

Возможности магнитно-резонансной визуализации орбит в диагностике эндокринной офтальмопатии

Д.м.н. А.В. ВОРОНЦОВ, А.А. ЧЕПУРИНА*, д.м.н. Н.Ю. СВИРИДЕНКО, к.м.н. Д.С. АТАРШИКОВ, к.м.н. В.П. ВЛАДИМИРОВА

The potential of magnetic resonance visualization of the orbits for diagnostics of endocrine ophthalmopathy

A.V. VORONTSOV, A.A. CHEPURINA, N.YU SVIRIDENKO, D.S. ATARSHCHIKOV, V.P. VLADIMIROVA

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) Минздрава РФ, Москва

Обследованы 22 пациента (44 глаза/орбиты) с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) и болезнью Грейвса. Всем пациентам выполнено стандартное офтальмологическое обследование. Активность и тяжесть ЭОП верифицировали соответственно рекомендациям EUGOGO. Протокол МРТ орбит включал получение T1-, T2-взвешенных изображений, STIR-срезы. Проведена количественная оценка интенсивности сигнала (ИС) экстраокулярных мышц (ЭОМ) и соотношения ИС ЭОМ к ИС височной мышцы соответствующей стороны (величина SIR). Установлена связь минимальных, максимальных и средних значений ИС ЭОМ с активностью и тяжестью ЭОП. Обнаружена прямая корреляция величины SIR с клинической активностью ЭОП. Таким образом, STIR-последовательность при проведении МРТ орбит у пациентов с ЭОП может предоставить дополнительные критерии для верификации активности и тяжести заболевания, а также для прогнозирования ответа на иммуносупрессивное лечение.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, магнитно-резонансная томография орбит, болезнь Грейвса, STIR-последовательность.

The present study included a total of 22 patients (44 eyes/orbits) presenting with endocrine ophthalmopathy (EOP) and Graves' disease. All of them underwent routine ophthalmological examination. The activity and severity of EOP were verified in accordance with the EUGOGO recommendations. The MRI protocol included obtaining T1-, T2-weighted, and STIR sequence images of the orbits. quantitative measurement of signal intensity (SI) from extraocular muscles (EOM), and the signal intensity ratio of EOM to ipsilateral temporal muscle (SIR value). The study has revealed the relationship of the minimal, maximum, and average EOM SI with EOP activity and severity. Moreover, it demonstrated direct correlation between SIR and clinical activity of EOP. It is concluded that MRI of the orbits with STIR sequence in the patients suffering EOP provides the additional criteria for the verification of the activity and severity of the disease as well as for prognostication of the response to the immunosuppressive treatment.

Key words: endocrine ophthalmopathy, magnetic resonance tomography of the orbits, Graves' disease, STIR sequence.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) является одной из наиболее трудных для диагностики и лечения патологий в клинической практике эндокринолога и офтальмолога. Она может значительно ухудшать качество жизни пациента и приводить к полной потере зрения. В настоящее время нет четких критериев для оценки активности и тяжести ЭОП и эффективности ее лечения. В соответствии с рекомендациями EUGOGO [1], оценка активности и тяжести заболевания проводится при помощи шкалы клинической активности CAS [2] и классификации NOSPECS [3], которые носят суррогатный характер и не позволяют верифицировать переходную стадию, когда снижается активность воспаления и развивается фиброз. В этой связи актуальным является поиск лабораторных и визуализирующих методов, которые могут предоставить дополнительную информацию о состоянии мягкотканного содержимого орбиты.

Ряд авторов [4–6] отмечают, что при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) ор-

бит последовательность инверсия—восстановление с коротким временем восстановления (STIR-последовательность) и расчет соотношения интенсивности сигнала (ИС) от экстраокулярных мышц (ЭОМ) к ИС от белого вещества головного мозга могут быть использованы для оценки общей активности ЭОП и прогнозирования ответа на иммуносупрессивное лечение. Н. Нoh и соавт. [7] показали, что ИС от ЭОМ (SI) положительно коррелирует с клинической активностью ЭОП. Другие исследователи [8] предлагают использовать в качестве сравнения ИС височной мышцы в виду ее структурного сходства. По данным E. Kirsch и соавт. [9], соотношение ИС ЭОМ/ИС височной мышцы соответствующей стороны (SIR — the signal intensity ratio) более 2,5 соответствует активной фазе ЭОП. Снижение ИС ЭОМ предполагает наличие фиброзных или жировых изменений.

