

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

В.О. Рогожин,  
З.З. Рожкова

Науковий діагностичний  
центр «Здоров'я літніх людей»,  
м. Київ

## ЯМР-спектроскопія in vivo: додаткові можливості МР-томографії при дослідженні головного мозку

In vivo MR spectroscopy: additional capabilities  
of MR imaging at brain investigation

Дана праця присвячена вивченню можливостей ЯМР-спектроскопії (МРС) in vivo в діагностиці дифузних уражень головного мозку, які не виявляються методом МР-томографії (МРТ) і зумовлені не тільки патологічними процесами в центральній нервовій системі (ЦНС), але й супровідними порушеннями функцій внутрішніх органів. Цей метод дозволяє вірогідно визначати межу між нормою та патологічними змінами, що виникають на ранньому етапі розвитку захворювання і не виявляються звичайними клінічними лабораторними дослідженнями крові, ліквору, сечі. Особливість методу МРС становить його здатність визначати велику кількість хемічних сполук, що спостерігаються у вигляді спектра ЯМР у виділеній ділянці головного мозку. Це висуває певні вимоги до приладів, на яких проводять МРС-дослідження: напруженість магнітного поля має бути не менше 1,5 Тл, його градієнти мають досягати за короткий час більших значень порівняно з використовуваними в МРТ, що, в свою чергу, потребує постійного вдосконалення методів реєстрації та обробки даних [1–3]. Незважаючи на те, що протягом двох останніх десятиріч метод МРС активно розвивається, лише недавно були сформульовані основні аспекти його застосування в клінічній практиці [4–8] та фундаментальні уявлення про метаболічні перетворення в тканині головного мозку, які відбиваються специфічними змінами ЯМР-спектрів. Водночас висунуто низку гіпотез щодо ролі осмолітів у розвитку патологічних змін у тканині головного мозку та в процесах відновлення його функцій, а також у біохемічних реакціях за участю глутаміну (Gln) і глутамату (Glt) [9].

### Методичні особливості МРС

При проведенні МРС-досліджень найчастіше застосовують методи SVS (Single Voxel Spectroscopy), PRESS (Point Resolved Spectroscopy) та STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode), особливість яких полягає в тому, що для визначення зі спектрів абсолютних значень вмісту метаболітів необхідний тривалий період формування сигналу спінового еха  $TE = 135$  і  $270$  мс [10–11]. Метод CSI (Chemical Shift Imaging) [12–14] та його комбінацію зі STEAM також застосовують у клінічних дослідженнях, зокрема, при побудові метаболічних карт головного мозку [15]. Оскільки вміст метаболітів у тканині головного мозку невеликий, то для отримання спектрів із достатньо великим значенням відношення сигнал/шум потрібно 128 чи 256 накопичень, що при значенні періоду повтору збуджувального імпульсу  $TR=1500$  мс і  $3000$  мс для отримання спектра від кожного об'єму потребує від 4 до 8 хвилин. Такі витрати часу на накопичування спектра значно менші за необхідні для проведення процесу настроювання однорідності локального магнітного поля (шимування). Спектроскопічні дослідження на двох об'ємах зазвичай тривають 30 хвилин. Ділянки тканини головного мозку VOI (volume of interest), в яких отримують спектри ЯМР in vivo, виділяють у сірій і білій речовині, а також у корі головного мозку по обидва боки від медіальної лінії — у потиличній, тім'яній, скроневій та лобній ділянках. Вибір кількох VOI в ділянках, розташованих в обох півкулях, дозволяє зареєструвати просторову неоднорідність розподілу метаболітів у головному мозку. Вияви-

ти, чи пов'язана відмінність у значеннях метаболітів, що спостерігається в обраній ділянці головного мозку, з положенням VOI, чи є наслідком порушення нормального метаболізму й свідченням патологічної зміни в тканинах органа, надто важливо в клінічних застосуваннях МРС. Наприклад, при виявленні так званих «німих інфарктів», що найчастіше трапляються у пацієнтів, які хворіють на діабет, зон епілептичної активності, при гепатоенцефалопатії, нефропатичній енцефалопатії тощо. Така симетрична відносно медіальної лінії локалізація має ще одну перевагу: виділені зони розташовуються поблизу ізоцентру магніта, де неоднорідність магнітного поля є мінімальною. За такого вибору VOI можна уникнути викривлень спектрів, пов'язаних із внеском приповерхневої жирової тканини та зміною величини магнітної сприйнятливості тканини, що виникають поблизу основи черепа в ділянці придаткових пазух носа, які містять повітря.

Застосування імпульсних послідовностей із малими значеннями TE не дозволяє з достатньою точністю реєструвати вміст метаболітів з великими значеннями констант спін-спінової взаємодії та малими часами спін-спінової релаксації  $T_2$ , таких як Gln, Glt і міоїнозитол (mins). Ефект розфазування, який проявляється в спектрі цих речовин, не компенсується прикладанням рефокусувального імпульсу, що призводить до втрати інтенсивності сигналів і, відповідно, зменшення точності визначення вмісту цих метаболітів. Таким чином, за інтенсивністю сигналів у спектрах при малих значеннях TE не вдається визначити абсолютні концентрації метаболітів. У даний час розроблені градієнтні котушки із системою активного екранування, які дозволяють реалізовувати послідовності з TE < 30 мс і визначати з високою точністю концентрації великої кількості метаболітів із різними магнітнорезонансними характеристиками. Зміну значень  $T_2$ , зумовлену патологічними процесами в тканині головного мозку, можливо оцінити коректно лише за її великих значень (понад 100 мс). Донині ще не розроблено універсального методу, що дозволяв би кількісно визначати за спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  абсолютну концентрацію метаболітів у тканині головного мозку. Для розрахунку значень абсолютних концентрацій використовують мо-

