

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 учреждении 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 нейрови-  
зуализации 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 меди-  
цинский 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-ис-  
следовательского 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; Tham 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 инфузионной 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,  $n = 42$ ), отобранной 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: T1-ВИ (3D), T2-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 лабильностью 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, корегистрованных изображений с количественной оценкой перфузии в каждом вокселе, 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 - CBFi); интактная область в контралатеральном полушарии (CBF contralateral - CBFc); интактная область в диагонально отдаленном контралатеральном полушарии (CBF farthest - CBFf).

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 сегментация T1-ВИ, оценки объема и массы головного мозга добровольцев в программе FSLanat с учетом физиологической константы плотности мозга (1,045 г/см<sup>3</sup>). 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):

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

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

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

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

1,045 – общепринятая физиологическая плотность мозга, г/см<sup>3</sup>;

V – объем головного мозга в мм<sup>3</sup> 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 вокселя, 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)<br>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 станции МР-томографа (менее 2 минут) с дальнейшим математическим преобразованием результатов для оценки общей перфузии головного мозга (менее 1 минуты) и верификации полученных результатов.

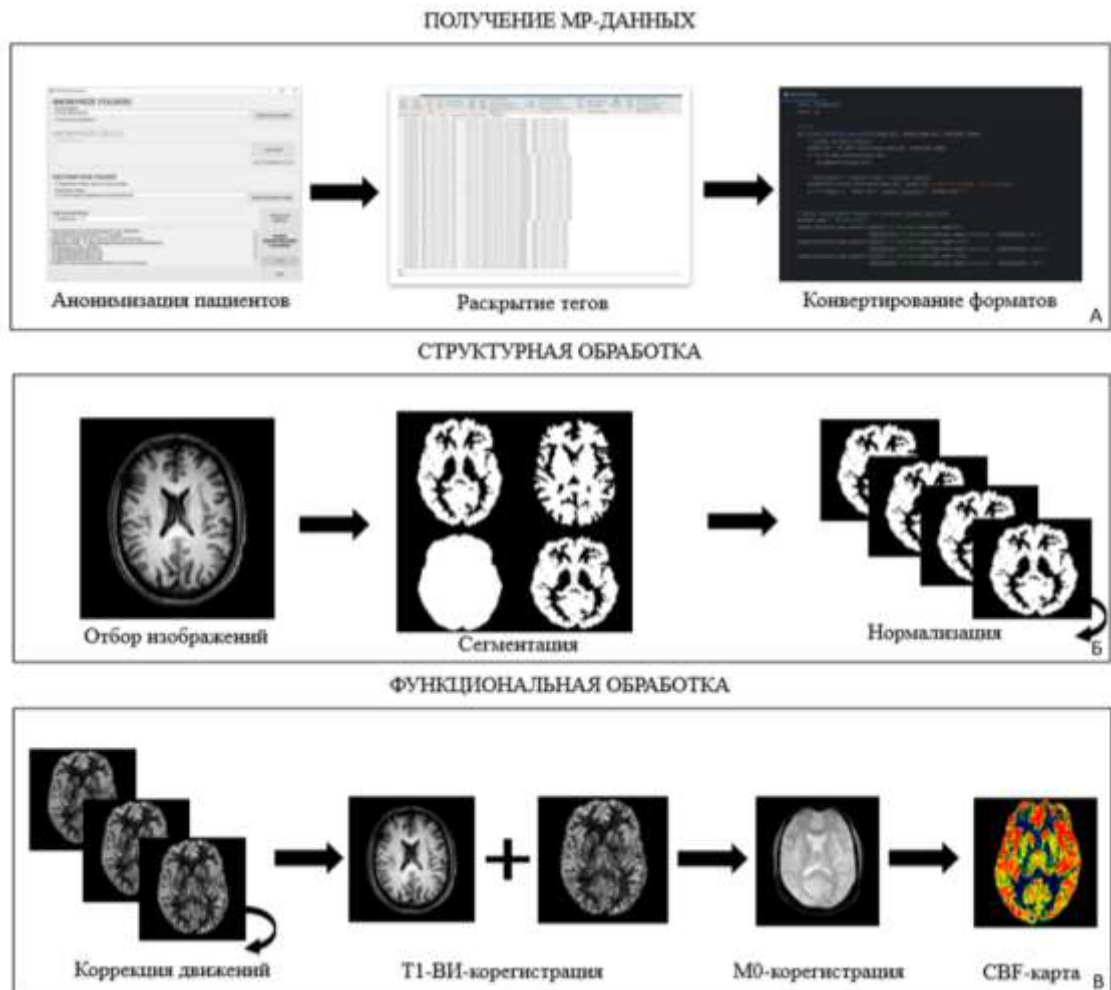


Рисунок 2 – Алгоритм постобработки pCASL с этапами получения МР-данных (А), структурной обработкой и сегментацией данных (Б), функциональной обработкой с получением перфузионных карт (В)

Предложенный научно-диагностический подход позволяет получить количественные значения церебрального кровотока методом бесконтрастной МР-перфузии в специализированном программном обеспечении, включающем 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, M0-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                    | Серое вещество | Белое вещество | Общая перфузия | Объем головного мозга |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|
|                           | мл/100г/мин    |                |                | см <sup>3</sup>       |
| 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±7,63 мл/100г/мин) было достоверно ( $p < 0,001$ ) выше CBF-PCA старшей возрастной группы (55,10±7,86 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.

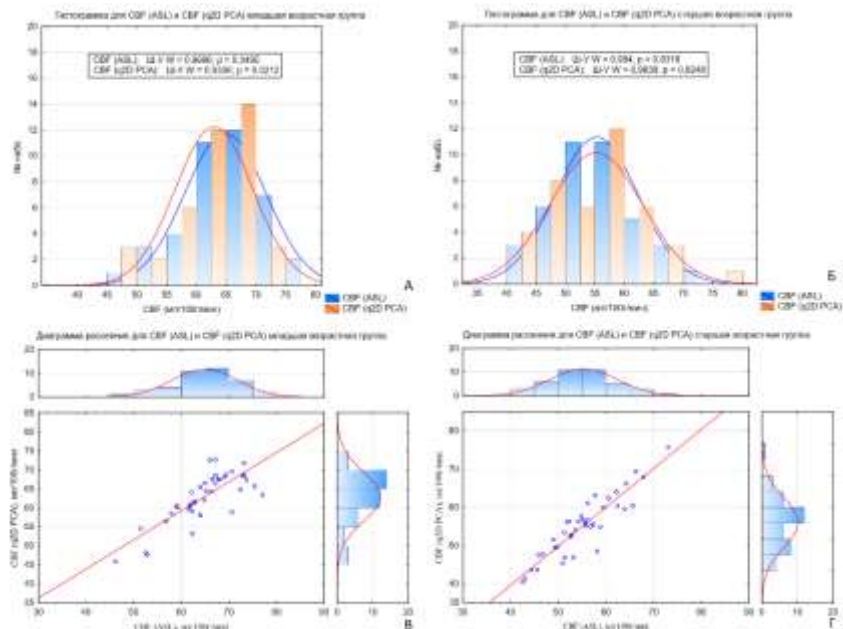


Рисунок 3 – Гистограммы и диаграммы рассеяния общего церебрального кровотока (CBF) по данным ASL и q2D PCA с получением гистограмм в младшей (А) и старшей (Б) возрастных группах и диаграмм рассеяния с корреляцией показателей в младшей (В) и старшей (Г) группах

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  $19,86\pm5,69$

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.

