

Симптом центральной вены в диагностике рассеянного склероза



Набиев Ш.Р., Джуккаева С.А., Асведов М.Ш., Воскресенская О.Н.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, кафедра нервных болезней и нейрохирургии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Цель исследования — определить специфичность и чувствительность симптома центральной вены (СЦВ) для диагностики рассеянного склероза (РС).

Материал и методы. Обследовано 76 пациентов. Основную группу составили 40 пациентов с верифицированным диагнозом РС согласно критериям МакДональда 2017 г. В группу сравнения вошли 20 пациентов с мигренью и 16 пациентов с церебральной микроангиопатией. Все пациенты прошли стандартизированное МРТ-исследование головного мозга, включающее режимы 3D-FLAIR и SWI. Подсчитывалось общее количество T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов в головном мозге и число очагов с СЦВ.

Результаты. В группе пациентов с РС общее и относительное количество очагов с СЦВ было выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Правило 40% очагов имело чувствительность 97,5% и специфичность 94,4%. Чувствительность правила трех очагов составила 92,5%, специфичность — 66,7%. Использование правила пяти очагов имело чувствительность 75% и специфичность 83,7%.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о значимой диагностической роли СЦВ при РС. Использование правила пяти очагов обеспечивает высокие показатели чувствительности и специфичности при относительной простоте использования.

Ключевые слова: рассеянный склероз; болезнь малых сосудов; симптом центральной вены; критерии МакДональда.

Контакты: Шихмирза Рагирович Набиев; nabievm@gmail.com

Для ссылки: Набиев ШР, Джуккаева СА, Асведов МШ, Воскресенская ОН. Симптом центральной вены в диагностике рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):14–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-14-18

The central vein sign in the diagnosis of multiple sclerosis

Nabiev Sh.R., Dzhukkaeva S.A., Asvedov M.Sh., Voskresenskaya O.N.

*A. Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia*

Objective: to determine the specificity and sensitivity of the central vein sign (CVS) for the diagnosis of multiple sclerosis (MS).

Material and methods. We analyzed 76 patients. The main group consisted of 40 patients with a confirmed diagnosis of MS according to the McDonald criteria, 2017. The comparison group included 20 patients with migraine and 16 patients with cerebral microangiopathy. All patients underwent a standardized MRI scan of the brain, including 3D FLAIR and SWI modes. The total number of T2/FLAIR hyperintense lesions in the brain and the number of lesions with CVS were calculated.

Results. In the group of MS patients, the total and relative number of lesions with CVS was higher than in the comparison group ($p < 0.001$). The 40% lesion rule had a sensitivity of 97.5% and a specificity of 94.4%. The sensitivity of the 3-lesion rule was 92.5% and the specificity 66.7%. The use of the 5-lesion rule had a sensitivity of 75% and a specificity of 83.7%.

Conclusion. The data obtained indicate a significant diagnostic role for SCV in MS. The use of the 5-lesion rule provides high sensitivity and specificity with relative ease of use.

Keywords: multiple sclerosis; small vessel disease; the central vein sign; MacDonald criteria.

Contact: Shikhmirza Ragirovich Nabiev, nabievm@gmail.com

For reference: Nabiev ShR, Dzhukkaeva SA, Asvedov MSh, Voskresenskaya ON. The central vein sign in the diagnosis of multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(2):14–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-14-18

Рассеянный склероз (РС) — это воспалительно-демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), являющееся одной из ведущих причин инвалидизации среди лиц молодого возраста [1]. Распространенность РС в России достигает 70 человек на 100 тыс. населения [2]. Дебют заболевания приходится, как правило, на молодой

трудоспособный возраст, что делает необходимость своевременной диагностики и назначения терапии актуальным вопросом [3].

В диагностике РС не существует патогномичных симптомов, которые могли бы обеспечить возможность точной дифференциальной диагностики с другими заболе-

ваниями. Современные критерии МакДональда обладают высокой чувствительностью, но их использование в дифференциальной диагностике ограничено. При этом, по данным разных исследований, 30–67% пациентов, направленных в специализированные центры с подозрением на РС, не имеют этого заболевания. Частыми ошибочными диагнозами являются васкулиты, мигрень, церебральная микроангиопатия и другие состояния, приводящие к многоочаговому поражению белого вещества головного мозга [4, 5]. В связи с этим остается актуальным внедрение в клиническую практику новых маркеров, которые могли бы повысить точность диагностики РС, помочь в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями. Одним из таких маркеров является симптом центральной вены (СЦВ).

