

ВАСИЛЬКИВ
ЛЮБОВЬ МИХАЙЛОВНА

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ АСПЕКТЫ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПО
ДАНЫМ ПЕРФУЗИОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Тулупов Андрей Александрович

Официальные оппоненты: Усов Владимир Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отделения рентгеновских и
томографических методов диагностики
ФГБНУ «Томский национальный исследова-
тельский медицинский центр Российской
академии наук»

Трофимова Татьяна Николаевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры
рентгенологии и радиологии ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государствен-
ный медицинский университет им. И.П.
Павлова» МЗ

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» МО РФ

Защита диссертации состоится «11» февраля 2020 г. в 13 час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcenter.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Демиелинизирующие заболевания относятся к группе аутоиммунных болезней, поражающие центральную нервную систему и патоморфологически характеризующиеся повреждением миелиновых оболочек.

Рассеянный склероз является наиболее распространенным демиелинизирующим заболеванием и занимает первое место среди причин инвалидности у молодых людей, имеет несколько вариантов течения и ассоциированных синдромов с уникальными иммунопатологическими профилями. Дифференциальный диагноз между ними является важным фактором, влияющим на выбор тактики лечения и коррекции состояния пациента (Karussis D., 2014).

Наиболее информативным инструментальным методом диагностики демиелинизирующих заболеваний на сегодняшний день является МРТ с контрастированием. Однако, при анализе данных неврологического осмотра и МРТ головного мозга выявлена слабая корреляция тяжести неврологических проявлений с объемом и количеством очагов демиелинизации: МР-признаки обострения заболевания возникают в 5-10 раз чаще клинических проявлений (Bakshi R. и др., 2008; Barkhof F., 1999). Это свидетельствует о необходимости детального изучения процессов, происходящих в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе (Peruzzo D. и др., 2013; Righart R. И др., 2017).

В настоящее время ведется дискуссия о том, что генерализованная и более деликатная воспалительная реакция развивается в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе, характеризующаяся патологической инфильтрацией лимфоцитов, периваскулярным воспалением и кластерами активированной микроглии. Длительное воспаление приводит к изменениям сосудов мелкого калибра, и как следствие, к изменениям перфузии головного мозга, которые могут быть выявлены и оценены с помощью методики перфузионной МРТ. Оценка церебрального кровотока на микроциркуляторном уровне и клинико-нейровизуализационных корреляций позволит определить патогенетическое значение

изменений кровотока в веществе головного и спинного мозга на различных этапах демиелинизирующего процесса.

Степень разработанности темы исследования

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что изменение перфузии в очагах демиелинизации и в «визуально неповрежденном» белом веществе является динамическим процессом и напрямую связано с воспалением. Было выявлено локальное повышение CBF и CBV за 3 недели до формирования очагов демиелинизации, с последующим их снижением в течение 20 недель (Lapointe E. и др., 2004; Sati P. и др., 2016). Однако, несмотря на проведенные исследования, до сих пор не сформулирована единая модель, описывающая изменения перфузии при рассеянном склерозе и ассоциированных синдромах; отсутствуют данные об изменениях перфузии при конверсии клинически (КИС) и радиологически (РИС) изолированных синдромов в клинически установленный РС, а также рецидивирующего-ремиттирующего РС во вторично прогрессирующий. Оценке перфузии в белом и сером веществе у пациентов с различными типами течения заболевания и ассоциированными синдромами посвящены лишь единичные исследования, проведенные на немногочисленных группах пациентов.

Цель исследования

Изучить морфофункциональные изменения в сером и белом веществе головного мозга при демиелинизирующем поражении на примере рассеянного склероза и клинически изолированного синдрома по данным перфузионной магнитно-резонансной томографии.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку количественных перфузионных характеристик в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе полушарий головного мозга у пациентов с клинически изолированным синдромом, с рассеянным склерозом с рецидивирующим-ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением;
2. Провести сравнительную оценку количественных характеристик перфузии в очагах демиелинизации и «визуально неповрежденном» белом веществе

тве полушарий головного мозга у пациентов с клинически изолированным синдромом, с рассеянным склерозом с рецидивирующим-ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением;

3. Исследовать корреляционные связи между изменением перфузии и показателями диффузионно-тензорной МРТ для уточнения механизмов патогенеза заболевания.

Научная новизна исследования

Проведено пролонгированное динамическое наблюдение за морфологическими изменениями в головном мозге, происходящими в процессе появления/активации очаговых изменений с оценкой изменений перфузии в веществе головного мозга и в очагах демиелинизации у пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС) и клинически достоверным рассеянным склерозом с ретроспективным анализом локальных изменений перфузии, предшествующих морфологическим изменениям. Впервые проведена качественная и количественная оценка перфузионных изменений в веществе головного мозга при конверсии КИС и клинически достоверного рассеянного склероза. Проведена комплексная оценка изменений перфузии как в «визуально неповрежденном» белом веществе полушарий головного мозга, так и в сером веществе головного мозга, а также в очагах демиелинизации пациентов с различными вариантами течения рассеянного склероза. Впервые проведена оценка корреляции между показателями перфузионной и диффузионно-тензорной МРТ в различных отделах мозолистого тела у пациентов с КИС, с рецидивирующим-ремиттирующим и вторично прогрессирующим рассеянным склерозом для уточнения механизмов патогенеза заболевания.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в результате исследования данные имеют теоретическую значимость в качестве дополнительных сведений о патогенезе демиелинизирующих заболеваний, в первую очередь, рассеянного склероза, а также практическую значимость в качестве диагностических критериев оценки перфузионных изменений на разных стадиях заболевания. Данные о динамике изменений

перфузии головного мозга у пациентов с различными типами течения заболевания и ассоциированными синдромами дополняют и углубляют понимание закономерностей развития патологических изменений как в очагах демиелинизации, так и в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе головного мозга, позволяют определить критерии изменений перфузии при конверсии КИС в клинически достоверный рассеянный склероз, а также рассеянного склероза с ремиттирующим-рецидивирующим течением в рассеянный склероз с вторично прогрессирующим течением.

Полученные данные могут использоваться в клинической и инструментальной диагностике для мониторинга активности заболевания и, возможно, ответа на иммуномодулирующую, противовоспалительную или даже антиангиогенную терапию, прогнозирования конверсии, а также позволяет повысить эффективность диагностики демиелинизирующих заболеваний на ранних этапах.

