

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Джапаралиева Н.Т., Лорина Л.В., 2015
УДК 616.832-004.2:616.831.39

**АТРОФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА
ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ**

Н.Т. Джапаралиева, Л.В. Лорина

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань

Проанализированы изменения параметров мозолистого тела в зависимости от типа течения, срока заболевания и степени инвалидизации при рассеянном склерозе. Наиболее чувствительным по отношению к исследуемым показателям оказался ствол мозолистого тела, в меньшей степени колена. Атрофические изменения колена и ствола мозолистого тела прогрессируют с утяжелением типа течения заболевания, увеличением срока болезни и нарастанием степени инвалидизации. При одинаковом сроке заболевания атрофия мозолистого тела у больных с первично-прогредиентным течением рассеянного склероза выражена гораздо сильнее, чем при других типах течения. Уменьшение размеров мозолистого тела при прогрессирующих типах течения свидетельствует о продолжающейся вторичной дегенерации волокон.

Ключевые слова: мозолистое тело, МРТ-морфометрия, атрофия, рассеянный склероз.

Рассеянный склероз (РС) – заболевание с аутоиммунными механизмами, характеризующееся появлением ограниченных зон воспаления, демиелинизации и аксонального повреждения в центральной нервной системе, которые могут быть выявлены морфологически и с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Общеизвестным является диффузное поражение белого и серого вещества центральной нервной системы, приводящее к развитию атрофии головного и спинного мозга [1, 5].

Выраженность неврологических симптомов при РС в большой степени связана с общей атрофией головного мозга [11]. В настоящее время атрофия головного мозга рассматривается, как наиболее специфический маркер тяжести заболевания [4]. В морфологических и МРТ исследованиях была показана относительно ранняя и быстро нарастающая атрофия мозолистого тела (МТ) [7]. На более поздних стадиях болезни отмечено

уменьшение объема мозолистого тела, развивающееся по мере прогрессирования заболевания [6]. Объем мозолистого тела коррелировал с тяжестью заболевания, при этом отсутствовали корреляции между выраженностью атрофии и полом, возрастом больных, длительностью и возрастом начала заболевания, типом течения рассеянного склероза [7]. Недостаточность сведений о скорости и временном интервале развития каллозальной атрофии с момента поражения вещества головного мозга уменьшает достоверность подобных исследований [8]. Кроме того, отмечается противоречивость данных о связи атрофии спайки с клиническими симптомами при рассеянном склерозе [7]. Исследования, продемонстрировавшие важную роль атрофии в развитии нетрудоспособности больных РС, ставят вопрос о необходимости точного измерения выраженности атрофических изменений мозолистого тела. Современные методи-

ческие подходы требуют специальной аппаратуры, компьютерных программ и обученного персонала, что возможно только в некоторых специализированных центрах. В связи с этим большой интерес представляют простые линейные методы оценки атрофии [3, 4].

Цель работы: с помощью методики МРТ-морфометрии выявить изменения мозолистого тела, наблюдающиеся на МРТ у больных рассеянным склерозом, и установить взаимосвязь данных изменений с типом течения, сроком заболевания и степенью инвалидизации больных.

Материалы и методы

Обследовано 120 пациентов, из них 46 мужчин (38,3%) и 74 женщины (61,7%) в возрасте от 19 до 65 лет, средний возраст $39,74 \pm 11,96$. На момент обследования в возрастной группе до 30 лет находился 31 человек (25,8%), в группе 31-40 лет – 30 больных (25%), в возрасте 41-50 лет – 35 пациентов (29,2%), старше 51 года – 24 человека (20%). Всем больным был выставлен диагноз достоверный рассеянный склероз согласно критериям Макдональда (2005). Дебют рассеянного склероза (ДРС) диагностирован у 12 человек (10%), ремиттирующий РС (РРС) – у 53 пациентов (44,2%), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) – у 43 больных (35,8%), первично-прогрессирующий РС (ППРС) – у 12 человек (10%). Срок заболевания составил от 1 до 20 лет, в среднем $7,89 \pm 5,22$, при этом 2/3 пациентов (66,7%) болели менее 10 лет.

