

На правах рукописи

Семин Кирилл Сергеевич

Магнитно-резонансная визуализация стенок аневризмы в диагностике и тактике
лечения пациентов с интракраниальными аневризмами головного мозга

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководители:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Элиава Шалва Шалвович

академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Пронин Игорь Николаевич

Официальные оппоненты:

Лазарев Валерий Александрович доктор медицинских наук,
профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедра нейрохирургии,
профессор кафедры

Григорьева Елена Владимировна доктор медицинских наук,
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, отделение
лучевой диагностики научно-образовательного института клинической
медицины им. Н.А. Семашко, заведующая отделением

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой
помощи им. Н.В. Склифосовского департамента здравоохранения города
Москвы»

Защита состоится « ____ » _____ 2025 г. в 13.00 час на заседании
диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ «НМИЦ
нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (125047, Москва, 4-я
Тверская-Ямская, д.16).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАУ «НМИЦ
нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте Центра
<http://www.nsi.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 202 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.031.01
доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным современного систематического обзора, глобальная частота аневризматического субарахноидального кровоизлияния составляет от 2 до 20 случаев на 100 000 человек в год. В результате аневризматического САК примерно 10% пациентов погибают до поступления в больницу, а около двух третей становятся инвалидами.

Частота встречаемости неразорвавшихся интракраниальных аневризм гораздо выше — около 3,2% в популяции без сопутствующих заболеваний (по данным рентгенологического исследования и аутопсии).

Большинство внутричерепных аневризм не разрываются, но в случае разрыва, могут иметь катастрофические последствия вплоть до летального исхода. При этом хирургические вмешательства по поводу ИА также сопряжены с определенными рисками для пациента. В этой связи, при обнаружении неразорвавшейся ИА встает вопрос о необходимости выполнения операции, а также о способе исключения аневризмы из кровотока.

При отборе пациентов для хирургического вмешательства в мировой практике используют шкалу PHASES — расчет абсолютного риска разрыва внутричерепных аневризм в течение 5 лет, разработанный на основе объединенных данных из когортных исследований разных стран. В Российской Федерации сформированы свои клинические рекомендации по лечению неразорвавшихся аневризм.

Однако, несмотря на разработанные шкалы риска разрыва и клинические рекомендации, наиболее острыми остаются вопросы о тактике ведения пациентов с аневризмами размерами до 5 мм, определении разорвавшихся аневризм и аневризм с наиболее высоким риском разрыва у пациентов с множественными аневризмами.

Степень изученности и разработанности темы

В зарубежных исследованиях было предположено, что контрастирование

стенки интракраниальной аневризмы при магнитно-резонансной томографии является признаком разрыва или фактором риска разрыва аневризмы и, соответственно, может считаться перспективным диагностическим маркером для данной патологии.

Однако во многих исследованиях факт накопления контрастного препарата учитывался изолировано, без учета паттерна контрастирования и вклада других импульсных последовательностей, некоторые исследовали использовали разные импульсные последовательности для оценки накопления контрастного препарата, а также было исследовано малое количество гистологических препаратов. Контрастирование стенки разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм является дискуссионным вопросом, вследствие чего применение методики в клинической практике ограничено.

Цель исследования

Изучение информативности МР-визуализации сосудистой стенки в определении разорвавшихся интракраниальных аневризм и аневризм, склонных к разрыву.

Задачи исследования:

1. Разработать протокол МР-визуализации сосудистой стенки для пациентов с мешотчатыми интракраниальными аневризмами.
2. Оценить возможности МР-визуализации сосудистой стенки в диагностике разорвавшихся интракраниальных аневризм.
3. Определить ценность МР-визуализации сосудистой стенки в тактике ведения пациентов с множественными интракраниальными аневризмами.
4. Описать семиотику стенки аневризмы, полученную при помощи МР-визуализации сосудистой стенки, и сравнить ее с имеющимися предикторами разрыва аневризмы и моделью прогнозирования риска разрыва (PHASES).
5. Изучить МР-картину сосудистой стенки интракраниальных аневризм в сравнении с результатами гистологического исследования.

Научная новизна

Разработан МР-протокол визуализации сосудистой стенки интракраниальных аневризм.

На большом клиническом материале изучены варианты изменений сосудистой стенки интракраниальных аневризм по МРТ.

Выполнено сопоставление МР-показателей с клиническими данными, морфологической характеристикой интракраниальных аневризм и иммуногистохимическими маркерами изменений стенки аневризм.

Теоретическая и практическая значимость работы:

МР-визуализация сосудистой стенки позволяет выявить патологическое контрастирование стенки интракраниальной аневризмы и оценить риск разрыва неразорвавшейся аневризмы.

Определение аневризмы, склонной к разрыву, позволяет на дооперационном этапе оптимизировать сроки нейрохирургического лечения.

Точное определение разорвавшейся аневризмы возможно при помощи МРТ с применением методики МР-визуализации сосудистой стенки.

Определение разорвавшейся аневризмы у пациентов с множественными интракраниальными аневризмами позволяет правильно планировать многоэтапное хирургическое вмешательство.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме. Всего проанализировано 119 источников, из них 4 отечественных, 115 зарубежных. Далее была сформирована цель исследования и задачи, решения которых еще не нашли отражения в литературе.

На втором этапе были обследованы 111 пациентов с интракраниальными аневризмами головного мозга различной локализации, размеров, с наличием разрыва и без него. Обследование включало в себя выполнение МРТ-

исследования на дооперационном этапе.

Протокол МРТ исследования состоял из:

- анатомического исследования, включающего стандартные импульсные последовательности: T1, T2, T2-FLAIR, DWI;
- МР-ангиографии: 3D TOF с высоким пространственным разрешением;
- специализированного протокола МР-визуализации сосудистой стенки, включающего в себя последовательности до введения контрастного препарата (T1 CUBE, SWAN) и последовательности после введения контрастного препарата (T1 CUBE).

У 111 пациентов проводилось выключение аневризм путем клипирования с интраоперационной оценкой аневризмы. У 44 пациентов проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование стенки аневризмы.

На третьем этапе диссертационного исследования проводился анализ данных МР-визуализации, КТ-визуализации, сравнение с клинической картиной и существующими шкалами риска разрыва, сравнение с результатами гистологических исследований.

Объект исследования – пациенты с артериальными аневризмами головного мозга различной морфологии, локализации, проходившие дооперационное КТ-обследование, МР-обследование, а затем хирургическое лечение в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России за период с 2020 г. по 2023 г.

Предмет исследования – МР-характеристики стенок интракраниальных аневризм, полученные методом магнитно-резонансной томографии с использованием предложенного специализированного протокола исследования сосудистой стенки.

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. №

266. Протокол диссертационного исследования на тему «МР-визуализация стенок аневризмы в диагностике и тактике лечения пациентов с неразорвавшимися аневризмами головного мозга» одобрен локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. МР-визуализация сосудистой стенки позволяет выявить патологическое контрастирование стенки аневризмы и оценить риск разрыва неразорвавшейся интракраниальной аневризмы.

2. Методика МР-визуализации сосудистой стенки в совокупности с клиническими данными позволяет планировать хирургическое лечение пациентов с множественными интракраниальными аневризмами головного мозга.

3. Методика МР-визуализации позволяет выделить новый значимый критерий – накопление контрастного препарата в стенке интракраниальной аневризмы, в дополнение к существующим прогностическими моделям риска разрыва для повышения информативности существующих клинических прогностических факторов.

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и задач исследования до анализа полученных данных и формулировки выводов. Автор принимал непосредственное участие в рентгенологическом обследовании пациентов, проводил анализ и постобработку КТ и МР-данных, публикации результатов исследования. Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Репрезентативная группа пациентов, выбранная в соответствии с целью и задачами исследования, использование современных статистических методов обработки данных делают результаты и выводы диссертационной работы достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на: отечественном конгрессе Российского Общества Рентгенологов и Радиологов (Москва, 10.10.2022); на заседании проблемной комиссии «Сосудистая нейрохирургия» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 14.09.2023 (протокол 6/23).

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 4 печатные работы, в которых полностью отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них 4 статьи опубликованы в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в работу 3 нейрохирургического отделения (сосудистая нейрохирургия) и отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 131 странице машинописного текста, иллюстрирована 5 таблицами и 38 рисунками. Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических

рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 5 приложений. Библиографический указатель содержит 119 источников (4 отечественных, 115 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

С ноября 2020 г. по май 2023 г. в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко для проведения научного исследования было отобрано 117 пациентов с внутричерепными аневризмами, ранее выявленными по компьютерно-томографической ангиографии (КТА), рутинной МРТ или цифровой субтракционной ангиографии (ЦСА).