Методология и методы исследования

Методология исследования базируется на теоретических и практических сведениях отечественной и зарубежной литературы в области лучевой диагностики. Объект исследования – пациенты с клинически и лабораторно подтвержденным демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы: с КИС или с клинически достоверным рассеянным склерозом. Предмет исследования – возможности болюсной контрастной перфузионной МРТ в оценке микроциркуляторных изменений в веществе головного мозга при демиелинизирующих заболеваниях. Работа выполнена согласно принципам доказательной медицины, клинико-диагностических методов исследования, обработки научных данных и включает в себя ретроспективное и проспективное когортное наблюдение по типу «случай-контроль» в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

Положения, выносимые на защиту:

1. В «визуально неповрежденном» белом и сером веществе головного мозга при рассеянном склерозе, независимо от клинического подтипа, с ранних

этапов заболевания наблюдается диффузная гипоперфузия, причем степень выраженности данных изменений нарастает с прогрессированием заболевания;

2. Изменения перфузии в очагах демиелинизации являются динамическим процессом, характеризующимся первоначальным локальным повышением скорости и объема церебрального кровотока с последующим развитием выраженной локальной гипоперфузии;

3. Корреляция показателей перфузионной и диффузионно-тензорной МРТ свидетельствует об ишемическом генезе гипоперфузии в сером и «визуально неповрежденном» белом веществе головного мозга при демиелинизирующих заболеваниях, т.е. о первичной гипоперфузии, развившейся в результате первичных сосудистых поражений;

4. Перфузионная МРТ является чувствительным методом диагностики и может быть использована для оценки микрососудистых нарушений не только в очагах демиелинизации, но и в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе головного мозга, позволяя улучшить раннюю диагностику острых очаговых воспалительных изменений, лежащих в основе рецидивов и новых очаговых поражений.

Степень достоверности и апробация результатов

Достаточное число наблюдений, выбранных в соответствии с целью и задачами исследования, использование адекватных статистических методов обработки данных делают результаты и выводы диссертационного исследования достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.

Положения работы доложены на: Конференциях молодых ученых Института «Международный Томографический Центр» СО РАН (Новосибирск, Россия, 2016, 2017, 2018); Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и лучевых терапевтов "Радиология – 2016" (Москва, Россия, 2016), "Радиология – 2017"(Москва. Россия, 2017), "Радиология – 2018" (Москва, Россия, 2018), "Радиология – 2019" (Москва, Россия, 2019); Конгрессах Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, Россия, 2017, 2018, 2019); IV Съезде врачей

лучевой диагностики Сибирского федерального округа (Омск, Россия, 2016); Конгрессе Европейского общества магнитного резонанса в медицине и биологии-2016 (ESMRMB, Vienna, Austria, 2016); Конгрессе Европейского общества магнитного резонанса в медицине и биологии-2017 (ESMRMB, Barcelona, Spain, 2017); Конгрессе Европейского общества магнитного резонанса в медицине и биологии-2019 (ESMRMB, Rotterdam, Netherlands, 2019).

Результаты диссертационного исследования были отмечены дипломом: Лауреат премии (диплом второй степени) молодым ученым имени профессора Ю.Н. Соколова за лучшую научную работу по лучевой диагностике в рамках XII Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов "Радиология – 2018" (Москва, Россия, 2018).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования учитываются при обследовании пациентов в отделении «МРТ технологии» ФГБУН Института «Международный томографический центр» СО РАН (г. Новосибирск), а также используются в учебном процессе при чтении курса «Лучевая диагностика» для студентов специальности «лечебное дело» медицинского факультета Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета.

Личный вклад автора в проведении исследования

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Все работы выполнены на базе ФГБУН Института «Международный Томографический Центр» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). Самостоятельно написан текст диссертации и автореферата и подготовлены слайды для апробации и защиты.

Публикация материалов

По теме диссертации опубликовано 25 печатных научных работ (среди них: 18 тезисов и 7 полнотекстовых статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук). Промежу-

точные и итоговые результаты диссертационной работы отражены в 4 постерных докладах.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, результатов исследования, их анализа и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Вся работа изложена на 132 страницах машинописного текста. В ней содержатся 20 изображений и 22 таблицы. Список цитируемой литературы содержит 137 источника (10 - русскоязычных и 127 - иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика материалов и методов исследования

Исследование проводилось на МР-томографах фирмы Philips «Achieva» с напряженностью магнитного поля 1,5Тесла и «Ingenia» 3Тесла с использованием головной катушки. Было обследовано 9 пациентов с клинически изолированным синдромом в возрасте от 24 до 38 лет (средний возраст составил: $29 \pm 5,7$ лет) и 71 пациент с установленным диагнозом - церебро-спинальной формы рассеянного склероза, в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст составил $34,6 \pm 8,02$ лет), находящийся на учете в Новосибирском областном центре рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы города Новосибирска. Были сформированы четыре исследуемые группы: 1) пациенты с КИС; 2) пациенты с рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением в стадии обострения; 3) пациенты с рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением в стадии ремиссии; 4) пациенты с рассеянным склерозом с вторично-прогрессирующим течением. Критериями включения исследуемых являлись критерии МакДональда 2010 года пересмотра, учитывающие данные клинического осмотра и результаты МРТ головного и спинного мозга.

В группу контроля было включено 30 человек без неврологических нарушений в анамнезе и в неврологическом статусе на момент исследования, без МР-данных объемного или очагового поражения тканей головного мозга. Возраст исследуемых колебался от 21 до 44 лет (средний возраст составил: $24,8 \pm 1,5$ лет).

Во всех случаях с целью исключения или верификации патологии головного мозга исследование начинали с рутинного протокола МР-томографии, включающего получение T1- и T2-взвешенных изображений, изображений с подавлением сигнала от ликвора (FLAIR), изображения с двойной инверсией восстановления (DIR) с последующей оценкой очагового поражения головного мозга в соответствии с критериями МакДональда (2010). После рутинного протокола исследования и оценки очагового поражения головного мозга проводилась контрастная перфузионная МРТ – Presto (1,5Тесла) и FE_EPI (3Тесла) в аксиальной плоскости.

Для оценки структурных изменений вещества головного мозга дополнительно была использована методика МР-трактографии на МР-томографе «Ingenia» фирмы «Philips» 3Тесла в течении одного сеанса визуализации с перфузионной МРТ. Общая протяженность исследования, включая рутинный МР-протокол, составляла около 25–28 мин для каждого пациента. В программе постпроцессинга проводился полуавтоматический количественный анализ: определялись значения скорости (CBF) и объема (CBV) церебрального кровотока, среднего времени транзита контрастного вещества (MT) и среднего времени достижения пиковой концентрации (TTP).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Excel и Statistica 10 с расчетом среднего значения и доверительного интервала для каждого показателя перфузии и диффузии. Проведена оценка достоверности различий между соответствующими показателями у пациентов с КИС, с ремитирующим течением рассеянного склероза (RRMS) как стадии ремиссии, так и обострения, с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза (SPMS) в сравнении с группой контроля. Все выборки были проверены на нормальность распределения. Учитывая высокую индивидуальную вариабель-

ность значений, по некоторым параметрам нормальность распределения не наблюдалась, поэтому достоверность различий между группами контроля и пациентов оценивали с использованием критерия Манна-Уитни (U-тест). Для оценки корреляции между изменениями показателей перфузии и показателями диффузионно-тензорной МРТ проводился статистический анализ данных с определением коэффициента корреляции Пирсона.

