

На правах рукописи

ПОПОВ
ВЛАДИМИР ВЛАДИМИРОВИЧ

ВОЗМОЖНОСТИ БЕСКОНТРАСТНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ
ПЕРФУЗИИ В КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА
ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск
2025

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

Научный руководитель: чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор Тулупов Андрей Александрович

Официальные оппоненты: Трофимова Татьяна Николаевна
чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН

Семенов Станислав Евгеньевич
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Минобрнауки России

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «__» ____ 2025г. в __ час на заседании диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (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 «__» ____ 2025г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Инсульт является распространённым социально-значимым заболеванием, являясь одной из основных причин инвалидизации населения (3,2 на 1000 населения), второй по частоте смертности после ишемической болезни сердца (Пизов Н.А., 2024). В раннем восстановительном периоде около 31% пациентов нуждаются в посторонней помощи для самообслуживания, а 20% испытывают трудности с передвижением. Только 8% пациентов, перенесших инсульт, могут вернуться к прежнему функциональному и когнитивному труду (Семенютин В.Б. и соавт., 2016).

Одним из перспективных методов перфузионной магнитно-резонансной томографии (МРТ) является бесконтрастная МР-перфузия – маркирование артериальных спинов (arterial spin labeling, ASL), которая позволяет неинвазивно оценивать церебральный кровоток, оцененный в мл/100г/мин (Труфанов Г.Е. и соавт., 2019; Чухонцева Е.С. и соавт., 2022). По данным литературы, значение мозгового кровотока было достоверно выше у пациентов с конечным благоприятным исходом, демонстрируя потенциальную прогностическую ценность в исследовании церебральной перфузии методом ASL (Антонов В.И. и соавт., 2020; Thamm T. et al., 2019). Бесконтрастная МР-перфузия позволяет также проводить оценку церебрального кровотока, а также характеризовать возможности коллатерального кровотока (Liu S. et al., 2022).

Достоверность получаемых количественных результатов по методу ASL была ранее неоднократно подтверждена в сравнении с перфузионной компьютерной томографией (КТ) и МР-перфузией (Xu X. et al., 2021). Однако верификация результатов ASL по общепринятым КТ- и МР- перфузионным методикам сопряжена с наличием контрастной нагрузки на пациента. Одним из способов неинвазивной верификации является применение количественной 2D фазово-контрастной ангиографии (quantitative 2D phase-contrast angiography, q2D PCA), которая позволяет проводить бесконтрастную оценку кровотока, основываясь на фазовом кодировании, в отличие от перфузионных МР- и КТ- методов (Семенютин В.Б. и соавт., 2021; Holmgren M. et al., 2024).

Для комплексной интерпретации состояния пациента рекомендуется проводить оценку функционально-когнитивных способностей по монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), которая является одним из надежных и эффективных тестов, позволяющих сформировать прогностическую оценку восстановления когнитивных способностей пациента после перенесенного ОНМК (Salvadori E. et al., 2022). А также рекомендуется проведение анкетирования с применением модифицированной шкалы Рэнкин (Modified Rankine Scale, mRS), которая позволяет путем опросов пациента оценить тяжесть проявлений и реабилитационный потенциал (Pozarowszczyk N. et al., 2023).

Таким образом, применение бесконтрастных методов нейровизуализации с нейропсихологическим анкетированием (MoCA и mRS) позволяет неинвазивно и комплексно оценить церебральную перфузию, функционально-когнитивный статус у пациентов после инсульта, что способствует персонализированному подходу в лечении и улучшению прогнозирования исходов (Семенютин В.Б. и соавт., 2022).

Степень разработанности темы исследования

Основанием для диссертации послужила высокая социальная значимость и распространенность ОНМК (Coculescu B. et al., 2022), а также отсутствие комплексных исследовательских работ и проектов, включающих применение ASL и q2D PCA в количественной оценке церебрального кровотока в трехкратном динамическом наблюдении у пациентов в раннем восстановительном периоде после манифестации ОНМК, наряду с интерпретацией данных по функционально-когнитивным тестам с комплексной оценкой состояния пациентов.

Однако существует необходимость стандартизировать и верифицировать методику на МР-оборудовании у контрольных пациентов, что, зачастую, предлагается делать путем сравнения с инвазивными контрастными МР- и КТ-методами (Jaafar N. et al, 2024). Возможность эффективной постобработки данных и получение количественных значений является областью дискуссии множества научных групп (Wang Z., 2022). Применение q2D PCA позволяет надежно оценить состояние кровотока в магистральных артериях (Holmgren M. et al., 2024), при этом в относительной оценке церебральной перфузии данный метод описан лишь в

единичных литературных источниках, подтверждающих значимость методологического принципа (Birnefeld J. et al., 2024).

Однако существующие вопросы об эффективности и надежности подхода, а также решение технических сложностей оценки объемно-весовых показателей головного мозга в литературе ранее не представлены. Совокупная интерпретация результатов функционально-когнитивных тестов и данных бесконтрастной МР-перфузии у пациентов после манифестации ОНМК при динамическом обследовании ранее не была представлена в литературе.

Таким образом, актуальность данной проблемы обусловлена высокой социальной значимостью, распространенностью, уровнем инвалидизации и смертности пациентов с ОНМК, а также отсутствием комплексных исследовательских работ, включающих оценку церебральной перфузии и проведения функционально-когнитивных тестов в динамическом исследовании.

Цель исследования

Оптимизация количественной оценки церебрального кровотока по данным бесконтрастных МР-методов (ASL-перфузии и фазово-контрастной ангиографии) при динамическом наблюдении ишемического инсульта.

Задачи исследования

1. Разработать новый научно-диагностический подход к оценке количественных показателей тканевого и магистрального церебрального кровотока с использованием методов бесконтрастной МР-перфузии (ASL) и количественной фазово-контрастной ангиографии (q2D PCA).

2. Верифицировать значения перфузии и магистрального кровотока головного мозга в двух возрастных группах (18 - 25 лет, 40 - 70 лет) с помощью бесконтрастной МР-перфузии (ASL) и фазово-контрастной ангиографии (q2D PCA).