Оценка неврологического статуса пациентов проводилась по шкале функциональных систем Куртцке и шкале инвалидизации EDSS. Средний балл обследованной группы больных по шкале EDSS составил $4,11 \pm 1,48$ балла (от 2,0 до 8,0). На основании степени инвалидизации выделено 3 группы пациентов: EDSS ≤ 3 баллов (легкая инвалидизация) – 40 больных (33,3%); EDSS от 3,5 до 5 баллов включительно (умеренная инвалидизация) – 53 пациента (44,2%); EDSS более 5,5 баллов (выраженная инвалидизация) – 27 человек (22,5%).

МРТ с целью подтверждения диагноза проведена всем 120 пациентам. МРТ

исследование проводилось по общепринятой методике в трех проекциях в режимах T1, T2 и протонной плотности на аппарате «Magnetom Symphony» фирмы «Siemens» с напряжением магнитного поля 1,5 Тл. Рутинное описание структуры головного мозга и его изменений дополнялось специальным исследованием размеров мозолистого тела по протоколу, разработанному на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России [2]. Для количественной оценки мозолистого тела использовался среднесагиттальный срез в T1 режиме. С помощью компьютерной программы обработки графической информации при морфометрии проводилось вычисление следующих размеров мозолистого тела (в мм): колена (расстояние между передней и задней точками колена МТ), ствола (расстояние между верхней и нижней точками середины средней трети ствола МТ), валика (расстояние между передней и задней точками валика МТ).

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистической программы SPSS for Windows 13.0. Для анализа использовались непараметрические методы, так как в большинстве выборок распределение признаков не соответствовало нормальному распределению. Для описания количественных признаков рассчитывались медиана (Me), нижний и верхний квартили (LQ-UQ). Номинальные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот, средние значения – в виде $M \pm m$. Достоверность различий двух независимых выборок определялась с использованием критерия Манна-Уитни. При $p < 0,05$ различие считалось значимым. Статистический анализ связи признаков проводился с помощью непараметрического метода корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Значения исследуемых параметров мозолистого тела в целом составили: колена – 10,0 (8,0-11,0) мм, ствол – 5,0 (4,0-6,0) мм, валик – 10,0 (9,0-11,0) мм. Статистически значимой разницы между груп-

пами в зависимости от пола и возраста выявлено не было.

При анализе показателей в зависимости от типа течения наблюдалось равномерное снижение всех параметров по отношению к дебюту, причём уменьшение прогрессировало с утяжелением типа течения. При анализе показателей в зависимости от срока

заболевания и степени инвалидизации также выявлено прогрессирующее снижение исследуемых параметров мозолистого тела с увеличением срока заболевания и тяжести состояния пациента. Средние значения параметров в зависимости от типа течения, срока болезни и балла EDSS представлено в таблице 1.

Таблица 1

Показатели морфометрических параметров мозолистого тела в зависимости от типа течения, срока заболевания и степени инвалидизации

Показатели		Колено МТ Ме (LQ-UQ)	Ствол МТ Ме (LQ-UQ)	Валик МТ Ме (LQ-UQ)
Тип течения	ДРС	13,0 (11,0-13,0)	6,5 (6,0-7,0)	10,0 (10,0-12,0)
	РРС	10,0 (9,0-11,0)	5,0 (4,5-6,0)	10,0 (9,0-11,5)
	ВПРС	9,0 (7,0-11,0)	4,0 (3,0-5,0)	10,0 (9,0-11,0)
	ППРС	8,0 (6,0-9,0)	5,0 (4,0-5,9)	9,0 (8,0-11,0)
Срок болезни	1	13,0 (11,0-13,0)	6,5 (6,0-7,0)	10,0 (10,0-12,0)
	2-5	11,0 (10,0-12,0)	6,0 (5,0-6,0)	10,5 (9,0-12,5)
	6-10	10,0 (8,7-11,0)	5,0 (4,0-5,0)	11,0 (9,0-11,0)
	11-20	8,0 (6,0-9,0)	4,0 (3,0-5,0)	10,0 (7,3-11,0)
EDSS (баллы)	1-3	8,0 (6,0-9,0)	5,0 (4,0-5,9)	9,0 (8,0-11,0)
	3,5-5	10,0 (9,0-11,0)	5,0 (4,0-6,0)	1,10 (9,0-12,0)
	5,5-8	8,0 (6,0-10,0)	4,0 (3,0-5,0)	9,0 (8,0-11,0)

