

БОГДАН

Андрей Александрович

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕЩЕСТВА  
ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ ПО ДАННЫМ  
ПРОТОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

14.01.13 — лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки  
Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук

**Научный руководитель:**

Трофимова Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук

**Официальные оппоненты:**

Поздняков Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий кафедрой медицинской биофизики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Тулупов Андрей Александрович – доктор медицинских наук, профессор РАН, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией «МРТ ТЕХНОЛОГИИ» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук

**Ведущая организация:**

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ

Защита диссертации состоится «22» мая 2020 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.11 на базе Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» МО РФ

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук



Язенков А.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

В настоящее время в мире более 2,5 миллионов людей, болеющих рассеянным склерозом (РС) (Dargahi N., 2017). В странах Европы заболеваемость составляет 1–2 случая на 1000 населения (Kamińska J., 2017). При этом рассеянный склероз является и острой социально-экономической проблемой, в силу поражения преимущественно молодого трудоспособного населения (Gitto L., 2016).

Мировая клиническая практика диагностики РС сформирована в общепризнанных критериях MacDonald в современном пересмотре 2017 года (Thompson A.J. et al., 2018). Потенциал информативности структурных МРТ-исследований может быть успешно дополнен возможностями оценки изменений метаболизма тканей головного мозга средствами протонной магнитно-резонансной спектроскопии ( $^1\text{H}$ -МРС) (Sajja B.R. et al., 2009). Кроме того, известно, что очаговые изменения, визуализируемые при структурной МРТ, отражают далеко зашедшие процессы, происходящие в ЦНС, тогда как основой неврологической симптоматики являются диффузные изменения, не диагностируемые при стандартном исследовании (Inglese M. et al., 2010; Filippi M., 2011; Магонов Е.П., 2015).

Благодаря более высокой чувствительности метода  $^1\text{H}$ -МРС к повреждению тканей в сравнении с традиционной МРТ достигается возможность выявить и оценить изменения в структурно неизмененных тканях ЦНС (Llufriu S. et al., 2014). Данный метод используется для расширения представлений о патофизиологических механизмах развития РС, позволяя *in vivo* оценить различные виды биохимических процессов, дополняя сформировавшиеся понятия о природе заболевания. Так, было показано, что выраженность аксональной дисфункции усугубляется по мере прогрессирования заболевания (De Stefano N. et al., 2007), наблюдается зависимость между уровнем метаболитов в очагах демиелинизации и тяжестью заболевания (Davie C.A. et al., 1997). В отечественной литературе также присутствуют работы, посвященные оценке метаболических изменений в ЦНС при РС: отмечают изменения метаболизма в очагах (Бисага Г.Н., 2004), а также снижение усредненных в объеме интереса значений метаболитов (Давыдовская М.Ф. и др., 2012).

Однако следует отметить, что результаты  $^1\text{H}$ -МРС-исследований головного мозга пациентов с РС неоднородны и в ряде случаев противоречивы.

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время диагноз РС устанавливается по общепринятым критериям диагностики McDonald MAGNIMS, дополненным в 2017 году (Thompson A.J. et al., 2018). Следует подчеркнуть, что согласно существующим критериям для определения прогрессирующего типа РС необходимо устойчивое нарастание объективно документированной неврологической симптоматики в течение 1 года. Однако с использованием дополнительных методов МРТ-диагностики, таких как  $^1\text{H}$ -МРС, диагностику первично-прогредиентного типа течения и определение изменения типа течения из ремиттирующего во вторично-прогредиентный (вторично-прогрессирующий) представляется возможным модифицировать.

Определенное влияние на понимание общей картины патогенеза РС оказали работы M. Inglese (Inglese M. et al., 2010) и M. Filippi (Filippi M., 2011), продемонстрировавшие, что основой неврологической симптоматики являются диффузные изменения, не диагностируемые при стандартном структурном МРТ-исследовании, но определяемые при помощи функциональных МР-методик.

Существенный вклад в изучение проблемы внесли работы по изучению метаболизма головного мозга при РС методом  $^1\text{H}$ -МРС. В значительной части эти исследования охватывают только локальные метаболические нарушения, преимущественно в очагах демиелинизации (Rahimian N. et al., 2013; Rovira A. et al., 2013), не учитывая изменений в структурно неизменном белом веществе и в сером веществе, либо оценивают изменения изолировано для отдельных типов течения (Llufriu S. et al., 2014). Для оценки диффузных изменений метаболизма при РС используется методика оценки усредненных данных от всего головного мозга (Kirov I.I. et al., 2013), не позволяющая учитывать локальные изменения и региональные особенности метаболизма.

Данные обстоятельства обосновывают необходимость разработки новой методологии, учитывающей анатомические особенности тканей и физические свойства метаболитов, для дальнейшего исследования метаболизма головного мозга при РС,

определения профилей метаболитов для различных типов течения РС и позволяющей отследить изменение типа течения РС.

### **Цель исследования**

Целью настоящего исследования является изучение характера функциональных нарушений в тканях головного мозга путем оценки метаболических изменений методом протонной МР-спектроскопии больных с ремиттирующим и вторично-прогрессирующими типами течения рассеянного склероза.

### **Задачи исследования**

1. Разработать метод анализа данных  $^1\text{H}$ -МРС для изучения регионарных особенностей метаболизма головного мозга в норме и при РС.
2. Изучить регионарные особенности распределения метаболитов в норме.
3. Изучить регионарные особенности биохимических процессов, происходящих в неизменном на структурных МР-последовательностях веществе головного мозга, при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем типах течения РС.
4. Изучить особенности изменений биохимических показателей в очагах демиелинизации и перифокальном белом веществе головного мозга при РС.
5. Изучить возможность протонной  $^1\text{H}$ -МРС в оценке типа течения и тяжести заболевания у больных с РС.
6. Оценить прогностическую ценность метода  $^1\text{H}$ -МРС в диагностике изменений при РС.

### **Научная новизна**

Разработан протокол обследования пациентов с РС методом протонной  $^1\text{H}$ -МРС, позволяющий оценить полуколичественные значения отношений основных метаболитов в белом и сером веществе медиальной коры суправентрикулярных пространств головного мозга.

Проведен анализ распределения соотношений основных метаболитов в норме, установлена регионарная неоднородность значений отношений основных метаболитов у лиц без патологических изменений по данным  $^1\text{H}$ -МРС.

Использование оригинальной методики сбора и анализа данных позволило выявить изменения в белом и сером веществе головного мозга, не видимые на структурных МР-томограммах, и оценить профили основных метаболитов для ремиттирующего и вторично-прогрессирующего типов течения РС. На основе полученных данных оценена распространенность и степень выраженности нейрональной дисфункции при данных типах течения РС.

Описаны уровни соотношений метаболитов в зависимости от вариантов течения РС. Выявлены закономерности изменения метаболизма в веществе головного мозга по данным  $^1\text{H}$ -МРС при идиопатической воспалительной демиелинизации.

Впервые предложено использовать данные  $^1\text{H}$ -МРС в качестве критерия изменения типа течения РС: при трансформации ремиттирующего типа во вторично-прогрессирующий тип течения РС.