3. Определить перфузионные изменения головного мозга в динамическом наблюдении ишемического инсульта на протяжении острого (1-3 сутки), подострого (7-10 сутки) и раннего восстановительного периодов (3-4 месяца) по данным бесконтрастной МР-перфузии (ASL).

Научная новизна исследования

Впервые предложен научно-диагностический подход к сбору, постобра-

ботке, анализу и верификации количественных значений церебрального кровотока по данным бесконтрастной МР-перфузии и фазово-контрастной ангиографии. Выполнен анализ значений церебрального кровотока у контрольных и исследуемой групп в динамике на протяжении трех наблюдений в течение 3-4 месяцев в специализированном программном обеспечении с заданными техническими настройками и дополнительными сегментирующими, конвертирующими пакетами программ.

Проведена достоверная ($p<0,001$) внутри- и межгрупповая оценка перфузии головного мозга у младшей и старшей возрастных групп добровольцев. По данным сегментации T1-ВИ предложен новый подход к расчету объема и массы белого и серого вещества головного мозга в программе FSLanat с интегральной корегистрацией по нейроанатомическим атласам.

Выполнено трехкратное динамическое наблюдение количественных изменений церебрального кровотока у пациентов после манифестации ОНМК в раннем восстановительном периоде с оценкой перфузии как в очаге ишемии и получением достоверных отличий, так и в визуально интактном белом веществе полушарий головного мозга в комплексе с исследованием функционально-когнитивного состояния пациентов в раннем восстановительном периоде на 1-3 сутки, 7-10 сутки и спустя 3-4 месяца по данным MoCA и mRS-тестов ($p<0,05$).

Получены данные о тканевом кровотоке по данным бесконтрастной МР-перфузии в очаге ишемии с регистрацией достоверного нелинейного снижения значений относительно интактных отделов головного мозга ($p<0,001$). Также, в рамках исследования впервые изучено изменение показателей перфузии в визуально-интактных областях головного мозга, с регистрацией достоверного ($p<0,001$) снижения на 1-3 сутки в ипсилатеральном полушарии, а также незначимых ($p>0,05$) изменений перфузии в других анализируемых интактных областях.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты данной работы обладают высокой теоретической значимостью, внося вклад в понимание возможностей ASL в динамической количественной оценки церебрального кровотока у пациентов в раннем восстановительном периоде после ОНМК. Предложенный протокол сканирования позволяет провести

морфоструктурную оценку состояния головного мозга по данным DWI-EPI, T1-ВИ, T2-ВИ и FLAIR, с дополнением pCASL, а также M0-картами и q2D PCA с подбором соответствующих параметров. Комплексный алгоритм позволяет провести структурную и функциональную оценку состояния головного мозга.

Полученные данные также позволяют уточнить закономерности восстановления перфузии в зонах ишемии и визуально интактных областях, что представляет ценность для прогнозирования нейропластичности и реабилитационного потенциала. Практическая ценность исследования заключается в проведении комплексной оценки, сочетающей перфузионные данные ASL и результаты функционально-когнитивных тестов, что способствует формированию персонализированного подхода к ведению пациентов.

Кроме того, выявленные корреляции между показателями ASL и фазово-контрастной ангиографии (q2D PCA) подтверждают взаимодополняемость этих методов и открывают новые перспективы для неинвазивной мультимодальной оценки церебральной гемодинамики, что может быть применено у пациентов с противопоказаниями к контрастным веществам и при необходимости динамического неинвазивного наблюдения. Проведенный анализ перфузионных изменений в остром и подостром периодах инсульта расширяет представления о патофизиологии и динамических изменениях ишемии тканей головного мозга.

Работа обладает теоретической и практической значимостью, расширяет предлагаемые диагностические возможности в ведении пациентов после инсульта и открывает новые направления для дальнейших фундаментальных исследований в области цереброваскулярной патологии.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в ФГБУН Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук.

Клинический отбор пациентов в раннем восстановительном периоде на 1-3 сутки, 7-10 сутки осуществлялся на базе неврологического отделения ГБУЗ НСО «Бердская центральная городская больница». Условно-здоровые добровольцы были набраны по самообращению.

Объектом исследования три группы добровольцев:

- условно- здоровые добровольцы младшей возрастной группы от 18 до 25

лет;

- условно-здоровые добровольцы старшей возрастной группы от 40 до 70 лет;
- пациенты с ОНМК в раннем восстановительном периоде на 1-3 сутки, 7-10 сутки и спустя 3-4 месяца после манифестации заболевания.

Предмет исследования: применение бесконтрастной МР-перфузии в оценке возрастных изменений головного мозга и в раннем восстановительном периоде после инсульта. Исследование является проспективным, одноцентровым, по типу «случай-контроль», соответствует принципам доказательной медицины и клинико-диагностическим методам.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработан научно-диагностический подход количественной оценки церебральной перфузии на основе бесконтрастной МР-перфузии (ASL), включающий этапы оптимизации сканирования (PLD, TR/TE, Dynamics) и постобработки в программном обеспечении FSL с дальнейшей верификацией получаемых результатов по данным фазово-контрастной МРТ (q2D PCA).

2. В динамике течения ОНМК регистрируется достоверное снижение тканевого кровотока в очаге ишемии относительно интактных отделов головного мозга: на 54% для 1-го, 38% для 2-го, 67% для 3-го наблюдений ($p<0,001$). Локально в очаге ишемии отмечается достоверное нарастание значений перфузии во втором (7-10 день) и снижение в третьем (3-4 месяц) наблюдениях относительно первого, что связано с началом инфузационной терапии, местными воспалительными реакциями и кистозно-дистрофической трансформацией зоны инсульта, соответственно.