При анализе параметров мозолистого тела между группами в зависимости от типа течения получены следующие результаты. В группе пациентов с дебютом РС выявлены достоверные различия ($p < 0,01$) с остальными группами по толщине колена и ствола мозолистого тела, кроме того, имеется достоверное различие ($p < 0,05$) с

группой пациентов с ППРС по толщине валика мозолистого тела. В группе больных с ремиттирующим РС выявлены достоверные различия ($p < 0,01$) с группами ВПРС и ППРС по толщине колена и ствола мозолистого тела. Достоверных различий между группами пациентов с ВПРС и ППРС не получено (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ морфометрических параметров мозолистого тела в зависимости от типа течения заболевания

Показатели		Колено МТ		Ствол МТ		Валик МТ	
		U	P	U	P	U	P
Тип течения	ДРС – РРС	146,0	0,003	125,0	0,001	248,0	0,230
	ДРС – ВПРС	57,5	0,000	40,5	0,000	200,5	0,235
	ДРС – ППРС	11,5	0,000	16,5	0,001	30,0	0,013
	РРС – ВПРС	736,0	0,003	618,5	0,000	1081,0	0,663
	РРС – ППРС	138,0	0,002	256,0	0,291	213,5	0,072
	ВПРС – ППРС	201,5	0,246	176,0	0,085	194,5	0,190

Анализ параметров мозолистого тела в зависимости от срока заболевания проводился между группами пациентов с дебютом, ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС. Получены следующие результаты. В группе больных со сроком заболевания до

1 года выявлены статистически достоверные различия с остальными группами по толщине колена и ствола мозолистого тела, причём с увеличением срока заболевания достоверность нарастала ($p < 0,05$; $p < 0,001$). В группах больных со сроком заболевания от 2 до 5

лет и от 6 до 10 лет получены такие же результаты, при этом наблюдалась прямая зависимость: при увеличении разницы в сроке заболевания между группами увеличивалась достоверность различий.

Результаты сравнительного анализа показателей между группами в зависимости от срока заболевания представлены в таблице 3.

Таблица 3
Сравнительный анализ морфометрических параметров мозолистого тела в зависимости от срока заболевания

Показатели		Колено МТ		Ствол МТ		Валик МТ	
		U	P	U	P	U	p
Срок болезни	1 – 2-5	103,0	0,028	83,0	0,004	152,0	0,429
	1 – 6-10	61,0	0,001	42,5	0,000	151,5	0,418
	1 – 11-20	39,5	0,000	40,0	0,000	145,0	0,086
	2-5 – 6-10	297,5	0,021	242,0	0,001	448,0	0,976
	2-5 – 11-20	207,5	0,000	205,5	0,000	437,0	0,181
	6-10 – 11-20	359,0	0,019	367,5	0,022	434,5	0,170

В связи с особенностями течения и скорости прогрессирования группа пациентов с первично-прогрессирующим РС анализировалась отдельно. Средний срок заболевания у пациентов с первично-прогрессирующим течением составил $7,25 \pm 4,33$ лет, т.е. практически совпадал с общим средним сроком заболевания. При этом выявлена статистически достоверная разница ($p < 0,001$; $p < 0,05$) по толщине

колена, ствола и валика мозолистого тела между группами пациентов со сроком заболевания менее 10 лет и пациентами с первично-прогрессирующим типом течения. Между пациентами со сроком заболевания более 10 лет и больными с первично-прогрессирующим РС достоверной разницы по исследуемым параметрам не выявлено. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4
Сравнительный анализ морфометрических параметров мозолистого тела при разных сроках заболевания и при первично-прогрессирующем течении