Основные результаты исследования и обсуждение

1. При исследовании серого вещества головного мозга во всех исследуемых группах отмечалось достоверное снижение значений скорости (CBF) и объема (CBV) церебрального кровотока в каждой доле головного мозга, причем степень выраженности данных изменений нарастает с прогрессированием заболевания. У пациентов с КИС наблюдается снижение CBF до 14,7% и CBV до 6,9% при сравнении с группой контроля. Наиболее выраженное снижение показателей перфузии отмечалось у пациентов с SPMS: CBF снижено на 36,5% и CBV на 28,2% ($p < 0,001$) (рисунок 1). При оценке временных показателей МТТ и ТТР значения в группах пациентов с различными вариантами течения заболевания сопоставимы - отмечалось их умеренное увеличение до 13,1% и 15,8% соответственно.

2. Аналогичные изменения выявлены и в «визуально неповрежденном» белом веществе: во всех группах отмечалось достоверное снижение значений CBF и CBV с нарастанием степени выраженности данных изменений при прогрессировании заболевания: наиболее выраженное снижение показателей перфузии отмечалось у пациентов с SPMS: CBF на 40% и CBV на 24,8% ($p < 0,001$) (рисунок 2). Отмечается умеренное увеличение ТТР до 15% в исследуемых долях головного мозга, причем в группах пациентов с различными вариантами течения заболевания значения сопоставимы (рисунок 2).

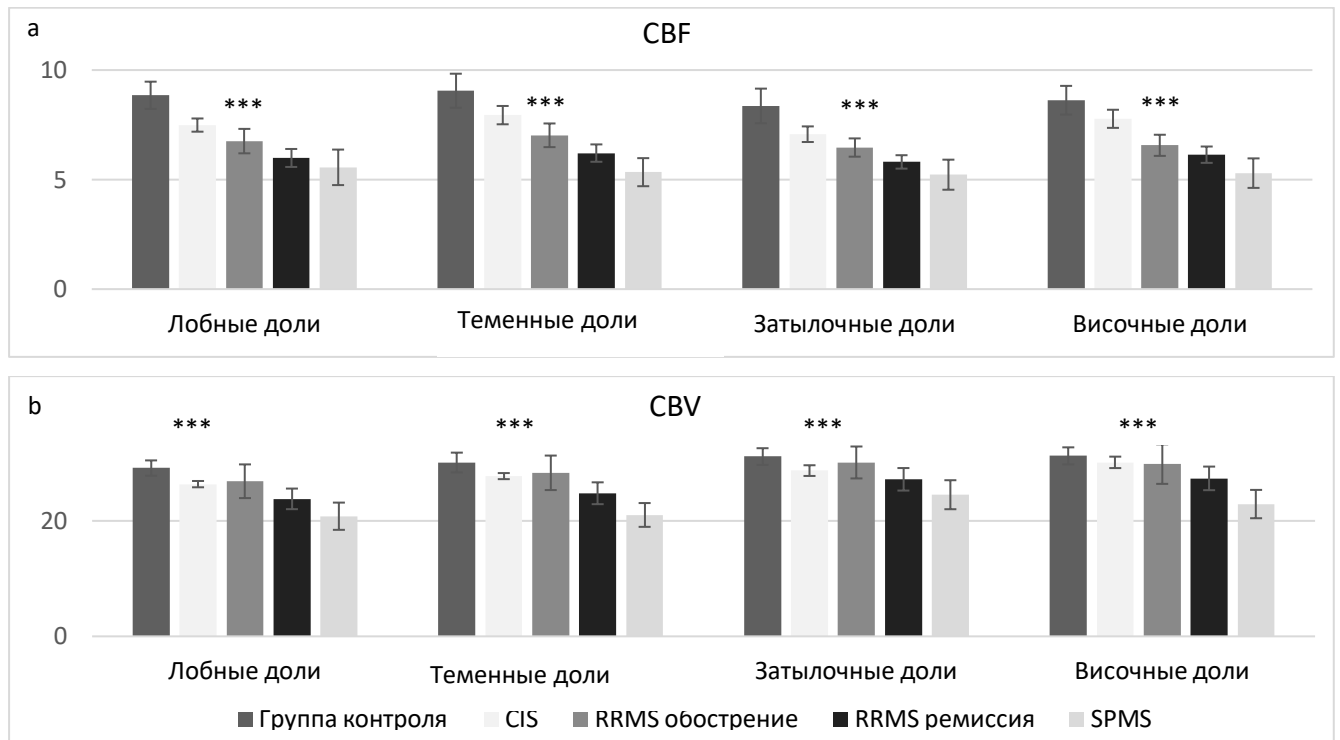


Рисунок 1 – Изменения скорости CBF (a) и объема CBV (b) церебрального кровотока в сером веществе у пациентов с клинически изолированным синдромом (CIS), с рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением (RRMS) в стадии ремиссии и обострения, а также с рассеянным склерозом с вторично прогрессирующим течением заболевания (SPMS) (***) - $p < 0,001$

3. Значения показателей перфузии в структуре базальных ядер (в структуре хвостатого ядра) с аналогичной тенденцией к снижению CBF до 47,8% и CBV до 41,2% при нарастании тяжести заболевания и его прогрессировании. Аналогичная тенденция изменения перфузии наблюдается и в структуре таламуса (снижение CBF до 31,9% и CBV до 21,8%) (рисунок 2).

4. При ремиттирующем течении рассеянного склероза в стадии обострения отмечается достоверное ($p < 0,001$) повышение CBF и CBV в активных очагах демиелинизации на 34,1% и 35,3% соответственно, с уменьшением показателей МТТ и ТТР на 4,7% (рисунок 3.1). В неактивных очагах отмечается достоверное снижение как CBF, так и CBV на 25,2% и 18,1% соответственно, с незначительным увеличением МТТ и ТТР на 9,4% и 7,2% (рисунок 3.2).