дельні розчини відповідних хемічних речовин у воді при фізіологічному значенні рН. Однак при такому аналітичному підході (метод зовнішнього стандарту) не вдається повністю виключити можливі джерела похибок. Якщо, наприклад, сигнали від кількох сполук збігаються за хемічним зсувом, тобто проявляються однією лінією в спектрі ЯМР, то концентрація метаболіту, який визначають, буде завищена порівняно з реальною. В ряді клінічних прикладень МРС обмежуються обчисленням відношення інтегральної інтенсивності відповідного сигналу та сигналу креатину (Cr). Цей спосіб відрізняється доброю відтворюваністю результатів, хоч у пухлинах, осередках ішемічного ураження, ділянках демієлінізації вміст Cr зазнає значних змін. Проведення попереднього МРТ-дослідження з метою візуального виявлення патологічно змінених осередків у тканині головного мозку дозволяє уникнути хибного тлумачення результатів МРС-досліджень. У праці [16] за спектрами ЯМР, отриманими у перелічених вище зонах головного мозку, для пацієнтів контрольної групи встановили, що відхилення в значеннях концентрацій таких метаболітів, як N-ацетиласпартат (NAA) і холін (Cho), не перевищують 10 %. Точність визначення абсолютних значень концентрацій залежить від напруженості магнітного поля, використовуваної імпульсної послідовності, вибору зони позиціонування та методу обробки даних. Аби виключити помилкову інтерпретацію спектральних даних, слід стандартизувати всі етапи проведення дослідження, а також врахувати вікові й регіонарні особливості метаболізму мозку обстежуваних.

### Сигнали метаболітів у спектрі ЯМР

У більшості клінічних досліджень тканини головного мозку за спектрами ЯМР визначають вміст таких метаболітів: NAA, Cho, Cr, Gln, Glt і mins, а також лактату (Lac). Положення спектральної лінії (хемічний зсув —  $\delta$ , м.д.) залежить від хемічного оточення відповідної функціональної групи, а амплітуда сигналу в спектрі ЯМР — від кількості функціональних груп у кожній з молекул та концентрації даного метаболіту [17, 18].

У [19, 20] показано, що вміст NAA, який є маркером функціональної активності нейронів, у сірій речовині вищий, ніж у білій. Авто-

ри [21, 22] на експериментальній моделі виявили, що NAA міститься всередині клітин-нейронів і практично відсутній у позаклітинному просторі. В комплексі з Glt — найважливішим трансмітером ЦНС — NAA існує у вигляді NAAGlt, і саме цей комплекс виконує функцію накопичення Glt у клітинах. У [9, 22] було показано, що NAAGlt виконує також протекторні й антиоксидантні функції. Згідно з даними [23], за змінами амплітуди піка NAA ( $\delta = 2,02$  м.д.) можна схарактеризувати ефективність терапії, яку проводять, і активність процесів відновлення функцій головного мозку.

У спектрах Cr і PCr проявляються у вигляді синглету,  $\delta = 3,04$  м.д. [24–27]. Креатин частково надходить з їжею, а також синтезується в печінці, нирках, підшлунковій залозі. Метаболічними попередниками Cr є аргинін, гліцин та 5-аденозилметіонін. З'єднуючись із фосфатною групою, креатинфосфат (КФ) виступає як акумулятор енергії в нейронах і м'язах, виконуючи функцію буфера для аденозинтрифосфорної (АТФ) і аденозиндифосфорної кислот (АДФ). Фермент креатинкіназа синтезує КФ і АТФ з Cr, причому активність даного ферменту найбільша в головному мозку і м'язах, що зумовлено високим рівнем енергоспоживання в цих тканинах. За даними МРС встановлено [28], що значення відношення Cr/PCr, за винятком пухлинної тканини та ділянок ішемічного ураження головного мозку, є постійною величиною, отже, сигнал Cr можна використовувати як внутрішній стандарт для кількісного визначення вмісту решти метаболітів. Сигнали Cr і PCr у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  збігаються за хемічним зсувом і проявляються як одна лінія, тобто за спектрами знаходять сумарний вміст цих креатинових сполук.

Сигнал Cho спостерігають у спектрах при  $\delta = 3,22$  м.д. Оскільки сигнали  $\text{N} = \text{CH}_3$ -груп холіновмісних молекул збігаються за хемічним зсувом, при  $3,22$  м.д. сигнал не можна віднести до певної сполуки й інтенсивність цього піка визначає сумарний вміст холіновмісних сполук [29]. Концентрації різних холіновмісних сполук у мозку настільки малі, що за спектром неможливо визначити вміст конкретних сполук за сигналами інших функціональних груп. Основні холіновмісні сполуки, вміст яких вда-

ється визначити, це ацетилхолін і фосфатидилхолін, причому останній є структурним компонентом клітинних мембран [30].

Більшість сигналів, які спостерігають у спектрах ЯМР *in vivo*, належать до таких амінокислот, як Gln і Glt, а також одного з основних нейротрансмітерів  $\gamma$ -амінобутирату. Резонансні лінії  $\beta$ - і  $\gamma$ -протонів метильних груп Gln і Glt спостерігають в інтервалі  $2,1$ – $2,5$  м.д., а  $\alpha$ -протонів метильних груп — при  $3,8$  м.д. Кількісний вміст Gln визначають за інтегральною інтенсивністю сигналу  $\beta$ - $\text{CH}_3$ -групи Gln, який спостерігають при  $2,45$  м.д.