### **Теоретическая и практическая значимость**

На основе проведенного исследования разработана оригинальная методика сбора данных  $^1\text{H}$ -МРС при выполнении МРТ. Разработана и внедрена в клиническую практику оригинальная методика обработки и клинической оценки данных  $^1\text{H}$ -МРС. Определены показатели отношений основных метаболитов суправентрикулярных отделов головного мозга в норме, а также при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем типах течения РС. Сформулированы рекомендации проведения и анализа данных  $^1\text{H}$ -МРС с целью повышения эффективности диагностики РС.

Использование предложенных в настоящей работе подходов при сборе данных  $^1\text{H}$ -МРС и их оценке у пациентов с РС позволяет повысить точность диагностики на различных этапах заболевания, уточняет представление о патологических процессах, протекающих в веществе головного мозга, и объясняет особенности формирования клинической картины.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов. На первом этапе выполнялся анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме. На втором этапе были сформированы протоколы исследования для

диагностики РС, которые включали импульсные последовательности  $^1\text{H}$ -МРС. Также была разработана оригинальная методика анализа данных мультивоксельной  $^1\text{H}$ -МРС. Выполнено комплексное клиничко-лучевое обследование пациентов и группы сравнения, проанализированы полученные результаты.

На третьем этапе была проведена оценка однородности метаболических показателей в головном мозге здоровых добровольцев, оценивались взаимосвязи метаболических изменений головного мозга у больных РС с выраженностью клинических проявлений, выполнена статистическая обработка полученных результатов.

Основным материалом исследования явились данные клиничко-инструментального обследования, включавшего сбор анамнеза, неврологический осмотр, МРТ-обследование (рисунок 1).

### Клиническая характеристика обследованных пациентов

В Институте мозга человека РАН было проведено комплексное клиничко-лучевое обследование 48 пациентов с РС, включающее неврологический осмотр, структурную МРТ, исследование ликвора, а также  $^1\text{H}$ -МРС-исследование.



Рисунок 1 – Дизайн исследования: А – исследуемые группы; Б – характеристика клиничко-лучевого исследования

Критерии включения: получение добровольного информированного согласия на проведение обследования со стороны пациента; возраст от 20 до 55 лет; клинически достоверный диагноз РС (ремиттирующий или вторично-прогрессирующий тип течения); степень инвалидизации по шкале EDSS не более 6,5 баллов.

Критерии исключения: отказ от включения в исследование; терапия глюкокортикостероидами в период 30 дней до исследования; наличие тяжелой сопутствующей патологии; для ремиттирующего типа РС – клиническое и/или МРТ-обострение заболевания (накопление контрастного вещества в очагах демиелинизации).

Диагноз выставлен согласно критериям Мак-Дональда (Polman C.H. et al., 2011) по данным ранее проведенного клинического обследования и МРТ. При сборе анамнеза и физикальном обследовании больных значимой патологии внутренних органов и других заболеваний, кроме РС, выявлено не было.

Клиническое неврологическое обследование включало балльную оценку степени выраженности неврологических нарушений и тяжести заболевания по расширенной шкале инвалидизации (EDSS) (Kurtzke J.F., 1983).

Группу сравнения составили 20 здоровых волонтеров (12 женщин и 8 мужчин, средний возраст  $30 \pm 10$  лет), сопоставимых по полу и возрасту с группами пациентов (28 женщин и 20 мужчин, средний возраст группы РРС  $32 \pm 7$  лет, средний возраст группы ВПРС  $43 \pm 13$  лет), которым был проведен осмотр невролога для исключения неврологической патологии, а также выполнена комплексная МРТ головного мозга в том же объеме, что и лицам исследуемых групп, за исключением программ с введением контрастного вещества. Критериями включения в группу здоровых добровольцев были согласие на участие в исследовании и проведение МРТ и  $^1\text{H}$ -МРС, возраст от 20 до 55 лет, отсутствие в анамнезе жизни неврологических заболеваний и черепно-мозговых травм.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Распределение метаболитов в веществе головного мозга по данным  $^1\text{H}$ -МРС в норме характеризуется регионарной неоднородностью.



2. Метаболические нарушения в веществе головного мозга определяются у пациентов с рассеянным склерозом не только в очагах демиелинизации, но и в структурно-неизмененном белом и сером веществе, их выраженность коррелирует с нарастанием тяжести заболевания.
3. Регионарные особенности нарушений метаболизма отражают тип клинического течения заболевания.

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным объемом выборки пациентов, удовлетворяющих критериям включения (n=48), применением современного высокотехнологичного оборудования (МРТ), а также обработкой полученных результатов адекватными методами математической статистики.

### **Апробация результатов исследования**

Результаты диссертационной работы представлены на российских и международных конференциях, таких как Невский радиологический форум (Санкт-Петербург, 2013), Всероссийская конференция «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (Санкт-Петербург, 2013 2015, 2016), ученый совет ИМЧ РАН 15.12.2016, съезды национального общества нейрорадиологов «Нейрорадиология» (Москва, 2015, 2017), Международная конференция SPINUS (Санкт-Петербург, 2016), Всероссийская конференция «Радиология» (Москва, 2017), конференция «Магнитно-резонансная спектроскопия в клинической практике» (Москва, 2016, 2017), Всероссийский съезд неврологов (Санкт-Петербург, 2019).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений лучевой диагностики и функциональной неврологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт мозга человека им. Н.П.

Бехтеревой Российской академии наук, НМЦ «Томография». Результаты исследования используются в материалах лекций для клинических ординаторов, врачей-слушателей курсов повышения квалификации по лучевой диагностике, проходящих обучение в образовательных центрах ИМЧ РАН, "Лучевая диагностика и ядерная медицина" СПбГУ и НМЦ «Томография».

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Тема, план и основные идеи диссертационного исследования разработаны совместно с научным руководителем на основе анализа мировой литературы по изложенной проблеме, содержание сформировано в результате многолетних целенаправленных исследований.

Автор самостоятельно обосновал актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования.

Диссертант лично выполнял магнитно-резонансную томографию,  $^1\text{H}$ -МРС исследования, осуществлял публикацию результатов настоящего диссертационного исследования.

Суммарный личный вклад автора в изучение литературы, сбор и анализ клинического материала, статистическую обработку результатов исследований и написание диссертации составляет 100%.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 5 глав, включая обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, а также списка используемой литературы. Данная работа содержит 109 источников (20 отечественных и 89 зарубежных). Текст диссертации изложен на 135 листах машинописного текста. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 30 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

48 пациентам с диагнозом РС, находившимся на лечении в Клинике ИМЧ РАН в 2010–2013 годах, было выполнено комплексное клиничко-лучевое обследование.

Пациенты были разделены на группы, согласно типу течения заболевания. Тип течения РС был определен как ремиттирующий (РРС) у 27 пациентов (11 мужчин и 16 женщин в возрасте от 21 до 46 лет, средний возраст  $32 \pm 7$  лет; длительность заболевания составляла  $4 \pm 3$  года 4 месяца; балл по шкале EDSS (Kurtzke J.F., 1983) от 1 до 4, сред. EDSS =  $2,27 \pm 0,8$ ), и вторично-прогрессирующий (ВПРС) – у 21 пациента (10 мужчин и 11 женщин; в возрасте от 22 до 61 года, средний возраст  $43 \pm 13$  лет; длительность заболевания составляла 13 лет 6 месяцев  $\pm$  8 лет 6 месяцев; балл по шкале EDSS от 5 до 6,5, сред. EDSS =  $5,89 \pm 1$ ).

