

*На правах рукописи*

Белов Станислав Евгеньевич

**Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза.**

3.1.24 Нервные болезни

3.1.25 Лучевая диагностика

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва, 2025 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор Бойко Алексей Николаевич

доктор медицинских наук, профессор Долгушин Михаил Борисович

**Официальные оппоненты:**

**Бисага Геннадий Николаевич:** доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии с клиникой института медицинского образования, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Савицкая Ирина Андреевна:** кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.13 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6 и на сайте: <http://www.rsmu.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Профессор д.м.н.

А.Н.Боголепова

## Общая характеристика работы

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), в основе которого лежит комплекс аутоиммунных воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению ЦНС, следствием которого является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни. Согласно эпидемиологическим исследованиям, РС с различной частотой встречается во всем мире, например, в Северной Америке и Европе распространенность РС превышает 150 случаев на 100000 человек, соответственно, а в Юго-Восточной Азии - более 5 на 100000 человек (Гусев Е.И., Бойко А.Н. 2020). Россия относится к странам среднего риска по РС: на 2015-2020 год 20-80 случаев на 100000 по данным различных исследований. В настоящее время отмечается рост случаев РС во всем мире, за счет улучшения диагностики, внедрения в практику препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), а также за счет истинного увеличения по неизвестным причинам. РС одно из заболеваний, которое приводит к инвалидизации лиц молодого и трудоспособного возраста. По типу течения заболевания выделяют следующие формы РС: ремиттирующий РС (РРС), прогрессирующие формы с обострениями и без: (первично-прогрессирующий РС (ППРС), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС).

В настоящее время активно используется термин “бремя РС”. Этот термин обозначает нагрузку на общество, которую несет в себе РС, включая расходы на оказание медико-социальной помощи (Kobelt G. et al 2017, Войко А.Н. et al. 2017, 2020). Вышесказанное подчеркивает социальную значимость данного заболевания и необходимость более ранней и точной диагностики и дифференциальной диагностики РС, с последующим началом терапии ПИТРС, что достоверно позволяет снизить риск прогрессирования инвалидизации.

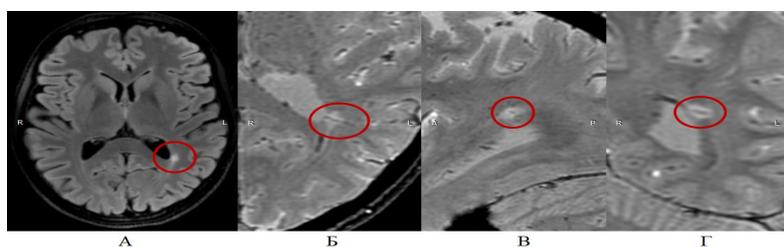
Постановка диагноза РС на сегодняшний день основывается на критериях МакДональда 2017 года: клиническое или по данным МРТ подтверждение распространения патологического процесса в пространстве и времени. Выявление олигоклональных иммуноглобулинов (ОКИ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) может служить аналогом диссеминации во времени (Thompson AJ et al, 2018). Данные критерии неспецифичны, что требует от врача-невролога исключения всех других возможных причин множественного очагового поражения ЦНС для постановки диагноза РС. По данным литературы, 5-10% пациентов с диагнозом РС не имеют данного заболевания, а неправильно поставленный диагноз влечет за собой неправильно назначенное, а следовательно неэффективное лечение,

что негативно влияет на систему здравоохранения (Solomon AJ et al, 2023). В настоящее время активно идёт поиск специфических маркеров РС (лабораторных, нейровизуализационных, генетических), которые позволят с большей точностью диагностировать данное заболевание. Одним из таких специфических маркеров РС может стать симптом центральной вены (СЦВ), который представляет из себя определяемую при помощи режимов МРТ (магнитно-резонансная томография) на основе градиентного эха: T2\* (T2-star), SWI (susceptibility-weighted images, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости) венулу в очаге демиелинизации. Данные последовательности позволяют фиксировать локальные изменения магнитного поля, в частности наличие дезоксигемоглобина в центральной вене, вокруг которой формируется аутоиммунное воспаление и очаг демиелинизации (бляшка). В последние годы опубликован ряд работ, демонстрирующий чувствительность СЦВ для диагностики РС, а также дифференциальной диагностики его с другими демиелинизирующими и недемиелинизирующими процессами в ЦНС (Clarke MA et al. 2020, Mistry N et al. 2013).

Несмотря на то, что эти исследования немногочисленны и проведены в небольших группах пациентов, они показали перспективность использования рассматриваемого феномена как возможного биомаркера РС. В цитируемых работах оценивали долю очагов с феноменом центральной вены и наметили порог, достаточный для надежной дифференциальной диагностики РС и РС-подобных заболеваний (Maggi P. et al. 2018, 2020; Campion T. et al, 2017; Cortese R. et al. 2018; Sparacia G. et al., 2018).

Чаще всего сообщалось о 40–50% пороге перивенулярных поражений (очагов с симптомом центральной вены), с высокой чувствительностью и специфичностью позволяющий дифференцировать РС от других демиелинизирующих заболеваний ЦНС, но большинство исследований включало небольшое число наблюдений (Sinnecker T et al. 2019, Bhandari A et al. 2020).

**Рисунок 1.** МР-томограммы пациента с РС в режиме FLAIR (А), SWI (Б-Г). Типичный симптом центральной вены в очаге у заднего рога левого желудочка (собственное наблюдение).



Подобных исследований с оценкой чувствительности и специфичности СЦВ в российской популяции не проводилось. Также не анализировалась частота встречаемости СЦВ у пациентов с некоторыми демиелинизирующими заболеваниями (например, острым рассеянным энцефаломиелитом-ОРЭМ), не сравнивались возможности томографов с разной степенью напряженности магнитного поля в визуализации и оценке СЦВ, не проводилось изучение возможной динамики данного симптома у пациентов, получающих терапию ПИТРС, не оценивались визуальные характеристики СЦВ в активных и неактивных очагах РС, в том числе на МР-томографах с разной напряженностью магнитного поля.

Таким образом, аспекты выявления и оценки СЦВ у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями недостаточно изучены не только в России, но и в других странах, что подчеркивает актуальность данной работы.

### **Цель исследования**

Провести клинико-рентгенологическую оценку симптома центральной вены как диагностического маркера при рассеянном склерозе и других демиелинизирующих и недемиелинизирующих заболеваниях с очаговым поражением головного мозга, используя данные клинико-лабораторного обследования, а также метода магнитно-резонансной томографии.

### **Задачи исследования**

1. Определение чувствительности и специфичности доли выявляемых очагов с симптомом центральной вены для дифференциальной диагностики РС и других демиелинизирующих и недемиелинизирующих заболеваний с очаговым поражением головного мозга по данным МРТ у пациентов в российской популяции.
2. Сравнение диагностических возможностей томографов с напряженностью магнитного поля 1.5 Тл и 3 Тл в визуализации симптома центральной вены в группе пациентов с РС.
3. Оценка симптома центральной вены у пациентов на фоне приема препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), а также возможной динамики симптома центральной вены у пациентов с рассеянным склерозом на фоне приема препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза.
4. Оценка симптома центральной вены в очагах демиелинизации, накапливающих и не накапливающих контрастное вещество (активные и неактивные бляшки) при РС.
5. Оценка симптома центральной вены у пациентов с различной тяжестью и типом течения РС.