3. Нарастание значений перфузии в визуально интактных областях головного мозга в динамике раннего восстановительного периода относительно контрольных групп свидетельствует о наличии реактивных компенсаторных механизмов и вовлеченности головного мозга как органа в целом.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенного исследования обеспечивается достаточной выборкой (младшая группа, $n=40$; старшая группа, $n=40$; пациенты с ОНМК, $n = 42$), отобранный в соответствии с целью и задачами

настоящего исследования, применением статистического анализа с подходящим доверительным интервалом ($p<0,05$), а также современными последовательностями и алгоритмами структурной и функциональной визуализации. На основании полученных результатов были сформулированы основные положения, обсуждение, выводы и практические рекомендации.

Результаты диссертационного исследования были неоднократно доложены на отечественных и международных съездах: «VIII Всероссийская школа-конференция по физиологии и патологии кровообращения» (Москва, Россия, 2025), «Конференция молодых ученых Центра диагностики и телемедицины» (Москва, Россия, 2024), «Невский радиологический форум» (Санкт-Петербург, Россия, 2024, 2025), «Радиология – 2024» (Москва, Россия, 2024), «VIII Съезд врачей-специалистов лучевой диагностики Сибирского Федерального округа» (Кемерово, Россия, 2024).

Результаты представленного исследования отмечены дипломами и сертификатами: Диплом победителя III степени в конкурсе молодых ученых и аспирантов международного конгресса «Невский радиологический форум» (Санкт-Петербург, 2025); Диплом победителя I степени в конкурсе молодых ученых в рамках «VIII Всероссийская школа-конференция по физиологии и патологии кровообращения» (Москва, 2025); Диплом победителя I степени конкурса молодых ученых в рамках «VIII съезда врачей-специалистов лучевой диагностики сибирского федерального округа: диагностическая интроскопия. настоящее и взгляд в будущее» (Кемерово, 2024); диплом I степени «Международная Научная Студенческая Конференция» (Новосибирск, 2024); диплом I степени «Конференция молодых ученых» МТЦ СО РАН (Новосибирск, 2024); лауреат премии молодым ученым имени профессора Ю.Н. Соколова за лучшую научную работу по лучевой диагностике (Москва, 2023).

Личный вклад автора в проведении исследования

Все экспериментальные данные были получены, систематизированы и интерпретированы лично соискателем. Работа выполнена на базе ФГБУН Институт "Международный Томографический Центр" СО РАН. Автор принимал непосредственное участие на каждом этапе научной работы - от постановки цели и задач исследования до анализа результатов. Текст диссертационной работы и

автореферата подготовлен лично автором, подготовлены необходимые материалы для защиты диссертации.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертации могут быть внедрены в клиническую практику центров, специализирующихся на обследовании и лечении пациентов с ОНМК. На основании полученных результатов в исследовании, МРТ-отделение ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН активно применяет бесконтрастную МР-перфузию в количественной оценке церебрального кровотока. Предложенный подход и результаты диссертации используются в обучении студентов медицинского факультета ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Публикации

По материалам диссертации имеется 19 научных работ, из них 7 полнотекстовые печатные статьи, в том числе 3 публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК, а также 4 статьи в рецензируемых научных журналах по смежным специальностям.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов, результатов, обсуждения исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы и приложения. Указатель литературы состоит из 253 источников, которые содержат 24 отечественных и 229 зарубежных публикаций. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 26 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой части исследования был разработан дизайн исследования и научно-диагностический подход обследования пациентов, включающий создание МР-протокола сканирования для контрольных и исследуемой групп (рутинные и дополнительные исследовательские задачи). Для контрольных групп здоровых добровольцев был выполнен рутинный МР-протокол: Т1-ВИ (3D), Т2-ВИ (axi), FLAIR-SPIR (3D), DWI-EPI (axi), TOF-MRA (3D), позволяющий провести морфоструктурную оценку интактности головного мозга. У пациентов после

манифестации ОНМК был выполнен рутинный МР-протокол с последующей оценкой количества, расположения, конфигурации и размеров очаговых поражений головного мозга, что представлено на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Исследование было дополнено проведением расширенного МР-протокола, который включал функциональные методики: pCASL с захватом больших полушарий головного мозга, а также q2D PCA (TR: 9.1; TE: 5.4; матрица 132x88; воксель 1,15x1,15x5,00; NSA:2; 15 кардиосинхронизирующих циклов; VENC: 100 см/с) на область шейных отделов магистральных артерий.

Для комплексной оценки функционально-когнитивного состояния исследуемых также были проведены тесты: монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), модифицированная шкала Рэнкин (mRS).

Во второй части исследования было набрано 2 группы здоровых добровольцев: младшая возрастная группа (ср. возраст – $22,03 \pm 2,53$ лет, n = 40), старшая возрастная группа (ср. возраст – $52,53 \pm 7,93$ лет, n = 40) с отсутствием клинических жалоб и неврологического дефицита, а также острых сосудистых событий в анамнезе. Добровольцам было проведено однократное обследование, включающее морфоструктурную оценку интактности головного мозга по данным рутинного МР-протокола, дополненного pCASL, q2D PCA и когнитивными тестами (MoCA, mRS).

Было проведено обследование 122 пациентов с подозрением на инсульт по ишемическому типу в возрасте 40 до 70 лет, проходящих лечение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области «Бердская центральная городская больница» в период с 2021г. по 2024г. в соответствии с клиническим диагнозом МКБ-10: I63. Инфаркт мозга. По результатам тщательного отбора в исследуемую группу было включено 42 пациента (35% от общего числа обследуемых), средний возраст которых составил $54,4 \pm 9,8$ лет, им выполнено трехкратное динамическое наблюдение на 1-3 сутки (первое исследование, $n = 42$), 7-10 сутки (второе исследование, $n = 40$) и 3-4 месяц (3 исследование, $n = 23$) с использованием рутинного МР-протокола, дополненного pCASL, функционально-когнитивными тестами (MoCA, mRS). Пациенты выбывали из динамического наблюдения в связи с ухудшением клинического состояния - 2 пациента, невозможностью проведения обследования по техническим/личным причинам (перевод в другие лечебные учреждения, семейные обстоятельства и т.д.) – 17 пациентов. Проведение метода q2D PCA составляет технические трудности в связи с функциональной и эмоциональной лабильностям пациентов при проведении обследования.