СЦВ (паренхиматозную вену, которая локализуется в центре очага демиелинизации) определяют с помощью МРТ, используя изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (susceptibility-weighted images, SWI). Данная последовательность чувствительна к дезоксигемоглобину, который является парамагнетиком и имеет гипоинтенсивный сигнал на SWI. Эта особенность данной последовательности позволяет визуализировать сосуды внутри очагов демиелинизации [6]. Сосуды определяются на SWI как гипоинтенсивные линии или гипоинтенсивные точки, что зависит от проекции (рис. 1).

Существует несколько распространенных правил использования СЦВ: правило трех очагов, правило шести очагов, правило 40%, правило 50%. Первые два правила подразумевают, что определение по меньшей мере трех или шести очагов с СЦВ может быть маркером РС. Последние два правила основаны на определении относительного числа очагов с СЦВ. Они требуют обнаружения СЦВ по меньшей мере в 40 или 50% очагов для указания на РС. Данные правила в разных небольших исследованиях имели различные параметры чувствительности и специфичности [7, 8].

Цель исследования — определить специфичность и чувствительность СЦВ для диагностики РС.

Материал и методы. В исследование было включено 76 человек, из них 50 женщин и 26 мужчин. Основную группу составили 40 пациентов, которым был установлен диагноз РС на основании критериев МакДональда 2017 г. Медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста в группе РС составили 39,0 [27,5; 48,5] года. В группу сравнения было включено 36 пациентов, из них 20 пациентов с мигренью, 16 пациентов с церебральной микроангиопатией. Медиана возраста в группе сравнения — 53,5 [42,5; 63,5] года. Всем пациентам была выполнена МРТ головного мозга с получением 3D-FLAIR-изображений с толщиной срезов 1 мм на МР-томографе Siemens Magnetom Skyra 3T. Анализ СЦВ проводился с использованием изображений, взвешенных по магнитной вос-

приимчивости (SWI), для всех нессливающихся T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов размером ≥ 3 мм по наименьшему длиннику. При этом проводилось параллельное соотнесение изображений, полученных с помощью FLAIR и с использованием SWI. Все гиперинтенсивные нессливающиеся очаги на FLAIR-изображениях проверялись на наличие СЦВ на SWI-изображениях. СЦВ определялся как гипоинтенсивная линия или гипоинтенсивная точка, расположенная в центре очага на SWI-изображениях (см. рис. 1). Гипоинтенсивные на T1-изображениях очаги («черные дыры») и очаги, накапливающие контрастный препарат на T1-постконтрастных изображениях, не учитывались при анализе изображений.

При обработке количественных данных для сравнения двух групп использовался U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения двух групп с использованием номинальных данных использовался критерий χ^2 Пирсона. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Сила связи между изучаемыми явлениями устанавливалась с помощью значения V Крамера.

Для построения прогностических моделей с определением чувствительности и специфичности использовался метод бинарной логистической регрессии. Для определения пороговых значений с оптимальными показателями чувствительности и специфичности использовался ROC-анализ. Прогностические модели признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 26.

Результаты. При сравнении общего количества очагов с СЦВ и относительного количества очагов с СЦВ от общего количества T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов в исследуемых группах были получены следующие данные (табл. 1).

Общее количество очагов с СЦВ в группе пациентов с РС было больше, чем у пациентов с другими заболеваниями ($p < 0,001$). Число очагов с СЦВ относительно общего количества T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов было также статистически значимо больше в группе РС ($p < 0,001$).

При анализе правила трех очагов с СЦВ были получены следующие данные: в группе РС правило трех очагов выполнялось у 37 пациентов из 40 (92,5%). В группе сравнения правило трех очагов выполнялось у 12 пациентов из 36, что составило 33,3%. Данные различия были статистически значимы ($p < 0,001$). Отношение шансов (ОШ) наличия РС увеличивалось у пациентов с выполнением правила трех очагов в 24,7 раза (95% ДИ 6,3–96,6). Связь между выполнением данного критерия и наличием РС была сильной ($V = 0,62$).

