства цереброваскулярных заболеваний при РС патологические изменения часто выявляются в мозолистом теле.

По данным литературы, очаги демиелинизации, или разряжения, гиперинтенсивные в T2 последовательности, обнаруживаются в 95% случаев РС. Если же МРТ выявляет наличие очагов у больных с “вероятным РС” (в случае клинически изолированного синдрома), то в 65% случаев они являются предикторами развития достоверного РС в течение ближайших 5 лет. Размер типичных для РС очагов обычно составляет 6 мм и более. Эти очаги можно обнаружить перивентрикулярно, в мозолистом теле, в стволе мозга, мозжечке, спинном мозге и в зрительных нервах. Выявление гиперинтенсивных очагов в нескольких зонах головного мозга в T2-режиме отражает полифокальность неврологического поражения при РС [16].

В наших наблюдениях более 90% очагов выявлялись перивентрикулярно, в мозолистом теле и в белом веществе. Изменения, характерные для РС, в половине случаев определялись в ножках мозжечка и самом мозжечке. Стволовые структуры – ножки мозга, мост, продолговатый мозг до уровня краниовертебрального перехода повреждались реже – примерно в трети случаев.

По современным представлениям для подтверждения диагноза РС используются МРТ-критерии, соотношенные с возрастом. Для больных до 50 лет диагноз РС считается весьма вероятным при обнаружении у больного на T2-взвешенных изображениях 4 или более очагов, или 3 очагов, 1 из которых расположен перивентрикулярно (диаметр очагов не менее 3–5 мм). Для возрастной категории старше 50 лет вводится два дополнительных критерия – диаметр очагов не менее 3–5 мм, при этом один

или несколько очагов примыкает к стенке бокового желудочка, и один или несколько очагов имеются в структурах головного мозга задней черепной ямки [2, 9].

В клинической практике нашли отражение и диагностические МРТ-критерии РС по F.H. Fazekas – это наличие не менее 3 очагов, 2 из которых располагаются перивентрикулярно, и их размер должен быть более 6 мм, или 1 очаг может располагаться субтенториально [2, 10, 14]. Для более детального описания РС используются критерии по F. Barkhof с соавт. [8], согласно которым очаги должны соответствовать 3 из 4 условий: первое – один очаг, накапливающий контраст, или 9 гиперинтенсивных очагов в T2-режиме; второе – наличие как минимум одного субтенториального очага; третье – 1 или несколько очагов должны располагаться вблизи коры головного мозга; четвертое – должно быть не менее трех перивентрикулярных очагов.

В целом эффективность лечения РС обычно оценивается по снижению частоты обострений и замедлению темпа наступления инвалидности. Однако обострения при РС во многих случаях не очень часты, а при первично-прогрессирующем РС их вовсе нет. Кроме того, как в определении обострений РС, так и в оценке степени нарастания инвалидности пациента есть определенная субъективность, по-разному определяемая врачом. С этих позиций оправдано проведение повторных МРТ-исследований, в том числе и спинного мозга при ухудшении состояния пациента и появлении новых жалоб с использованием парамагнетика.

Вместе с тем следует помнить, что при наличии клинического невыраженного обострения явного включения препарата в очаги может и не быть, особенно, если не выдержаны соотношения дозы препарата и веса больного, т.е. случаи, когда контраст вводится в недостаточном объеме. Даже там, где тщательно соблюдена технология введения, очаги накапливают контраст не всегда. Так, у обследованных нами больных отчетливое накопление контраста было только у 4 пациентов. У 16 человек оно было сомнительным, не позволяющим утверждать о достоверном накоплении. Поэтому важно учитывать не только контрастирование, но и появление новых очагов повреждения, отсутствующих ранее, их размеры и миграцию, косвенно указывающих на обострение. С этой точки зрения МРТ, проведенная в динамике, как показано на рисунках выше, позволяет объективизировать результаты лечения, для чего бывает достаточной оценка всего 2 параметров: числа новых очагов, выявленных в T2-режиме и их общей площади, а также появления очагов, накапливающих контраст в T1-режиме.