Оценку изменений метаболических показателей головного мозга при РС проводили в сопоставлении с показателями группы сравнения, представленной здоровыми волонтерами ( $n=20$ ).

Всего было выполнено 126 спектроскопических исследований, при анализе разделенных согласно критериям исследуемых групп: 40 исследований у 20 здоровых добровольцев (12 женщин и 8 мужчин, не имевших неврологических заболеваний, в возрасте от 21 до 52, средний возраст  $30 \pm 10$  лет), и 86 исследований (10 исследований исключены из-за неудовлетворительного шиммирования, FWHM  $>20$  Гц) у 48 больных РС (28 женщин и 20 мужчин в возрасте от 21 до 54, средний возраст группы РРС  $32 \pm 7$  лет, средний возраст группы ВПРС  $43 \pm 13$  лет).

Иммунологическое исследование ликвора включало выявление олигоклонального иммуноглобулина IgG с установлением 2-го типа синтеза цепей (олигоклональные группы IgG, повышенный индекс IgG или оба параметра).

Магнитно-резонансную томографию выполняли на томографе Philips Achieva 3T (Philips, Нидерланды) с использованием 8-канальной приемо-передающей матричной радиочастотной головной катушки, программное обеспечение Extended MR Workspace R2.6.3.1. Алгоритм МРТ-исследования для пациентов с РС включал T2-ВИ, T2-FLAIR в аксиальной и сагиттальной проекциях, DWI, VEN BOLD, T1-ВИ до и после введения контрастирующих препаратов. Здоровым добровольцам была выполнена комплексная МРТ головного мозга в том же объеме, что и лицам исследуемых групп, за исключением программ, предусматривающих введение контрастного вещества.

Мультивоксельная  $^1\text{H}$ -MPC суправентрикулярных отделов белого вещества и медиальной коры лобных и теменных долей выполнялась до введения контрастного вещества при структурном сканировании, с использованием Point-RESolved Spectroscopy (PRESS) с  $\text{TE}=57$  мс (как минимально возможное для PRESS) с наиболее широким набором метаболитов и 144 мс для визуализации лактата (в остальном показатели идентичны:  $\text{TR}=2000$  мс, размер вокселя  $10\times 10\times 15$  мм), в суправентрикулярных отделах головного мозга (рисунок 2).

Для статистического анализа результатов использовались данные анамнеза, EDSS, а также относительные значения концентраций метаболитов  $^1\text{H}$ -MPC, классифицированные согласно результатам структурных МРТ-изображений.

Для статистической оценки данных использовались методы непараметрической статистики – значимость различий в областях интереса, содержащих выглядящее неизменным белое и серое вещество, оценивалась при помощи U-критерия Манна–Уитни, для статистической оценки метаболических различий в перифокальных по отношению к очагам демиелинизации областях интереса и самих очагах по сравнению с неизменными тканями применялся критерий Вилкоксона. Значимыми признавались различия при  $p<0,05$ . Коррекция на множественность сравнений производилась методом Бонферрони.

Рассчитывались величины эффекта и мощность критерия, желаемая мощность критерия, т.е. вероятность опровергнуть нулевую гипотезу в случае, когда она не верна, принималась равной 0,8 и больше. Кроме того, для выявления зависимости метаболических показателей и других клинико-лабораторных характеристик (возраста, длительности заболевания, тяжести инвалидизации) рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена.

Вся статистическая обработка накопленных данных проводилась в программе STATISTICA v.8.0.725.

Таким образом, были выбраны удовлетворяющие задачам поставленного исследования методы регистрации и последующей обработки визуальных и метаболических данных в типичных для РС группах пациентов, а также в контрольной группе здоровых добровольцев.

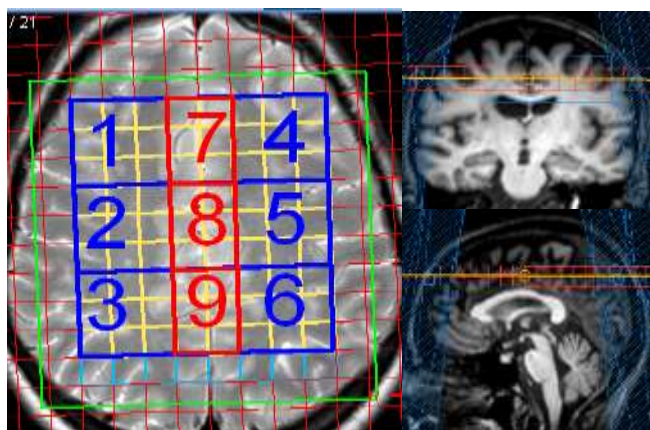


Рисунок 2 – Расположение вокселей 2D-мультивоксельной спектроскопии и расположение выбранных зон интереса

### Результаты собственных исследований

#### Результаты исследований регионарного метаболизма в норме по данным $^1\text{H}$ -MPC

20 волонтерам выполнялась  $^1\text{H}$ -MPC суправентрикулярных отделов белого вещества и медиальной коры полушарий большого мозга с получением метаболических карт. Для этого использовался метод объем-селекции PRESS с  $\text{TE}=144$  мс и  $\text{TE}=53$  мс, идентичными в прочих показателях.

При  $\text{TE}=144$  мс, усредненный показатель соотношения N-ацетиласпартата и креатина (NAA/Cr) в обследованных областях белого вещества (от 2,04 до 2,26) превышает (Т-критерий Вилкоксона,  $p<0,05$ ) среднее значение во всех областях интереса (1,98), в то время как данные показатели областей интереса в сером веществе медиальной коры (от 1,67 до 1,68) меньше ( $p<0,05$ ) общего среднего показателя; также обнаружена билатеральная неоднородность ( $p<0,05$ ) NAA/Cr в белом веществе в фронто-дорсальном направлении: в среднем этот показатель наибольший в дорсальной трети лобных долей, минимальный – в затылочных (рисунок 3).

Показатели холина в усредненных значениях Cho/Cr в выбранных областях интереса серого вещества медиальной коры (от 0,77 до 0,97) и белого вещества (от 0,89 до 1,06) также различаются ( $p<0,05$ ) в фронто-дорсальном направлении: наибольший средний показатель в теменных долях, минимальный – в передних отделах лобных (рисунок 4).

Патологический сигнал лактата в связи с полной инверсией при  $\text{TE}=144$  мс относительно базовой линии имеет характерную отрицательную интенсивность и незначителен во всех исследованных областях интереса.