Міоїнозитол — алкогольят цукрів, фізіологічна функція якого донині повністю не ясна, присутній у тканині головного мозку в концентрації понад  $5$  ммоль. Сімдесят відсотків інтегральної інтенсивності сигналу, який спостерігають при  $3,56$  м.д., відповідає власне *mins*,  $15\%$  — міоїнозитолмонофосфату, решта — гліцину ( $\delta = 3,55$  м.д.), та сцилоїнозитулу. Належить *mins* до інозитолдифосфату ( $\text{IP}_2$ ) і діацилгліцеролу, який є складовою частиною системи вторинних месенджерів і регулює вивільнення Ca з ендоплазматичного ретикулуму та мітохондрій. Активність позаклітинних гормонів регулюється відповідними речовинами, що містяться всередині клітин. У цих процесах також беруть участь ферменти, зокрема, протеїнкіназа, фосфорилкіназа, піруватдегідрогеназа та піруваткарбоксілаза. Інозитолдифосфат і діацилгліцерид утворюються під дією фосфоліпази з фосфатидилінозитулу, які, в свою чергу, походять з міоїнозитулу і дигліцериду жирних кислот (CDP-дигліцериду). Таким чином, основна функція *mins*, очевидно, полягає в накопичуванні речовин, що виконують функції вторинних месенджерів. У [29, 30] обговорюється функція *mins* як регулятора внутріклітинної осмолярності та накопичувача глюкози.

### Клінічні прикладення методу ЯМР $^1\text{H}$

Спочатку клінічні прикладення  $^1\text{H}$  МРС цього методу обмежувалися виключно описом відмінностей, що спостерігалися в нормальних і пухлинних тканинах. Проводилося порівняння з даними гістологічних досліджень із метою віднаходження кількісного критерію ступеня малігнізації пухлин різної природи [31]. Нині численними дослідженнями доведено, що найважливіший аспект клінічного прикладення

МРС становить можливість класифікації типів внутрі- та позамозкових пухлин і знаходження специфічних відмінностей їх метаболічного складу. В пухлинній тканині спостерігається значне збільшення сигналу Cho і практично повна відсутність сигналу NAA. Спектри метастатичної аденокарциноми, абсцесів і внутрімозкових пухлин вельми подібні [32–36]. У працях [37, 38] за убуванням сигналу NAA визначено ступінь малигнізації гліоми; результати спектроскопічних досліджень підтверджено згодом гістохімічно й доведено високий ступінь вірогідності методу МРС. Основна проблема цих досліджень полягає в правильному виборі VOI, причому обсяг останніх не можна зменшити довільно, не втративши інтенсивність сигналів. Як правило, спектр отримують у VOI-кубіку з ребром 20 мм. При цьому, очевидно, важко судити про розподіл метаболітів у об'ємі, бо за такого вибору VOI не вдається надійно диференціювати життєздатну тканину від некротизованої та ділянки активного росту пухлини, а зону перифокального набряку — від перифокальної ділянки новоутвору [39]. Останнім часом було розроблено нові методи МРС-досліджень (3D MRI, 3D MRS), які дозволяють отримати інформацію про розподіл метаболітів із вищим просторовим розрізненням і широко застосовуються в клінічних дослідженнях [40, 41].

Серед можливих галузей застосування МРС слід зазначити також диференційну діагностику абсцесів, спричинених токсоплазмозом, що дозволяє відрізнити їх від лімфоїдних уражень, які виникають у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Ці відмінності неможливо схарактеризувати морфологічно і вдається підтвердити тільки за вмістом Cho. У [42] показано, що при успішній терапії токсоплазмозу осередкові зміни, спостережувані на МР-томограмах, зникають; проведені водночас спектроскопічні дослідження дають можливість контролювати ефективність терапії.

При дисемінуючій формі енцефаліту за спектрами ЯМР у осередках ураження, які спостерігаються на МР-зображеннях, виявляється зменшення вмісту NAA. У [42] зроблено припущення про те, що при гострих (свіжих) процесах у спектрах відсутні будь-які істотні зміни, тоді як при гострих демієлінізу-

ючих процесах підвищується вміст Cho, а в хронічних стадіях, для яких характерні необоротні процеси з утворенням бляшок, водночас знижується вміст NAA. Автори [43] показали, що в свіжих бляшках визначається значне підвищення другого сигналу mins (від метильної групи) — «розмитого» сигналу, який спостерігають у діапазоні 0,8–2,0 м.д. Підвищення вмісту Cho і mins можна інтерпретувати як наслідок розпаду ліпідів у процесі демієлінізації, за якого рухомість ліпідів зростає в межах зони розпаду мієлінової оболонки. Низька чутливість методу МРТ є серйозним обмеженням при вивченні дифузних змін тканини головного мозку, які об'єднують у поняття «енцефалопатія». З одного боку, це належить до галузі нейропедіатрії, яка досліджує процеси, зумовлені не уродженими порушеннями метаболізму, а такими, які проявляються із розвитком патології, що ініціює процеси демієлінізації [44, 45]. Тут слід згадати, насамперед, про такий випадок енцефалопатії, як хвороба Канавана, спричиненої тим, що за рахунок дефіциту ферменту N-ацетил-L-аспартатамідодегідрогенази інгібується процес розпаду NAA, внаслідок чого в тканині головного мозку відбувається його надлишкове накопичення [46]. Спектроскопічні дослідження вельми інформативні для оцінки ступеня таких метаболічних порушень, як фенілкетонурія (синдром Рея) [47]. За спектрами ЯМР *in vivo* вдалося виявити накопичення Lac у пацієнтів, на зображеннях яких не спостерігалося жодних специфічних ознак [48], та виявити MELAS-синдром — мітохондріопатію, енцефалопатію (ЕП), лактацидоз, крововилив у мозок. У [49, 50] повідомляється, що в родичів пацієнтів — дітей із синдромом Рея спостерігають підвищений вміст Lac у тканині головного мозку, незважаючи на те, що в сироватці крові цей показник відповідає нормі. Концентрація Lac — інформативний показник при використанні МРС для виявлення епілептичного осередку, наприклад, у скроневій частці головного мозку [51, 52]. В останні роки було відкрито нові діагностичні можливості виявлення осередків епілептичної активності, основані на зниженні вмісту NAA [52].

