

КЛИНИЧЕСКИЕ И МРТ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Киселева Е. В., Спирин Н. В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

CLINICAL AND MRI FEATURES OF MALIGNANT MULTIPLE SCLEROSIS

Kiseleva E. V., Spirin N. V.

Yaroslavl State Medical University

АННОТАЦИЯ

ЦЕЛЬ: проанализировать клинические и магнитно-резонансные особенности рассеянного склероза у больных со злокачественным течением для определения предикторов развития заболевания.

МЕТОДЫ: Были сформированы две группы больных с достоверным диагнозом рассеянным склерозом: со злокачественным и доброкачественным течением. Всем обследуемым была проведена оценка анамнеза, выраженности неврологических нарушений, выполнена магнитно-резонансная томография в дебюте и на фоне терапии заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ: длительность первой ремиссии у больных в первой группе была достоверно короче. На МРТ головного мозга, выполненном в начале заболевания, у пациентов, которые в дальнейшем имели злокачественное течение рассеянного склероза, наблюдалось достоверно больше очагов в режиме T2, чем в группе с доброкачественным течением. Также в первой группе больных достоверно чаще диагностировалось поражение спинного мозга.

ВЫВОДЫ: Таким образом, наиболее значимыми предикторами злокачественного течения рассеянного склероза явились двигательные нарушения при дебюте, короткая первая ремиссия, более 20 очагов демиелинизации на МРТ при дебюте заболевания, наличие очагового поражения вещества спинного мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рассеянный склероз, злокачественное течение, клинические предикторы, МРТ-особенности.

ABSTRACT

OBJECT: to analyze the clinical and MRI characteristics of c in patients with malignant course to predict the development of the disease.

METHODS: Two groups of patients with multiple sclerosis were formed: malignant and benign multiple sclerosis. All patients underwent an assessment of the anamnesis, the severity of neurological disorders, magnetic resonance imaging in the debut and during treatment of the disease.

FINDINGS: The duration of the first remission was significantly shorter in patients in the first group. On the first MRI, significantly more T2 foci were observed in patients with malignant multiple sclerosis. Also, in the first group, spinal cord lesions were significantly more often diagnosed.

CONCLUSIONS: Thus, the most significant predictors of the malignant multiple sclerosis were motor disorders at onset, short first remission, more than 20 foci of demyelination on MRI at onset of the disease, the presence of focal lesions of the spinal cord substance.

KEYWORDS: multiple sclerosis, malignant course, clinical predictors, MRI features.

Введение (Introduction).

В настоящее время в литературе активно изучается возможность прогнозирования типа течения рассеянного склероза на максимально начальных этапах. Данная проблема является принципиально важной для определения тактики ведения пациентов: начала терапии по методу эскалации или индукции [1; 2]. В настоящее время для выбора оптимального препарата оценивают клинические, параклинические характеристики рассеянного склероза (РС). При выборе тактики ведения больных учитывается количество обострений за год, развитие стойких неврологических нарушений, наличие очагов в стволе и спинном мозге. Но данные показатели возможно оценить только спустя определенные промежутки времени, в течение которого развиваются необратимые изменения головного мозга и, как следствие,

стойкая инвалидизация пациента. В связи с этим ведется поиск максимально ранних и информативных предикторов дальнейшего агрессивного течения РС.

Литературный обзор (Literature Review).

На пути к анализу особенностей пациентов со злокачественным течением РС существует ряд трудностей. Прежде всего не хватает однозначности в вопросе критериев злокачественного, агрессивного РС. Также нет единства в выборе термина, обозначающего агрессивное течение РС. Классификация прогрессирующего РС, предложенная Lublin F.D. в 2014 году [3], включает четыре формы: активный с прогрессированием, активный без прогрессирования, неактивный с прогрессированием, неактивный без прогрессирования. Menon S., 2013 [4] выделил три варианта агрессивного РС: достижение балла по шкале инвалидизации EDSS6 баллов в течение

5 лет от дебюта РС, достижение EDSS 6 баллов и более к 40 годам, переход во вторично-прогрессирующее течение через 3 года от дебюта РС. По критериям Rush C.A., Heather J.M., Freedman M.S., 2015 [5] агрессивное течение ремиттирующего рассеянного склероза определяется наличием одного и более из перечисленных признаков:

- Балл по шкале инвалидизации EDSS, достигший 4 баллов в течение 5 лет от дебюта;
- Более 2 обострений с неполным регрессом симптоматики за последний год;
- Более 2 магнитно-резонансных томограмм (МРТ) головного мозга с новыми T2-очагами или накапливающимися контраст очагами на фоне лечения;
- Нет ответа на терапию на один или более препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза.