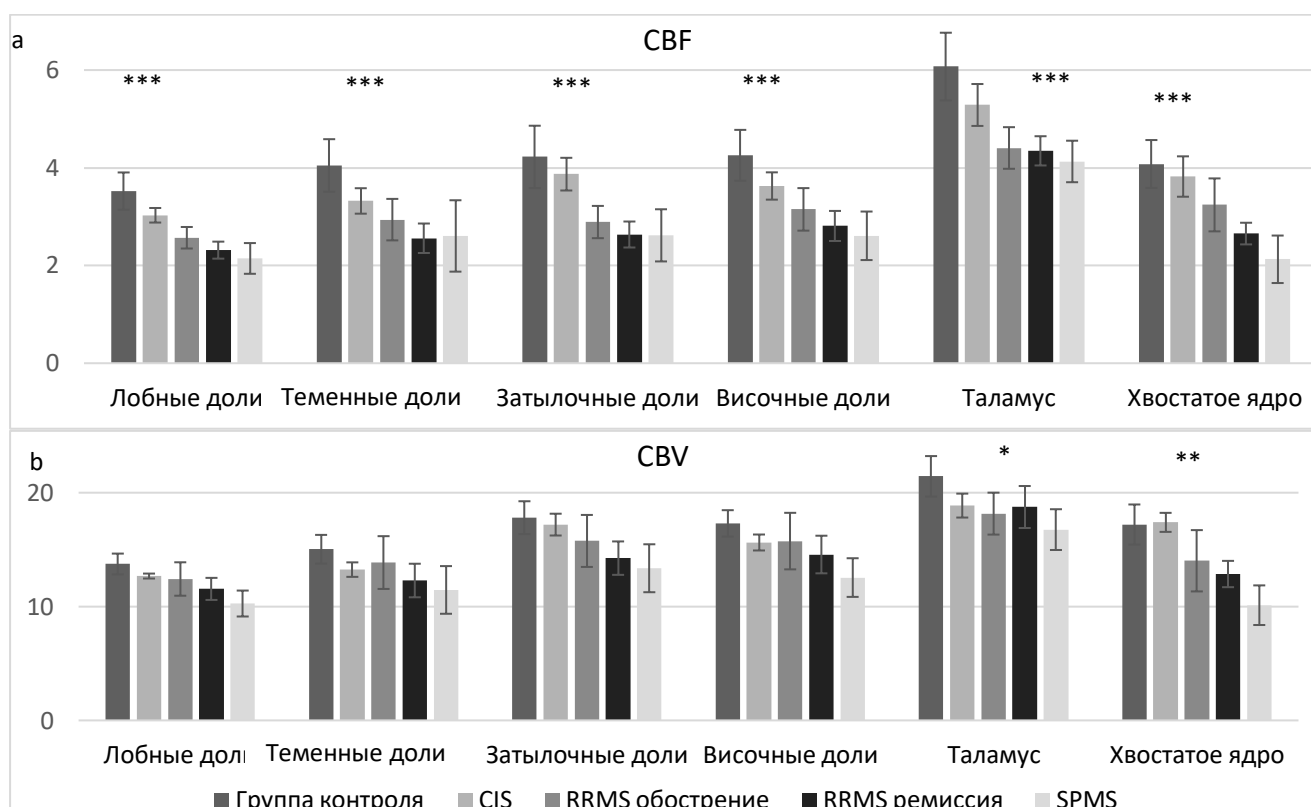


Рисунок 2 – Изменения CBF (a) и CBV (b) в «визуально неповрежденном» белом веществе у пациентов с клинически изолированным синдромом (CIS), с рассеянным склерозом с ремиттирующим-рецидивирующим течением (RRMS) в стадии ремиссии и обострения, а также с рассеянным склерозом с вторично прогрессирующим течением заболевания (SPMS) (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$)

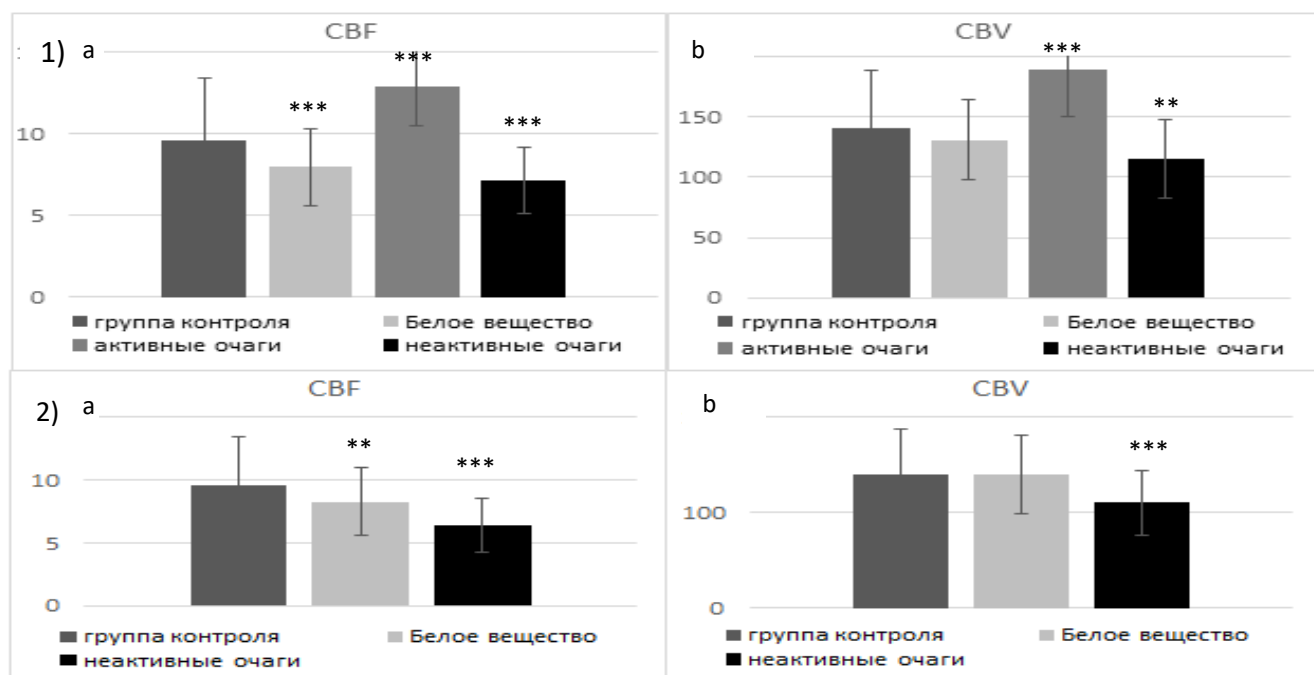


Рисунок 3 – Показатели перфузии у пациентов с ремиттирующим-рецидивирующим течением в стадии обострения (1) и ремиссии (2): а – скорость церебрального кровотока (CBF), б – объем церебрального кровотока (CBV) (** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$)

5. У пациентов с КИС отмечается достоверное ($p < 0,001$) повышение CBF и CBV в активных очагах демиелинизации на 65,2% и 78,1% соответственно, с незначительным увеличением МТТ и ТТР на 6%. В неактивных очагах наблюдается снижение CBF на 2,3% и увеличение CBV на 14,8% с удлинением ТТР и МТТ на 16,8% по сравнению с группой контроля (рисунок 4.1).