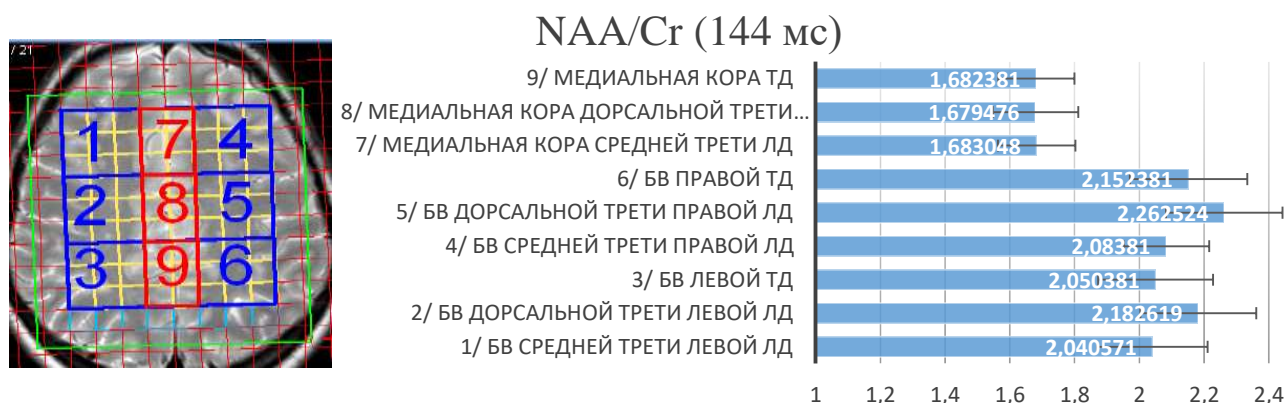


Рисунок 3 – Диаграмма. Средние значения NAA/Cr в головном мозге здоровых волонтеров, TE=144 мс: БВ – белое вещество, ЛД – лобная доля, ТД – теменная доля. Выделяется разница значений: меньшие для серого (7–9), бóльшие для белого вещества (1–6)

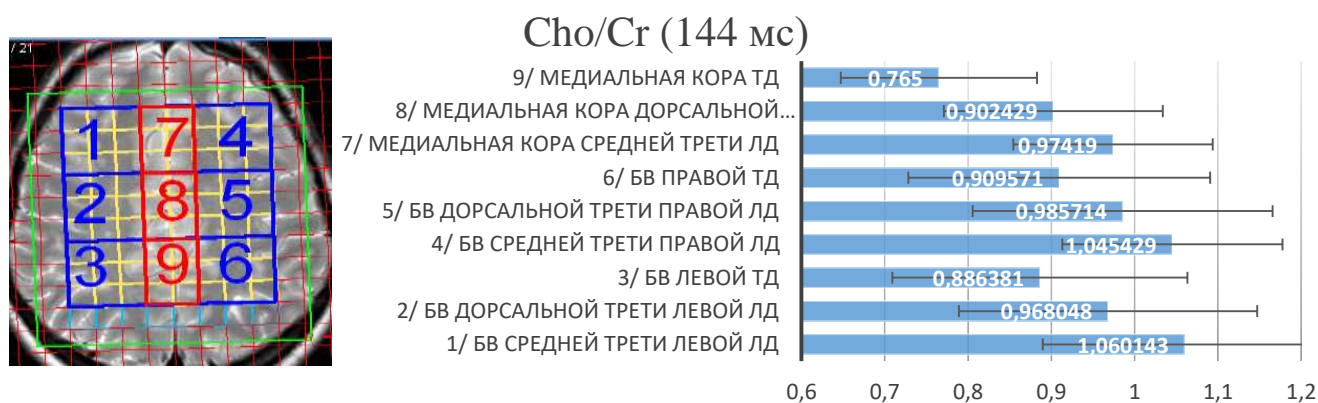


Рисунок 4 – Диаграмма. Средние значения соотношения Cho/Cr в головном мозге здоровых волонтеров, TE=144 мс: БВ – белое вещество, ЛД – лобная доля, ТД – теменная доля. Минимальные показатели в теменной доле (3,6,9), максимальные – в средней трети лобной доли (1,4,7)

Приведенные результаты демонстрируют выраженную разницу усредненных показателей метаболизма в сером веществе медиальной коры (NAA/Cr=1,78, Cho/Cr=0,87) и белом веществе больших полушарий (NAA/Cr=2,07, Cho/Cr=0,98), на 16% выше для усредненных значений NAA/Cr в сером веществе и на 13% выше для усредненных значений Cho/Cr в белом веществе для протокола с TE=144 мс. В результатах протокола с TE=53 мс (рисунки 5 и 6) выраженность различий для белого/серого вещества составила: для NAA/Cr – 1,67/1,48 (на 13% выше в белом веществе), для Cho/Cr – 0,82/0,67 (на 22% выше в белом веществе).

### NAA/Cr (53 мс)

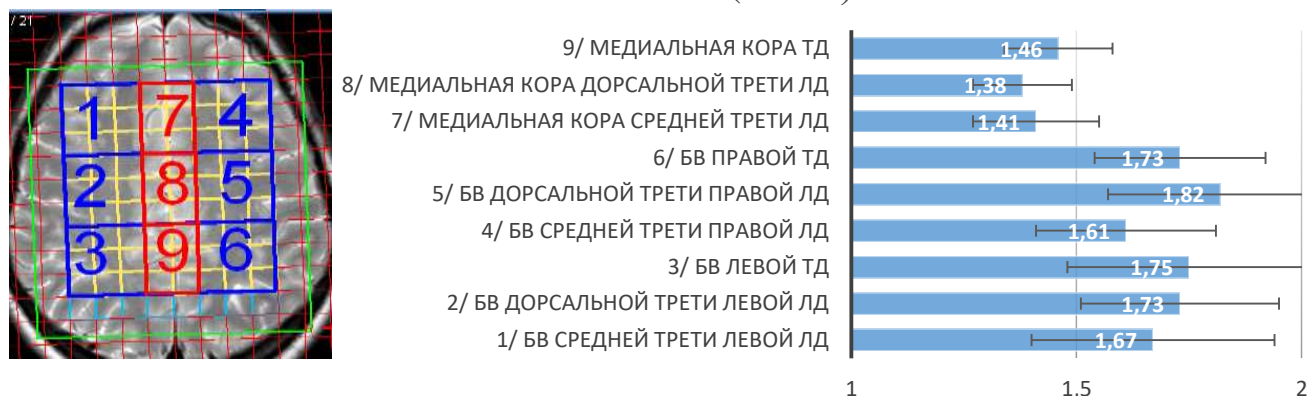


Рисунок 5 – Диаграмма. Средние значения NAA/Cr в головном мозге здоровых волонтеров, TE=53 мс: БВ – белое вещество, ЛД – лобная доля, ТД – теменная доля. Регионарная разница показателя в сером (7–9) и в белом (1–6) веществе