В ходе отбора для исследования регистрировались следующие характеристики пациентов: возраст, пол, ранее перенесенные САК, наличие артериальной гипертензии. Собирались следующие данные об аневризмах: расположение, высота купола, ширина шейки, соотношение высоты купола к ширине шейки, наличие неправильной формы. По расположению все аневризмы были разделены на 4 группы: (а) локализация в области внутренней сонной артерии, куда в том числе относились аневризмы задней соединительной артерии и передней ворсинчатой артерии (б) в области средней мозговой артерии, (в) передней мозговой артерии и (г) аневризмы вертебробазилярного бассейна.

Всем пациентам выполнялась МРТ по разработанному протоколу «МР-визуализация сосудистой стенки».

После сбора анамнеза и проведения МР-ВСС были определены следующие критерии включения в исследование:

— наличие интракраниальных мешотчатых аневризм без ограничения по возрасту и полу;

— наличие полноценного исследования по протоколу «МР-визуализация сосудистой стенки»;

Критериями исключения являлись:

- фузиформные аневризмы;
- генетические заболевания;
- артефакты на МР-изображениях.

С учетом сформированных критериев включения и исключения на этапе анализа МР-изображений 6 пациентов были исключены из исследования.

Таким образом, в исследование было включено 111 пациентов (39 мужчин и 72 женщин) в возрасте от 11 до 83 лет (средний возраст — 52 ± 15 лет) с нелечеными мешотчатыми аневризмами головного мозга, проходивших диагностику и последующее лечение в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. У 111 пациентов всего было выявлено 158 аневризм. Медиана высоты купола аневризмы составила 5,5 мм, максимальный размер 34 мм. После проведения хирургического вмешательства были выделены 26 (26/158) разорвавшихся интракраниальных аневризм, 132 были неразорвавшимися. Из 26 пациентов с разрывом аневризмы 23 имели признаки клинического проявления САК. Всего пациентов с клиническими проявлениями САК было 25 из 111. В двух случаях (2/25) пациенты с клиническим САК не имели подтверждений наличия разрыва при нейровизуализации или интраоперационно. В нашей выборке всего было выявлено 132 неразорвавшихся интракраниальных аневризм. В двух случаях был ложно поставлен диагноз клинического САК, что было подтверждено интраоперационно — не было выявлено тромботических масс на куполе аневризмы, а также крови или продуктов гемолиза в субарахноидальном пространстве. В двух случаях в клинической картине прослеживалось псевдотуморозное течение заболевания в виде пареза глазодвигательных нервов, обе аневризмы накапливали контрастный препарат. Сто десять аневризм протекали бессимптомно. Восемнадцать неразорвавшихся интракраниальных аневризм были выявлены у 10 пациентов с

множественными аневризмами, одна из которых была диагностирована, как разорвавшаяся.

Анализ всех данных выполнялся в несколько этапов. Сначала оценивались клинические проявления САК, наличие контрастирования, тип контрастирования.

Следующим шагом были выделены и проанализированы пациенты с множественными аневризмами. В нашем исследовании было 33 пациента с множественными аневризмами, из них 1 мужчина, 32 женщины, средний возраст 64 года (диапазон 30-70 лет). Количество аневризм на одного пациента составило 2 у 23 пациента, 3 у 7 пациентов, 4 и 6 аневризм по одному пациенту.

У всех пациентов с множественными аневризмами оценивалась интенсивность сигнала от стенки купола путем вычисления отношения контраста к стеблю гипофиза:

$$OK_{\text{стебель}} (\text{англ. CR}_{\text{stalk}}). OK_{\text{стебель}} = IS_{\text{стенка}} / IS_{\text{стебель}},$$

где ОК — отношение контраста, ИС — интенсивность сигнала.

Был выбран именно такой метод оценки, так как среди всех применяемых и проанализированных вариантов оказался простым, но высоко эффективным.

Следующим этапом работы в отдельную группу были выделены пациенты с неразорвавшимися аневризмами (132/158, 83,5%) для оценки взаимосвязей между МР-картиной и другими предикторами разрыва, а также прогностической моделью PHASES. Для всех неразорвавшихся аневризм были собраны данные о локализации, размерах (высота купола, ширина шейки), а также данные о возрасте, гендерной принадлежности и наличии артериальной гипертензии у пациентов.

В нашей выборке неразорвавшихся интракраниальных аневризм 33 (25%) аневризмы располагались в области ВСА, ЗСоА или ПВА, 24 (19%) аневризмы - в области ПМА и ПСоА, 67 (50,7%) аневризм - в области СМА, 7 (5,3%) аневризм - в области БА и ЗМА. Неразорвавшиеся интракраниальные аневризмы были

размерами от 2 до 32 мм. Также все неразорвавшиеся интракраниальные аневризмы были разделены на 4 группы по размерам (малые, средние, крупные, гигантские), для оценки распределения контрастируемых и неконтрастируемых аневризм в каждой из них. Аневризмы с широкой шейкой диагностированы в 55% (91 аневризма). Шейка аневризмы определялась как широкая, если ее диаметр был более 4 мм или соотношение высоты купола к диаметру шейки было равно менее 2. Сорок две аневризмы (32%) имели неправильную форму. Неправильную форму определяли как наличие дивертикула или нескольких камер. Возраст пациентов с неразорвавшимися интракраниальными аневризмами был в диапазоне от 11 до 83 лет. Женщин было 64 (67%), мужчин 31 (33%). У 32 женщин и 1 мужчины было более одной ИА. Артериальная гипертензия выявлялась у 83 человек (62%). Число баллов по предсказательной модели PHASES было в диапазоне от 0 до 13 единиц. Все показатели по PHASES были распределены в 4 группы: от 0 до 4 баллов, от 5 до 7 баллов, от 8 до 9 баллов и более 10 баллов. Было принято решение о таком делении на 4 группы, так как оно хорошо демонстрирует распределение аневризм с накоплением контрастного препарата с разными рисками разрыва неразорвавшихся аневризм. Абсолютный риск разрыва аневризм по PHASES в течение 5 лет с баллами 0-4 составляет до 1%, с баллами 5-7 до 3%, с баллами 8-9 до 5%, с баллами более 10 от 5,3% и выше.

На следующем этапе работы были оценены аневризмы менее 5 мм. Число аневризм менее 5 мм составляло 65. Из них 9 (14%) были разорвавшимися, 56 (86%) неразорвавшимися.

Сканирование проводилось на 3,0 Тл МР-томографе General Electric Signa HD (GE Healthcare) с 8 канальной головной катушкой. Протокол сканирования включал аксиальную T2 последовательность, трехмерную время-пролетную МР-ангиографию с высоким пространственным разрешением (3D TOF HR), изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWAN), пре- и

постконтрастные аксиальные T1-изображения с подавлением жира, пре- и постконтрастная трехмерная, взвешенная по T1, быстрая «спин-эхо» последовательность (3D T1 FSE/T1 CUBE).

Контрастный препарат вводился внутривенно (0,1 мл/кг) и последовательность 3D T1 FSE повторялась через 5 минут после внутривенного контрастирования.

Пациентам, включенным в исследование, выполнялось микрохирургическое клипирование аневризмы с целью исключения ее из кровообращения. Во время операции осуществлялась резекция купола аневризмы. Все пациенты оперированы в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко нейрохирургами 3 нейрохирургического отделения (сосудистая нейрохирургия). Подготовка к операции и обследование осуществлялись по разработанному протоколу. Во всех случаях пациенты оперированы в условиях общей анестезии.

В ходе операции оценивались признаки ранее произошедшего разрыва аневризмы на основе наличия локальных следов кровоизлияния разной степени давности в субарахноидальном пространстве и тромботических наслоений на куполе аневризмы. Аневризма считалась разорвавшейся только в случае выявления одного из данных признаков.

В ходе выполнения работы мы собирали данные анамнеза о наличии клинического проявления САК, а также оценивали представленные КТ и МР изображения, сделанные при первичной госпитализации, для выявления крови в субарахноидальном пространстве, в веществе головного мозга или просвете желудочков. В двух случаях были описаны признаки клинического САК при поступлении, не подтвержденные при последующих рентгенологических исследованиях и интраоперационно.

