Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза

Белов С.Е.¹, Бойко А.Н.^{1,2}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Современная диагностика рассеянного склероза (РС) основывается на подтверждении диссеминации патологического процесса в пространстве и времени в соответствии с критериями Мак-Дональда. Несмотря на это, продолжается поиск специфических маркеров заболевания, в том числе выявляемых с помощью методов нейровизуализации, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике РС.

В статье рассматривается новый перспективный диагностический признак РС – симптом центральной вены. Данный симптом представляет собой визуализируемую с помощью специальных режимов магнитно-резонансной томографии (МРТ) паренхиматозную вену, которая локализуется в очаге демиелинизации. Как показывают исследования, симптом центральной вены имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике РС, позволяя дифференцировать его с другими демиелинизирующими, сосудистыми, системными заболеваниями, имеющими сходную МРТ-картину. По данным разных авторов, 40–50% порог перивенулярных поражений позволяет с высокой точностью дифференцировать РС и РС-подобные заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз; симптом центральной вены.

Контакты: Станислав Евгеньевич Белов; staswhite@yandex.ru

Для ссылки: 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

The central vein sign in the differential diagnosis of multiple sclerosis

Belov S.E.¹, Boyko A.N.^{1,2}

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanov St, Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanov St, Build. 10, Moscow 117997, Russia

The current diagnosis of multiple sclerosis (MS) is based on confirmation of the disseminated pathological process in space and time in accordance with the McDonald criteria. Despite this, the search continues for specific markers of the disease, including those detected using neuroimaging techniques that have high sensitivity and specificity in the diagnosis of MS.

The paper considers the central vein sign, a new promising diagnostic one of MS. This sign refers to a parenchymal vein visualized in the focus of demyelination, by using special magnetic resonance imaging (MRI) modes. Studies show that the central vein sign has high sensitivity and specificity in the diagnosis of MS, allowing it to be differentiated from other demyelinating, vascular, and systemic diseases that have an MRI pattern similar to that of MS. According to various authors, a threshold of 40–50% perivenular lesions allows MS and MS-like diseases to be differentiated with high accuracy.

Key words: multiple sclerosis, central vein sign.

Contact: Stanislav Evgenyevich Belov; staswhite@yandex.ru

For reference: Belov SE, Boyko AN. The central vein sign in the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(Suppl. 1):29–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-29-32

Диагностика рассеянного склероза (РС) основывается на подтверждении диссеминации патологического процесса в пространстве и времени, согласно критериям Мак-Дональда [1], а морфологической основой данного заболевания является очаговая или диффузная демиелинизация в ЦНС. Важную роль при установлении диагноза РС играют визуализация, интерпретация и дифференциальная диагностика очагов демиелинизации в ЦНС.

Еще в XIX в. морфологические исследования мозга при РС позволили выявить наличие вены в бляшке [2], что было подтверждено в 2000 г. [3] при применении T2-взвешенных изображений с последующей МР-венографией. В послед-

ние 10–15 лет благодаря появлению высокопольных томографов (7 Т) удалось определить *in vivo* очаг демиелинизации при РС, локализующийся вокруг паренхиматозной вены [4].

Симптом центральной вены, выявляемый при магнитно-резонансной томографии (МРТ), и его значение в дифференциальной диагностике РС

Симптом центральной вены определяется при МРТ с помощью SWI-последовательностей (susceptibility-weighted images), в частности T2*, которые чувствительны к парамагнетикам (дезоксигемоглобин, железо) и позволяют фикси-

ровать искажения магнитного поля [5]. SWI-режим помогает увидеть сосуд в очаге повреждения белого вещества; наблюдающаяся при этом гипоинтенсивность связана с наличием дезоксигемоглобина в центральной вене. Вокруг вены формируются аутоиммунное воспаление и очаг демиелинизации (бляшка) [6]. По некоторым данным, результаты диагностики могут в большой степени зависеть от типа используемой SWI-последовательности [7]. Поскольку усложненные SWI-режимы малодоступны в рутинной практике, а анализ полученных изображений исследователем требует длительного времени, в некоторых работах продемонстрирована возможность машинной обработки снимков и выявления симптома центральной вены [8, 9].

Первоначально МРТ-визуализация симптома центральной вены проводилась на томографах с напряженностью поля 7 Т, но, как показано в ряде работ [10], использование более доступных томографов (3 Т) в сочетании со SWI-режимами (FLAIR*, T2*) может давать хорошие результаты.