### Cho/Cr (53 мс)

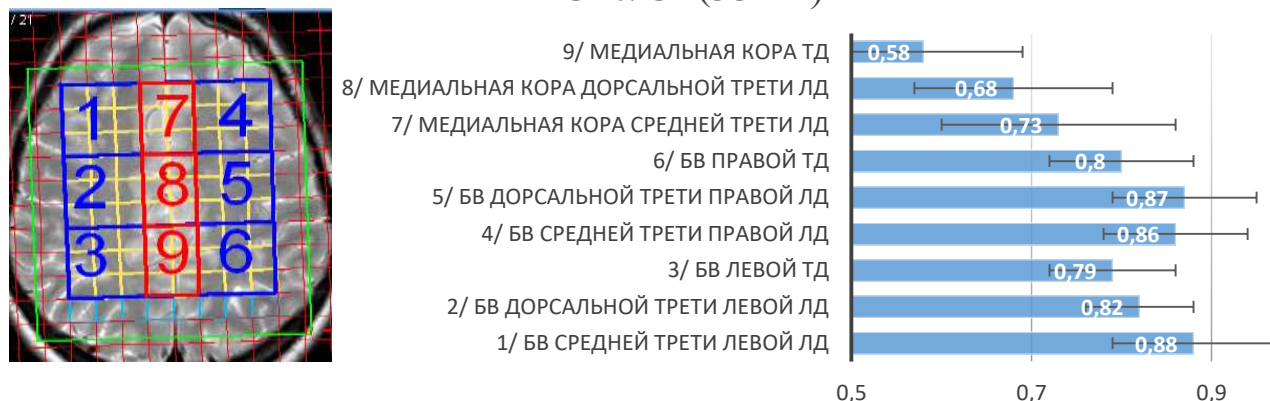


Рисунок 6 – Диаграмма. Средние значения Cho/Cr в головном мозге здоровых волонтеров, TE=53 мс: БВ – белое вещество, ЛД – лобная доля, ТД – теменная доля. Максимальные показатели сохраняются в веществе лобной доли (1,2,4,5,7,8), минимальные – в теменной доле (3,6,9)

Значимых различий (U-тест Манна–Уитни,  $p > 0,05$ ) метаболических показателей у мужчин и женщин, а также зависимости показателей от возраста (метод Спирмена,  $p > 0,05$ ) в обследуемой группе испытуемых выявлено не было.

### Результаты исследований регионарного метаболизма пациентов с РС по данным $^1\text{H-MRS}$

Показатель концентрации N-ацетиласпартата в видимо неизменном веществе мозга, в виде общего среднего значения отношения NAA/Cr (TE=144 мс) среди

всех исследованных областей интереса, в группе пациентов с РРС на 9% ниже (тест Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ), чем в группе здоровых добровольцев. В группе с ВПРС этот показатель при сравнении с контролем на 17% ниже ( $p < 0,05$ ). Подробные результаты приведены в таблице 1.

Средние показатели концентрации холина и лактата в видимо неизменном веществе головного мозга пациентов с РС в виде Cho/Cr и Lac/Cr (TE=144 мс) при сравнении значений групп пациентов (РРС и ВПРС) со здоровым контролем имеют незначимые ( $p > 0,05$ ) изменения. Обобщенные средние значения отношения Lac/Cr по модулю в группах пациентов не превышают показатель группы здорового контроля. Это является косвенным свидетельством отсутствия активных очагов демиелинизации в вокселях, выбранных для оценки видимо неизменного вещества головного мозга.

Показатель NAA/Cr (TE=53 мс) среди всех исследованных областей интереса, в группе пациентов с РРС на 6% ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе здоровых добровольцев. В группе с ВПРС при сравнении с контролем этот показатель на 4% ниже ( $p < 0,05$ ). Показатель Cho/Cr (TE=53 мс) при сравнении средних значений со здоровым контролем имеет незначимые ( $p > 0,05$ ) изменения.

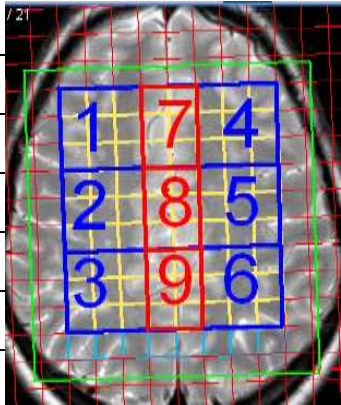
Изменения ml/Cr (TE=53 мс) и glx/Cr (TE=53 мс) в группах с РРС и ВПРС, при сравнении средних значений со здоровым контролем незначимы ( $p > 0,05$ ). Средние значения lip/Cr (TE=53 мс) ни в одной из исследованных областей не превышают средних показателей группы здорового контроля более чем в два раза.

Значимости отличий регионарных показателей отклонений NAA/Cr в группах РС от нормы оказались неидентичными при разных TE. Так, в группе РРС при TE=144 мс снижение NAA/Cr ( $p < 0,05$ ) выявлялось в 6 зонах интереса из 9, в то время как при TE=53 мс лишь в 4 зонах. При оценке результатов в группе ВПРС разница была еще более выражена: при TE=144 мс снижение NAA/Cr ( $p < 0,05$ ) выявлялась во всех зонах интереса из 9, в то время как при TE=53 мс лишь в 2 зонах.

Среднее для всего объема интереса значение NAA/Cr отрицательно коррелирует с длительностью заболевания (коэффициент корреляции Спирмена=-0,63, средняя сила связи;  $p < 0,05$ ) при сравнении данных последовательности при



Таблица 1 – Соотношение NAA/Cr в выбранных областях интереса видимо неизмененного вещества головного мозга (PRESS, 144 мс), среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение

№ области интереса	Группа (ср.знач. $\pm$ станд.откл.)			% от нормы для PPC/ВПРС	p, PPC/ВПРС
	Контроль	PPC	ВПРС		
1	2,04 $\pm$ 0,17	1,93 $\pm$ 0,24	1,72 $\pm$ 0,14	95/84	>0,05/<0,05
 2	2,18 $\pm$ 0,18	1,98 $\pm$ 0,23	1,80 $\pm$ 0,21	90/82	<0,05/<0,05
3	2,05 $\pm$ 0,18	1,91 $\pm$ 0,18	1,78 $\pm$ 0,13	93/86	<0,05/<0,05
4	2,08 $\pm$ 0,13	1,90 $\pm$ 0,18	1,71 $\pm$ 0,11	91/82	<0,05/<0,05
5	2,26 $\pm$ 0,18	1,99 $\pm$ 0,27	1,81 $\pm$ 0,16	88/80	<0,05/<0,05
6	2,15 $\pm$ 0,18	1,99 $\pm$ 0,21	1,80 $\pm$ 0,18	92/83	<0,05/<0,05
7	1,68 $\pm$ 0,12	1,55 $\pm$ 0,13	1,43 $\pm$ 0,11	92/84	<0,05/<0,05
8	1,68 $\pm$ 0,13	1,60 $\pm$ 0,15	1,46 $\pm$ 0,11	94/86	>0,05/<0,05
9	1,68 $\pm$ 0,18	1,63 $\pm$ 0,11	1,49 $\pm$ 0,14	96/88	>0,05/<0,05
Среднее значение	1,98 $\pm$ 0,10	1,80 $\pm$ 0,17	1,65 $\pm$ 0,10	91/83	