### Научная новизна

1. Впервые проведено сравнение и клинико-рентгенологическая оценка симптома центральной вены у пациентов с различными типами течения РС.
2. Определены уровни чувствительности и специфичности использования симптома центральной вены в диагностике РС. При исследовании на 3 Тл томографе чувствительность и специфичность при заданном пороге частоты встречаемости СЦВ как 40%, так и 50% оказались одинаковы и составили 100% и 39,39% соответственно. Увеличение заданного порога частоты встречаемости очагов с СЦВ до 80% (при использовании 3 Тл томографа) снизило чувствительность и повысило специфичность метода до 91,9% и 60,7% соответственно. Также проведено сравнение диагностических возможностей томографов с напряженностью поля 1,5 и 3 Тл в визуализации и оценке очагов с симптомом центральной вены у пациентов с рассеянным склерозом.
3. Проведена оценка влияния терапии ПИТРС, тяжести течения РС, а также активности заболевания на долю выявляемых очагов с СЦВ. Установлено, что тип течения РС, тяжесть заболевания, прием ПИТРС всех поколений, наличие обострения и инфузии ГКС в последние 30 дней, достоверно не влияли на частоту выявления СЦВ.
4. Проведена оценка СЦВ в очагах демиелинизации, накапливающих и не накапливающих контрастное вещество. Выявлено, что у пациентов с МР-признаками обострения РС частота СЦВ в бляшках, как накапливающих, так и не накапливающих КВ, была одинаковой.
5. Частота встречаемости очагов с СЦВ ниже 40 и 50% порога у пациентов с РС достоверно отличалась от группы с другими демиелинизирующими и недемиелинизирующими заболеваниями ЦНС с очаговым поражением головного мозга (заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), мигрень, системная красная волчанка (СКВ), с-м Сусака, с-м CLIPPERS (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids-синдром хронического лимфоцитарного воспаления с поражением моста головного мозга, с контрастным усилением периваскулярных пространств в мосту, отвечающий на терапию глюкокортикостероидными препаратами)), что позволяет эффективно проводить дифференциальную диагностику данных состояний.
6. Ввиду того, что минимальная доля очагов с СЦВ при РС в настоящем исследовании составила 60%, а максимальная доля очагов с СЦВ при ЗСОНМ, мигрени, СКВ, с-ме

Сусака, с-ме CLIPPERS - 40%, установленный 50% порог перивенулярных поражений представляется оптимальным. Сопоставимая с РС доля очагов с СЦВ у пациентов с острым рассеянным энцефаломиелитом (ОРЭМ), болезнью малых сосудов (БМС), а также у лиц с радиологически изолированным синдромом (РИС) не позволяет проводить дифференциальную диагностику с этими состояниями на основе СЦВ.

### **Теоретическая и практическая значимость**

1. Результаты данной работы позволяют использовать СЦВ в диагностике и дифференциальной диагностике РС. Использование режима SWI в дополнение к рутинным режимам при РС и подсчет доли очагов с СЦВ позволяет улучшить диагностику РС.
2. Визуализация СЦВ при использовании томографов с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тл показывает преимущество 3 Тл томографа в анализе очагов с СЦВ, что объясняется большей разрешающей способностью.
3. Отсутствие различий в доле очагов с СЦВ у пациентов с РС с разным течением заболевания, тяжестью заболевания, на фоне приема ПИТРС разных поколений, а также при наличии и отсутствии обострения позволяет сделать вывод о диагностической ценности данного симптома.
4. Выявлены статистически значимые различия в доле очагов с СЦВ у пациентов с РС (выше 60%) и ЗСОНМ, мигренью, синдромом Сусака, Clippers синдромом, васкулитом при СКВ (ниже 40%).
5. Отсутствие различий в доле очагов с СЦВ у пациентов с РС и ОРЭМ (выше 66,6%), БМС (0-100%) и лиц с РИС (выше 81,82%) не позволяет использовать СЦВ в дифференциальной диагностике данных состояний.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключался в выполнении всех этапов исследования: сбор, систематизация, статистическая обработка полученных результатов, написание автореферата и диссертации. Автору принадлежит определяющая роль в постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формулам специальностей: 3.1.24

Нервные болезни, 3.1.25 Лучевая диагностика

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

1. Симптом центральной вены - чувствительный, но относительно низкоспецифичный диагностический маркер РС. При проведении МР-исследования на томографе с напряженностью поля 3 Тл чувствительность и специфичность 40% и 50% порога перивенулярных очагов в диагностике РС по нашим данным составляют 100% и 39,39% соответственно. Увеличение порога очагов с СЦВ в диагностике РС до 80% при исследовании на МР-томографе с напряженностью поля 3 Тл снижает чувствительность и повышает специфичность метода до 91,9% и 60,7%. При сравнении диагностических возможностей в визуализации СЦВ между МР-томографами с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тл, получены данные о чуть более низких, но существенно превышающих 50% порог, значениях доли очагов с СЦВ при проведении исследований на 1,5 Тл томографе (минимально 66,7%), что связано с более низкой разрешающей способностью.
2. Тип течения РС, тяжесть заболевания, прием ПИТРС всех поколений, или инфузии глюкокортикостероидов в последние 30 дней до обследования, по нашим данным, значимо не влияют на частоту выявления СЦВ, что позволяет использовать данный маркер для дифференциальной диагностики у всех пациентов с РС и другими заболеваниями с очаговым поражением головного мозга по данным МРТ.
3. У пациентов с МР-признаками обострения РС СЦВ в бляшках, накапливающих контрастное вещество (КВ), не выявлено различий с СЦВ в бляшках РС, не накапливающих КВ.
4. Доля очагов с СЦВ у пациентов с демиелинизирующими и недемиелинизирующими заболеваниями ЦНС с очаговым поражением головного мозга (ЗСОНМ, мигрень, СКВ, с-м Сусака, с-м CLIPPERS) ниже 40 и 50% порога, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с РС. Минимальное значение доли перивенулярных поражений у пациентов с РС в настоящем исследовании составило 60%. Максимальное значение доли перивенулярных поражений у пациентов с ЗСОНМ, мигренью, СКВ, с-м Сусака, с-м CLIPPERS составило 40%, поэтому 50% порог перивенулярных поражений представляется более удобным для использования.
5. Сопоставимая с РС доля очагов с СЦВ у пациентов с ОРЭМ, БМС, а также у лиц с РИС не позволяет использовать данный симптом в дифференциальной диагностике этих состояний.

#### **Внедрение результатов исследования**

Полученные данные внедрены в работу врачей 2 неврологического отделения и рентгенологического отделения ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, врачей неврологического отделения ГКБ №24. Полученные данные используются в образовательном процессе кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский Научно-Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И.Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

### **Апробация**

Основные положения диссертации и результаты исследований доложены на: Всероссийском неврологическом Форуме «НейроДиалог. Проблемы дифференциальной диагностики и подбора терапии при РС и ЗСОНМ: разбор клинических случаев» (Тюмень, 2023), XXXII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии: аутоиммунные и орфанные заболевания нервной системы: алгоритмы диагностики и лечения» (Томск, 2023), Пятом Конгрессе Российского комитета исследователей рассеянного склероза (РОКИРС) с международным участием “Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Вопросы патогенеза диагностики и терапии” (Уфа, 2023).

Апробация диссертации состоялась 21.01.2025 года на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) №5.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 97 страницах печатного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы и 5 приложений. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 27 рисунками и МР-томограммами. Библиографический указатель включает 3 отечественных и 51 зарубежный источник.

