

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУК
ИНСТИТУТ «МЕЖДУНАРОДНЫЙ ТОМОГРАФИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН, доктор
медицинских наук, профессор
Тулупов Андрей Александрович

Новосибирск
2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ КРОВОТОКА ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	16
1.1 Основные понятия и модели оценки тканевой перфузии	16
1.2 Характеристика и параметры микроциркуляторного русла.....	18
1.3 Современные инструментальные методы оценки перфузии тканей	19
1.3.1 Возможности КТ в диагностике перфузии головного мозга.....	20
1.3.2 Возможности МРТ в оценке перфузии	21
1.4 Методология и разновидности ASL-перфузии	24
1.4.1 Непрерывная ASL (continuous ASL, CASL)	26
1.4.2 Импульсная ASL (pulsed ASL, PASL)	27
1.4.3 Псевдонепрерывная ASL (pseudo-continuous ASL, pCASL).....	30
1.4.4 Скорость селективная ASL (velocity-selective ASL, vs-ASL)	33
1.4.5 Сосуд-селективная ASL (vessel-selective ASL, vesS-ASL).....	34
1.5 Основные параметрические характеристики ASL.....	37
1.6 Методы программной постобработки данных ASL	41
1.7 Области применения метода ASL	43
1.8 Перспективы развития метода ASL	49
1.9 Методология и диагностические возможности фазово-контрастной МРТ ..	50
1.10 Перспективы развития метода фазово-контрастной МРТ	53
1.11 Функционально-когнитивные тесты	54
1.12 Заключение	55
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
2.1 Разработка протокола обследования пациентов	59
2.2 Набор добровольцев в исследование	64
2.2.1 Набор условно-здоровых групп.....	64

2.2.2 Набор группы пациентов в раннем восстановительном периоде ОНМК ..	65
2.3 Алгоритм и программная постобработка	
функциональных последовательностей	67
2.3.1 Обработка изображений pCASL	67
2.3.2 Анализ объемного кровотока в магистральных артериях шеи и	
расчет относительной церебральной перфузии по данным q2D PCA	72
2.4 Статистическая обработка получаемых данных.....	73
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ	
ПЕРФУЗИИ.....	75
3.1 Алгоритм научно-диагностического подхода исследования перфузии	75
3.2 Результаты межгрупповых сравнений контрольных групп	78
3.3 Результаты внутригрупповых сравнений контрольных групп.....	82
3.4 Результаты трехкратного динамического наблюдения у пациентов	
в раннем восстановительном периоде после манифестации острого	
нарушения мозгового кровообращения	84
3.5 Результаты трехкратного динамического обследования по	
функционально-когнитивным тестам	89
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109
ПРИЛОЖЕНИЕ	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Инсульт является распространённым социально-значимым заболеванием, при котором нарушение транзита крови приводит к снижению оксигенации и метаболической активности тканей головного мозга, что проявляется очаговыми неврологическими дисфункциями, а также развитием общемозговых расстройств, сохраняющихся более чем 24 часа (Widimsky P. et al., 2023). По данным литературы, инсульт является одной из основных причин инвалидизации населения (3,2 на 1000 населения), второй по частоте смертности после ишемической болезни сердца (Che B. et al., 2020). 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; Пизов Н.А., 2024).

Одним из перспективных методов перфузионной магнитно-резонансной томографии (МРТ) является бесконтрастная МР-перфузия – маркирование артериальных спинов (arterial spin labeling, ASL), которое позволяет неинвазивно оценивать и анализировать данные, отражающие несоответствие перфузионных свойств тканей, а также исследовать изменения на фоне проводимого лечения и реабилитации пациента, путем построения перфузионных карт с анализом кровотока в области интереса, оцененного в мл/100г/мин (Баталов А.И. и соавт., 2018; Труфанов Г.Е. и соавт., 2019; Чухонцева Е.С. и соавт., 2022).

Возможности метода ASL имеют особую востребованность в изучении из-за наличия ряда преимуществ в сравнении с другими методиками: неинвазивность проведения процедуры, отсутствие материальных и временных затрат на использование контрастных препаратов, возможность неоднократного повторения исследования, отсутствие осложнений при наличии почечной недостаточности у пациентов (Пронин И.Н. и соавт., 2012; Сергеева А.Н. и соавт., 2019). Однако, при

этом методика имеет свои недостатки в виде чувствительности к неоднородностям магнитного поля, артефактам движения, металлоконструкциям, относительно низкого пространственного разрешения, а также трудности в получении количественных данных (Чухонцева Е.С. и соавт., 2021; Jezzard P. et al., 2018), что требует дополнительной пре- и постобработки данных в специальном программном обеспечении (ПО).

Достоверность получаемых количественных данных по методу бесконтрастной МР-перфузии была ранее неоднократно подтверждена в сравнении с перфузионной компьютерной томографией (КТ) и МР-перфузией (Novak J. et al., 2019; Xu X. et al., 2021). Однако верификация результатов ASL по общепринятым КТ- и МР- перфузионным методикам сопряжена с инвазивностью проведения исследования и наличием контрастной нагрузки на пациента, что существенно ограничивает применение данных КТ- и МР- методов при наличии аллергической реакции на соли гадолиния, а также в случаях выраженного коморбидного состояния у пациента.

Современные исследования все чаще рассматривают ASL-перфузию как перспективный метод диагностики у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), позволяющий неинвазивно оценивать церебральную гемодинамику на различных этапах постинсультного восстановления. Бесконтрастная МР-перфузия позволяет количественно оценивать церебральную перфузию, сформировать прогноз, скорректировать лечение и реабилитацию пациента (Труфанов Г.Е., и соавт., 2019; ElBeheiry A. et al., 2023). Кроме этого, по данным ряда исследований, клиническое применение ASL активно представлено у пациентов с рассеянным склерозом (Falah Y. et al., 2018; Dury R. et al., 2019), в диагностике мигрени (Pinto S. et al., 2023; Park S. et al., 2022), новообразований головного мозга (Грибанова Т.Г. и соавт., 2014; Alsaedi A. et al., 2019; Troudi A. et al., 2024). Метод ASL-перфузии доказал свою клиническую значимость при динамическом наблюдении пациентов с болезнью Мойя-Мойя (Ukai R. et al., 2020;

Yuxue S. et al., 2023), у пациентов с височной эпилепсией (Kim T. et al., 2021; Mittal A. et al, 2021), с некомпенсированной гидроцефалией (Oliveira L. et al., 2019).

Современные МР-последовательности перфузии основаны на схожих кинетико-математических моделях оценки кровотока, а также на свойствах эндо- и экзогенных контрастных веществ, что подразумевает методологическую схожесть, однако при этом может приводить к накоплению ошибок при интерпретации получаемых данных.

Метод количественной 2D фазово-контрастной ангиографии (quantitative 2D phase-contrast angiography, q2D PCA) представляет собой неинвазивный подход к оценке параметров кровотока, основанный на принципе фазового кодирования скорости движения крови (Holmgren M. et al., 2024). Метод q2D PCA получил ранее широкое распространение в оценке церебрального и кардиоваскулярного кровотоков (Sun Z. et al., 2022; Correia T. et al., 2020). Подход позволяет проводить относительную оценку мозговой перфузии путем анализа объемного кровотока в магистральных артериях шеи с последующей коррекцией на индивидуальные анатомические особенности, определяемые при сегментации Т1-взвешенных изображений для точного расчета объема и массы мозга (Ishii Y. et al., 2020; Leidhin C. et al., 2021).

Для комплексной интерпретации состояния пациента в раннем восстановительном периоде после манифестации ОНМК рекомендуется проводить оценку функционально-когнитивный способностей исследуемых. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) является одним из надежных тестов, позволяющих оценить восстановление когнитивных способностей пациента после перенесенного ОНМК (Макаров А.О. и соавт., 2017; Иванова Н.Е. и соавт., 2019; Salvadori E. et al., 2022). Для оценки функционально-моторных повреждений наиболее кратким и надежным анкетированным методом является модифицированная шкала Рэнкин (Modified Rankine Scale, mRS), позволяющая путем опросов пациента оценить тяжесть проявлений и реабилитационный потенциал (Ковальчук В.В. и соавт., 2024).

Степень изученности и разработанности темы исследования

Основанием для диссертации послужило высокая социальная значимость и распространенность ОНМК (Coculescu B. et al., 2022), а также отсутствие комплексных исследовательских работ и проектов, включающих применение бесконтрастной МР-перфузии и фазово-контрастного метода 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.

Метод ASL позволяет проводить оценку церебрального кровотока в различных клинико-патологических ситуациях (Haller S. et al., 2016). 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 и в кардиоваскулярной МРТ (Holmgren M. et al., 2024), при этом в относительной оценке церебральной перфузии данный метод описан лишь в единичных литературных источниках, подтверждающих значимость методологического принципа при должном математическом постпроцессинге результатов (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.

Проведение функционально-когнитивной оценки по анкетированным тестам MoCA и mRS позволяет надежно интерпретировать состояние и формировать реабилитационный потенциал исследуемого при наличии моторных или когнитивных дефицитов (Иванова Н.Е. и соавт., 2019; Chye A. et al., 2022; Wei X. et

al., 2023). 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, постобработке, 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.

Статистически значимый анализ выявил достоверные различия ($p<0,001$) в показателях церебральной перфузии при внутригрупповом и межгрупповом сравнении у представителей младшей и старшей возрастных категорий. На основании сегментации T1-взвешенных изображений разработан алгоритм количественной оценки объемных и массовых характеристик серого и белого вещества головного мозга с использованием платформы FSLanat, предусматривающий интегрированную корегистрацию данных с нейроанатомическими атласными картами.

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

($p<0,05$) 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

Проведенное исследование вносит существенный вклад в развитие метода ASL-перфузии, демонстрируя ее высокую диагностическую ценность для динамической количественной оценки церебрального кровотока у пациентов на ранних этапах восстановления 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 М0-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 мультиmodalной 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 старшой 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.

Методы и дизайн исследования

Исследование было разделено на четыре основных этапа:

1 этап. Разработка научного-диагностического подхода обследования пациентов, включающий создание МРТ протокола сканирования для младшей и старшой возрастных групп, а также для пациентов в раннем восстановительном периоде после манифестации ОНМК, включающий рутинные дополнительные

исследовательские задачи. Разработка комплексной оценки состояния пациента с дополнением функционально-когнитивных тестов.

2 этап. Набор в исследование разных возрастных групп и пациентов с ОНМК в динамике с выполнением исследования, согласно разработанному МР-протоколу проведением функционально-когнитивных тестов.

3 этап. Создание алгоритма и программная постобработка функциональных последовательностей с учетом математических, технических особенностей методов. Обработка изображений ASL с получением карт церебральной перфузии. Анализ объемного кровотока в магистральных артериях шеи и расчет относительной церебральной перфузии по данным q2D PCA.

4 этап. Проведение статистической обработки получаемых данных с учетом силы выборки, нормальности распределения.

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

Достоверность полученных данных подтверждается репрезентативным объемом выборки (80 добровольцев в разновозрастных сравнительных группах и 42 случая ОНМК), а также использованием современных методов нейровизуализации, применением комплексного статистического анализа с установленным уровнем значимости ($p<0.05$), а также разработанным оригинальным алгоритмом обработки данных, предусматривающим внутригрупповое и межгрупповое сравнение показателей. Полученные количественные и качественные результаты легли в основу сформулированных выводов, научных положений и практических рекомендаций, представленных в работе.

Материалы диссертационного исследования были доложены на международных конференциях: Конгресс Европейского общества магнитного резонанса в медицине и биологии (ESMRMB, Базель, Швейцария, 2023); Международная научная студенческая конференция (Новосибирск, 2023, 2024). А также на отечественных съездах и конференциях: Невский радиологический форум (Санкт-Петербург, 2024, 2025); VIII Всероссийская школа-конференция по физиологии и патологии кровообращения (Москва, 2025); Национальный конгресс "Радиология" (Москва, 2023, 2024); Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (Санкт-Петербург, 2023); VIII Съезд врачей-специалистов лучевой диагностики СФО (Кемерово, 2024); Конференция молодых учёных Центра диагностики и телемедицины (Москва, 2024); Ежегодная конференция молодых исследователей МТЦ СО РАН (Новосибирск, 2022–2024).

Результаты исследования были отмечены дипломами: Диплом III степени на научном форуме «НРФ-2025» (Санкт-Петербург, 2025); Победа (I место) в конкурсе молодых учёных в рамках VIII Всероссийской школы-конференции по физиологии и патологии кровообращения (Москва, 2025); Диплом I степени на VIII

съезде врачей-специалистов лучевой диагностики СФО «Диагностическая интроскопия» (Кемерово, 2024); Победа (I место) на Международной научной студенческой конференции (Новосибирск, 2024); Диплом I степени на Конференции молодых учёных МТЦ СО РАН (Новосибирск, 2024); Премия им. профессора Ю.Н. Соколова за лучшую научную работу по лучевой диагностике (вручена на XVII Всероссийском конгрессе "Радиология–2023", Москва).

Публикации по теме диссертации

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.

Внедрение результатов работы 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, ГБУЗ НСО «БЦГБ», ГБУЗ НСО «ГКБ№1» а также ГБУЗ НСО «ЦКБ» активно применяют 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».

Личный вклад автора

Тема и методология данного исследования были разработаны автором совместно с научным руководителем на основе анализа многолетних данных научной литературы. Автор лично участвовал в формировании клинической группы, проведении обследований, включая МР-томографию и когнитивное

тестирование, а также осуществлял первичную и статистическую обработку полученных данных.

Автор внес значимый вклад на всех этапах работы: от сбора и систематизации материала до интерпретации результатов и их научного обоснования. Текст диссертации, автореферата и всех сопутствующих материалов был подготовлен автором самостоятельно.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена в виде рукописи объемом 144 страницах и включает следующие структурные элементы: введение, аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования, изложение полученных результатов, их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, приложения.

Библиографический указатель содержит 253 литературных источников, из которых 24 представляют отечественные публикации, 229 – работы зарубежных авторов. В тексте диссертации приведены 13 таблиц и 26 рисунков.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ КРОВОТОКА ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1 Основные понятия и модели оценки тканевой перфузии

Регионарный кровоток может быть представлен как (а) доля сердечного выброса, (б) абсолютный кровоток (миллилитры в минуту) или (в) перфузия, которая представляет собой кровоток на единицу объема или массы ткани (миллилитры на грамм в минуту). Перфузия является фундаментальным физиологическим параметром (Jahng G. et al., 2014), который тесно связан с функцией тканей и динамически изменяется под действием микроциркуляторных нарушений, что позволяет оценивать и прогностически интерпретировать особенности регионарного кровотока в различных клинико-патологических ситуациях (Urbina T. et al., 2018; Okada H. et al., 2021). В литературе представлен ряд кинетико-математических моделей оценки перфузии, отличающихся по методологическим и техническим аспектам.

Так, одной из исторически первых является классическая модель оксигенации, представляющая собой однонаправленный однокомpartmentный кровоток без учета капиллярных артериовенозных анастомозов и внектаневой жидкости (Buxton R. et al., 2005), что существенно упрощает математические вычисления. Полученные результаты ненадежны и обладают сильной зависимостью от транзита артериальной крови исследуемой области, в связи с чем, в дальнейшем данная модель была существенно видоизменена и доработана (Hu Y. et al., 2021). Так, классическая модель была сначала дополнена фиксированным усредненным артериальным временем транзита, что позволило получить более точные результаты, чем нативная модель, однако предположение единого времени транзита крови для всех клинико-исследовательских случаев не позволяет

достоверно провести оценку кровотока (Woods J. et al., 2019). На основе этого, исследователи предложили использование нелинейных моделей для бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии (Pham V. et al., 2009; Tsujikawa T. et al., 2016), которые предполагают сложные взаимодействия между переменными времени артериального транзита и СВР, учитывая распределение времени транзита. Кроме этого, отдельно применяются методы наименьших квадратов (Maier O. et al., 2021) и Бэйесовского подхода для построения вероятностных моделей, что в совокупности легло в основу современного подхода количественной бесконтрастной оценки тканевой перфузии.

В области контрастной МР-перфузии наиболее изученной является модель Кети-Шмидта, применяемая в перфузии с динамическим контрастированием (dynamic contrast enhanced, DCE) для оценки перемещения контрастного вещества между тканями и плазмой, а также в перфузионной компьютерной томографии (КТ) для анализа кинетики йодсодержащего контрастного вещества и изменений рентгеновской плотности ткани. Методологическая особенность данной модели основана на поглощении и высвобождении экзогенных контрастных веществ (гадолиний, инертные газы, закись азота) в области интереса, что измеряется как время пребывания маркера в ткани в зависимости от активности локальной перфузии и оценивается в мл/грамм/мин (Lee J. et al., 2013). Однако более современной моделью оценки перфузии является двухкамерная модель Тофтса (Tofts), которая описывается уравнением Кетчела-Тофтса и отражает движение контраста из плазмы крови в экстраваскулярное внеклеточное пространство и обратно (Liu Y. et al., 2021). Существует также упрощенная однокамерная модель Гьедде-Патлака-Ратленда – которая может быть применима в условиях с быстрой кинетикой контрастного вещества (Keramida G. et al., 2019).

Следующей моделью оценки тканевой перфузии является регистрация концентрации маркера в венозном оттоке после парентерального артериального введения контрастного вещества, что рассчитывается путем деления введенного количества маркера на площадь под кривой зависимости времени оттока от

концентрации с получением количественных значений (мл/мин) (De Backer D. et al., 2014). Примером представленного подхода, с учетом дополнительных математических преобразований, является КТ-перфузия, которая регистрирует рентгеновскую плотность ткани с контрастным усилением в крови и тканях после болясного внутривенного введения йодсодержащего контрастного вещества. Данный процесс выражается как максимальный градиент Хаунсфилда, увеличенный за единицу времени при первом прохождении, делится на пиковое значение Хаунсфилда в интересующей области с получением абсолютных количественных значений в мл/мин/мл.объема ткани (Chung K. J. et al., 2023).

Существующие другие модели оценки перфузии: модель микросфер (Müller T. B. et al., 1996), скоростно-объемная модель (Lorentzen R. et al., 2023) и плетизмография (Elshal M. et al., 2021) на данный момент продолжают развиваться в области МР-визуализации.

1.2 Характеристика и параметры микроциркуляторного русла

Перфузия в микроциркуляторном русле заключается в снабжении кислородом и метаболическими веществами (включая лекарственные препараты и токсины), удалении диоксидов углерода и других продуктов, в высвобождении и захвате медиаторов (гормонов, нейротрансмиттеров и т.д.), в выработке иммунного ответа, в регулировании тканевых жидкостей, в регулировании температуры тканей и кровяного давления (Thomas D. et al., 2000; Engblom H. et al., 2017).

Для описания перфузии применяются несколько параметров:

- Тканевой кровоток – соответствует потоку крови, поступающему в объем ткани. Например, для головного мозга применяется термин церебральный кровоток (cerebral blood flow, CBF).
- Объем тканевой крови или объемная доля крови, которая соответствует объему капиллярной крови, содержащейся в определенном объеме ткани. Для

головного мозга используется термин "объем мозговой крови" (cerebral blood volume, CBV) (Leenders K. et al., 1990).

- Среднее время прохождения (mean transit time, MTT) – это усредненное время, необходимое крови для прохождения через капиллярное русло (Vagal A. et al., 2016).
- Проницаемость – произведение проницаемости на площадь поверхности, представляя собой поток молекул через мембранные капилляров в определенном объеме ткани, который зависит не только от характеристик стенки капилляра, но и от используемого контрастного вещества (Wautier J. et al., 2022).
- Тканевый интерстициальный объем – это внесосудистый объем, содержащийся в объеме ткани в котором могут накапливаться внеклеточные контрастные вещества, если они пересекают эндотелиальный барьер (Nordlund D. et al., 2020).

1.3 Современные инструментальные методы оценки перфузии тканей

Методы анализа тканевой микроциркуляции первоначально были разработаны на стыке физиологии и ядерной медицины в начале 1980-х годов, где было показано, что КТ может быть использован для изучения микроциркуляции во время введения контрастного вещества (Mazzei M. et al., 2015). Однако сбор данных был длительным и ограничивался одним срезом, что существенно снижало эффективность процедуры. В настоящее время стало возможным сочетать визуализацию микроциркуляции с морфологической визуализацией в клинической практике при применении МРТ, КТ или ультразвуковых методов, что позволяет не только оценить структурные, но и функциональные изменения у пациента (Konstas A. et al., 2009). Среди многих современных методов визуализации, разработанных для изучения микроциркуляции, анализ тканевой перфузии путём внутривенного введения контрастных веществ по-прежнему является «золотым стандартом» (Lin

L. et al., 2014). Основной принцип получения изображений заключается в инъекции контрастного вещества одновременно с получением динамической серии изображений в интересующей зоне. Кроме этого, в последние десятилетия активно развиваются бесконтрастные методики, позволяющие использовать эндогенные контрастные агенты для проведения исследования и получения перфузии тканей области интереса, при отсутствии контрастной нагрузки на пациента (Lindner T. et al., 2023).

Полученные значения перфузии могут быть оценены визуально с применением качественных критериев, или с помощью программного обеспечения, использующего математическое моделирование для извлечения количественных параметров. Результаты зависят от условий получения (модальность исследования, режим визуализации, параметры метода), от типа контрастного усиления, возможностей предварительной обработки данных (коррекции движений, преобразование сигнала), от метода анализа данных, используемого программного обеспечения, а также от квалификации специалиста как на этапе сбора изображений, так и при их постобработке (Cuenod C. et al., 2013).

1.3.1 Возможности КТ в диагностике перфузии головного мозга

Метод КТ-перфузии за последние десятилетия стал широко распространенным в диагностике пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращениями, новообразованиями головного мозга, а также в ряде других клинических ситуациях, требующих верификации изменения характера кровоснабжения (Hoeffner E. et al., 2004).

Специальные протоколы сканирования, включающие низкое напряжение трубки (80 кВ), а также использование высококонцентрированных контрастных веществ, по данным исследований, являются одними из требований для получения оптимального сигнала при коротком болясном введении контрастного агента для

визуализации перфузии головного мозга (König M., 2003). Согласно исследованиям, метод КТ-перфузии демонстрирует более высокую диагностическую эффективность по сравнению с нативной КТ при выявлении ишемического инсульта. Чувствительность метода достигает 90% в диагностике эмболических и гемодинамических нарушений (Xin Y. et al., 2016). Для получения комплексной информации используются мультипланарные преобразования, криволинейные плоскостные реконструкции, проекции максимальной интенсивности и методы объемной визуализации, что делает применение контрастной КТ «золотым стандартом» в современных исследованиях (Totsev N. et al., 2013).

Современные нейровизуализационные исследования все чаще сочетают КТ-перфузию с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) с использованием фтордезоксиглюкозы (ФДГ) (Grüner J. et al., 2011). В таких комплексных исследованиях компьютерная томография выполняет важную функцию анатомической коррекции и верификации патологических изменений, обнаруженных при ПЭТ-сканировании. Однако современные публикации все чаще отмечают рост интереса к внутривенному введению контрастного вещества во время позитронно-эмиссионных и КТ исследований (Peret A. et al., 2023), что позволяет оценить не только анатомическую информацию, но и собрать данные о перфузии и метаболической характеристике в рамках одного обследования (Grüner J. et al., 2012). Однако зачастую это дорогостоящий, технически сложный и высокоинвазивный метод для пациента.

1.3.2 Возможности МРТ в оценке перфузии

Одними из распространенных МР-методов в оценке перфузии тканей являются контрастные методы: DCE и динамическая МРТ по контрастной

восприимчивости (dynamic susceptibility contrast, DSC), а также бесконтрастная ASL-перфузия.

Так, метод DCE использует внутривенную инъекцию болюса парамагнитного индикатора и метод динамической визуализации, который измеряет изменения сигнала, индуцируемые индикатором в ткани в разные периоды времени (Li X. et al., 2024). Первые эксперименты с DCE датируются серединой 1980-х годов, однако, истинное контрастное усиление было получено только тогда, когда введение контрастного агента и начало сбора данных выполнялось с наименьшей разницей времени (в секундном масштабе) (Li X. et al., 2023). В свою очередь, контрастная МР-перфузия может быть выполнена как с помощью T1-ВИ (DCE), так и T2*-ВИ (DSC) (Macicek O. et al., 2018). Важно отметить, что T2*-ВИ эффекты значительно сильнее, что привело к широкому использованию этого метода для перфузионной МРТ. Однако, по мнению исследователей, существуют различные трудности при количественной интерпретации перфузии DSC-методом (Shimony J. et al., 2005). Так, одной из основных проблем DSC является потеря T2*-ВИ эффекта при экстравазации индикатора в интерстициальное пространство, при этом T1-ВИ экстравазация не влияет на взвешивание (Lee J. et al., 2010). Более того, технологические достижения, приводящие к сокращению времени эхо-сигнала и повышению напряженности поля, улучшили качество данных DCE. При этом, в головном мозге по-прежнему изменение сигнала DCE остается слабее, чем при DSC, но разница менее существенна в тканях с более высокой степенью васкуляризации (Venugopal K. et al., 2023). В настоящее время DSC остается наиболее оптимальным методом для оценки перфузии МРТ головного мозга (Boxerman J. et al., 2020), однако некоторые исследователи в последние годы подвергают эту позицию все большему сомнению (Prah M. et al., 2024). В свою очередь, DCE-методика остается методом выбора для перфузионной МРТ вне головного мозга. Однако применение контрастных агентов может негативно сказаться на здоровье пациентов, особенно

при наличии почечной или печеночной недостаточности, при этом многократное повторение исследования ограничено.

Бесконтрастный метод МР-перфузии – маркирование артериальных спинов (arterial spin labeling, ASL) позволяет оценивать перфузию исследуемых тканей областей интереса (мл/100г/мин). Преимущества метода заключаются не только в возможности количественной оценки перфузионных изменений головного мозга, но и в неинвазивности проведения процедуры, отсутствии материальных и временных затрат на использование контрастных препаратов, возможности неоднократного повторения исследования, отсутствии осложнений при наличии почечной недостаточности у пациентов, относительно малом времени сбора данных (менее 3 минут) (Grade M. et al., 2015). Однако, при этом методика имеет свои недостатки в виде чувствительности к артефактам движения и металлоконструкций, относительно низкого пространственного разрешения, зависимости от состояния сердечно-сосудистой системы пациента и его возраста, а также характеризуется ограниченной коммерческой доступностью, трудоемкой пре- и постобработкой. При этом достоверность получаемых результатов по данным ASL была неоднократно подтверждена в сравнении контрастных и бесконтрастных методов, что широко представлено по данным научной литературы (Huang Y. et al., 2013; Bayraktar E. et al., 2024) Развитие метода ASL позволило сформировать новые подходы к диагностике ишемических поражений головного мозга, рассеянного склероза, новообразований, эпилепсий, мигрени, гидроцефалии и др. (Telischak N. et al., 2015), показывая высокую точность получаемых данных. Однако современные перфузионные последовательности основаны на схожих физиологических моделях оценки тканевой перфузии и свойствах экзо- и эндогенных контрастных агентов, что подразумевает методологическую схожесть, но и позволяет приводить к гомологичным ошибкам. В связи с этим, ряд авторов рекомендует проводить верификацию применяемых МР-последовательностей (Watts J. et al., 2013; Clement P. et al., 2022). При оценке перфузионных параметров крайне важно учитывать, как индивидуальные

особенности сердечно-сосудистой системы пациента, так и физиологические возрастные изменения церебрального кровообращения. Согласно современным исследованиям (Zhang N. et al., 2018), естественные инволюционные процессы в головном мозге включают уменьшение нейрональной плотности, снижение количества синаптических соединений, уменьшение метаболической активности нервной ткани и сопутствующее этому снижение показателей локальной перфузии, что необходимо дифференцировать с патологическими нарушениями мозгового кровотока.

Перспективным направлением в исследовании церебральной перфузии является применение количественной 2D фазово-контрастной ангиографии (quantitative 2D phase-contrast angiography, q2D PCA). Данный неинвазивный метод обеспечивает измерение объемно-скоростных параметров кровотока в целевых сосудах, что, при последующей математической обработке, позволяет провести оценку тканевой перфузии. Преимущество метода заключается в неинвазивности и быстром получении данных (менее 4 минут), что позволило ему получить широкое распространение в области количественной оценки потока (мл/с) магистральных сосудов (Stankevich Y. et al., 2015) и кардиоваскулярной МРТ (Caroff J. et al., 2012). По данным литературы, метод может быть использован в совокупности с ASL для более точного измерения и интерпретации CBF (Taneja K. et al., 2020).

Современные клинические и научные исследования все чаще склоняются к выбору неинвазивных бесконтрастных методов исследования перфузии в функциональной оценке состояния пациентов, что позволяет быстро и эффективно получать надежные результаты

1.4 Методология и разновидности ASL-перфузии

Методика ASL-перфузии базируется на сравнительном анализе парных изображений - контрольного и меченого, обладающих схожими статическими

тканевыми характеристиками, но различающихся степенью намагнченности поступающей крови. Для создания меченого изображения применяется 180-градусный инверсионный радиочастотный импульс, который изменяет намагнченность артериальной крови в течение заданного временного интервала маркирования (labeling duration, LD). Следующим этапом является задержка маркирования (post labeling delay, PLD), которая соответствует относительному времени транзита крови до интересующего среза. Вычитание между контрольными и меченными изображениями устраниет статические эффекты, а оставшиеся сигналы представляют собой региональный кровоток (Ferré J. et al., 2013). Существуют несколько разновидностей ASL-перфузии, отличающихся по надежности, длительности сбора данных и технической сложности, что представлено на рисунке 1.

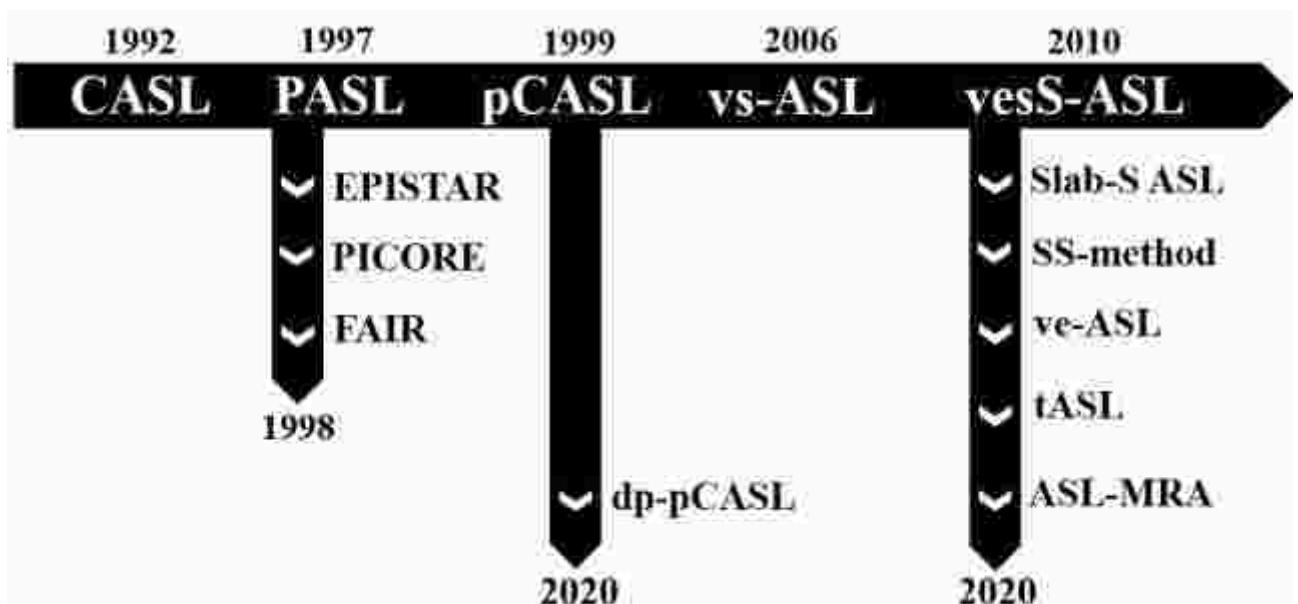


Рисунок 1 – Схема появления разных вариантов ASL. последовательностей CASL - continuous ASL, PASL – pulsed ASL, pCASL – pseudo-continuous ASL, dp-pCASL – diffusion-prepared pCASL, vs-ASL – velocity-selective ASL, vesS-ASL – vessel-selective ASL, Slab-S ASL – Slab-selective ASL, SS-method – superselective method, ve-ASL – vessel-encoding ASL, tASL – territorial ASL

1.4.1 Непрерывная ASL (continuous ASL, CASL)

Особенностью данной последовательности является наличие сильного длительного градиента и радиочастотного (РЧ) импульса, соответствующего Ларморовой частоте в заданной небольшой плоскости маркирования артериальных сосудов, расположенных ниже зоны визуализации. Однако присущая низкая эффективность маркирования, а также сильная зависимость от реологических свойств крови и её скорости транзита – не позволило методу получить широкое применение. Кроме этого, недостатками метода является высокая РЧ-нагрузка на пациента, а также необходимость специализированного аппаратного и программного обеспечения для непрерывной передачи длинных РЧ-импульсов (Alvarez M. et al., 2019).