В этой связи представлялось актуальным провести собственное исследование и оценить МР-параметры мягкотканного содержимого орбиты при

МРТ в сравнении с клиническими данными активности и тяжести ЭОП.

Материал и методы

Обследованы 22 пациента (44 глаза/орбиты) с ЭОП и болезнью Грейвса (БГ) в возрасте от 29 до 78 лет (19 женщин и 3 мужчин). Средний возраст обследованных составил $53,0 \pm 13,9$ года. Всем пациентам выполнено стандартное офтальмологическое обследование на базе отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ ЭНЦ (зав. отд. — д.м.н. Д.В. Липатов). Диагноз ЭОП верифицировали соответственно рекомендациям EUGOGO. Активность ЭОП оценивалась по шкале клинической активности CAS. Баллы ≥ 3 указывали на активную стадию ЭОП. В соответствии со шкалой CAS, глаза и орбиты были разделены на две группы: в 1-ю группу включены пациенты с активной фазой ЭОП (CAS 3–7) — 32 (72,7%) глаза/орбиты, во 2-ю группу — с неактивной фазой заболевания (CAS 0–2) — 12 (27,3%) глаз/орбит. Тяжесть ЭОП оценивали по классификации NOSPECS, выделяя легкую — 4 (9,1%) глаза/орбиты, среднюю — 26 (59,1%) глаз/орбит и тяжелую степень заболевания с угрозой потери зрения — 14 (31,8%) глаз/орбит.

МРТ орбит проводилась в отделении магнитно-резонансной томографии ФГБУ ЭНЦ. Исследование выполнено на аппарате Magnetom Harmony («Siemens», Германия) с индукцией магнитного поля 1,0 Тл в положении пациента лежа на спине с закрытыми глазами. При анализе томограмм использовались срезы толщиной 3–5 мм. Протокол МР-исследования орбит был стандартизирован и включал получение T1-, T2-взвешенных изображений в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях, а также STIR-последовательность с подавлением сигнала от жира в коронарной проекции в T2-режиме.

Сигнал от ЭОМ считали нормальным в случае изоинтенсивного сигнала на T1- и T2-изображениях, гипоинтенсивного на STIR-срезах. В случае воспаления мышцы наблюдался изоинтенсивный сигнал на T1, гиперинтенсивный на T2 и на STIR-срезах. Мышцы считались фиброзноизмененными, когда оказывались гипо- и изоинтенсивными на T1 и гипоинтенсивными на T2. ЭОМ имели жировые включения в случае гиперинтенсивного сигнала на T1 и T2, с подавлением сигнала от них на STIR-срезах. Смешанные формы могли содержать включения воспаления и фиброза или воспаления и жира в каждой мышце (рис. 1, 2, 3).

SIR рассчитывали на STIR-изображении при помощи программного обеспечения Synedra View Personal версия 1.1.0 (Австрия). Сигнальные характеристики от височной мышцы соответствующей