Показатели		Колено МТ		Ствол МТ		Валик МТ	
		U	P	U	P	U	p
Срок болезни	1 – ППРС	11,5	0,000	16,5	0,001	30,0	0,013
	2-5 – ППРС	49,5	0,000	109,5	0,039	113,0	0,057
	6-10 – ППРС	96,0	0,018	166,0	0,683	105,5	0,033
	11-20 – ППРС	194,0	0,598	139,5	0,061	189,5	0,524

При анализе параметров мозолистого тела между группами в зависимости от степени инвалидизации (балла EDSS) получены следующие результаты. Выявлена статистически достоверная разница ($p < 0,01$) между группами пациентов с лёгкой инвалидизацией и умеренной инвалидизацией по толщине ствола мозолистого тела. Между группами пациентов с инвалидизацией до 5 баллов и выраженной инвалидизацией (свыше 5,5 баллов) отмечены достоверные различия ($p < 0,001$; $p < 0,05$) по всем параметрам. Результаты сравнительного анализа

показателей между группами в зависимости от степени инвалидизации представлены в таблице 5.

Проведен корреляционный анализ групп пациентов и морфометрических показателей мозолистого тела. Выявлены положительные корреляционные связи слабой силы между возрастом и сроком болезни, возрастом и степенью инвалидизации; средней силы между сроком болезни и степенью инвалидизации. Получены отрицательные корреляционные связи слабой силы между сроком болезни

Таблица 5

Сравнительный анализ морфометрических параметров мозолистого тела в зависимости от степени инвалидизации (балла EDSS)

Показатели		Колено МТ		Ствол МТ		Валик МТ	
		U	p	U	P	U	p
EDSS (баллы)	1-3 – 3,5-5	921,0	0,275	683,5	0,003	930,5	0,309
	1-3 – 5,5-8	228,0	0,000	188,5	0,000	390,5	0,052
	3,5-5 – 5,5-8	382,0	0,001	473,5	0,011	460,5	0,009

и толщиной валика мозолистого тела; средней силы между сроком болезни, и толщиной колена и ствола мозолистого тела, а также между степенью инвалидизации и толщиной колена и ствола мозолистого тела. При корреляционном анализе показателей

мозолистого тела между собой выявлены сильные положительные связи между коленом и стволом мозолистого тела и связи меньшей силы между этими параметрами и валиком мозолистого тела. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 6.

Таблица 6

Корреляционный анализ групп пациентов и морфометрических параметров мозолистого тела

Показатели	Возраст	Срок болезни	EDSS	Колено МТ	Ствол МТ	Валик МТ
Возраст	-	,373 (**)	,449 (**)	,001	-,095	,123
Срок болезни	,373 (**)	-	,586 (**)	-,504 (**)	-,562 (**)	-,196 (*)
EDSS	,449 (**)	,586 (**)	-	-,371 (**)	-,455 (**)	-,150
Колено МТ	,001	-,504 (**)	-,371 (**)	-	,656 (**)	,588 (**)
Ствол МТ	-,095	-,562 (**)	-,455 (**)	,656 (**)	-	,562 (**)
Валик МТ	,123	-,196 (*)	-,150	,588 (**)	,562 (**)	-

Примечание. Статистическая значимость корреляций: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

Выводы

Проанализированы изменения параметров мозолистого тела при рассеянном склерозе в зависимости от типа течения, срока заболевания и степени инвалидизации. Наиболее чувствительным по отношению к исследуемым показателям оказался ствол мозолистого тела, в меньшей степени колено. Валик мозолистого тела изменялся под действием указанных параметров минимально. Атрофические изменения колена и ствола мозолистого тела прогрессируют с утяжелением типа течения заболевания, увеличением срока болезни и нарастанием степени инвалидизации. Валик мозолистого тела подвергается значительной атрофии только при первично-прогрессирующем течении рассеянного склероза и, соответственно, выраженной инвалидизации. При одинако-