В соответствии с рекомендациями Всероссийского общества неврологов, злокачественным считается течение, при наличии нескольких тяжелых инвалидизирующих обострений в течение года и наличие Gd + T1-очагов или наличие быстрого нарастания очагового поражения на T2-взвешенных изображениях» [2].

Многие исследователи пытаются выявить возможные предикторы злокачественного течения РС, что позволило бы уже в начале заболевания применять максимально эффективную для данного пациента терапию. В литературе чаще всего рассматривают ряд клинических предикторов, таких как мужской пол, поздний возраст дебюта, короткая первая ремиссия, двигательные, вестибулярные, когнитивные нарушения, а также наличия множественных очагов, очагов в шейном отделе спинного мозга, зон атрофии по данным МРТ [6; 7; 8; 9; 10; 11].

Материалы и методы (Materials and methods).

Для анализа особенностей пациентов со злокачественным и доброкачественным течением РС были сформированы две группы больных с достоверным диагнозом РС, поставленным по критериям по критериям W.I. McDonald, 2005 и 2010 года [12; 13]. Для оценки степени выраженности неврологического дефицита использовались шкалы J.F. Kurtzke [14]: шкала повреждения функциональных систем (FS), шкала тяжести состояния больных EDSS. Для анализа особенностей течения РС использовались критерии канадской группы исследователей Rush C.A., Heather J.M., Freedman M.S., 2015 [5] в группу со злокачественным течением были включены больные, имеющие один и более критериев злокачественного течения, а также данное деление на группы основывалось на значениях скорости прогрессирования и/или количестве обострений в год. В группу со злокачественным течением были отнесены пациенты, имеющие скорость прогрессирования (балл EDSS/длительность РС в годах) и/или количество обострений в год 0,5 и более. В первую группу вошли 44 пациента, 24 женщины и 20 мужчин, группу с доброкачественным течением составили 32 пациента: 18 жен-

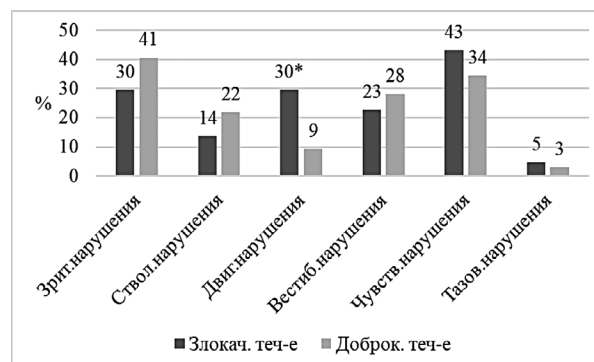
щин и 14 мужчин. Средний возраст в первой группе был 38 лет [30,5; 42], в группе сравнения 37 лет [32; 44]. Длительность заболевания в сравниваемых группах была сопоставима и составила 84 мес. [54; 134] и 108 мес. [60; 150], соответственно ($U=623$, $p=0,39$).

Всем пациентам была выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением до начала терапии, а также на фоне лечения. МРТ выполнялась на МР-сканере Siemens Essenza с магнитной индукцией 1,5 Тесла.

Для анализа полученных результатов использовалась программа Statistica 10.0. Результаты были представлены с использованием медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Для оценки достоверности различий по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни (U), по качественному признаку – точный критерий Фишера. При проведении корреляционного анализа использовался метод Спирмена (R). Критический уровень значимости составлял $p<0,05$.

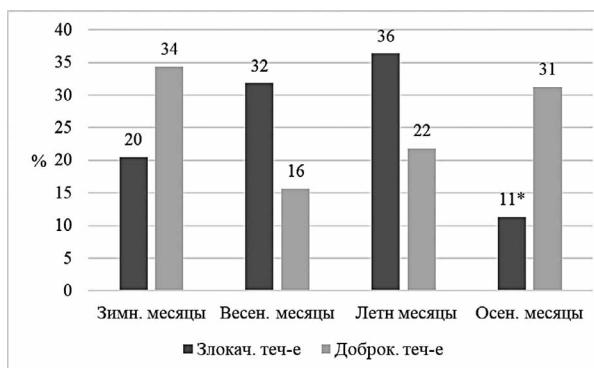
Результаты (Results).

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту начала заболевания: 28 лет [22; 33] и 27,3 лет [22; 34], соответственно. В обеих группах практически в 70 % случаев наблюдался моносимптомный дебют. При анализе симптомов при дебюте в группе с злокачественным течением выявлено преобладание двигательных нарушений (рисунок 1).



* $p<0,05$.