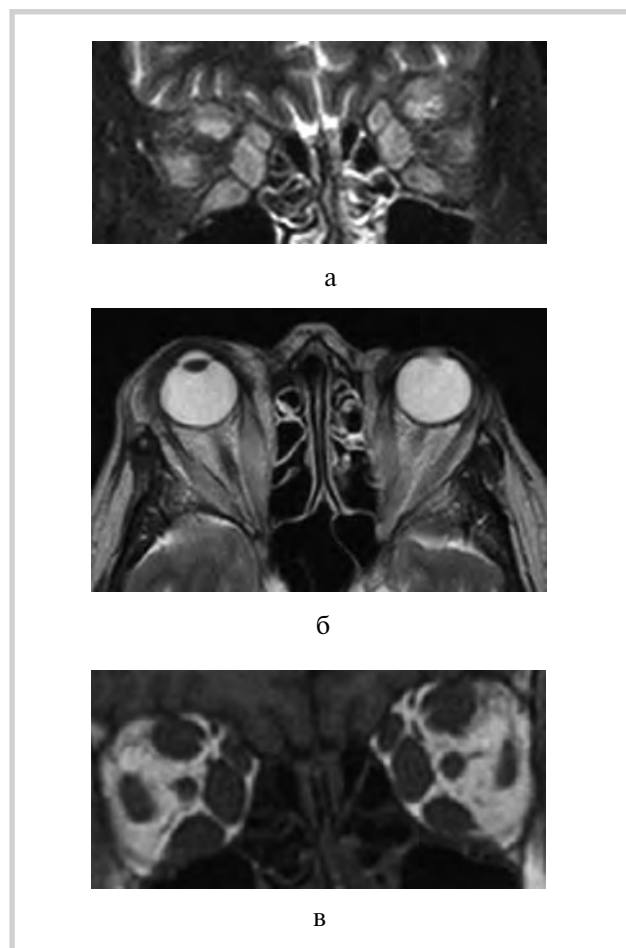


Рис. 1. Пример отека ЭОМ.

а — STIR-последовательность, корональная проекция; б — T2-взвешенное изображение, аксиальная проекция; в — T1-взвешенное изображение, корональная проекция.

стороны орбиты были выбраны в качестве стандарта благодаря ее структурному и анатомическому сходству с ЭОМ. Используя круговую и очерченную зону интереса данной программы, настраиваемую вручную меньшим диаметром по сравнению с размером исследуемой мышцы, получили максимальные, минимальные и средние значения SIR от медиальной прямой (МПМ), нижней прямой (НПМ), верхней прямой (ВПМ), латеральной прямой (ЛПМ) мышц, верхней косой мышцы и обеих височных мышц. SIR определялось пропорциональным соотношением ИС от интересующей мышцы к ИС от прилегающей височной мышцы (рис. 4). В качестве нормальных значений SIR использовали данные исследований, проведенных у здоровых лиц [9], референсный интервал от 1,18 до 2,4 (в среднем 1,63).

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с использованием пакета программ статистического анализа данных Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США) и приложения Microsoft Excel. Для количественных признаков рас-

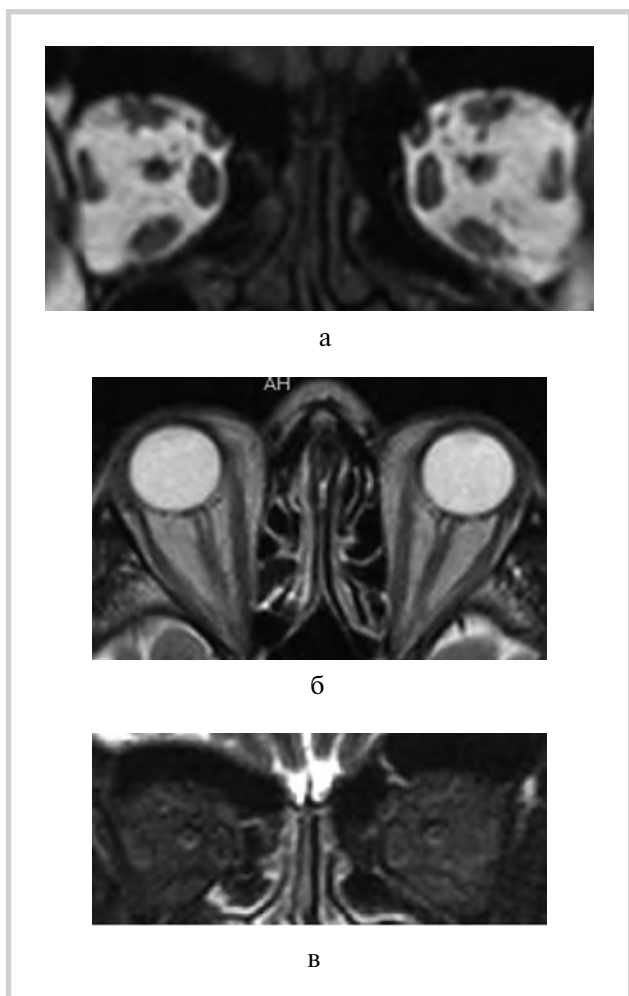


Рис. 2. Пример фиброза ЭОМ.

