

УДК 616.831-004-079.5(470.341)

## КРИТЕРИИ МАКДОНАЛЬДА-2010 ПРИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА: АПРОБАЦИЯ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ

И.В. Шаленков<sup>1</sup>, А.Н. Белова<sup>2</sup>,<sup>1</sup>ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем – Нижний Новгород»,<sup>2</sup>ФБГУ «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»*Шаленков Игорь Вадимович – e-mail: ishalen@yandex.ru*

Цель работы: сравнить параметрические характеристики двух вариантов МРТ-критериев ранней диагностики рассеянного склероза (МакДональда-2005 и МакДональда-2010) в нижегородской популяции пациентов. Материалы и методы. Ретроспективно оценены клинические и нейровизуализационные характеристики 82 больных с симптомами, наличие которых могло указывать на заболевание рассеянным склерозом. Рассчитаны чувствительность, специфичность, точность новых критериев и их положительная и отрицательная прогностическая валидность для конвертации клинически изолированного синдрома в достоверный рассеянный склероз. Результаты и обсуждение. Показано, что параметрические характеристики пересмотренных в 2010 г. критериев аналогичны показателям, полученным международным комитетом в европейской популяции. Возможность раннего установления диагноза рассеянного склероза с учетом результатов единственной МРТ представляется очень важной, но ограничена высокой стоимостью нейровизуализационного обследования.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, рассеянный склероз, критерии МакДональда.

Aim of investigation. The aim of our work is to compare the ability of old (2005) and new (2010) sets of MRI criteria to be used to early diagnose MS in Russian population. Materials and methods. Clinical and neuroimaging features of 82 patients with signs and symptoms proposed for multiple sclerosis were retrospectively analyzed accordingly to previous and revised McDonald criteria. Sensitivity, accuracy, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive value for conversation from clinically isolated syndromes to clinical definite multiple sclerosis for the revised McDonald criteria were calculated. Results and discussion. The ability of revised McDonald criteria for early MS diagnostics in Russian population appeared to be the similar to that had been determined by international panel in Europe. The possibility to establish the MS diagnosis early based on the single MRI is very important but the high MRI price is a limitation factor as yet.

**Key words:** multiple sclerosis, McDonald criteria, Magnetic Resonance Imaging.

**Р**ассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое прогрессирующее инвалидирующее аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), поражающее преимущественно лиц молодого и среднего возраста [1, 2]. Чем раньше начато лечение РС, тем лучше долгосрочный прогноз и ниже инвалидизация заболевшего [3, 4, 5]. В связи с этим особую актуальность приобретает ранняя диагностика РС.

Диагностика рассеянного склероза основывается на данных анамнеза, неврологического осмотра и результатах дополнительных методов обследования (магнитно-резонансная томография (МРТ), вызванные потенциалы, анализ цереброспинальной жидкости). Для подтверждения диагноза «клинически достоверный рассеянный склероз» (КДРС) необходимо иметь доказательства диссеминации болезни «в пространстве и времени» (признаки отдельно расположенных очагов в ЦНС, возникновение которых разделено во времени), а также исключить все другие возможные причины возникновения клинических проявлений [6, 7, 8]. Основополагающими при установлении диагноза «рассеянный склероз» в настоящее время являются разработанные в 2001 г. и пересмотренные в 2005 и в 2010 гг. критерии Международного комитета по диагностике РС, названные в честь председателя комитета «критериями МакДональда» (таблица 1) [9, 10, 11].

Пересмотр критериев, произведенный в 2010 г., касался в первую очередь тех показателей диссеминации процесса в месте и времени, которые основаны на результатах МРТ. Новые критерии позволяют в ряде случаев установить диагноз клинически достоверного РС уже при первом обращении пациента с учетом результатов всего лишь одной МРТ, что представляется крайне важным для своевременной диагностики заболевания. Однако при разработке новых критериев использовались данные пациентов только западноевропейской и североамериканской популяций, что делает необходимым валидизацию критериев МакДональда-2010 в российской популяции.