Для клінічних прикладень МРС найбільший інтерес становить діагностика захворювань, що супроводжуються порушеннями метаболізму

тканини головного мозку, з перебігом без жодних характерних змін зображень. До таких захворювань належить хвороба Альцгеймера (ХА). Раніше її надійна діагностика була недоступною навіть із залученням сучасних методів МРТ [53, 54]. Зазначимо, що при такому захворюванні, як ХА, за МР-томограмами виявляють тільки осередки атрофії головного мозку. Тоді як у [55] показано, що при ХА в спектрах ЯМР простежується велика, порівняно з нормою, кількість сигналів метаболітів. Причому в білій і сірій речовинах головного мозку вміст НАА вірогідно зменшується, а *mins* — зростає. Такий характер змін вмісту метаболітів підтверджують результати [56–61], де як імовірний механізм змінення співвідношення між НАА й *mins* розглянуто зростання рівня глюкози в тканині головного мозку та зменшення *Gln* і *Glt*. Зниження вмісту НАА свідчить про втрату нейрональної активності, а підвищення вмісту *mins* є наслідком активізації процесів проліферації гліальних клітин, тобто відображує структурні зміни в клітинах тканини мозку, викликані захворюванням.

Одним із проявів синдрому набутого імунodefіциту (СНІД) є бурхливий розвиток ЕП, початковий етап якої, за наявності первинної ВІЛ-інфекції, також не виявляється за МР-зображеннями [62–64]. Дослідження головного мозку ВІЛ-інфікованих пацієнтів методом МРС слід розглядати як додаткову можливість для точнішої діагностики, оскільки істотні зміни в клінічній картині супроводжуються лише незначними змінами на зображеннях. Причому в найбільш тяжких випадках на томограмах проявляються ознаки атрофії та лейкоенцефалопатії. Незважаючи на те, що в 90 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів виявлено ознаки вираженої ЕП, механізми її виникнення на даний час вивчені недостатньо повно. Ушкодження тканини мозку виникає, по-перше, внаслідок дефіциту аксонів у корі головного мозку, а по-друге, внаслідок дефіциту нейронів у корі. Організм прагне компенсувати дефіцит нервових клітин реактивним гліозом [63]. В останні роки проблемі ЕП, спричиненої ВІЛ-інфекцією, присвячені численні праці. У всіх пацієнтів із клінічною картиною деменції, викликані ВІЛ-інфекцією, спостерігали значне зниження вмісту НАА — до 20 %

значення в нормі у сірій і, відповідно, до 25 % — білій речовинах мозку. Зменшення вмісту НАА підтверджують результати гістологічних досліджень [64], згідно з якими ЕП, зумовлена ВІЛ-інфекцією, супроводжується атрофічними процесами в тканині головного мозку. У вмісті НАА в сірій і білій речовинах головного мозку пацієнтів із комплексом ВІЛ-деменції, на відміну від обстежуваних контрольної групи, не виявляють статистично вірогідної різниці: за даними досліджень, в яких визначали абсолютний вміст НАА, було показано, що в пацієнтів контрольної групи концентрація НАА в білій речовині істотно вища, ніж у сірій. У пацієнтів із комплексом ВІЛ-деменції на прогресуючій стадії захворювання спостерігають мінімум НАА. Для ВІЛ-позитивних пацієнтів, які за даними клінічних лабораторних досліджень не виявляють ознак ураження головного мозку, за спектрами ЯМР спостерігають невелике зниження вмісту НАА, що підтверджує факт наявності нейронального дефіциту, пов'язаного з атрофією нейронів, причому ще до клінічних проявів захворювання. Як ще один результат МРС-досліджень ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід згадати істотне підвищення інтенсивності сигналу *mins*, що спостерігають у спектрі. Причому в даній категорії пацієнтів немає яких-небудь проявів порушення обміну речовин і відсутні порушення осмоляльності сироватки крові. В [64] показано, що підвищення вмісту *mins*, властиве ВІЛ-позитивним пацієнтам, які не виявляють симптомів ЕП, істотно більше, ніж характерне зниження вмісту НАА. Це можна пояснити, певно, тим, що останній відповідає абсолютному мінімуму, граничному значенню для даного метаболіту, а вміст *mins* може відхилитися від того, що спостерігають у пацієнтів контрольної групи. Водночас вміст цього метаболіту для пацієнтів контрольної групи й тих, які не мають видимих проявів патології, але є ВІЛ-позитивними, за результатами лабораторних досліджень, може збігатися.

У праці [65] обговорюються функції таких речовин, як осмоліти, що підтримують постійний об'єм клітин. Зростання вмісту *mins*, що спостерігають у пацієнтів з комплексом ВІЛ-деменції, може бути пов'язане зі збільшенням об'єму клітин. Дифузний астрогліоз, який,