а — T1-взвешенное изображение, корональная проекция; б — T2-взвешенное изображение, аксиальная проекция; в — STIR-последовательность, корональная проекция.

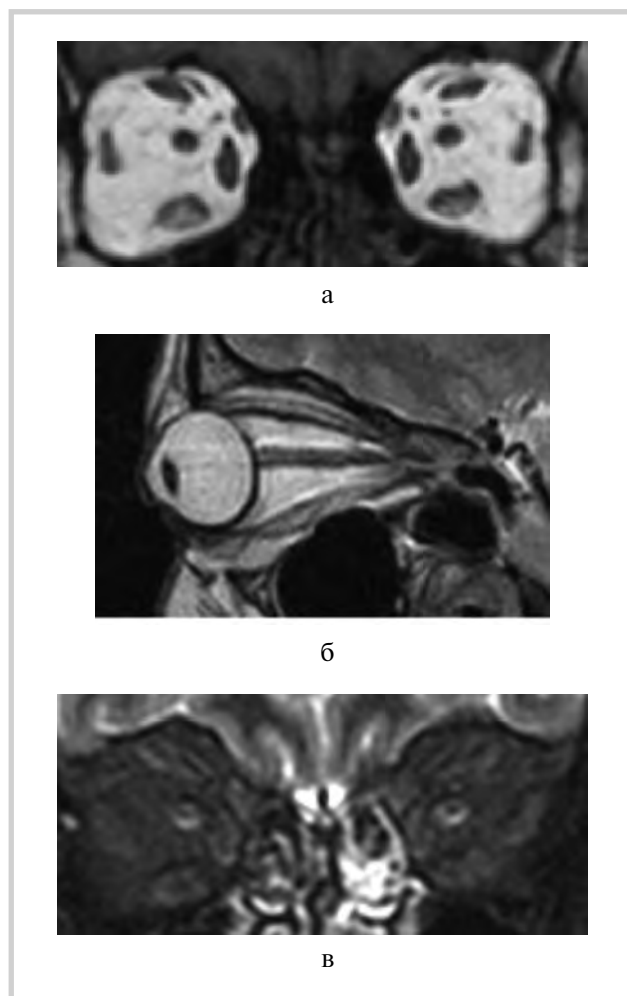


Рис. 3. Пример жировой трансформации правой и левой нижней прямой мышцы.

а — T1-взвешенное изображение, корональная проекция; б — T2-взвешенное изображение, сагиттальная проекция; в — STIR-последовательность, корональная проекция.

считывались: средние, минимальные и максимальные значения, медианы, стандартные отклонения (результаты представляли в виде $M \pm SD$). Критический уровень значимости принимался равным 0,05. При обработке данных использовались непараметрические статистические тесты ввиду небольшого объема выборки и характера распределения признаков. При сравнении двух независимых групп по количественному признаку для оценки значимости межгрупповых различий использовали *U*-тест Манна—Уитни. Для оценки взаимосвязи признаков проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (*r*).

Результаты

Продолжительность ЭОП в среднем составила в группе пациентов с активной ЭОП $10,3 \pm 8,6$ мес, в группе больных с неактивным процессом — $55,1 \pm 33,6$ мес.



Рис. 4. Методика измерения интенсивности сигнала от правой нижней прямой мышцы и правой височной мышцы.