### **Содержание диссертационной работы**

#### **Методология и методы исследования**

Изучаемые явления и объекты исследования: результаты клинического и нейрорадиологического обследования больных, проходивших лечение во 2-ом Неврологическом отделении Федерального государственного бюджетного учреждения

«Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России) в период с 2021 по 2023 гг.

Все пациенты до обследования подписали информированное согласие пациента (утверждено на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 01.02.2021 № 204) после ознакомления и обсуждения всех возникших вопросов. **На первом этапе** проводилось клиническое обследование больных. Для подтверждения диагноза использовались международные критерии МакДональда 2017 года, неврологическое обследование с применением шкал ФС и EDSS (приложения 1 и 2), лабораторные анализы, а также МРТ головного мозга. **На втором этапе** проводился анализ МР-томограмм пациентов, подсчет очагов с СЦВ, исключение пациентов, подходящих под критерии исключения. **На третьем этапе** проводилась статистическая обработка и анализ полученных данных.

Для решения поставленных в работе задач были проанализированы клиничко-анамнестические данные 147 пациентов с установленным диагнозом «рассеянный склероз» и пациентов с другими уточненными или неуточненными заболеваниями с очаговым поражением головного мозга по данным МРТ.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст старше 18 лет
2. Возможность и целесообразность проведения МРТ с внутривенным введением контрастного вещества в соответствии со стандартами надлежащей медицинской практики и рекомендациями.
3. Наличие у пациента очагового поражения головного мозга и, как минимум, 3 не сливающихся супратенториальных очага размером не менее 3 мм.
4. Доля супратенториальных исключенных очагов не более 50% (определяется глазомерным способом).

В процессе анализа томограмм и подсчета очагов с СЦВ нами было принято эмпирическое правило об исключении из исследования пациентов, у которых доля очагов, попадающих под критерии исключения составляет более 50%, что оценивается глазомерным способом.

После исключения пациентов, не попадающих под критерии включения в исследование было включено 107 пациентов.

Пациенты были разделены на следующие группы (рисунок 1):

1) Пациенты с установленным диагнозом РС- 74 человек. Из них женщин- 46, мужчин- 28. С РРС- 53 чел, с ВПРС-13 чел., с ППРС- 8 человек.

2) Пациенты с другими заболеваниями с очаговым поражением головного мозга по данным МРТ- 28 человек. Из них женщин- 21 чел., мужчин- 7 человек. Данная группа была разделена на две:

-Группа других демиелинизирующих заболеваний с очаговым поражением головного мозга-по данным МРТ вошли пациенты (n=14) с:

- ЗСОНМ (5),
- последствиями ОРЭМ (9),

-Группа недемиелинизирующих заболеваний с очаговым поражением головного мозга по данным МРТ вошли пациенты (n=14) с:

- Болезнью малых сосудов (неспецифическими изменениями белого вещества головного мозга) (9)
- мигренью (2)
- синдромом Сусака (1),
- синдромом CLIPPERS (1),
- васкулит на фоне СКВ (1)

3) Отдельно выделена и анализировалась группа из 5 человек с РИС (женщин- 2, мужчин- 3).

4) Группа пациентов с РС ранжирована по тяжести заболевания на основании количества баллов EDSS. Пациенты с баллом от 0 до 4,5 включительно (n=57), пациенты с баллом EDSS=5 и более (n=17).

5) В группе пациентов с установленным диагнозом РС выделено 2 подгруппы пациентов в зависимости от наличия клинически или МР признаков обострения за последний месяц с терапией глюкокортикостероидами. У 21 пациента с РС выявлены клинкорентгенологические признаки обострения. Вне обострения-53 человека.

6) В группе пациентов с установленным диагнозом РС выделена подгруппа пациентов из 11 человек, которым проводили МРТ головного мозга на томографах 1,5 и 3 Тл с целью сравнения возможностей томографов с разной напряженностью магнитного поля в оценке СЦВ. Из них женщин- 6, мужчин-5 человек.

7) Группа пациентов с установленным диагнозом РС ранжирована по линии терапии.

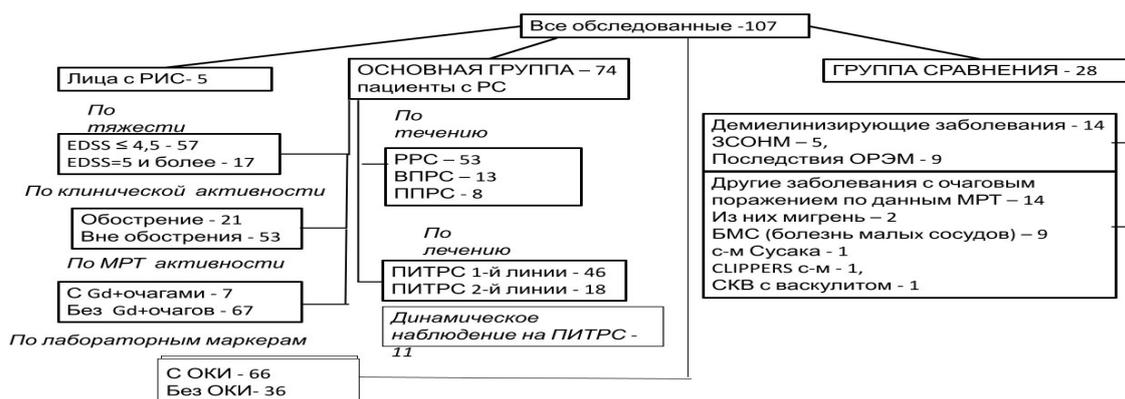
- Пациенты, получающие лечение ПИТРС 1 линии (интерфероны, глатирамера ацетат, терифлуноид, диметилфумарат) (n=46)

- Пациенты, получающие лечение ПИТРС 2 линии (натализумаб, финголимод, окрелизумаб, сипонимод, кладрибин) (n=18)

Также из группы пациентов с РС выделена подгруппа из пациентов, получающих ПИТРС, которым проводилось повторное МРТ в для оценки возможной динамики СЦВ на фоне терапии. Из них женщин- 8 человек, мужчин-3.

- 8) В группе пациентов с РС выделена подгруппа из 7 человек, у которых имелись накапливающие контрастное вещество очаги и проводилась оценка СЦВ в очагах, накапливающих контрастное вещество.

**Рисунок 2.** Структура обследованных пациентов.



Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил 35,7 лет, медиана- 35 лет, min 18 лет, max 65. Соотношение мужчин (n=38) и женщин (n=69) 35,5% и 64,5% соответственно. Всем пациентам проводилась неврологическое обследование с оценкой инвалидизации по шкалам FS (шкала повреждения функциональных систем (ФС)) и EDSS (расширенная шкала степени тяжести состояния пациента).