**Цель исследования:** сравнить МРТ-критерии ранней диагностики рассеянного склероза (МакДональда-2005 и МакДональда-2010) в нижегородской популяции пациентов.

#### Материалы и методы

Ретроспективно изучены клиничко-неврологические и нейровизуализационные данные 82 больных (16 мужчин и 66 женщин) в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст  $29 \pm 7,6$  года). Все пациенты были направлены в кабинет рассеянного склероза территориальными неврологами с подозрением на наличие диагноза «рассеянный склероз» после того, как на МРТ головного мозга больных были выявлены очаги демиелинизации. Критериями включения в исследование являлись: возраст пациента от 18 до 50 лет; дебют заболевания; наличие жалоб, характерных для пациентов с рассеянным склерозом; наличие очагов демиелинизации на МРТ головного мозга. Очаги демиелинизации в головном мозге должны были иметь следующие признаки: давать гиперинтенсивный сигнал на T2 взвешенных изображениях (T2 ВИ); иметь гиперинтенсивный сигнал на импульсной последовательности «инверсия-восстановление» с подавлением воды (FLAIR ИП); иметь изо- или гипоинтенсивный сигнал на T1 взвешенных изображения (T1 ВИ); быть округлой или оваль-

ной формы; иметь типичное расположение очагов: юкстакортикально, перивентрикулярно, инфратенториально (рис. 1). Наличие очагов в спинном мозге было не обязательным. Однако, если они выявлялись, то должны были соответствовать следующим критериям: занимать не более двух сегментов спинного мозга; занимать часть сечения спинного мозга; могли быть с умеренным отеком или без него (рис. 2).

Критериями исключения по данным МРТ для головного мозга были:

симметричное распределение очагов в головном мозге; усиление сигнала от всех очагов демиелинизации после введения контрастного вещества; выраженный масс-эффект от очагов; усиление сигнала от твердой мозговой оболочки после введения контрастного вещества; преимущественное поражение серого вещества по сравнению с белым; плохо визуализирующиеся края очагов.

МРТ-исследования выполнялись на магнитно-резонансном томографе Siemens «Magnetom Symphony» напряженностью магнитно поля 1.5 Тесла и были проведены всем 82 пациентам не менее двух раз, с интервалами в среднем 3 месяца. Исследования в динамике продолжались до установления диагноза «клинически достоверный рассеянный склероз» либо до выявления иного заболевания. Срок наблюдения за пациентами составил от 92 дней до 69 месяцев. Всего выполнено 264 МРТ, из них 185 – головного мозга, 79 – спинного мозга. Протокол, предусмотренный международными стандартами (одномоментное выполнение МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением), ввиду высокой стоимости был выполнен 40 пациентам.

Протокол МРТ исследования головного мозга включал проведение конвенционной МРТ в следующих режимах: T2 TSE, параметры в аксиальной и сагитальной проекциях: TR 3750 мсек., TE 117 мсек., толщина среза 5 мм, matrix 256x256, FA-150 градусов; T1 SE в аксиальной проекции, TR 713 мсек., TE 17 мсек., FA-90 градусов; толщина среза 5 мм, количество обчетов 1, matrix 256x256; FLAIR ИП в аксиальной и сагитальной плоскости, TR 9000 мсек., TE 113 мсек.; толщина среза 5 мм, matrix 256x256 FA 160 градусов, T1-2500 мсек.

В 49% случаев (40 больным) МРТ проведено с контрастным усилением (контрастное вещество гадопентетовая кислота) в концентрации 0,5 ммоль/мл, из расчета 0,2 мл на 1 кг массы тела); томография выполнялась непосредственно после введения контрастного вещества и через 20–30 минут.