ИС ЭОМ у пациентов обеих групп варьировала от 60 до 741. Установлена взаимосвязь минималь-

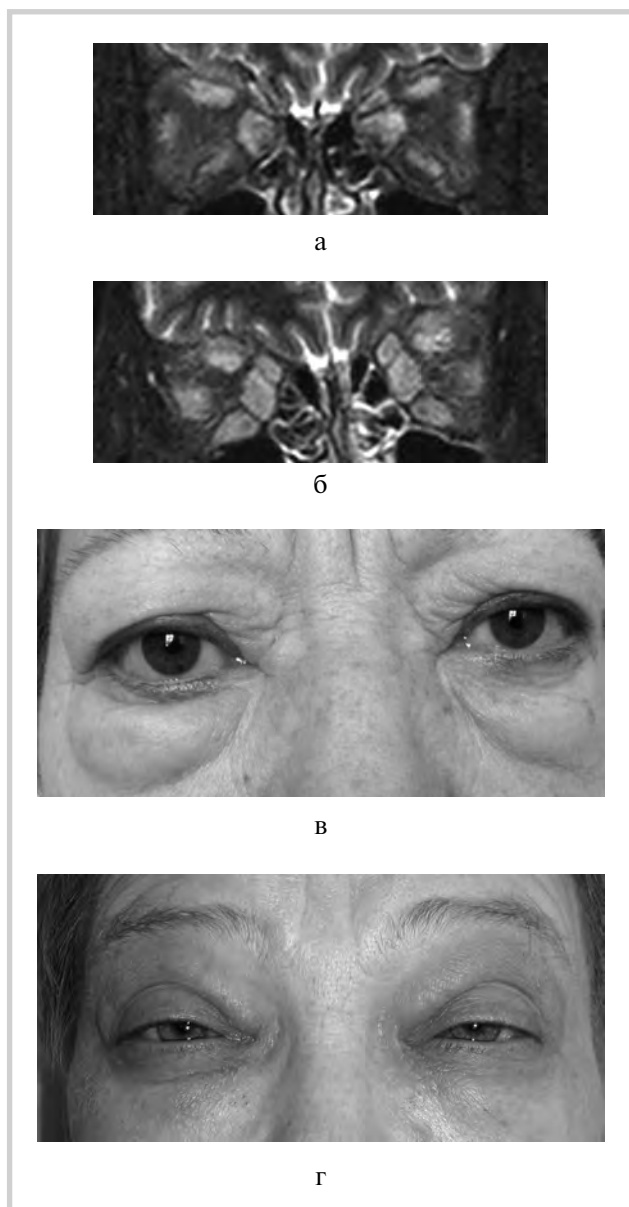


Рис. 5. МР-томограммы (STIR) в корональной проекции пациентов с активной фазой ЭОП (а, б). Визуализируется гиперинтенсивный сигнал от ЭОМ (в, г).

ных, максимальных и средних значений ИС ЭОМ с активностью ЭОП ($p < 0,01$). ИС ЭОМ для 1-й и 2-й групп составила: ВПМ — $372,5$ ($403,9 \pm 151,7$) и $219,5$ ($231,1 \pm 130,6$) ($p = 0,000$, $r = 0,647$); НПМ — $407,0$ ($421,1 \pm 136,0$) и $223,0$ ($233,4 \pm 116,8$) ($p = 0,000$, $r = 0,656$); МПМ — $421,0$ ($421,3 \pm 137,6$) и $244,5$ ($256,4 \pm 114,0$) ($p = 0,000$, $r = 0,810$); ЛПМ — $326,5$ ($338,4 \pm 140,4$) и $206,0$ ($220,7 \pm 73,5$) ($p = 0,001$, $r = 0,575$) соответственно (рис. 5, 6).

ИС височной мышцы у пациентов обеих групп не различалась ($p > 0,05$) и варьировала в пределах от 12 до 229. У пациентов с активной фазой ЭОП ее