В третьей части исследования был разработан алгоритм и программная постобработка функциональных последовательностей.

Обработка изображений pCASL. Для получения количественных результатов по данным бесконтрастной МР-перфузии был разработан и применен алгоритм, включающий использование специализированных и непрофильных программных обеспечений (ПО). Итогом является получение нормализованных, корегированных изображений с количественной оценкой перфузии в каждом voxelе, а также отдельно для серого, белого вещества и общей (суммарной) перфузии тканей головного мозга в аксиальных проекциях.

В исследуемой группе пациентов в раннем восстановительном периоде после манифестации инсульта на 1-3 исследование были вручную выделены и интерпретированы очаги острой и хронической ишемии по данным рутинных МР-последовательностей. Кроме этого, у исследуемой группы пациентов проводилась оценка церебрального кровотока (cerebral blood flow, CBF) в 4-х областях интереса: очаг ишемии (CBF stroke - CBFs); интактная область в ипсилатеральном полушарии

(CBF ipsilateral - CBF_i); интактная область в контралатеральном полушарии (CBF contralateral - CBF_c); интактная область в диагонально отдаленном контралатеральном полушарии (CBF farthest - CBF_f).

Был произведен расчет объемной скорости кровотока (мл/с) в средней трети шейных сегментов внутренних сонных и позвоночных артерий в специализированном предустановленном программном обеспечении вендора по данным q2D PCA. Следующим этапом является расчет относительной церебральной перфузии по данным сегментации T1-ВИ, оценки объема и массы головного мозга добровольцев в программе FSLanat с учетом физиологической константы плотности мозга (1,045 г/см³). Расчет церебральной перфузии на основании данных q2D PCA (CBF-PCA) производился путем математического преобразования значений объемной скорости кровотока в магистральных артериях шеи с дальнейшим учетом массы мозга по формуле (1):

$$6000 * \frac{(VAr+VAL)+(ICAr+ICAl)}{1,045 * \left(\frac{V}{1000} \right)} \text{ (мл/100г/мин), где} \quad (1)$$

6000 – коэффициент перевода из мл/г/с в мл/100г/мин;

VAr, VAL – значения объемной скорости потока в правых и левых позвоночных артериях, мл/с;

ICAr, ICAl – значения объемной скорости потока в правых и левых внутренних сонных артериях, мл/с;

1,045 – общепринятая физиологическая плотность мозга, г/см³;

V – объем головного мозга в мм³ по данным сегментации.

В четвертой части исследования проводилась статистическая обработка в программах: STATISTICA 10, StatSoft inc. Проверку нормальности распределения изучаемых количественных показателей оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, а также построением нормальных вероятностных графиков, ящичных диаграмм, оценки асимметрии, эксцесса и стандартной ошибки асимметрии, эксцесса. Проведен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) в исследуемой группе пациентов с принятым уровнем значимости p<0,05 и расчетом критерия Фишера. Было выполнено сравнение объема подгрупп с дальнейшим применением критерия Тьюки для неравных выборок. Для дальнейшего апостериорного межгруппового

(контрольные и исследуемая группы) сравнения был применен t-критерий Стьюдента для независимых переменных, для внутригруппового динамического сравнения у пациентов с ОНМК был рассчитан t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, а также корреляционный анализ значений (коэффициент корреляции Пирсона). Статистически достоверными принимали значения $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ходе реализации 1-ой задачи был разработан научно-диагностический подход с получением количественных данных о магистральном и тканевом церебральном кровотоке методами ASL и q2D PCA. Предложенный протокол сканирования позволяет провести морфоструктурную оценку состояния головного мозга по данным DWI-EPI, T1-ВИ, T2-ВИ и FLAIR с дополнением pCASL и q2D PCA. Комплексный алгоритм (длительность: 23 минуты) позволяет провести структурную и функциональную оценку состояния головного мозга пациента с оптимизированными параметрами pCASL, представленными в таблице 1.

Таблица 1 – Параметры и значения стандартной и оптимизированной последовательности pCASL

Параметры	Значения	
	Стандартные	Оптимизированные
Ориентация срезов	аксиальная	аксиальная
Импульсная последовательность	EPI	EPI
FOV	240x240x84	240x240x119
TR	4479	4550
TE	25	16
Матрица	80x69x14	88x88x20
Размер voxеля, мм (сагит x попер x верт)	3x3x6	2.73x2.73x5.00
Dynamics	10	40
Label duration (LD)	1800	1800
Post labeling delay (PLD)	1800	1800 (контрольные группы) 2000 (пациенты с ОНМК)
Label distance	90	90
Время сканирования	02:41	06:13

Постобработка данных pCASL с получением количественных результатов

была оптимизирована с помощью дополнительных ПО «FSL», а также с использованием языка программирования Python для конвертирования и сегментирующих, корегистрирующих плагинов FSL-anat. Длительность анализа постобработки: 26 минут. Получение данных по результатам q2D PCA возможно в ПО вендора на стации МР-томографа (менее 2 минут) с дальнейшим математическим преобразованием результатов для оценки общей перфузии головного мозга (менее 1 минуты) и верификации полученных результатов.