Клипирование аневризмы производилось титановыми клипсами фирмы «Нейрон-Н», «Aescular», «Sugita». Купол аневризмы, где это было возможно,

иссекался с последующим направлением на патоморфологическое исследование. Объем резекции определялся нейрохирургом исходя из размеров аневризмы и хирургических рисков. Каждому пациенту выполнялось контрольное КТ после операции с целью исключения интракраниальных осложнений.

С учетом анатомо-топографических особенностей и хирургических рисков было резецировано 60 аневризм. Из них 16 было исключено из исследования из-за недостаточного количества морфологического материала. Таким образом всего было оценено 44 образца (40%) со стенкой аневризмы. Образцы фиксировали в забуферном формалине, проводили гистологическое исследование по стандартному протоколу. Срезы (4 мкм) окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование проводили в автоматическом режиме (BOND-III Fully Automated IHC and ISH Staining System, Leica). В качестве первичных антител использовали поликлональные антитела к CD3 (LN10, RTU), CD68 (514H12, RTU), CD31 (1A10, RTU). Количество CD+ клеток определяли при компьютерной морфометрии в 10 полях зрения суммарной площадью 1,6 мм². Затем полученные морфометрические данные переводили в баллы от 1 до 3 баллов, где 1 балл – менее 5 CD+ клеток, 2 балла — от 5 до 10 CD+ клеток, 3 балла — более 10 CD+ клеток. CD3 — это поверхностный маркер, специфичный для всех клеток субпопуляции Т-лимфоцитов. CD68 экспрессирован на поверхности моноцитов и макрофагов и используется в качестве маркера макрофагов. CD31 — один из основных белков межклеточных контактов эндотелиальных клеток и используется как маркер эндотелия при иммуногистологическом анализе. CD3 и CD68 условно относятся к маркерам воспаления, CD31 — это маркер неоваскуляризации.

Анализ взаимосвязей гистологических данных с МР-картиной стенки аневризмы проходил в два этапа. На первом этапе гистологические находки сравнивались с показателями интенсивности МР-сигнала от стенки аневризмы на постконтрастных изображениях (ОК_{стебель}). На втором этапе определяли

характерный тип контрастирования стенки аневризмы для сравнения с гистологическими изменениями.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием открытого программного обеспечения jamovi (2.3.16). Количественные данные были проверены на нормальность распределения с использованием теста Шапиро-Уилка, по результатам которого был сделан выбор в пользу непараметрического теста Манна-Уитни. Качественные (категориальные) данные оценивались посредством точного критерия Фишера в случае сопоставления 2 выборок по частоте встречаемости и статистики хи-квадрат Пирсона при большем количестве групп. Разница считалась статистически значимой при выбранном уровне значимости $p < 0,05$. Для значимых параметров были рассчитаны показатели относительного риска (OR) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ), который используется для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска, а также значения чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было выявлено 158 аневризм у 111 пациентов. Из 158 аневризм 94 накапливали контрастный препарат в стенке, 64 не накапливали. После проведения хирургического лечения были выявлены 26 (26/158) разорвавшихся ИА. У 23 пациентов с разорвавшимися ИА определялись клинические признаки САК. Общее число пациентов с клиническим САК было 25 из 111. Два пациента с клиническими проявлениями САК (2/25) не имели подтверждений разрыва ИА при нейровизуализации или осмотре субарахноидальных пространств интраоперационно. При анализе МР-изображений все 26 разорвавшиеся аневризмы накапливали контрастный препарат, даже в случае отсутствия клинической картины (3/26).

Всего в нашей выборке было выявлено 132 неразорвавшихся внутричерепных аневризм. В двух случаях был ложно поставлен диагноз клинического САК, что было подтверждено интраоперационно — не было выявлено тромботических масс на куполе аневризмы, а также крови или продуктов гемолиза в субарахноидальном пространстве. В двух случаях в клинической картине прослеживалось псевдотуморозное течение заболевания в виде пареза глазодвигательных нервов, обе аневризмы накапливали контрастный препарат. Сто десять аневризм у 81 пациента протекали бессимптомно. У десяти пациентов (10/33) с множественными ИА было выявлено, что одна из аневризм разорвавшаяся. Среди всех неразорвавшихся интракраниальных аневризм накопление контрастного препарата в стенке определялось у 68 аневризм, не определялось у 64. Распределение пациентов и аневризм представлено на Рисунке 1.

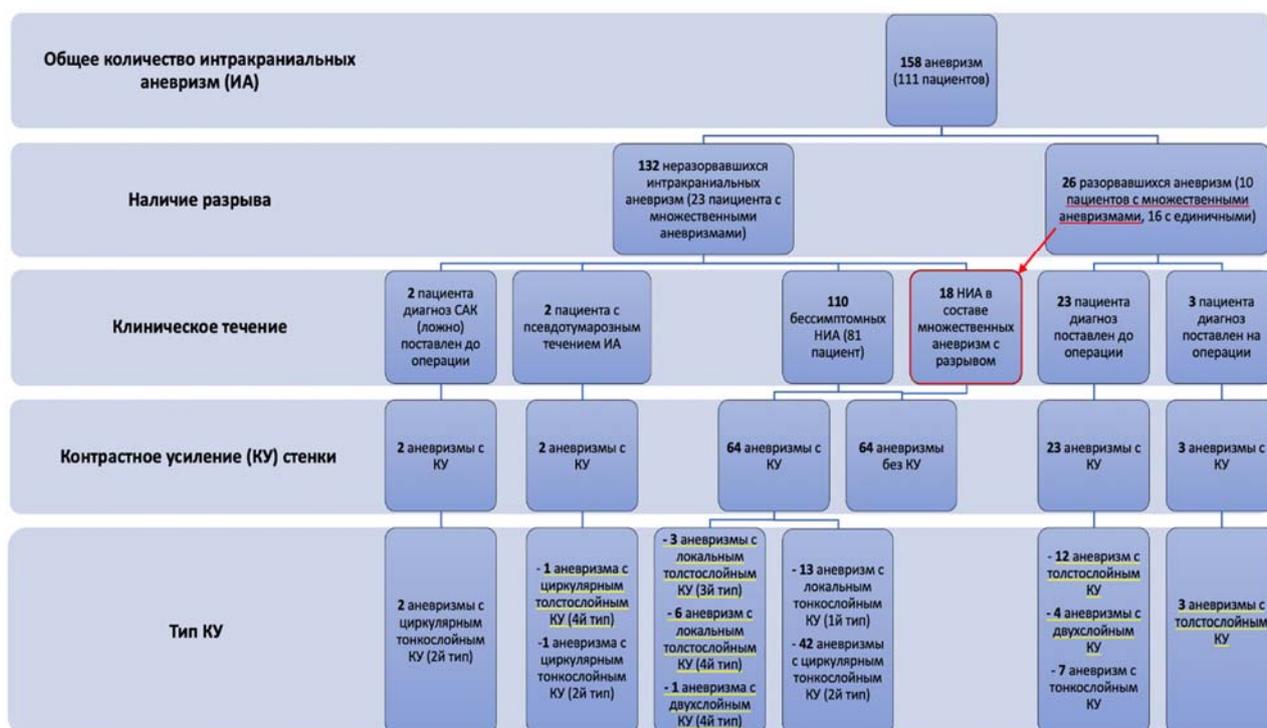


Рисунок 1 - Распределение пациентов и аневризм во всей полученной выборке в зависимости от разрыва аневризмы, клинического течения, накопления контрастного препарата, типа контрастирования

В ходе анализа изображений 158 аневризм было выявлено 5 паттернов контрастирования, представленные на Рисунках 2-6:

- 1 — локальный тонкослойный тип контрастирования;
- 2 — циркулярный тонкослойный тип контрастирования;
- 3 — локальный толстослойный тип контрастирования;
- 4 — циркулярный толстослойный тип контрастирования;
- 5 — двухслойный тип контрастирования.