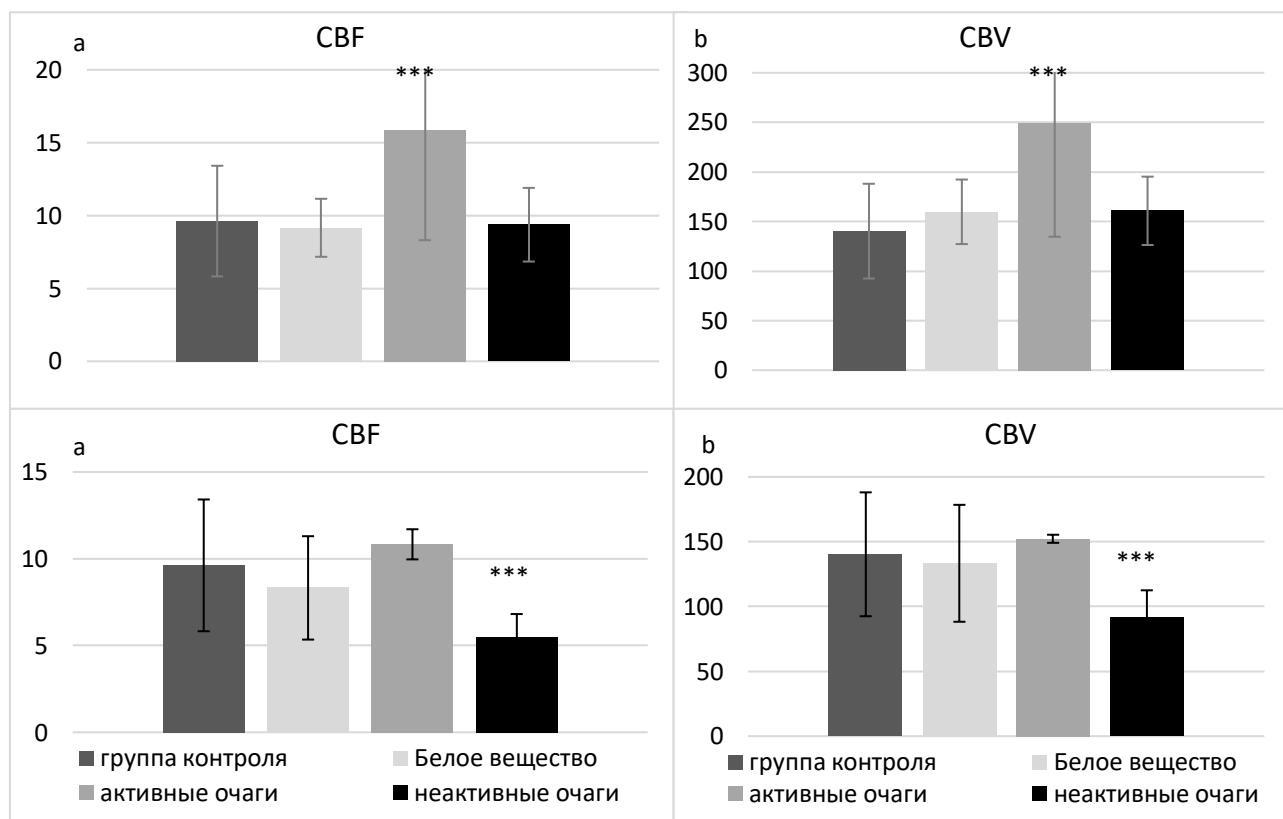


Рисунок 4 – Показатели перфузии у пациентов с клинически изолированным синдромом (1) и рассеянным склерозом с вторично-прогрессирующим течением (2): а – скорость церебрального кровотока (CBF), б – объем церебрального кровотока (CBV) (** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$)

6. У пациентов с вторично прогрессирующим течением рассеянного склероза в активных очагах отмечается достоверное ($p < 0,001$) повышение CBF и CBV на 12,3% и 8,6% соответственно, со снижением ТТР на 5,9% и МТТ на 5,4%. В неактивных очагах отмечается достоверное снижение CBF на 42,9% и CBV на 34,7%, с увеличением временных показателей: ТТР на 14,8% и МТТ на 12,7% (рисунок 4.2).

7. Выявленные изменения свидетельствуют, что изменения перфузии в очагах демиелинизации являются динамическим процессом. Первоначальное повышение перфузии, вероятно, обусловлено вазодилатацией на фоне высокого

уровня воспалительных веществ. Тогда как снижение перфузии на более поздних стадиях поражения связано с развитием локальных ишемических изменений как следствием вазоспазма на фоне хронического воспаления, так и со снижением метаболической активности нейронов.

8. Отмечается достоверное снижение CBF и CBV и умеренное увеличение TTP во всех отделах мозолистого тела с нарастанием степени выраженности выявленных изменений при прогрессировании заболевания (рисунок 5): наиболее выражены изменения в группе пациентов с вторично прогрессирующим рассеянным склерозом.