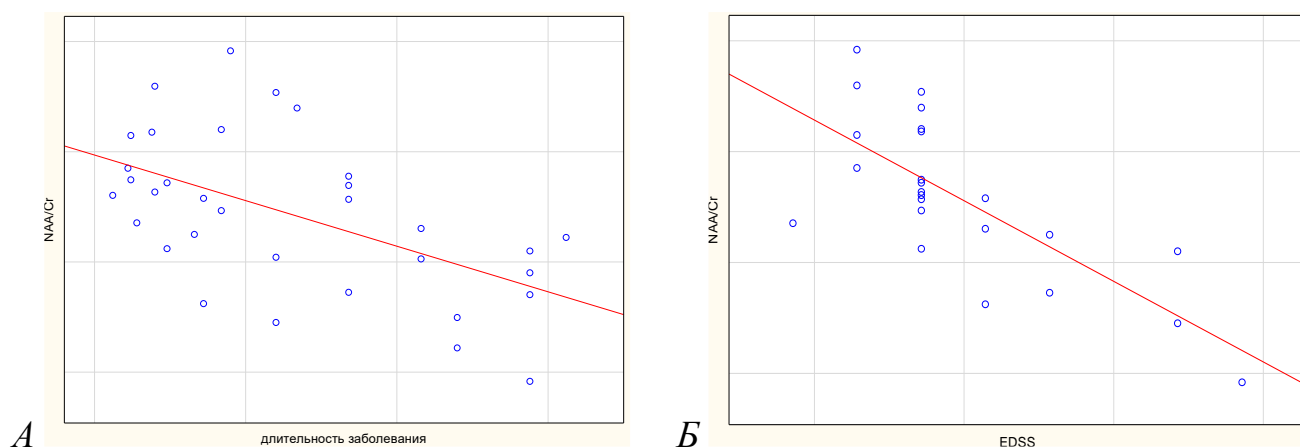


Рисунок 7 – Отрицательная корреляция показателя функциональной активности нейронов и проводников: *А* – с длительностью заболевания; *Б* – со степенью неврологического дефицита

TE=144 мс (рисунок 7). При TE=53 мс значимая отрицательная зависимость (слабая сила связи, коэффициент корреляции Спирмена=-0,44,  $p<0,05$ ) выявлена лишь при оценке пациентов с продолжительностью заболевания до 20 лет. Кроме того,

не было выявлено различий ( $p > 0,05$ ) среднемозговых показателей других метаболических соотношений.

Тяжесть пациентов оценивалась при помощи балльной оценки выраженности неврологических нарушений по шкале инвалидизации EDSS. При совместной оценке двух групп пациентов среднемозговое значение NAA/Cr отрицательно коррелирует с баллами EDSS — коэффициент корреляции Спирмена = -0,69, средняя сила связи (TE=144 мс) и = -0,49 (TE=53 мс) ( $p < 0,05$ ), что представлено на рисунке 7. Остальные метаболические показатели не имели достоверных статистических различий. При этом отдельно для группы PPC подобная зависимость продолжает наблюдаться — высокая сила связи, коэффициент корреляции Спирмена = -0,73 (TE=144 мс) и = -0,81 (TE=53 мс) ( $p < 0,05$ ). Однако при оценке группы ВПРС корреляционной зависимости между NAA/Cr и EDSS при выбранных TE не выявляется ( $p > 0,05$ ), наиболее вероятно по причине нелинейного принципа оценки тяжести заболевания данной шкалы.

Таким образом, выявлены изменения метаболизма в сером веществе медиальной коры и видимо неизменном белом веществе полушарий большого мозга в виде снижения NAA/Cr в группах PPC и ВПРС. Кроме того, подтверждена корреляция тяжести и длительности заболевания в виде снижения показателя NAA/Cr с увеличением длительности заболевания и нарастанием неврологического дефицита.

### **Очаговые и перифокальные метаболические изменения**

В 90% наблюдаемых случаев наблюдалось многоочаговое поражение головного мозга. Путем сопоставления геометрии срезов воксели спектроскопических последовательностей, более чем на 20% заполненные областью измененного сигнала, соответствующего очагам демиелинизации, отмечались как «очаговые». Вокселям, включавшим менее чем на 20% объема очага демиелинизации или прилежащим к вокселям, содержащим очаг демиелинизации, присваивалась метка «перифокальный». Сравнение метаболических изменений в структурно-измененных областях проводилось согласно расположению выбранных 9 областей интереса.

В перифокальных областях метаболические показатели NAA/Cr достоверно ниже (тест Вилкоксона,  $p < 0,05$ ), а Cho/Cr достоверно выше (тест Вилкоксона,  $p < 0,05$ ) соответствующих показателей в неизмененных по данным структурной МРТ областях тех же пациентов, однако не во всех областях интереса различия значимы, что может объясняться неоднородностью изменений в метаболизме. Важно отметить, что различия при сравнении с усредненными значениями метаболитов незначимы (тест Вилкоксона,  $p > 0,05$ ), что демонстрирует преимущества регионарного подхода. Сравнение метаболических изменений в очаге демиелинизации, перифокальной области и в белом веществе, не имеющем структурных изменений, приведено на рисунке 8. Метаболические показатели Lac/Cr, ml/Cr, glx/Cr, Lip/Cr в перифокальных и нормально выглядящих областях интереса значимо не различаются ( $p > 0,05$ ).

Количество наблюдаемых очагов демиелинизации не позволило провести статистический анализ внутри имеющихся областей интереса. По этой причине было

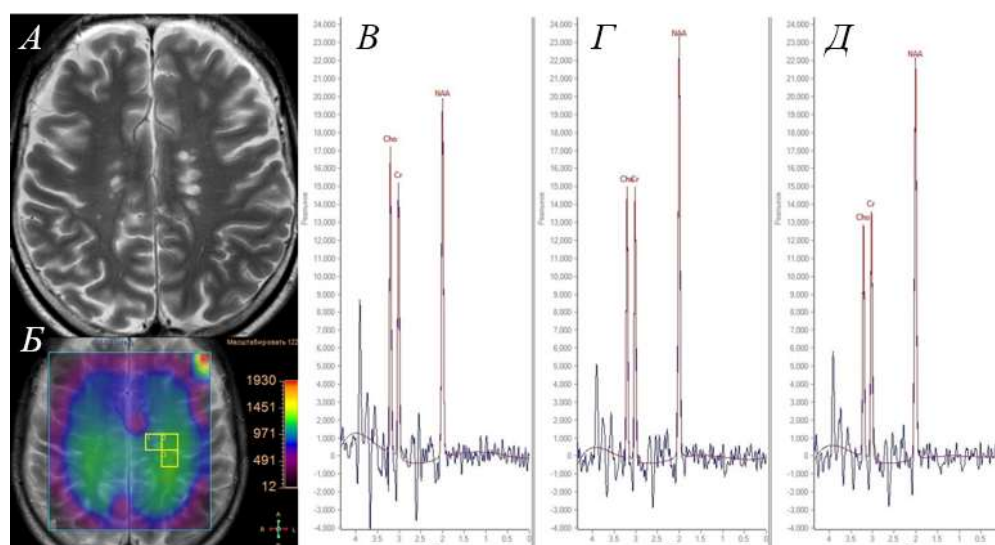


Рисунок 8 – Пациент 3., РРС. *А* – На T2 ВИ определяются гиперинтенсивные очаги; *Б* – метаболическая карта распределения NAA (TE=144 мс), отмечены анализируемые воксели. Примеры спектров из: *В* – очага демиелинизации (интенсивность пика Cho отчетливо превалирует над пиком Cr), *Г* — перифокальной области (пики Cho и Cr равной высоты) и *Д* – структурно неизмененного БВ (интенсивность пиков Cho < Cr)

принято решение провести сравнения с усредненными метаболическими показателями между «очаговыми» и неизмененными по данным структурной МРТ областям интереса тех же пациентов.