поряд із розпадом нейронів, є однією з ознак ЕП, пов'язаною з ВІЛ-інфікуванням, і визначається гістологічно, також може приводити до зростання  $\text{mIns}$  у тканинах, в яких наявний великий вміст даного метаболіту. В [64] було доведено, що вміст  $\text{mIns}$  у гліальних клітинах вищий, ніж у нейронах. У зв'язку з цим становить інтерес одночасне обговорення підвищення вмісту Cho і  $\text{mIns}$ , а також зменшення NAA. Підвищення вмісту двох перших компонент оцінюють за зміною ядерно-цитоплазматичного співвідношення при активній проліферації макрофагів і гліальних клітин, а зменшення останнього метаболіту — за зростанням мієлінової компоненти в процесі розпаду нейронів. При дослідженні пацієнтів, які хворіють на ХА, не вдається однозначно встановити діагноз тільки за зміною Cho, що спостерігають у спектрах, бо аналогічні зміни цього показника мають місце й при ЕП, пов'язаній із ВІЛ-інфікуванням. Зазначимо, що при МРС-дослідженні у таких пацієнтів із комплексом деменції, зумовленим ВІЛ-інфекцією, спостерігають характерну зміну спектра метаболітів, порівняно з пацієнтами контрольної групи, але при цьому можливий збіг спектра з таким, що відзначають у ВІЛ-інфікованих осіб, позбавлених ознак енцефалопатії, наприклад, на ранньому етапі розвитку процесу. Ці зміни характеризують гістологічно визначувану атрофію нейронів, яка супроводжується убуванням NAA і водночас активізацією проліферації глії, що проявляється істотним підвищенням вмісту  $\text{mIns}$ . Зміни в спектрах, спостережувані у ВІЛ-інфікованих пацієнтів без клінічних проявів ЕП, підтверджують гіпотезу про те, що навіть на ранній стадії розвитку цього захворювання в тканині головного мозку виникають спричинені ВІЛ-інфекцією зміни, які характеризують початкові прояви енцефалопатії на клітинному та молекулярному рівнях. Дослідження ступеня розвитку ЕП у даної категорії пацієнтів на ранній стадії захворювання потребує залучення, поряд із ЯМР-дослідженнями, й інших методів. Тільки комплекс різних методів дослідження дасть можливість об'єктивно оцінити ступінь ураження тканини головного мозку за характерними ознаками порушення метаболізму.

Серед різноманітних досліджень, присвячених клінічним прикладенням МРС, найбіль-

ший інтерес становлять праці останніх років, присвячені ЕП, викликаній порушеннями функції печінки [66]. Ступінь порушень функцій головного мозку варіює від легких, ледь помітних, не фіксованих на МР-зображеннях змін, до тяжких психоорганічних розладів, аж до гепатокоми, яка становить загрозу для життя пацієнта. В даний час не існує єдиної думки щодо механізмів виникнення гепатоенцефалопатії (ГЕП). В [67] зроблено припущення, що основним фактором, який формує ці стани, є цироз печінки, що супроводжується порушенням кровообігу із втягненням у цей патологічний процес портальної вени. До введення МРС у клінічну практику єдиним прямим методом вивчення змін метаболізму мозку було проведення досліджень на експериментальних моделях. Обмеження такого підходу очевидні, бо жодна з експериментальних моделей не може повною мірою відобразити всі особливості процесів, що відбуваються в організмі людини. У [67] сформульовано основні механізми, які призводять до порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру та сприяють накопичуванню в тканині головного мозку нейротоксичних речовин (наприклад, аміаку), що викликають дефіцит субстрату, необхідного для синтезу нейротрансмітерів, та таких, що призводять до порушення процесів енергообміну мозку за рахунок дефіциту енергопродукуючих речовин. У праці [68], присвяченій аналізу перших МРС-спостережень пацієнтів із ГЕП, повідомляється про зменшення вмісту  $\text{mIns}$  і зростання Gln та Glt. У [69] зіставлено спектроскопічні дані й ступінь тяжкості клінічного стану в пацієнтів з ГЕП. У групі хворих на цироз печінки, в яких клінічні ознаки ЕП виявлено тільки за допомогою спеціальних психологічних тестів, спостерігали істотні зміни в ЯМР-спектрі тканини головного мозку. Високу чутливість МРС-досліджень підтверджують результати [70], де цим методом було виявлено відмінності метаболічного складу тканини головного мозку пацієнтів, що не мали ознак ЕП навіть за результатами спеціальних психологічних тестів, які, на думку спеціалістів, дозволяють проводити тонку диференційну діагностику стану пацієнтів із порушеннями функції печінки. У [71, 72] описано результати спостережень у групі пацієнтів із цирозом

печінки, що не виявляють будь-яких патологічних змін на МР-томограмах головного мозку, для яких у спектрах ЯМР спостерігаються співвідношення метаболітів (NAA/Cr, NAA/Cho, mIns/Cr і Cho/Cr), характерні для прояву ЕП. У хворих на цироз печінки без ознак ЕП як у сірій, так і білій речовині спостерігається зменшення вмісту mIns [73]. Водночас у пацієнтів без клінічних ознак ГЕП проявляється незначна, в межах похибки методу, відмінність у ЯМР-спектрах — характерне для цієї групи пацієнтів зменшення інтенсивності сигналу mIns. Згідно з [73], убування його вмісту є однією з ознак, що дозволяють виявити патологію до появи клінічних симптомів на ранній чи латентній стадії розвитку захворювання, яке супроводжується нейропсихологічним дефіцитом. Зміни вмісту mIns слід оцінювати поряд із ретельним вивченням анамнезу, бо в даному випадку, аби уникнути помилкового тлумачення результатів досліджень, важливо врахувати всі епізоди ЕП, про які пацієнти чи їх родичі можуть не згадувати. Слід зазначити також, що, згідно з [74], у спектрах пацієнтів із відсутністю, за даними психологічних тестів і клінічних лабораторних досліджень, ознак ЕП не спостерігають відмінностей у значеннях mIns. Це свідчить про те, що даний метаболіт не відіграє істотної ролі в розвитку нейропсихологічних симптомів. На користь цього свідчить також і відсутність кореляції між тяжкістю клінічних проявів ГЕП та вмістом mIns. У 80 % пацієнтів, що за нейропсихологічними тестами не виявляють ознак неврологічних розладів, виявляють зменшення вмісту mIns на величину, що не перевищує значення двох стандартних відхилень його значення в нормі. Дані про те, що між метаболічним складом у групах пацієнтів без ознак нейропсихологічних розладів і пацієнтів із доклінічними проявами ЕП відсутні відмінності, підтверджують висновок про те, що вже на ранніх етапах розвитку ГЕП відбувається поступове зниження вмісту одного з метаболітів, які спостерігають у спектрі ЯМР, а саме mIns. Це супроводжується зниженням осмоляльності сироватки крові, що також призводить до зменшення вмісту mIns, причому при нормалізації стану пацієнтів відзначають дуже повільне, порівняно з дуже швидким відновленням осмо-