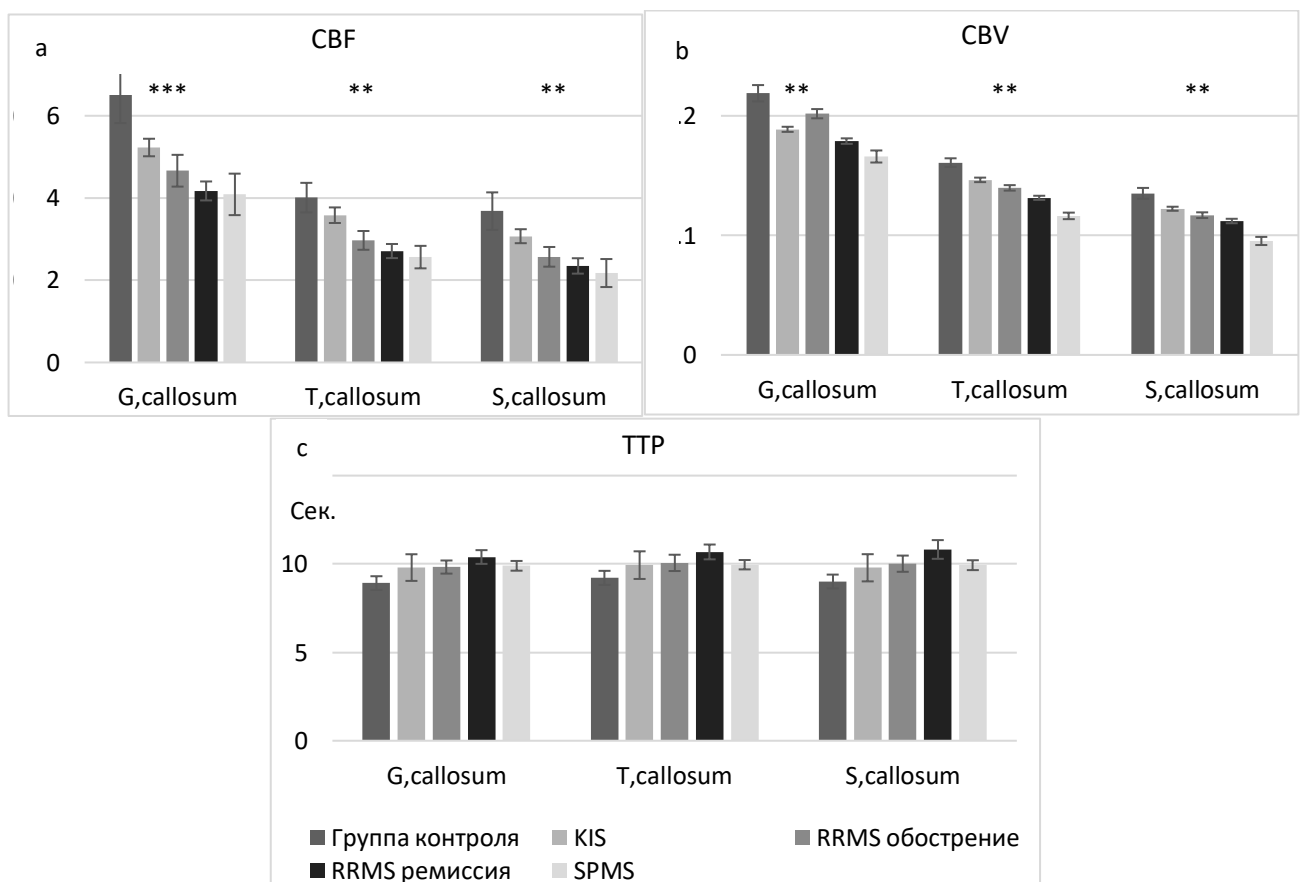


Рисунок 5 – Динамика изменений показателей перфузии в структуре колена, ствола и валика мозолистого тела в группах пациентов с различными типами течения рассеянного склероза: а – скорость церебрального кровотока (CBF), б – объем церебрального кровотока (CBV), с – среднее время достижения пиковой концентрации контрастного вещества (TTP) (** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$)

9. Отмечается выраженное снижение показателей фракционной анизотропии (FA) и увеличение средней диффузивности (MD) в структуре тела и валика мозолистого тела во всех исследуемых группах по сравнению с группой контроля;

менее выражены изменения в структуре колена мозолистого тела (рисунок 6). Наибольшие изменения наблюдались у пациентов с SPMS в структуре ствола и валика мозолистого тела – отмечалось снижение FA до $0,43 \pm 0,03$ и умеренным увеличением MD до $1,06 \pm 0,11$ по сравнению с группой контроля, что связано с прогрессирующей дезорганизацией волокон белого вещества.

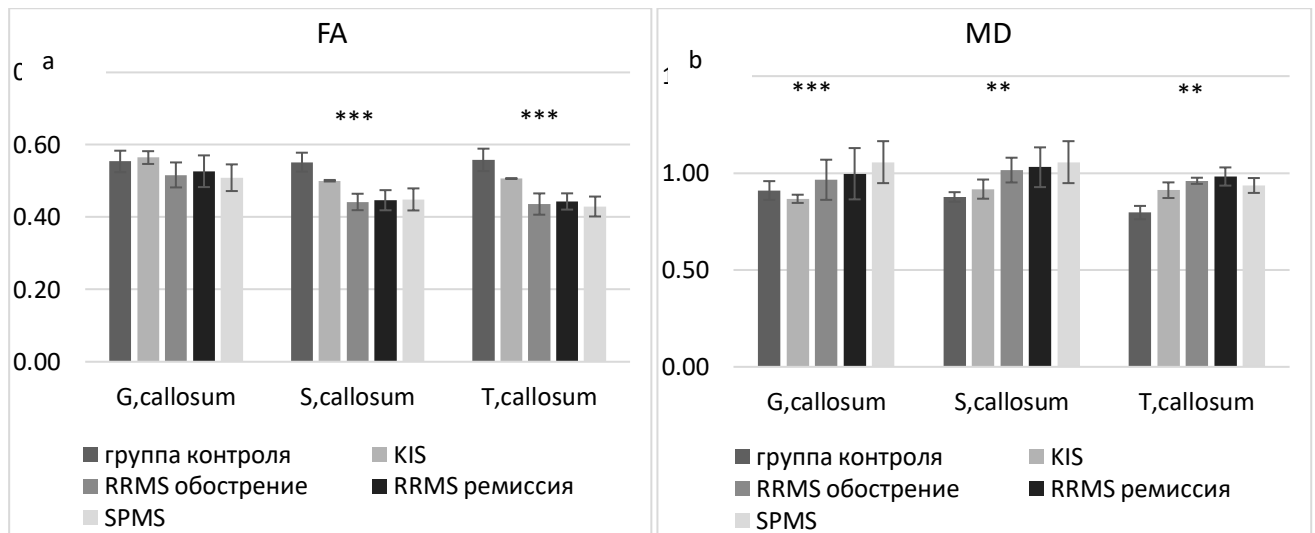


Рисунок 6 – Динамика изменений фракционной анизотропии (а) и средней диффузивности (б) в структуре колена, ствола и валика мозолистого тела в группах пациентов с клинически изолированным синдромом и различными типами течения рассеянного склероза. (** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$)

10. Во всех исследуемых группах CBF достоверно коррелировал с MD в структуре ствола и валика мозолистого тела: в группе с CIS ($r = 0,82$; $P < 0,0001$) и ($r = 0,73$; $P < 0,0001$), в группе с RRMS ($r = 0,86$; $P < 0,0001$) и ($r = 0,83$; $P < 0,0001$) и в группе пациентов с SPMS ($r = 0,78$; $P < 0,0001$) и ($r = 0,8$; $P < 0,0001$) соответственно. Отмечалась достоверная корреляция CBV с MD в структуре валика мозолистого тела. В структуре колена мозолистого тела не было обнаружено значимой корреляции между MD и CBF или CBV, и не было значимой корреляции между MD и MTT ни в одной из областей мозолистого тела в исследуемых группах. Значимых корреляций между FA и показателями перфузии ни в одной области мозолистого тела не выявлено.