Выводы

МРТ-исследования у больных, получающих иммуномодулирующую терапию копаксоном и ребифом, показали снижение распространенности процесса и уменьшение объема поражения белого вещества головного мозга, что, вероятно, связано с положительным терапевтическим эффектом этих препаратов. Проводимое контрастирование парамагнетиком может не давать указаний на обострение в течение основного заболевания, и в

то же время не исключает его наличия, если появляются новые очаги и их миграция. МРТ, проведенная в T2 и T1-IR и FLAIR последовательностях, может выступать в качестве контрольного метода на этапах терапии РС, позволяющего оценивать характер изменений в веществе головного мозга как исходно, так и на фоне проводимой терапии. В ряде случаев дополнительные сведения удастся получить и при использовании PD-взвешенных последовательностей и спектроскопии, что больше характерно для высокопольных систем.

Литература

1. Алифирова В.М., Титова М.А. Эпидемиологические показатели рассеянного склероза в Томской области и их динамика за последние 30 лет // Бюл. сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 132–134.
2. Головкин В.И., Поздняков А.В., Камынин Ю.Ф., Мартенс И.С. Новые технологии предикции терапии рассеянного склероза // Бюл. сибирской медицины. – 2010. – № 4. – С. 138–144.
3. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения и десятилетия // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – № 4. – С. 4–13.
4. Завалишин И.А., Захарова М.Н., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: основные аспекты патогенеза. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. – М.: Миклош, 2004. – С. 60–74.
5. Пажигова З.Б., Карпов С.М., Шевченко П.П., Бурнусус Н.И. Распространенность рассеянного склероза в мире [Электронный ресурс] // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 1. – С. 78–82. – URL: www.rae.ru/meo/?section=content&op=show_article&article_id=4566 (дата обращения 20.03.2014).
6. Пати Д.В., Воробейчик Г. Магнитно-резонансная томография при рассеянном склерозе // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – № 12. – С. 53–57.
7. Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Бойко А.Н. Рассеянный склероз как полигенное заболевание: современное состояние проблемы // Генетика. – 2010. – Т. 46, № 3. – С. 302–313.
8. Barkhof F. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite MS // Brain. – 1997. – Vol. 120. – P. 702–706.
9. Belair M., Girard M. Diagnostic criteria in clinical evaluation of multiple sclerosis: role of magnetic resonance imaging // Can. Assoc. Radiol. J. – 2004. – Vol. 55, No. 1. – P. 29–33.
10. Comi G., Fillippi M., Wolinsky J.S. European/Canadian multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of Glatiramer Acetate on Magnetic resonance Imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis / European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group // Ann. Neurol. – 2001. – Vol. 49. – P. 290–297.
11. Haller S., Pereira V.M., Lalive P.H. et al. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis // Top. Magn. Reson. Imaging. – 2009. – Vol. 20, No. 6. – P. 313–323.
12. Jonson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. Copolymer-1 reduced relapse rate and improved disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. Results for a phase III Multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // Neurology. – 1998. – Vol. 50. – P. 701–708.
13. Kurtzke J.F. MS epidemiology worldwide. One view of current status // Acta Neurol. Scand. – 1995. – Vol. 91 (suppl. 161). – P. 23–33.
14. Offenbacher H., Fazekas F., Schmidt R. et al. Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS // Neurology. – 1993. – Vol. 43,

№ 5. – P.905–909.

15. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 1498–1504.
16. Tintore E. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different imaging criteria to predict conversion to clinically definite MS // *Am. J. Neuroradiology*. – 2002. – Vol. 21. – P. 702–706.

Поступила 24.09.2015

Сведения об авторах

Лукьянёнок Павел Иванович, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: paul@cardio.tsu.ru.

Алифирова Валентина Михайловна, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

Орлова Юлия Юрьевна, доцент кафедры неврологии и

нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

Сухарева Анна Евгеньевна, канд. мед. наук, врач кабинета МРТ отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Жукова Ирина Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

Шелковникова Татьяна Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Усов Владимир Юрьевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.