Рисунок 1. Симптомы при дебюте



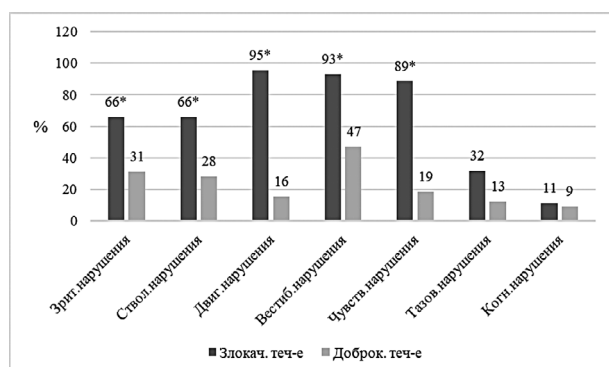
* $p<0,05$.

Рисунок 2. Тип течения и время рождения пациентов

Также было отмечено, что в группе больных со злокачественным течением РС преобладали пациенты, рожденные в весенние и летние месяцы (рисунок 2).

Длительность первой ремиссии у больных в первой группе составила 12 мес. [6; 24], и 48 мес. [12; 66] в группе сравнения ($U=465$, $p=0,01$). Была выявлена прямая корреляция длительности первой ремиссии и возраста пациентов ($R=0,25$, $p=0,03$).

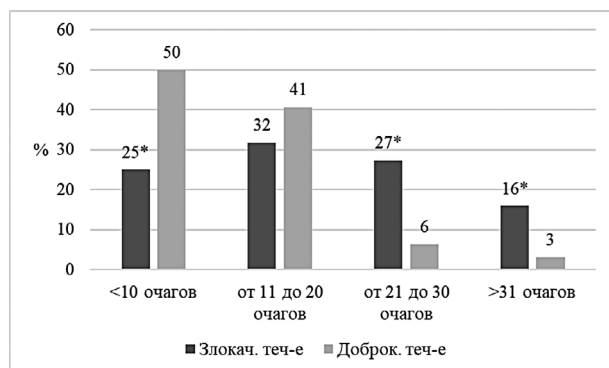
При анализе особенностей неврологического дефицита у больных со злокачественным течением значительно чаще наблюдались двигательные и чувствительные нарушения (рисунок 3).



*- $p<0,05$.

Рисунок 3. Особенности неврологических нарушений у больных с различным типом течения РС.

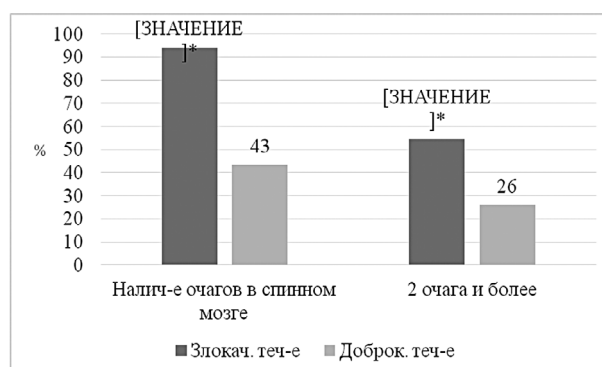
На МРТ головного мозга, выполненном в начале заболевания, у пациентов, которые в дальнейшем имели злокачественное течение РС, наблюдалось достоверно больше очагов в режиме T2, чем в группе с доброкачественным течением (рисунок 4).



*- $p<0,05$.

Рисунок 4. Количество T2 очагов на первом МРТ головного мозга в сравниваемых группах.

Практически у всех пациентов первой группы было выявлено очаговое поражение спинного мозга, у половины больных наблюдалось 2 и более очагов (рисунок 5).



*- $p<0,05$.

Рисунок 5. Наличие и количество очагов в спинном мозге по данным МРТ.

Время от дебюта до начала терапии ПИТРС в группе больных со злокачественным течением в среднем составило 24 года [12; 48], в группе сравнения – 12 лет [6; 36], ($U=462$, $p=0,05$). Однако, стоит отметить, что количество замен в рамках международного непатентованного наименования в сравниваемых группах было сопоставимо и не оказало влияния на течение заболевания (28 пациентов (65 %) и 18 пациентов (56 %), соответственно).

Обсуждение (Discussions).

Для выполнения анализа клинических и МРТ особенностей у больных со злокачественным течением РС все пациенты были разделены на группы с использованием не только критериев канадской группой исследователей, но и имеющие определенную скорость прогрессирования и количеством обострений в год. Данные критерии позволили отобрать больных, имеющих злокачественное течение РС на всем протяжении заболевания.