Кроме этого, в CASL важным аспектом является эффект переноса намагниченности (magnetization transfer, МТ), который возникает, при «выходе за пределы» сосредоточенного РЧ-импульса в инверсионной области, что косвенно снижает сигнал в отображаемом срезе, путем внerezонансных взаимодействий макромолекул и воды (Wong E., 2014). Одним из способов преодолеть данный недостаток является применение второго инверсионного импульса (идентичного первому), однако направленному противоположно визуализируемому срезу. Таким образом, эффекты МТ внутри среза будут одинаковы и субтракционно исчезают. Другим способом устранения эффектов МТ является разделение инвертирующего импульса на две равные части, путем модуляции амплитуды (Knutsson L. et al., 2018). В связи с тем, что инверсионные импульсы имеют половину амплитуды от исходного и расположены относительно близко, то на визуализируемом срезе МТ остается неизменным и исчезает при субтракции, что представлено на рисунке 2.

Несмотря на присущие сложности в технических аспектах проведения метода, CASL по-прежнему обладает высокой надежностью для проведения клинических наблюдений у пациентов с острыми и хроническими ишемическими

заболеваниями головного мозга, а также при различных нейродегенеративных патологиях и эпилепсиях (Алексеева Т.М. и соавт., 2024).

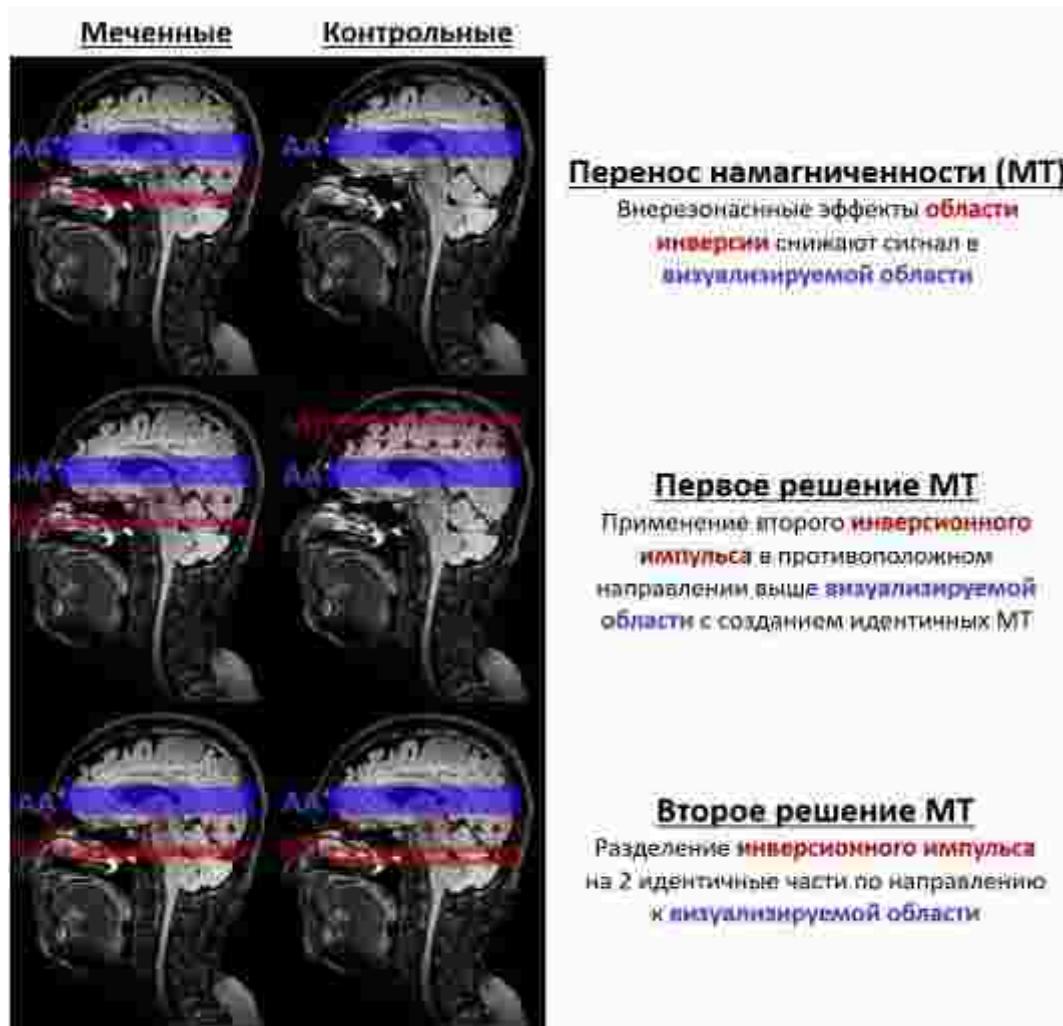


Рисунок 2 – Проблема переноса намагниченности в CASL и методы решения.

Красные стрелки (MT, magnetization transfer) – перенос намагниченности; красный блок – область инверсионного импульса; синий блок (AA, acquisition area) – визуализируемая область

1.4.2 Импульсная ASL (pulsed ASL, PASL)

Импульсная ASL (PASL) представляет собой разновидность бесконтрастной МР-перфузии, при которой быстрое изменение намагниченности достигается в тканевом слое толщиной до 15 см, расположенному проксимальнее области интереса, с использованием либо длинного одиночного РЧ-импульса, либо короткой последовательности импульсов длительностью до 20 мс. Главным

преимуществом данного метода в сравнении с CASL является высокая и постоянная эффективность инверсии, при этом скорость поглощения сигнала (specific absorption rate, SAR) находится на низком уровне (Hernandez-Garcia L. et al., 2022). При этом метод PASL характеризуется низким соотношением сигнал/шум (signal-to-noise ratio, SNR), чем у CASL, а также ограниченными возможностями катушки размером маркирования, в то время как у CASL ширина маркирования является основным параметром подаваемого инвертирующего импульса. В практике при исследовании головного мозга длина маркирования PASL достигает 20 см. Существует ряд оптимизированных вариантов PASL, которые отличаются по техническим аспектам маркирования, интенсивностью РЧ-импульсов, а также получаемым SNR (Kobata T. et al., 2022).

Так, одним из первых методов, разработанных в 1990 году, является нацеливание сигнала на основе эхо-планарной визуализации с помощью чередующихся РЧ-импульсов (Echo-Planar Imaging-based Signal Targeting by Alternating Radiofrequency pulses, EPISTAR). Метод заключается в предварительном нанесении селектирующего РЧ-импульса со спойлером и насыщением визуализируемого среза шире, чем предполагаемая область интереса. В дальнейшем применяется адиабатический 180-градусный РЧ-импульс на широкую область инверсии проксимальнее области интереса. Следующим шагом является субтракция полученных контрольных и меченых изображений. Данный метод послужил основой для создания последующих моделей (Iutaka T. et al., 2023).

Другой разновидностью PASL является асимметричный многосрезовый метод проксимальной инверсии с контролем внerezонансных эффектов (Proximal Inversion with Control of Off-Resonance Effects, PICORE). Данный метод отличается наличием 180-градусного РЧ-импульса, который подается со сдвигом частоты относительно среза без пространственного градиента в области визуализации (Edelman R. et al., 1998).

Одним из наиболее изученных и современных разновидностей PASL является поток-чувствительное чередующееся инверсионное восстановление

(Flow-sensitive Alternating Inversion Recovery, FAIR). Данный метод подразумевает использование симметричной области маркирования и начинается с 180-градусного РЧ-импульса, расположенного внутри области визуализации для обеспечения равномерной инверсии сигнала. Спустя заданное время задержки следует неселектирующий РЧ-импульс на всю область визуализации, при этом болюс маркированной крови может не всегда точно локализоваться в области сканирования из-за непредсказуемой дисперсии и транзита крови, в связи с чем в дальнейшем данная разновидность была модифицирована (Lovblad K. et al., 2015). Так, одной из модификаций является количественная визуализация перфузии с использованием однократного вычитания (Quantitative Imaging of Perfusion using a Single Subtraction, QUIPSS), который заключается в дополнении метода одиночным 90-градусным РЧ-импульсом перед блоком считывания с применением либо к области визуализации (QUIPSS I), либо к области маркирования (QUIPSS II) (Kampf T. et al., 2014).

Выбор между методами EPISTAR, PICORE и FAIR должен зависеть от области визуализации, геометрии и потока крови. Так, PICORE рекомендуется для визуализации перфузии головного мозга в аксиальных срезах (Harteveld A. et al., 2020). В свою очередь, в связи с особенностью метода осуществлять двустороннее маркирование сосудов, FAIR рекомендуется для визуализации, когда потоки крови движутся с разных направлений или разных сосудов. Этот принцип успешно применяется в диагностике сосудов почек или церебральной перфузии в сагиттальных срезах (Asllani I. et al., 2008). В некоторых случаях, EPISTAR имеет преимущество в связи с малым количеством артефактов от вихревых токов из-за наличия сбалансированных градиентов, однако клиническое применение данного метода практически не представлено в литературе (Yu F. et al., 2023), что представлено на рисунке 3.

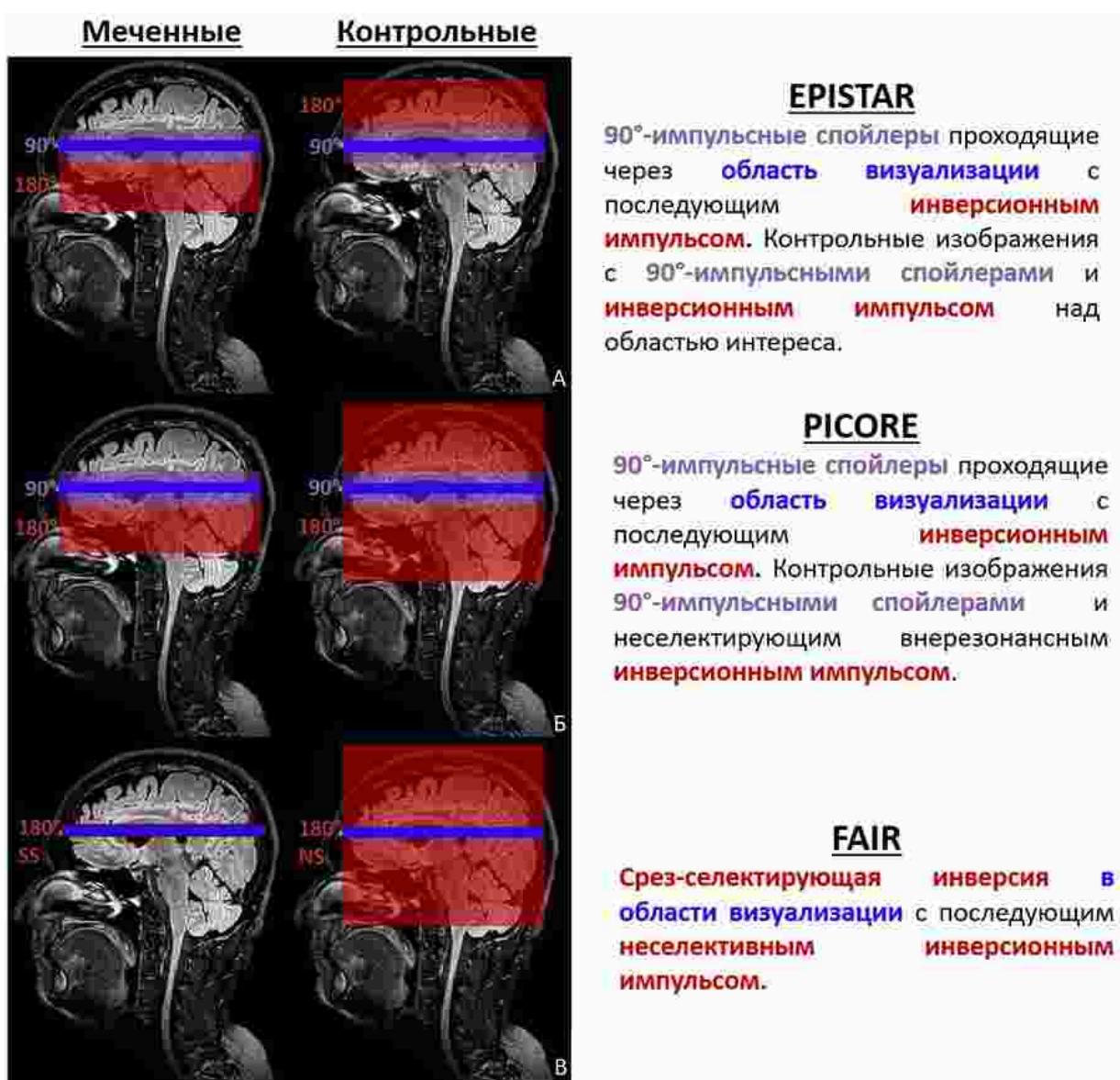


Рисунок 3 – Схемы последовательностей PASL: «EPISTAR» (А), «PICORE» (Б), «FAIR» (В). Красный блок – область инвертирующего импульса; синий блок – область визуализации; фиолетовый блок – область 90-градусных спойлеров; slice-selected (SS) – срез-селектирующий; non-selected (NS)- неселективный

1.4.3 Псевдонепрерывная ASL (pseudo-continuous ASL, pCASL)

Данный метод обладает достаточно длительным периодом маркирования (около 2 секунд) с многочисленными короткими РЧ-импульсами со скоростью приблизительно один импульс в миллисекунду. Намагниченность крови изменяется посредством 180-градусной инверсии при прохождении через область

маркирования, которая ориентирована перпендикулярно артериям ниже области визуализации (Togao O. et al., 2023).

В отличие от CASL, pCASL обеспечивает более высокую эффективность маркировки и может быть использован на современных клинических сканерах с соответствующим программным обеспечением. При этом, по сравнению с PASL, pCASL имеет более высокий SNR и менее чувствителен к вариациям области маркировки. Однако эффективность маркировки pCASL ниже, чем у PASL, и pCASL очень чувствителен к артефактам, движению пациента, скорости и углу потока, а также к неоднородностям магнитного поля (Рисунок 4) (Lin T. et al., 2020; Woods J. et al., 2023). Кроме того, получение количественных результатов представляет определенную сложность, которая решается дополнительной пре- и постобработкой изображений. Метод pCASL наиболее исследован у пациентов с ишемическими поражениями головного мозга, где повышенные показатели церебральной перфузии в зоне инсульта коррелируют с благоприятным исходом. Эта методика также позволяет оценивать коллатеральный кровоток, что может существенно повлиять на выбор тактики лечения (Aracki-Trenkic A. et al., 2020; Nam K. et al., 2022). Другой важной областью применения бесконтрастной МР-перфузии является оценка демиелинизирующих заболеваний головного мозга. Например, значения CBF у пациентов с рассеянным склерозом могут служить объективным маркером для мониторинга активности заболевания даже при отсутствии структурных изменений (Pena M. et al., 2019). По данным pCASL, у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим и первично-прогрессирующим типами течения рассеянного склероза наблюдается снижение CBF как в визуально интактных отделах белого вещества, так и в сером веществе, что достоверно коррелирует с клинической нетрудоспособностью пациента. При этом снижение CBF в сером веществе отдельно связано с нейропсихологическими дисфункциями (Koudriavtseva T. et al., 2015).

Кроме того, pCASL используется для оценки новообразований головного мозга. В сочетании со стандартными структурными методиками, бесконтрастная

МР-перфузия позволяет оценить степень и тяжесть патологии у пациента. Исследователи отмечают, что pCASL может предсказать гистопатологическую плотность сосудов в новообразованиях головного мозга и быть полезным при различении степени злокачественности глиальных опухолей и их классификации (Abdel Razek A. et al., 2019). Метод pCASL также позволяет идентифицировать эпилептогенные очаги, используется в диагностике мигрени, гидроцефалии, болезни Мойя-Мойя, а также заболеваний поджелудочной железы и почек (Daftari Besheli L. et al., 2022), что представлено на рисунке 4.

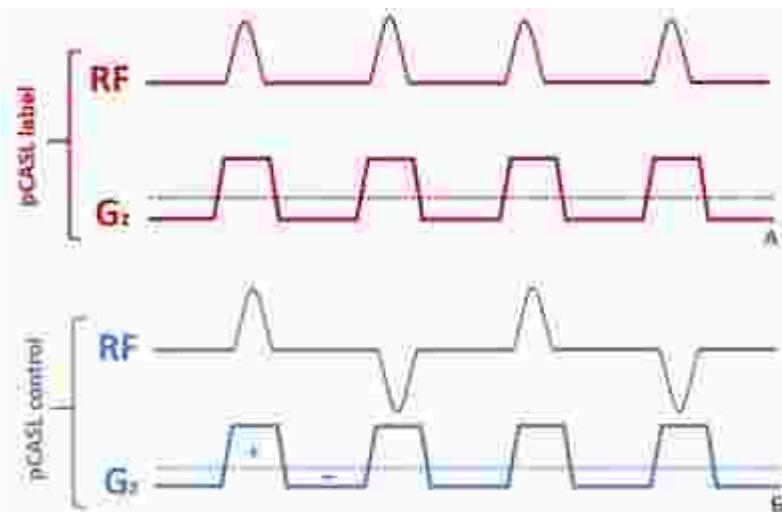


Рисунок 4 – Схема последовательности импульсов pseudo-continuous ASL (pCASL), А – сбалансированные импульсы в маркировании; Б – несбалансированные импульсы в контрольных импульсах. Radiofrequency (RF) – радиочастотные импульсы; Gradient Z (G_Z) – срез-селектирующий градиент

Одной из разновидностей pCASL является предварительная подготовка диффузией (diffusion prepared-pCASL, dp-pCASL). Этот метод позволяет проводить количественную оценку скорости обмена жидкости через гематоэнцефалический барьер, применяя заданное диффузионное взвешивание ($b = 50 \text{ с/мм}^2$) для разделения сигнала ASL от капилляров и ткани головного мозга на основе разницы в коэффициентах диффузии (Ling C. et al., 2023).

Однако значительным недостатком этого метода является высокая чувствительность к движениям пациента, что вызывает дополнительные фазы в k-пространстве при наличии диффузионных градиентов. Некогерентность фаз между

сегментированными повторами может приводить к серьезным артефактам на перфузионных изображениях (Palomares J. et al., 2015). Для достижения надежных и быстрых результатов рекомендуется использовать относительно толстые срезы (до 8 мм) и только одну задержку после маркировки (1800 мс), что улучшает SNR (Mouchtouris N. et al., 2024). В литературе имеются единичные примеры применения этого метода для оценки гематоэнцефалического барьера и его дисфункции у пациентов с лейкоэнцефалопатией (Ling C. et al., 2023).

1.4.4 Скорость селективная ASL (velocity-selective ASL, vs-ASL)

Данный метод маркирует кровь в зависимости от её скорости в определённой области интереса. В этом случае, РЧ-импульсы инвертируют спины артериальной крови выше установленной скорости отсечки (V_{cut}) с помощью короткой (10-20 мс) РЧ-последовательности и потокочувствительных градиентных импульсов. Во время визуализации, спины, текущие выше выбранной скорости – насыщаются, также измеряется только маркированная артериальная кровь, движущаяся ниже V_{cut} . Следовательно, vs-ASL не восприимчив к артериальным транзиторным артефактам, в отличие от других методов ASL, и обеспечивает наилучшее соотношение SNR среди описанных методов (Qin Q. et al., 2022). Современные технологические усовершенствования существенно повысили надежность и эффективность маркировки vs-ASL, делая его перспективным методом для разнообразных научных и клинических применений. Этот метод был применен у пациентов с болезнью Мойя-Мойя (Hernandez-Garcia L. et al., 2019), при стенозах сонных артерий и для оценки новообразований головного мозга (Qu Y. et al., 2022). Кроме того, vs-ASL позволяет исследовать кровоток и состояние почек (Bones I. et al., 2021), сердца (Landes V. et al., 2020) и плаценты (Harteveld A. et al., 2020).

1.4.5 Сосуд-селективная ASL (vessel-selective ASL, vesS-ASL)

Данный метод позволяет оценивать общее количество поступающей крови в область интереса через конкретный сосуд, что является его основным преимуществом по сравнению с другими видами бесконтрастной МР-перфузии и контрастными КТ/МРТ перфузиями. Перфузионные зоны при этом показывают значительную вариабельность из-за анатомических и гемодинамических изменений в головном мозге (Wang M. et al., 2021). Клиническое применение данного метода включает оценку коллатерального кровотока при стенотических заболеваниях, артериовенозных мальформациях, новообразованиях и ишемических поражениях головного мозга (Lee S. et al., 2024).

Одной из разновидностью данного метода является область-селективная маркировка отдельных артерий (slab-selective single artery labeling), которая заключается в использование обычного селективного инверсионного импульса с правильным позиционированием угла нанесения для охвата интересующей артерии. Это может вызывать существенные затруднения при наличии физиологической и патологической извитости сосудов, к тому же в область маркирования сосуд должен входить полностью для получения достаточного объема болюса маркированной крови. Применение данного метода в клинических и исследовательских случаях не представлено (Hernandez-Garcia L. et al., 2019).

Следующей разновидностью vesS-ASL является суперселективный метод (superselective method), который позволяет точно визуализировать перфузию от одной конкретной артерии благодаря непрерывной динамической ротации градиента вокруг области сканирования с переменным шагом. При этом амплитуда градиентных колебаний должна быть выбрана как компромисс между эффективностью маркировки и возможностью маркирования соседних артерий. Суперселективный метод зарекомендовал себя как надежный подход для визуализации у пациентов со стеноокклюзирующими заболеваниями и артериовенозными мальформациями (Richter V. et al., 2017). Он позволяет

учитывать индивидуальные паттерны региональной перфузии головного мозга и демонстрирует высокую корреляцию между полученными результатами и данными контрастной МР-перфузии (Li X. et al., 2023).

Одним из активно развивающихся методов является сосуд-кодирующая ASL (vessel-encoding ASL), которая является наиболее оптимизированной и быстрой последовательностью, что выражается в маркировании сразу нескольких питающих артерий одновременно, используя в основе метод PASL или pCASL. Наиболее современным подходом является маркирование и кодирование сразу нескольких артерий в области интереса, что может вызывать сложности из-за их извитости. В каждой из питающих артерий происходит кодирование маркированной и контрольной намагниченности, согласно матрице Адамара. Существующие различия в геометрии питающих артерий и технические ограничения не всегда могут позволить реализовать данный метод на практике. По данным литературы, наиболее хорошо изучено применение в оценке коллатералей у пациентов с острыми и хроническими нарушениями кровоснабжения головного мозга, показывая высокую достоверность получаемых результатов (Faraco C. et al., 2015; Okell T. et al., 2019).

Другой разновидностью является территориальная ASL (territorial ASL), которая включает в себя применение суперселективного и сосуд-кодирующего методов одновременно. Планирование обычно осуществляется на основе TOF-изображений, однако движения пациента могут не только ухудшить качество перфузионных карт, но и полностью исключить возможность их получения. В реальных клинических условиях необходимо учитывать относительные преимущества и недостатки каждого метода с точки зрения эффективности маркировки и скорости получения изображений. Сверхселективный метод позволяет более точно определять территорию перфузии одного сосуда по сравнению с сосуд-кодирующим методом (Heidari Pahlavian S. et al., 2021), что представлено на рисунке 5. Тем не менее, клиническое применение этого метода ограничено, и описано только у пациентов с гиперпластической передней

хориоидальной артерией, где позволяет проводить надежную оценку церебрального кровотока (Tang Y. et al., 2023).

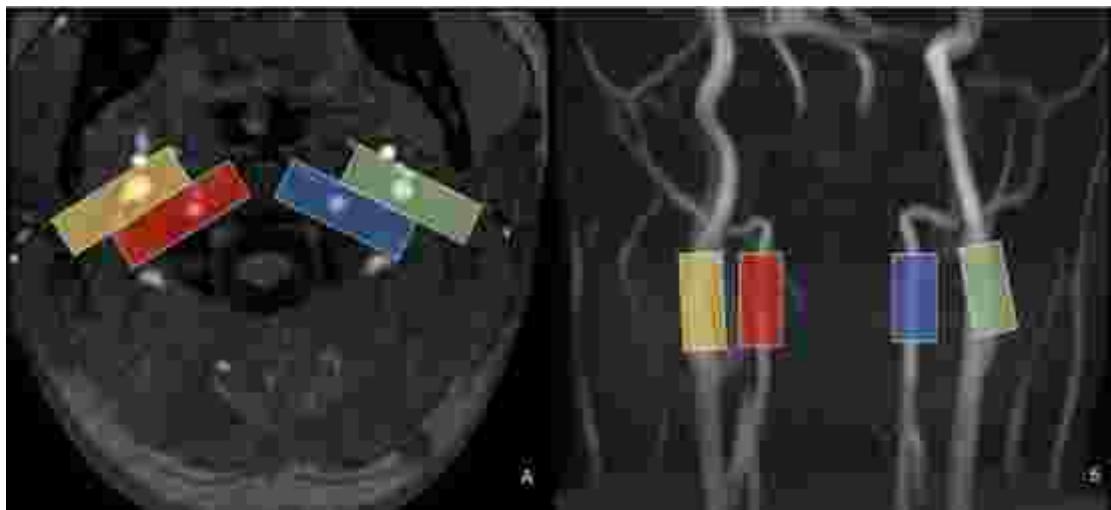


Рисунок 5 – Области селективного маркирования магистральных артерий шеи методом сосуд-селективной ASL. А – аксиальные изображения, Б – коронарные изображения

Для более точной оценки сосудистого русла возможно применение метода ASL-ангиографии (ASL-MRA). Данная последовательность обеспечивает селективное маркирование сосудов с высокой временной гибкостью и хорошим пространственным разрешением (Gao X. et al., 2020). Для ASL-MRA можно применять как PASL, который уже неоднократно доказал свою эффективность на практике, так и pCASL, который из-за технических возможностей оказывается более предпочтительным. Метод предлагает множество вариаций, включая использование дополнительных импульсов насыщения для подавления сигналов из аорты или полой вены, а также опции «Tag-on/Tag-off», которые применяют вычитание изображений для улучшения супрессии фоновых сигналов. Также возможно селективное выделение венозного или артериального русла (Sollmann N. et al., 2023). Тем не менее, существующие ограничения, такие как чувствительность к транзиту крови и необходимость строгой ориентации по потоку крови внутри сосуда, создают определенные сложности в случаях стеноза артерий у пациентов. В связи с этим активно разрабатывается метод CAPRIA (Combined Angiography and Perfusion using Radial Imaging and ASL), который подразумевает одновременное

выполнение комбинированной ангиографии, перфузии с использованием радиальной визуализации и ASL. Однако клиническое применение этого метода все еще находится на стадии исследования (Okell T., 2019). Метод ASL-ангиографии, включая дополнение CARPIA, обладает высоким потенциалом для эффективной оценки как макрососудистого кровотока, так и тканевой перфузии за одно сканирование (Suzuki Y. et al., 2020), с возможным использованием у пациентов с стеноклазирующими заболеваниями (Okell T. et al., 2023).

1.5 Основные параметрические характеристики ASL

Для достижения надежных качественных и количественных результатов с использованием бесконтрастной МР-перфузии необходимо соблюдать определенные параметры сбора изображений. К ним относятся: длительность маркирования; задержка маркирования; подавление фоновых сигналов в области сканирования; учет пространственных подходов к сбору данных.

Длительность маркирования (labeling duration, LD). Оптимальная продолжительность маркирования определяется временем продольной релаксации и влиянием длительности маркирования (LD) на время повторения. Сигнал ASL повышается с ростом LD, однако более продолжительные интервалы приводят к увеличению TR, что уменьшает количество возможных усреднений значений в единицу времени. Длительность LD до 4 секунд может повысить SNR, но слишком длительное маркирование увеличивает зависимость сигнала от T1-времени ткани. Длительность маркирования также зависит от напряженности магнитного поля, выбранного метода и ожидаемой скорости кровотока. Например, для визуализации мозга при поле в 1,5 Т типичная LD составляет около 700 мс для PAsL и 1500 мс для pCASL. Клинический опыт применения более длительных LD ограничен, поэтому для поля 3,0 Т рекомендуется использовать LD в 1800 мс как компромисс

между повышением SNR, чувствительностью к T1-сигналу и ограниченным клиническим опытом (Alsop D. et al., 2015; Pobbati H. et al., 2023).

Задержка маркирования (post labeling delay, PLD). В методах ASL используется временная задержка между инвертирующими РЧ-импульсами и получением изображения, чтобы обеспечить достижение меченого болюса до ткани визуализируемой области. Так, в pCASL используются две временные точки в последовательности импульсов маркировки: начало и конец, которые разделены длительностью маркировки от 1500 до 2000 мс. Время между окончанием этой последовательности и получением изображения называется PLD. В свою очередь, в PASL импульс маркировки определяется одним моментом времени (10-20 мс), а время от подачи этого импульса до получения изображения называется временем инверсии (time inversion, TI). Таким образом, PLD соответствует моменту, когда конец меченого болюса покидает плоскость маркирования в pCASL, тогда как в PASL аналогичным моментом является время, когда меченный болюс проходит через дистальный конец области маркирования, которое обычно неизвестно и не контролируется. В литературеписано применение как одинакового, так и множественных времен PLD, однако последний вариант требует больше временных затрат на сбор изображений и снижает SNR (Hu Y. et al., 2020). В связи с тем, что скорость кровотока в сонной артерии снижается с возрастом – это оказывает сильное влияние на PLD, что требует внесения определенных корректировок и учета физиологического состояния пациента, что продемонстрировано в таблице 1. Индивидуальный подбор параметров PLD для пациентов можно осуществить с помощью CASL или pCASL, изменяя продолжительность PLD и LD, а также используя более сложные стратегии кодирования на основе стратегии кодирования Адамара (Cohen A. et al., 2020).

Таблица 1 – Параметры задержки маркирования (post labeling delay, PLD) pCASL

Параметры PLD	Значения, мс
Задержка маркирования pCASL – новорожденные	2000
Задержка маркирования pCASL – дети	1500
Задержка маркирования pCASL – здоровые люди, <70 лет	1800
Задержка маркирования pCASL – здоровые люди, >70 лет	2000
Задержка маркирования pCASL – взрослые клинические пациенты	2000

Подавление фона области сканирования. Макро- и микродвижения пациента приводят к изменениям в сигнале и образованию артефактов, которые зависят от интенсивности сигнала. Этот эффект можно уменьшить, применяя метод подавления фона (background suppression, BS), что значительно увеличивает SNR. Процесс реализации BS включает начальный импульс насыщения, направленный на конкретную область визуализации, за которым следуют импульсы инверсии с заранее установленными параметрами. Это приводит к тому, что продольная намагниченность статической ткани становится близкой к нулю. Увеличение количества инверсионных импульсов позволяет более точно подавлять статическое напряжение ткани в широком диапазоне значений T1-релаксации. В результате сигнал ASL остается, в то время как статический сигнал ткани почти полностью устраняется. Эффективность импульсов инверсии достигает 95%, что означает, что каждый инверсный импульс снижает сигнал ASL примерно на 5% (Maleki N. et al., 2012).

Подходы к сбору данных при визуализации. Для метода ASL 3D-последовательности предпочтительнее, так как они используют одно время TR, что оптимально для подавления фона и обеспечивает наилучший SNR. Однократное 3D-считывание представляется многообещающим вариантом, однако исследования по его клиническому применению все еще продолжаются. Рекомендуются такие 3D-методы, как «GRASE», «multi-echo» (RARE) или «stack-of-spirals», которые обладают оптимальным SNR и низкой чувствительностью к неоднородностям поля (Amukotuwa S. et al., 2016; Chang Y. et al., 2017). Эти методы также обеспечивают высокую степень подавления фона, но чувствительны к

движениям пациента. Исследования показывают, что метод «stack-of-spirals» обеспечивает избыточную выборку в центре k-пространства и может компенсировать движения объекта исследования, однако это также может привести к размазыванию в плоскости из-за резонансных смещений. В качестве альтернативы можно рассматривать многосрезовую однократную 2D-эхопланарную визуализацию, так как она доступна во всех существующих МРт-томографах и менее подвержена артефактам, вызванным движениями пациента (Nanjappa M. et al., 2021). Однако применение 2D-методов визуализации может снизить качество подавления фона и увеличить время сканирования. При получении 2D-изображений подавление фона будет оптимальным только для одного или нескольких срезов. Этот эффект можно дополнительно проанализировать и учитывать при расчете данных перфузии, используя определенные методы реконструкции изображений (Feinberg D. et al., 2013).

Время повтора (time repetition, TR). Данный параметр должен быть продолжительным, чтобы обеспечить релаксацию меченых спинов между повторной визуализацией (более 3500 мс). При этом используется минимальное время эхо-сигнала (time echo, TE) (Togao O. et al., 2023).

Усреднение сигнала. Чтобы достичь нормального соотношения сигнал/шум при подходящем времени визуализации в диапазоне 4–6 минут, необходимо провести несколько усреднений сигнала. Для 2D-методов требуется от 30 до 50 усреднений сигналов при поле 3,0 Т и более 50 усреднений при 1,5 Т. В случае 3D-методов достаточно 2–4 усреднений сигналов (Wolf R. et al., 2007), что продемонстрирована на рисунке 6.