### Характеристика метода МРТ

Всем пациентам проводилась МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием препаратом гадовист в дозировке 0,1 мл/кг на томографе Discovery 750w (General Electric (GE) США) с 16-канальной катушкой с индукцией магнитного поля 3 Тл. Стандартный при РС протокол (T1-ВИ, T2-ВИ, T2-FLAIR, DWI) был дополнен последовательностью SWI для визуализации центральной вены. На томографах GE SWI имеет коммерческое название SWAN (susceptibility-weighted angiography). Характеристики режима SWI на 3 Тл томографе:

- размер окна (FOV, field of view) — 22 см,
- число срезов — 178,
- время эха (TE, time echo) — 28 мс,

- время повторения (TR, time repetition) — 47 мс,
- угол отклонения (flip angle) — 8°,
- количество эхо-импульсов (number of echoes) — 6,
- толщина среза (slice thickness) — 0,8 мм

В 3-й группе пациентов (11 человек) для сравнения также использовался томограф General Electric (GE) Otima MR450w с 16-канальной катушкой с индукцией магнитного поля 1,5 Тл со следующими характеристиками SWI-режима :

- размер окна (FOV, field of view) — 24 см,
- число срезов — 52,
- время эха (TE, time echo) — 50мс,
- время повторения (TR, time repetition) — minimum ,
- угол отклонения (flip angle) — 15 °,
- количество эхо-импульсов (number of echoes) — 9,
- толщина среза (slice thickness) — 3 мм .

Анализ МР-томограмм, включение и исключение из анализа очагов демиелинизации, оценка и подсчет очагов с СЦВ проводилась в соответствии с критериями североамериканского общества нейрорадиологов-исследователей рассеянного склероза (NAIMS). Проводился анализ всех супратенториальных очагов, независимо от локализации. Очаги, имеющие критерии исключения не подсчитывались и не учитывались при подсчете доли очагов с СЦВ.

Критерии исключения для очага:

- повреждение <3 мм в диаметре на любом плане;
- сливные очаги;
- очаг с несколькими разными венами;
- плохо визуализируемый очаг.
- визуализация очага только в одном режиме (например, наличие очага на FLAIR, который не визуализируется на SWI).

Центральная вена на T2\* и SWI-изображениях имеет следующие признаки:

- тонкая гипоинтенсивная линия или маленькое пятнышко;
- может быть визуализирована как минимум в двух проекциях и как минимум в одной проекции представляет собой тонкую линию; имеет диаметр <2 мм;
- проходит частично или полностью через очаг;

- имеет центральную локализацию в очаге (примерно на одинаковом расстоянии от краев)
- пересекает границу очага не более чем в двух местах, несмотря на форму очага.

После исключения очагов, попадающих под критерии исключения, производился подсчет очагов с СЦВ в процентах с округлением полученных значений до сотых.

### **Статистическая обработка данных**

Результаты всех исследований загружались в таблицу программы Microsoft Excel (Office 2007), включающую сведения о возрасте и поле пациентов, диагнозе, балле EDSS, проценте очагов с СЦВ при первичном и вторичном исследовании (если проводилось), наличии или отсутствии очагов, накапливающих контрастное вещество. Для выполнения статистических вычислений был использован комплект компьютерных программ Microsoft Excel 2007, пакет программ IBM SPSS Statistics 23, StatTech © ООО “Статтех”, Россия, 2020. Для обработки полученных данных применялись методы описательной статистики (среднее, стандартное отклонение, медиана и т.п.), сравнительного анализа (U-критерия Mann-Whitney), ранговой критерией Willcoxon и ROC (receiver operating characteristic) –анализ. Для определения чувствительности и специфичности диагностического метода с использованием 40% и 50% порога перивенулярных поражений проводился подсчет истинно позитивных (ИП), ложнонегативных (ЛН), истинно-негативных (ИН) и ложнопозитивных (ЛП) диагнозов РС с использованием действующих критериев диагностики РС МакДональда.

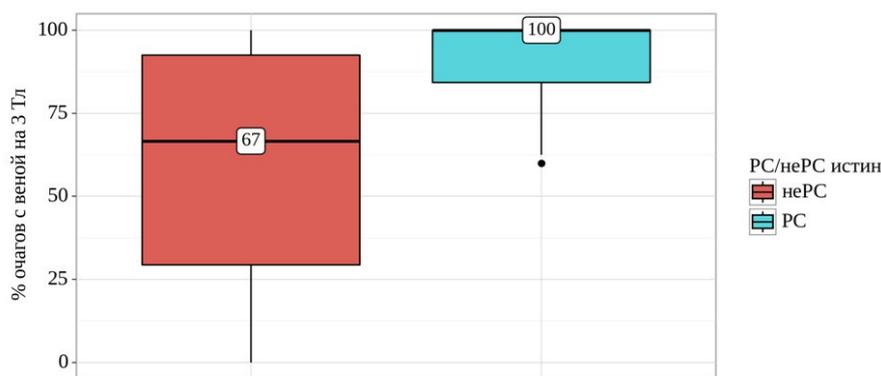
### **Результаты исследования**

#### **Определение доли очагов с СЦВ у пациентов с РС и неРС, расчет чувствительности и специфичности теста в диагностике РС**

На первом этапе исследования проводилось сравнение двух основных групп пациентов: с диагнозом РС и с диагнозом другого заболевания (неРС) по признаку процент очагов с СЦВ (n=102). Производился подсчет супратенториальных очагов с СЦВ и без, затем рассчитывался процент перивенулярных поражений с округлением до второго знака после запятой у каждого пациента. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Сравнение двух групп по количественному показателю, выполнялось с помощью U-

критерия Манна-Уитни (рисунок 3). При сопоставлении показателя "процент очагов с венной на 3 Тл" в зависимости от показателя "РС/неРС истин", были выявлены существенные различия ( $p < 0,001$ )

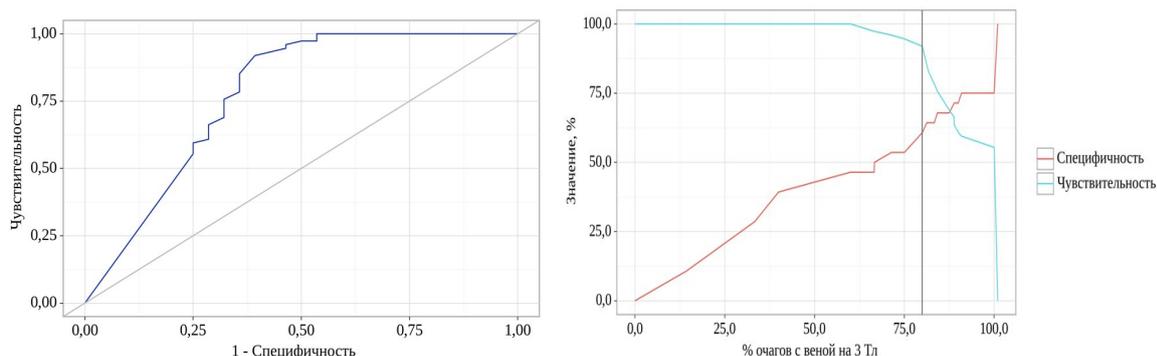
**Рисунок 3.** Анализ показателя "процент очагов с венной на 3 Тл" в зависимости от показателя "РС/неРС истин"



Для оценки диагностической значимости СЦВ при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Площадь под ROC-кривой составила  $0,774 \pm 0,047$  с 95% ДИ: 0,682 – 0,866 (рисунок 4). Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение показателя "процент очагов с венной на 3 Тл" в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 80,000. РС прогнозировалось при значении показателя " процент очагов с венной на 3 Тл" выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 91,9% и 60,7%, соответственно.

**Рисунок 4.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя "РС/неРС истин" от показателя "процент очагов с венной на 3 Тл"



Из полученных результатов были сделаны **заключения**, что:

1) использование порога в 40 и 50% очагов с СЦВ (диагноз РС при доле очагов с СЦВ >40 и 50% соответственно) обладает чувствительностью 100% и специфичностью 39,39% в диагностике РС.

2) повышение порога перивенулярных поражений до 80% дает чувствительность и специфичность в диагностике РС 91,9% и 60,7%, соответственно.