Протокол исследования спинного мозга предусматривал выполнение МРТ в следующих режимах:

T2 TSE, параметры в сагитальной и аксиальной проекциях: TR 3200 мсек., TE 108 мсек., толщина среза 3 мм, matrix 256x256 FA=150; T1 TSE в сагитальной проекции, TR 710 мсек., TE 12 мсек.; толщина среза 3 мм, шаг 0 мм, количество обчетов 1, matrix 256x256 FA=170 градусов; STIR ИП в сагитальной плоскости, TR 2800 мсек., TE 106 мсек.; толщина среза 3 мм, matrix 256x256 FA=150 градусов TE=160 мсек.

Ретроспективно, с позиций критериев МакДональда-2005 и МакДональда-2010, были оценены 164 МРТ головного и 47 МРТ спинного мозга, выполненных в дебюте заболевания и через 3 месяца. По общепринятым формулам [12, 13] рассчитывались чувствительность, специфичность, точность, прогностичность отрицательного результата и прогностичность положительного результата критериев диссеминации в

пространстве и времени, критериев диссеминации во времени, а также критериев диссеминации в месте и во времени, основанных на единственной МРТ для предсказания конвертации клинически изолированного синдрома в клинически достоверный рассеянный склероз. Напомним, что чувствительность (Ч) – показатель, характеризующий долю больных, у которых выявлен симптом предполагаемого заболевания (положительный результат); специфичность (С) – показатель, характеризующий долю здоровых, у которых отсутствует симптом предполагаемого заболевания (отрицательный результат); прогностичность положительного результата (ППР) – это частота совпадения результата с заболеванием; прогностичность отрицательного результата (ПОР) – частота совпадения результата с отсутствием заболевания. Точность (Т) – коэффициент отражающий долю истинных результатов в общем количестве исследований.

### Результаты и их обсуждение

При анализе клинической картины дебюта заболевания установлено, что поражение зрительного нерва (ретробульбарный неврит) наблюдалось у 20 (24%) пациентов. В 8 (10%) случаях имели место симптомы поражения спинного мозга (спастический нижний парапарез или двусторонняя пирамидная недостаточность в ногах, синдром Броун-Секара, гиперактивный мочевого пузыря с явлениями сфинктер-детрузорной диссинергии). У 17 (20%) больных симптомы свидетельствовали о поражении ствола мозга (диплопия, поражение второй ветви тройничного нерва, мозжечковая атаксия). В 7 (9%) случаях наблюдались мультифокальные симптомы, свидетельствовавшие о вовлечении более одной области ЦНС. У 28 (34%) пациентов регистрировались только общемозговые симптомы (головная боль, несистемное головокружение) либо выраженный

**ТАБЛИЦА 2.**

**Сравнительная характеристика чувствительности, специфичности и точности критериев МакДональда-2005 и -2010 для предсказания конвертации клинически изолированного синдрома в клинически достоверный рассеянный склероз (n=82)**

год	показатель	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Ч	С	Т	ППР	ПОР
		Абсолютные числа					%			
Общие критерии	2005	34	1	30	17	67	97	78	97	64
	2010	41	1	30	10	80	97	87	98	75
Диссеминация в пространстве	2005	44	3	28	7	86	90	88	94	80
	2010	48	7	24	3	94	77	88	87	89
Диссеминация во времени	2005	37	3	28	14	73	90	79	93	67
	2010	43	3	28	8	84	90	87	93	78

**Примечания:** Ч - чувствительность, С - специфичность, Т - точность, ППР - прогностичность положительного результата (положительная прогнозирующая величина), ПОР - прогностичность отрицательного результата (отрицательная прогнозирующая величина), ИП - истинно положительные, ИО - истинно отрицательные, ЛП - ложно положительные, ЛО - истинно отрицательные, Ч =  $ИП / (ИП + ЛО)$ , С =  $ИО / (ИО + ЛП)$ , Т =  $(ИП + ИО) / (ИП + ЛП + ИО + ЛО)$ , ППР =  $ИП / (ИП + ЛП)$ , ПОР =  $ИО / (ИО + ЛО)$ .