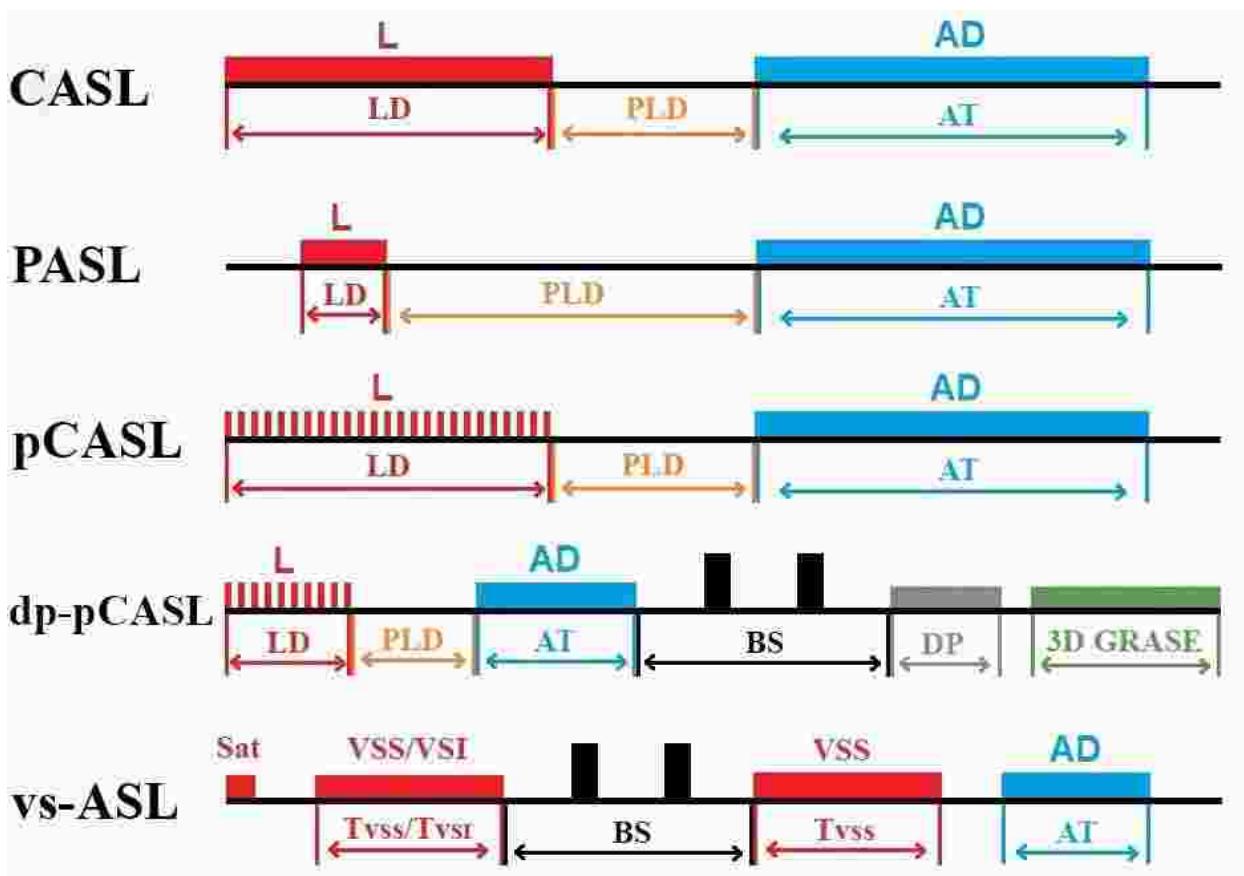


Рисунок 6 – Обзор импульсных схем для ASL. CASL – непрерывная ASL (continuous ASL); PASL – импульсная ASL (pulsed ASL); pCASL – псевдонепрерывная ASL (pseudo-continuous ASL); vs-ASL – скорость-селективная ASL (velocity-selective ASL); dp-pCASL – pCASL, подготовленный диффузией (diffusion prepared-pCASL); L – маркирование (labeling); AD – сбор данных (acquisition data); LD – время маркирования (labeling duration); PLD – задержка маркирования (post labeling delay); AT – время сбора данных (acquisition time); Sat – сатурация (saturation); VSS – скорость-селективная сатурация (velocity-selective saturation); VSI – скорость-селективная инверсия (velocity-selective inversion); Tvss/vsi – время скорость-селективной сатурации/инверсии (time of VSS/VSI); BS – супрессия фона (background suppression); DP – подготовка диффузией (diffusion preparation)

1.6 Методы программной постобработки данных ASL

Получение качественных значений по данным ASL не вызывает значительных технических сложностей при наличии корректных данных и осуществляется с помощью программного обеспечения вендора. Для количественной оценки CBF в целях упрощения кинетико-математических

моделей принимаются несколько предположений: весь меченный болюс крови доставляется в область интереса; отсутствует отток меченой воды из крови; релаксация меченых спинов описывается временем T1 крови. Расчет CBF можно выполнить вручную, используя следующую формулу (1):

$$\text{CBF} = \frac{6000 \cdot \lambda \cdot (\text{SI control} - \text{SI label}) \cdot \exp^{\frac{PLD}{T1, blood}}}{2 \cdot \alpha \cdot T1, \text{blood} \cdot \text{SI PD} \cdot (1 - e^{\frac{-\tau}{T1, \text{blood}}})} \text{ [мл/100г/мин]} \quad (1)$$

где λ – коэффициент распределения мозг/кровь в мл/г;
 SI control и SI label – интенсивности сигналов на контрольных и меченых изображениях, усредненные по времени;
 $T1 \text{ blood}$ – время продольной релаксации крови в секундах;
 PLD – время задержки маркирования;
 α - эффективность маркирования;
 SI PD – интенсивность сигнала на протонно-взвешенных изображениях;
 τ – длительность маркирования.

Коэффициент 6000 преобразует единицы измерения из мл/г/с в мл/100г/мин (Aslop D. et al., 2015).

Получение количественных данных перфузии в автоматическом режиме требует применения дополнительного ПО. Как правило, все профильные ПО включают следующие этапы: сегментация T1-ВИ, корегистрация и нормализация данных с картами перфузии, формирование и наложение субтракционных масок, что представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Программные обеспечения для постобработки данных ASL

Программное обеспечение	Разработчик	Особенности обработки
1	2	3
ASLtbx	University of Pennsylvania	Поддерживает NiifTi-формат. Возможно T1-сегментирование на основе SPM12. Поддерживает частичную коррекцию объема. Может использоваться для глубокого машинного обучения.

Продолжение таблицы 2

1	2	3
ASL-MRICloud	Johns Hopkins School of Medicine	Поддерживает NiifTi-формат. Возможно T1-сегментирование на основе T1W-MRICloud tool. Доступна онлайн версия.
BASIL	University of Oxford, University of Nottingham	Поддерживает NiifTi-формат. Возможно T1-сегментирование на основе FSL-FAST. Поддерживает частичную коррекцию объема.
ExploreASL	Amsterdam UMC	Встроенная функция конвертирования в NIfTi-изображения – dcm2nii. Возможно T1-сегментирование на основе SMP-CAT12. Поддерживает частичную коррекцию объема.
ASAP	Institute of Psychiatry at King's College London (UK); LAIMBIO, Rey Juan Carlos University (Spain)	Поддерживает dicom и NiifTI-формат изображений. Возможно T1-сегментирование на основе SPM12. Поддерживает частичную коррекцию объема.

Для получения надежных результатов церебральной перфузии авторы рекомендуют также применять частичную коррекцию объема в смежных областях белого и серого вещества головного мозга, отдельно стоит уделять внимание коррекции движений пациента и корегистрации с B0-картой поля (Chappell M. et al., 2021). Существующие ПО различаются по возможностям анализа, однако большинство из них способны обрабатывать базовые данные pCASL и PASL с подсчетом количественных значений перфузии. В практике данные варианты ПО имеют существенные технические и временные ограничения, что не позволяют обеспечить их широкое применение в клинических диагностических отделениях. К тому же, нередко, когда одной программы для постобработки недостаточно, в связи с чем рекомендуется применение дополнительных неспециализированных ПО, включающие MatLab (SPM12), MriCroGL, PyCharm (Clement P. et al., 2022).

1.7 Области применения метода ASL

Оценка бесконтрастной МР-перфузии области интереса с высокой точностью и надёжностью позволяет трактовать состояние микроциркуляторного русла, что

может дать дополнительные диагностические данные и верифицировать патологическое состояние.

Наиболее хорошо изученной областью применения ASL является диагностика ишемических поражений головного мозга (Алдатов Р.Х. и соавт., 2019). Так, повышенные показатели церебральной перфузии у пациентов в области очага инсульта после манифестации заболевания связано с конечным благоприятным исходом (наименьшим количеством осложнений). Напротив, снижение церебральной перфузии по данным ASL является предиктором повторных случаев ишемического поражения (Bivard A. et al., 2012). При этом бесконтрастная МР-перфузия демонстрирует дополнительную ценность из-за более точной оценки коллатерального кровотока и реперфузии (Niibo T. et al., 2017). Количественный анализ перфузионных изменений в зоне ишемического поражения и визуально сохранных участках головного мозга в раннем восстановительном периоде демонстрирует статистически значимое снижение показателей кровотока в ипсилатеральном полушарии. Эти данные, подтвержденные контрастными МР-методиками (Zhang H. et al., 2022), указывают на системный характер церебральных нарушений при инсульте, затрагивающий весь мозг как орган в целом. Однако постишемическая гиперперфузия очага инсульта и близлежащих отделов может свидетельствовать о геморрагической трансформации, что должно учитываться при применении тканевого активатора плазминогена и/или эндоваскулярного лечения. Согласно исследованиям (Yu S. et al., 201), была разработана автоматизированная балльная система оценки реперфузии (auto-RPS) для пациентов с инсультом, получающих тромболитическую терапию и/или эндоваскулярное вмешательство. Данная методика, основанная на принципах шкалы ASPECTS, позволяет объективно оценивать эффективность реперфузионной терапии с помощью ASL-визуализации, при этом авторы проводили сравнительный анализ полученных данных с показателями по шкале DWI-ASPECTS для верификации результатов. Было выявлено, что шкала RPS в течение 24 часов после манифестации заболевания

является надежным инструментом для формирования тактики лечения, прогнозирования исхода у пациентов с ишемическим инсультом. Для получения надежных данных методом ASL следует тщательно подбирать значения задержки мечения, а также анализировать анамнез пациента на структурные и функциональные сосудистые патологии. Несмотря на присущие методу недостатки, в последнее время нарастает тенденция к клиническому применению pCASL и увеличению скорости, качества визуализации получаемых данных у пациентов с инсультом (Fan X. et al., 2022).

Другой областью применения бесконтрастной МР-перфузии является оценка демиелинизирующих заболеваний головного мозга. Так, значения CBF у пациентов с рассеянным склерозом потенциально может быть объективным маркером для мониторинга активности заболевания (Ota M. et al., 2013). Метод ASL демонстрирует высокую чувствительность в выявлении перфузионных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом, обнаруживая изменения церебрального кровотока даже при отсутствии видимых структурных повреждений (Lapointe E. et al., 2018). В частности, исследования с использованием pCASL выявили значимое снижение церебрального кровотока как в морфологически сохранных зонах белого вещества, так и в корковых структурах у больных с рецидивирующими-ремиттирующей формой заболевания и у пациентов с первично-прогрессирующим типом течения рассеянного склероза. В отдельных исследованиях представлено, что CBF визуально-интактных областей белого вещества головного мозга достоверно коррелируют с клинической нетрудоспособностью пациента, тогда как CBF серого вещества коррелирует с нейropsихологическими дисфункциями (Marshall O. et al., 2016).

Новообразования. Наряду со структурными рутинными методиками, применение ASL для оценки новообразований головного мозга, позволяет комплексно оценить степень и тяжесть выявленной патологии у пациента. Так, было продемонстрировано, что менингиомы предполагают гомогенный гиперперфузионный сигнал с высоким уровнем среднего CBF в сравнении с

гетерогенными структурами злокачественных новообразований, характеризующихся неоднородной гиперперфузией или гипоперфузией с низкими значениями среднего CBF (Qiao X. et al., 2017; Mayercik V. et al., 2019). Применение метода pCASL также описано в оценке васкуляризации и дифференциации ангиоматозных и неангиоматозных менингиом (Koizumi S. et al., 2015). При этом, бесконтрастная МР-перфузия, по данным исследователей, может предсказать гистопатологическую плотность сосудов новообразований головного мозга и может быть полезна при различии степени злокачественности опухолей глиального ряда и их классификации (Luna L. et al., 2023). Метод pCASL был неоднократно верифицирован по данным контрастной МР- и КТ-перфузии, показав высокую точность и надежность в визуализации новообразований головного мозга. Однако при низких скоростях потока крови происходит недооценка микроциркуляторного русла опухоли, такие же выводы были получены в педиатрической практике онкологических заболеваний головного мозга (Troudi A. et al., 2022).

Эпилепсия. Метод pCASL позволяет идентифицировать эпилептогенный очаг в головном мозге с достоверностью около 70%, при этом уточняется, что в клинической практике для комплексной оценки состояния пациента необходимо дополнять исследование другими методиками, а также данными анамнеза и электроэнцефалографии (Kim B. et al., 2016). По данным бесконтрастной МР-перфузии также получено достоверное снижение постиктальной перфузии головного мозга, что может служить надежным инструментом для выявления зон эпилептогенной активности, в том числе для оперативного планирования (Farrell J. et al., 2016). В неотложных эпилептических состояниях pCASL может использоваться в связи с легкой доступностью и неинвазивностью метода, что позволяет осуществить раннюю диагностику заболевания и скорректировать тактику лечения (Xu Y. et al., 2023).

Мигрень. Проведение диагностики методом бесконтрастной МР-перфузии у пациентов с мигренем позволяет надежно определить формирование гипо- или гиперперфузионных очагов в затылочной области головного мозга (Corino S. et al.,

2018). В литературе представлено, что проявление нарушений перфузии отмечается во время приступов мигрени с аурой, при этом перфузия достоверно не изменяется при приступах мигрени без ауры и в межприступные периоды (Russell A. et al., 2023; Fu T. et al., 2022). По данным авторов, функционально активные зоны головного мозга, связанные с восприятием и интеграцией информации, обработкой эмоций, боли и зрительных данных больше подвержены изменению перфузии по данным pCASL, что требует дальнейших изучений (Zhang D. et al., 2021).

Болезнь Мойя-Мойя. Метод pCASL обладает высокой надежностью и имеет сильную прямую корреляцию с данными, получаемыми при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с синдромом и болезнью Мойя-Мойя. При этом ASL может не только прогнозировать наличие и интенсивность коллатерального кровотока у пациентов с болезнью Мойя-Мойя, но и оценивать состояние пациента после реваскуляризации, что может быть полезным дополнением к рутинному клиническому МР-наблюдению (Hara S. et al., 2020; Quon J. et al., 2019; Zaharchuk G. et al., 2011).

Гидроцефалия. У пациентов с идиопатической нормотензивной гидроцефалией (иНТГ) наблюдается диффузная гипоперфузия интактных областей головного мозга по данным pCASL, более выраженная в перивентрикулярном белом веществе, базальных ганглиях и таламусе. Механизм снижения регионального кровотока при иНТГ вероятно, многофакторный. Одна из гипотез состоит в том, что трансэпендимальное прохождение цереброспинальной жидкости в паренхиму приводит к изменению направления тока интерстициальной жидкости, инициируя локальный отек в перивентрикулярной области (Virhammar J. et al., 2017). При этом накопление интерстициальной жидкости может вызвать локальную компрессию мелких сосудов и снизить выведение вазоактивных метаболитов. При этом снижение CBF в таламусе и чечевицеобразном ядре может быть косвенным результатом перивентрикулярного отека белого вещества за счет поражения снабжающих перфоратных артерий. Отмечается, что измерение уровня CBF можно использовать в практике в качестве неинвазивного метода косвенной

оценки внутричерепного давления, однако это требует дальнейших исследований (Bagatto D. et al., 2023).

Поджелудочная железа. Применение метода ASL в брюшной полости затруднено из-за наличия воздушных карманов в окружающих петлях кишечниках, перистальтических и дыхательных движений. При этом, неоднородность бассейнов кровоснабжения затрудняет диагностiku перфузии тканей, также поджелудочная железа имеет очень короткое время продольной релаксации, что приводит к быстрому снижению сигнала ASL на протяжении исследования (Taso M. et al., 2023). В литературе представлен ряд исследований, в которых была достоверно оценена перфузия поджелудочной железы до и после стимуляции секретином у группы условно-здоровых добровольцев (Schawkat K. et al., 2018). При этом также отмечается, что ASL может использоваться для измерения кровотока в поджелудочной железе в ответ на введение глюкозы, что связано с высвобождением и секрецией инсулина и может быть полезно для характеристики нарушений регуляции уровня глюкозы (Taso M. et al., 2020). Однако клиническое применение данного метода ещё продолжает изучаться.

Почки. Наиболее изученным направлением применения pCASL в брюшной полости является оценка почечной кортикальной перфузии у пациентов с хронической болезнью почек и мониторинг функционального состояния трансплантированной почки. Согласно исследованию (Li L. et al., 2017), у пациентов с хронической болезнью почек отмечается достоверное снижение показателей почечной перфузии (в среднем на 50%) по сравнению с контрольной группой, причем эти изменения демонстрируют четкую корреляцию со скоростью клубочковой фильтрации. Полученные данные подтверждают диагностическую ценность pCASL для выявления ранних перфузионных нарушений, что может служить маркером прогрессирования почечной дисфункции. У пациентов после аллотрансплантации почки медуллярная перфузия по данным pCASL была значимо ниже по сравнению с контрольной группой пациентов. При этом, кортикальная перфузия коррелировала с данными скорости клубочковой

фильтрации как у нативной, так и у трансплантированной почки, что потенциально позволяет трактовать функциональное состояние органа.

1.8 Перспективы развития метода ASL

Одним из перспективных направлений является использование ASL в функциональной МРТ. Измерение церебрального кровотока с помощью ASL служит прямым физиологическим показателем выработки и потребления аденоинтрифосфорной кислоты, что отражает активность мозга в различных функциональных состояниях. CBF также отображает доставку глюкозы, кислорода и других питательных веществ в мозг, поддерживая базальное производство аденоинтрифосфорной кислоты и его восстановление при функциональной активации. Методы измерения CBF основаны на компартментном моделировании, описывающем динамику эндогенного индикатора в капиллярах до его перераспределения в вены (Dipasquale O. et al., 2023). Тем не менее, существующие теоретические и экспериментальные трудности (низкое соотношение сигнал-шум и временное разрешение) препятствуют тому, чтобы ASL стал основным методом анализа нейрональной активности мозга в состоянии покоя или в рамках задач фМРТ (Fernández-Seara M. et al., 2016). Исследования в этой области продолжаются, сосредотачиваясь на поиске подходящих физиологических коррелятов, комбинировании ASL и BOLD-сигналов, а также на разработке аналитических методов, повышающих чувствительность метода (Clement P. et al., 2022).

Еще одной перспективной областью является использование ASL при высокой напряженности B0-поля. Это улучшает метод за счет увеличения отношения SNR и более длительного времени T1-релаксации крови. Эти улучшения могут компенсировать сокращение времени сканирования, повысить пространственное разрешение или эффективность маркирования. Однако

неоднородность B0-поля, быстрое затухание T2/T2*-эффектов и повышенный физиологический шум создают препятствия для широкого применения ASL в сверхвысокопольных томографах (Shao X. et al., 2021). Для уменьшения неоднородности B0 используются предварительное сканирование и оценка смещений поля в каждом местоположении сосуда, которые затем корректируются с помощью поперечного градиента. Различные модели постобработки помогают ограничить влияние затухания T2/T2* эффектов при 7 Тесла, что делает метод более устойчивым к применению. Несмотря на теоретический потенциал ASL в сверхвысокопольных томографах, оптимизация метода в этой области продолжается (Serrai H. et al., 2020).

Существуют различные последовательности ASL, отличающиеся по коммерческой доступности, эффективности, изученности и технической сложности, что позволяет исследователям выбирать наиболее подходящие методики для функциональной оценки состояния пациента. Несмотря на активное развитие новых подходов, наиболее надежным и широко представленным в литературе методом остается pCASL. Этот метод зарекомендовал свою потенциальную ценность как в клинических, так и в исследовательских применениях (Tanaka F. et al., 2022).

1.9 Методология и диагностические возможности фазово-контрастной МРТ

Фазово-контрастный метод МРТ основан на изменении фазы сигнала от протонов водорода при изменении его угловой частоты в течении заданного времени, в результате математических преобразований выстраивается плотность вокселей, основанная непосредственно на фазовом сдвиге. При этом для получения изображения диагностического качества требуется правильное позиционирование плоскости визуализации, скорости кодирования, а также достижение наивысшего SNR (Wymer D. et al., 2020). Однако существующие недостатки метода в виде

сложности позиционирования плоскостей, остаточные фазовые погрешности из-за градиентных вихревых токов, а также искажения поля – приводят к искажению измеряемой скорости потоков (Rigsby C. et al., 2014). На данный момент нет согласия относительно универсального протокола коррекции, который следует использовать. При этом, большинство программ для постобработки включают автоматическую коррекцию фона, полученную из стационарных значений ткани (Walker P. et al., 1993).

Одной из наиболее изученных областей является фазово-контрастная ангиография (phase-contrast angiography, PCA). При фазово-контрастной ангиографии для визуализации сосудов используются фазовые данные, кодируемые скоростью протекания крови. Данные могут отображаться несколькими способами, например, на фазовых изображениях, когда одному направлению присваивается белый сигнал, а противоположному направлению присваивается черный сигнал, или на изображениях амплитуды, которые являются нечувствительными к направлению изображениями (Korosec F. et al., 1998). В практике распространено применение трехмерной фазово-контрастной визуализации, при которой последовательно применяются биполярные градиенты вдоль осей x, y и z и вычисляются компоненты скорости в каждом направлении. По данным литературы, что PCA позволяет достоверно оценивать артериовенозные мальформации или аневризмы при наличии кровоизлияний. При этом использование методов параллельной визуализации привело к значительному сокращению времени проведения исследования. Хотя PCA чаще всего используется в области головы и шеи, в литературе описано ее применение для оценки периферических сосудов (Campeau N. et al., 2012).

Фазово-контрастные изображения могут быть получены в трех измерениях, что позволяет визуализировать и количественно оценивать поток в направлениях x, y и z, а при добавлении различных временных точек – возможно применять 4D PCA (Markl M. et al., 2012). Существенным недостатком данного метода и основным ограничением является длительное время сканирования (в среднем,

около 15 минут). Существует множество клинических применений для 4D-визуализации кровотока. Так, одним из наиболее распространенных применений является визуализация сердца, аорты, а также сонных артерий для оценки гемодинамической значимости атеросклеротических поражений (Garcia J. et al., 2019).

Подобно визуализации сердца, фазово-контрастная МРТ может проводить количественную оценку потока ликвора (с оценкой объемного и пульсирующего потока). Полученные данные на примере гидроцефалии нормального давления свидетельствуют о надежности результатов, однако авторы отмечают, что решающее значение имеет точное позиционирование плоскости, перпендикулярной потоку (Scollato A. et al., 2009). Также описано применение фазово-контрастного метода для оценки мальформации Киари I, где, по мнению авторов, степень обструкции ликворного русла может быть использована для лучшего отбора пациентов к хирургическому вмешательству (Bradley W. et al., 1996). Кроме этого, данный метод позволяет надежно определить уровень обструкции при обструктивной гидроцефалии, а также помочь в дифференциации арахноидальных кист, субарахноидальных пространств и других кистозных изменений (Peltz D. et al., 2010).

Экспериментальной областью применения фазово-контрастного метода является относительная оценка перфузии головного мозга методом количественной 2D PCA, путем проведения оценки скорости потока (мл/сек) в магистральных артериях шеи и дальнейшей математической постобработкой получаемых результатов. Малочисленные литературные источники предлагают интегрально выделять и складывать значения объемных скоростей потока в магистральных артериях головного мозга. В дальнейшем полученные результаты необходимо соотнести с измеренной массой мозга (в граммах) и получить значения общей перфузии (Wagenaar N. et al., 2019). Отмечается, что данный метод может дополнять более специализированные перфузионные методики (Khan M. et al., 2017). При этом оценка перфузии головного мозга методом q2D PCA у взрослых

пациентов является экспериментальной областью интересов научных групп, в связи со сложностями в подсчетах объема, плотности и массы мозга человека, на которую приходится определенные значения оцениваемого потока крови в секунду. К тому же, распределение кровотока по конкретным областям головного мозга неравномерное как по времени, так и по объему, а микроциркуляторные модельные взаимодействия пока достоверно не изучены (Rushton J. et al., 2009). В связи с этим, научные исследования в данной области продолжаются, зачастую предлагается оценивать объем головного мозга, путем сегментации T1-ВИ изображений, а плотность принимать значением 1,045 г/см³ (Hartmann P. et al., 1994).

1.10 Перспективы развития метода фазово-контрастной МРТ

Одной из перспективных областей является МР-эластография, где используется физическая вибрация, генерируемая импульсным устройством. При этом, волны могут проходить через анализируемые объекты и количественно оцениваться с помощью фазово-контрастной МРТ. Для этого импульсное устройство помещается на пациента над интересующей областью. Путем определенных технических алгоритмов, происходит кодирование скорости каждой волны от устройства и отображение ее в виде чередующихся областей сжатия и разрежения (Manduca A. et al., 2021). Исследование также включает получение изображения магнитуды и волновой карты для визуализации распространения волны. В настоящее время наиболее распространенным применением данного метода является визуализация печени при циррозе и стеатозе, где жесткость и эластичность ткани напрямую связана с выраженной инфильтрацией, что может быть также полезно в оценке прогрессирования или лечения (Alzoubi O. et al., 2022). Аналогичным образом, опухоли печени, такие как гепатоцеллюлярная карцинома, могут демонстрировать повышенную жесткость по сравнению с

фоновой паренхимой (Mitsuka Y. et al., 2017). Однако применение МР-эластографии вне печени по-прежнему является экспериментальным. Так, по мнению ряда исследований, при визуализации головного мозга повышенная эластичность была неспецифически связана с различными поражениями, включая рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, что требует дальнейших научных разработок (Wuerfel J. et al., 2010). Также изучаются возможности применения для поджелудочной железы и почек, поскольку увеличение жесткости в некоторых экспериментах было связано с фиброзом, хроническими заболеваниями и злокачественными новообразованиями (Kirpalani A. et al., 2017; Kolipaka A. et al., 2017).

1.11 Функционально-когнитивные тесты

Для комплексной оценки состояния пациента рекомендуются не только клинико-инструментальные методы, но и применение функционально-когнитивных тестов, полноценно отражающих анализируемые исполнительные функции человека в различных диагностических задачах.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). По данным авторов, MoCA обладает прогностическим значением в оценке нейропсихологического статуса у пациентов в раннем восстановительном периоде после манифестации инсульта. Авторы отмечают, что анализ когнитивных изменений головного мозга может предсказать функциональный исход ишемического инсульта через 3–6 месяцев, особенно у пациентов с более тяжелым течением (Ковальчук В.В. и соавт., 2024). Тест MoCA является надежным инструментом для оценки когнитивных функций, обладающий высоким достоверным уровнем корреляции с более подробными нейропсихологическими тестами (Pinto T. et al., 2019). При этом ряд авторов отмечает, что когнитивный тест MoCA в некоторых случаях даже превосходит

более специализированный тест MMSE (Ciesielska N. et al., 2016). Таким образом, проведение MoCA-тестирования позволяет прогностически оценить функционально-когнитивные изменения головного мозга в раннем восстановительном периоде после манифестации ишемического инсульта. Однако для всесторонней оценки состояния пациента необходимо сопоставление полученных результатов с анамнезом и клинико-лабораторными данными (Pirani A. et al., 2022). Модифицированная шкала Рэнкин (modified Rankin Scale, mRS) является универсальной шкалой, которая позволяет проводить прогностическую оценку реабилитационного потенциала у пациентов после манифестации инсульта (Макаров А.О. и соавт., 2016). Тест mRS заключается в оценке и стадировании утраченных рутинных физических функций с присвоением баллов, согласно системе анкетирования (Saver J. et al., 2021). Авторы отмечают, что интерпретация должна быть в совокупности с другими диагностическими методами, опираться только на надежные критерии для выставления баллов (Zhao H. et al., 2010).

1.12 Заключение

В последнее время наблюдается тенденция к увеличению показателей заболеваемости, смертности и инвалидизации у пациентов, перенесших ишемический инсульт, при этом увеличение возможностей диагностических методов является областью интереса множества научных групп.

Применение КТ- и МР- методов является выбором для диагностики патологических изменений при ишемическом инсульте (Алдатов Р.Х. и соавт., 2025). В целях оценки функциональных изменений головного мозга активно разрабатываются и применяются отдельные перфузионные последовательности с введением контрастного вещества, что, в ряде случаев, может быть затруднительно и иметь негативные последствия у пациентов с коморбидным состоянием с развитием возможных осложнений (Алдатов Р.Х. и соавт., 2019).

Проведенный обзор специализированной литературы свидетельствует о том, что бесконтрастный перфузионный метод МРТ позволяет проводить комплексную количественную оценку состояния церебрального кровотока пациента (Демин Д.С. и соавт., 2015), что при должной постобработке результатов, позволяет достоверно оценивать состояние микроциркуляторного русла.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная работа была выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Российская Федерация с 2021 по 2025 годы. Дизайн исследования является обсервационным, аналитическим, проспективным, одноцентровым, представлен на рисунке 7.



Рисунок 7 – Дизайн исследования

Исследование включает из 4 этапа:

1. Разработка научно-диагностического подхода обследования пациентов, включающий:
 - a. Создание МРТ протокола сканирования для младшей и старшей возрастных групп, включающий рутинные и дополнительные исследовательские задачи;

b. Создание МРТ протокола сканирования для пациентов в раннем восстановительном периоде после манифестации ОНМК, включающий рутинные и дополнительные исследовательские задачи;

c. Разработка комплексной оценки состояния пациента с дополнением функционально-когнитивных тестов.

2. Набор добровольцев в исследование разных возрастных групп и выполнение исследования, согласно разработанному МР-протоколу и проведение функционально-когнитивных тестов:

a. Набор условно-здоровой младшей возрастной группы в возрасте 18-25 лет;

b. Набор условно- здоровой старшей возрастной группы в возрасте 40-70 лет;

c. Набор пациентов в раннем восстановительном периоде после манифестации ОНМК, в соответствии с клиническим диагнозом МКБ-10: I63. Инфаркт мозга. Проведение трехкратного динамического наблюдения на 1-3 сутки, 7-10 сутки и спустя 3-4 месяца после манифестации заболевания.

3. Создание алгоритма и программная постобработка функциональных последовательностей с учетом математических, технических особенностей методов;

a. Обработка изображений pCASL с получением карт церебральной перфузии;

b. Анализ объемного кровотока в магистральных артериях шеи и расчет относительной церебральной перфузии по данным q2D PCA;

4. Проведение статистической обработки получаемых данных с учетом силы выборки, нормальности распределения.

2.1 Разработка протокола обследования пациентов

Для младшей и старшей возрастных 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 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 в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика рутинного протокола МР-исследования

Параметры	T1W_TFE	T2W_TSE	FLAIR-SPIR	DWI-EPI_2b
Ориентация срезов	3D	аксиальная	3D	аксиальная
Импульсная последовательность	TFE	TSE	TSE	EPI
TR/TE	7,7/3,7	3000/80	4800/340	3524/89
Матрица	252x227	368x249	256x206	144x122
Размер voxеля, мм (сагит x попер хверт)	1x1x2	0,6x0,7x4	1,14x1,14x1,14	1,6x1,9x5
Время сканирования	3 мин 1 сек	1 мин 18с	05 мин 31с	1 мин 03 сек

Исследование было дополнено применением функциональных методик: q2D PCA на область магистральных артерий шеи и pCASL на область больших полушарий головного мозга. В рамках протокола обследования осуществлялась визуализация протонной плотности с построением M0-карты поля для дальнейшей программной корегистрации. Позиционирование срезов pCASL осуществлялось путем установки области маркирования перпендикулярно магистральным сосудам шеи (по данным 3D TOF). Область визуализации pCASL захватывала весь объем головного мозга (преимущественно кору больших полушарий) без учета верхнего сагittalного синуса и пазух черепа в целях минимизации артефактов. Геометрия позиционирования метода pCASL совпадала с позиционированием T1-ВИ, протонной плотностью, что продемонстрировано на рисунке 8.



Рисунок 8 – Позиционирование метода pCASL, протонной плотности. А – коронарная плоскость, Б – сагиттальная плоскость, В – сагиттальная плоскость. Желтый прямоугольник – область визуализации; серый прямоугольник – область маркирования

Согласно физическим принципам метода, были подобраны и апробированы значения параметров pCASL в соответствии с прогнозируемой задержкой транзита инвертированных спинов крови в области интереса, ориентации срезов и воксельным разрешением, что продемонстрировано в таблице 4.