11. Данные полученные с помощью перфузионной и диффузно-тензорной МРТ свидетельствуют в пользу первичной гипоперфузии при демиелинизирующих заболеваниях: гипоперфузия развивается в результате первичных сосу-

дистых поражений. В дальнейшем длительное диффузное ишемическое повреждение при рассеянном склерозе также может приводить к антероградной дегенерации аксонов в NAWM.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перфузионная МРТ является чувствительным методом диагностики воспалительных изменений, а в комплексе с рутинными протоколами исследования позволяет комплексно и всесторонне оценить вещество головного мозга у пациентов с демиелизирующим заболеванием центральной нервной системы. Перфузионная МРТ может играть важную роль в ранней диагностике рассеянного склероза, острых воспалительных изменений при демиелинизирующих заболеваниях и прогнозировании их течения.

ВЫВОДЫ

1. Во всех исследуемых группах пациентов отмечается достоверное снижение значений CBF и CBV в «визуально неповрежденном» белом веществе, а также в сером веществе в каждой доле головного мозга, причем степень выраженности данных изменений нарастает с прогрессированием заболевания: у пациентов с CIS -CBF снижен до 14,7% и CBV до 6,9%, а у пациентов с SPMS - CBF до 36,5% и CBV до 28,2% ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о наличии патологических процессов не только в очаговых изменениях, но и в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе головного мозга.

2. Изменение перфузии в очагах демиелинизации является динамическим процессом, характеризующимся на начальных этапах выраженным повышением CBF и CBV в «активных» очагах демиелинизации на 34,1% и 35,3% соответственно ($p < 0,001$), с последующим достоверным снижением CBF на 33,9% и CBV на 31,3%. Перфузионная МРТ является чувствительным методом диагностики воспалительных изменений и поэтому, может быть использована для ранней

диагностики острых очаговых воспалительных изменений, лежащих в основе рецидивов и новых поражений.

3. В группах пациентов с демиелинизирующими заболеваниями выявлены значимые корреляции между показателями перфузии и MD, в частности, уменьшение СВФ в структуре ствола и валика мозолистого тела и уменьшение СВV в структуре валика достоверно коррелировали с увеличением MD ($p < 0,0001$). Данные изменения свидетельствуют в пользу первичной гипоперфузии при демиелинизирующих заболеваниях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для комплексной морфофункциональной оценки изменений при демиелинизирующем поражении центральной нервной системы рекомендовано использование комплекса МРТ-методик, включающий болюсную контрастную МРТ в сочетании с рутинным протоколом МР-обследования головного мозга.

2. Для ранней диагностики воспалительных изменений и прогнозирования течения демиелинизирующего заболевания необходимо проводить оценку перфузионных изменений не только в очагах демиелинизации, но и в «визуально неповрежденном» белом веществе головного мозга.

3. Рекомендовано использование методики перфузионной МРТ, взвешенной по магнитной восприимчивости с динамическим контрастным усилением (Dynamicsusceptibilitycontrast (DSC)) со следующими параметрами: при исследовании на МР-томографе с напряжённостью магнитного поля 1,5Тесла: TR/TE=17/25, матрица 64x51, размер реконструируемого вокселя 1,72x1,72x3,5 мм, количество усреднений NSA=1, толщина среза 4 мм, ориентация среза – аксиальная; при исследовании на МР-томографе с напряжённостью магнитного поля 3Тесла: TR/TE=1623/40, матрица 96x94, размер реконструируемого вокселя 1,75x1,75x4 мм, количество усреднений =1, толщина среза 4 мм, ориентация среза – аксиальная;

4. Для оценки перфузионных изменений в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе головного мозга рекомендуется использование автоматических и полуавтоматических программ постпроцессинга.

5. Для прогнозирования течения демиелинизирующего заболевания рекомендовано динамическое наблюдение с оценкой перфузии в веществе головного мозга через каждые 4-6 месяцев.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Требуются дальнейшие исследования с увеличением количества наблюдений и расширением половозрастных групп, а также проведение отдельных исследований в формате пролонгированного наблюдения «до и после иммуномодулирующей терапии» для оценки возможного влияния лечения на параметры перфузии и возможностей использования данной методики для контроля эффективности выбранной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Васелькив, Л.М. Современные возможности использования МР-перфузии при оценке церебрального кровотока / Д.С. Демин, Л.М. Василькив, А.А. Тулупов // **Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.** – 2015. – Т.13.–№ 4.– С 47-56.

2. Васелькив, Л.М. Изменение гемодинамики по внутренним сонным артериям при их патологической извитости в сочетании с дисциркуляторной очаговой патологией головного мозга по данным МРТ / Ю.А. Станкевич, О.Б. Богомякова, Л.М. Василькив, А.А. Тулупов // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2016. – №2 (7). – С. 73-78.

3. Васелькив, Л.М. Функциональная МРТ в оценке эффективности хирургической реперфузии при ишемическом инсульте / С.А. Маркдорф, Л.М. Василькив, Е.Д. Петровский, Е.В. Предтеченская, А.А. Савелов, Ю.А. Станкевич,

А.А. Тулупов, М.Б. Штарк // **Вестник восстановительной медицины.** – 2017. – Т.78. – №2. – С. 27-35.

4. Васелькив, Л.М. Количественный анализ структурной зрелости головного мозга плода, по данным диффузионно-взвешенной МРТ / А.М. Коростышевская, А.А. Савелов, Д.В. Цыденова, Л.М. Василькив, А.А. Тулупов // **Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.** – 2015. – Т. 13. – № 4. – С 27-32.

5. Васелькив, Л.М. Особенности изменения гемодинамических характеристик магистрального и тканевого кровотока при патологической извитости внутренних сонных артерий по данным фазово-контрастной и перфузионной магнитно-резонансной томографии / Ю.А. Станкевич, О.Б. Богомякова, Л.М. Василькив, А.А. Тулупов // **Клиническая физиология кровообращения.** – 2019. – Т. 16. – № 3. – С 217-227.

6. Васелькив, Л.М. Количественный анализ пре- и постнатальной структурной зрелости головного мозга в норме и при вентрикуломегалии по данным диффузионно-взвешенной МРТ / А.М. Коростышевская, Л.М. Василькив, Д.В. Цыденова, А.А. Савелов, А.С. Курганова // **Архивариус.** – 2016. – Т.10. – №2. – С. 33-38.

7. Василькив, Л.М. Современные возможности перфузионной МРТ в диагностике и контроле терапии заболеваний центральной нервной системы / Л.М. Василькив, А.А. Тулупов // **Терапевт.** – 2018. – Т.138. – №7. – С. 46-51.