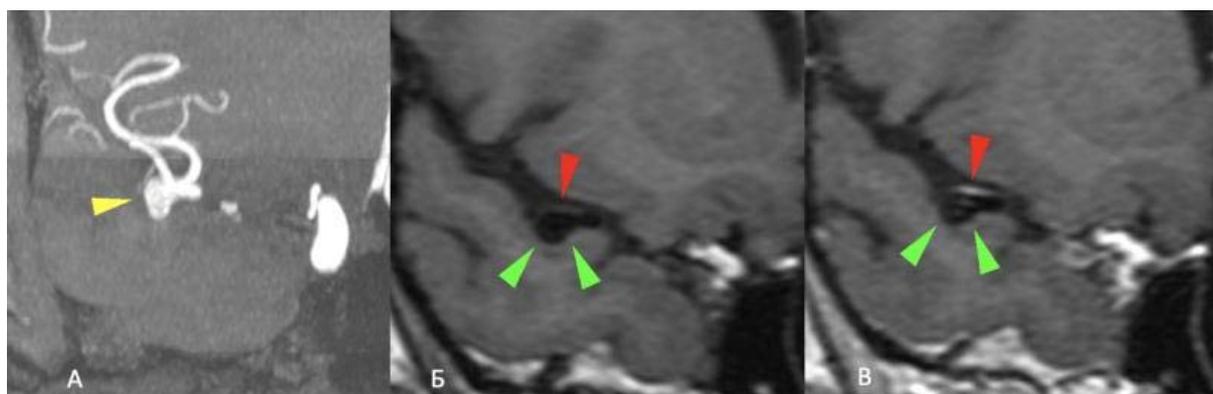


Рисунок 2 - Аневризма (желтая стрелка) средней мозговой артерии справа у мужчины 55 лет. МРТ: 3D TOF (А) в коронарной плоскости, T1 CUBE до (Б) и после (В) внутривенного введения контрастного препарата. Определяется 1-й тип контрастирования – локальное тонкое контрастирование стенки аневризмы в верхних отделах (красная стрелка) и отсутствием контрастирования в нижних отделах (зеленые стрелки)

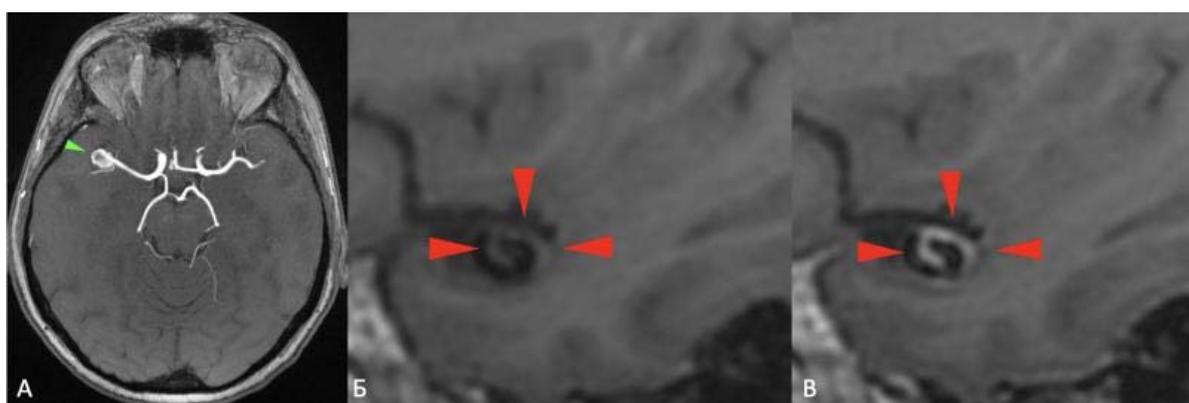


Рисунок 3 - Аневризма (зеленая стрелка) средней мозговой артерии справа у женщины 58 лет. МРТ: 3D TOF (А) в аксиальной плоскости, T1 CUBE до (Б) и после (В) внутривенного введения контрастного препарата. Определяется 2-й тип контрастирования – циркулярное тонкое контрастирование стенки аневризмы по всему периметру аневризмы (красные стрелки).

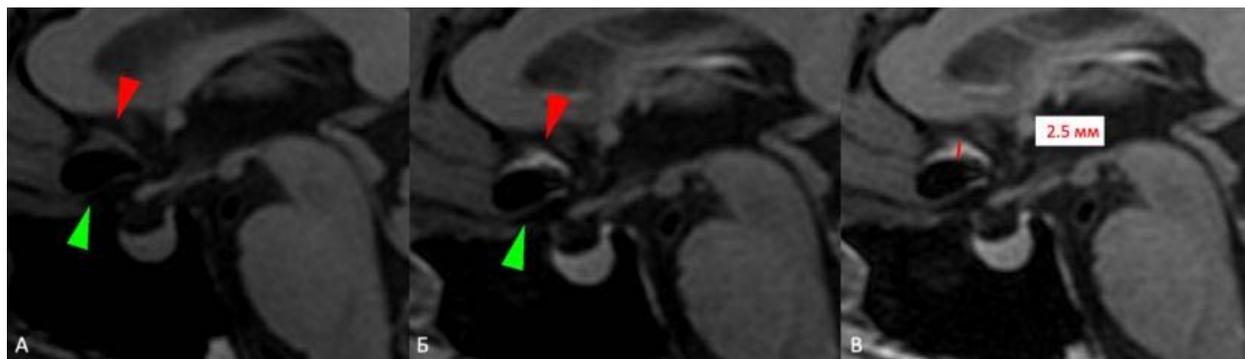


Рисунок 4 - Аневризма передней соединительной артерии у мужчины 60 лет. МРТ: T1 CUBE в сагиттальной плоскости до (А) и после (Б, В) внутривенного введения контрастного препарата. Определяется 3-й тип контрастирования – локальное толстослойное контрастирование аневризмы в верхних отделах (красная стрелка) и отсутствие контрастирования в нижних отделах (зеленая стрелка)

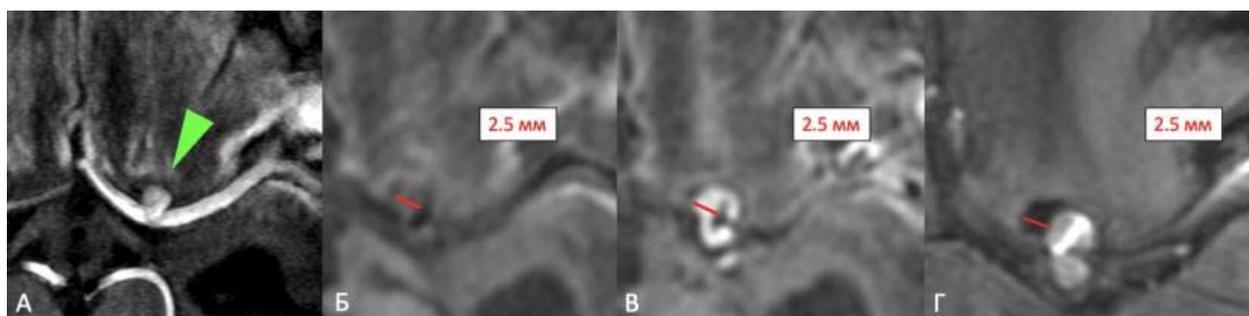


Рисунок 5 - Аневризма средней мозговой артерии (зеленая стрелка) у женщины 43 лет. МРТ: 3D TOF (А) в аксиальной плоскости, T1 SE до (Б) и после (В) внутривенного введения контрастного препарата, SWAN (Г) в аксиальной плоскости. Определяется 4-й тип контрастирования – циркулярное толстослойное контрастирование аневризмы левой СМА (зеленая стрелка) по всему периметру, соответствующее утолщению и снижению МР-сигнала от нее в режиме SWAN