### Оценка влияния тяжести течения РС на процент выявляемых очагов с СЦВ

Для оценки возможного влияния тяжести течения РС по шкале EDSS на долю выявляемых очагов с СЦВ, группа пациентов с РС была ранжирована на основании количества баллов EDSS. Пациенты с баллом от 0 до 4,5 включительно (n=57) и пациенты с баллом EDSS=5 и более (n=17). Статистически достоверных отличий между группами не выявлено (рисунок 5).

Было сделано **заключение**, что тяжесть течения РС не влияет на долю выявляемых очагов с СЦВ. Различий между группами пациентов с EDSS от 0 до 4,5 и EDSS=5 и выше по признаку “процент очагов с СЦВ” не выявлено (p = 0,236).

**Рисунок 5.** Анализ показателя "процент очагов с веной на 3 Тл" в зависимости от показателя "EDSS 0-4,5/5 и выше"



### Влияние обострения на процент выявляемых очагов с СЦВ у пациентов с РС

На следующем этапе исследования в группе пациентов с РС, независимо от типа течения, была выделена группа пациентов, у которых в течение последних 30 дней было обострение, по поводу которого проводилась пульс-терапия глюкокортикостероидами (ГКС) (n=21). Число пациентов без обострения-53 человека. В группу пациентов с обострением были включены пациенты с клиническими симптомами (n=14) и с МР-признаками активности (накопление КВ) (n=7). Статистически достоверных отличий между группами не выявлено (рисунок 6). Из 21 пациента с обострением, у 7 пациентов с РС выявлено накопление контрастного вещества в 10 очагах демиелинизации, в 9 из них определялся

СЦВ. Проводилась визуальная оценка и сравнение очагов с СЦВ, которые накапливают и не накапливают контрастное вещество. При визуальной оценке не выявлено различий между очагами РС, накапливающими КВ и не накапливающими КВ у одного пациента (рисунок 6).

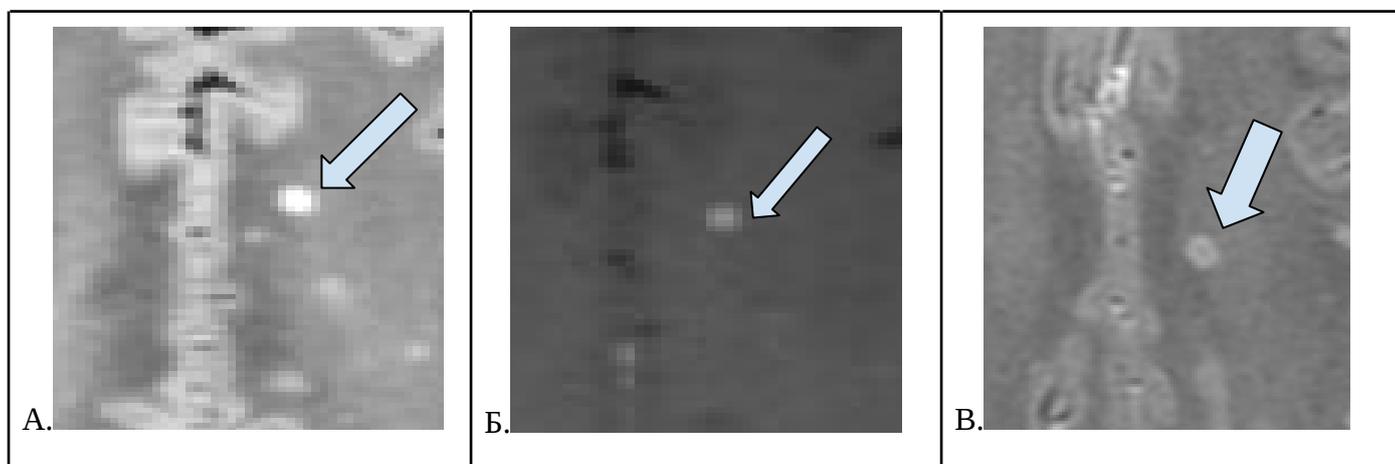
В результате исследования были сделаны **заключения**, что:

- 1) В группе пациентов с РС, у которых в последние 30 дней был эпизод обострения заболевания с клиническими или МР-признаками, с терапией ГКС при сравнении с группой пациентов без обострения не удалось выявить статистически значимых различий ( $p = 0,885$ ).
- 2) Визуальных отличий СЦВ между очагами демиелинизации, накапливающих и не накапливающих КВ (активные и неактивные бляшки РС) не выявлено.

**Рисунок 6.** Анализ показателя "% очагов с веней на 3 Тл" в зависимости от показателя "Обострение (да/нет)"



**Рисунок 7.** МР-томограммы пациентки 40 лет с ВПРС, в режиме T2-FLAIR (А), T1-ВИ с в/в контрастированием, SWI (В) определяется очаг РС в белом веществе левого полушария (стрелка), накапливающий КВ с СЦВ.



### Сравнение выборок с долей очагов с СЦВ у пациентов с другими демиелинизирующими (ДЗОП) и недемиелинизирующими заболеваниями с очаговым поражением головного мозга по данным МРТ (НДЗОП)

На следующем этапе проводилось сравнение РС с другими заболеваниями, которые требуют дифференциальной диагностики с РС. Разнородная группа данных заболеваний была поделена на две группы по признаку наличия или отсутствия в качестве ведущего патогенетического механизма демиелинизирующего процесса.

ДЗОП (n=14):

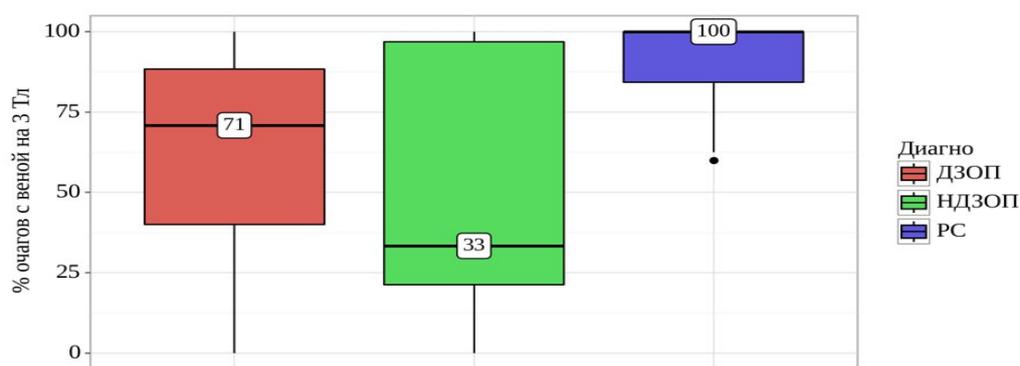
- ЗСОНМ (5),
- последствия ОРЭМ (9),

НДЗОП (n=14) с:

- Болезнь малых сосудов (неспецифические изменения белого вещества головного мозга) (9)
- мигрень (2)
- синдром Сусака (1),
- синдром CLIPPERS (1),
- васкулит на фоне СКВ (1)

При сравнении группы пациентов с РС и другими демиелинизирующими и недемиелинизирующими заболеваниями по признаку “доля очагов с СЦВ” были выявлены статистически значимые различия (рисунок 8), однако при анализе диаграмм разброса видно, что в группах ДЗОП и НДЗОП доля очагов с СЦВ колеблется от 0 до 100%. Такой широкий размах признака не позволяет проводить дифференциальную диагностику РС с ДЗОП и НДЗОП, используя пороговые значения доли очагов с СЦВ.