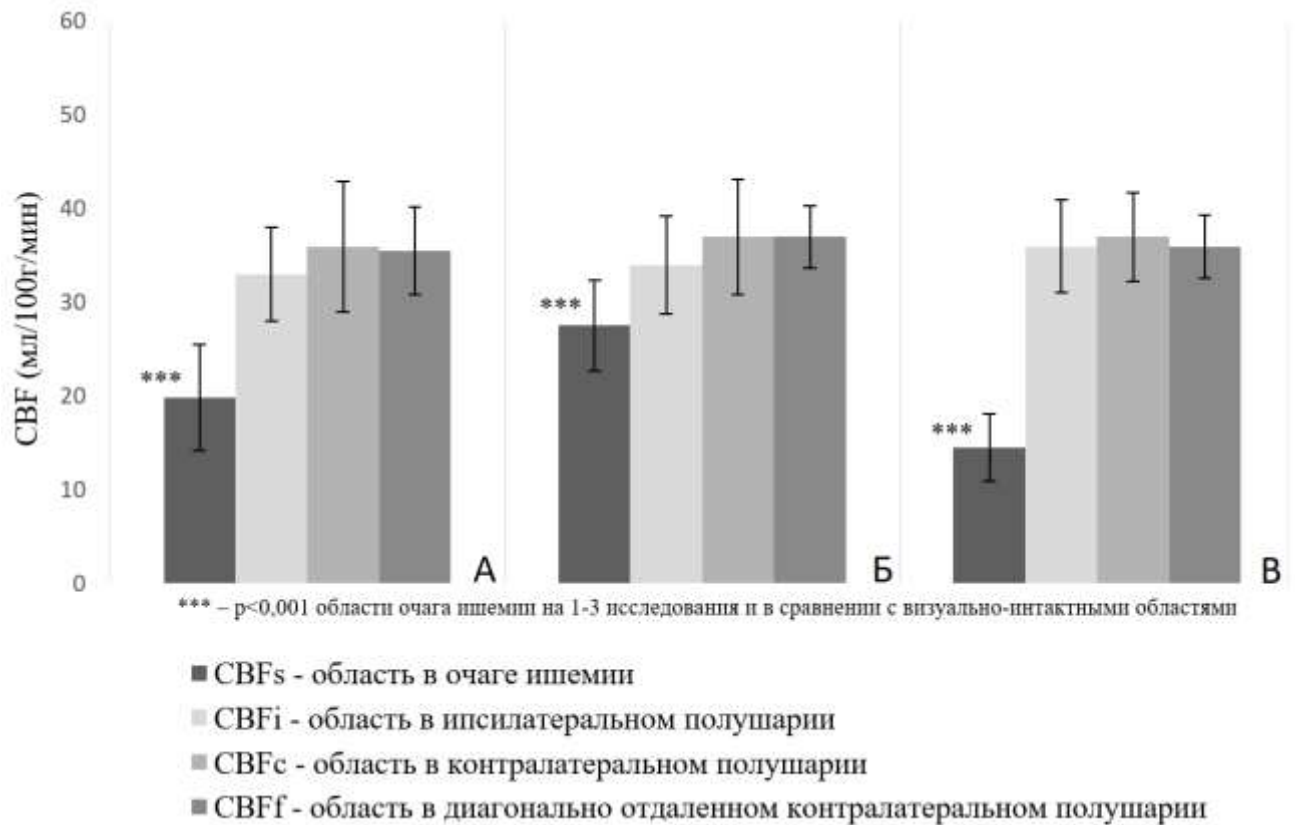


Рисунок 4 – Динамическое изменение показателей перфузии у пациентов после манифестации ОНМК по данным pCASL на 1 исследование – 1-3 сутки (А), 2 исследование – 7-10 сутки (Б), 3 исследование – спустя 3-4 месяца (В)

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 МоСА-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 МоСА 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 исследование               | 2 исследование   | 3 исследование   |
| Количество пациентов, чел.  | 20                        | 20                        | 42                           | 40               | 23               |
| Количество баллов по МоСА-шкале (среднее $\pm$ станд. отклонение) | 29,12 $\pm$ 0,50          | 28,8 $\pm$ 0,52           | 22,37 $\pm$ 4,43             | 25,20 $\pm$ 3,73 | 26,72 $\pm$ 2,19 |
| Количество баллов по mRS-шкале (среднее $\pm$ станд. отклонение)  | 0                         | 0                         | 2,92 $\pm$ 0,92              | 1,64 $\pm$ 0,75  | 1,43 $\pm$ 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 дальнейшей 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 постобработку, 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, разрабатываемые 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 – Monreal 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