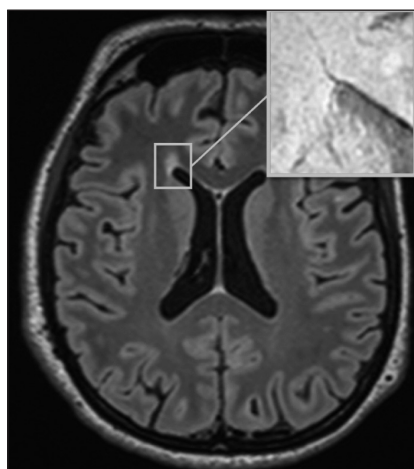


Рис. 1. На FLAIR-изображении определяется перивентрикулярный очаг в правом полушарии. В проекции центра очага на SWI-изображении (врезка) определяется вена в виде линии с гипоинтенсивным сигналом

Fig. 1. The FLAIR image shows a periventricular lesion in the right hemisphere. In the projection of its center on the SWI image (inset), a vein can be seen as a line with a hypointense signal

При сравнении частоты выполнения правила 40% были получены следующие данные (табл. 2). В группе РС правило 40% выполнялось у 39 пациентов из 40 (97,5%), в группе сравнения — у двух пациентов из 36 (5,6%). Различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). ОШ наличия РС увеличивалось у пациентов с выполнением правила 40% в 663 раза (95% ДИ 57,6–7638,0), а связь между выполнением этого правила и наличием РС оценивалась как очень сильная ($V=0,92$).

Зависимость установления диагноза РС от выполнения правила трех очагов описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%;$$

$$z = -2,08 + 3,21 \times X_{\text{ТриСЦВ}}, \quad (1)$$

где P — вероятность диагноза РС (%), $X_{\text{ТриСЦВ}}$ — выполнение правила трех очагов с СЦВ (1 — выполняется, 0 — не выполняется). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 45,6% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель (1). Чувствительность данной модели составила 92,5%, специфичность — 66,7%.

Исходя из значения регрессионного коэффициента, выполнение правила трех очагов имело прямую связь с вероятностью установления диагноза РС.

Зависимость установления диагноза РС от выполнения правила 40% описывается уравнением (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%;$$

$$z = -3,53 + 6,5 \times X_{\text{СорокПроц}}, \quad (2)$$

где P — вероятность диагноза РС (%), $X_{\text{СорокПроц}}$ — выполнение правила 40% очагов с СЦВ (1 — выполняется, 0 — не выполняется). Полученная регрессионная модель также является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения

коэффициента детерминации Найджелкерка, 86,9% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель (2). Чувствительность модели (2) составила 97,5%, специфичность — 94,4%.

Исходя из значения регрессионного коэффициента, выполнение правила 40% также имело прямую связь с вероятностью установления диагноза РС.

При оценке зависимости вероятности диагноза РС от общего количества очагов с СЦВ была получена следующая ROC-кривая (рис. 2).

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным $0,88 \pm 0,04$ (95% ДИ 0,8–0,96). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

В качестве порогового значения было выбрано пять очагов. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении количества очагов с СЦВ составляли 75 и 83,7% соответственно. Выбор порогового значения в четыре очага увеличивал чувствительность модели до 80%, но при этом снижал специфичность до 75%.

Обсуждение. Данное исследование было выполнено с целью определить оптимальные показатели для использования СЦВ в реальной клинической практике, т. е. понять, какое абсолютное или относительное количество очагов с СЦВ может иметь диагностическое и дифференциально-диагностическое значение при РС без существенных потерь в чувствительности. При этом основное внимание было уделено именно специфичности диагностических моделей, так как уже имеющиеся современные критерии обеспечивают высокую чувствительность в отношении диагностики РС [9].

Мы сопоставили данные, полученные в этом исследовании, с результатами других похожих исследований, проведенных ранее. N. Mistry и соавт. [10] изучали возможности использования правила 40% в диагностике РС.