**Рисунок 8.** Анализ показателя “% очагов с венной на 3 Тл” в зависимости от показателя “Диагноз”



**Сравнение объединенной группы пациентов с РС с пациентами с другими диагнозами (неРС), в том числе лицами с РИС**

На следующем этапе проводилось сравнение доли очагов с СЦВ между пациентами с РС и пациентами с другими диагнозами (неРС), в том числе с людьми с РИС (таблица 1, рисунок 9).

Были сделаны следующие **заключения**:

1) Между группами пациентов РС и ЗСОНМ, РС и МИГРЕНЬЮ, РС и единичными наблюдениями с-ма Сусака, Clippers, СКВ при сравнении по признаку доли очагов с СЦВ с были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,009$  соответственно), с максимальным показателем доли очагов с СЦВ-40% и минимальным в группе РС-60%. Данные результаты **позволяют** проводить дифференциальную диагностику РС и вышеуказанных заболеваний, используя 40 и 50% порог.

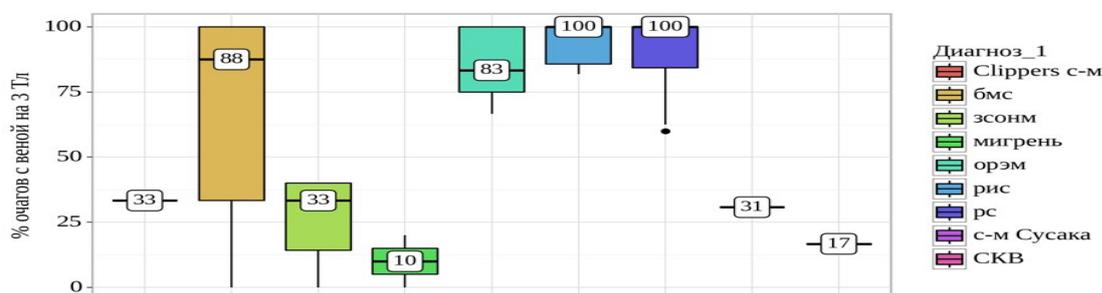
2) Не выявлено статистически значимых различий при сравнении групп пациентов с РС и ОРЭМ, РС и РИС, РС и БМС ( $p = 0,086$ ,  $p = 0,799$ ,  $p = 0,150$  соответственно). Данные результаты **не позволяют** проводить дифференциальную диагностику РС и вышеуказанных состояний, используя 40 и 50% порог.

**Таблица 1.** Анализ показателя "% очагов с веной на 3 Тл" в зависимости от показателя "Диагноз"

Показатель	Категории	% очагов с веной на 3 Тл		
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n
Диагноз	Clippers с-м	33	33 – 33	1
	БМС	88	33 – 100	9
	ЗСОНМ	33	14 – 40	5
	мигрень	10	5 – 15	2
	ОРЭМ	83	75 – 100	9
	РИС	100	86 – 100	5
	РС	100	84 – 100	74
	с-м Сусака	31	31 – 31	1

	СКВ	17	17 – 17	1
--	-----	----	---------	---

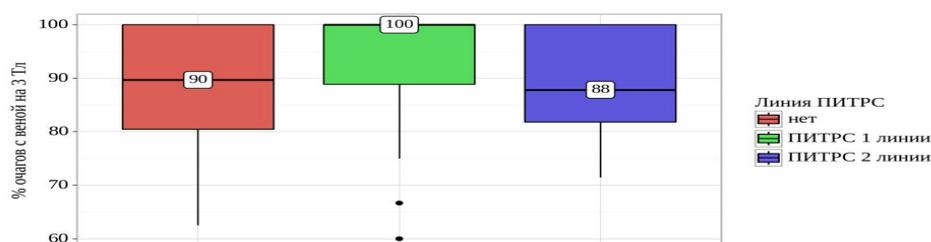
**Рисунок 9.** Анализ показателя "% очагов с СЦВ на 3 Тл" в зависимости от показателя "Диагноз"



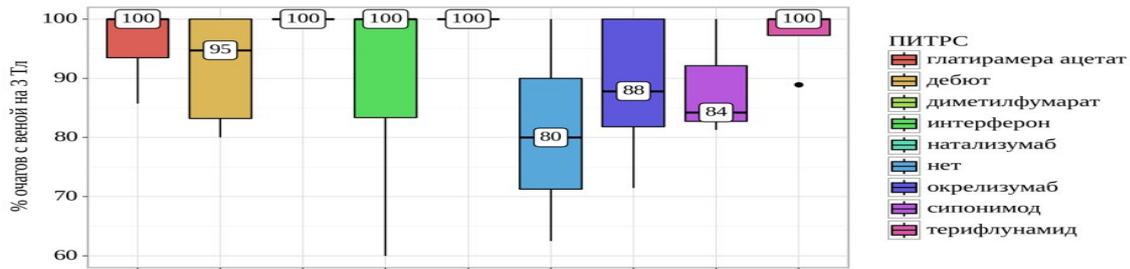
### Оценка динамики симптома центральной вены у пациентов на фоне терапии ПИТРС

На следующем этапе проводилась оценка влияния приема ПИТРС на процент очагов с СЦВ у пациентов с РС. Из 74 пациентов с РС, ПИТРС получают 64 человека. Из 10 человек не получающих ПИТРС 7 были обследованы в дебюте заболевания и 3 человека не принимали ПИТРС по личным обстоятельствам (недоверие к препарату или самостоятельное прекращение приема). Пациенты, получающие ПИТРС разделены на 2 группы: получающие лечение ПИТРС 1 линии (интерфероны, глатирамера ацетат, терифлуномид, диметилфумарат) (n=46) и получающие лечение ПИТРС 2 линии (натализумаб, окрелизумаб, сипонимод) (n=18) (рисунки 10 и 11). При оценке влияния терапии ПИТРС на процент очагов с СЦВ у пациентов с РС не удалось выявить значимых различий ( $p = 0,138$ ) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса) между пациентами, получающими ПИТРС 1-ой и 2-ой линии или по отдельным препаратам. При повторном обследовании 11 пациентов через 6 месяцев значимых отличий также не было выявлено (рисунки 12 и 13).

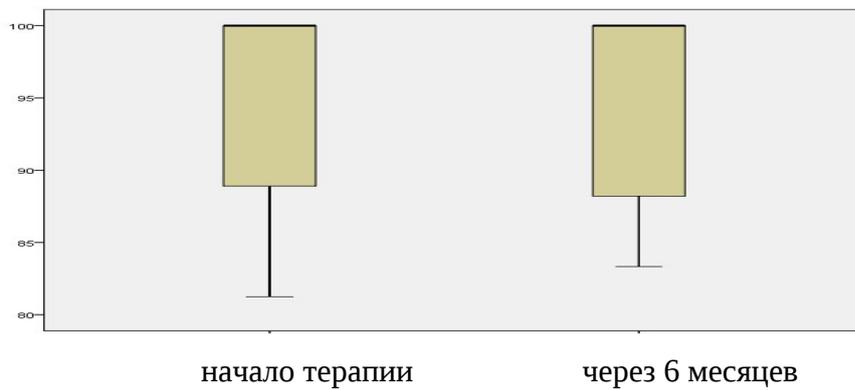
**Рисунок 10.** Анализ показателя "% очагов с веной на 3 Тл" в зависимости от показателя "Линия ПИТРС"