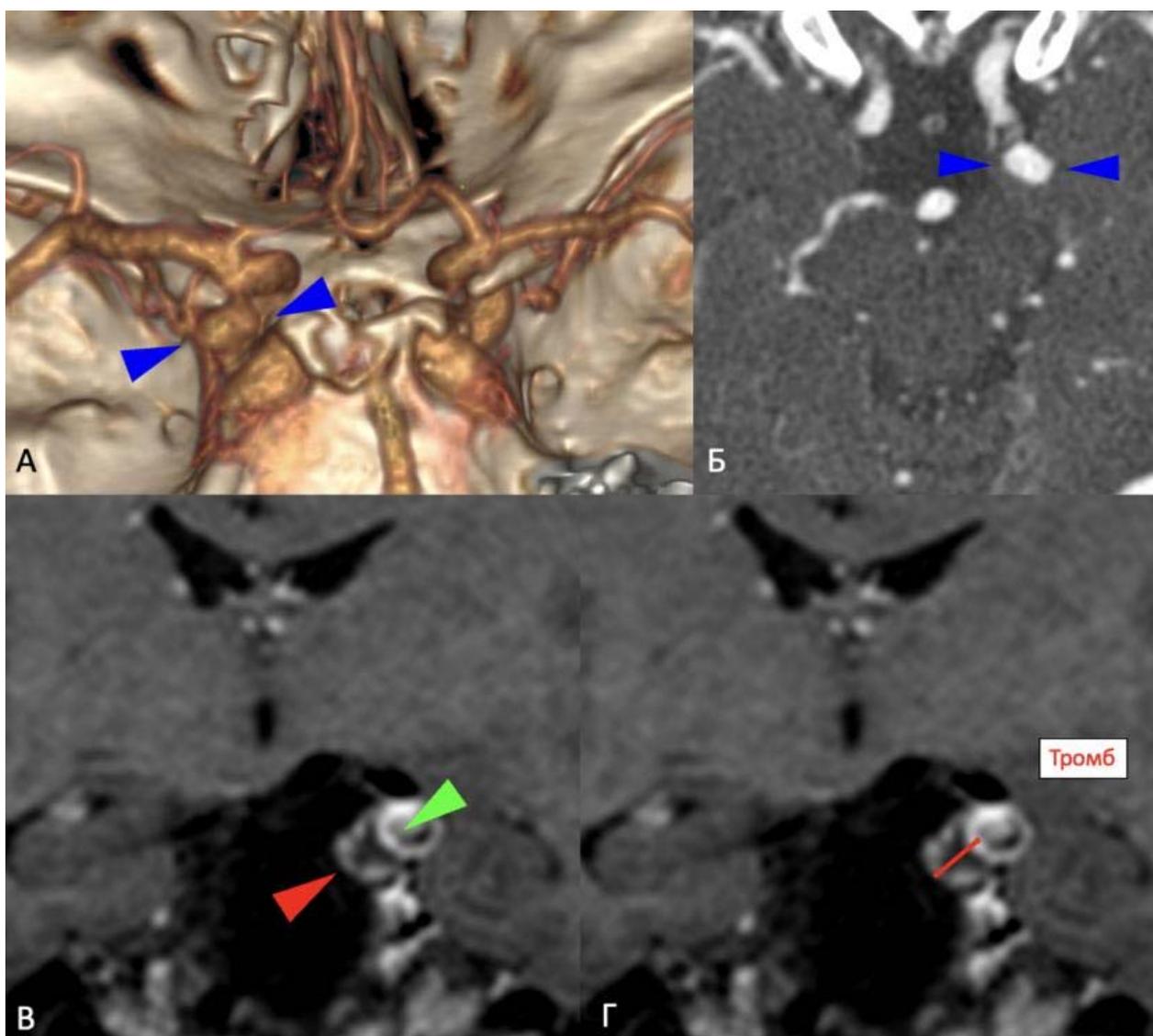


Рисунок 6 - Аневризма (синие стрелки) внутренней сонной артерии у мужчины 63 лет. КТ: VR реконструкция (А) и КТ изображения в аксиальной плоскости (Б). МРТ: T1 CUBE (В, Г) после внутривенного введения контрастного препарата. Выявляется двухслойное контрастирование (по внутренней поверхности тромба – зеленая стрелка и в стенке аневризмы, прилегающей к тромбу – красная стрелка)

В процессе изучения МР-изображений интракраниальных аневризм было выявлено, что некоторые аневризмы имели значимое утолщение и снижение МР-сигнала в режиме SWAN. Данные изменения согласовываются с локальным и циркулярным толстослойным 12/24 (50%) и двухслойным контрастированием 5/5 (100%) (Таблица 1).

Таблица 1 - Количество аневризм и параметры, оцениваемые при каждом паттерне контрастирования

	Нет КУ	Локальное тонкостойное КУ	Циркулярное тонкостойное КУ	Локальное толстостойное КУ	Циркулярное толстостойное КУ	Двухслойное КУ	Всего
Изменения МР-сигнала от аневризмы на SWAN	2	0	5	4	8	5	24
Разорвавшиеся ИА	0	1	6	9	6	4	26
Всего	64	14	51	14	10	5	

Комбинация признаков накопления контрастного препарата (толстостойное и двухслойное) и изменения в режиме SWAN была связана с разрывом аневризмы ($p < 0,001$). Из 17 аневризм, имевших комбинацию накопления контрастного препарата и изменения в режиме SWAN в проекции стенки аневризмы, в 13 случаях (76,5%) имели интраоперационные признаки предшествующего разрыва. Таким образом, относительный риск выявления комбинации данных признаков у разорвавшейся аневризмы составляет 13,2, чувствительность — 72,2%, специфичность — 90,7% при 95% доверительном интервале от 5,1 до 33,8.

При анализе всех полученных данных относительный риск выявления разрыва у аневризмы с КУ в стенке в 1,9 раза выше, чем у аневризмы без КУ ($p < 0,001$, Se = 28%, Sp=100%, 95% ДИ: 1,6-2,2). Причем толстостойное и двухслойное контрастирование увеличивает риск выявления разорвавшейся аневризмы в 9,6 раз ($p < 0,001$, Se = 65,5%, Sp=95%, 95% ДИ: 5,1-18,2). Рассчитанная вероятность наличия разрыва аневризмы, стенка которой демонстрировала изменения в режиме SWAN в 8,4 раз выше, чем без изменений в этом режиме ($p < 0,001$, Se=62,5%, Sp=91,8%, 95% ДИ: 4,1-17,2). Комбинация признаков толстостойного или двухслойного контрастирования с изменениями в режиме SWAN увеличивает вероятность выявления разрыва аневризмы в 13,2

раза выше ($p < 0,001$, $Se=72,2\%$, $Sp=90,7\%$, 95% ДИ: 5,1-33,8). С учетом гистологических данных эти результаты вероятно связаны с тем, что в месте разрыва аневризмы формируется тромб, который в зависимости от своей давности толстослойно или двухслойно накапливает контрастный препарат, а также визуализируется в режиме SWAN.

Отдельно была рассмотрена взаимосвязь контрастирования стенки аневризмы и ее разрыва среди пациентов с множественными аневризмами, так как влияние системных заболеваний, возраста, пола, реологии крови на аневризмы у одного пациента одинаковое. Все разорвавшиеся аневризмы накапливали контрастный препарат в проекции стенки. Тем не менее, не все аневризмы, стенка которых накапливала контрастный препарат в проекции аневризмальной стенки, были диагностированы как разорвавшиеся. В то же время было замечено, что у разорвавшихся ИА, интенсивность накопления контрастного препарата была выше, чем у аневризм без разрыва. При проведении ROC-анализа были получены значения чувствительности (83,3%) и специфичности (84,1%) для показателя ОК_{стебель} в отношении разрыва ($p = 0,002$).

Для определения ценности МР-ВСС при анализе неразорвавшихся аневризм была проведена последовательная оценка взаимосвязи между каждым критерием риска разрыва и признаком накопления контрастного препарата стенкой ИА.

В результате данных сравнений не было выявлено взаимосвязи между накоплением контрастного препарата и возрастом пациента ($p > 0,005$), полом ($p > 0,005$) и наличием артериальной гипертензии ($p > 0,005$). Была выявлена взаимосвязь между контрастированием и размером неразорвавшихся ИА ($p < 0,001$, $Se = 72,1\%$, $Sp = 78,1\%$). Также была выявлена взаимосвязь между накоплением контрастного препарата и шириной шейки ($p = 0,014$, $Se = 54,4\%$, $Sp = 62,5\%$, $AUC = 0,636$). Однако показатели чувствительности и

специфичности находились на довольно низких значениях. Более значимая взаимосвязь выявлена между контрастированием стенки аневризмы и соотношением высоты купола к ширине шейки ($p < 0,001$, $Se = 69,1$, $Sp = 68,8$, $AUC = 0,761$). Такие результаты могут быть объяснены тем, что аневризмы с большими показателями соотношения размеров высоты купола к ширине шейке имеют внутрианевризматические потоки крови более высокого давления, которые впоследствии приводят к разрыву. В нашем исследовании не было выявлено взаимосвязи между формой аневризмы ($p > 0,005$), локализацией аневризмы ($p > 0,005$) и накоплением контрастного препарата. При сравнении накопления контрастного препарата и общим баллом по шкале PHASES была выявлена взаимосвязь ($p < 0,001$, $Se = 57,4$, $Sp = 64,1$, $AUC = 0,66$). Так как размер аневризмы является основным параметром, влияющим на оценку по шкале PHASES (0–10 баллов), взаимосвязь между накоплением контрастного препарата и баллом по шкале риска легко объяснима. Вместе с тем, ценность остальных параметров, описанных выше, не подтвердилась. И именно с этим фактом мы связываем низкие значения чувствительности (57,4%) при ROC-анализе.