вом сроке заболевания атрофия мозолистого тела у больных с первично-прогрессирующим течением рассеянного склероза выражена гораздо сильнее, чем при других типах течения. При сроке заболевания более 10 лет и прогрессирующего типах течения существенной разницы между исследуемыми параметрами не выявлено. Таким образом, каллозальная атрофия является маркером нейродегенеративных процессов в белом веществе больших полушарий головного мозга. Уменьшение размеров мозолистого тела при прогрессирующих типах течения свидетельствует о продолжающейся вторичной дегенерации волокон, при этом у больных с первично-прогрессирующим типом течения рассеянного склероза преобладает первичная прогрессирующая диффузная потеря аксонов. Полученные

результаты отражают процессы первичной и вторичной дегенерации мозолистого тела при рассеянном склерозе.

Применение каллозальной морфометрии позволяет объективно оценить степень выраженности атрофических изменений мозолистого тела и скорость развития нейродегенеративных процессов. Количественная оценка параметров мозолистого тела может быть использована для уточнения типа течения и прогностической оценки прогрессирования заболевания.

Литература

1. Лорина Л.В. Современные принципы терапии рассеянного склероза (на примере Рязанской области) / Л.В. Лорина, Н.Т. Джапаралиева, Л.М. Михеева // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – №4. – С. 162-167.
2. Пат. 2396907 РФ, МПК А61В6/03. Способ прижизненного определения размеров мозолистого тела / А.Н. Бирюков. – № 2396907. – заявл. 18.02.2008; опубл. 20.08.2010.
3. Прахова Л.Н. Атрофические изменения в головном мозге и их связь с неврологическими нарушениями у больных рассеянным склерозом / Л.Н. Прахова, А.Г. Ильвес, А.М. Петров // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2009. – Т. 109, №7. – С. 32-37.
4. Трофимова Т.Н. Лучевая диагностика рассеянного склероза / Т.Н. Трофимова, Н.А. Тотолян, А.В.Пахомов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. – 128 с.
5. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 272 с.
6. Якушев К.Б. МРТ-анализ изменений мозолистого тела при очаговых и диффузных поражениях головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.Б. Якушев. – Нижний Новгород, 2007. – 24 с.
7. Corpus callosum atrophy – a simple predictor of multiple sclerosis progression: a longitudinal 9-year study / M. Vaneckova [et al.] // Eur. Neurol. – 2012. – Vol. 68, №1. – P. 7-23.
8. Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients / O. Yaldizli [et al.] // J. Neurol. – 2010. – Vol. 257, № 8. – P. 1256-1264.
9. Corpus callosum atrophy correlates with gray matter atrophy in patients with multiple sclerosis / E. Klawiter [et al.] // J. Neuroimag. – 2011. – Vol. 19, №11. – P. 26-27.
10. Martola J. Progression of non-age-related callosal brain atrophy in multiple sclerosis: a 9-year longitudinal MRI study representing four decades of disease development / J. Martola, L. Stawiarz, S. Fredrikson // J. Neurol., Neurosurg. and Psych. – 2007. – Vol. 78. – P. 375-380.
11. Zivadinov R. Neuroimaging in multiple sclerosis / R. Zivadinov, J. Cox // Int Rev. Neurobiol. – 2007. – Vol. 79. – P. 449-474.

ATROPHIC CHANGES OF THE CORPUS CALLOSUM IN MULTIPLE SCLEROSIS

N.T. Dzhaparaliev, L.V. Lorina

The changes in the parameters of the corpus callosum, depending on the type of flow, duration of disease and degree disability in multiple sclerosis. Most sensitive with respect to the investigated indices proved trunk of the corpus callosum, to a lesser extent the knee. For the same period of the disease atrophy of the corpus callosum in patients with primary progressive course of multiple sclerosis is much more pronounced than in other types of flow. Reducing the size of the corpus callosum in progressive types of flow suggests ongoing secondary degeneration of fibers.

Keywords: *the corpus callosum, MRI morphometric, atrophy, multiple sclerosis.*

Лорина Л.В. – к.м.н., доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

E-mail: neurology.rzgmu@mail.ru

Джапаралиева Н.Т. – очный аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

E-mail: neurology.rzgmu@mail.ru