Показатель NAA/Cr не демонстрирует значимых отличий метаболизма в очагах по сравнению с нормально выглядящим веществом тех же пациентов (тест Вилкоксона,  $p > 0,05$ ). Однако имеется значимое повышение показателя Cho/Cr (тест Вилкоксона,  $p < 0,05$ ) как при TE=144 мс (рисунок 8), так и при TE=53 мс.

Значимых различий показателей отношений Lac/Cr, mI/Cr, glx/Cr в вокселях, содержащих очаг демиелинизации, и в нормально выглядящем веществе обнаружено не было ( $p > 0,05$ ).

### **Особенности метаболических изменений при ремиттирующем типе РС**

У пациентов с РРС при  $^1\text{H}$ -МРС с TE=144 мс выявлено достоверное (согласно критерию Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ) снижение уровня отношения NAA/Cr в областях интереса 2–7, при сравнении со здоровым контролем. Это позволяет утверждать, что снижение уровня NAA происходит не только в видимо неизмененном белом веществе головного мозга пациентов с РРС, но и в сером веществе медиальной коры средней трети лобных долей. При  $^1\text{H}$ -МРС с TE=53 мс выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня отношения NAA/Cr в областях интереса 2, 5, 7, 9 при сравнении тех же групп.

### **Особенности метаболических изменений при вторично-прогрессирующем типе РС**

У пациентов с ВПРС при МРС с TE=144 мс выявлено достоверное (согласно критерию Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ) снижение отношения NAA/Cr во всех исследованных областях интереса по сравнению с этим показателем группы здоровых добровольцев. Это позволяет утверждать, что снижение уровня NAA происходит не только в видимо неизмененном белом веществе головного мозга пациентов с ВПРС, но и в сером веществе медиальной коры (рисунок 9). При  $^1\text{H}$ -МРС с TE=53 мс выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня отношения NAA/Cr в областях интереса 1 и 2 при сравнении тех же групп.

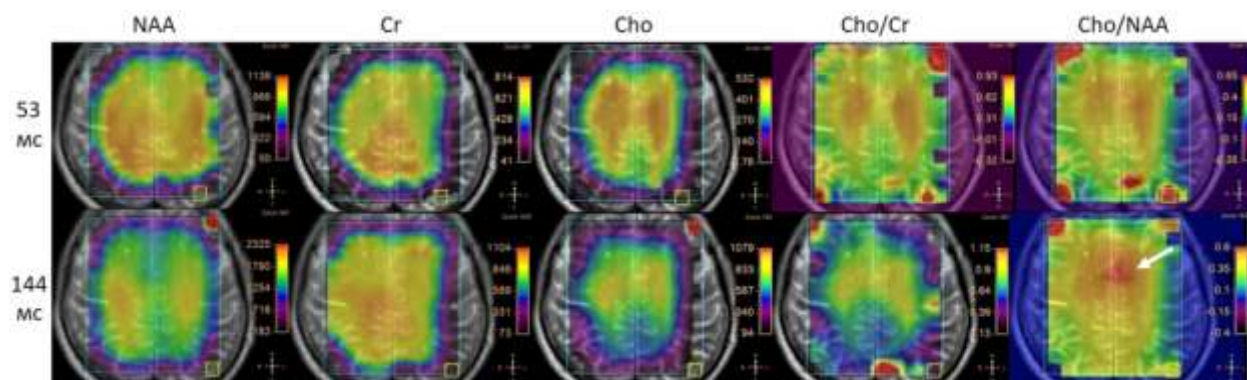


Рисунок 9 – Пациент Ц., ВПРС. Сравнение метаболических карт при TE=53 мс и TE=144 мс. При 144 мс также отмечается локальное повышение отношения Cho/NAA в поясной извилине (стрелка). Интенсивность пиков/величина отношения метаболитов повышается от синего к красному

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение метода  $^1\text{H}$ -МРС с использованием разработанной методики сбора и анализа данных позволило получить показатели метаболизма головного мозга у пациентов с РС в очагах демиелинизации, перифокальном веществе и белом веществе, не имеющем изменений на структурной МРТ, и показало достоверное снижение NAA/Cr и повышение Cho/Cr в очагах демиелинизации и перифокальных областях. Более того, выявлены изменения метаболизма в сером веществе медиальной коры и видимо неизменном белом веществе полушарий большого мозга в виде снижения NAA/Cr в группах РРС и ВПРС. Кроме того, была подтверждена корреляция тяжести и длительности заболевания в виде снижения показателя NAA/Cr с увеличением длительности заболевания и нарастанием неврологического дефицита.

Благодаря регионарному подходу в оценке данных, были отмечены и особенности локальных изменений. У пациентов с РРС выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня отношения NAA/Cr в областях интереса 2–7 (TE=144 мс), и 2, 5, 7, 9 (TE=53 мс) при сравнении с группой контроля. Это позволяет утверждать, что снижение уровня NAA происходит не только в видимо неизменном белом веществе головного мозга пациентов с РРС, но и в сером веществе медиальной коры средней трети лобных долей (зона 7) – передних половинах поясных извилин.

Кроме того, с применением регионарного подхода подтверждается тотальный характер изменений у пациентов с ВПРС при  $^1\text{H-MPC}$  с  $\text{TE}=144$  мс – выявлено достоверное (согласно критерию Манна–Уитни,  $p<0,05$ ) снижение уровня отношения  $\text{NAA/Cr}$  во всех исследованных областях интереса при сравнении с этим показателем группы контроля. Это позволяет утверждать, что снижение уровня  $\text{NAA}$  происходит не только в видимо неизменном белом веществе головного мозга пациентов с ВПРС, но и в сером веществе медиальной коры.

Используя оригинальную методику оценки данных протонной мультивоксельной  $\text{MPC}$  удалось не только выявить признаки диффузной нейрональной и аксональной дисфункции, но и детализировать области метаболических изменений, а также определить области с наиболее выраженными изменениями.

Регионарный подход к анализу результатов  $^1\text{H-MPC}$  позволил детализировать локализацию метаболических изменений в медиальной коре головного мозга. Серое вещество в области передних отделов поясной извилины имело значимые признаки нейронной дисфункции у пациентов как с ВПРС, так и с РС, что свидетельствует об особенностях чувствительности данной области к патологическим процессам, протекающим при РС.

Полученные результаты свидетельствуют, что при обследовании пациентов с РС в период ремиссии импульсная последовательность с «длинным»  $\text{TE}=144$  мс с использованием регионарного метода оценки результатов позволила выявить большее количество случаев отклонений метаболизма от нормы. Это позволяет рекомендовать последовательность с  $\text{TE}=144$  для долгосрочных наблюдений.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

В ряде случаев ВПРС было выявлено локальное повышение концентрации холина в медиальной коре лобных долей, не показавшее статистической достоверности в группе, что требует дальнейшие исследования с увеличением количества наблюдений и расширением группы пациентов с ВПРС. Кроме того, возможности получения показателей  $\text{mI}$  и  $\text{glx}$ , как ценное дополнение к

показателям NAA, Cr и Cho при ИП с TE=53мс и менее, могут продемонстрировать изменения метаболизма при обострениях заболевания и терапии таких обострений у пациентов с РРС. Преимущество одновременной оценки показателей БВ и СВ является безусловным, благодаря наличию данных о прогностической ценности ранних метаболических относительных показателей СВ в качестве маркера выраженности грядущих метаболических и структурных изменений в долгосрочной перспективе.