Дополнительное подтверждение того, что наиболее значимая взаимосвязь между PHASES и контрастированием осуществляется по показателю размера аневризмы, было продемонстрировано на ИА размером менее 5 мм. Для них также проводились сравнения между полом, возрастом пациента, наличием артериальной гипертензии, локализацией аневризмы, оценкой по шкале PHASES и контрастированием стенки. В результате чего не было выявлено взаимосвязи между данными факторами риска разрыва и контрастированием ($p > 0,05$). Как для разорвавшихся, так и неразорвавшихся 5-мм ИА были оценены паттерны контрастирования (Рисунок 7).

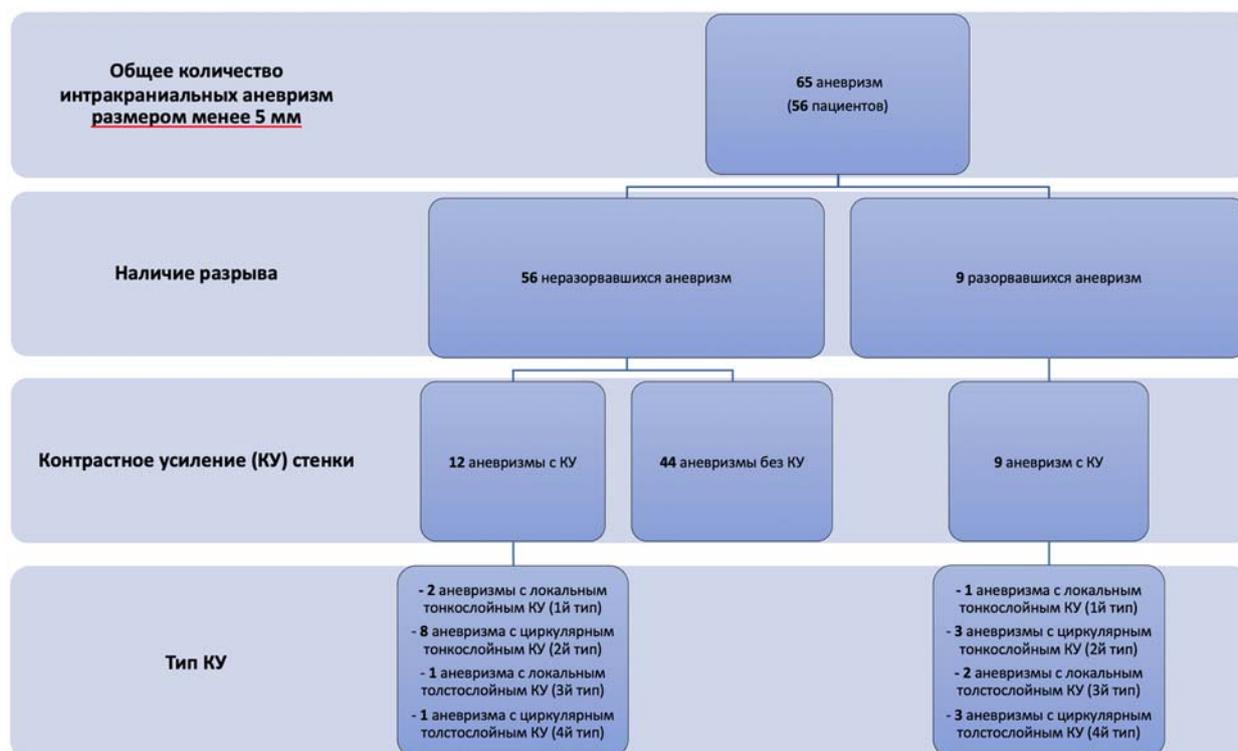


Рисунок 7 - Распределение пациентов и аневризм менее 5 мм во всей полученной выборке в зависимости от разрыва аневризмы, накопления контрастного препарата, типа контрастирования

У разорвавшихся ИА преобладали локальный (2/9, 22%) и циркулярный (3/9, 33%) толстостенные паттерны контрастирования. У неразорвавшихся ИА преобладали локальный (2/12, 17%) и циркулярный (8/12, 67%) тонкослойные паттерны контрастирования. Изменения в режиме SWAN от стенки аневризмы встречались в 5 случаях, и в 4 (80%) из них аневризмы были разорвавшимися. Данные результаты сопоставимы со всей выборкой ИА. Из чего можно сделать вывод о том, что контрастирование стенки ИА является обособленным критерием, не зависящим от размера аневризмы.

Последним этапом нашей работы стало микроскопическое исследование 44 (44/111, 40%) образцов стенок аневризм и сравнение выявленных в них изменений с накоплением контрастного препарата при МРТ. Продемонстрировано, что аневризмы с накоплением контрастного препарата в стенке (31/44, 70%) имели признаки наличия умеренной инфильтрации

воспалительными клетками (17/31, 55%), наличия тромбоза (11/31, 35%) и неоваскуляризации (3/31, 10%). В нескольких случаях (2/13, 15%) было обнаружено присутствие гладкомышечных клеток.

Для проведения количественного анализа степени накопления контрастного препарата стенками аневризм на постконтрастных МР-изображениях весь диапазон значений $OK_{\text{стбелль}}$ был разделен на три группы: 0-0,49; 0,5-0,99; 1,0 (Таблица 2).

Таблица 2 - Количество аневризм, имеющих воспаление, тромбоз и неоваскуляризацию при микроскопическом и гистологическом исследовании стенки в группах с разной интенсивностью контрастирования при МРТ

Гистологические находки	Общее число случаев	Нет накопления контрастного препарата ($OK = 0-0,49$; 1я группа)	Средняя интенсивность накопления контрастного препарата ($OK = 0,5 - 0,99$; 2я группа)	Высокая интенсивность накопления контрастного препарата ($OK \geq 1,0$; 3я группа)	Среднее значение интенсивности сигнала ($\pm SD$)
Нет инфильтрации воспалительными клетками, тромбоза или неоваскуляризации	1	11	0	0	0,43 ($\pm 0,04$)
Тромбоз	1	0	3	8	1,0 ($\pm 0,2$)
Неоваскуляризация (CD31)	3	0	3	0	0,7 ($\pm 0,11$)
Воспаление (CD3, CD68)	7	0	12	5	0,85 ($\pm 0,21$)
Наличие гладкомышечных клеток	2	2	0	0	0,35 ($\pm 0,02$)

Аневризмы без выявляемого контрастирования стенок после внутривенного введения контрастного препарата имели значения $OK_{\text{стбелль}}$ в пределах 0-0,49 ($n = 13$), аневризмы с умеренным накоплением контрастного препарата в стенке характеризовались значениями $OK_{\text{стбелль}}$ между 0,5 и 0,99 ($n =$

17), аневризмы с выраженным КУ выше 1,0 ($n = 14$). Пристеночные тромботические массы были обнаружены в 11 образцах, восемь из которых имели интенсивность контрастного усиления $\geq 1,0$, три имели интенсивность контрастирования в диапазоне от 0,5 до 0,99. Из 19 образцов стенок аневризм с воспалением 13 имели интенсивность контрастирования 0,5-0,99, а 6 — интенсивность контрастирования ≥ 1 . Все 3 образца стенок аневризм с неоваскуляризацией находились в диапазоне 0,5-1,0.

Таким образом наиболее интенсивное контрастное усиление было характерно для аневризм с пристеночным тромбозом (8/14). При обнаружении умеренного контрастного усиления на МРТ в стенке аневризмы при последующем гистологическом исследовании определялись признаки неоваскуляризация (3/19) и воспалительной инфильтрации (13/19). При отсутствии контрастирования на МРТ (13 случаев) в стенке аневризмы не определялись воспалительные клетки, тромбоз или неоваскуляризация. Причем интенсивность сигнала на постконтрастных T1-изображениях у аневризм с указанными гистологическими находками была выше, что подтверждалось при помощи биномиальной логистической регрессии ($p < 0,001$) со значениями чувствительности и специфичности в 100% при пороговом значении $OK_{\text{стебель}} = 0,55$, (Рисунок 8).