После публикации в 2008 г. статьи Е.С. Tallantyre и соавт. [4] появились исследования, в том числе приведенные в данном обзоре, демонстрирующие чувствительность симптома центральной вены для диагностики РС, а также его дифференциальной диагностики с другими демиелинизирующими процессами. Хотя эти работы немногочисленны и в них участвовали небольшие группы пациентов, они показали перспективность данного симптома как возможного биомаркера РС.

Можно выделить два основных направления исследований в данной области: 1) выявление симптома центральной вены при РС и сравнение полученных данных с таковыми при РС-подобных заболеваниях (прочих демиелинизирующих, сосудистых, аутоиммунных), которые имеют схожую МРТ-картину при рутинном обследовании; 2) определение доли очагов с симптомом центральной вены (в разных исследованиях порог колеблется от 40 до 50%) или минимального количества таких очагов для повышения чувствительности и специфичности метода [11].

Обзор исследований, посвященных данной теме

Е.С. Tallantyre и соавт. [12] оценивали очаги с наличием центральной вены у пациентов с РС и без РС на томографе 7 Т. При этом оказалось, что в режиме T2* у пациентов с РС количество таких очагов превышает 40%, а у пациентов без РС оно составляет менее 40% – так называемое правило 40%.

N. Mistry и соавт. [13] при обследовании 29 пациентов с помощью МРТ (напряженность поля 7 Т) установили окончательный диагноз РС в 22 случаях. У пациентов с РС при выбранном диагностическом пороге в 40% диапазон перивенулярных поражений достигал 70–100%, а у пациентов с другими заболеваниями – 9–33%. P. Maggi и соавт. [14] сравнивали две группы больных: с ремиттирующим РС (РРС, n=52) и с воспалительными васкулопатиями ЦНС: болезнью Бехчета, антифосфолипидным синдромом (АФС), системной красной волчанкой (СКВ), синдромом Шёгрена, первичным васкулитом ЦНС (n=31). Использовалась МРТ в режиме 3D-T2* 3 и 1,5 Т. Исследование показало, что нет значимых различий между томографами 3 и 1,5 Т и что при пороге в 50% перивенулярных очагов РС можно дифференцировать от воспалительных васкулопатий со 100% точностью.

В более позднем исследовании эти же авторы [15] показали, что у 39 пациентов, 27 из которых имели РС и 12 – РС-подобные заболевания (СКВ, саркоидоз, синдром Сусака, оптиконейромиелит, мигрень, синдром Шёгрена, спастическая параплегия), 40% порог перивенулярных очагов на МРТ в режиме 3T-FLAIR* ассоциировался с 97% точностью и 96% позитивной / 100% негативной прогностической ценностью в отношении РС. Т. Sampson и соавт. [16] провели МРТ-исследование (3 Т, T2*-режим) 35 пациентов (25 с РРС и 10 с болезнью мелких сосудов – БМС). При пороге перивенулярных поражений в 45% чувствительность метода в диагностике РС составляла 100%, специфичность – 80%, а при пороге в 60% – соответственно 96 и 90%.

Интересные данные приводят М.А. Clarke и соавт. [17], которые изучили две группы пациентов (n=35): с симптомами, не характерными для РС, но характерной МРТ-картиной; с типичными симптомами, но без МРТ-признаков. С использованием томографа 3 Т на T2*-изображениях порог перивенулярных поражений составил 40,7% (51% при РС и 28% при РС-подобных заболеваниях).

R. Cortese и соавт. [18] на томографе 3 Т исследовали 18 пациентов с заболеваниями спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ; AqP-4+), 18 с РРС и 25 здоровых лиц. Доля очагов с симптомом центральной вены была выше у пациентов с РС (80% против 32%), при пороге перивенулярных поражений 54% диагноз РС может быть установлен с точностью 94% (чувствительность/специфичность – 90/100%). G. Spasacia и соавт. [19] наблюдали 19 пациентов с РС и 19 с БМС: процент очагов с симптомом центральной вены у больных РС составил 40,9%, у пациентов с БМС – 29,3%.

В крупном мультицентровом исследовании Т. Sinnecker и соавт. [7] участвовало 606 пациентов, у которых проанализировано 4447 очагов; с помощью МРТ (напряженность поля 3 Т) обследовано 487 пациентов: 98 с клинически изолированным синдромом (КИС), 225 с РРС, 13 с ЗСОНМ, 14 с СКВ, 29 с мигренью и кластерной головной болью, 20 с сахарным диабетом и 88 с БМС другой этиологии. При пороге в 35% чувствительность данного метода в диагностике РС составила 68,1%, специфичность – 82,9%. Критерий наличия 3 перивенулярных очагов имел чувствительность и специфичность 61,9 и 89% соответственно.