## **ВЫВОДЫ**

1. Использование регионарного подхода в оценке полученных данных подтверждает неоднородность метаболизма головного мозга в норме и позволяет выявлять статистически значимые изменения у пациентов с рассеянным склерозом.
2. Метаболические показатели головного мозга в норме характеризуются регионарной неоднородностью: показатель функциональной активности нейронов и проводников (NAA/Cr), в суправентрикулярном белом веществе выше, чем в сером веществе медиальной коры ( $p < 0,05$ ), а также выше в белом веществе дорсальных третей лобных долей при сравнении с белым веществом средних третей лобных долей ( $p < 0,05$ ) и белым веществом теменных долей ( $p < 0,05$ ).
3. Изменения метаболизма в головном мозге пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с нормой по данным  $^1\text{H-MPC}$  носят диффузный характер, присутствуют в видимо неизменном на структурных томограммах белом веществе ( $p < 0,05$ ), а также в сером веществе медиальной коры ( $p < 0,05$ ) полушарий большого мозга, могут быть выявлены уже на ранних стадиях заболевания (в группе пациентов с ремиттирующим типом рассеянного склероза с продолжительностью болезни до четырех лет,  $p < 0,05$ ).
4. Изменения метаболизма в очагах демиелинизации и перифокальном белом веществе вне активной фазы характеризуются повышением показателя Cho/Cr и достоверно ( $p < 0,05$ ) определяются при использовании регионарного подхода.

При использовании среднемозговых значений метаболизма отличия незначимы ( $p > 0,05$ ).

5. Характер изменений метаболизма при разных типах течения рассеянного склероза неодинаков и имеет специфический паттерн при вторично-прогрессиентном типе течения, в виде повсеместного, в том числе в сером веществе медиальной коры, снижения отношения NAA/Cr ( $p < 0,05$ ), что может выступать дополнительным критерием подтверждения прогрессиентного типа течения заболевания.
6. Чувствительность мозговых структур к продолжающейся демиелинизации неодинакова: наибольшую чувствительность имеют поясные извилины, а именно их передние отделы, функциональная активность которых снижается раньше, чем у других структур головного мозга.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С учетом высокой информативности  $^1\text{H}$ -MPC головного мозга рекомендована к включению в расширенный протокол МРТ-диагностики и наблюдения пациентов с РС, что позволит оценивать уровень функциональной интегративности тканей головного мозга.
2. Для оценки долгосрочных изменений и рутинного наблюдения рекомендованы ИП PRESS с  $TE=144$  мс, имеющие более высокую чувствительность к изменениям основных метаболитов, в то время как для оценки метаболических особенностей обострений демиелинизирующих заболеваний следует использовать ИП PRESS с  $TE 53$  мс, ввиду возможности оценки косвенных маркеров воспаления.
3. Использование регионарного подхода при анализе данных многовоксельной  $^1\text{H}$ -MPC позволяет выявить профиль метаболических изменений в зависимости от типа РС.
4. При одновоксельном  $^1\text{H}$ -MPC серого вещества рекомендовано позиционирование зоны интереса на передних отделах поясных извилин, характеризующихся более выраженными, чем в других отделах серого вещества,



изменениями показателей по сравнению с контрольной группой.

## **СПИСОК РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Bogdan, A.A. Diagnostic value of short and long echo time in 1h-mrs for patients with multiple sclerosis // A.A. Bogdan, G.V. Kataeva, Yu.G. Khomenko, A.G. Ilves, L.N. Prakhova / Applied Magnetic Resonance. – 2017. – Vol. 48. No 7. – P. 707–714.
2. Богдан, А.А. Современное представление о терапии обострений рассеянного склероза // Г.Г. Шкильнюк, А.А. Богдан, Н.Н. Бурова, Г.В. Катаева, Н.А. Самойлова, И.Д. Столяров / Международный неврологический журнал. - 2017. - № 7 (93). - С. 105-108.
3. Богдан, А.А. Принципы группировки данных при оценке результатов многовоксельного спектроскопического исследования головного мозга / А.А. Богдан, Ю.Г. Хоменко, Г.В. Катаева, Т.Н. Трофимова // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – № 4 (7). – С. 15–19.
4. Богдан, А.А. Регионарные особенности метаболизма структурно неизмененного вещества суправентрикулярных пространств головного мозга при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем типах течения рассеянного склероза / А.А. Богдан, А.Г. Ильвес, Г.В. Катаева, Л.Н. Прахова, Т.Н. Трофимова, И.Д. Столяров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - Т. 115, № 8-2. - С. 14–17.
5. Богдан, А.А. Особенности регионарного метаболизма в головном мозге при рассеянном склерозе / А.А. Богдан, А.Г. Ильвес, Г.В. Катаева, Л.Н. Прахова, Т.Н. Трофимова, И.Д. Столяров // Лучевая диагностика и терапия. - 2014. - № 2 (5). - С. 57–60.
6. Богдан, А.А. Влияние нейродегенеративных изменений в головном мозге на формирование клинической картины заболевания у больных рассеянным склерозом / Л.Н. Прахова, Е.П. Магонов, А.Г. Ильвес, А.А. Богдан, Г.В. Катаева, Е.С. Малахова, Ж.И. Савинцева, И.Д. Столяров, Т.Н. Трофимова // Бюллетень сибирской медицины. - 2013. - Т. 12, № 3. - С. 52–60.
7. Богдан, А.А. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга в диагностике рассеянного склероза / А.А. Богдан, А.Г. Ильвес, Г.В. Катаева,

А.Д. Коротков, Л.Н. Прахова, Т.Н. Трофимова, И.Д. Столяров // Лучевая диагностика и терапия. - 2012. - № 3 (3). - С. 27–34.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- <sup>1</sup>H-MPC – протонная магнитно-резонансная спектроскопия  
3D – three dimensional – трехмерная (реконструкция) импульсная последовательность  
Cho – choline – холин  
Cr – creatine – креатин  
EDSS – Expanded Disability Status Scale – расширенная шкала оценки степени инвалидизации  
FLAIR – FLuid Attenuation Inversion Recovery – инверсия-восстановление с подавлением сигнала воды  
FOV – field of view – область обзора  
FWHM – full width half medium – полная ширина линии на половине максимума пика воды  
glx – glutamate/glutamine – глутамин/глутаматная группа метаболитов  
Ig – иммуноглобулин  
Lac – lactate – лактат  
mI – myo-inositol – миоинозитол  
NAA – N-acetylaspartate – N-ацетиласпартат  
PRESS – Point RESolved Spectroscopy  
Т (Тл) – тесла, единица измерения магнитной индукции  
T1 – время продольной релаксации  
T1-ВИ+С – постконтрастные T1-взвешенные изображения  
T2 – время поперечной релаксации  
TE – time echo – время эхо  
TR – time repetition – время повторения  
ВИ – взвешенные изображения  
ВПРС – вторично-прогрессирующий тип течения рассеянного склероза  
ИП – импульсная последовательность  
МР – магнитно-резонансный  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
РРС – ремиттирующий тип течения рассеянного склероза  
РС – рассеянный склероз  
ЦНС – центральная нервная система