8. Василькив, Л.М. Роль МСКТ-перфузии и МР-перфузии в диагностике заболеваний центральной нервной системы / Л.М. Василькив, А.А. Тулупов // **IV Съезд врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа.** – Омск. – 2016. – С. 31-33.

9. Васелькив, Л.М. Особенности гемодинамики в системе сонной артерии в условиях атеросклероза по данным МРТ / С.И. Плегунова, Ю.А. Станкевич, Л.М. Василькив, А.П. Чупахин, Н.С. Денисенко, А.А. Тулупов // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2016. – Т.6. – №S2. – С. 77-78.

10. Vasilkiv, L. Magnetic resonance perfusion in assessment of the early morphofunctional changes of the central nervous system caused by demyelinating disease / A. Tulupov, L. Vasilkiv, E. Isanova, A. Chupakhin // Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine (MAGMA). – 2017. – Vol. 30. – Suppl. 1 (Book of Abstracts ESMRMB 2017). – Barcelona. – P. s560.

11. Василькив, Л.М. Возможности использования перфузионной МРТ в диагностике рассеянного склероза / Л.М. Василькив, А.А. Тулупов // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2016. Т. 6. – № 2 (приложение). – С. 354-355.

12. Василькив, Л.М. Возможности использования МР-перфузии в диагностике демиелинизирующих заболеваний / Л.М. Василькив, Е.Р. Исанова, А.А. Тулупов // Материалы XI Всероссийского национального Конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2017». – Москва. – 2017. – С. 264.

13. Василькив, Л.М. Магнитно-резонансная перфузия в оценке морфофункциональных изменений при рассеянном склерозе / Л.М. Василькив, А.А. Тулупов // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – Москва. – 2017. – С.39.

14. Василькив, Л.М. Магнитно-резонансная перфузия в оценке морфофункциональных изменений при демиелинизирующем поражении центральной нервной системы / Л.М. Василькив, Ю.М. Рымарева, А.А. Тулупов // Материалы XII Всероссийского национального Конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2018». – Москва. – 2018. – С. 143.

15. Василькив, Л.М. Микроциркуляторные аспекты морфофункциональных изменений при рассеянном склерозе по данным перфузионной МРТ / Л.М. Василькив, Н.Н. Тимиртдинова, О.Б. Богомякова, А.А. Савелов, А.А. Тулупов // Материалы XIII национального Конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2019». – Москва. – 2019. – С. 154.

16. Василькив, Л.М. Микроциркуляторные аспекты морфофункциональных изменений при рассеянном склерозе по данным перфузионной МРТ / Л.М. Василькив, Н.Н. Тимиртдинова, О.Б. Богомякова, А.А. Савелов, А.А.

Тулупов // Лучевая диагностика и терапия. Невский радиологический форум– 2019. – Санкт-Петербург. – 2019. – №1(S). – С. 21.

17. Василькив, Л.М. Возможности двумерной фазо-контрастной МР-ангиографии в количественной оценке кровотока по внутренним сонным артериям при дисциркуляторной очаговой патологии головного мозга / Ю.А. Станкевич, О.Б. Богомякова, Л.М. Василькив, А.А. Тулупов // Материалы Конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов– 2018. – Москва.– 2018.– С. 148-149.

18. Vasilkiv, E. Functional magnetic resonance imaging for assessing the effectiveness of surgical revascularization after stroke / S. Markdorf, A. Savelov, E. Petrovskiy, Y. Stankevich, L. Vasilkiv, E. Predtechenskaya, M. Amelin, A. Tulupov // Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine (MAGMA). – 2016. – Vol. 29. – Suppl. 1 (Book of Abstracts ESMRMB 2016). – Vienna. – P. s404.

19. Василькив, Л.М. Количественные особенности гемодинамики в бассейне средней мозговой артерии при нарушении мозгового кровообращения по данным МРТ / К.В. Сталёва, Ю.А. Станкевич, Л.М. Василькив, А.А. Тулупов // IV Съезд врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа.– Омск. – 2016. – С. 148-149.

20. Василькив, Л.М. Функциональная МР-томография в оценке эффективности хирургической реперфузии после ишемического инсульта / С.А. Маркдорф, А.А. Савелов, Е.Д. Петровский, Ю.А. Станкевич, Л.М. Василькив, Е.В. Предтеченская, А.А. Тулупов // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2016. – Т. 6. – № 2 (приложение). – С. 142.

21. Василькив, Л.М. Количественные особенности гемодинамики в бассейне средней мозговой артерии при нарушении мозгового кровообращения по данным МРТ / К.В. Сталёва, Ю.А. Станкевич, Л.М. Василькив, А.А. Тулупов // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2016. – Т. 6. – № 2 (приложение). – С. 79.

22. Василькив, Л.М. Функциональная МР-томография в оценке эффективности хирургической реперфузии после ишемического инсульта / С.А.

Маркдорф, А.А. Савелов, Е.Д. Петровский, Ю.А. Станкевич, Л.М. Василькив, Е.В. Предтеченская, А.А. Тулупов // III съезд национального общества нейрорадиологов. – Санкт-Петербург. – 2016. – С. 62-63.

23. Василькив, Л.М. Модель зависимый метод ФМРТ в оценке нейрональной активности у пациентов с синдромом Мартин-Белл / Ю.М. Рымарева, Л.М. Василькив, Е.Д. Петровский, А.А. Савелов, А.А. Тулупов // Материалы XII Всероссийского национального Конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2018». – Москва. – 2018. – С. 144-145.

24. Vasilkiv, L. Assessment of microcirculatory changes in patients with multiple sclerosis by perfusion MRI / L. Vasilkiv, A. Tulupov, O. Bogomyakova // Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine (MAGMA). – 2019. – Vol. 32. – Suppl. 1 (Book of Abstracts ESMRMB 2019). – Rotterdam. – P. s179-180.

25. Василькив, Л.М. Микроциркуляторные аспекты морфо-функциональных изменений при демиелинизирующих заболеваниях по данным перфузионной МРТ / Л.М. Василькив, Ю.А. Станкевич, О.Ю. Богомякова, А.А. Савелов, А.А. Тулупов // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов.– Москва. – 2019. – С.40.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

МРТ – магнитно-резонансная томография

SPMS - рассеянный склероз с вторично-прогрессирующим течением

RRMS - рассеянный склероз с ремиттирующим-рецидивирующим течением

РТТ – время достижения пиковой концентрации контраста

МТТ – среднее время транзита крови

MD - средняя диффузивность

FA - фракционная анизотропия

ЕPI - эхо-планарная импульсная последовательность

CIS – клинически изолированный синдром

CBV – объем регионального кровотока

CBF – скорость регионального кровотока