Таблица 4 – Параметры и значения последовательности pCASL

Параметры	Значения
Ориентация срезов	аксиальная
Импульсная последовательность	EPI
TR/TE	4550/16
Матрица	88x88
Размер вокселя, мм (сагит x попер x верт)	2.73x2.73x5.00
Dynamics	40
Label duration (LD)	1800
Post labeling delay (PLD)	1800 (контрольные группы)/2000 (пациенты с ОНМК)

В рамках исследования также были подобраны параметры и значения для фазово-контрастного метода, что указано в таблице 5. Проводилась ретроспективная кардиосинхронизация сбора данных.

Таблица 5 – Параметры и значения последовательности q2D PCA

Параметры	Значения
Ориентация срезов	аксиальная
Импульсная последовательность	EPI
TR/ TE	9.1/5.4
Матрица	132x88
Размер вокселя, мм (сагит x попер x верт)	1.15x1.15x5.00
NSA	2
Physiology	Синхронизация с частотой сердечных сокращений
Velocity Encoding, см/с	100

Позиционирование осуществлялось на уровне шейных отделов внутренних сонных артерий (C1-сегменты по Bouthillier) и позвоночных артерий (V2-сегменты) с дальнейшей постобработкой результатов и оценкой показателей сосудистого русла в мл/сек, что продемонстрировано на рисунке 9.



Рисунок 9 – TOF MRA-изображения (слева – корональная, справа – сагittalная проекции) с отметкой красной линией уровня и ориентации сканирования q2D PCA

Для комплексного анализа когнитивных функций пациентов применялись стандартизованные опросные методики: MoCA для выявления когнитивных нарушений и mRS для определения степени функционального восстановления после перенесенного инсульта.

Тест MoCA представляет собой набор заданий, включающий: создание альтернирующего пути, зрительно-конструктивную проверку навыков, а также блоки «называние», «память», «внимание». Также оценивается беглость речи, абстракция, отсроченное воспроизведение и ориентация. На прохождение теста затрачивается около 10 минут времени. В связи с тем, что данный тест имеет обширную научную достоверность, в текущем исследовании он был также апробирован у младшей ($n = 20$) и старшей ($n = 20$) возрастных групп случайной выборкой с дальнейшей верификацией результатов по данным литературы; у пациентов с ОНМК – тест проведен трехкратно ($n = 42/40/23 - 1/2/3$ исследования соответственно) с дальнейшим подсчетом баллов. Результат 26 баллов и более считался референсным нормальным значением; результат ниже 26 баллов свидетельствовал о наличии когнитивного дефицита (Freud T. et al., 2020; Khan G. et al., 2022), продемонстрировано на рисунке 10.

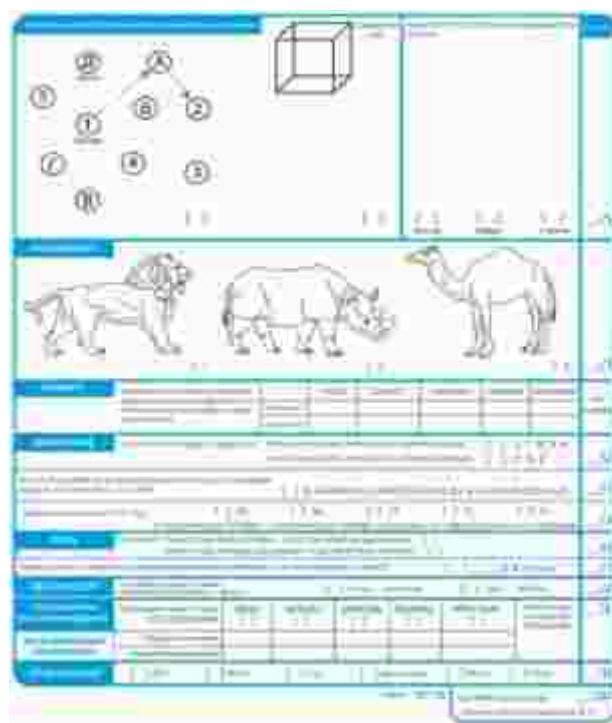


Рисунок 10 – Анкета монреальской шкалы оценки когнитивной функций (MoCA)

Также у трех исследуемых групп была проведена оценка функционального состояния по тесту mRS. Применялась бальная система с разграничением на дифференцирующие вопросы:

1 балл – пациенты могут иметь некоторые физические или когнитивные симптомы, но при этом могут вернуться на прежнюю работу, заниматься прежней активностью и им необходимо столько же времени, как и до болезни на выполнение рутинных задач.

2 балла – пациент не может выполнять прежнюю активность, которая была до заболевания, однако при этом может обслуживать себя самостоятельно, не нуждается в дополнительной помощи или поддержке. Не нуждается в наблюдении.

3 балла – пациент может обслуживать себя самостоятельно в большей части дел, однако для выполнения некоторых нуждается в помощи. Так, например, поход в магазин может быть затруднительным для таких пациентов.

4 балла – пациент не имеет возможности передвигаться без посторонней помощи. Нуждается в необходимой поддержке в рутинных задачах: одеться, приготовить пищу, произвести уборку в квартире. Нуждается в наблюдении на весь период реабилитации и восстановления.

5 баллов – пациент не может передвигаться сам, без посторонней помощи и поддержки. Нуждается в непрерывной помощи и наблюдении на весь период болезни и реабилитации, особенно при выполнении несложного рода повседневных действий: прием пищи, поход в туалет и др.

Однако в некоторых диагностических случаях бывают сложности в дифференцировке между смежными баллами, для этого используются ключевые вопросы, продемонстрированные в таблице 6.

Таблица 6 – Ключевые вопросы оценки по тесту mRS

Ключевой вопрос	Отличия в бальной системе
Имеются ли у Вас какие-либо симптомы заболевания?	0 или 1
Можете ли Вы выполнять дела и вести такую же жизненную активность, как и раньше?	1 или 2
Вы независимы в повседневной жизни?	2 или 3
Вы можете самостоятельно передвигаться без внешней помощи?	3 или 4
Можете ли Вы быть оставлены на несколько часов или один день, нуждаетесь ли Вы в постоянном уходе?	4 или 5

2.2 Набор добровольцев в исследование

Набор добровольцев для участия в исследовании начинался с проведения ознакомительной беседы и с подробного разъяснения полной программы обследования и значимости результатов. Исследование проводилось в полном соответствии с международными биоэтическими нормами, подразумевало обязательное информирование пациентов о целях и процедурах обследования, получение их добровольного письменного согласия на участие, а также строгое соблюдение принципов конфиденциальности персональных данных. Настоящее исследование было проведено при методическом сопровождении и контроле со стороны Локального этического комитета ФГБУН Института «Международный томографический центр» СО РАН с соблюдением всех этических норм, включая положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 года) и требования Приказа Минздрава России №266 от 19 июня 2003 года "Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации", что гарантировало полное соответствие международным и российским стандартам биоэтики.

2.2.1 Набор условно-здоровых групп

В исследовании приняли участие две возрастные группы добровольцев: младшая ($22,03 \pm 2,53$ года) и старшая ($52,53 \pm 7,93$ года), представлено в таблице 7. Всем участникам провели МР-томографию на томографе Philips «Ingenia» 3.0T, включая как стандартный протокол обследования, так и расширенный, с дополнительным выполнением функционально-когнитивных тестов для комплексной оценки состояния.

Таблица 7 – Критерии включения и исключения возрастных групп

Критерии включения и исключения	Группа 18-25 лет	Группа 40-70 лет
Острые или хронические заболевания	Отсутствуют	Отсутствуют или компенсированы
Объемного-очаговая патология головного мозга по данным структурной МРТ	Отсутствуют	Отсутствуют или единичные хронические дисциркуляторные очаги
Критерии включения и исключения	Группа 18-25 лет	Группа 40-70 лет
Оценка позвоночных и внутренних сонных артерий по данным 3D TOF	Отсутствие сужения просвета и признаков атеросклеротического поражения	Отсутствуют гемодинамически значимые стенозы

Общими критериями отбора являлись: возраст исследуемых – от 18 до 25 лет для младшей группы, от 40 до 70 лет для старшей группы; наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании; отсутствие клинических жалоб и неврологического дефицита; отсутствие острых сосудистых событий в анамнезе (в том числе гипертонические кризы, ишемические/геморрагические инсульты, внутричерепные кровоизлияния, травматические проявления). А также критерии включения и исключения младшей и старшей возрастных групп, что продемонстрировано в таблице 7.

2.2.2 Набор группы пациентов в раннем восстановительном периоде ОНМК

Скрининговое обследование было проведено 122 пациентам 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. с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения» в соответствии с клиническим диагнозом МКБ-10: I63. Инфаркт мозга

Критериями включения являлись: подтверждение диагноза по данным МР-томографии; отсутствие иных объемно-очаговых патологий; соответствие

возрастной категории группы (40 до 70 лет); прохождение функционально-когнитивных тестов; наличие подписанного информированного добровольного согласия. Критерии не включения: любые объемно-инфилтративные, очаговые поражения головного мозга, отсутствие подписанного информированного согласия.

Таким образом, по результатам тщательного отбора в данную группу было включено 42 пациента (35% от общего числа обследуемых), средний возраст которых составил $54,4 \pm 9,8$ лет, что продемонстрировано в таблице 8.

Таблица 8 – Демографические характеристики участников исследования

Показатели	Младшая возрастная группа (n = 40)	Старшая возрастная группа (n = 40)	Группа пациентов после манифестации ОНМК (n = 42)
Пол, абс. (%)	Мужчины - 20 (50%) Женщины - 20 (50%)	Мужчины-20 (50%) Женщины - 20 (50%)	Мужчины - 21 (50%) Женщины – 21 (50%)
Средний возраст, лет	Мужчины – $21,1 \pm 2,7$ Женщины – $21,8 \pm 2,3$	Мужчины – $49,6 \pm 6,5$ Женщины – $55,4 \pm 8,3$	Мужчины – $53,2 \pm 8,0$ Женщины – $55,2 \pm 9,6$

Исследуемым пациентам было выполнено трехкратное динамическое наблюдение на МР-томографе с силой поля 3.0 Тесла Philips «Ingenia» и дополнением тестами MoCA и mRS на 1-3 сутки (первое исследование), 7-10 сутки (второе исследование) и 3-4 месяц (3 исследование) с использованием рутинного МР-протокола, дополнением pCASL, функционально-когнитивными тестами. Проведение метода q2D PCA составляет технические трудности в связи с функциональной и эмоциональной лабильностям пациентов при проведении обследования, что выражается в беспокойном положении, невозможностью проведения длительных исследований, а также в связи с присущими коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями, не позволяющими осуществлять достоверную ретроспективную кардиосинхронизацию и получение значений объемной скорости кровотока в магистральных артериях шеи.

Первое исследование прошло 42 человека; второе исследование прошло 40 человек (95% от включенной группы); третье исследование – 23 пациента (54%).

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.

2.3 Алгоритм и программная постобработка функциональных последовательностей

После проведения рутинного и расширенного протокола обследования, включая когнитивные тесты, а также отбора групп пациентов согласно критериям включения и исключения, сбора визуализируемых данных, был разработан алгоритм постобработки функциональных методик.

2.3.1 Обработка изображений pCASL

Для получения количественных результатов по данным бесконтрастной МР-перфузии был разработан и применен алгоритм, включающий использование специализированных и непрофильных ПО. Так, в связи с технической легкостью применения для обработки данных основным ПО был выбран – Basil Toolset (FSL, University of Oxford), который является бесплатным, поддерживает пульсовые, псевдонепрерывные последовательности ASL, а также может осуществлять сегментацию T1-взвешенных изображений на основе пакета FSLnat проводить частичную объемную коррекцию. Однако выявленные ограничения используемого программного обеспечения, включающие необходимость дополнительной конвертации DICOM-файлов в формат NIfTI для последующей обработки данных, а также повышенные требования к вычислительным ресурсам, обусловливают обязательное использование вспомогательных ПО. В рамках данного исследования

был разработан алгоритм постобработки, включающий несколько последовательных этапов.

Первым этапом является получение и отбор необходимых данных с МР-станции в формате dicom. Файлы представляют собой архив МР-изображений, из которых в дальнейшем отбираются T1-ВИ последовательности, pCASL и протонно-взвешенные изображения, используя рутинные программы просмотра изображений. В дальнейшем делается раскрытие тегов в ПО «MATLab» (The MathWorks) для отбора контрольных и меченых изображений pCASL, продемонстрировано на рисунке 11.

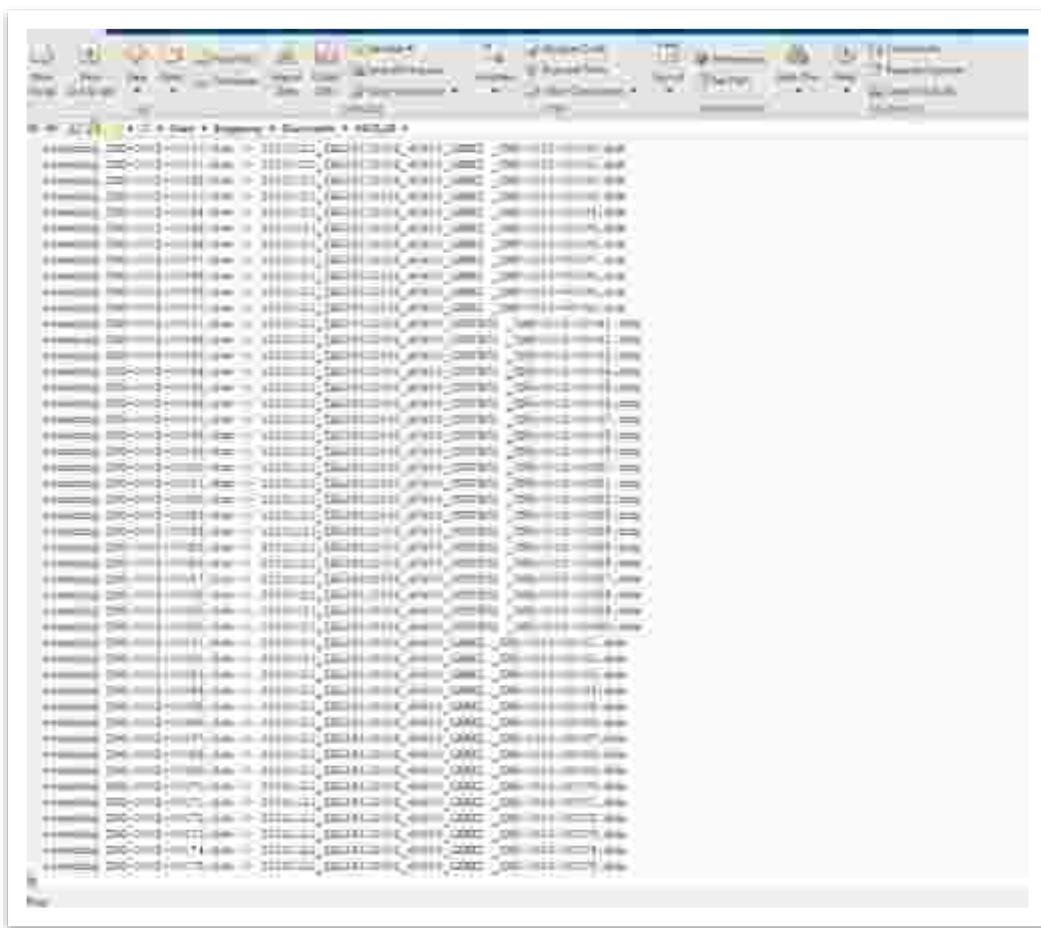


Рисунок 11 – Раскрытие тегов в системе просмотра изображений

Вторым этапом является конвертирование полученных контрольных и меченых изображений в nifti-формат, необходимый для дальнейшего анализа в

Basil Toolset. Конвертирование форматов осуществляется посредством языка программирования Python в рамках установленного и оптимизированного проекта «dicom2nifti», что продемонстрировано на рисунке 12.



Рисунок 12 – Конвертирование dicom-формата в nifti-формат с использование языка программирования python

Полученные на втором этапе данные использовались в дальнейшей постобработке в программе Basil Toolset (на основе FSL).

Так, первым шагом является загрузка изображений с учетом контрольно-меченных пар изображений, а также указание технических параметров проведенного МР-исследования. Количество PLD: 1; Label/Control pairing: Control then label; Bolus duration: 1.8; PLDs: 1.8; Readout: 2D (EPI); Time per slice: 47.50. Вторым шагом является корегистрация со структурным T1-взвешенным изображением, трансформирование в MNI-пространство, путем применения встроенной функции FSL-ANAT. Третьим шагом является калибровка изображений M0-протонной плотности: M0-type: PD (long TR); TR:4,55; Calibration gain: 1; Calibration mode: voxelwise. На четвертом шаге необходимо выбрать подходящие параметры постобработки: T1(s): 1,65; T1b (s): 1,65; Fix label duration;

Motion correction; Partial Volume Correction. В рамках анализа также необходимо включить «White paper mode», который представляет в себя консенсус константных значений, упрощающих сложные кинетико-технические расчеты, что продемонстрировано на рисунке 13.

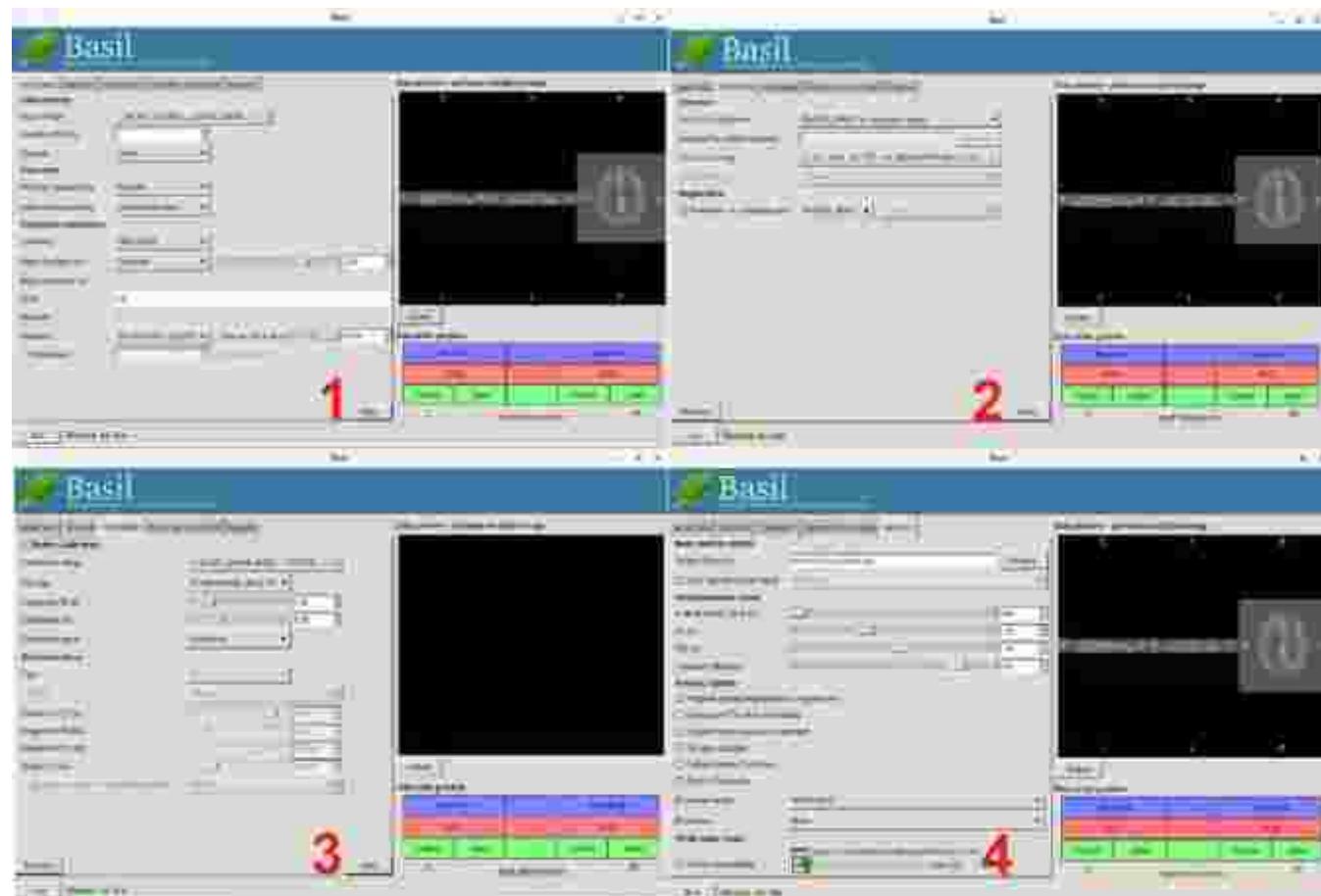


Рисунок 13 – Шаги обработки pCASL в программном обеспечении Basil Toolset (FSL). Изображение 1 – этап ввода данных; 2 – параметры структурной обработки; 3 – параметры калибровки; 4 – параметры анализа и ключевая папка.

Итогом постобработки является получение нормализованных, корегированных с T1-ВИ 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. Таким образом были получены карты церебральной перфузии у молодой и старшей

возрастных групп с дальнейшим подсчетом и проведением статистической обработки результатов.

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 CBF в 4-х областях интереса (Рисунок 14): очаг ишемии (CBF stroke - CBF_s); 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).

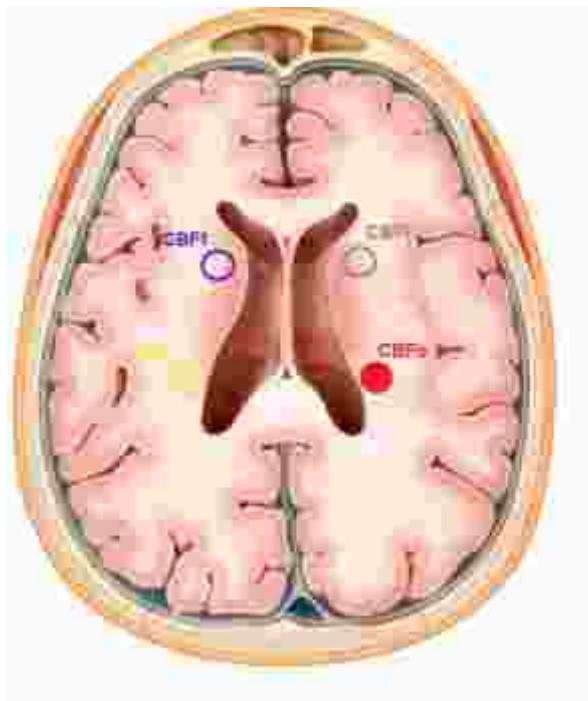


Рисунок 14 – Схема расположения анализируемых областей интереса (ROI)

Выделение объемного участка на интересующих срезах проводилось с необходимой корректировкой границ интактной и пораженной мозговой ткани. В область интереса включалось пораженное белое и серое вещество, без учета ликворосодержащих пространств, что дополнительно требовало использование коррекции частичного объема, при котором CBF серого вещества оценивается в

каждом вокселе путем регрессии объемов серого и белого вещества из изображений перфузии.

2.3.2 Анализ объемного кровотока в магистральных артериях шеи и расчет относительной церебральной перфузии по данным q2D PCA

Был произведен анализ объемной скорости кровотока (мл/с) при выделении области вдоль границы внутреннего контура сосудов в средней трети шейных сегментов внутренних сонных и позвоночных артерий в специализированном предустановленном программном обеспечении вендора по анализу количественной фазово-контрастной МРТ, что продемонстрировано на рисунке 15. Достоверность получаемых результатов на МР-томографе была ранее подтверждена в рамках модельных экспериментов (Stankevich Y. et al., 2015; Boiko A. et al., 2017).

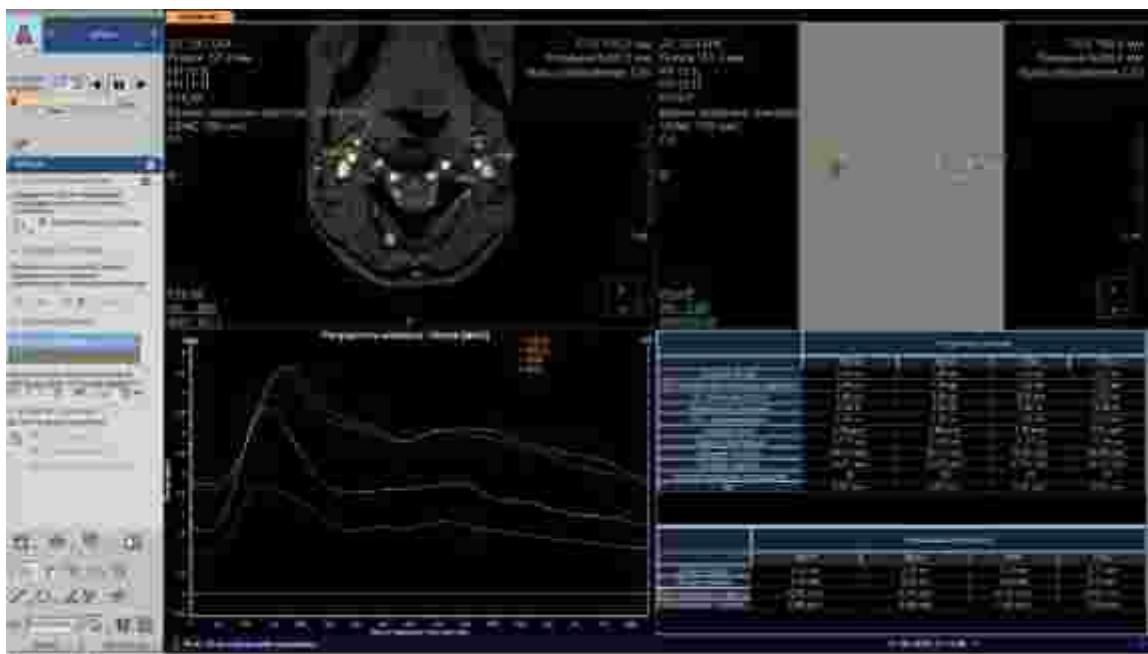


Рисунок 15 – Программное обеспечение вендора с обработкой потока в анализируемых областях интереса с выделением внутреннего контура сосудов.

Следующим этапом является сегментация Т1-ВИ и проведение 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 (2):

$$6000 * \frac{(VA_r + VA_l) + (ICA_r + ICA_l)}{1,045 * \left(\frac{V}{1000}\right)} \text{ (мл/100г/мин), где } (2)$$

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

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

ICA_r , ICA_l – 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.

2.4 Статистическая обработка получаемых данных

Статистическая обработка проводилась 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. После определения нормальности распределения, были применены параметрические методы статистики.

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. Проведен расчет и сравнение средних значений количественной шкалы по подгруппам.

Для статистического анализа данных использовались следующие методы: t-критерий Стьюдента для независимых выборок при межгрупповом сравнении (контрольная и исследуемая группы), t-критерий для зависимых выборок при оценке динамических изменений у пациентов с ОНМК, а также корреляционный анализ с расчетом коэффициента Пирсона. Во всех случаях статистически значимыми считались различия при уровне $p<0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ

3.1 Алгоритм научно-диагностического подхода исследования перфузии

Был разработан научно-диагностический подход с получением количественных данных о магистральном и тканевом церебральном кровотоке методами ASL и q2D PCA.

Предложенный протокол сканирования позволяет на первых этапах провести морфоструктурную оценку состояния головного мозга по данным DWI-EPI, T1-ВИ, T2-ВИ и FLAIR, общей длительностью до 10 минут. В дальнейшем рутинный протокол сканирования дополняется методом pCASL, а также M0-картами и q2D PCA с подбором соответствующих параметров. Оптимизированный комплексный алгоритм (длительность: 23 минуты) позволяет провести структурную и функциональную оценку состояния головного мозга исследуемого.

Выбор ориентации срезов pCASL был обусловлен технической необходимостью маркирования зоны ниже области сканирования, а также дальнейшими аспектами постобработки. Была выбрана импульсная последовательность EPI – обладающая существенными планарными и разрешающими возможностями, однако был выявлен ряд существенных артефактов на границе ткань-воздух, что потребовало правильного позиционирования области визуализации при сканировании. Размеры вокселя, а также TR/TE-значения были выбраны в соответствии с общепринятыми данными. Было применено 40 динамических повторов, что позволило обеспечить дальнейшее усерднее и постобработку движений. Были подобраны индивидуальные параметры длительности маркирования (LD) и задержки маркирования с учетом литературных данных, кроме этого, исследование было дополнено последовательностью M0-карты поля для дополнительной корегистрации и получения надежных количественных результатов, что продемонстрировано в таблице 9.

Таблица 9 – 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) 2000 (пациенты с ОНМК)
Label distance	90	90
SNR	1.00	1.00
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, что продемонстрировано на рисунке 16.

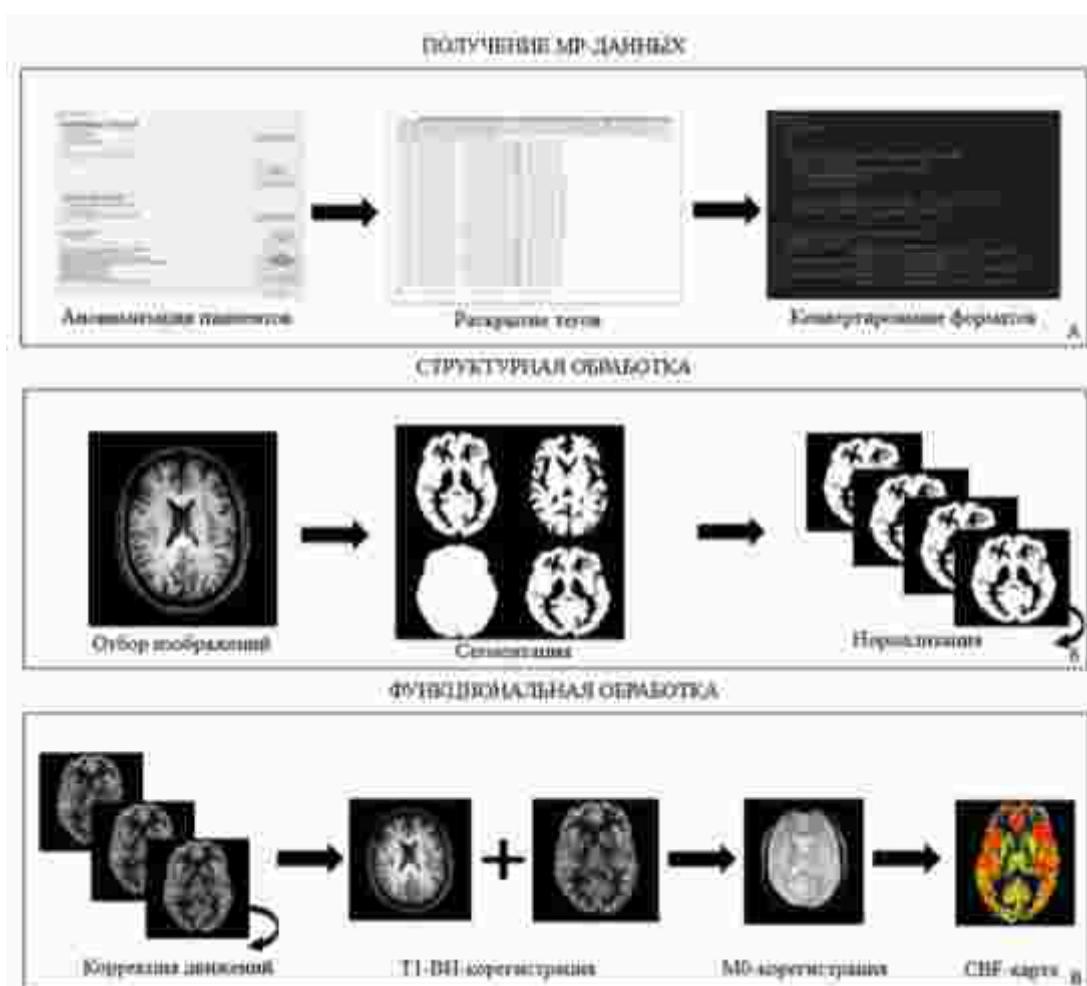


Рисунок 16– Схема постобработки данных pCASL с этапами получения МР-данных (А), структурной обработкой и сегментацией данных (Б), функциональной обработкой с получением перфузионных карт (В)

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.

Предложенный научно-диагностический подход позволяет получить надежные количественные значения церебрального кровотока методом бесконтрастной МР-перфузии в специализированном программном обеспечении.

3.2 Результаты межгрупповых сравнений контрольных групп

Были проанализированы индивидуальные карты церебральной перфузии двух групп здоровых добровольцев с подсчетом количественных значений перфузии CBF-ASL. Результаты ASL-перфузационного исследования продемонстрировали статистически значимые ($p<0,001$) межгрупповые различия церебрального кровотока: у молодых участников зафиксировано достоверное увеличение показателей CBF в сером веществе на 19,6% ($p<0,001$) и общего уровня мозговой перфузии на 13,7% ($p<0,001$) в сравнении с возрастной группой старшего поколения. При этом CBF белого вещества не демонстрировали статистически значимых межгрупповых различий ($p>0,05$), что продемонстрировано на рисунке 17 и в таблице 10.