**ТАБЛИЦА 3.**

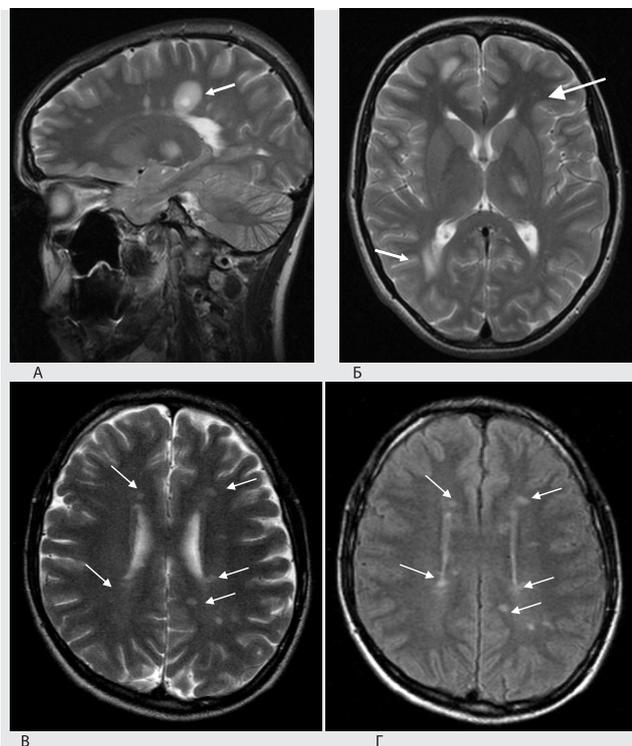
**Сравнительная характеристика диссеминации по времени по первой МРТ и по отсроченной МРТ для предсказания конвертации клинически изолированного синдрома в клинически достоверный рассеянный склероз (n=40)**

год	Показатель	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Ч	С	Т	ППР	ПОР
		Абсолютные числа					%			
Диссеминация во времени по 2 МРТ	2005	18	1	13	8	69	93	78	95	62
	2010	24	1	13	2	92	93	93	96	87
Диссеминация во времени по 1 МРТ	2010	20	1	13	6	77	93	83	95	68

**ТАБЛИЦА 1.**

**Диагностические критерии рассеянного склероза по МакДональду (версия 2010 г.) (по С. Polman и соавт., 2011)**

Клинические проявления	Дополнительные данные для постановки диагноза
≥2 обострений; объективные клинические признаки наличия ≥2 очагов поражения либо объективные клинические признаки наличия 1 очага в сочетании с амнестическими данными о ранее перенесенном обострении	Не требуются
≥2 обострений; объективные клинические признаки наличия одного очага поражения	Диссеминация в пространстве, которую подтверждает наличие ≥1 T2 очага как минимум в 2 из 4 наиболее характерных для РС областях ЦНС (перивентрикулярная, юксткортикальная, инфратенториальная зоны, спинной мозг); <b>или</b> следующая клиническая атака с новой локализацией очага поражения в центральной нервной системе
Одно обострение; объективные клинические признаки наличия ≥2 очагов поражения	Диссеминация во времени, которую подтверждает одновременное наличие асимптомных гадолиний-накапливающих и не накапливающих контрастное вещество очагов на МРТ, выполненной в любое время; <b>или</b> новый T2 и/или накапливающий гадолиний очаг (очаги) на последующей МРТ, выполненной в любое время по отношению к базовой МРТ; <b>или</b> вторая клиническая атака
Одно обострение; объективные клинические признаки наличия одного очага поражения (клинически изолированный синдром)	Диссеминация в пространстве и во времени: диссеминацию в пространстве подтверждает наличие ≥1 T2 очага как минимум в 2 из 4 наиболее характерных для РС областей ЦНС (перивентрикулярная, юксткортикальная, инфратенториальная зоны, спинной мозг); <b>или</b> вторая клиническая атака с новой локализации очага поражения в центральной нервной системе диссеминацию во времени подтверждает одновременное наличие асимптомных гадолиний-накапливающих и не накапливающих контрастное вещество очагов на МРТ, выполненной в любое время; <b>или</b> новый T2 и/или накапливающий гадолиний очаг (очаги) на последующей МРТ, выполненной в любое время по отношению к базовой МРТ; <b>или</b> вторая клиническая атака
Постепенное прогрессирование неврологической симптоматики, подозрительное на РС (первично-прогрессирующий РС)	Неуклонное прогрессирование заболевания в течение 1 года (установленное ретроспективно или проспективно) и два из трех следующих критериев: диссеминация в пространстве в головном мозге, подтвержденная наличием на МРТ ≥1 T2 очага в типичных для РС областях (перивентрикулярная, юксткортикальная, инфратенториальная зоны, спинной мозг); диссеминация в пространстве в спинном мозге, подтвержденная наличием на МРТ ≥2 T2 очагов в спинном мозге; позитивные данные анализа цереброспинальной жидкости (олигоклональные полосы при изоэлектрическом фокусировании и/или повышение индекса IgG)