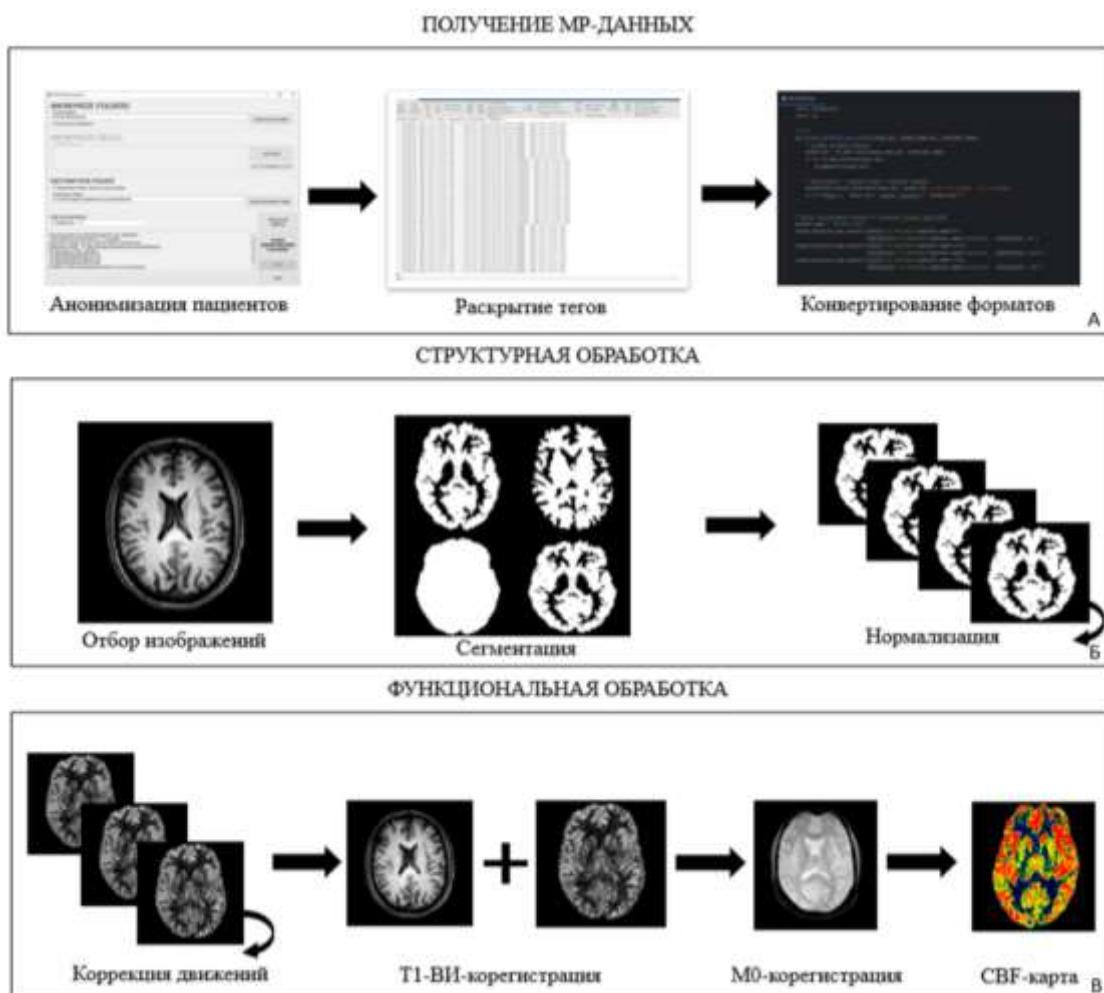


Рисунок 2 – Алгоритм постобработки pCASL с этапами получения МР-данных (А), структурной обработкой и сегментацией данных (Б), функциональной обработкой с получением перфузионных карт (В)

Предложенный научно-диагностический подход позволяет получить количественные значения церебрального кровотока методом бесконтрастной МР-перфузии в специализированном программном обеспечении, включающим этапы по получению МР-данных (анонимизация пациентов, раскрытие тегов и конвертирование форматов), а также структурную обработку (отбор изображений,

сегментация и нормализация данных) и функциональную обработку (коррекция движения, T1-ВИ корегситрация, М0-корегистрация) с получением в итоге CBF-карт церебральной перфузии, измеренным в мл/100г/мин в каждом анализируемом вокселе, что продемонстрировано на рисунке 2.

В ходе реализации 2-ой задачи были проанализированы индивидуальные карты церебральной перфузии двух групп здоровых добровольцев с подсчетом количественных значений перфузии CBF-ASL. Выявлено, что CBF-ASL серого вещества и общая перфузия головного мозга значимо выше (на 19,6% и 13,7%, соответственно; $p<0,001$) в младшей группе относительно старшей возрастной категории. При этом перфузия белого вещества в младшей и старшей возрастных группах без значимых отличий ($p>0,05$), что продемонстрировано в таблице 2.

Объемная скорость потока по данным q2D PCA не имела достоверных отличий ($p>0,05$) между артериями ВСА правой и левой стороны, а также позвоночными артериями внутри каждой группы. Было получено достоверное ($p<0,001$) снижение объемной скорости кровотока в магистральных артериях шеи у старшей возрастной группы относительно младшей в пределах 13-15%, что продемонстрировано в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели возрастных групп по данным pCASL и T1-ВИ

Группы	Sерое вещество	Белое вещество	Общая перфузия	Объем головного мозга
	мл/100г/мин			см ³
Младшая возрастная группа	46,69±6,10	17,78±2,51	64,48±8,20	1112,42±79,59
Старшая возрастная группа	37,17±5,17	18,01±2,50	55,17±7,03	1037,50±103,60
Значимость (p)	$p<0,001$	$p>0,05$	$p<0,001$	$p<0,001$

Были рассчитаны значения общей перфузии головного мозга CBF-PCA для каждого из добровольцев. Получено, что среднее значение общей перфузии CBF-PCA в младшей возрастной группе ($61,95\pm7,63$ мл/100г/мин) было достоверно ($p<0,001$) выше CBF-PCA старшей возрастной группы ($55,10\pm7,86$ мл/100г/мин) в пределах 8%. Был проведен корреляционный анализ, отражающий сильную достоверную прямую связь между независимыми значениями разных

методологических последовательностей при расчете общей перфузии CBF-ASL и CBF-PCA внутри младшей ($r=0,76$; $p<0,001$) и старшей возрастных групп ($r=0,91$; $p<0,001$), что продемонстрировано на рисунке 3.