По результатам исследования показатели чувствительности и специфичности правила 40% оказались равны 100%. В других исследованиях правило 40% и правило 50% показали сходные параметры чувствительности и специфичности, приближающиеся к 100% [7]. Мы получили близкие к этому показатели: чувствительность — 97,5%, специфичность — 94,4%. Эти наблюдения могут указывать на то, что правила, основанные на отношении очагов с СЦВ к общему количеству T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов, могут быть точным маркером РС. На наш взгляд, главным недостатком этих правил является необходимость затратить большое количество времени работы оператора для их применения: сначала оператор должен подсчитать общее количество T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов, после чего ему следует сопоставить полученный результат с SWI-изображениями и уже затем произвести расчеты. В таком случае могут быть полезны системы искусст-

Таблица 1. Абсолютное и относительное количество очагов с СЦВ в исследуемых группах, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 1. Absolute and relative number of lesions with CVS in the analyzed groups, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Количество очагов		p
	основная группа (n=40)	группа сравнения (n=36)	
Общее количество очагов с СЦВ	10,5 [5,5; 19,5]	1,5 [0,5; 4,5]	<0,001*
Относительное количество очагов с СЦВ, %	78,9 [67,6; 85,5]	20,0 [4,2; 25,7]	<0,001*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2. Частота выполнения правила 40% очагов и правила трех очагов в исследуемых группах, n (%)

Table 2. Frequency of implementation of the 40% lesion rule and the 3-lesion rule in the study groups, n (%)

Параметр	Группа		p	ОШ (95% ДИ)
	основная (n=40)	сравнения (n=36)		
Правило 40% очагов	39 (97,5)	3 (5,6)	<0,001*	663 (57,6–7638,0)
Правило трех очагов	37 (92,5)	12 (33,3)	<0,001*	24,7 (6,3–96,7)

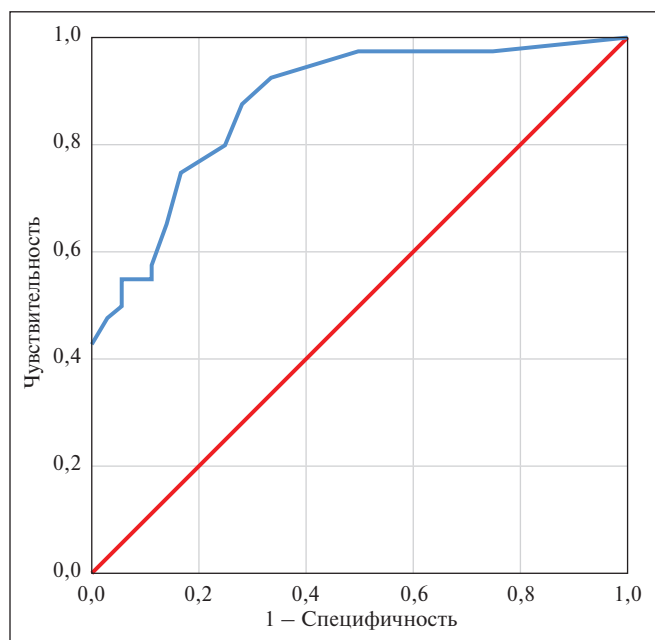


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности диагноза РС от абсолютного количества очагов с СЦВ
Fig. 2. ROC curve characterizing the dependence of the probability of an MS diagnosis on the absolute number of lesions with CVS

венного интеллекта, которые могут автоматизировать подсчет данных показателей. Однако, насколько нам известно, широкого распространения такая практика на данный момент не получила.

Более простыми в использовании являются правила, основанные на определении некоторого минимального абсолютного числа очагов с СЦВ. Самые распространенные из них — правило трех очагов и правило шести очагов.

R. Cortese и соавт. [11] изучали различные показатели при использовании правила трех очагов, в результате чего были получены данные, указывающие на высокую специфичность (100%), но низкую чувствительность (50%) правила. В нашем исследовании данные существенно отличаются:

при высоком показателе чувствительности (92,5%) мы получили низкую специфичность (66,7%). Примечательной, однако ожидаемой особенностью является увеличение специфичности и уменьшение чувствительности при увеличении нижнего порога абсолютного количества очагов, что можно увидеть на рис. 2. При использовании правила пяти очагов в нашем исследовании чувствительность составила 75%, специфичность — 83,7%.

Похожие результаты были получены L. Daboul и соавт. в многоцентровом исследовании [12]. В этом исследовании чувствительность правила трех очагов составила 81%, специфичность — 68%; чувствительность правила шести очагов составила 65%, специфичность — 98%. Данные значения близки к значениям, полученным в нашем исследовании. В указанном исследовании авторы подчеркивают простоту использования данных правил.