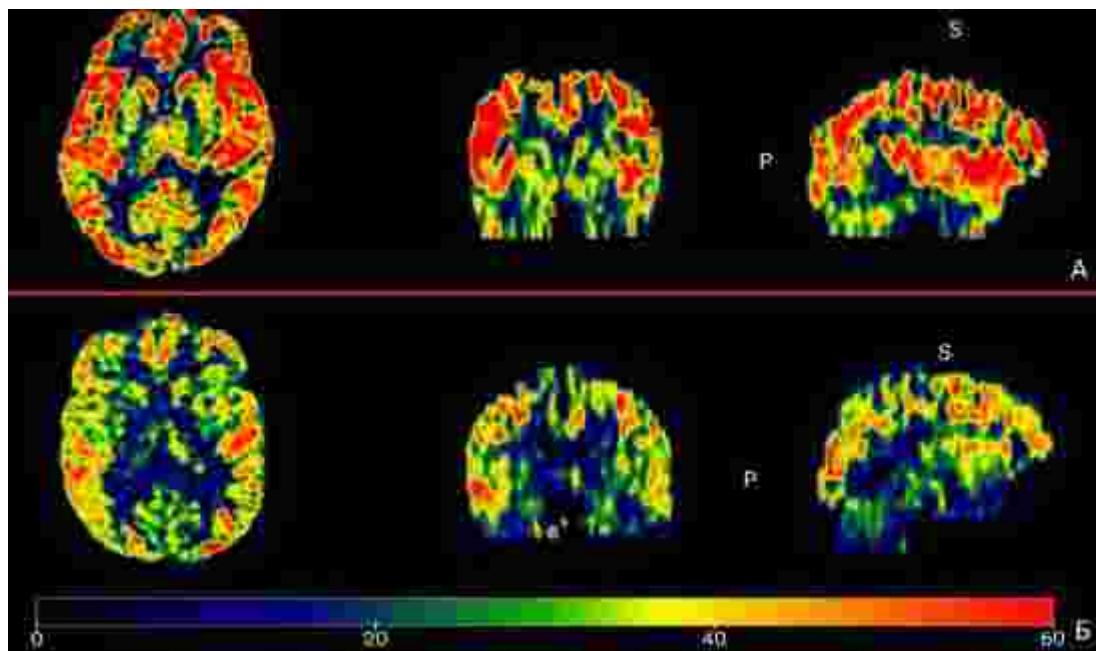


Рисунок 17 – CBF-карты перфузии. А (слева-направо) – аксиальное, корональное, сагиттальное изображения младшей возрастной группы. Б (слева-направо) – аксиальное, корональное, сагиттальное изображения старшей возрастной группы

На основании сегментации T1-взвешенных изображений проведен количественный анализ объемных характеристик головного мозга (cm^3) с последующим расчетом его массы с использованием стандартного коэффициента

плотности мозговой ткани ($1,045 \text{ г/см}^3$). Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия ($p<0,001$) морфометрических показателей между возрастными группами: у молодых добровольцев средние значения как объема, так и массы головного мозга достоверно превышали аналогичные параметры в старшей группе на 7%, что представлено в таблице 10.

Таблица 10 – Показатели возрастных групп по данным pCASL и T1-ВИ

Показатели	Серое вещество	Белое вещество	Общая перфузия	Объем головного мозга	Масса головного мозга
	мл/100г/мин			см ³	грамм
Младшая возрастная группа	46,69±6,10	17,78±2,51	64,48±8,20	1112,42±79,59	1172,92±83,17
Старшая возрастная группа	37,17±5,17	18,01±2,50	55,17±7,03	1037,50±103,60	1084,19±108,26
Достоверность отличий (p)	p<0,001	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Была проведена ручная разметка магистральных артерий на уровне шеи и получены значения (среднее значение ± ст.отклонение, мл/сек) в правой и левой внутренних сонных и позвоночных артериях у двух разновозрастных групп добровольцев по данным q2D PCA. Объемная скорость потока не имела достоверных отличий ($p>0,05$) между артериями ВСА правой и левой стороны, а также позвоночными артериями внутри каждой группы, что продемонстрировано в таблице 11. Однако было получено достоверное ($p<0,001$) снижение объемной скорости кровотока в магистральных артериях шеи у старшей возрастной группы относительно младшей в пределах 13-15%.

Таблица 11 – Средняя объемная скорость потока (мл/с) во внутренних сонных (ВСА) и позвоночных (ПА) артериях младшей и старшей возрастных групп по данным q2D PCA

Показатели	Правая ВСА	Левая ВСА	Достоверность отличий (p)	Правая ПА	Левая ПА	Достоверность отличий (p)
Младшая возрастная группа	4,27±0,78	4,15±0,60	p>0,05	1,86±0,76	1,94±0,64	p>0,05
Старшая возрастная группа	3,58±0,59	3,51±0,75	p>0,05	1,43±0,56	1,39±0,59	p>0,05
Достоверность отличий (p)	p<0,001	p<0,001	-	p<0,001	p<0,001	-

На основании индивидуальных показателей кровотока в позвоночных и внутренних сонных артериях, а также данных о массе мозга, по формуле (1) были вычислены значения церебральной перфузии (CBF-PCA) для каждого добровольца. Анализ выявил статистически значимое ($p<0,001$) увеличение показателей CBF-PCA в младшей возрастной группе ($61,95\pm7,63$ мл/100г/мин) по сравнению со старшей группой ($55,10\pm7,86$ мл/100г/мин), составляющее 8%, путем проведения обработки в специальном приложении, что продемонстрировано на рисунке 18.

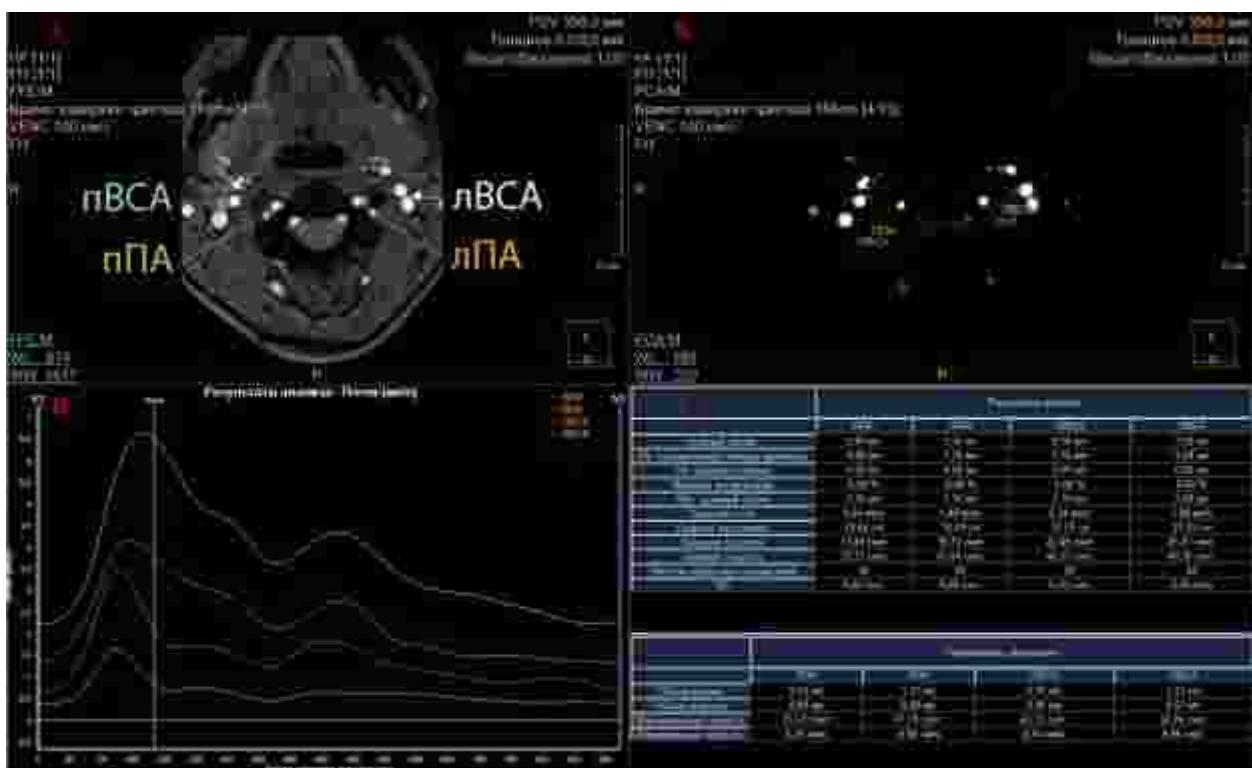


Рисунок 18 – Обработка данных q2D PCA. А – режим FFE/M; Б – режим PCA/M; В – график результатов анализа; Г – таблица результатов анализа. Примечание: пVСА – правая внутренняя сонная артерия; лVСА – левая внутренняя сонная артерия; пПА – правая позвоночная артерия; лПА – левая позвоночная артерия

Был проведен корреляционный анализ и получены данные, отражающие 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 19.

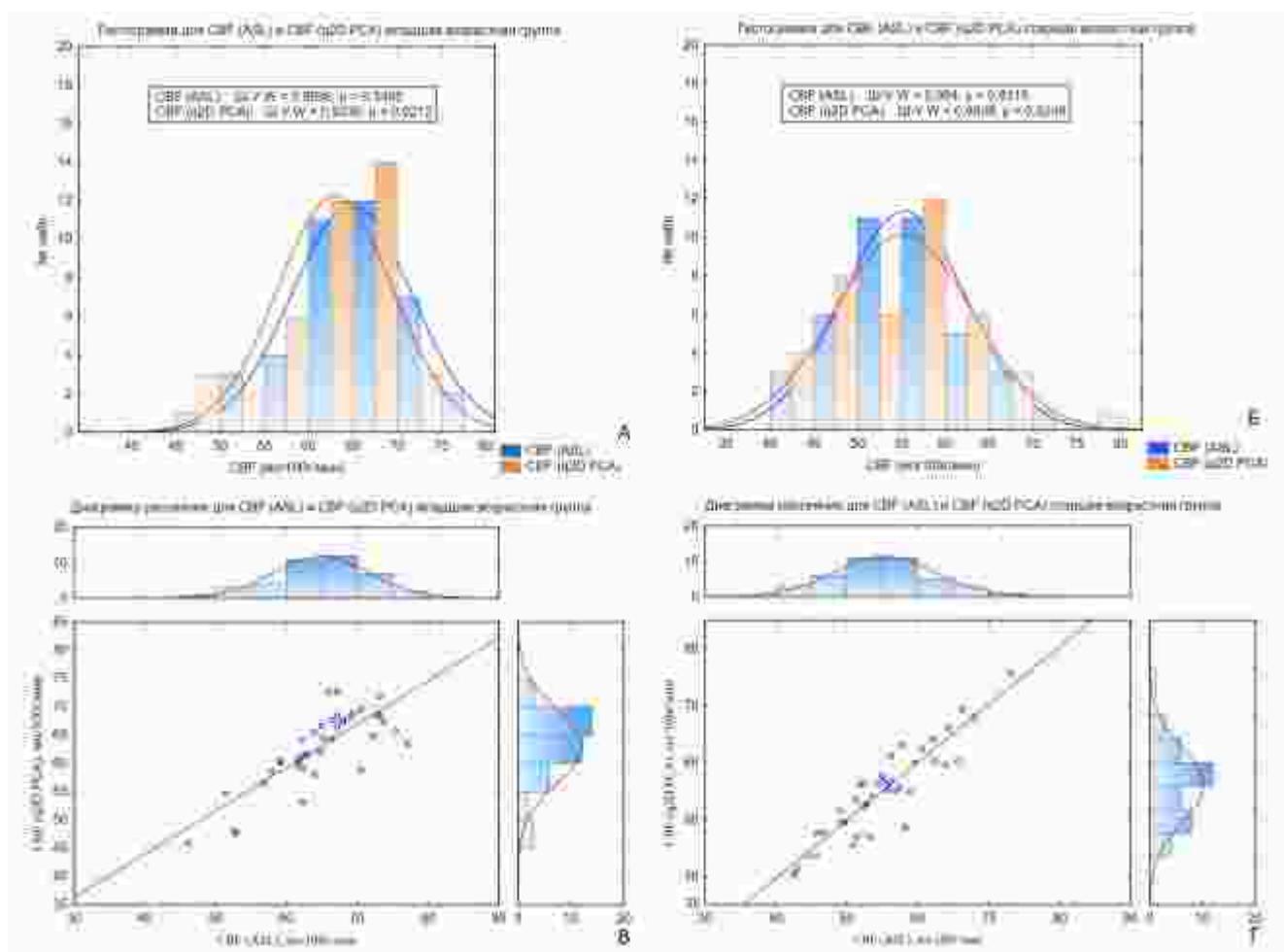


Рисунок 19 – Гистограммы и диаграммы рассеяния общего церебрального кровотока (CBF) по данным ASL и q2D PCA с получением гистограмм в младшей (А) и старшей (Б) возрастных группах и диаграмм рассеяния с корреляцией показателей в младшей (В) и старшей (Г) группах

3.3 Результаты внутригрупповых сравнений контрольных групп

Было выявлено, что перфузия серого вещества по данным ASL в младшей и старшей возрастных группах не имела значимых ($p>0,05$) отличий по полу, что продемонстрировано в таблице 12. 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%.

Таблица 12 – внутригрупповое сравнение перфузии и объемно-весовых показателей у контрольных групп

Перфузия серого вещества головного мозга (мл/100г/мин)			
Показатели	женщины	мужчины	Достоверность отличий (р)
Младшая возрастная группа	47,30±6,61	46,53±5,17	p>0,05
Старшая возрастная группа	37,86±4,76	36,47±5,58	p>0,05
Достоверность отличий (р)	p<0,05	p<0,05	–
Перфузия белого вещества головного мозга (мл/100г/мин)			
Показатели	женщины	мужчины	Достоверность отличий (р)
Младшая возрастная группа	17,95±2,75	17,81±2,07	p>0,05
Старшая возрастная группа	19,06±2,78	16,95±1,66	p<0,05
Достоверность отличий (р)	p>0,05	p>0,05	–
Объемные показатели головного мозга (см ³)			
Показатели	женщины	мужчины	Достоверность отличий (р)
Младшая возрастная группа	1087,75±64,41	1187,90±64,19	p<0,001
Старшая возрастная группа	986,55±75,85	1088,46±103,96	p<0,001
Достоверность отличий (р)	p<0,001	p<0,05	–
Весовые показатели головного мозга (грамм)			
Показатели	женщины	мужчины	Достоверность отличий (р)
Младшая возрастная группа	1087,75±64,41	1241,34±67,08	p<0,001
Старшая возрастная группа	1030,95±79,27	1137,44±108,65	p<0,001
Достоверность отличий (р)	p<0,05	p<0,05	–

Анализ морфометрических параметров головного мозга выявил сходные возрастные тенденции, однако продемонстрировал достоверные гендерные различия (p<0,001): у мужчин объемные и весовые показатели были на 8-9% выше, чем у женщин, как показано в таблице 12. При этом значимых половых различий в объемной скорости кровотока по исследуемым артериям (внутри обеих возрастных групп) обнаружено не было (p>0,05).

3.4 Результаты трехкратного динамического наблюдения у пациентов в раннем восстановительном периоде после манифестации острого нарушения мозгового кровообращения

Пациентам в раннем восстановительном периоде после манифестации ОНМК было выполнено построение индивидуальных карт церебральной перфузии для каждого из сроков наблюдения, что продемонстрировано на рисунке 20.

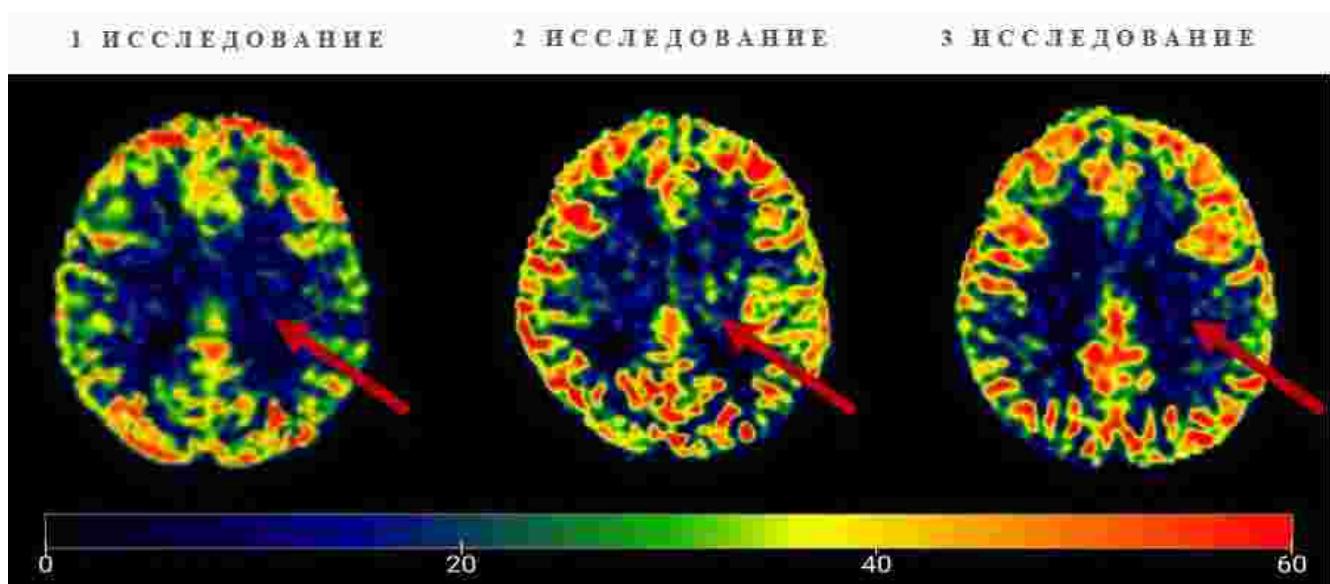


Рисунок 20 – Карта церебральной перфузии пациента К., 53 г. В раннем восстановительном периоде после инсульта. Примечание: красная стрелка – область инсульта

При проведении однофакторного дисперсионного анализа было выявлено, что на протяжении 1-3 исследований визуализируется статистически значимое изменение показателей перфузии в очаге ишемии (CBFs) – $F(2, 105) = 59, 14, p < 0,05$ (Рисунок 21). Таким образом, различия между наблюдениями статистически значимы, что позволяет отклонить нулевую гипотезу о равенстве средних между группами. При дальнейшем апостериорном анализе (*t*-критерий Стьюдента, $p < 0,05$) в исследуемой группе пациентов с ОНМК 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). При этом стоит отметить, что перфузия в визуально-интактных отделах головного мозга была достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в очаге ишемии на всех сроках наблюдения.

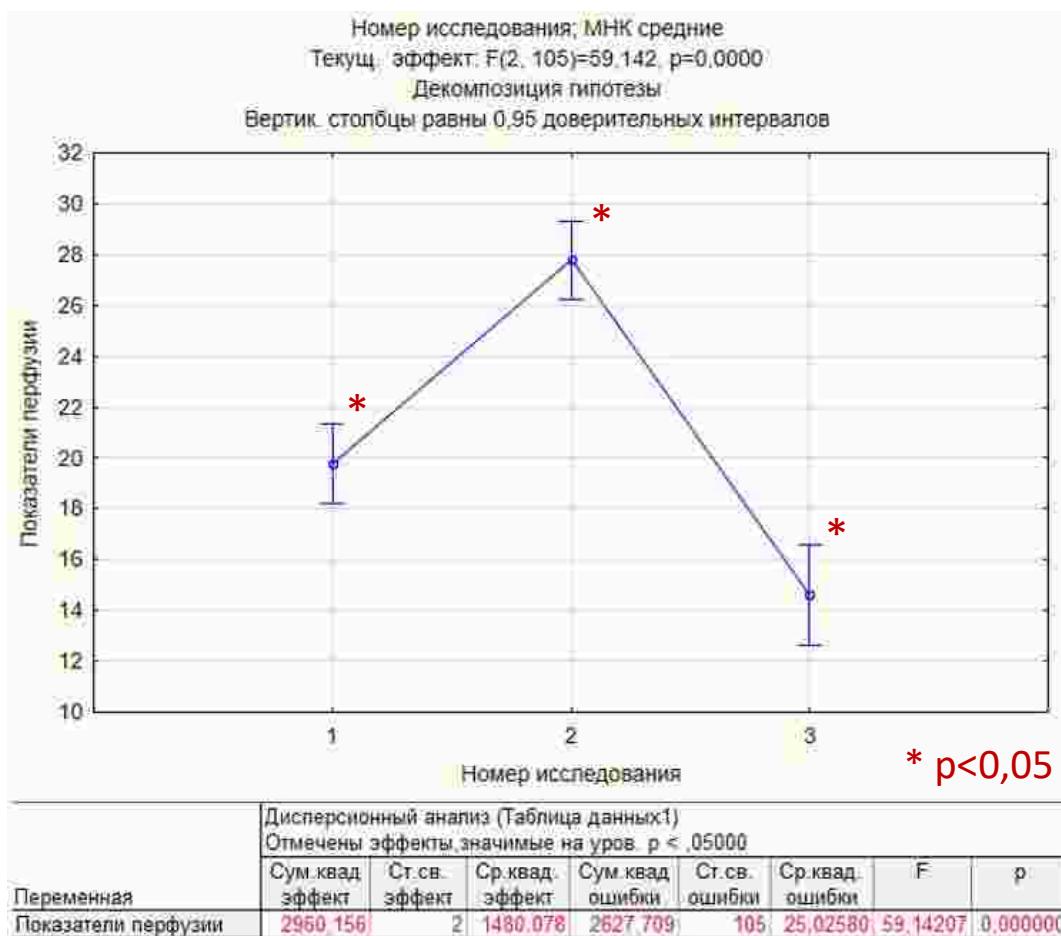


Рисунок 21 – Дисперсионный однофакторный анализ показателей перфузии в очаге ишемии при динамическом наблюдении инсульта на 1-3 исследования

Был проведен однофакторный дисперсионный анализ в интактной области ипсолатерального полушария (CBFi). Выявлено статистически значимое изменение показателей перфузии CBFi – $F(2, 104) = 3,59, p < 0,05$ при динамическом наблюдении (Рисунок 22). Результаты апостериорного анализа динамики CBFi выявили достоверное повышение перфузионных показателей между первым и

вторым обследованиями ($p<0,05$). Однако при последующем наблюдении (третье обследование) отмечался минимальный прирост значений церебрального кровотока, не имеющий статистической значимости ($p>0,05$). При этом значения перфузии CBF_i на 1-3 и 7-10 сутки составляет $33,62\pm4,98$ мл/100г/мин и $34,52\pm5,19$ мл/100г/мин, что достоверно ($p<0,05$) ниже относительно перфузии других анализируемых визуально-интактных областей, при этом к 3 месяцу перфузия в интактной области ипсилатерального полушария незначимо ($p>0,05$) отличается от других областей – $36,11\pm4,94$ мл/100г/мин.

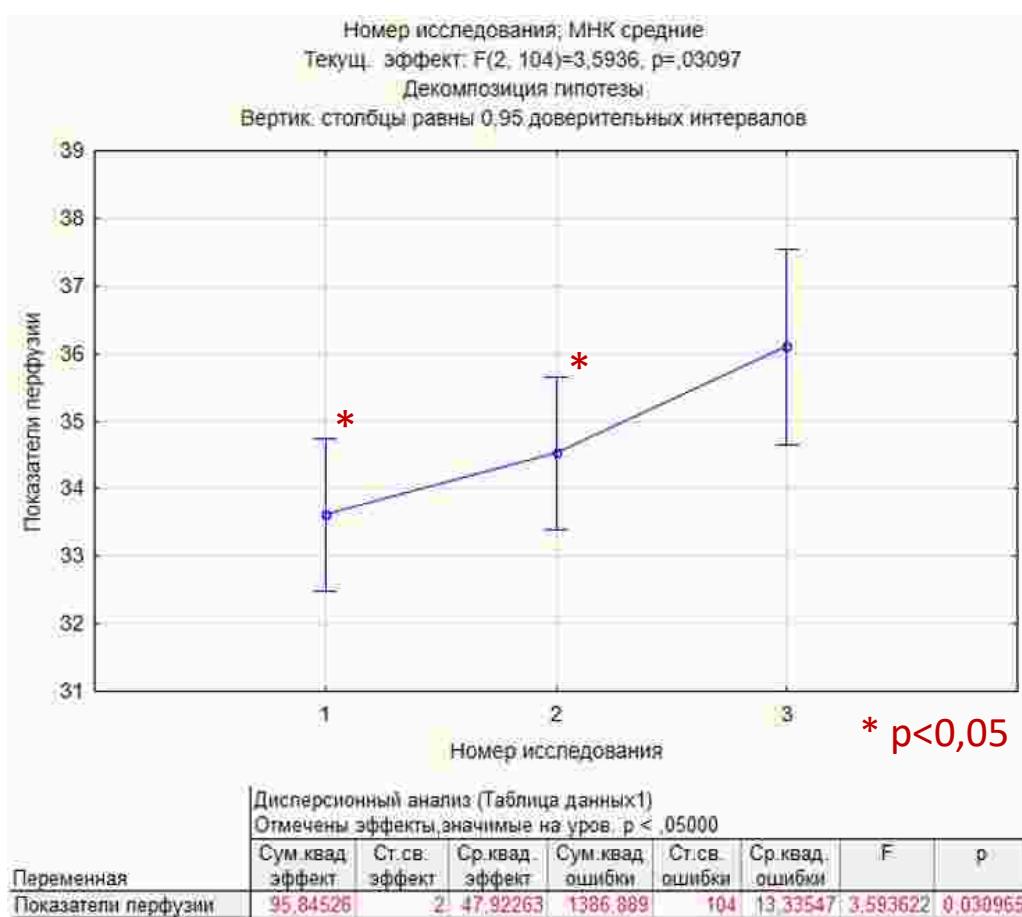


Рисунок 22 – Дисперсионный однофакторный анализ показателей перфузии в интактной области ипсилатерального полушария при динамическом наблюдении инсульта на 1-3 исследования

Наблюдается плавное незначимое ($p>0,05$) нарастание показателей перфузии во всех анализируемых визуально-интактных областях головного мозга от 1-го к 3-ему исследованиям, что продемонстрировано на рисунке 23 и 24.

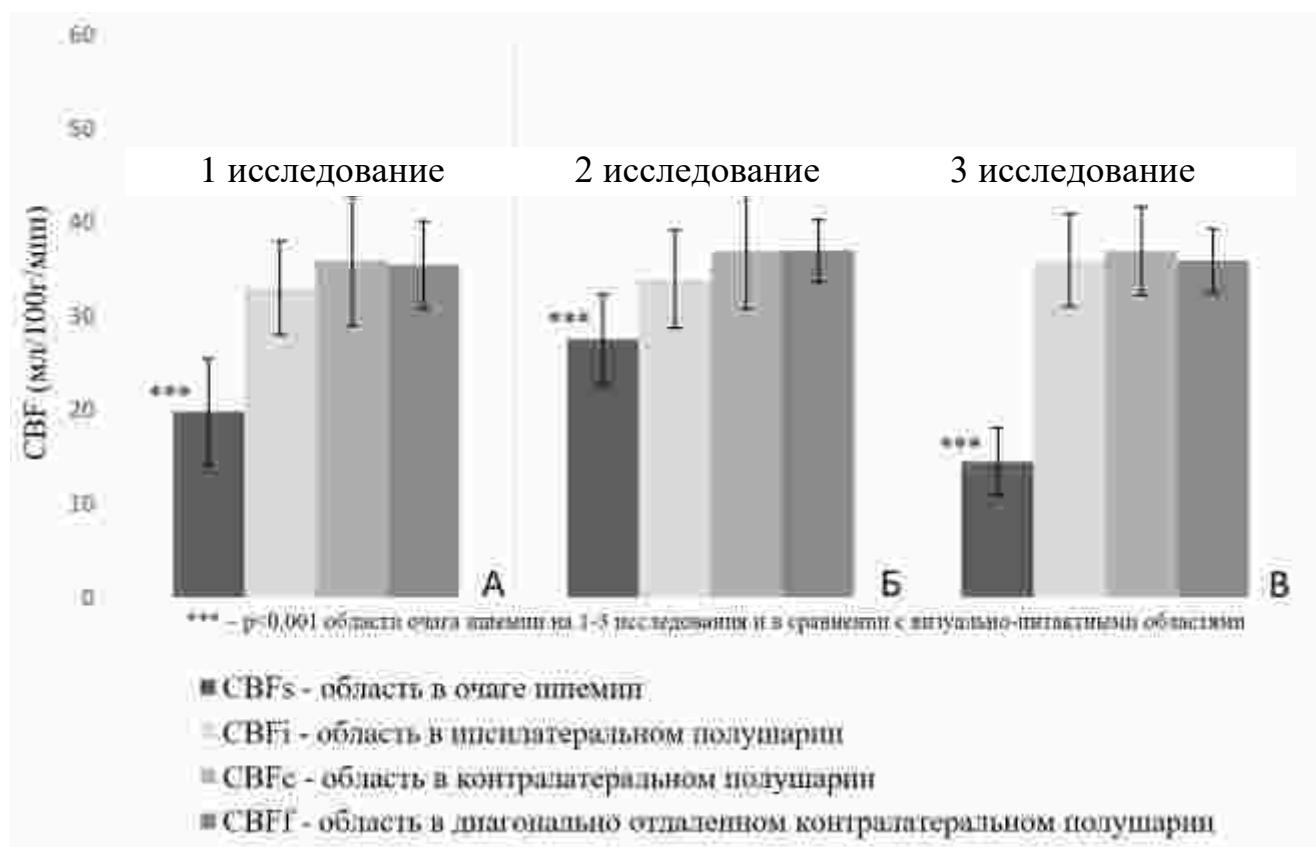


Рисунок 23 – Динамическое изменение показателей перфузии у исследуемой группы пациентов после манифестации ОНМК по данным pCASL

Сравнительный анализ перфузионных показателей между возрастными группами (младшая, старшая) и пациентами с ОНМК в динамике трехэтапного наблюдения выявил достоверное снижение ($p < 0,001$) церебрального кровотока в зоне ишемического поражения по сравнению с аналогичными анатомическими областями в обеих контрольных группах, что отражено на рисунках 23 и 24.

Значения перфузии у исследуемой и контрольных групп в динамике

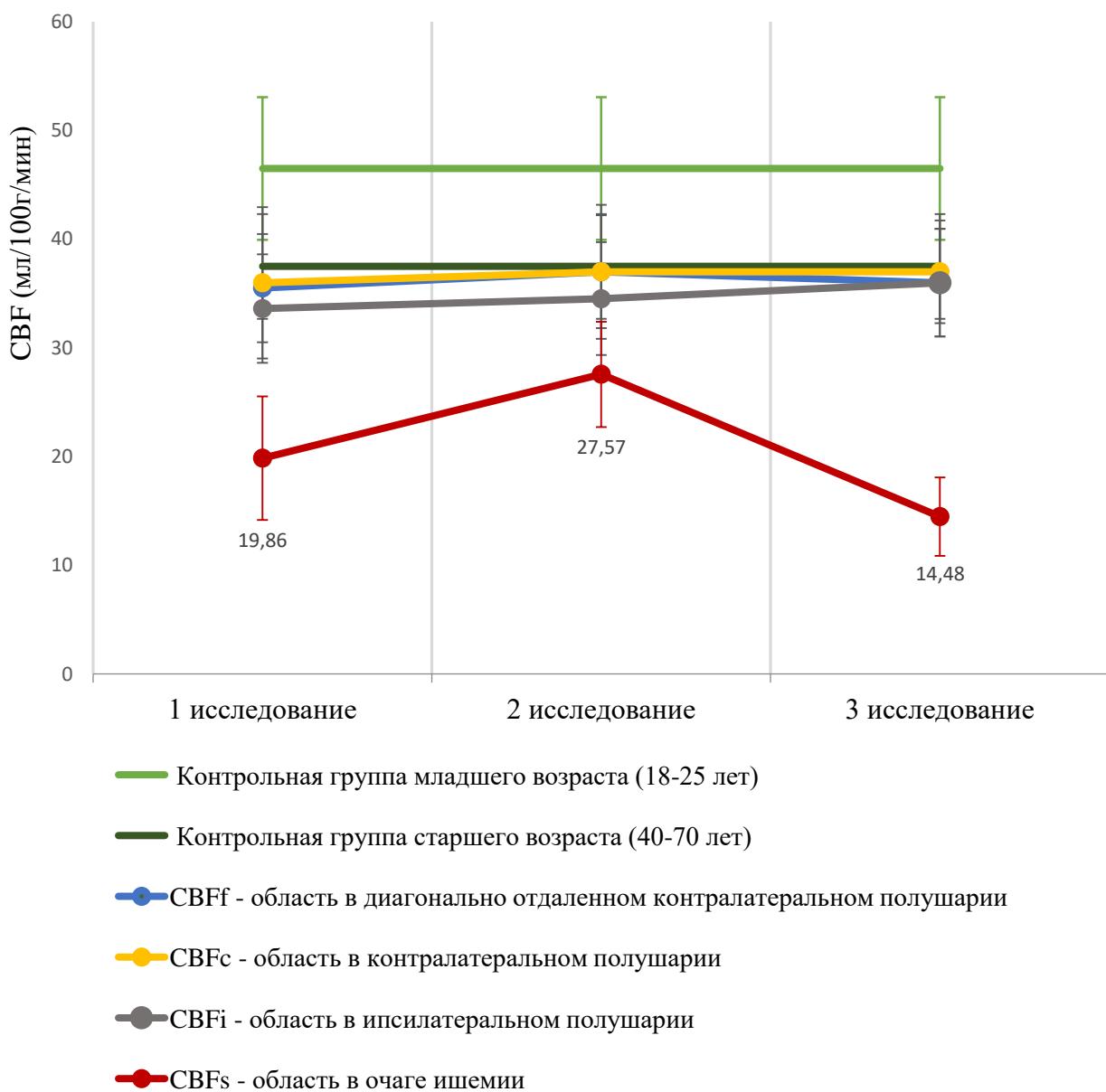


Рисунок 24 – Динамическое изменение показателей перфузии у контрольных и исследуемой групп по данным pCASL

При анализе визуально-интактных областей головного мозга у пациентов после манифестации ОНМК, а также в схожих анатомических ориентирах у младшей и старшей возрастных групп, выявлено достоверное ($p<0,001$) снижение показателей CBF_i относительно старшей возрастной группы в пределах 6% в ходе первого наблюдения, где было зафиксировано постепенное увеличение

исследуемых параметров на 4-5% к моменту второго исследования, с последующей нормализацией значений до уровня, характерного для старшей возрастной группы, что подтверждалось при третьем контрольном измерении. Результаты исследования выявили устойчивые различия в перфузионных показателях: у младшей возрастной группы значения CBF достоверно превышали ($p<0,001$) показатели как интактных зон (на 20-21%), так и области ишемического поражения у пациентов с ОНМК (на 57%, 40% и 69% для 1-го, 2-го и 3-го обследований соответственно), что продемонстрировано на рисунке 24.