ляльності, зростання рівня mIns [73]. У даній праці повідомляють також про збільшення рівня Gln у сірій і білій речовині головного мозку пацієнтів, позбавлених ознак енцефалопатії. Для хворих же з ГЕП на ранній стадії розвитку захворювання характерні в середньому вищі значення вмісту Gln порівняно із властивими пацієнтам, які взагалі не проявляють ознак ЕП. Це ще переконливіше підтверджує той факт, що метаболічний склад тканини головного мозку пацієнтів без ознак ЕП за нейропсихологічними тестами незначно відрізняється від того, що спостерігають у пацієнтів із доклінічними ознаками ЕП, але відрізняється від такого у здорових осіб. Згідно з [74], існує кореляція між збільшенням вмісту Gln і зростанням тяжкості клінічних проявів ГЕП. Ця закономірність найвиразніше проявляється на явній стадії ГЕП, причому збільшення вмісту Gln може виступати як параметр, який характеризує тяжкість клінічних проявів ГЕП, а зменшення вмісту mIns, що проявляється на початковій стадії захворювання, може характеризувати ступінь оборотності патологічних явищ.

У пацієнтів без симптомів неврологічних розладів за наявності захворювань внутрішніх органів, таких, наприклад, як цукровий діабет, з появою порушення осмоляльності сироватки крові також можуть спостерігатися зміни в спектрах ЯМР головного мозку. Незвичайні результати було виявлено у пацієнтів, яким, унаслідок ниркової недостатності, регулярно проводили гемодіаліз, оскільки в них спостерігали підвищення вмісту mIns, що пояснюється, певно, активізацією процесів проліферації глії [75]. З порівняння спектрів пацієнтів контрольної групи та хворих на цукровий діабет виявлено значне, більш як на 25 %, зниження вмісту NAA в тім'яній ділянці кори головного мозку й водночас підвищення вмісту mIns тут же на 13 %, а в потиличній — на 9 %. Імовірною причиною цього явища може бути надлишок, за рахунок гіперглікемії, вмісту глюкози-6-фосфату в капілярах мозку. Як наслідок, утворюється надлишок інозитол-1-фосфату, що знов перетворюється на mIns. За підвищеного вмісту глюкози в крові в спектрах ЯМР з'являються додаткові піки, що відповідають сигналам глюкози, при 3,42 і 3,8 м.д. У пацієнтів із явищами кетоацидозу у спектрах при-

сутні піки, що належать до кетонних сполук, головним чином це пік ацетону (2,03 м.д.). У [76] обговорюється зв'язок між зміною вмісту Gln та tins і порушеннями процесів осмоляльності сироватки крові. Вивчення впливу зниження осмоляльності й відповідно гіпонатріємії на величини концентрації метаболітів обговорювалося в [65], де повідомлялося про істотне зниження tins та Cho. За спектрами ЯМР було виявлено, що за кілька тижнів після нормалізації показників у сироватці крові інтенсивність сигналу tins повертається до норми. Повідомлялося також про підвищення tins при дегідратації та гіпернатріємії. Одним із пояснень цього служить розгляд функції tins як фізіологічно регульованого внутріклітинного осмоліту. Донині невідомо, чи існує порогове значення для гранично допустимої зміни значення осмоляльності. Для того, щоб уникнути помилкової інтерпретації спектроскопічних даних, необхідно залучати весь комплекс аналітичних даних з урахуванням анамнезу.

Таким чином, зазначимо, що незважаючи на активний розвиток в останні роки ЯМР-спектроскопії *in vivo*, МРС виконує функцію додаткового до МРТ методу досліджень. Однак МРС дозволяє розпізнавати мінімальні ознаки енцефалопатії навіть за їх повної відсутності на зображеннях і без найменших ознак клінічних проявів захворювання.

Серед випадків застосування МРС, що дозволили отримати додаткову, порівняно з традиційними МР-томографічними дослідженнями, інформацію про стан пацієнта, стадію розвитку патологічного процесу та можливість відновлення втрачених унаслідок хвороби функцій органів та систем, слід згадати такі галузі медицини, як нейропедіатрія, нейроонкологія, неврологія (хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз, хвороба Гентінгтона та інші недуги, пов'язані з дистрофічно-деструктивними процесами в ЦНС), а також випадки ЕП, викликані ВІЛ-інфекцією на ранній, доклінічній стадії розвитку хвороби й ЕП, пов'язаної з дисфункцією печінки та супроводжуваної неясними симптомами. В усіх випадках водночас із проведенням лабораторних клінічних і МР-томографічних досліджень слід контролювати осмотичні процеси, щоб правильно тлумачити зміни інтенсивності піків Glt і Gln, спо-

стережувати в спектрах. Однією з причин хибного тлумачення результатів МРС-досліджень може бути зміна в обміні речовин у хворих на діабет, зокрема, в осіб із нефропатією, після проведення їм гемодіалізу. Численними спостереженнями встановлено, що, за винятком пухлин головного мозку й випадків тяжкого ішемічного ураження тканини головного мозку, вміст Cг змінюється незначно, що дозволяє використовувати Cг як внутрішній стандарт. Усі кількісні дослідження мають проводитися для достатньо великої групи пацієнтів, максимально однорідної за віком, статтю, станом організму, і всі порівняльні дослідження передбачають наявність контрольної групи. Відхилення в значеннях вмісту метаболітів усередині групи мають не перевищувати 10 %, що відповідає значенням, допустимим для відхилення параметрів у серологічних дослідженнях.