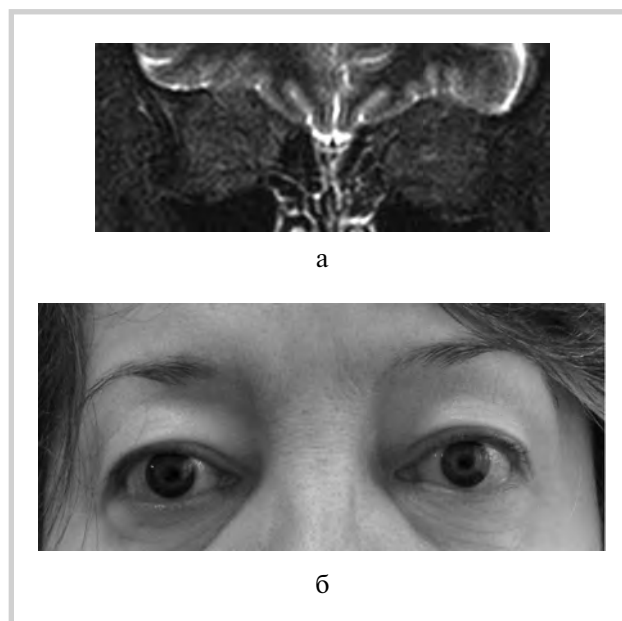


Рис. 6. МР-томограмма (STIR) в корональной проекции пациентки с неактивной фазой ЭОП (а). Визуализируется гипо- и изointенсивный сигнал от ЭОМ (б).

среднее значение составило $138,7 \pm 89,1$, с неактивной фазой — $119,1 \pm 73,8$. Обнаружена корреляция SIR с клиническими признаками активности ЭОП по шкале CAS. Наибольшие изменения в виде минимальных и максимальных значений SIR регистрировались в НПМ. У пациентов с активной фазой заболевания SIR составило в среднем: ВПМ — $3,1 \pm 1,0$, НПМ — $3,3 \pm 0,9$, МПМ — $3,2 \pm 0,7$, ЛПМ — $2,6 \pm 0,9$. В неактивную фазу ЭОП SIR ЭОМ в среднем варьировало от 1,6 до 2,0. Установлена прямая связь SIR с клинической активностью ЭОП ($r = 0,594$, $p = 0,001$ — для ВПМ, $r = 0,622$, $p = 0,000$ — для НПМ, $r = 0,762$, $p = 0,000$ — для МПМ, $r = 0,413$, $p = 0,029$ — для ЛПМ) (рис. 7).

ИС ЭОМ коррелировала с тяжестью ЭОП (для ИС ВПМ — $r = 0,549$, $p = 0,000$, для ИС НПМ — $r = 0,469$, $p = 0,000$, для ИС МПМ — $r = 0,469$, $p = 0,000$, для ИС ЛПМ — $r = 0,437$, $p = 0,001$). Тенденция к увеличению ИС ЭОМ прослеживалась как для средних, так и для максимальных и минимальных значений. В группе пациентов с легкой ЭОП ИС ВПМ составила в среднем $196,5 \pm 55,3$, ИС НПМ — $195,8 \pm 69,2$, ИС МПМ — $214,0 \pm 58,7$, ИС ЛПМ — $169,3 \pm 46,5$. В группе среднетяжелых форм ИС ВПМ в среднем составила $283,5 \pm 154,9$, ИС НПМ — $311,4 \pm 161,2$, ИС МПМ — $321,2 \pm 146,5$, ИС ЛПМ — $267,4 \pm 113,8$. У пациентов с тяжелым течением ЭОП ИС ВПМ в среднем составила $447,9 \pm 135,2$, ИС НПМ — $435,2 \pm 117,0$, ИС МПМ — $441,6 \pm 129,7$, ИС ЛПМ — $356,3 \pm 141,1$.