3.5 Результаты трехкратного динамического обследования по функционально-когнитивным тестам

Для проведения комплексной оценки состояния пациентов были проведены функциональные (mRS) и когнитивные тесты (MoCA) у младшей ($n = 20$), старшей возрастных групп ($n = 20$), а также трехкратно у пациентов в раннем восстановительном периоде после манифестации ОНМК ($n = 42, 40, 23 - 1, 2, 3$ исследования соответственно), что продемонстрировано в таблице 13.

В младшей и старшей группах условно-здоровых добровольцев не было выявлено достоверных межгрупповых отличий по результатам проведенных функционально-когнитивных тестов ($p>0,05$), при этом полученные показатели находились в пределах референсных значений.

Таблица 13 – Результаты тестирования по функционально-когнитивным методикам

Показатели	Младшая возрастная группа	Старшая возрастная группа	Пациенты в раннем восстановительном периоде после манифестации ОНМК		
			1 исследование	2 исследование	3 исследование
Количество анкетируемых	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

Результаты однофакторного ANOVA продемонстрировали наличие статистически значимой динамики показателей MoCA-теста в ходе трех последовательных обследований $F (2, 98) = 11,18$, $p<0,001$. 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 (Таблица 13, Рисунок 25, 26).

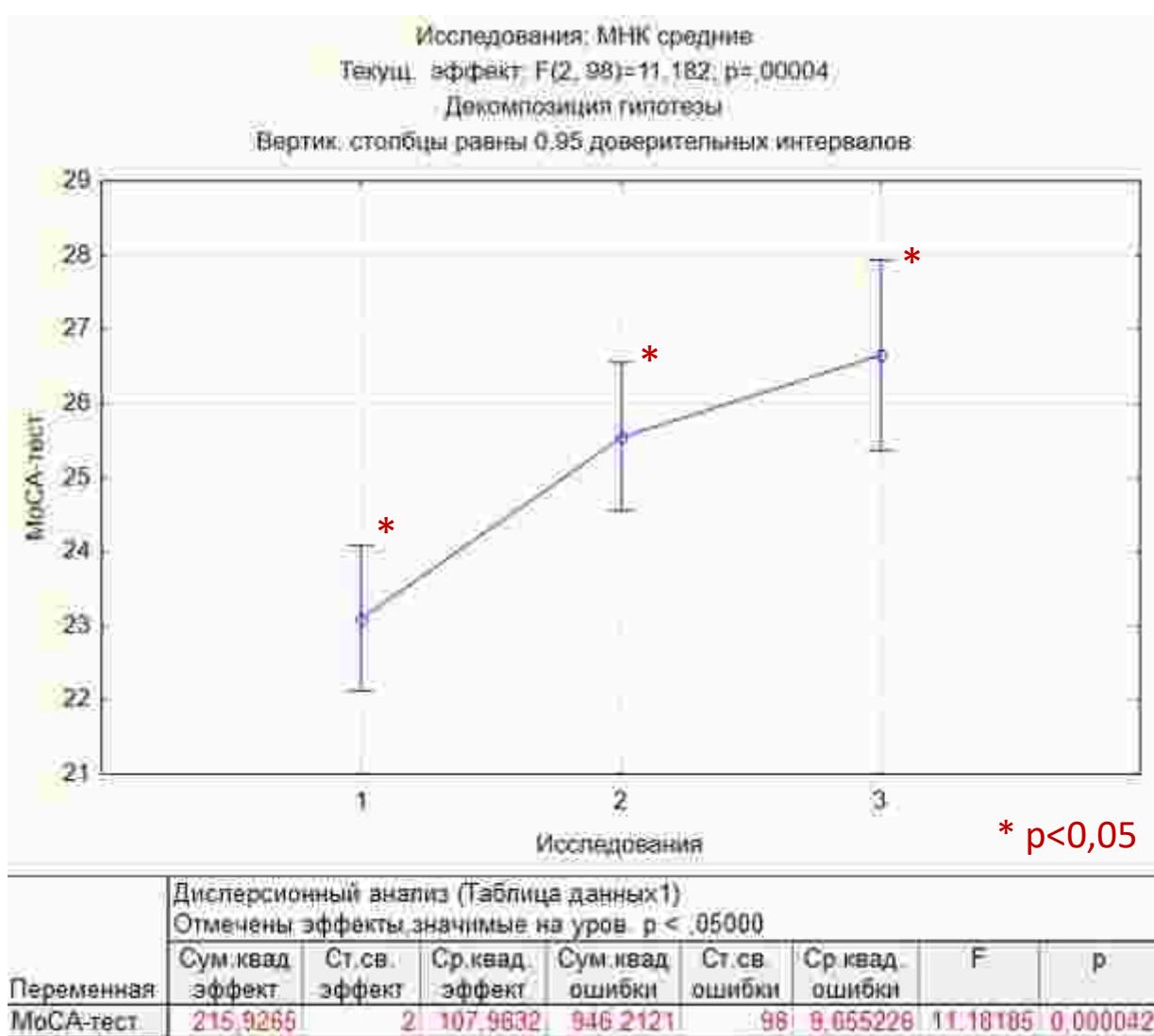


Рисунок 25 – Динамическое изменение показателей когнитивных тестов у пациентов в раннем восстановительном периоде

Однофакторный дисперсионный анализ продемонстрировал достоверную динамику показателей по шкале mRS в ходе обследования: $F(2, 102) = 22,81$ при $p<0,001$, что свидетельствует о значимых изменениях функционального статуса пациентов в восстановительном периоде. 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, что продемонстрировано в таблице 12 и на рисунке 26.

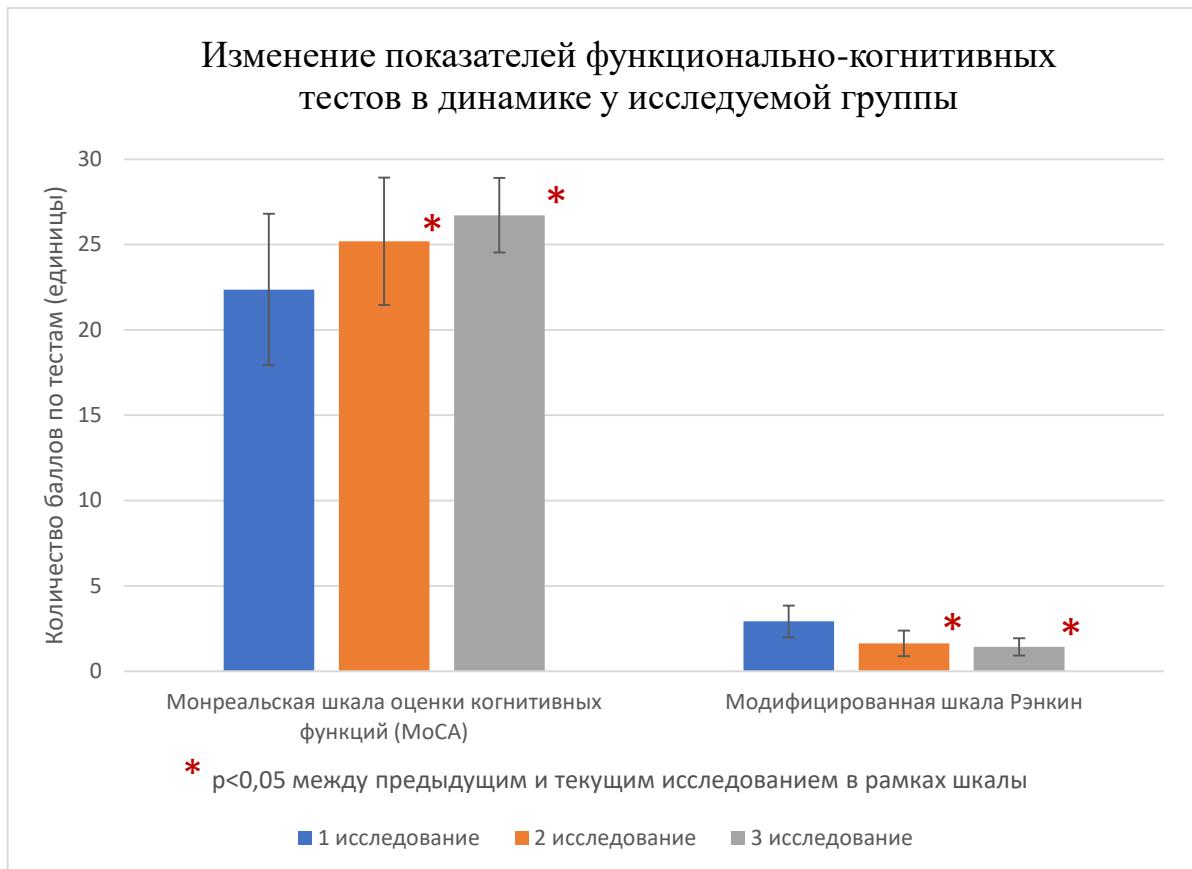


Рисунок 26 – Динамическое изменение показателей когнитивных тестов у пациентов в раннем восстановительном периоде

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время инсульт по-прежнему является распространённым, социально-значимым заболеванием, являясь лидирующей причиной инвалидизации (3,2 на 1000 населения) и смертности населения (Семенютин В.Б. и соавт., 2016; Che B. Et al., 2020). На протяжении раннего восстановительного периода около 31% пациентов нуждаются в помощи для самообслуживания, а 20% имеют функциональные и моторные нарушения. Только около 8% пациентов после инсульта могут вернуться к прежней работе и жизненной активности (Пизов Н.А., 2024). Одной из перспективных тенденций современных исследований является применение метода ASL у пациентов в раннем восстановительном периоде после манифестации ОНМК.

Предложенный научно-диагностический подход позволяет проводить надежную оценку морфоструктурных изменений головного мозга и функциональных особенностей церебрального кровотока по данным бесконтрастной МР-перфузии у контрольных и исследуемой групп с верификацией получаемых результатов по фазово-контрастной ангиографии. Разработанный алгоритм постобработки результатов позволяет получать достоверные количественные результаты в пределах 25-30 минут, что быстрее представленных ранее показателей (Aslop D. Et al., 2015; Havsteen I. Et al., 2018).

Метод ASL является надежным неинвазивным инструментом, который позволяет оценивать состояние микроциркуляторного русла и обладает потенциальной ценностью, несмотря на сложности в получении и интерпретации количественных данных, и, согласно ряду исследований, может достоверно отражать динамику церебрального кровотока, что подтверждается в различных клинико-исследовательских задачах (Lutaka T. et al., 2023). Надежность результатов по данным ASL неоднократно подтверждена в сравнении с общепринятой КТ-перфузией и получением абсолютных значений как в контрольных группах, так и при различных патологических состояниях (Xu X. Et

al, 2021), однако в литературе количественные значения перфузии по методу ASL противоречивы (Liu J. et al., 2021). Кроме этого, недостатками метода являются низкое пространственное разрешение, необходимость дополнительной постобработки для проведения количественной оценки перфузии, а также чувствительность к металлоконструкциям, цереброваскулярным заболеваниям, сопровождающиеся изменением гемодинамики и реологии крови, что оказывает существенное влияние на кинетическую модель. Для преодоления недостатков данного метода рекомендуется проведение технически сложных алгоритмов количественной постобработки, настройка дополнительных пакетов программ и этапов обработки, включающих сегментацию и корегистрацию Т1-ВИ, нормализацию изображений с применением частичной объемной коррекции для получения достоверных результатов в области серого и белого вещества, а также коррекцию движений. Кроме этого, рекомендуется проводить индивидуальную верификацию значений метода ASL на МР-томографе с учетом неоднородности поля и существующих артефактов (Cohen A. et al, 2020).

Согласно данным литературы, количественные значения бесконтрастной МР-перфузии могут быть вычислены вручную с использованием математической формулы (1), учетом коэффициентов распределения мозг/кровь (в мл/г), средней интенсивности сигнала на контрольном и меченном изображениях, время продольной релаксации крови, задержку и продолжительность мечения (Aslop D. Et al., 2015). Данное математическое преобразование позволяет осуществить подсчет значений церебральной перфузии, однако общепринятое кинетическое упрощение ряда физиологических аспектов кровотока может оказывать существенное влияние на результаты, в связи с чем следует с осторожностью интерпретировать получаемые данные. Другой коллектив авторов предлагает проводить анализ данных в ПО ExploreASL, который позволяет провести полуавтоматическую коррекцию искажений, вызванных неоднородностями магнитного поля (Mutsaerts H. et al., 2020). В отечественной литературе для подсчета абсолютных показателей перфузии рекомендуется сегментация

мозгового вещества, основанной на средней интенсивности сигнала от артериальной крови, наряду с сегментацией и корегистрацией с Т1-ВИ и М0-картами поля, что позволяет интерпретировать церебральную перфузию (Труфанов Г.Е. и соавт., 2019).

Результаты перфузионного исследования выявили достоверные возрастные различия ($p<0,001$): у старшей группы наблюдалось снижение показателей СBF-ASL в сером веществе на 19,6% и общей мозговой перфузии на 13,7% по сравнению с младшой группой, при этом перфузия белого вещества оставалась стабильной. Эти данные подчеркивают ключевую роль изменений перфузии серого вещества в возрастной динамике церебрального кровотока. Данное наблюдение подтверждается рядом исследований и соответствует возрастным изменениям с закономерным снижением перфузии ежегодно в пределах 0,4-0,7% от исходных значений (Graff B. et al., 2023). С возрастом увеличиваются процессы атрофии и истончения коры головного мозга, что также влияет на возможность корректной пространственной дифференцировки серого вещества и может приводить к методологическим трудностям при интерпретации результатов (Zhang N. et al., 2018). Другие факторы, влияющие на получаемые данные, включают время транзита крови, проницаемость капилляров, а также эффективность и задержку маркирования, где различные анатомо-физиологические изменения и хронические заболевания могут оказывать значительное влияние (Amukotuwa S. et al., 2016). Так, согласно исследованиям, снижение синаптической плотности, количества и размеров нейронов приводит к уменьшению локальной метаболической активности, что отражается в снижении нейрональной активности и локальной перфузии серого вещества головного мозга (Lee J. et al., 2022). Однако, точные патофизиологические механизмы возрастных изменений кровотока продолжают исследоваться. Интерпретация показателей церебральной перфузии требует учета множества переменных, включая объем выборки, индивидуальные физиологические особенности, полово-возрастные различия, реологические свойства крови и уровень артериального давления, что подтверждается исследованиями,

подчеркивающими комплексную природу факторов, влияющих на оценку мозгового кровотока (Clement P. et al., 2018).

Для неинвазивной верификации данных ASL был предложен метод q2D PCA, который чаще используется при визуализации сердца для функциональной оценки кровотока через клапаны (Nayak K. Et al., 2015), являясь ценным клиническим инструментом также в оценке ликвородинамики (Tulupov A. et al., 2021) и кровотока сосудов (Hetterich H. et al., 2014) с получением качественных и количественных результатов (Станкевич Ю.А. и соавт., 2016). В исследовании были получены значения объемного кровотока методом q2D PCA для позвоночных и внутренних сонных артерий, а точность получаемых количественных значений на МР-томографе была ранее подтверждена модельными экспериментами (Boiko A. et al., 2017). Выявлено снижение показателей объемной скорости потока в позвоночных и внутренних сонных артериях в старшей группе в пределах 13-15% относительно младшей группы. При этом не было обнаружено достоверных половых различий в объемной скорости кровотока внутри- и между группами. Согласно литературе, с возрастом происходит снижение объемных скоростных показателей потока крови в магистральных артериях шеи в пределах от 10-15%, что, по-видимому, связано с изменениями гемодинамики потока и реологическими свойствами крови, анатомо-функциональными изменениями стенки сосудов, наличием атеросклеротических изменений, артериальной гипертензии, гипертонической болезни, функциональных нарушений сердечного ритма и других гемодинамически значимых заболеваний (Han H. Et al., 2022). Следует с осторожностью интерпретировать получаемые результаты с учетом возрастных изменений, наличия хронических гемодинамически значимых состояний у пациента.

Для получения значений церебрального кровотока по данным q2D PCA необходимо провести оценку объемных и весовых показателей мозга по данным МР-сегментации T1-ВИ, что по-прежнему является областью интереса множества научных групп (Zeinali R. et al., 2017). Возможность применения сегментации T1-

ВИ и дальнейшей корегистрации со стандартными анатомическим атласами является одним из общепринятых способов получения объемных значений головного мозга, однако следует учитывать пространственное и воксельное разрешение для получения достоверных значений (Harkey T. et al., 2022). По данным литературы, средние показатели объема головного мозга варьируются в пределах от 1100 до 1200 см³, учитывая возрастные и половые различия (Ota Y. et al., 2022). Рядом авторов продемонстрировано, что объемно-весовые показатели головного мозга уменьшаются с возрастом на величину до 5-7% за каждое десятилетие после 40 лет (Narayanan S. et al., 2020), что также соотносится с полученными результатами в текущем исследовании (до 7%). При необходимости оценки весовых показателей в литературе предлагается использовать физиологическую константу плотности головного мозга равную 1,045 г/см³, что отражает среднюю плотность серого, белого вещества, а также крови и ликвора (Martínez-Pinilla E. et al., 2016).

В дальнейшем был осуществлен подсчет индивидуальной церебральной перфузии по формуле (2) с учетом объемной скорости кровотока в магистральных артериях шеи, массы и плотности головного мозга. В исследовании результаты корреляционного анализа измерений методологически разных последовательностей продемонстрировали сильную достоверную прямую связь между значениями CBF-ASL и CBF-PCA в младшей ($r = 0,76$, $p < 0,001$) и старшей ($r = 0,91$, $p < 0,001$) возрастных группах, что подтверждает достоверность получаемых результатов методом pCASL. Это открывает перспективу применения разработанного алгоритма количественной оценки перфузии головного мозга по данным pCASL в различных клинико-исследовательских случаях. В литературе представлены единичные публикации, где изучается применение ASL и q2D PCA в количественной оценке перфузии головного мозга (Kim J. et al., 2024). При этом авторы отмечают, что проведение оценки перфузии по данным q2D PCA является экспериментальной областью с рядом кинетико-математических упрощений в подсчетах объема, плотности и массы мозга человека, а также регионарного

кровотока, в связи с тем, что распределение крови по конкретным областям головного мозга неравномерное как по времени, так и по объему, а микроциркуляторные модельные взаимодействия на данный момент продолжают изучаться (Chang K. Et al., 2020). Предложенный подход также демонстрирует возможность применения бесконтрастной неинвазивной q2D РСА в косвенной оценке церебральной перфузии, однако возможности данного метода при различных патологических состояниях требуют дальнейших изучений с учетом клинико-морфологических и патофизиологических основ заболеваний, влияния на гемодинамические значения кровотока в анализируемых магистральных артериях.

При внутригрупповом анализе было выявлено достоверное ($p<0,05$) повышение показателей перфузии белого вещества в старшей возрастной группе у женщин в сравнении с мужчинами в пределах 11%, при этом в младшей возрастной группе перфузия белого вещества изменялась между полами незначимо ($p>0,05$). Современные исследования (Guo W. et al., 2024) подтверждают значительные изменения СВF вperi- и постменопаузальный периоды, что связывают с комплексом факторов: колебаниями уровня эстрогенов, изменением гематокрита и реологических свойств крови, демонстрируя важность учета гормонального статуса при оценке перфузионных показателей у женщин. Перфузия серого вещества по данным ASL в младшей и старшей возрастных группах значимо ($p>0,05$) по полу не изменялась. Данное наблюдение противоречиво описано в научной литературе, ряд авторов подтверждает отсутствие значимых изменений показателей перфузии между полами, в тоже время, другие исследователи отмечают достоверное повышение значений у женщин в сравнении с мужчинами в пределах 3-5% (Leidhin C. et al., 2021; Alisch J. et al., 2021). 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%. Половой диморфизм связан с анатомо-физиологическими особенностями организмов и подтверждается по данным литературных источников, что связано с большей величиной физического роста, мышечной

массы, количества нейронов и аксональных связей, требуемых для осуществления функциональной стабильности (Kijonka M. et al., 2020). Достоверных половых различий в объемной скорости потока в анализируемых артериях в группе младшей и старшей возрастных групп выявлено не было ($p>0,05$). Согласно литературе, существует ряд противоречивых данных, так, исследователи отмечают, что сравнение скорости мужчин и женщин показало, что пиковая систолическая скорость и конечный диастолический объем в среднем у женщин были на 9% и 6% выше, соответственно, чем у мужчин (Comerota A. et al., 2004). В тоже время, другие исследования отмечают, что диаметры просветов и объемная скорость потока по ВСА и ПА у женщин были значительно меньше, чем у мужчин в пределах 8% (Spasojevic G. et al., 2020).

В результате трехкратного динамического наблюдения у пациентов в раннем восстановительном периоде после манифестации ОНМК было получено нарастание значений перфузии в очаге ишемии (CBFs) на 7-10 сутки наблюдения, что, вероятно, связано с компенсаторным механизмами усиления микроциркуляции на фоне реперфузионной терапии, а также местными воспалительными реакциями в области ишемии, где происходит нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), увеличение проницаемости сосудов и экстравазация жидкостного компонента, что приводит к завышению показателей перфузии во втором наблюдении (Nishizawa T. et al., 2020). По данным ряда авторов, зоны гиперперфузии могут появляться после успешного внутривенного тромболизиса, в том числе в зонах изначальной гипоперфузии, а также при геморрагической трансформации инсульта (Huang H.-T. et al., 2022). Таким образом, повышение церебральной перфузии в очаге ишемии на 7-10 сутки наблюдения, вероятно, связано с проведенным комплексом терапевтических мероприятий, а также с этиопатогенетическими механизмами течения ОНМК. К 3-ему исследованию (3-4 месяц) значения перфузии в очаге ишемии снижается вплоть до гипоперфузии, что соответствует изменениям очага поражения в

дегенеративно-дистрофическом направлении и подтверждается данными научной литературы (Chukhontseva E. et al., 2022).

В ипсилатеральной области очагу инсульта визуализируется плавное достоверное повышение показателей перфузии с изначально сниженных значений в пределах 4-5% во время 1-го обследования до нормоперфузии к 3-ему исследованию. В остальных визуально интактных областях наблюдается незначимое изменение перфузионных показателей с гипо- или нормоперфузии на этапе вхождения в эксперимент и восстановлением показателей до нормоперфузии спустя 3-4 месяца наблюдений. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении в процесс не только зоны ишемии, но и головного мозга как органа в целом и было ранее подтверждено рядом исследований (Krishnamurthy L. Et al., 2023). Данные результаты микроциркуляторных изменений головного мозга в раннем восстановительном периоде после манифестации ОНМК были получены у пациентов с закономерным течением ишемического инсульта и положительной клинической динамикой на фоне проводимой консервативной терапии.

При интерпретировании результатов когнитивного MoCA-тестирования в литературе предлагается выделять в группу набравших от 22 до 27 баллов с легкой степенью нарушения когнитивных функций, набравших от 10 до 21 баллов в группу с умеренными нарушениями, менее 9 баллов – в группу с тяжелой степенью когнитивного дефицита (Dong Y. Et al., 2013). В данном исследовании пациенты в раннем восстановительном периоде имели преимущественно легкую и среднюю степень когнитивных нарушений ($22,37 \pm 4,43$ баллов), демонстрировали прирост показателей по результатам теста до референсных значений ($26,72 \pm 2,19$ баллов) к третьему исследованию, что свидетельствует о восстановлении когнитивных функций с течением заболевания. В литературе ранее представлены схожие выводы у пациентов в раннем восстановительном периоде, где отмечается высокая эффективность и прогностическая значимость MoCA-тестирования (Abzhandadze T. et al., 2019). При интерпретации результатов функционального теста по модифицированной шкале Рэнкин было получено снижение количества

получаемых баллов в динамике, что является достоверным отражением постепенного восстановления моторных функций пациента после манифестации ОНМК и подтверждается данными литературы (Zhang M. et al., 2021).

Результаты функционально-когнитивных тестов дополняют данные, полученные по результатам ASL, позволяя проводить оценку восстановления пациента в динамике, косвенно характеризуя процессы нейропластиности головного мозга, возможность функциональной и структурной перестроек, что является ключевым звеном в реабилитации пациента. Нарастание значений перфузии в интактных областях и улучшение результатов тестирования от 1-го к 3-ему исследованию после сосудистой катастрофы предполагается положительным прогностически значимым маркером. Результаты перфузионных исследований и когнитивного тестирования позволяют рассматривать инсульт как системное поражение головного мозга, что создает предпосылки для прогнозирования эффективности лечения и реабилитации.

В диссертационной работе был разработан и применен алгоритм количественной оценки церебрального кровотока методом ASL (Рисунок 16), 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 выявили достоверное ($p<0,001$) улучшение показателей по шкале MoCA 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:1800/2000мс, 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 инфузационной 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; TE:16; матрица 88x88; voxel: 2.73x2.73x5.00; Dynamics: 40; LD: 1800; PLD: 1800/2000), 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 СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – взвешенные изображения

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПО – программное обеспечение

РЧ – радиочастотный

ASL – arterial spin labeling

Axi – axial, аксиальный

BS – background suppression, подавление фона

CASL – continuous ASL, непрерывная ASL

CBF – cerebral blood flow, церебральный кровоток

DCE – dynamic contrast enhanced, динамическое контрастное усиление

FSL – FMRIB (Functional MRI of the Brain) Software Library, функциональное МРТ головного мозга библиотека приложений

LD – labeling duration, длительность маркирования

MoCA – Montreal Cognitive Assessment, Монреальская оценка когнитивных функций

mRS – modified Rankin Scale, модифицированная шкала Рэнкин

MT – magnetization transfer, перенос намагниченности

PASL – pulsed ASL, импульсная ASL

pCASL – pseudo-continuous ASL, псевдонепрерывная ASL

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

TE – time echo, время эхо

TR – time repetition, время повторения

vs-ASL – velocity-selective ASL, скорость-селективная ASL

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алдатов, Р. Х. Возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии в ранней оценке клинического течения ишемического инсульта / Р. Х. Алдатов, В. А. Фокин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18. – №. 2. – С. 35-40.
2. Алдатов, Р. Х. Нейровизуализация острого ишемического инсульта: современное состояние / Р. Х. Алдатов, Г. Е. Труфанов, В. А. Фокин // Трансляционная медицина. – 2019. – Т. 6. – №. 2. – С. 12-17.
3. Асимптомные каротидные стенозы. Состояние проблемы и перспективные направления прогнозирования ишемического инсульта / М. Л. Поспелова, Д. Е. Зайцев, А. С. Лепехина [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – Т. 16, № 3. – С. 332-338.
4. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом / А.И. Баталов, Н.Е. Захарова, Э.Л. Погосбекян [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2018. - Т. 82. – № 6. – С. 15-22.
5. Возможности магнитно-резонансной перфузии в дифференциальной диагностике рецидива глиальных опухолей головного мозга и постлучевых изменений / Т. Г. Грибанова, В. А. Фокин, Б. В. Мартынов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – №. 4. – С. 54-57.
6. Возможности усовершенствованного протокола магнитно-резонансной томографии в диагностике остройшего ишемического инсульта / Р. Х. Алдатов, В. А. Фокин, Г. Е. Труфанов [и др.] //Российский журнал персонализированной медицины. – 2025. – Т. 5. – №. 1. – С. 40-49.
7. Демин Д. С. 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.

8. Ковальчук, В. В. Оценка степени инвалидизации и эффективности реабилитации пациентов после инсульта / В. В. Ковальчук, Т. А. Скоромец, Н. Е. Иванова [и др.] // Церебральная ангионеврология: руководство для врачей : в 2 томах. – Санкт-Петербург : Политехника, 2024. – С. 1521-1532.
9. Когнитивная реабилитация / В. В. Ковальчук, Т. А. Скоромец, Н. Е. Иванова [и др.] // Церебральная ангионеврология : руководство для врачей : в 2 томах. – Санкт-Петербург : Политехника, 2024. – С. 1569-1576.
10. Макаров, А. О. Результаты реабилитации пожилых пациентов с разными патогенетическими подтипами инсульта / А. О. Макаров, А. Е. Терешин, Н. Е. Иванова // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2016. – Т. 8, № S. – С. 261.
11. Методика артериального спинового маркирования: клиническое применение / Г. Е. Труфанов, В. А. Фокин, Е. Г. Асатуян [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – Т. 9. – № 4. – С. 129-147.
12. Методика артериального спинового маркирования: физические основы и общие вопросы / Г. Е. Труфанов, В. А. Фокин, Е. Г. Асатуян [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – Т. 9. – № 3. – С. 190-200.
13. Нейродегенеративные заболевания: патогенез, клиника, диагностика, терапия / Т. М. Алексеева, Ш. К. Абдулаев, Е. Ю. Абриталин [и др.]. – Санкт-Петербург : ООО Издательство "СпецЛит", 2024. – 495 с.
14. Особенности реабилитации пациентов пожилого возраста с повторными инсультами / Н. Е. Иванова, М. Ю. Ефимова, Т. М. Алексеева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – С. 182.
15. Пизов, Н.А. Ишемический инсульт у мужчин 18-50 лет / Н.А. Пизов, Н.С. Баранова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. -2024. – Т. 124, № 3. – С. 5-11.
16. Предикторы инсульта у пациентов со стенозами внутренних сонных артерий / В. Б. Семенютин, Г. А. Асатуян, А. А. Никифорова [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 56. – № 4. – С. 27-31.