Сформированные группы не различались по возрасту и полу. Однако, по данным предыдущих исследований, злокачественного течения чаще наблюдалась у мужчин (Tremlett H., Paty D., 2006). Также в обеих группах наблюдался моносимптомный дебют, но у пациентов со злокачественным течением чаще наблюдались двигательные нарушения в дебюте заболевания.

В первой группе больных РС преобладали пациенты, рожденные в весенние и летние месяцы. Данные особенности могут быть связаны с тем фактом, что первый триместр их внутриутробного развития пришелся на осенние и зимние месяцы, наиболее дефицитные по витамину Д. Ранее в литературе отмечалась большая распространенность РС у больных, рожденных с мая по октябрь [15].

В ходе нашего исследования была подтверждена связь продолжительности первой ремиссии со злокачественным течением РС. При короткой первой ремиссии впоследствии наблюдалось более активное течение демиелинизирующего процесса [16]. Злокачественное течение РС было обусловлено, в большей степени, двигательными и чувствительными нарушениями.

Также, прогностически неблагоприятным явилось большее количество очагов демиелинизации, выявленных по данным МРТ в режиме T2, в дебюте заболевания. У больных со злокачественным течением чаще наблюдалось многоочаговое поражение спинного мозга. Поражение шейного отдела спинного мозга при злокачественном течении РС отмечалось и ранее.

При позднем начале патогенетической терапии чаще, в последующем, возникало злокачественное течение РС.

Заключение (Conclusions).

Таким образом, наиболее значимыми предикторами злокачественного течения РС явились двигательные нарушения при дебюте РС, короткая первая ремиссия, более 20 очагов демиелинизации на МРТ при дебюте заболевания, наличие очагового поражения вещества спинного мозга.

Благодарности (Acknowledgements). Данное исследование проведено при частичной финансовой поддержке гранта президента РФ (МК-6100.2018.7).

Список литературы (References).

1. Бойко А. Н. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза. Медицинский совет 2015, № 5, 78–88. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-5-7-18.
2. Рекомендации по использованию новых препаратов (тизабри, гилениа, мовектро) для патогенетического лечения рассеянного склероза. Всероссийское общество неврологов. Секция по демиелинизирующим заболеваниям. М.: ООО «Здоровье человека», 2011, 140.
3. Lublin F. D. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol.* 2014; 72(1): 1–6. DOI: 10.1159/000367614.
4. Menon S., Shirani A., Zhao Y., Oger J., Traboulsee A., Freedman M. S., Tremlett H. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84: 1192–1198. DOI: 10.1136/jnnp-2013-304951.
5. Rush C. A., MacLean H. J., Freedman M. S. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol.* 2015. 11(7): 379–89. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.85
6. Sailer M., O’Riordan J. I., Thompson A. J., Kingsley D. P., et al. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology.* 1999; 52: 599–606. DOI: 10.1212/wnl.53.8.1893.
7. Tremlett H., Paty D., Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology.* 2006; 66: 172–177. DOI: 10.1212/01.wnl.0000194259.90286.fe.
8. Rudick R. A., Lee J. C., Simon J., Fisher E. Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: a 13-year longitudinal study. *Ann. Neuro.* 2006; 60: 236–242. DOI: 10.1002/ana.20883.
9. Kornek B., Lassmann H. Neuropathology of multiple sclerosis-new concepts. *Brain Res. Bull.* 2003; 61: 321–326. DOI: 10.1177/135245859800400301.
10. Lassmann H., Horssen J., Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nature reviews. Neurology.* 2012; 8: 647–656. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.168.
11. Lukas C., Minneboo A., de Groot V., Moraal B., Knol D. L., et al. Early central atrophy rate predicts 5 year clinical outcome in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2010; 81: 1351–1356. DOI: 10.1136/jnnp.2009.199968.
12. Polman C. H., Reingold S. C., Edan G. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria». *Ann Neurol.* 2005. 58(6): 840–846. DOI: 10.1002/ana.20703.
13. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B., Clanet M., Cohen J. A. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69(2): 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366
14. Kurtzke J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J. F. Kurtzke // *Neurology.* – 1983. – Vol. 33(11). – P. 1444–1452. DOI: 10.1212 / wnl.33.11.1444.
15. Sidhom Y., Kacem I., Bayoudh L., Ben Djebara M., Hizem Y., Ben Abdelfettah S., Gargouri A., Gouider R. Season of birth and multiple sclerosis in Tunisia. *Mult Scler Relat Disord.* 2015; 4(6): 491–494. doi: 10.1016/j.msard.2015.08.002.
16. Trojano M., Avolio C., Manzari C., Calò A., De Robertis F., et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1995; 58: 300–306. DOI: 10.1136/jnnp.58.3.300.