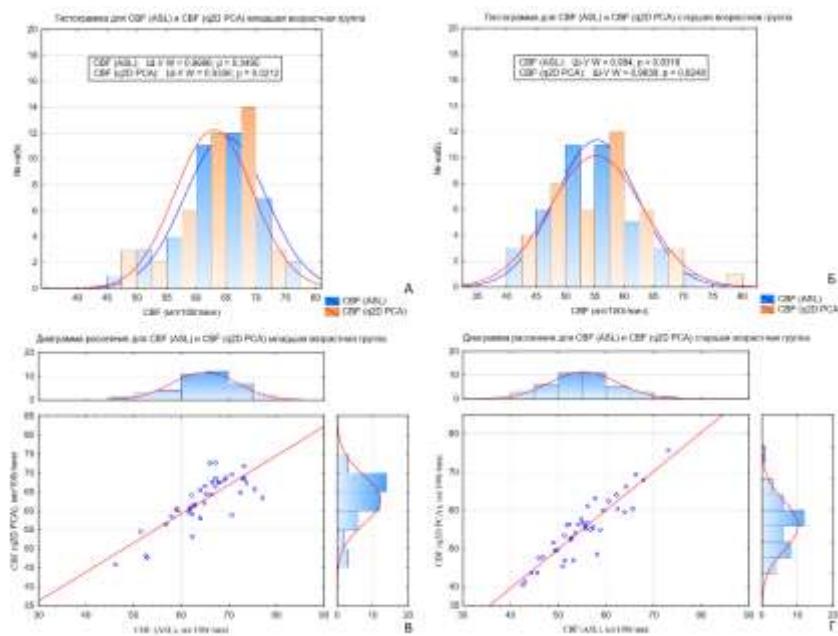


Рисунок 3 – Гистограммы и диаграммы рассеяния общего церебрального кровотока (CBF) по данным ASL и q2D PCA с получением гистограмм в младшей (А) и старшей (Б) возрастных группах и диаграмм рассеяния с корреляцией показателей в младшей (В) и старшей (Г) группах

Было выявлено, что перфузия серого вещества по данным ASL в младшей и старшей возрастных группах не имела значимых ($p>0,05$) отличий по полу. Также перфузия белого вещества в младшей возрастной группе значимо не отличалась у мужчин и женщин ($p>0,05$). При этом в старшей возрастной группе было получено достоверное повышение показателей перфузии белого вещества у женщин в сравнении с мужчинами в пределах 11%. При этом объемные и весовые показатели головного мозга имели схожую тенденцию в младшей и старшей возрастных группах, достоверно ($p<0,001$) отличались и были выше у мужчин в пределах 8-9%. Достоверных половых различий в объемной скорости потока в анализируемых артериях внутри младшей и старшей возрастных групп выявлено не было ($p>0,05$).

В ходе реализации 3-ей задачи при проведении однофакторного дисперсионного анализа было выявлено, что на протяжении 1-3 исследований визуализируется статистически значимое изменение показателей перфузии в очаге ишемии (CBFs) – $F(2, 105) = 59, 14$, $p<0,05$. Было выявлено, что в очаге ишемии происходит повышение значений перфузии от первого (1–3 сутки) с $19,86 \pm 5,69$

мл/100г/мин ко второму (7–10 дней) наблюдениям до $27,57 \pm 4,86$ мл/100г/мин ($p_{1,2} < 0,001$). К третьему наблюдению (3 месяц) определяется снижение значения CBFs ниже исходных и второго срока наблюдения – до $14,48 \pm 3,66$ мл/100г/мин ($p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$, соответственно), что продемонстрировано на рисунке 4.

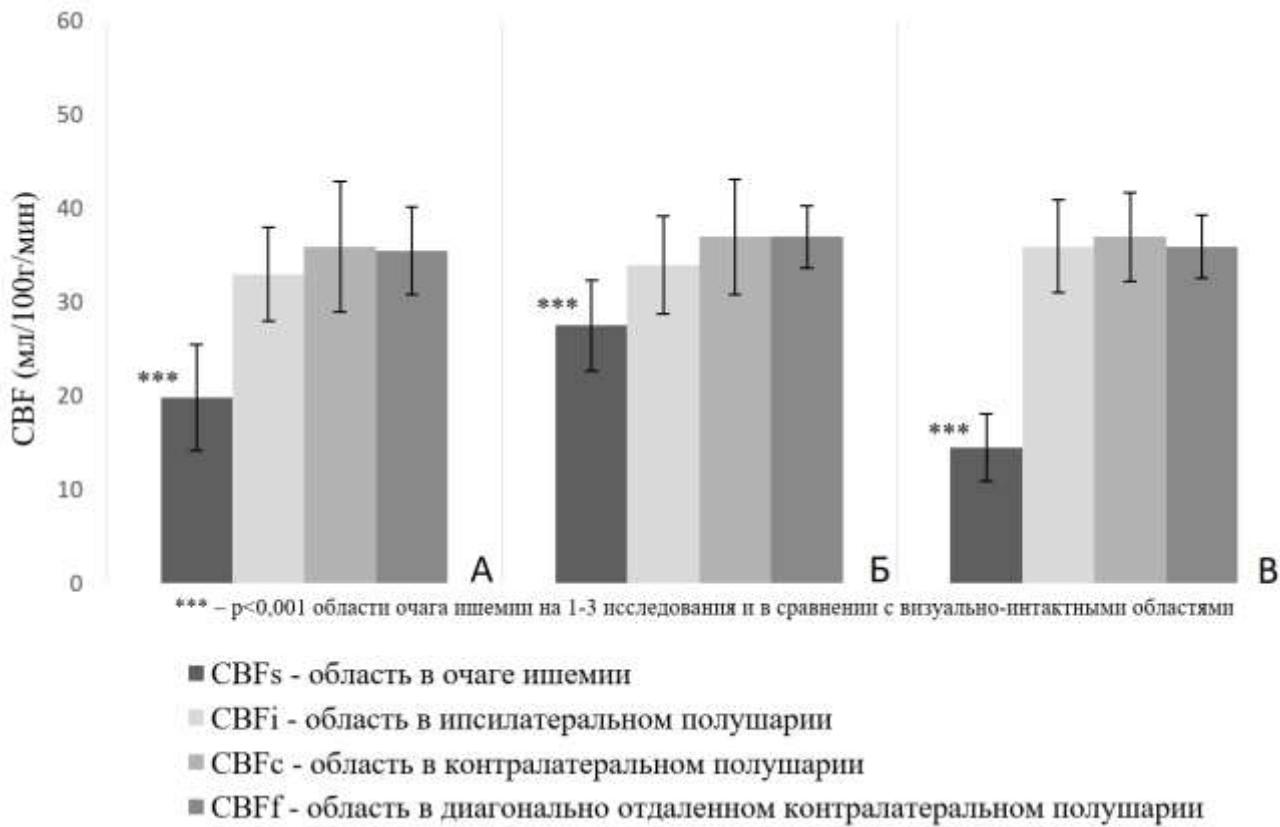


Рисунок 4 – Динамическое изменение показателей перфузии у пациентов после манифестации ОНМК по данным pCASL на 1 исследование – 1-3 сутки (А), 2 исследование – 7-10 сутки (Б), 3 исследование – спустя 3-4 месяца (В)