**РИС. 1.**  
**Типичные очаги, характерные для дебюта демиелинизирующего заболевания головного мозга.** А - T2 ВИ сагиттальная плоскость. Б - T2 ВИ аксиальная плоскость. В - T2 ВИ аксиальная плоскость. Г - ИП T2 FLAIR аксиальная плоскость. А, Б - на T2 ВИ в сагиттальной и аксиальной плоскостях визуализируются перивентрикулярные очаги демиелинизации с перифокальным отеком (толстая стрелка), а также юстакортикальный очаг с перифокальным отеком в правой лобной доле (тонкая стрелка). В, Г - на аксиальных изображениях T2 ВИ и FLAIR визуализируются множественные мелкие очаги демиелинизации (тонкие стрелки), локализованные перивентрикулярно, субэпендимарно.



**РИС. 2.**  
**Типичные очаги, характерные для дебюта демиелинизирующего заболевания спинного мозга.** А - T2 ВИ сагиттальная плоскость. Б - T2 ВИ аксиальная плоскость. А - на T2 ВИ в сагиттальной и аксиальной плоскостях, на уровне тела С2 позвонка в спинном мозге определяется очаг демиелинизации без отека, занимающий правую половину спинного мозга.

астенический синдром при отсутствии убедительной очаговой симптоматики. У 2 (2,5%) больных основной жалобой являлись пароксизмальные нарушения сознания.

В процессе наблюдения диагноз КДРС был поставлен 51 (62%) пациенту, из них было 36 женщин и 13 мужчин. У 31 больного были установлены иные диагнозы, а именно: вазовагальные обмороки – 10, мигрень – 9, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – 3, эпилепсия – 3, панические атаки – 1, головная боль напряжения – 1, системная красная волчанка – 1.

Сравнительная характеристика критериев 2005 и 2010 гг. представлена в таблице 2. Установлено, что чувствительность, точность, ППР и ПОР критериев 2010 года была выше по сравнению с критериями 2005 года: 80%, 87%, 98%, 75% и 67%, 78%, 97%, 64% соответственно. При этом специфичность критериев 2010 и 2005 годов была одинакова и составила 97%. Критерии для диссеминации в пространстве для 2010 года были более чувствительны, чем критерии 2005 года – 94% и 86% соответственно, при этом специфичность критериев 2010 года была ниже, чем 2005 года (77% и 90%), а точность одинаковой – 88. Критерии для диссеминации во времени 2010 года были более чувствительны и точны по сравнению с критериями 2005 года: 84%, 87% и 73%, 79% соответственно. Специфичность обоих критериев была одинакова и составляла 90%.