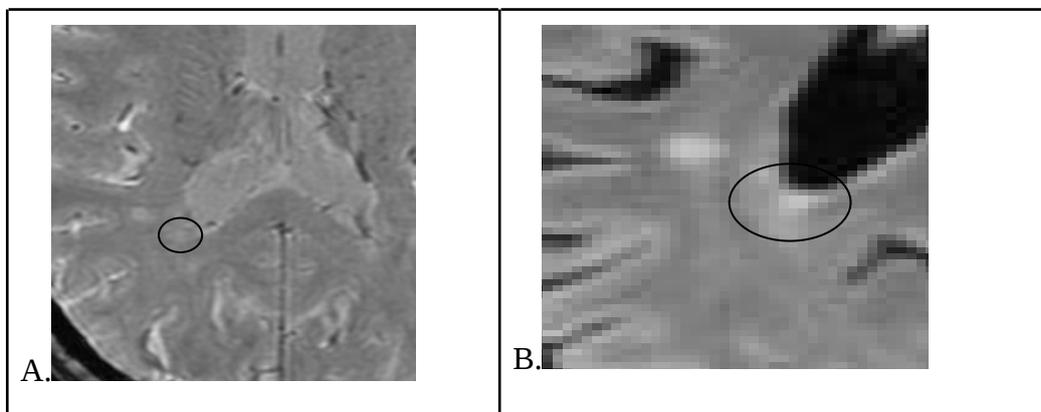
**Рисунок 11.** Анализ показателя "% очагов с венной на 3 Тл" в зависимости от показателя "Получаемое лечение"

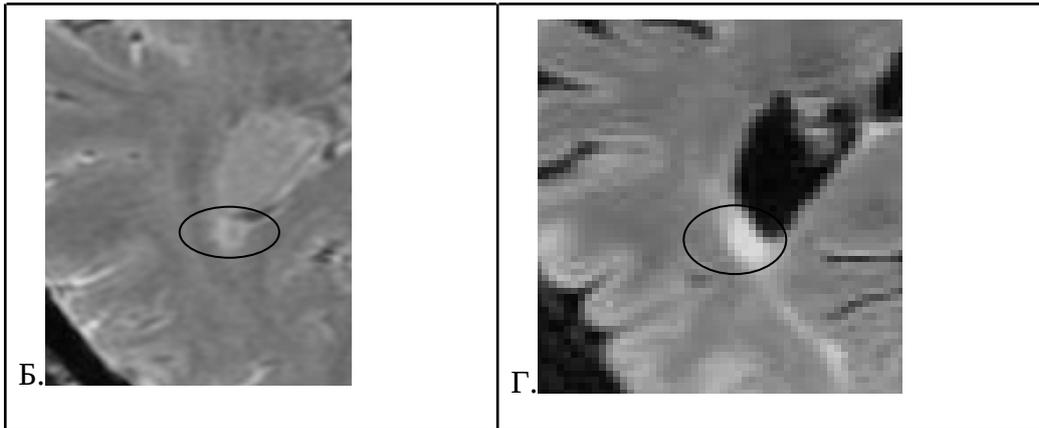


**Рисунок 12.** Диаграмма размаха признака процент очагов с СЦВ у 11 пациентов, получающих ПИТРС, в динамике (через 6 месяцев) на томографе с напряженностью поля 3 Тл.



**Рисунок 13.** МР-томограммы пациентки 30 лет с РРС, получающей глатирамера ацетат, которой проводилось МРТ в динамике на фоне терапии.



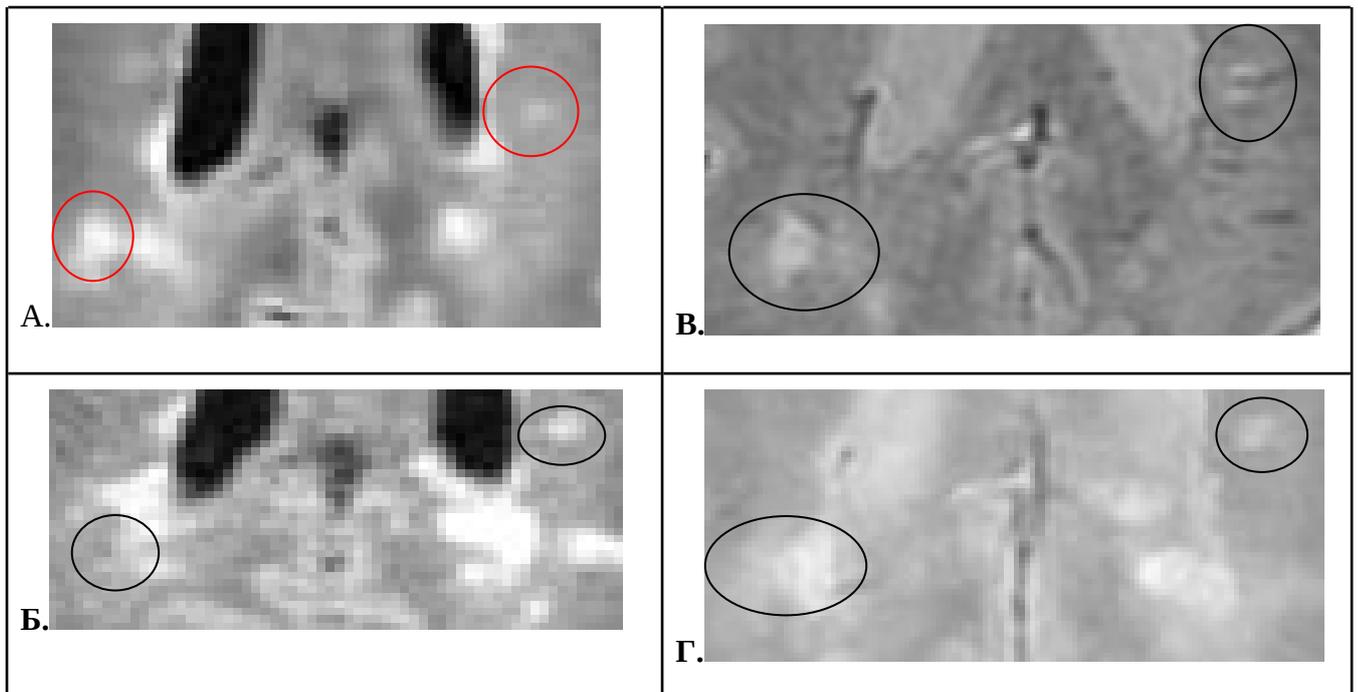


*Примечания.* При первичном МР-исследовании (А, В) доля очагов с СЦВ 87,5%. На SWI (А) и FLAIR (В) визуализируется бляшка РС с СЦВ. При повторном МР-исследовании (Б, Г) доля очагов с СЦВ также 87,5%. На SWI (Б) и FLAIR (Г) визуализируется та же бляшка РС в области заднего рога левого желудочка с СЦВ.

#### **Сравнение диагностических возможностей томографов с напряженностью поля 1,5 и 3 Тл в выявлении симптома центральной вены**

Из группы пациентов с РС выделена подгруппа из 11 человек, которым практически одновременно проводилось МРТ головного мозга на томографах с напряженностью поля 1,5 и 3 Тл (рисунки 14 и 15).