Было выявлено статистически значимое изменение показателей перфузии интактной области в ипсилатеральном полушарии CBFi – $F(2, 104) = 3,59$, $p < 0,05$. Визуализируется достоверное повышение от 1 ко 2 исследованию ($p < 0,05$) и незначимое повышение к 3-ему наблюдению ($p > 0,05$). При этом также наблюдается плавное незначимое ($p > 0,05$) нарастание показателей перфузии во всех анализируемых визуально-интактных областях головного мозга от 1-го к 3-ему исследованиям. При межгрупповой оценке показателей перфузии у младшей, старшей возрастных групп и пациентов после манифестации ОНМК в трехкратном динамическом наблюдении, выявлено, что значения перфузии в очаге инсульта достоверно ниже ($p < 0,001$) показателей младшей и старшей контрольных групп в схожих анатомических ориентирах.

Было выявлено статистически значимое изменение получаемых баллов по данным MoCA-тестирования $F(2, 98) = 11,18$, $p<0,001$ и mRS-шкале $F(2, 102) = 22,81$, $p<0,001$. Было получено увеличение количества баллов по MoCA от первого ко второму исследованию – в пределах 11-12% и дальнейшим достоверным ($p<0,05$) ростом показателей к третьему исследованию в пределах 5-6%, достигая минимальной границы референсных значений (26 баллов) спустя 3-4 месяца после манифестации ОНМК в 61% случаев, что представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты тестирования по функционально-когнитивным методикам

Показатели	Контрольная группа		Исследуемая группа пациентов		
	Младшая возрастная группа	Старшая возрастная группа	1	2	3
			исследование	исследование	исследование
Количество пациентов, чел.	20	20	42	40	23
Количество баллов по MoCA-шкале (среднее ± std. отклонение)	29,12±0,50	28,8 ±0,52	22,37±4,43	25,20±3,73	26,72±2,19
Количество баллов по mRS-шкале (среднее ± std. отклонение)	0	0	2,92±0,92	1,64±0,75	1,43±0,51

По данным апостериорных тестов происходит плавное достоверное ($p<0,05$) снижение получаемых баллов по mRS-шкале от первого ко второму исследованию в пределах 44% и дальнейшее достоверное ($p<0,05$) снижение к третьему исследованию в пределах 13% (относительно предыдущего этапа), не достигая референсных значений, что свидетельствует о постепенном неполном моторном восстановлении пациентов.

В диссертационной работе был разработан и применен алгоритм

количественной оценки церебрального кровотока методом ASL (Рисунок 2), включающий получение МР-данных, дальнейшую структурную и функциональную постобработки, а также набраны группы условно-здоровых добровольцев младшей и старшей возрастных групп с верификацией метода ASL по данным q2D PCA и дальнейшей динамической оценкой церебрального кровотока в раннем восстановительном периоде у пациентов после манифестации ОНМК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получена сильная прямая корреляция значений перфузии по данным ASL и q2D PCA для группы 18-25 лет ($r=0,76$, $p<0,001$) и группы 40-70 лет ($r=0,91$, $p<0,001$), подтверждающая достоверность бесконтрастных методов оценки. Установлено достоверное снижение церебральной перфузии на 19,6% между возрастными группами ($p<0,001$), соответствующее возрастным изменениям. Внутригрупповой анализ выявил половые различия: в старшей возрастной группе у женщин отмечено повышение перфузии белого вещества на 11% по сравнению с мужчинами ($p<0,001$), тогда как объемные и весовые показатели головного мозга были достоверно выше у мужчин в обеих группах на 8-9% ($p<0,001$).

Проведена оценка визуально-интактных отделов головного мозга у пациентов в раннем восстановительном периоде после манифестации ОНМК. Выявлено достоверное увеличение значений перфузии в визуально интактной области ипсилатерально очагу ишемии на 4-5% от первого к третьему исследованиям ($p<0,001$), что свидетельствует о наличии реактивных компенсаторных механизмов. В других интактных отделах головного мозга наблюдался незначимый рост показателей перфузии ($p>0,05$). Результаты функционально-когнитивных тестов показали увеличение показателей MoCA-тестирования и уменьшение баллов по mRS-тесту, что отражает когнитивное и моторное восстановление пациентов.

Методика ASL позволила количественно оценить динамику церебральной перфузии с регистрацией достоверного снижения тканевого кровотока в очаге ишемии относительно интактных отделов (на 54% для 1-го, 38% для 2-го, 67% для 3-го исследований, $p<0,001$). Локально в очаге ишемии зафиксировано достоверное нарастание значений перфузии во втором исследовании (7-10 день) на 7-10% и

снижение в третьем (3-4 месяц) относительно первого (1-3 сутки), что связано с инфузионной терапией, воспалительными реакциями и дегенеративно-дистрофической трансформацией зоны инсульта.

Таким образом, изучена возможность применения и оптимизирована последовательность бесконтрастной МР-перфузии в количественной оценке церебрального кровотока в динамическом наблюдении ишемического инсульта, что, наряду с функционально-когнитивными показателями пациентов, открывает перспективу комплексного изучения инсульта.