Обращает на себя внимание тот факт, что стенка аневризмы без гистологических находок (воспаление, неоваскуляризация, тромбоз) не накапливала контрастный препарат. Причем в двух случаях в стенке аневризмы были выявлены гладкомышечные клетки, что говорит об умеренно выраженных дистрофических процессах в стенке аневризмы, и элементы, присущие нормальной артериальной стенке, были сохранены.

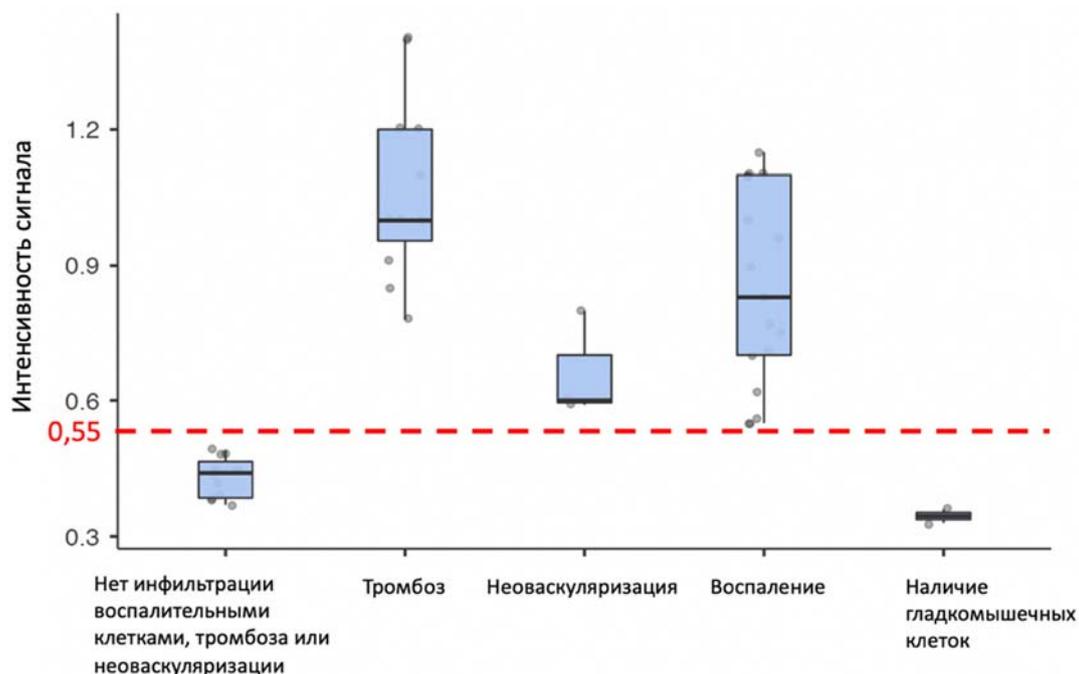


Рисунок 8 - Распределение гистологических препаратов по наличию патологических изменений в стенке аневризмы в зависимости от интенсивности накопления контрастного препарата

Далее было произведено сравнение результатов гистологического исследования с паттернами контрастирования (Рисунок 9). Локальное тонкослойное контрастирование выявлялось у трех аневризм с воспалением (2/3, 67%) и неоваскуляризацией (1/3, 33%). Циркулярное тонкослойное контрастирование выявлялось у 15 аневризм: в 12 случаях (80%) у аневризм с воспалением, в 2 случаях (13%) у аневризм с неоваскуляризацией и в одном случае (7%) у аневризм с тромбозом. Локальное толстослойное контрастирование выявлялось у 7 аневризм: с воспалением в 3 случаях (43%) и тромбозом в 4 случаях (57%). Циркулярное толстослойное контрастирование выявлялось в двух случаях (100%) у аневризм с тромбозом. Двухслойное контрастирование выявлялось у 4 (100%) аневризм с тромбозом.

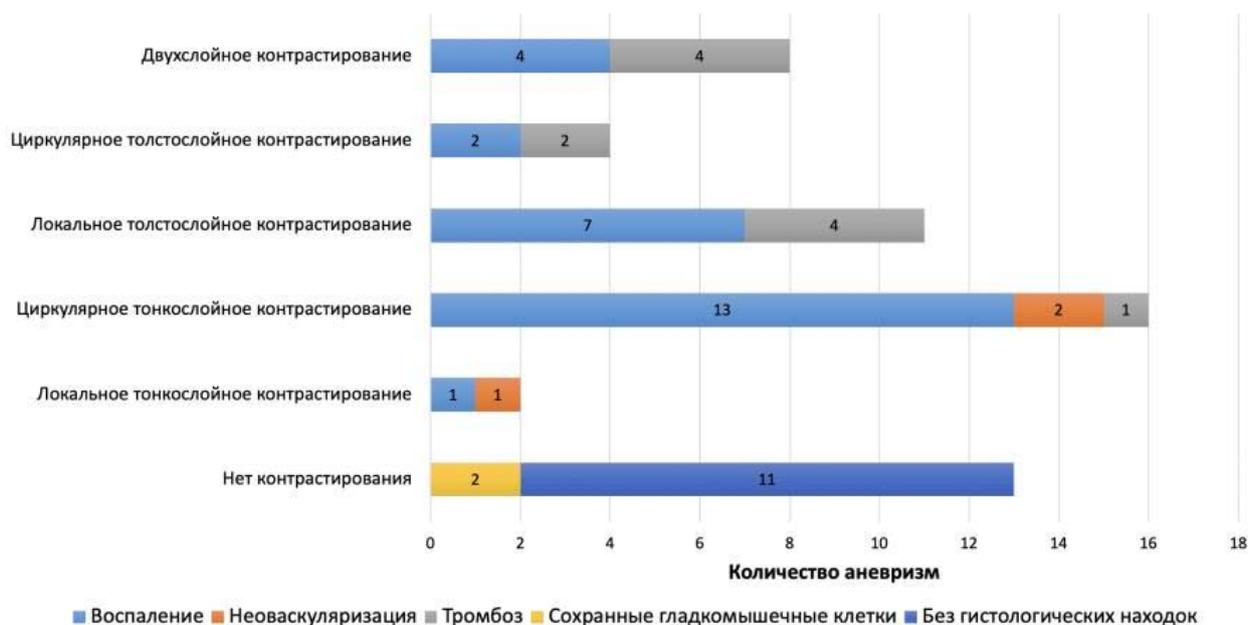


Рисунок 9 - Распределение по наличию патологических изменений в стенке аневризмы в зависимости от типа контрастирования

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что тонкослойное контрастирование преимущественно связано с воспалительными изменениями (14/18, 78%) и неоваскуляризацией (3/18, 17%). Толстослойное и двухслойное контрастирование связано с тромботическими изменениями (10/13, 77%).

Суммируя полученные нами результаты морфологического и иммуногистохимического исследований можно сделать вывод, что в зоне контрастирования стенки аневризмы формируется локальная воспалительная реакция, тромбообразование или неоваскуляризация, которые приводят к дегенеративным изменениям стенки аневризмы, что увеличивают риск ее разрыва. Визуализация изменений в сосудистой стенке представляет собой сложную диагностическую задачу, а сравнение рентгенсемиотики и данных гистологического исследования стенок сосудов представляется еще более затруднительным процессом. Ценность выявления взаимосвязей между рентгенсемиотикой и гистологическими данными очень высока, так как это в

значительной степени может повлиять на тактику ведения пациента, позволяет разобраться в патологических процессах, протекающих в стенках сосудов и отследить их динамику при помощи методов нейровизуализации.

Таким образом, из всего вышеизложенного можно сделать заключение, что аневризмы, стенка которых накапливает контрастный препарат, имеют высокий риск разрыва. Комбинация показателей толстослойного накопления контрастного препарата и изменения МР-сигнала в режиме SWAN является неблагоприятным фактором и свидетельствует в пользу случившегося разрыва аневризмы. Интенсивность МР-сигнала от стенки аневризмы на T1-постконтрастных изображениях помогает определить локализацию разорвавшейся аневризмы у пациентов с множественными аневризмами. На основании проведенного исследования был разработан и предложен алгоритм дооперационного МР-обследования пациентов с мешотчатыми аневризмами головного мозга и пациентов с подозрением на САК (Рисунок 10).