У даний час стан ЯМР-спектроскопії *in vivo* відповідає стадії накопичення великого матеріалу для різних застосувань неінвазивного, високоточного і доволі швидкого методу, що дозволяє виявити зв'язок між змінами метаболічного складу біологічної тканини та функціями органів і організму в цілому як у процесі розвитку хвороби, так і в результаті проведеної терапії. Цей метод значно розширює можливості візуальної діагностики та в сукупності з різними клінічними лабораторними методами дозволяє точніше вивчати метаболічні й функціональні зв'язки, що існують в організмі.

## Література

1. Frahm J., Merboldt K.D., Haenicke W. // *J. Magn. Reson. Med.* — 1987. — № 72. — P. 502.
2. Bottomley P.A. // *Proc. NY. Acad. Sci.* — 1987. — Vol. 508. — P. 333–348.
3. Hennig J., Pfister H., Ernst T., Ott D. // *NMR in Biomedicine.* — 1992. — Vol. 6. — P. 193–199.
4. Kreis R., Ernst T., Ross B.D. // *Magn. Reson. Med.* — 1993. — Vol. 30. — P. 424–437.
5. Chang L., Ernst T., Poland R.E., Jenden D.J. // *Life Sciences.* — 1996. — Vol. 58. — P. 2049–2056.
6. Chang L. // *West. J. of Med.* — 1985. — Vol. 143. — P. 773.
7. Gadian D.G. *Nuclear Magnetic Resonance and its applications in living systems.* — Oxford: Clarendon Press, 1992.
8. Ross B., Michaelis T. // *J. Magn. Reson.* — 1994. — Vol. 10. — P. 191.
9. Chamuleau R.A., Bosman D.K., Bowee W.M., Luyten P.R., den Hollander J.A. // *NMR in Biomedic.* — 1991. — Vol. 4. — P. 103–108.
10. Frahm J., Bruhn H., Gyngell M.L. et al. // *Magn. Res. Med.* — 1989. — Vol. 11. — P. 47.
11. Frahm J., Bruhn H., Gyngell M.L. et al. // *Ibid.* — Vol. 9. — P. 79.
12. Brateman L. // *Am. J. Radiol.* — 1986. — Vol. 146. — P. 971–985.
13. Dixon W.T. // *Radiol.* — 1984. — Vol. 153. — P. 189–194.