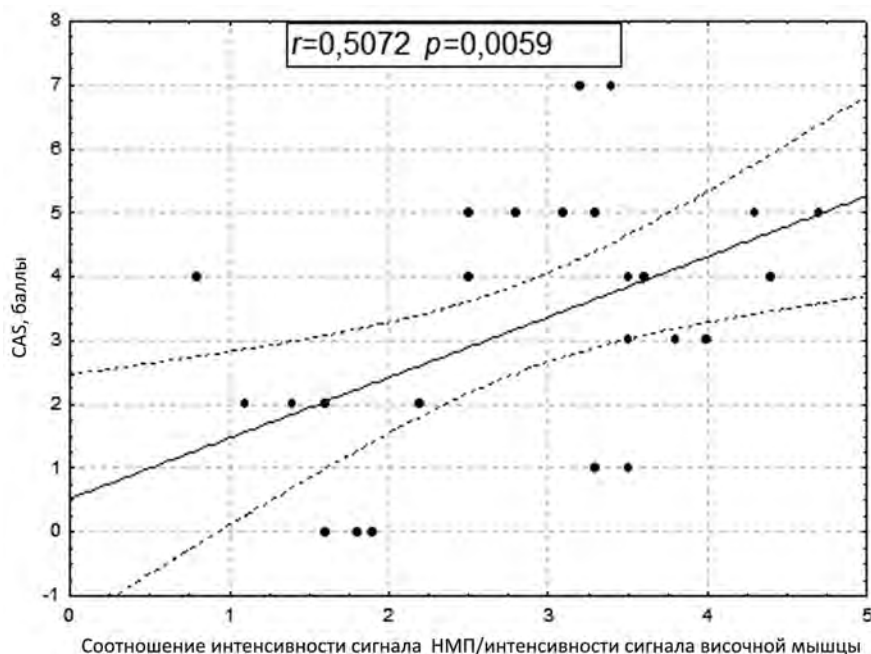


Рис. 7. Зависимость соотношения интенсивности сигнала ЭОМ/интенсивности сигнала височной мышцы от баллов по шкале CAS (на примере НПМ).

Обсуждение

С внедрением МРТ в клиническую практику у специалистов появилась возможность визуализировать все ткани орбиты на всем ее протяжении. МРТ обеспечивает более четкую дифференцировку тканей орбиты, высококачественную визуализацию ее анатомических структур. Отсутствие ионизирующего излучения позволяет использовать МРТ орбит для динамического наблюдения и оценки эффективности проводимой иммуносупрессивной терапии.

Одним из основных параметров, получаемых при проведении МРТ, является ИС. Кроме стандартных T1- и T2-взвешенных изображений, дополнительную информацию могут предоставить специальные МР-программы: TIRM- и STIR-последовательности. Эти последовательности за счет подавления сигнала от жировой клетчатки могут быть полезными в дифференциации мягких тканей орбиты и обнаружения отека ЭОМ. ИС на STIR-срезах непосредственно связана с увеличением времени релаксации T2, обусловленным увеличением содержания воды в тканях.

Основным объектом нашего исследования явилась оценка МР-сигнала ЭОМ на STIR-срезах. Благодаря подавлению сигнала от ретробульбарной клетчатки на данной МР-последовательности, становится доступна не только качественная, но и количественная оценка отека и инфильтрации ЭОМ в

активную фазу ЭОП (регистрация гиперинтенсивного сигнала). В процессе исследования установлена четкая корреляция между величиной SIR и активностью заболевания. Увеличение соотношения ИС ЭОМ к ИС височной мышцы соответствующей стороны ассоциируется с нарастанием клинической симптоматики заболевания по шкале CAS. В активную фазу SIR достоверно увеличивалось в среднем с 2,6 до 3,3. У пациентов с неактивной ЭОП SIR в среднем не превышало 2,0. Четкое разграничение фаз заболевания необходимо для выбора правильной тактики лечения и прогнозирования его дальнейшего течения. Кроме этого, в ходе работы установлена прямая связь минимальных, максимальных и средних значений ИС ЭОМ с клиническими проявлениями активности и тяжести ЭОП. По мере нарастания клинических проявлений ЭОП отмечалось значимое увеличение ИС ЭОМ.

ИС на STIR-срезах и SIR ЭОМ могут разграничивать степень активности ЭОП. Значение SIR более 2,6 свидетельствует о развитии инфильтрации и отека ЭОМ. Подавление T2-сигнала и снижение ИС ЭОМ на STIR-срезах ассоциируется с формированием фиброза и активацией адипогенеза. Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [7–10].

Таким образом, МРТ орбит позволяет визуализировать отек ЭОМ при отсутствии клинических проявлений активности ЭОП ($CAS < 3$), что, в свою очередь, позволяет рекомендовать проведение им-

муносупрессивной терапии и оценить ее эффективность. Использование STIR-последовательности с последующим определением ИС ЭОМ и соотношения ИС ЭОМ/ИС височной мышцы соответствующей стороны должно быть включено в протокол МРТ орбит у пациентов с ЭОП с целью выявления ранних воспалительных изменений ЭОМ, определения тактики ведения, а также динамического наблюдения на фоне иммуносупрессивного лечения.