17. Результаты когнитивной реабилитации пациентов пожилого возраста, перенесших повторный ишемический инсульт / А. О. Макаров, М. Ю. Ефимова, М. В. Карягина [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2017. – Т. 9, № 8. – С. 155.
18. Роль интактного полушария в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта: диффузионно-перфузионная модель / Н. А. Кайлева, А. А. Кулеш, Н. Х. Горст [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 28-35.
19. Спиновое маркирование артериальной крови (ASL) – метод визуализации и оценки мозгового кровотока / И. Н. Пронин, Л. М. Фадеева, А. Е. Подопригора [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – Т. 3. – № 3. – С. 64-78.
20. Станкевич, Ю.А. Динамическая оценка микроциркуляторных изменений головного мозга в раннем постинсультном периоде по данным бесконтрастной перфузионной МРТ / Ю.А. Станкевич, В.В. Попов, Л.М. Василькив [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024 – Т. 13. – № 1. – С. 28-35.
21. Церебральный кровоток, измеренный с помощью МРТ в режиме маркировки артериальных спинов (arterial spin labeling asl), и МРТ-признаки возраст-зависимой церебральной микроангиопатии (болезни малых сосудов) / А. Н. Сергеева, Л. А. Добрынина, З. Ш. Гаджиева [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – Т. 9. – № 4. – С. 8-17.
22. Чухонцева, Е. С. Артериальное спиновое маркирование в диагностике хронического нарушения мозгового кровообращения / Е. С. Чухонцева, Т. Г. Морозова // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 129-134.
23. Чухонцева, Е. С. Опыт применения транскраниальной электростимуляции в оценке микроциркуляторного русла методом бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии у пациентов с хронической ишемией головного

мозга / Е. С. Чухонцева, Т. Г. Морозова, А. В. Борсуков // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т. 102, № 6. – С. 369-376

24. 4D flow MRI / M. Markl, A. Frydrychowicz, S. Kozerke [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2012. – Vol. 36, N 5. – P. 1015-1036.
25. A Beginner’s Guide to Arterial Spin Labeling (ASL) Image Processing / P. Clement, J. Petr, M. B. J. Dijsselhof [et al.] // Frontiers in Radiology. – 2022. – Vol. 2. – P. 929533.
26. A comparison of pseudo-continuous arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast MRI with and without contrast agent leakage correction in pediatric brain tumors / J. Novak, S. B. Withey, S. Lateef [et al.] // British Journal of Radiology. – 2019. – Vol. 92, N 1094. – P. 20170872.
27. A neuroradiologist’s guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice / M. Grade, J. A. Hernandez Tamames, F. B. Pizzini [et al.] // Neuroradiology. – 2015. – Vol. 57, N 12. – P. 1181-1202.
28. A perfusion territory shift attributable solely to the secondary collaterals in moyamoya patients: A potential risk factor for preoperative hemorrhagic stroke revealed by t-ASL and 3D-TOF-MRA / X.Y. Gao, Q. Li, J.R. Li [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2020. – Vol. 133, N 3. – P. 780-788.
29. A prediction model for the grade of liver fibrosis using magnetic resonance elastography / Y. Mitsuka, Y. Midorikawa, H. Abe [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 133.
30. A statistical analysis of acute ischemic stroke before and during the COVID-19 pandemic / B. I. Coculescu, C. M. Stocheici, A. Ripszky Totan, E. C. Coculescu // Romanian Journal of Medical Practice. – 2022. – Vol. 17, N 1. – P. 597.
31. Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: A pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study / M. Ota, N. Sato, Y. Nakata [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. – 2013. – Vol. 31, N 6. – P. 990-995.
32. Accelerated high-resolution free-breathing 3D whole-heart T2-prepared black-blood and bright-blood cardiovascular magnetic resonance / T. Correia, G. Ginami,

I. Rashid [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2020. – Vol. 22, N 1. – P. 88.

33. Acute ischaemic stroke: recent advances in reperfusion treatment / P. Widimsky, K. Snyder, J. Sulzenko [et al.] // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, N 14. – P. 1205-1215.

34. Age-related normative changes in cerebral perfusion: Data from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) / C. N. Leidhin, J. McMorrow, D. Carey [et al.] // NeuroImage. – 2021. – Vol. 229. – P. 117741

35. Age-Related Tortuosity of Carotid and Vertebral Arteries: Quantitative Evaluation With MR Angiography / Z. Sun, D. Jiang, P. Liu [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1-12.

36. Alvarez, M. High resolution continuous arterial spin labeling of human cerebral perfusion using a separate neck tagging RF coil / M. Alvarez, R. Stobbe, C. Beaulieu // PloS ONE. – 2019. – Vol. 14, N 4. – P. e0215998.

37. Amukotuwa, S. 3D Pseudocontinuous arterial spin labeling in routine clinical practice: A review of clinically significant artifacts / S. Amukotuwa, C. Yu, G. Zaharchuk // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2016. – Vol. 43, N 1. – P. 11-27.

38. An arterial spin labeling MRI perfusion study of migraine without aura attacks / R. Gil-Gouveia, J. Pinto, P. Figueiredo [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2017. – Vol. 8. – P. 280.

39. Analysis of an automated background correction method for cardiovascular MR phase contrast imaging in children and young adults / C. K. Rigsby, N. Hilipire, G. R. McNeal [et al.] // Pediatric Radiology. – 2014. – Vol. 44, N 3. – P. 265-273.

40. Application of arterial spin labeling perfusion MRI to differentiate benign from malignant intracranial meningiomas / X. J. Qiao, H. G. Kim, D. J. J. Wang [et al.] // European Journal of Radiology. – 2017. – Vol. 97. – P. 31-36.

41. Applications of phase-contrast velocimetry sequences in cardiovascular imaging / J. Caroff, L. Bière, G. Trebuchet [et al.] // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2012. – Vol. 93, N 3. – P. 159-170.
42. Arterial Spin Labeling (ASL) in Neuroradiological Diagnostics – Methodological Overview and Use Cases / N. Sollmann, G. Hoffmann, S. Schramm [et al.] // RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren. – 2023. – Vol. 196, N 1. – P. 36-51.
43. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: Techniques and clinical use / J. C. Ferre, E. Bannier, H. Raoult [et al.] // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2013. – Vol. 94, N 12. – P. 1211-1223.
44. Arterial spin labeling clinical applications for brain tumors and tumor treatment complications: A comprehensive case-based review / L. P. Luna, A. Ahmed, L. Daftaribesheli [et al.] // Neuroradiology Journal. – 2023. – Vol. 36, N 2. – P. 129-141.
45. Arterial spin labeling compared to dynamic susceptibility contrast MR perfusion imaging for assessment of ischemic penumbra: A systematic review / J. Liu, C. Lin, A. Minuti, M. Lipton // Journal of Neuroimaging. – 2021. – Vol. 31, N 6. – P. 1067-1076.
46. Arterial spin labeling for moyamoya angiopathy: A preoperative and postoperative evaluation method / S. Yuxue, W. Yan, X. Bingqian [et al.] // Translational Neuroscience. – 2023. – Vol. 14, N 1. – P. 20220288.
47. Arterial Spin Labeling in Migraine: A Review of Migraine Categories and Mimics / S. N. Pinto, A. Lerner, D. Phung [et al.] // Journal of Central Nervous System Disease. – 2023. – Vol. 15. – P. 1-12.
48. Arterial spin labeling MRI applied to migraine: current insights and future perspectives / A. Russo, M. Silvestro, A. Tessitore [et al.] // Journal of Headache and Pain. – 2023. – Vol. 24, N 1. – P. 71.
49. Arterial Spin Labeling Perfusion in Pediatric Brain Tumors: A Review of Techniques, Quality Control, and Quantification / A. Troudi, F. Tensaouti, E. Baudou [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14, N 19. – P. 4734.

50. Arterial spin labeling perfusion MRI applications in drug-resistant epilepsy and epileptic emergency / Y. Xu, G. Tan, D. Chen [et al.] // Acta Epileptologica. – 2023. – Vol. 5, N 1. – P. 23.
51. Arterial spin labeling perfusion MRI predicts early outcome of drug therapy in acute ischemic stroke / J. Zhang, Z. Zhang, Y. Su [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2020. – Vol. 40, N 3. – P. 1211-1223.
52. Arterial spin labeling perfusion of the brain: Emerging clinical applications / S. Haller, G. Zaharchuk, D. L. Thomas [et al.] // Radiology. – 2016. – Vol. 281, N 2. – P. 337-356.
53. Arterial Spin Labeling technique and clinical applications of the intracranial compartment in stroke and stroke mimics – A case-based review / L. Daftari Besheli, A. Ahmed, O. Hamam [et al.] // Neuroradiology Journal. – 2022. – Vol. 35, N 4. – P. 437-453.
54. Arterial spin labeling: a technical overview / I. Havsteen, J. Damm Nybing, H. Christensen [et al.] // Acta Radiol. – 2018. – Vol. 59, N 10. – P. 1232-1238.
55. Arterial Spin Labeling: Techniques, Clinical Applications, and Interpretation / T. Iutaka, M.B. de Freitas, S.S. Omar [et al.] // Radiographics. – 2023. – Vol. 43, N 1. – P. e220088.
56. Arterial Spin Labeling-Based MR Angiography for Cerebrovascular Diseases: Principles and Clinical Applications / O. Togao, M. Obara, K. Yamashita [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2024. – Vol. 60, N 4. – P. 1305-1324.
57. Arterial spin-labeling cerebral perfusion changes after revascularization surgery in pediatric moyamoya disease and syndrome / J.L. Quon, L.H. Kim, R.M. Lober [et al.] // Journal of Neurosurgery: Pediatrics. – 2019. – Vol. 23, N 4. – P. 486-492.
58. Arterial spin-labeling MRI can identify the presence and intensity of collateral perfusion in patients with moyamoya disease / G. Zaharchuk, H. M. Do, M. P. Marks [et al.] // Stroke. – 2011. – Vol. 42, N 9. – P. 2485-2491

59. Arterial spin-labeling MRI identifies hypervascul ar meningiomas / V. Mayercik, M. Ma, S. Holdsworth [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2019. – Vol. 213, N 5. – P. 1124-1128.
60. Arterial spin-labeling parameters influence signal variability and estimated regional relative cerebral blood flow in normal aging and mild cognitive impairment: FAIR versus PICORE techniques / K. O. Lövblad, M. L. Montandon, M. Viallon [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2015. – Vol. 36, N 7. – P. 1231-1236.
61. Arterial spin-labeling perfusion MR imaging demonstrates regional CBF decrease in idiopathic normal pressure hydrocephalus / J. Virhammar, K. Laurell, A. Ahlgren [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2017. – Vol. 38, N 11. – P. 2081-2088.
62. Arterial transit artifacts observed by arterial spin labeling in Moyamoya disease / R. Ukai, T. Mikami, H. Nagahama [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2020. – Vol. 29, N 9. – P. 105058.
63. Arterial transit time mapping obtained by pulsed continuous 3D ASL imaging with multiple post-label delay acquisitions: Comparative study with PET-CBF in patients with chronic occlusive cerebrovascular disease / T. Tsujikawa, H. Kimura, T. Matsuda [et al.] // PloS ONE. – 2016. – Vol. 11, N 6. – P. e0159894.
64. ASL MRI informs blood flow to chronic stroke lesions in patients with aphasia / L. C. Krishnamurthy, C. Glassman, J. H. Han [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1240992.
65. ASL perfusion in acute ischemic stroke: The value of CBF in outcome prediction / A. Aracki-Trenkic, B. Law-ye, Z. Radovanovic [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2020. – Vol. 194. – P. 105908.
66. ASL-BIDS, the brain imaging data structure extension for arterial spin labeling / P. Clement, M. Castellaro, T. W. Okell [et al.] // Scientific Data. – 2022. – Vol. 9, N 1. – P. 543.
67. ASPECTS-based reperfusion status on arterial spin labeling is associated with clinical outcome in acute ischemic stroke patients / S. Yu, S. J. Ma, D. S. Liebeskind

[et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2018. – Vol. 38, N 3. – P. 382–392.

68. Assessment of normalized cerebral blood flow and its connectivity with migraines without aura during interictal periods by arterial spin labeling / D. Zhang, X. Huang, C. Mao [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2023. – Vol. 58. – P. 72.

69. Automated Quantification of Total Cerebral Blood Flow from Phase-Contrast MRI and Deep Learning / J. Kim, H. Lee, S.S. Oh [et al.] // Journal of Imaging Informatics in Medicine. – 2024. – Vol. 37, N 2. – P. 563-574.

70. Bivard, A. Arterial spin labelling provides usual clinical information in acute stroke / A. Bivard, C. Levi, M. Parsons // Stroke. – 2012. – Vol. 43, N 2.

71. Brain activation during spontaneous lucid dreaming: An arterial spin labeling study / E. Facco, S. Agrillo, M. Greyson [et al.] // International Journal of Psychophysiology. – 2021. – Vol. 170.

72. Brain networks in migraine with and without aura: An exploratory arterial spin labeling MRI study / S. Park, D. A. Lee, H. J. Lee [et al.] // Acta Neurologica Scandinavica. – 2022. – Vol. 145, N 2. – P. 208-214.

73. Brain perfusion by arterial spin labeling MRI in multiple sclerosis / T. Koudriavtseva, D. Plantone, R. Renna [et al.] // Journal of Neurology. – 2015. – Vol. 262, N 7. – P. 1769-1771.

74. Brain perfusion CT compared with ^{15}O -H₂O PET in healthy subjects / J. M. Grüner, R. Paamand, L. Højgaard, I. Law // EJNMMI Research. – 2011. – Vol. 1, N 1. – P. 28.

75. Brain perfusion CT compared with ^{15}O -H₂O PET in patients with primary brain tumours / J. M. Grüner, R. Paamand, M. Kosteljanetz [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2012. – Vol. 39, N 11. – P. 1691–1701.

76. Brain volume estimation enhancement by morphological image processing tools / R. Zeinali, A. Keshtkar, A. Zamani [et al.] // Journal of Biomedical Physics and Engineering. – 2017. – Vol. 7, N 4. – P. 379-388.

77. Brain volume loss in individuals over time: Source of variance and limits of detectability / S. Narayanan, K. Nakamura, V. S. Fonov [et al.] // NeuroImage. – 2020. – Vol. 214. – P. 116737.
78. Quantifying CBF with arterial spin labeling / R. B. Buxton // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2005. – Vol. 22, N 6. – P. 723-726.
79. Calibrated BOLD fMRI with an optimized ASL-BOLD dual-acquisition sequence / M. A. Fernandez-Seara, Z. B. Rodgers, E. K. Englund, F. W. Wehrli // NeuroImage. – 2016. – Vol. 142. – P. 474-482.
80. Campeau, N. G. Vascular Disorders-Magnetic Resonance Angiography: Brain Vessels / N. G. Campeau, J. Huston // Neuroimaging Clinics of North America. – 2012. – Vol. 22, N 2. – P. 207-233.
81. Capability of arterial spin labeling MR imaging in localizing seizure focus in clinical seizure activity / B.S. Kim, S.T. Lee, T.J. Yun [et al.] // European Journal of Radiology. – 2016. – Vol. 85, N 7. – P. 1295-303.
82. Cardiovascular magnetic resonance phase contrast imaging / K. S. Nayak, J. F. Nielsen, M. A. Bernstein [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2015. – Vol. 17, N 1. – P. 71.
83. Central Nervous System Infarction / A. Vagal, A. Vossough, M. H. Lev [et al.] // Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging: Second Edition. – 2016. – Vol. 89–98.
84. Cerebral blood flow alterations in migraine patients with and without aura: An arterial spin labeling study / T. Fu, L. Liu, X. Huang [et al.] // Journal of Headache and Pain. – 2022. – Vol. 23, N 1. – P. 131.
85. Cerebral Blood Flow Measured by Phase-Contrast Magnetic Resonance Angiography in Preterm and Term Neonates / N. Wagenaar, L.H. Rijsman, A. Nieuwets [et al.] // Neonatology. – 2019. – Vol. 115, N 3. – P. 226-233.
86. Cerebral blood flow modulation insufficiency in brain networks in multiple sclerosis: A hypercapnia MRI study / O. Marshall, S. Chawla, H. Lu [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2016. – Vol. 36, N 12. – P. 2087-2095.

87. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization: Normal values and effect of age / K. L. Leenders, D. Perani, A. A. Lammertsma [et al.] // Brain. – 1990. – Vol. 113, N 1. – P. 27-47.
88. Cerebral perfusion CT: Technique and clinical applications / E.G. Hoeffner, I. Case, R. Jain [et al.] // Radiology. – 2004. – Vol. 231, N 3. – P. 253-260.
89. Cervical spinal cord angiography and vessel-selective perfusion imaging in the rat / S. Lee, B. D. Schmit, S. N. Kurpad [et al.] // NMR in Biomedicine. – 2024. – Vol. 37, N 6. – P. 5115.
90. CEST, ASL, and magnetization transfer contrast: How similar pulse sequences detect different phenomena / L. Knutsson, J. Xu, A. Ahlgren [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2018. – Vol. 80, N 4. – P. 1320-1340.
91. Chang, Y.V. 3D-accelerated, stack-of-spirals acquisitions and reconstruction of arterial spin labeling MRI / Y. V. Chang, M. Vidorreta, Z. Wang, J. A. Detre // Magnetic Resonance in Medicine. – 2017. – Vol. 78, N 4. – P. 1405-1419.
92. Changes in aqueductal CSF stroke volume in shunted patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus / A. Scollato, P. Gallina, B. Gautam [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2009. – Vol. 30, N 8. – P. 1580-1586.
93. Chen, J. J. Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy / J. J. Chen, H. D. Rosas, D. H. Salat // NeuroImage. – 2011. – Vol. 55, N 2. – P. 468-478.
94. Chung, K. J. Quantitative functional imaging with CT perfusion: technical considerations, kinetic modeling, and applications / K. J. Chung, D. De Sarno, T. Y. Lee // Frontiers in Physics. – 2023. – Vol. 11. <https://doi.org/10.3389/fphy.2023.1246973>
95. Clinical applicability of arterial spin labeling magnetic resonance imaging in patients with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective preliminary study / D. Bagatto, Y. Tereshko, D. Piccolo [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2023. – Vol. 227. – P. 107645.
96. Clinical Applications of Arterial Spin Labeling in Brain Tumors / A. Razek, A. Khalek, M. Talaat [et al.] // JCAT. – 2019. – Vol. 43, N 4. – P. 525-532.

97. Cognitive screening improves the predictive value of stroke severity scores for functional outcome 3-6 months after mild stroke and transient ischaemic attack: An observational study / Y. Dong, M. J. Slavin, B. P. Chan [et al.] // BMJ Open. – 2013. – Vol. 3, N 9. – P. e003105.
98. Collateral circulation detected by arterial spin labeling predicts outcome in acute ischemic stroke / S. Liu, D. Fan, F. Zang [et al.] // Acta Neurologica Scandinavica. – 2022. – Vol. 146, N 5. – P. 635-642.
99. Comparative Study of Multi-Delay Pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling Perfusion MRI and CT Perfusion in Ischemic Stroke Disease / X. Xu, Z. Tan, M. Fan [et al.] // Frontiers in Neuroinformatics. – 2021. – Vol. 15. <https://doi.org/10.3389/fninf.2021.719719>
100. Comparison of 2D simultaneous multi-slice and 3D GRASE readout schemes for pseudo-continuous arterial spin labeling of cerebral perfusion at 3 T / M. Nanjappa, T. Troalen, J. Pfeuffer [et al.] // Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine. – 2021. – Vol. 34, N 3. – P. 437-450.
101. Comparison of Arterial Spin Labeling and Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MRI in Patients with Acute Stroke / Y.C. Huang, H.L. Liu, J.D. Lee [et al.] // PloS ONE. – 2013. – Vol. 8, N 7. – P. e69085.
102. Comparison of ASL and DSC perfusion methods in the evaluation of response to treatment in patients with a history of treatment for malignant brain tumor / E.S. Bayraktar, G. Duygulu, Y.K. Çetinoğlu [et al.] // BMC Medical Imaging. – 2024. – Vol. 24, N 1. – P. 70.
103. Comparison of computed tomographic and magnetic resonance perfusion measurements in acute ischemic stroke: Back-to-back quantitative analysis / L. Lin, A. Bivard, C. R. Levi [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45, N 6. – P. 1727-1732.
104. Comparison of MR perfusion imaging and microsphere measurements of regional cerebral blood flow in a rat model of middle cerebral artery occlusion / T. B. Müller, R. A. Jones, O. Haraldseth [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. – 1996. – Vol. 14, N 10. – P. 1177-1183.

105. Comparison of multi-delay FAIR and pCASL labeling approaches for renal perfusion quantification at 3T MRI / A. A. Harteveld, A. de Boer, S. L. Franklin [et al.] // Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine. – 2020. – Vol. 33, N 1. – P. 81-94.
106. Consensus recommendations for a dynamic susceptibility contrast MRI protocol for use in high-grade gliomas / J.L. Boxerman, C.C. Quarles, L.S. Hu [et al.] // Neuro-Oncology. – 2020. – Vol. 22, N 9. – P. 1262-1275.
107. CT and MR perfusion can discriminate severe cerebral hypoperfusion from perfusion absence: Evaluation of different commercial software packages by using digital phantoms / I. Uwano, K. Kudo, M. Sasaki [et al.] // Neuroradiology. – 2012. – Vol. 54, N 5. – P. 467-474.
108. CT perfusion: Technical developments and current and future applications / M. A. Mazzei, L. Preda, A. Cianfoni [et al.] // BioMed Research International. – 2015. – Vol. 2015. – P. 397521.
109. Cuenod, C.A. Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI / C. A. Cuenod, D. Balvay // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2013. – Vol. 94, N 12. – P. 1187-1204
110. Current state and guidance on arterial spin labeling perfusion MRI in clinical neuroimaging / T. Lindner, D. S. Bolar, E. Achten [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2023. – Vol. 89, N 5. – P. 2024-2047.
111. D.M., P. Normal pressure hydrocephalus (NPH): Is it time for MRI CSF dynamics studies for the diagnosis? / P. D.M., G. U. // Neuroradiology Journal. – 2010. – Vol. 23.
112. Das normgewicht des gehirns beim erwachsenen in abhangigkeit von alter, geschlecht, korpergrosse und gewicht / P. Hartmann, A. Ramseier, F. Gudat [et al.] // Pathologe. – 1994. – Vol. 15, N 3. – P. 165–170.
113. De Backer, D. Monitoring the microcirculation in critically ill patients / D. De Backer, A. Durand // Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology. – 2014. – Vol. 28, N 4. – P. 441-451.

114. Decreased peripheral perfusion measured by perfusion index is a novel indicator for cardiovascular death in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease / H. Okada, M. Tanaka, T. Yasuda [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 2135.
115. Detection of hemodynamic impairment on ^{15}O gas PET using visual assessment of arterial spin-labeling MR imaging in patients with moyamoya disease / S. Hara, Y. Tanaka, Y. Ueda [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. – 2020. – Vol. 72. – P. 258-263.
116. Diffusion prepared pseudo-continuous arterial spin labeling reveals blood–brain barrier dysfunction in patients with CADASIL / C. Ling, J. Zhang, X. Shao [et al.] // European Radiology. – 2023. – Vol. 33, N 10. – P. 6959-6969.
117. Diffusion-weighted Imaging and Arterial Spin Labeling for Prediction of Cerebral Infarct Volume in Acute Atherothrombotic Stroke / H.-T. Huang, X. Li, X. Wang [et al.] // Current Medical Imaging. – 2022. – Vol. 19, N 3. – P. 271-277.
118. Dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) features of diabetic mastopathy in T1DM and T2DM: Case report and a review of the literature / X. Li, H. Zhang, T. Wen [et al.] // Journal of Radiation Research and Applied Sciences. – 2023. – Vol. 16, N 2. <https://doi.org/10.1016/j.jrras.2023.100581>
119. Dynamic non-invasive ASL perfusion imaging of a normal pancreas with secretin augmented MR imaging / K. Schawkat, M. Ith, A. Christe [et al.] // European Radiology. – 2018. – Vol. 28, N 6. – P. 2389-2396.
120. Dynamic susceptibility contrast MRI with localized arterial input functions / J. J. Lee, G. L. Bretthorst, C. P. Derdeyn [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2010. – Vol. 63, N 5. – P. 1305-14.
121. Early perfusion changes in multiple sclerosis patients as assessed by MRI using arterial spin labeling / M. J. de la Peña, I. C. Peña, P. G.-P. García [et al.] // Acta Radiologica Open. – 2019. – Vol. 8, N 12.

122. Edelman, R. R. EPISTAR MRI: Multislice mapping of cerebral blood flow / R. R. Edelman, Q. Chen // Magnetic Resonance in Medicine. – 1998. – Vol. 40, N 6. – P. 800-805.
123. Education level and long-term mortality, recurrent stroke, and cardiovascular events in patients with ischemic stroke / B. Che, S. Shen, Z. Zhu [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2020. – Vol. 9, N 16. – P. 016671.
124. Effect of menopause status on brain perfusion hemodynamics / W. Guo, X. Wang, Y. Chen [et al.] // Stroke. – 2024. – Vol. 55, N 2. – P. 260-268.
125. Effect of post-labeling delay on regional cerebral blood flow in arterial spin-labeling MR imaging / Y. Hu, F. Lv, Q. Li [et al.] // Medicine (United States). – 2020. – Vol. 99, N 27. – P. e20463.
126. Evaluation of Renal Blood Flow in Chronic Kidney Disease Using Arterial Spin Labeling Perfusion Magnetic Resonance Imaging / L. P. Li, H. Tan, J. M. Thacker [et al.] // Kidney International Reports. – 2017. – Vol. 2, N 1. – P. 36-43.
127. ExploreASL: An image processing pipeline for multi-center ASL perfusion MRI studies / H. J. M. M. Mutsaerts, J. Petr, P. Groot [et al.] // NeuroImage. – 2020. – Vol. 219. – P. 117031.
128. Exploring label dynamics of velocity-selective arterial spin labeling in the kidney / I.K. Bones, S.L. Franklin, A.A. Harteveld [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2021. – Vol. 86, N 1. – P. 131-142.
129. Feinberg, D. A. Arterial spin labeling with simultaneous multi-slice echo planar imaging / D. A. Feinberg, A. Beckett, L. Chen // Magnetic Resonance in Medicine. – 2013. – Vol. 70, N 6. – P. 1500-1506.
130. Garcia, J. The role of imaging of flow patterns by 4D flow MRI in aortic stenosis / J. Garcia, A. J. Barker, M. Markl // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2019. – Vol. 12, N 2. – P. 252-266.
131. Gender differences in blood velocities across carotid stenoses / A. Comerota, S. Salles-Cunha, Y. Daoud [et al.] // Journal of Vascular Surgery. -2004. -Vol. 40, N. 5. – P. 939-944.

132. Hemodynamic Effects of Pathological Tortuosity of the Internal Carotid Arteries Based on MRI and Ultrasound Studies / Y. Stankevich, M. Rezakova, O. Bogomyakova [et al.] // Applied Magnetic Resonance. – 2015. – Vol. 46, N 10. – P. 1109–1120
133. Hemodynamic effects of the carotid abnormalities courses by MRI and ultrasound / Y. Stankevich, M. Rezakova, B. Olga [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2015. – Vol. 17. – P. 415
134. Hernandez-Garcia, L. Recent progress in ASL / L. Hernandez-Garcia, A. Lahiri, J. Schollenberger // NeuroImage. – 2019. – Vol. 187. – P. 3-16.
135. Hu, Y. Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging in Healthy Adults: Mathematical Model Fitting to Assess Age-Related Perfusion Pattern / Y. Hu, R. Liu, F. Gao // Korean Journal of Radiology. – 2021. – Vol. 22, N 7. – P. 1194-1202
136. Improved velocity-selective labeling pulses for myocardial ASL / V. Landes, A. Javed, T. Jao [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2020. – Vol. 84, N 4. – P. 1909-1918.
137. Influence of the Imaging Method on Regional Cerebral Blood Flow Value in Arterial Spin Labeling (ASL): Comparison of Pulsed-ASL with Two-dimensional Acquisition and Pseudo-continuous-ASL with 3D Spiral Acquisition / T. Kobata, T. Yamasaki, K. Omori [et al.] // Japanese Journal of Radiological Technology. – 2022. – Vol. 78, N 9. – P. 969-977.
138. Inter-and intra-rater reliability of individual cerebral blood flow measured by quantitative vessel-flow phase-contrast MRI / K. H. Chang, Y. H. Lee, C. Y. Chen [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, N 10. – P. 3099.
139. Internal carotid and vertebral arteries diameters and their interrelationships to sex and left/right side / G. Spasojevic, S. Vujmilovic, Z. Vujkovic [et al.] // Folia Morphologica. - 2020. - Vol. 79, N 2. – P. 219-225.
140. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment

(MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? / T. Pinto, L. Machado, T. M. Bulgacov [et al.] // International Psychogeriatrics. – 2019. – Vol. 31, N 4. – P. 491-504.

141. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis / N. Ciesielska, R. Sokołowski, E. Mazur [et al.] // Psychiatria Polska. – 2016. – Vol. 50, N 5. – P. 1039-1052.

142. Jaafar, N. Arterial Spin Labeling: Key Concepts and Progress Towards Use as a Clinical Tool / N. Jaafar, D.C. Alsop // Magnetic Resonance in Medical Sciences. – 2024. – Vol. 23, N 3. – P. 352-366.

143. Jezzard, P. Arterial spin labeling for the measurement of cerebral perfusion and angiography / P. Jezzard, M.A. Chappell, T.W. Okell // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2018. – Vol. 38, N 4. – P. 603-626.

144. Keramida, G. Tissue standardized uptake value is a closer surrogate of blood fluorine-18 fluorodeoxyglucose clearance after division by blood standardized uptake value, illustrated in brain and liver / G. Keramida, A.M. Peters // Nuclear Medicine Communications. – 2019. – Vol. 40, N 5. – P. 552-554.

145. Khan, G. Developing guidelines for the translation and cultural adaptation of the Montreal Cognitive Assessment: Scoping review and qualitative synthesis / G. Khan, N. Mirza, W. Waheed // BJPsych Open. – 2022. – Vol. 8, N 1. – P. 21.

146. Korosec, F. R. MR angiography: Basic principles and theory / F. R. Korosec, C. A. Mistretta // Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. – 1998. – Vol. 6, N 2. – P. 223-256.

147. Laminar perfusion imaging with zoomed arterial spin labeling at 7 Tesla / X. Shao, F. Guo, Q. Shou [et al.] // NeuroImage. – 2021. – Vol. 245. – P. 118724.

148. Lee, J. J. The Kety-Schmidt technique for quantitative perfusion and oxygen metabolism measurements in the MR imaging environment / J. J. Lee, W. J. Powers, C. B. Faulkner // American Journal of Neuroradiology. – 2013. – Vol. 34, N 9. – P. 100-102.

149. Lee, J. Normal Aging Induces Changes in the Brain and Neurodegeneration Progress: Review of the Structural, Biochemical, Metabolic, Cellular, and Molecular

Changes / J. Lee, H. J. Kim // Frontiers in Aging Neuroscience. – 2022. – Vol. 14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.931536>

150. Li, X. Dynamic Contrast-Enhanced (DCE) MRI / X. Li, W. Huang, J. H. Holmes // Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. – 2024. – Vol. 32, N 1. – P. 301-308.

151. Longitudinal changes in global cerebral blood flow in cognitively normal older adults: A phase-contrast MRI study / H. Han, Z. Lin, A. Soldan [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2022. – Vol. 56, N 5. – P. 1538-1545.

152. Longitudinal Reproducibility of MR Perfusion Using 3D Pseudocontinuous Arterial Spin Labeling With Hadamard-Encoded Multiple Postlabeling Delays / A. D. Cohen, M. Agarwal, A. S. Jagra [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2020. – Vol. 51, N 6. – P. 1846-1853.

153. Magnetic resonance elastography of the pancreas: Measurement reproducibility and relationship with age / A. Kolipaka, S. Schroeder, X. Mo [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. – 2017. – Vol. 42. – P. 1-7.

154. Magnetic resonance elastography to assess fibrosis in kidney allografts / A. Kirpalani, E. Hashim, G. Leung [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2017. – Vol. 12, N 10. – P. 1671-1679

155. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water / D. S. Williams, J. A. Detre, J. S. Leigh [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1992. – Vol. 89, N 1. – P. 212-216.

156. Magnetic resonance in the evaluation of circulation and mass transfer in human / A. A. Tulupov, A. M. Korostyshevskaya, A. A. Savelov [et al.] // Russian Chemical Bulletin. – 2021. – Vol. 70, N 12. – P. 2266–2277

157. Maleki, N. Optimization of background suppression for arterial spin labeling perfusion imaging / N. Maleki, W. Dai, D. C. Alsop // Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine. – 2012. – Vol. 25, N 2. – P. 127-133.

158. Measurement of cerebral blood flow using phase contrast magnetic resonance imaging and duplex ultrasonography / M.A. Khan, J. Liu, T. Tarumi [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2017. – Vol. 37, N 2. – P. 541-549.
159. Measurement of viscous flow velocity and flow visualization using two magnetic resonance imagers / A.V. Boiko, A.E. Akulov, A.P. Chupakhin [et al.] // Journal of Applied Mechanics and Technical Physics. – 2017. – Vol. 58, N 2. – P. 611-621.
160. Measuring extracellular volume fraction by MRI: First verification of values given by clinical sequences / D. Nordlund, C. Xanthis, S. Bidhult [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2020. – Vol. 83, N 2. – P. 662-672.
161. MoCA 7.1: Multicenter Validation of the First Italian Version of Montreal Cognitive Assessment / A. Pirani, Z. Nasreddine, F. Neviani [et al.] // Journal of Alzheimer's Disease Reports. – 2022. – Vol. 6, N 1. – P. 509-520.
162. Molecular-enriched functional connectivity in the human brain using multiband multi-echo simultaneous ASL/BOLD fMRI / O. Dipasquale, A. Cohen, D. Martins [et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, N 1. – P. 11751.
163. MR elastography: Principles, guidelines, and terminology / A. Manduca, P. V. Bayly, R. L. Ehman [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2021. – Vol. 85, N 5.
164. MR imaging of individual perfusion reorganization using superselective pseudocontinuous arterial spin-labeling in patients with complex extracranial steno-occlusive disease / V. Richter, M. Helle, M. van Osch [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2017. – Vol. 38, N 4. – P. 703-711.
165. MR Vascular Fingerprinting with Hybrid Gradient–Spin Echo Dynamic Susceptibility Contrast MRI for Characterization of Microvasculature in Gliomas / K. Venugopal, F. Arzanforoosh, D. van Dorth [et al.] // Cancers. – 2023. – Vol. 15, N 7. – P. 2180.
166. MR-elastography reveals degradation of tissue integrity in multiple sclerosis / J. Wuerfel, F. Paul, B. Beierbach [et al.] // NeuroImage. – 2010. – Vol. 49, N 3. – P. 2520-2525.