В систематическом обзоре с метаанализом статей, посвященных оценке диагностического значения симптома центральной вены при РС, С.Н. Suh и соавт. [20] получены следующие данные: порог перивенулярных очагов 45% имеет 97% чувствительность и 99% специфичность, причем в обзор были включены исследования, проводившиеся на томографах 1,5; 3 и 7 Т. В другом обзоре с метаанализом А. Bhandari и соавт. [11] выявлен практически аналогичный порог перивенулярных очагов – 46,4%, но выбрано удобное значение в 45%. Также отмечено, что данный симптом может быть обнаружен на томографах как 3, так и 1,5 Т и что подсчет очагов исследователем более точен, чем компьютерный анализ.

Симптом центральной вены: практические рекомендации

В 2016 г. членами комитета North American Imaging in Multiple Sclerosis (NAIMS) опубликованы практические рекомендации, обобщающие накопленный опыт и мнение экспертов относительно симптома центральной вены [21]. Этот

консенсус вышел после конференции неврологов, радиологов и других специалистов в данной области, на которой обсуждалось пять тем: 1) симптом центральной вены при РС; 2) симптом центральной вены при других неврологических заболеваниях; 3) радиологическая характеристика центральной вены; 4) визуализация центральной вены с помощью МРТ; 5) клиническая оценка симптома центральной вены в диагностике РС. По каждому пункту сформулированы практические рекомендации. Приводим их краткое изложение.

Наличие центральной вены при РС

- Наличие центральной вены в очаге демиелинизации при РС хорошо исследовано и подтверждено морфологическими и нейрорадиологическими методами.
- Наличие центральной вены характерно для всех вариантов течения РС.
- При оценке бляшек с наличием центральной вены имеет значение их локализация: показано преобладание центральной вены в перивентрикулярных очагах и в глубоко расположенных в белом веществе очагах.
- Распределение бляшек с центральной веной в коре, субтенториально и в спинном мозге изучено недостаточно.
- Не стоит недооценивать сопутствующую патологию (например, сосудистую) при подсчете доли повреждений с симптомом центральной вены.
- Перивенозный характер поражения при РС у детей пока не доказан, требуются дальнейшие исследования.

Симптом центральной вены при других неврологических заболеваниях

- МРТ-исследования показали, что по сравнению с больными РС пациенты, страдающие ЗСОНМ (AqP-4+), системными аутоиммунными заболеваниями (синдромом Бехчета, СКВ, АФС), БМС головного мозга, синдромом Су-сака, мигренью, имели значимо меньший процент очагов с симптомом центральной вены.
- Процент поражений с симптомом центральной вены при остром рассеянном энцефаломиелите требует уточнения.

Радиологическая характеристика центральной вены

Центральная вена на T2*-изображениях имеет следу-

ющие признаки: выглядит как 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) и пересекает границу очага не более чем в двух местах, несмотря на форму очага.

- Критерии исключения для очага: повреждение <3 мм в диаметре на любом плане; сливные очаги; очаг с несколькими разными венами; плохо визуализируемый очаг.
- Поскольку у пациентов без РС количество центральных вен в очагах может превышать 40%, так называемое правило 40% не может применяться ко всем болезням.

Визуализация центральной вены с помощью МРТ

- Изображение вен мозга может быть получено на T2*-изображениях на томографах с любой напряженностью поля (от 1,5 до 7 Т). Хотя T2*-изображения более чувствительны при напряженности поля 7 Т, хороший уровень чувствительности может быть достигнут и на томографах 1,5 и 3 Т.
- Поскольку центральная вена мала, исследование должно проводиться на томографе с самой высокой напряженностью поля, который доступен исследователям.
- Специальные протоколы получения изображения (с SWI и/или контрастированием) требуют дальнейшего изучения.

Клиническая оценка симптома центральной вены в диагностике РС

- Существующие исследования показывают высокую эффективность симптома центральной вены в диагностике РС у пациентов с КИС и атипичным течением.