В клинической практике наиболее распространены правила 40%, 50% и правило шести очагов. На наш взгляд, правило пяти очагов также может быть оптимальным для практического использования, поскольку, обеспечивая относительно высокий показатель специфичности и оптимальный показатель чувствительности, данный метод является простым в использовании и не занимает много времени у оператора. При этом очевидно, что полученные в нашем исследовании параметры чувствительности и специфичности правила пяти очагов являются недостаточными для самостоятельного использования в диагностике РС. Вероятно, комбинация правила пяти очагов (и вообще методов, использующих подсчет очагов с СЦВ) с другими радиологическими и лабораторными маркерами, такими как корковые очаги, симптом парамагнитного кольца, олигоклональные полосы и т. д., может значительно увеличить чувствительность и специфичность подобной диагностической модели [13].

Ограничением данного исследования является небольшой объем выборки. Необходимо дальнейшее изучение диагностических возможностей подсчета очагов с СЦВ и его комбинаций с другими радиологическими и лабораторными маркерами РС.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о значимой диагностической роли СЦВ. Использование правила пяти очагов обеспечивает высокие показатели чувствительности и специфичности при относительной простоте использования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):207-17. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.010
- Boyko A, Smirnova N, Petrov S, et al. Epidemiology of MS in Russia, a historical review. *Mult Scler Demyelinating Disord*. 2016;(1):13. doi: 10.1186/s40893-016-0016-9
- Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:231-66. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00010-8
- Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019 Jan 1;92(1):26-33. doi: 10.1212/WNL.00000000000006583. Epub 2018 Oct 31.
- Мамыкина СА, Воскресенская ОН, Шмидт ТЕ, Гринюк ВВ. Двусторонний горизонтальный паралич зрака как единственное проявление демиелинизации в центральной нервной системе. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):81-5. doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-81-85 [Mamykina SA, Voskresenskaya ON, Shmidt TE, Grinyuk VV. Bilateral horizontal gaze palsy as the only manifestation of demyelination in the central nervous system. *Rossiyskiy nevrologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2022;27(4):81-5. doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-81-85 (In Russ.)].
- Белов СЕ, Губский ИЛ, Лелюк ВГ, Бойко АН. Использование симптома центральной вены для дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2021;23(3):131-5. doi: 10.47183/mes.2021.021 [Belov SE, Gubskiy IL, Lelyuk VG, Boyko AN. Central vein sign for differential diagnosis of demyelinating diseases of CNS. *Meditina ekstremal'nykh situatsiy*. 2021;23(3):131-5. doi: 10.47183/mes.2021.021 (In Russ.)].

7. Chaaban L, Safwan N, Moussa H, et al. Central vein sign: A putative diagnostic marker for multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2022 Mar;145(3):279-87. doi: 10.1111/ane.13553. Epub 2021 Nov 18.
8. Белов СЕ, Бойко АН. Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(Прил. 1):29-32. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-29-32 [Belov SE, Boyko AN. The central vein sign in the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(Suppl. 1):29-32. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-29-32 (In Russ.)].
9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
10. Mistry N, Dixon J, Tallantyre E, et al. Central veins in brain lesions visualized with high-field magnetic resonance imaging: a pathologically specific diagnostic biomarker for inflammatory demyelination in the brain. *JAMA Neurol.* 2013 May;70(5):623-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1405
11. Cortese R, Magnollay L, Tur C, et al. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD. *Neurology.* 2018 Apr 3;90(14):e1183-e1190. doi: 10.1212/WNL.0000000000005256. Epub 2018 Mar 7.
12. Daboul L, O'Donnell CM, Amin M, et al. A multicenter pilot study evaluating simplified central vein assessment for the diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2024 Jan;30(1):25-34. doi: 10.1177/13524585231214360. Epub 2023 Dec 13.
13. Cagol A, Cortese R, Barakovic M, et al; MAGNIMS Study Group. Diagnostic Performance of Cortical Lesions and the Central Vein Sign in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2024 Feb 1;81(2):143-53. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.4737

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.12.2023/24.02.2024/26.02.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Набиев Ш.Р. <https://orcid.org/0000-0001-8039-9194>

Джуккаева С.А. <https://orcid.org/0000-0001-6312-8501>

Асведов М.Ш. <https://orcid.org/0009-0006-7976-9470>

Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>