167. MRI in liver cirrhosis / O. Alzoubi, A. Arar, V. Singh [et al.] // Portal Hypertension and Cirrhosis. – 2022. – Vol. 1, N 1. – P. 23-41.
168. Multiphase arterial spin labeling imaging to predict early recurrent ischemic lesion in acute ischemic stroke / K. W. Nam, C. K. Kim, B. W. Yoon [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12, N 1. – P. 1456.
169. Multivariate and univariate analysis of continuous arterial spin labeling perfusion MRI in Alzheimer's disease / I. Asllani, C. Habeck, N. Scarmeas [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2008. – Vol. 28, N 4. – P. 725-736.
170. Myocardial perfusion quantification using the T1-based FAIR-ASL method: The influence of heart anatomy, cardiopulmonary blood flow and look-locker readout / T. Kampf, X. Helluy, F.T. Gutjahr [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2014. – Vol. 71, N 5. – P. 1784-1797.
171. Non-invasive imaging markers of Alzheimer's disease: A longitudinal arterial spin labeling study / J. Zhang, J. Yang, J. Zhan [et al.] // Journal of Alzheimer's Disease. – 2020. – Vol. 73.
172. Non-linear fitting with joint spatial regularization in arterial spin labeling / O. Maier, S. M. Spann, D. Pinter [et al.] // Medical Image Analysis. – 2021. – Vol. 71. – P. 102067.
173. Normal-pressure hydrocephalus: Evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging / W.G. Bradley, D. Scalzo, J. Queralt [et al.] // Radiology. – 1996. – Vol. 198, N 2. – P. 523-529.
174. Okell, T. W. Combined angiography and perfusion using radial imaging and arterial spin labeling / T. W. Okell // Magnetic Resonance in Medicine. – 2019. – Vol. 81, N 1. – P. 182-194.
175. Okell, T. W. Optimization of 4D combined angiography and perfusion using radial imaging and arterial spin labeling / T. W. Okell, M. Chiew. // Magnetic Resonance in Medicine. – 2023. – Vol. 89, N 5. – P. 1853-1870.

176. Oliveira, L. M. Normal-pressure hydrocephalus: A critical review / L. M. Oliveira, R. Nitrini, G. C. Román. // *Dementia e Neuropsychologia.* – 2019. – Vol. 13, N 2. – P. 133-143.
177. Ordinal Prediction Model of 90-Day Modified Rankin Scale in Ischemic Stroke / M. Y. Zhang, M. Mlynash, K. L. Sainani [et al.] // *Frontiers in Neurology.* – 2021. – Vol. 12. – P. 727171.
178. Ota, Y. Imaging of normal brain aging / Y. Ota, G. Shah. // *Neuroimaging Clinics of North America.* – 2022. – Vol. 32, N 3. – P. 683-698.
179. Pancreatic perfusion modulation following glucose stimulation assessed by noninvasive arterial spin labeling (ASL) MRI / M. Taso, F. Papadopoulou, M. P. Smith [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* – 2020. – Vol. 51, N 3. – P. 854-860.
180. Parameter estimation in arterial spin labeling MRI: Comparing the four phase model and the Buxton model with Fourier transform / V. Pham, X.P. Zhu, K.L. Li, J.X. Ji // *Quant Imaging Med Surg.* – 2009. – N 1. – P. 17-23.
181. Partial volume correction in arterial spin labeling perfusion MRI: A method to disentangle anatomy from physiology or an analysis step too far? / M. A. Chappell, F. A. K. McConnell, X. Golay [et al.] // *NeuroImage.* – 2021. – Vol. 238. – P. 118236.
182. Perfusion estimation using synthetic MRI-based measurements and a porous media flow model / R. J. Lorentzen, G. Nævdal, O. Sævareid [et al.] // *PloS Computational Biology.* – 2023. – Vol. 19, N 10. – P. e1011127.
183. Perfusion magnetic resonance imaging: A comprehensive update on principles and techniques / G.H. Jahng, K.L. Li, L. Ostergaard [et al.] // *Korean Journal of Radiology.* – 2014. – Vol. 15, N 5. – P. 554-577.
184. Perfusion measurement in brain gliomas using velocity-selective arterial spin labeling: comparison with pseudo-continuous arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast MRI / Y. Qu, D. Kong, H. Wen [et al.] // *European Radiology.* – 2022. – Vol. 32, N 5. – P. 2976-2987.

185. Perfusion MRI as an early quantitative marker of cerebrovascular impairment in adolescent concussion / M. J. Ellis, T. A. Binns, C. M. Ogilvie [et al.] // Neurology. – 2016. – Vol. 88, N 7.
186. Perfusion MRI Techniques: Beyond DSC / A. Peret, K. W. Capel, M. L. Jen [et al.] // Neurographics. – 2023. – Vol. 13, N 3.
187. Phase-contrast CT: Qualitative and quantitative evaluation of atherosclerotic carotid artery plaque / H. Hetterich, M. Stoeckelhuber, P. Dietrich [et al.] // Radiology. – 2014. – Vol. 271, N 3. – P. 870-878.
188. Phase-contrast magnetic resonance imaging of intracranial and extracranial blood flow in carotid near-occlusion / M. Holmgren, A. Henze, A. Wåhlin [et al.] // Neuroradiology. – 2024. – Vol. 66, N 4. – P. 589-599.
189. Phase-contrast MRI: Physics, techniques, and clinical applications / D. T. Wymer, K. P. Patel, W. F. Burke [et al.] // Radiographics. – 2020. – Vol. 40, N 1. – P. 122-140.
190. Pobbati, H. Clinical Utility of Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of the Brain / H. Pobbati, S. K. Ghosh, D. Gautam // Journal of Medical Physics. – 2023. – Vol. 48, N 4. – P. 378-383.
191. Postictal behavioural impairments are due to a severe prolonged hypoperfusion/hypoxia event that is COX-2 dependent / J. S. Farrell, I. Gaxiola-Valdez, M. D. Wolff [et al.] // eLife. – 2016. – Vol. 5. – P. e19352.
192. Practical methods for segmentation and calculation of brain volume and intracranial volume: A guide and comparison / T. Harkey, D. Baker, J. Hagen [et al.] // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2022. – Vol. 12, N 7. – P. 3748-3761.
193. Prah, M. A. Practical guidance to identify and troubleshoot suboptimal DSC-MRI results / M.A. Prah, K.M. Schmainda // Frontiers in Radiology. – 2024. – Vol. 4. – P. 1307586.
194. Prediction of blood-brain barrier disruption and intracerebral hemorrhagic infarction using arterial spin-labeling magnetic resonance imaging / T. Niibo, H. Ohta, S. Miyata [et al.] // Stroke. – 2017. – Vol. 48, N 1. – P. 117-122.

195. Prediction of cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis by three-dimensional-time-of-flight magnetic resonance angiography in adult patients with moyamoya disease / T. Nishizawa, M. Fujimura, M. Katsuki [et al.] // Cerebrovascular Diseases. – 2020. – Vol. 49, N 4. – P. 396-403.
196. Prediction of post-stroke cognitive impairment by Montreal Cognitive Assessment (MoCA) performances in acute stroke: comparison of three normative datasets / E. Salvadori, I. Cova, F. Mele [et al.] // Aging Clinical and Experimental Research. – 2022. – Vol. 34, N 8. – P. 1855-1863.
197. Pseudo-continuous arterial spin labeling reflects vascular density and differentiates angiomatous meningiomas from non-angiomatous meningiomas / S. Koizumi, N. Sakai, H. Kawaji [et al.] // Journal of Neuro-Oncology. – 2015. – Vol. 121, N 3. – P. 549-556.
198. Pseudocontinuous Arterial Spin Labeling: Clinical Applications and Usefulness in Head and Neck Entities / F. Tanaka, M. Umino, M. Maeda [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14, N 16. – P. 3872.
199. Quantification of serial cerebral blood flow in acute stroke using arterial spin labeling / G. W. J. Harston, T. W. Okell, F. Sheerin [et al.] // Stroke. – 2017. – Vol. 48, N 1. – P. 123-130.
200. Quantifying blood-brain barrier permeability in patients with ischemic stroke using non-contrast MRI / N. Mouchtouris, I. Ailes, R. Gooch [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. – 2024. – Vol. 109. – P. 165-172.
201. Quantitative assessment of cerebrospinal fluid hydrodynamics using a phase-contrast cine MR image in hydrocephalus / D.S. Kim, J.U. Choi, R. Huh [et al.] // Child's Nervous System. – 1999. – Vol. 15, N 9. – P. 461-467.
202. Quantitative Cerebrovascular Reactivity in Normal Aging: Comparison Between Phase-Contrast and Arterial Spin Labeling MRI / K. Taneja, P. Liu, C. Xu [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2020. – Vol. 11. – P. 758.

203. Recent technical developments in ASL: A review of the state of the art / L. Hernandez-Garcia, V. Aramendía-Vidaureta, D. S. Bolar [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2022. – Vol. 88, N 5. – P. 2021-2042.
204. Recommended implementation of arterial spin-labeled Perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM Perfusion Study group and the European consortium for ASL in dementia / D. Alsop, J. Detre, X. Golay [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2015. – Vol. 73, N 1. – P. 102-116.
205. Regional and gender study of neuronal density in brain during aging and in Alzheimer's disease / E. Martínez-Pinilla, C. Ordóñez, E. del Valle [et al.] // Frontiers in Aging Neuroscience. – 2016. – Vol. 8. – P. 213.
206. Regional cerebral blood flow changes in healthy ageing and Alzheimer's disease: A narrative review / B. J. Graff, S. L. Harrison, S. J. Payne, W. K. El-Bouri // Cerebrovascular Diseases. – 2023. – Vol. 52, N 1. – 10p.
207. Repeated Measures of Modified Rankin Scale Scores to Assess Functional Recovery From Stroke: AFFINITY Study Findings / A. Chye, M. L. Hackett, G. J. Hankey [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2022. – Vol. 11, N 16. – P. 025425.
208. Research Applications of Cerebral Perfusion Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Neuroscience / F. Yu, C. Wu, Y. Yin [et al.] // PET/MR: Functional and Molecular Imaging of Neurological Diseases and Neurosciences. – 2023. – P. 79–92
209. Role of interictal arterial spin labeling magnetic resonance perfusion in mesial temporal lobe epilepsy / A. Mittal, D. P. Singh Dhanota, K. Saggar [et al.] // Annals of Indian Academy of Neurology. – 2021. – Vol. 24, N 4. – P. 495-500.
210. Rushton, J. P. Whole brain size and general mental ability: A review / J. P. Rushton, C. D. Ankney // International Journal of Neuroscience. – 2009. – Vol. 119, N 5. – P. 691-731.
211. Semiautomated method for noise reduction and background phase error correction in MR phase velocity data / P.G. Walker, G.B. Cranney, M.B. Scheidegger [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 1993. – Vol. 3, N 3. – P. 521-530.

212. Semiautomatic cerebrovascular territory mapping based on dynamic ASL MR angiography without vessel-encoded labeling / S. Heidari Pahlavian, O. Geri, J. Russin [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2021. – Vol. 85, N 5. – P. 2735-2746.
213. Sex and age-related differences in cerebral blood flow investigated using pseudo-continuous arterial spin labeling magnetic resonance imaging / J. Alisch, N. Khattar, R. Kim [et al.] // Aging. – 2021. Vol. 13, N 4. – P. 4911-4925.
214. Shimony, J. S. Estimation of cerebral blood flow from dynamic susceptibility contrast MRI using a tissue model / J.S. Shimony, J.J. Lee, G.L. Bretthorst // AIP Conference Proceedings. – 2005. – Vol. 803.
215. Simultaneous phase-contrast MRI and PET for noninvasive quantification of cerebral blood flow and reactivity in healthy subjects and patients with cerebrovascular disease / Y. Ishii, T. Thamm, J. Guo [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2020. – Vol. 51, N 1. – P. 183-194.
216. Standardized Nomenclature for Modified Rankin Scale Global Disability Outcomes: Consensus Recommendations from Stroke Therapy Academic Industry Roundtable XI / J. L. Saver, N. Chaisinanunkul, B. C. V. Campbell [et al.] // Stroke. – 2021. – Vol. 52, N 9. – P. 3054-3062.
217. Suzuki, Y. Intracranial 3D and 4D MR angiography using arterial spin labeling: Technical considerations / Y. Suzuki, N. Fujima, M. J. P. van Osch // Magnetic Resonance in Medical Sciences. – 2020. – Vol. 19, N 4. – P. 294-309.
218. Systematic evaluation of velocity-selective arterial spin labeling settings for placental perfusion measurement / A. A. Harteveld, J. Hutter, S. L. Franklin [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2020. – Vol. 84, N 4. – P. 1828-1843.
219. Telischak, N.A. Arterial spin labeling MRI: Clinical applications in the brain / N. A. Telischak, J. A. Detre, G. Zaharchuk // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2015. – Vol. 41, N 5. – P. 1165-1180.
220. Territorial arterial spin labeling perfusion imaging in a patient with hyperplastic anterior choroidal artery: a case description / Y. Tang, Q. Wang, W. Xie [et

al.] // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2023. – Vol. 13, N 9. – P. 6329-6333.

221. Test-retest reliability and reproducibility of long-label pseudo-continuous arterial spin labeling / T. Lin, J. Qu, Z. Zuo [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. – 2020. – Vol. 73. – P. 111-117.

222. Test-retest reliability of 3D velocity-selective arterial spin labeling for detecting normal variations of cerebral blood flow / F. Xu, D. Liu, D. Zhu [et al.] // NeuroImage. – 2023. – Vol. 271. – P. 120039.

223. The age-related perfusion pattern measured with arterial spin labeling MRI in healthy subjects / N. Zhang, M. L. Gordon, Y. Ma [et al.] // Frontiers in Aging Neuroscience. – 2018 – Vol. 10. – P. 214.

224. The brain effect of the migraine attack: an ASL MRI study of the cerebral perfusion during a migraine attack / S. Corno, L. Giani, M. M. Laganà [et al.] // Neurological Sciences. – 2018. – Vol. 39. – P. 73-74.

225. The measurement of diffusion and perfusion in biological systems using magnetic resonance imaging / D. L. Thomas, M. F. Lythgoe, G. S. Pell [et al.] // Physics in Medicine and Biology. – 2000. – Vol. 45, N 8. – P. 97-138.

226. The modified Rankin Scale in acute stroke has good inter-rater-reliability but questionable validity / H. Zhao, J. M. Collier, D. M. Quah [et al.] // Cerebrovascular Diseases. – 2010. – Vol. 29, N 2. – P. 188-193.

227. The value of arterial spin labelling in adults glioma grading: systematic review and meta-analysis / A. Alsaedi, F. Doniselli, H. Jäger [et al.] // Oncotarget. – 2019. – Vol. 10, N 16. – P. 1589-1601.

228. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: Theoretic basis / A. A. Konstas, G. V. Goldmakher, T. Y. Lee, M. H. Lev // American Journal of Neuroradiology. – 2009. – Vol. 30, N 4. – P. 662-668

229. Time-Efficient Perfusion Imaging Using DCE-and DSC-MRI / O. Macíček, R. Jiřík, J. Mikulka [et al.] // Measurement Science Review. – 2018. – Vol. 18, N 6. – P. 262–271.

230. Time-encoded pseudo-continuous arterial spin labeling: Increasing SNR in ASL dynamic angiography / J.G. Woods, S.S. Schauman, M. Chiew [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2023. – Vol. 89, N 4. – P. 1323–1341.
231. Tissue perfusion alterations correlate with mortality in patients admitted to the intensive care unit for acute pulmonary embolism: An observational study / T. Urbina, N. Bigé, Y. Nguyen [et al.] // Medicine (United States). – 2018. – Vol. 97, N 42. – P. e11993.
232. Totsev, N. Brain perfusion-CT in acute stroke patients / N. Totsev, P. Tzvetanov, T. Andreev // Rentgenologiya I Radiologiya. – 2013. – Vol. 52, N 4. – P. 28-31.
233. Ultra-high-field arterial spin labelling MRI for non-contrast assessment of cortical lesion perfusion in multiple sclerosis / R. J. Dury, Y. Falah, P. A. Gowland [et al.] // European Radiology. – 2019. – Vol. 29, N 4. – P. 2027-2033.
234. Update on state-of-the-art for arterial spin labeling (ASL) human perfusion imaging outside of the brain / M. Taso, V. Aramendía-Vidaurreta, E. K. Englund [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2023. – Vol. 89, N 5. – P. 1754-1776.
235. Usage of the T1 effect of an iron oxide contrast agent in an animal model to quantify myocardial blood flow by MRI / L. Lüdemann, B. Schmitt, P. Podrabsky [et al.] // European Journal of Radiology. – 2007. – Vol. 62, N 2. – P. 247-256.
236. Usefulness of arterial spin labeling perfusion as an initial evaluation of status epilepticus / T.J. Kim, J.W. Choi, M. Han [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 24218.
237. Using variable-rate selective excitation (VERSE) radiofrequency pulses to reduce power deposition in pulsed arterial spin labeling sequence at 7 Tesla / H. Serrai, S. Buch, O. Oran [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2020. – Vol. 83, N 2. – P. 645-652.
238. Validation of the Russian Version of the MoCA Test as a Cognitive Screening Instrument in Cognitively Asymptomatic Older Individuals and Those With

Mild Cognitive Impairment / T. Freud, A. Vostrikov, T. Dwolatzky [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2020. – Vol. 7. – P. 447.

239. Variability of physiological brain perfusion in healthy subjects – A systematic review of modifiers. Considerations for multi-center ASL studies / P. Clement, H. J. Mutsaerts, L. Vaclavu [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2018. – Vol. 38, N 9. – P. 1418-1437.

240. Velocity-selective arterial spin labeling perfusion MRI: A review of the state of the art and recommendations for clinical implementation / Q. Qin, D. C. Alsop, D. S. Bolar [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2022. – Vol. 88, N 4. – P. 1528–1547.

241. Very Early MoCA Can Predict Functional Dependence at 3 Months After Stroke: A Longitudinal, Cohort Study / T. Abzhandadze, L. Rafsten, N. Lundgren [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2019. – Vol. 10. – P. 1051

242. Vessel-selective 4D MRA based on ASL might potentially show better performance than 3D TOF MRA for treatment evaluation in patients with intra-extracranial bypass surgery: A prospective study / M. Wang, Y. Yang, Y. Wang [et al.] // European Radiology. – 2021. – Vol. 31, N 7. – P. 5263-5271.

243. Wang, Z. Arterial Spin Labeling Perfusion MRI Signal Processing Through Traditional Methods and Machine Learning / Z. Wang // Investigative Magnetic Resonance Imaging. – 2022. – Vol. 26, N 4. – P. 220-228.

244. Water exchange across the blood-brain barrier in obstructive sleep apnea: An MRI diffusion-weighted pseudo-continuous arterial spin labeling study / J. A. Palomares, S. Tummala, D. J. J. Wang [et al.] // Journal of Neuroimaging. – 2015. – Vol. 25, N 6. – P. 900-905.

245. Watts, J.M. Clinical applications of arterial spin labeling / J. M. Watts, C. T. Whitlow, J. A. Maldjian // NMR in Biomedicine. – 2013. – Vol. 26, N 8. – P. 892-900.

246. Wautier, J. L. Vascular Permeability in Diseases / J. L. Wautier, M. P. Wautier // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, N 7. – P. 3645.

247. What have we learned from perfusion MRI in multiple sclerosis? / E. Lapointe, D. Li, A. L. Traboulsee [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2018. – Vol. 39, N 6. – P. 994-1000.
248. Which cutoff value of the Montreal Cognitive Assessment should be used for post-stroke cognitive impairment? A systematic review and meta-analysis on diagnostic test accuracy / X. Wei, Y. Ma, T. Wu [et al.] // International Journal of Stroke. – 2023. – Vol. 18, N 8. – P. 908-916.
249. Whole Brain and Cranial Size Adjustments in Volumetric Brain Analyses of Sex- and Age-Related Trends / M. Kijonka, D. Borys, K. Psiuk-Maksymowicz [et al.] // Frontiers in Neuroscience. – 2020. – Vol. 14. – P. 278.
250. Wolf, R.L. Clinical Neuroimaging Using Arterial Spin-Labeled Perfusion Magnetic Resonance Imaging / R.L. Wolf, J.A. Detre // Neurotherapeutics. – 2007. – Vol. 4, N 3. – P. 346-359.
251. Wong, E. C. An introduction to ASL labeling techniques / E. C. Wong // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2014. – Vol. 40, N 1. – P. 1-10.
252. Woods, J.G. A general framework for optimizing arterial spin labeling MRI experiments / J.G. Woods, M.A. Chappell, T.W. Okell // Magnetic Resonance in Medicine. – 2019. – Vol. 81, N 4. – P. 2474-2488.
253. Xin, Y. Diagnostic accuracy of computed tomography perfusion in patients with acute stroke: A meta-analysis / Y. Xin, F. G. Han // Journal of the Neurological Sciences. – 2016. – Vol. 360. – P. 125-130.

ПРИЛОЖЕНИЕ
Список пациентов

п/п	ФИО	ID	п/п	ФИО	ID
1	Г-ов Р.А.	90769	45	Р-ва А.Д.	94611
2	В-ин С.А.	VSA16012001	46	М-ко Н.И.	94612
3	Т-на А.Д.	91538	47	П-ов Б.А.	64144
4	Н-ва Л.Д.	91596	48	С-ий И.С.	97220
5	А-на Е.А.	AEA01092005	49	Ш-ин Д.О.	97221
6	Д-ва А.А.	93003	50	Ш-на А.И.	97276
7	Л-ов К.М.	93068	51	Ст-на А.В.	97400
8	П-ва Э.А.	93178	52	И-н Н.В.	97277
9	Б-аш Д.В.	91174	53	Б-ко А.О.	97452
10	Я-на А.С.	93251	54	Ш-в И.А.	97510
11	Ц-ко С.А.	TSA05082003	55	А-в К.А.	97583
12	Т-ов И.С.	93441	56	Р-в Я.С.	97584
13	Ч-ов А.Ю.	93443	57	С-на А.А.	97643
14	З-ва З.Ю.	93898	58	Г-кий А.М.	97646
15	П-ва С.Е.	94313	59	П-ов В.В.	93734
16	М-на Д.А.	94287	60	И-ра А.Л.	IAL09102002
17	М-на С.	94288	61	Б-на В.В.	78614
18	Ю-ов А.М.	91485	62	А-ва Л.В.	95983
19	А-ва М.А.	94424	63	Б-ва С.Г.	79835
20	К-на М.Д.	94426	64	М-ер Н.И.	MNI24041973
21	Ш-на А.О.	94425	65	С-на Т.И.	94720
22	Г-ер Л.А.	94610	66	С-на Б.И.	94821
23	Г-ль Н.В.	94820	67	М-ий С.И.	96240
24	П-на С.М.	23771	68	Ю-ов Д.Н.	96374
25	Р-ко А.В.	16881	69	А-ев В.В.	96375
26	Г-ва А.В.	57856	70	Д-ов А.И.	56487
27	Ф-ер С.И.	95018	71	Н-ов И.А.	43921
28	Д-ва М.А.	95020	72	М-ал В.Г.	96565
29	К-ва Н.В.	96115	73	Ш-на А.С.	33225
30	Н-ая Т.С.	96046	74	Б-рь А.Ю.	33201
31	Ч-ур Н.П.	96169	75	Д-ин С.А.	21974
32	К-ва Е.А.	50828	76	Е-ов Е.В.	26667
33	Б-ва Е.В.	96237	77	Г-ок А.А.	28193
34	Е-ая Е.Н.	71774	78	И-ов А.М.	20274
35	Л-на Е.В.	96239	79	Ю-ов В.Н.	20203
36	К-ва А.М.	KAM02041973	80	К-ов С.А.	21824
37	К-ов Д.В.	93391	81	К-ов Ф.А.	17899
38	Д-ко А.С.	95922	82	К-ов Ю.В.	25839
39	Р-нь А.П.	95925	83	К-ва И.В.	27716
40	З-ин В.	95784	84	Л-ой А.В.	30459
41	К-ий Н.А.	90511	85	М-ин О.И.	21931
42	Л-ак Д.А.	96051	86	Н-ва Н.В.	24884
43	Б-ий А.П.	95091	87	Н-ов Н.С.	20286
44	П-ий Д.В.	78824	88	О-ов О.И.	24324

89	М-ев С.П.	95383	107	П-ин В.И.	21757
90	Г-ев Е.В.	16755	108	Р-ов Е.А.	26120
91	Б-ов Д.А.	95459	109	Р-ин Е.В.	25390
92	П-як В.О.	83406	110	С-ов Н.О.	20816
93	Р-ко Т.О.	60092	111	С-их С.И.	22164
94	П-ко Д.В.	96700	112	Т-их В.А	19862
95	Х-ин Г.В.	22659	113	П-ва А.В.	82742
96	С-ва И.	77326	114	Ш-аб В.П.	67875
97	Б-ов М.В.	11576	115	В-ва Н.А.	75608
98	С-ев Н.Е.	77063	116	Б-ук Е.Г.	75726
99	Б-ла В.В.	79117	117	Б-ла Т.А.	82998
100	С-ин А.А.	78840	118	К-ев И.В.	83467
101	Ж-ов В.А.	79631	119	К-ва Е.Ю.	63086
102	П-ро Н.Ф.	79632	120	М-оз Н.В.	82527
103	З-ва Л.И.	2073	121	Т-ов А.А.	82825
104	П-на В.А.	80851	122	С-ин А.В.	75057
105	Я-ик Н.В.	80096	123	К-ва С.С.	82173
106	М-ва И.В.	82097			

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ФГБУН Института «Международный
томографический центр» СО РАН
к.м.н., профессор РАН
М.В. Федин



14 01 2025 г.

АКТ

внедрения в диагностический процесс

Лаборатории МРТ Технологии

ФГБУН Института «Международный томографический центр» СО РАН
результатов диссертационной работы Попова В.В. на тему «Возможности
бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии в количественной оценке
церебрального кровотока при динамическом наблюдении ишемического
ишемического инсульта», представленной на симпозиуме кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.25 - лучевая диагностика.

Мы, инициаторы, комиссия в составе:

Председатель – заместитель директора ФГБУН Института «Международный томографический центр» СО РАН (МТЦ СО РАН) Сагдесев Д.Р.
 и членов:

- в.н.с. лаб. МРТ Технологии, д.м.н. Коростышевской А.М.,
- с.н.с. лаб. МРТ Технологии, к.ф.-м.н. Савелова А.А.,
- зав. лаб. МРТ Технологии, д.м.н., член-корр. РАН Тулупова А.А.

удостоверяем, что результаты диссертационной работы Попова В.В. внедрены в диагностический процесс Лаборатории МРТ Технологии, предложенные подходы и методы активно используются в клинических и научных исследованиях с 2023г., что позволило проводить бесконтрастную количественную оценку перфузионного кровотока у пациентов в раннем восстановительном периоде после манифестиации острого нарушения мозгового кровообращения на магнитно-резонансных томографах Philips Ingenia 3,0 Тл.

Председатель:

Зам. Директора МТЦ СО РАН

Сагдесев Д.Р.

Члены комиссии:

в.н.с. лаб. МРТ Технологии МТЦ СО РАН, д.м.н.

Коростышевская А.М.

с.н.с. лаб. МРТ Технологии, к.ф.-м.н.

Савелов А.А.

зав. лаб. МРТ Технологии МТЦ СО РАН,
д.м.н., член-корр. РАН

Тулупов А.А.

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

Новосибирского Государственного
Университета
и проф. доктор, профессор, академик
М.П. Федорук

0220 01 2025 г.



АКТ

внедрения в практику

факультета медицины и психологии В. Зельмана
результатов диссертационной работы Попова В.В. на тему «Возможности
бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии в количественной оценке
церебрального кровотока при динамическом наблюдении ишемического
инсульта», представленной на сокращение ученоей степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.25 - лучевая диагностика.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе
Председателя – исполняющего обязанности декана ФМПЗ НГУ, д.б.н., доцент,
В.О. Пустыльяка.

и членов:

- зам. декана ФМПЗ по учебной работе, к.м.н. М.Б. Васильевой,
- директора центра постдипломного медицинского образования ИММТ
НГУ, л.м.н., доцента, И.Г. Сергеева.

удостоверяем, что результаты диссертационной работы Попова В.В. внедрены в
практику факультета медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского Государствен-
ного университета с 2024г. В частности:

- рекомендации по применению бесконтрастной ASL-перфузии для ранней ди-
агностики и прогнозирования динамики ишемического инсульта на основе количест-
венной оценки церебрального кровотока и анализа перфузионных карт;
- представленный автором протокол обследования пациентов с острым и подо-
стрым ишемическим инсультом, включающий стандартные МР-последовательности в
сочетании с ASL для оценки перфузионных нарушений;
- методологические подходы к обработке данных ASL, включая алгоритмы
постпроцессорного анализа, интерпретацию количественных показателей перфузии и
их корреляцию с клинической картиной;

Результаты диссертационной работы позволили внести новые теоретические и
практические аспекты в учебные курсы «Компьютерная МР-анатомия», а также в пере-
подготовку и повышение квалификации врачей по направлению «Рентгенология».

Подпись ответственных за внедрение:

Председатель:

к.о. декана ФМПЗ НГУ, д.б.н., доцент

В.О. Пустыльяк

Члены комиссии:

зам. Декана ФМПЗ по
учебной работе, к.м.н

М.Б. Васильева

директор постдипломного
медицинского образования
ИММТ НГУ, д.м.н.,
профессор

И.Г. Сергеева



**АКТ
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

Название предложения для внедрения: «Подход к обследованию пациентов в раннем восстановительном периоде после манифестиции острого нарушения мозгового кровообращения с применением метода бесконтрастной МР-перfusionи с подсчетом количественных результатов».

Автор предложения: Попов Владимир Владимирович – соискатель лаборатории МРТ-технологий ФГБУН Института «Межнациональный томографический центр» СО РАН, г. Новосибирск.

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Возможности бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии в количественной оценке церебрального кровотока при динамическом наблюдении инемического инсульта».

Предложение усовершенствует подход к количественной оценке церебрального кровотока и выявление гемодинамических нарушений у пациентов после манифестиции острого нарушения мозгового кровообращения.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере здравоохранения.
Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: ГБУЗ НСО «Центральная Клиническая Больница»

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: метод ASL позволяет производить количественную оценку церебральной перфузии у пациентов в раннем восстановительном периоде, что важно при проведении клинико-диагностических мероприятий и в целях динамического наблюдения за состоянием пациентов.

Ответственные за внедрение:

Заведующий
рентгенодиагностическим
отделением, врач
рентгенолог, к.м.н.

M.V. Reznikova

СОГЛАСОВАНО:
Руководитель
диагностической службы

A.J. Alkajali



**АКТ
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

Название предложения для внедрения: «Подход к обследованию пациентов в рамках восстановительном периоде после манифестиации острого нарушения мозгового кровообращения с применением метода бесконтрастной МР-перфузии с подсчетом количественных результатов».

Автор предложения: Понин Владимир Владимирович – сотрудник лаборатории МРТ-технологий ФГБУН Института «Международный томографический центр» СО РАН, г. Новосибирск.

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Возможности бесконтрастной магнитно-резонансной спиртуотики в количественной оценке церебрального кровотока при динамическом наблюдении инемического письма».

Предложение усовершенствует подход к инициативной оценке периферического кровотока в выявлению гемодинамических нарушений у пациентов после манифестиации острого нарушения мозгового кровообращения.

Фирма внедрения: предложение реализовано в сфере здравоохранения.

Уровень внедрения: местный.
Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: Закрытое акционерное общество «Клиника Санитас»
Краткое заключение об эффективности, пользу предложения: метод ASI позволяет проводить количественную оценку церебральной перфузии без использования контрастных препаратов, что повышает безопасность диагностики и расширяет возможности динамического наблюдения за пациентами.

Ответственные за внедрение:

Заведующий отделением
рентгенодиагностики, врач
рентгенолог.

Брач-рентгенолог

 А. С. Сиверин

 А. А. Добрый



**АКТ
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

Название предложения для внедрения: «Применение метода бесконтрастной МР-перфузии в динамической количественной оценки церебрального кровотока у пациентов в раннем восстановительном периоде после манифестации ОНМК».

Автор предложения: Понов Владимир Владимирович – соискатель лаборатории МРТ-технологий ФГБУН Института «Международный томографический центр» СО РАН, г. Новосибирск.

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Возможности бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии в количественной оценке церебрального кровотока при динамическом наблюдении ишемического инсульта»

Предложение усовершенствует подход к неинвазивной оценке церебрального кровотока и выявление гемодинамических нарушений у пациентов после манифестации острого нарушения мозгового кровообращения.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере здравоохранения.
Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Бердская центральная городская больница»

Краткое заключение об эффективности, полезе предложения: метод ASL позволяет проводить количественную оценку церебральной перфузии у пациентов в раннем восстановительном периоде, что важно при проведении клинико-диагностических мероприятий и в целях динамического наблюдения за состоянием пациентов.

Ответственный за внедрение:

Заместитель главного врача
по медицинской части



П.В. Бутилин