ВЫВОДЫ

1. Разработан и апробирован научно-диагностический подход количественной оценки показателей тканевого и магистрального церебрального кровотока, включающий оптимизацию метода бесконтрастной МР-перфузии (ASL) с подбором параметров (PLD:1800/2000 мс, TR/TE: 4550/16 мс, Dynamics: 40) и постобработку в программном обеспечении FSL на основе разработанного алгоритма (сегментация, нормализация, корегистрация изображений) с дальнейшим анализом магистрального кровотока по данным количественной фазово-контрастной ангиографии (q2D PCA).

2. Верифицированы количественные значения тканевого и магистрального кровотока головного мозга с получением прямой сильной связи по результатам корреляционного анализа данных ASL и q2D PCA на примере двух возрастных групп ($r=0,76$, $p<0,001$ для группы 18-25 лет и $r=0,91$, $p<0,001$ для группы 40-70 лет) и значимым снижением показателей перфузии в пределах 13,7% ($p<0,001$) в старшей возрастной группе, что свидетельствует о достоверности получаемых значений и эффективности применения методик в условиях структурной интактности головного мозга.

3. Выявлено достоверное снижение ($p<0,001$) церебральной перфузии (мл/100г/мин) в очаге ишемии относительно интактных отделов головного мозга и контрольных групп в динамике течения ОНМК до $19,86\pm5,69$ в остром периоде (1-3 сутки), $27,57\pm4,86$ в подостром периоде (7-10 сутки), до $14,48\pm3,66$ в раннем восстановительном периоде (3-4 месяц), что может быть связано с началом инфузионной терапии, местными воспалительными реакциями и кистозно-

дистрофической трансформацией зоны инсульта, соответственно.

4. Получено достоверное нарастание ($p<0,001$) значений перфузии в очаге ишемии на 28% во втором (7-10 сутки) и снижение ($p<0,001$) на 27% в третьем (3 месяц) наблюдениях относительно первого (1-3 сутки). В динамике восстановительного периода к 3-4 месяцу отмечается достоверное ($p<0,001$) увеличение значений перфузии в визуально интактной области (ипсилатерально очагу ишемии) в пределах 4-5%, что может свидетельствовать о наличии реактивных компенсаторных механизмов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется в дальнейших исследованиях и клинической практике придерживаться оптимизированного алгоритма и параметров съемки pCASL (2D/3D, TR:4550 мс; TE:16 мс; матрица 88x88; voxel: 2.73x2.73x5.00; Dynamics: 40; LD: 1800 мс; PLD: 1800/2000 мс), а также подбирать время и задержку маркирования в конкретном исследовании с учетом возраста, коморбидного состояния пациента и патофизиологическими особенностями патологии.

2. В обработке и постобработке данных рекомендуется соблюдать последовательность действий поэтапной постобработки с сегментацией, нормализацией, корегистрацией данных ASL и T1-ВИ в ПО «FSL».

3. Следует выбирать ПО для постобработки под соответствующие технические и исследовательские задачи, с учетом функционала и удобства использования. При наличии технических и временных возможностей рекомендуется применять коррекцию частичного объема для формирования более точных результатов исследования на границе серого и белого вещества головного мозга.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Актуальным является направление разработки и дальнейшей оптимизации алгоритма количественной постобработки с увеличением временной эффективности получения данных. Кроме этого, разрабатывающиеся методы ASL могут быть перспективными в исследовательских и клинических целях для оценки территориального церебрального кровотока, селективного маркирования

артериального русла, проницаемости ГЭБ при различных патофизиологических ситуациях, а также для формирования прогностической модели и оценки реабилитационного потенциала у пациентов, наряду с данными по функционально-когнитивным тестам.

Дальнейшее развитие метода может быть сопряжено с современными возможностями вычислительного оборудования, активного внедрения искусственного интеллекта и машинного обучения, что может иметь потенциальную ценность в ранней диагностике заболеваний на микроциркуляторном уровне.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Попов, В.В. Визуализация нейропластичности головного мозга в аспекте постинсультной реабилитации / В.В. Попов, О.Б. Богомякова, Л.М. Василькив и соавт. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т. 13, № 4. – С. 214-228.
2. Попов, В.В. Возможности метода бесконтрастной перфузионной МРТ в количественной оценке изменений церебрального кровотока / Ю.А. Станкевич, О.Б. Богомякова, В.В. Попов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44, № 6. – С. 210-217.
3. Попов, В.В. Возможности количественной оценки мозгового кровотока с помощью бесконтрастной МР-перфузии и количественной 2D фазово-контрастной ангиографии / Ю.А. Станкевич, О.Б. Богомякова, В.В. Попов и соавт. // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 7-17.
4. Попов, В.В. Динамическая оценка микроциркуляторных изменений головного мозга в раннем постинсультном периоде по данным бесконтрастной перфузионной МРТ / Ю.А. Станкевич, В.В. Попов, Л.М. Василькив, А.А. Тулупов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 28-35.
5. Попов, В.В. Сравнение диффузионных методов МРТ при изучении структурной реорганизации головного мозга в раннем постинсультном периоде / И.С. Карабанов, В.В. Попов, О.Б. Богомякова и соавт. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44, № 1. – С. 95-106.

6. Попов, В.В. Динамическая оценка функционально-когнитивных изменений головного мозга в раннем постинсультном периоде по данным перфузионной МРТ / Ю.А. Станкевич, А.А. Тулупов, В.В. Попов // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2023. – Т. 14. – С. 38-39.

7. Попов, В.В. Изучение структурной реорганизации головного мозга в раннем постинсультном периоде методами на основе диффузионной МРТ / В.В. Попов, О.Б. Богомякова, Ю.А. Станкевич и соавт. // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 14-29.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – взвешенные изображения

КТ – компьютерная томография;

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПО – программное обеспечение

ASL – arterial spin labeling

CBF – cerebral blood flow, церебральный кровоток

MoCA – Montreal Cognitive Assessment, Монреальская шкала оценки когнитивных функций

mRS – modified Rankin Scale, модифицированная шкала Рэнкин

PLD – post labeling delay, задержка маркирования

q2D PCA – quantitative 2D phase-contrast angiography, количественная 2D фазово-контрастная ангиография

SNR – signal-to-noise ratio, соотношение сигнал-шум