14. Pykett I.L., Rosen B.R. // *Ibid.* — 1983. — Vol. 149. — P. 197–204.
15. Moonen C., Kienlin M., Van Zijl P. et al. // *NMR in Biomed.* — 1989. — Vol. 2. — P. 202–210.
16. Miller B.A. // *Ibid.* — 1991. — Vol. 4. — P. 47–52.
17. Hugg J.W., Duijn J.H., Matson G.B. et al. // *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* — 1992. — Vol. 12. — P. 734–737.
18. Maudsley A.A., Hilal A.K., Perman W.H. et al. // *J. Magn. Reson.* — 1983. — Vol. 51. — P. 147–150.
19. Bolinger L., Lenkinski R.E. // *J. eds. Biological magnetic resonance.* — 1992. — Vol. 2. — NY Plenum. — 1992. — P. 1–53.
20. Bottomley P.A. // *Radiol.* — 1989. — Vol. 170. — P. 1–15.
21. Tallan H.H. // *J. Biol. Chem.* — 1986. — Vol. 224. — P. 41–45.
22. Koller K.J., Zacek R., Coyle J. // *J. Neurochem.* — 1984. — Vol. 43. — P. 1136–1142.
23. Choi D.W. // *Neuron.* — 1988. — Vol. 1. — P. 623–634.
24. Gonen O., Hu J., Murphy J. et al. // *Magn. Reson. Med.* — 1994. — Vol. 32. — P. 104–108.
25. Luyten P.R., Bruntink G., Sloff F.M. et al. // *NMR in Biomed.* — 1989. — Vol. 1. — P. 177–180.
26. Maris J., Evans A., McLaughlin A. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 312. — P. 1500–1508.
27. Lenkinski R.E., RSNA *Categorical Course in Physics: The basic Physics of MR Imaging*, 1997. — P. 163–174.
28. Negendank W.G., Padavic-shaller K.A., Li C.W. et al. // *Cancer Res.* — 1995. — Vol. 55. — P. 3286–3293.
29. Lenkinski R.E., Schnell M.D. *MR-spectroscopy and the biochemical basis for neurological disease.* In: *Atlas SW, ed. Magnetic resonance of the CNS.* NY: Raven, 1995. — P. 1619–1653.
30. Ross B.D., Blum S. // *NMR in Biomed.* — 1996. — Vol. 9. — P. 279–296.
31. Luyten P.R., Marien A.J.H., Heindel W. et al. // *Radiol.* — 1990. — Vol. 176. — P. 791–796.
32. Barker P.B., Glickson J.D., Bryan R.N. // *Recon. Imag.* — 1993. — Vol. 5. — P. 32–44.
33. Fulham M.J., Bizzi A., Dietz M.J. et al. // *Radiol.* — 1992. — Vol. 185. — P. 675–680.
34. Arnold D.L., Emrich J.F., Shoubridge E.A. et al. // *J. Neurosurg.* — 1991. — Vol. 74. — P. 447–456.
35. Negendank W. // *NMR in Biomed.* — 1992. — Vol. 5. — P. 303–309.
36. Usenius J.P., Kauppinen R.A., Vainio P.A. et al. // *J. Comp. Assist. Tomogr.* — 1994. — Vol. 18. — P. 705–712.
37. Heiss W.D., Heindel W., Herholz K. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1990. — Vol. 31. — P. 302–306.
38. Hagberg G., Burlina A.P., Mader I. et al. // *Magn. Reson. Med.* — 1995. — Vol. 34. — P. 242–254.
39. Bottomley P.A. *Selective volume method for performing localized NMR-spectroscopy.* US Patent 4 480 228, 1994.
40. Shinnar M., Leigh J.S. // *Magn. Reson. Med.* — 1999. — Vol. 12. — P. 88–92.
41. Spielman D., Pauly J., Nishimura D. et al. // *Ibid.* — 1992. — Vol. 24. — P. 302–313.
42. Rothman D.L. *1H NMR studies of human brain metabolism and physiology* // Gilles R.J. eds. *NMR in physiology and biomedicine.* — NY: Academic, 1994. — P. 353–372.
43. Saunders D.E., Howe F.A., van den Boogaart A. et al. // *Stroke.* — 1995. — Vol. 26. — P. 1007–1013.
44. Azzopardi D., Edwards D. // *Curr. Opin. Neurol.* — 1995. — Vol. 8. — P. 145–149.
45. Bruhn H., Frahm J., Merboldt K.D. et al. // *Ann. Neurol.* — 1992. — Vol. 32. — P. 140–148.
46. Grodd W., Kraegleloh-Mann I., Petersen D. et al. // *Lancet.* — 1990. — Vol. 336. — P. 437–438.
47. Pietz J., Kreis R., Schmidt H. et al. // *Radiol.* — 1996. — Vol. 201. — P. 413–420.
48. Castillo M., Kwock L., Green C. // *AJNR.* — 1995. — Vol. 16. — P. 233–239.
49. Graham G.D., Kalvach P., Blamire A.M. et al. // *Stroke.* — 1995. — Vol. 26. — P. 225–230.
50. Krageloh-Mann I., Grodd W., Niemann G. et al. // *Pediatr. Neurol.* — 1992. — Vol. 8. — P. 60–64.
51. Howe F.A., Maxwell R.J., Saunders D.E. et al. // *Magn. Reson.* — 1993. — № 9. — P. 31–39.
52. Hugg J.W., Laxer K.D., Matson G.B. et al. // *Neurol.* — 1993. — Vol. 43. — P. 2011–2013.
53. Hugg J.W., Laxer K.D., Matson G.B. et al. // *Ann. Neurol.* — 1993. — Vol. 34. — P. 788–792.
54. Tedeschi G., Bertolino A., Massa S.G. et al. // *Ibid.* — 1996. — Vol. 39. — P. 71–74.
55. Meyerhoff D.J., MacKay S., Sappey-Mariniere D. et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1995. — Vol. 19. — P. 685–690.
56. Mohanakrishnan P., Fowler A.H., Vonsattel J.P. et al. // *Exp. Brain Res.* — 1995. — Vol. 102. — P. 503–506.
57. Miller B.L., Moats R.A., Shonk T. et al. // *Radiol.* — 1993. — Vol. 187. — P. 433–437.
58. Moats R.A., Ernst T., Shonk T.K. et al. // *Magn. Reson. Med.* — 1994. — Vol. 32. — P. 110–117.
59. MacKay S., Ezekiel F., Sciafani V. et al. // *Radiol.* — 1996. — Vol. 198. — P. 537–539.
60. Cuenod C.A., Kaplan D.B., Michot J.L. et al. // *Arch. Neurol.* — 1995. — Vol. 52. — P. 89–92.
61. Smith C.D., Pettigrew L.C., Avison M.J. et al. // *Ann. Neurol.* — 1995. — Vol. 38. — P. 194–199.
62. Chrysiopoulos H.S., Press G.A., Grafe M.R. et al. // *Radiol.* — 1990. — Vol. 176. — P. 185–191.
63. Civitello L.A. // *Pediatr AIDS HIV Infect Fetus Adolescent.* — 1993. — Vol. 4. — P. 227–235.
64. Lu D., Pavlakis S.G., Frank Y. et al. // *Radiol.* — 1996. — Vol. 199. — P. 423–428.
65. Shporer M., Civan M.M. // *Curr. Top. Membr. Transport.* — 1987. — Vol. 9. — P. 9–16.
66. Ban N., Moriyasu F., Tamada T. et al. // *RSNA.* — 1986. — Vol. 1. — P. 340 (abstract).
67. Behar K.L., den Hollander J.A., Petroff O.A.C. et al. // *J. Neurochem.* — 1995. — Vol. 44. — P. 1045–1054.
68. Gruetter R., Rothman D.L., Novotny E.L. et al. // *Magn. Reson. Med.* — 1992. — Vol. 25. — P. 204–213.
69. Gruetter R., Magnusson I., Rothman D.L. et al. // *Ibid.* — 1994. — Vol. 31. — P. 583–587.
70. Oberhaensli R.D., Galloway G.J., Taylor D.J. et al. // *Br. J. Radiol.* — 1986. — Vol. 59. — P. 695–700.
71. Oberhaensli R.D., Galloway G.J., Taylor D.J. et al. // *Magn. Reson. Imag.* — 1986. — Vol. 4. — P. 413–417.
72. Oberhaensli R.D., Galloway G.J., Rajagopalan B. // *Gut.* — 1990. — Vol. 31. — P. 463–468.
73. Oberhaensli R.D., Galloway G.J., Taylor D.J. et al. // *Clin. Sci.* — 1985. — Vol. 68. — P. 48–52.
74. Meyerhoff D.J., Karczmar G.S., Weiner M.W. // *Invest. Radiol.* — 1989. — Vol. 24. — P. 980–983.
75. Ginsberg M.D. // *Neuroscient.* — 1995. — Vol. 1. — P. 95–103.
76. Grodd W., Klose U. // *Neuroradiol.* — 1998. — Vol. 30. — P. 399–407.

Дата надходження: 17.07.2002.

Адреса для листування:

Рогожин Володимир Олексійович,  
Науковий діагностичний центр «Здоров'я літніх людей»  
АМНУ, вул. Мануїльського, 32, Київ, 04050, Україна