Необходимо отметить, что соотношение показателей чувствительности, специфичности и точности критериев МакДональда для нижегородской популяции пациентов было в целом сходно с данными, полученными J.R. Swanton и соавторами (2006) [14]. В то же время, эти показатели в нашем исследовании были несколько выше, чем в зарубежном, и составили 80%, 97%, 87% против 77%, 92%, 86% соответственно. Более высокие показатели специфичности, чувствительности и точности, полученные по результатам исследования нижегородской популяции пациентов, вероятно, были обусловлены тем, что нами была проведена ретроспективная оценка данных, а исследование J. R. Swanton и соавт. было проспективным.

Исследование по международным стандартам (одномоментное выполнение МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением) выполнено у 40 пациентов (49%). Был проведен сравнительный анализ отдельно для критериев диссеминации во времени 2005 и 2010 годов, основанных на двух МРТ, а также для критериев 2010 года, основанных на единственной (первой) МРТ (таблица 3). Чувствительность и точность критериев МакДональда 2010 года для диссеминации во времени, оцененных по второй МРТ, оказались выше, чем чувствительность и точность критериев, оцененных по первой МРТ, и составили 92%, 93% и 77%, 83% соответственно. Чувствительность и точность критериев МакДональда 2010 года для диссеминации во времени, оцененных по единственной МРТ, оказались выше, чем чувствительность и точность критериев 2005 года, оцененных по двум МРТ, и составила 77%, 83% и 69%, 78% соответственно. При этом специфичность оказалась одинаковой и составила 93%.

#### Выводы

Специфичность, чувствительность, прогностичность положительного результата, прогностичность отрицательного результата и точность новых МРТ-критериев диагностики РС у пациентов, проживающих в Нижегородской области,

аналогична показателям, полученным в европейской и северо-американской популяции. Возможность установления диагноза достоверного РС с учетом результатов единственной МРТ ограничена высокой стоимостью нейровизуализационного обследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. М. 2001.
2. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: руководство для врачей в 2-х томах. М.: Медицина, 2001.
3. Бойко А.Н., Столяров И.Д., Сидоренко Т.В. и соавт. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее. Журн. неврол. и психиатр. 2009. № 109 (7). С. 90-99
4. Tintore M., Rovira A., Rio J. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. Neurology. 2003. № 60. P. 27-30.
5. Miller D. Classification of idiopathic inflammatory demyelinating central nervous system diseases. Materials of teaching course Differential diagnosis of MS, ENS IX-th meeting, Milan. 2009. P. 1-8.
6. Schumacher G.A., Beebe G., Kibler R.F., Kurland L.T., Kurtzke J.F., McDowell F. et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann NY Acad Sci. 1965. № 122. P. 552-568.
7. Rovira A. Clinically isolated syndromes – update on MRI criteria.ECTRIMS 2007 teaching course. Prague. 2007. P. 15-22.
8. Montalban X., Tintore M., Swanton J., Barkhof F. et al. MRI criteria for MS patients with clinically isolated syndromes. Neurology. 2010. № 74. P. 427-434.
9. McDonald W. I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H. P., Lublin F. D. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001. № 50. P. 121-127.
10. Polman C. H., Reingold S. C., Edan G., Filippi M., Hartung H. P., Kappos L. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald criteria». Ann Neurol. 2005. № 58. P. 840-846.
11. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011. № 69 (2). P. 292-302.
12. Банерджи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс/ пер. с англ. Под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2007. 287 с.
13. Пятова Е.Д., Иорданская Н.А. Вводный курс в медицинскую статистику: учебное пособие. Н. Новгород: Издательство Ниж ГМА, 2009. 64 с.
14. Swanton J.R., Fernando K., Dalton C.M., Misikel K.A., Thompson A.J., Plant G.T., Miller D.H. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006. № 77. P. 830-833.