Выводы

1. Увеличение соотношения ИС ЭОМ к ИС височной мышцы соответствующей стороны (SIR) ассоциируется с нарастанием активности ЭОП по шкале клинической активности CAS.

2. Нарастание клинической тяжести ЭОП у пациентов с БГ сопровождается увеличением интенсивности сигнала ЭОМ на STIR-срезах.

3. Использование STIR-последовательности с последующим определением ИС ЭОМ и соотношения ИС ЭОМ/ИС височной мышцы соответствующей стороны должно быть включено в протокол МРТ орбит у пациентов с ЭОП.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Н.Ю. Свириденко, А.В. Воронцов

Сбор и обработка материала — А.А. Чепурина, Д.С. Атарщиков, В.П. Владимирова

Статистическая обработка данных — А.А. Чепурина

Написание текста — А.В. Воронцов, Н.Ю. Свириденко, А.А. Чепурина

Редактирование — А.В. Воронцов, Н.Ю. Свириденко, Д.С. Атарщиков

ЛИТЕРАТУРА

1. Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G.J., Mourits M.P., Baldeschi L., Boboridis K., Boschi A., Dickinson A.J., Kendall-Taylor P., Krassas G.E., Lane C.M., Lazarus J.H., Marcocci C., Marino M., Nardi M., Neoh C., Orgiazzi J., Pinchera A., Pitz S., Prummel M.F., Sartini M.S., Stahl M., von Arx G. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 3: 387—399.
2. Mourits M.P., Koornneef L., Wiersinga W.M., Prummel M.F., Berghout A., van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 8: 639—644.
3. Werner S.C., Coleman D.J., Franzen L.A. Ultrasonographic evidence of a consistent orbital involvement in Graves's disease. *N Engl J Med* 1974; 290: 26: 1447—1450.
4. Hiromatsu Y., Kojima K., Ishisaka N., Tanaka K., Sato M., Nonaka K., Nishimura H., Nishida H. Role of magnetic resonance imaging in thyroid-associated ophthalmopathy: its predictive value for therapeutic outcome of immunosuppressive therapy. *Thyroid* 1992; 2: 299—305.
5. Hosten N., Sander B., Cordes M., Schubert C.J., Schörner W., Felix R. Graves' ophthalmopathy: MR imaging of the orbits. *Radiology* 1989; 172: 759—762.
6. Pauleit D., Schueller H., Textor J., Leutner C., Keller E., Sommer T., Träber F., Block W., Boldt I., Schild H. MR relaxation time measurements with and without selective fat suppression (STIR) in endocrine orbitopathy. *Rofo* 1997; 167: 6: 557—564.
7. Hoh H.B., Laitt R.D., Wakeley C., Kabala J., Goddard P., Potts M.J., Harrod R.A. The STIR sequence MRI in the assessment of extraocular muscles in thyroid eye disease. *Eye* 1994; 8: 5: 506—510.
8. Mayer E., Herdman G., Burnett C., Kabala J., Goddard P., Potts M.J. Serial STIR magnetic resonance imaging correlates with clinical score of activity in thyroid eye disease. *Eye* 2001; 15: 313—318.
9. Kirsch E.C., Kaim A.H., De Oliveira M.G., von Arx G. Correlation of signal intensity ratio on orbital MRI-TIRM and clinical activity score as a possible predictor of therapy response in Graves' orbitopathy — a pilot study at 1.5 T. *Neuroradiology* 2010; 52: 91: 97.
10. Rodríguez-González N., Pérez-Rico C., López-Para Giménez R., Arévalo-Serrano J., Del Amo García B., Calzada Domingo L., Flores Ruiz L., Blanco R. Short-tau inversion-recovery (STIR) sequence magnetic resonance imaging evaluation of orbital structures in Graves' orbitopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011; 86: 11: 351—357.