Заключение

Симптом центральной вены представляется весьма перспективным диагностическим маркером РС. Опубликовано достаточно работ, посвященных диагностическому значению данного признака. Возможность его использования для оценки эффективности лечения требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21.
2. Rae-Grant AD, Wong C, Bernatowicz R, Fox RJ. Observations on the brain vasculature in multiple sclerosis: a historical perspective. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Mar;3(2):156-62. doi: 10.1016/j.msard.2013.08.005. Epub 2013 Dec 19.
3. Tan IL, van Schijndel RA, Pouwels PJ, et al. MR venography of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. Jun-Jul 2000;21(6):1039-42.
4. Tallantyre EC, Brookes MJ, Dixon JE, et al. Demonstrating the perivascular distribution of MS lesions in vivo with 7-Tesla MRI. *Neurology*. 2008 May 27;70(22):2076-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000313377.49555.2e.
5. Clarke MA, Pareto D, Pessini-Ferreira L, et al. Value of 3T Susceptibility-Weighted Imaging in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Jun;41(6):1001-8. doi: 10.3174/ajnr.A6547. Epub 2020 May 21.
6. Oh J, Sicotte NL. New imaging approaches for precision diagnosis and disease staging of MS? *Mult Scler*. 2020 Apr;26(5):568-75. doi: 10.1177/1352458519871817. Epub 2020 Jan 22.
7. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, et al; MAGNIMS Study Group. Evaluation of the central vein sign as a diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019 Aug 19;76(12). doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2478. Online ahead of print.
8. Maggi P, Fartaria MJ, Jorge J, et al. CVSnets: A machine learning approach for automated central vein sign assessment in multiple sclerosis. *NMR Biomed*. 2020 May;33(5):e4283. doi: 10.1002/nbm.4283. Epub 2020 Mar 3.
9. Dworkin JD, Sati P, Solomon A, et al. Automated integration of multimodal MRI for the probabilistic detection of the central vein sign in white matter lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Oct;39(10):1806-13. doi: 10.3174/ajnr.A5765. Epub 2018 Sep 13.
10. Sinnecker T, Kuchling J, Dusek P, et al. Ultrahigh field MRI in clinical neuroimmunology: a potential contribution to improved diagnostics and personalised disease management. *EPMA J*. 2015 Aug 27;6(1):16. doi: 10.1186/s13167-015-0038-y. eCollection 2015.
11. Bhandari A, Xiang H, Lechner-Scott J, Agzarian M. Central vein sign for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis.

- Clin Radiol.* 2020 Jun;75(6):479.e9-479.e15. doi: 10.1016/j.crad.2020.01.011. Epub 2020 Mar 3.
12. Tallantyre EC, Dixon JE, Donaldson I, et al. Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions. *Neurology.* 2011 Feb 8;76(6):534-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820b7630.
13. 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.
14. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, et al. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Ann Neurol.* 2018 Feb;83(2):283-94. doi: 10.1002/ana.25146. Epub 2018 Feb 15.
15. Maggi P, Absinta M, Sati P, et al. The «central vein sign» in patients with diagnostic «red flags» for multiple sclerosis: A prospective multicenter 3T study. *Mult Scler.* 2020 Apr;26(4):421-32. doi: 10.1177/1352458519876031. Epub 2019 Sep 19.
16. Campion T, Smith RJP, Altmann DR, et al. FLAIR* to visualize veins in white matter lesions: A new tool for the diagnosis of multiple sclerosis? *Eur Radiol.* 2017 Oct;27(10):4257-63. doi: 10.1007/s00330-017-4822-z. Epub 2017 Apr 13.
17. Clarke MA, Samaraweera AP, Falah Y, et al. Single Test to ARrive at Multiple Sclerosis (STAR-MS) diagnosis: A prospective pilot study assessing the accuracy of the central vein sign in predicting multiple sclerosis in cases of diagnostic uncertainty. *Mult Scler.* 2020 Apr;26(4):433-41. doi: 10.1177/1352458519882282. Epub 2019 Oct 31.
18. 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.
19. Sparacia G, Agnello F, Gambino A, et al. Multiple sclerosis: High prevalence of the 'central vein' sign in white matter lesions on susceptibility-weighted images. *Neuroradiol J.* 2018 Aug;31(4):356-61. doi: 10.1177/1971400918763577. Epub 2018 Mar 22.
20. Suh CH, Kim SJ, Jung SC, et al. The «Central Vein Sign» on T2*-weighted Images as a Diagnostic Tool in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis using Individual Patient Data. *Sci Rep.* 2019 Dec 3;9(1):18188. doi: 10.1038/s41598-019-54583-3.
21. Sati P, Oh J, Constable RT, et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol.* 2016 Dec;12(12):714-22. doi: 10.1038/nrneurol.2016.166. Epub 2016 Nov 11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.05.2020/26.06.2020/1.07.2020

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.

Белов С.Е.: <https://orcid.org/0000-0002-4373-2215>
Бойко А.Н.: <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>