**Рисунок 14.** МР-томограммы пациента с РРС 22 года в режиме SWI (В,Г) и T2-FLAIR (А,Б)

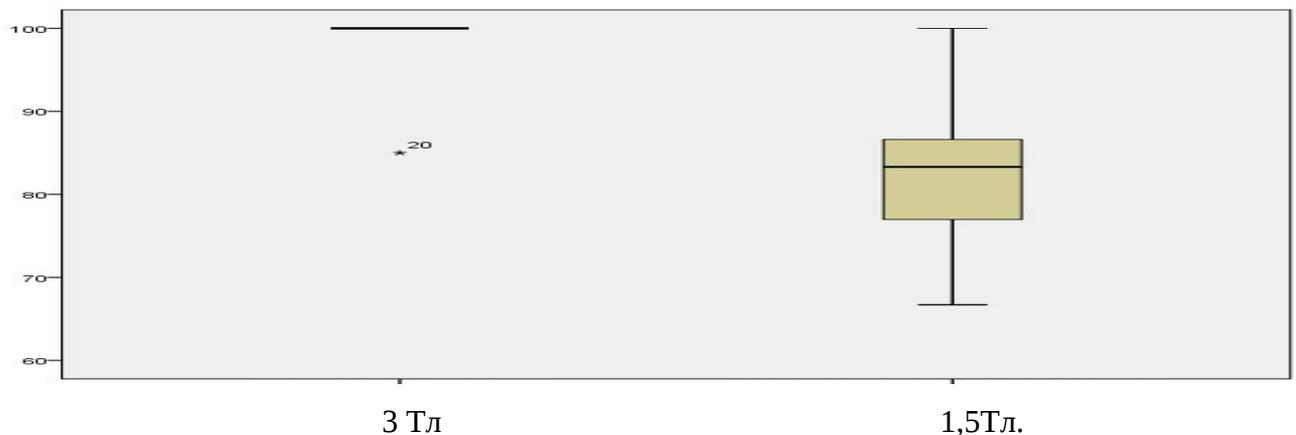


*Примечания.* Верхний ряд- исследование на томографе 3 Тл, нижний на 1,5 Тл томографе. Отмечается более низкая разрешающая способность 1,5 Тл томографа в визуализации СЦВ.

В очаге в левом полушарии на (Г) центральная вена визуализируется хуже, чем на (В) (обведен), а в очаге в области заднего рога правого желудочка на (Г) по сравнению с (В) не визуализируется совсем (обведен).

В результате в группе пациентов, которым проводилось МРТ головного мозга на томографах с напряженностью поля 1,5 и 3 Тл выявлено значимое различие ( $p=0,008$ ). Несмотря на выявленные различия, процент очагов с СЦВ, выявленный на томографе с напряженностью поля 1,5 Тл, более 50% с минимальным значением 66,7%. Меньшая частота выявляемых очагов с СЦВ при исследовании на 1,5 Тл томографе по сравнению с 3 Тл томографом была связана с меньшей разрешающей способностью томографа.

**Рисунок 15.** Диаграммы признака “процент очагов с СЦВ” при сравнении 3 Тл (слева) и 1,5 Тл (справа) томографа



### Выводы

1. Симптом центральной вены - чувствительный, но относительно низкоспецифичный диагностический маркер РС. При проведении МР-исследования на томографе с напряженностью поля 3 Тл чувствительность и специфичность 40 и 50% порога перивенулярных поражений в диагностике РС по нашим данным одинаковы и составляют 100% и 39,39% соответственно. Увеличение порога очагов с СЦВ в диагностике РС до 80% при исследовании на 3,0 Тл томографе снижает чувствительность и повышает специфичность метода до 91,9% и 60,7%. При сравнении диагностических возможностей МР-томографов с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тл в определении СЦВ выявлено преимущество аппаратов с полем 3,0 Тл, что обусловлено их более высокой разрешающей способностью.

2. Тип течения РС, тяжесть заболевания, прием ПИТРС всех поколений, наличие обострения и инфузии ГКС в последние 30 дней достоверно не влияют на частоту выявления СЦВ, что позволяет без ограничений использовать данный маркер у всех пациентов с РС и другими заболеваниями с очаговым поражением головного мозга.
3. У пациентов с МР-признаками обострения РС СЦВ в бляшках, накапливающих КВ, не имеет визуальных различий с СЦВ в бляшках РС, не накапливающих КВ, что также расширяет диагностические возможности данного маркера.
4. Установлено, что доля очагов с СЦВ ниже 40 и 50% порога достоверно отличалась у группы пациентов с РС по сравнению с группой пациентов с демиелинизирующими и недемиелинизирующими заболеваниями ЦНС с очаговым поражением головного мозга (ЗСОНМ, мигрень, СКВ, с-м Сусака, с-м CLIPPERS), что позволяет проводить дифференциальную диагностику с РС. Минимальное значение доли перивенулярных поражений у пациентов с РС в настоящем исследовании составило 60%, а максимальное значение доли перивенулярных поражений у пациентов с ЗСОНМ, мигренью, СКВ, с-м Сусака, с-м CLIPPERS составило 40%, поэтому выбранный на основании результатов исследований 50% порог перивенулярных поражений представляется оптимальным.
5. Сопоставимая с РС доля очагов с СЦВ у пациентов с ОРЭМ, БМС, а также у лиц с РИС не позволяет использовать данный симптом в дифференциальной диагностике этих состояний.

### **Практические рекомендации**

1. Подсчет очагов и оценка СЦВ является трудоемким процессом (10-30 мин), требующим от исследователя знаний критериев включения/исключения для очага и методики подсчета и анализа. Вышесказанное не позволяет рекомендовать оценку СЦВ в рутинной практике у всех пациентов. Рекомендуется использовать оценку и подсчет очагов с СЦВ у пациентов с очаговым поражением головного мозга по данным МРТ в диагностически неясных случаях в комплексе с другими методиками.
2. Для визуализации СЦВ следует дополнять рутинные при РС режимы МР-исследования режимами на основе градиентного эха (например SWI).
3. При проведении подсчета и оценки очагов с СЦВ рекомендуется пользоваться четкими критериями включения/исключения для пациента и очага (см. главу 2)
4. Рекомендуется использовать правило 50% (более вероятен РС при доле очагов с СЦВ более 50%) при подсчете и оценке очагов с СЦВ.

5. Использование томографов с напряженностью поля 1,5 и 3 Тл, по нашим данным, дает идентичные результаты в диагностике РС при оценке и подсчете очагов с СЦВ и использовании правила 50%, однако при возможности рекомендуется проводить оценку и подсчет очагов с СЦВ на 3 Тл томографе с оптимизированным режимом SWI в связи с более высокой разрешающей способностью.
6. Повышение порогового значения очагов с СЦВ до 80% (более вероятен РС при доле очагов с СЦВ более 80%) на томографе 3 Тл позволяет повысить специфичность метода, но снижает чувствительность метода. Чувствительность и специфичность 80% порога в диагностике РС-91,9 и 60,7% на 3 Тл томографе.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Белов С.Е., Бойко А.Н. Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2020, т.12, №15 (Прил. 1), с.29–32
2. Белов С.Е., Губский И.Л., Лелюк В.Г., Бойко А.Н. Использование симптома центральной вены для дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. Медицина экстремальных ситуаций 2021, №2, С. 131-13
3. Белов С.Е., Бойко А.Н. Симптом центральной вены при разных заболеваниях, протоколах МР-исследования и значениях поля томографа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; т. 122, №7/2, С.19–26.
4. Белов С.Е., Бойко А.Н., Долгушин М.Б. Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024; т. 124, С.58–65.