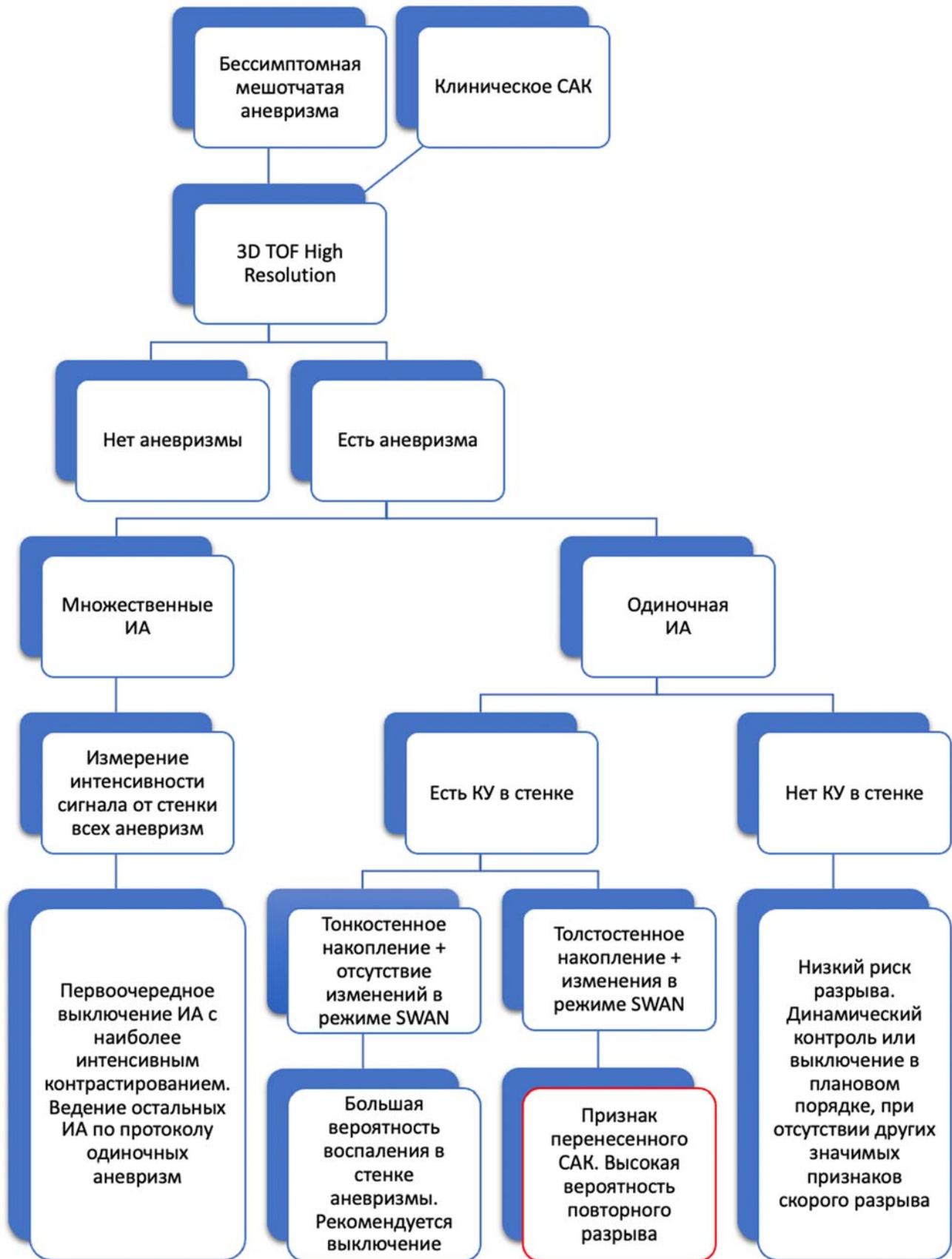


Рисунок 10 - Диагностический алгоритм и тактика ведения пациентов с аневризмами головного мозга

ВЫВОДЫ

1. Разработанный специализированный протокол продемонстрировал высокую информативность в визуализации сосудистой стенки интракраниальной аневризмы и позволил выделить 5 типов контрастного усиления.

2. Признак двухслойного и толстослойного контрастирования значительно увеличивает чувствительность в выявлении разорвавшихся аневризм (OP=9,6, 95% ДИ: Se = 65,5%, Sp = 95%). При выявлении утолщения и снижения МР-сигнала в режиме SWAN чувствительность в определении разорвавшихся аневризм дополнительно увеличивается (OP=13,2, 95% ДИ: Se = 72,2%, Sp = 90,7%)

3. Выявлена взаимосвязь между контрастированием стенки аневризмы и наличием воспалительных изменений, процессов неоваскуляризации и тромбообразованием ($p < 0,01$).

4. При множественных аневризмах на основе порогового значения интенсивности МР-сигнала от стенки аневризмы в 0,7 ($p < 0,05$) возможно разграничение разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм с высокими показателями чувствительности (Se = 84,1%) и специфичности (Sp = 83,3%), что позволяет определить очередность хирургического вмешательства по выключения интракраниальных аневризм.

5. Контрастирование стенки аневризмы при МР-визуализации сосудистой стенки у интракраниальных аневризм размером более 5 мм, служит дополнительным маркером риска разрыва и может являться обоснованием для решения вопроса в пользу хирургического вмешательства в случаях, когда другие предикторы не позволяют принять однозначного решения.

6. Контрастирование стенки у интракраниальных аневризм размером менее 5 мм является независимым признаком риска разрыва и, следовательно, может быть использована в расширении показаний к хирургическому лечению данной патологии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения локализации разорвавшейся аневризмы у пациентов с множественными аневризмами необходимо включить МР-визуализацию сосудистой стенки в предоперационное обследование.

2. При наличии нескольких аневризм, накапливающих контрастный препарат, рекомендуется измерять отношение сигнала от стенки аневризмы к стеблю гипофиза.

3. Для измерения показателя «Отношение контраста к стеблю гипофиза» можно использовать только серии изображений, выполненные после внутривенного введения контрастного препарата.

4. Рекомендуется добавлять последовательность SWAN с толщиной среза 1 мм в протокол «МР-визуализации сосудистой стенки».

5. Комбинацию признаков толстослойного накопления контрастного препарата и утолщения МР-сигнала в режиме SWAN от стенки аневризмы стоит расценивать как признак разорвавшейся аневризмы и учитывать в тактике хирургического лечения.

6. В случае консервативной тактики ведения пациентов с аневризмами головного мозга рекомендуется в качестве контроля выполнять МР-визуализацию сосудистой стенки с внутривенным введением контрастного препарата для выявления маркеров воспаления и неоваскуляризации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Семин К.С., Захарова Н.Е., Элиава Ш.Ш., Коновалов А.Н., Хейреддин А.С., Калаева Д.Б., Баталов А.И., Пронин И.Н. / Контрастирование стенки аневризмы при магнитно-резонансной томографии: новый предиктор разрыва мешотчатых внутричерепных аневризм // Радиология - практика, издательство ООО «Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики» (Москва), 2024. No 1. С. 37–50. ISSN 2713-0118

2. Семин К.С., Захарова Н.Е., Элиава Ш.Ш., Коновалов А.Н., Хейреддин А.С., Калаева Д.Б., Баталов А.И., Пронин И.Н. / МР-визуализация сосудистой стенки мешотчатых интракраниальных аневризм // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. Москва. 2023;87(5):55-62

3. Семин К.С., Пронин И.Н., Элиава Ш.Ш., Коновалов А.Н., Баталов А.И., Захарова Н.Е. / Современные нейрорентгенологические методы диагностики внутричерепных артериальных аневризм // Медицинская визуализация, 2023. том 27, № 1, с. 1-9

4. Семин К.С., Демяшкин Г.А., Захарова Н.Е., Элиава Ш.Ш., Хейреддин А.С., Коновалов А.Н., Калаева Д.Б., Баталов А.И., Пронин И.Н. / Исследование стенки интракраниальных мешотчатых интракраниальных аневризм: нейровизуализационные и гистопатологические корреляты // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, Москва, 2024. том 88, №3, с.52-58

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСА – внутренняя сонная артерия

ЗМА – задняя мозговая артерия

ЗСоА – задняя соединительная артерия

ИА – интракраниальная аневризма

ИС – интенсивность сигнала

КТА – компьютерно-томографическая ангиография

КУ – контрастное усиление

МРА – магнитно-резонансная ангиография

МР-ВСС – магнитно-резонансная визуализация сосудистой стенки

НИА – неразорвавшаяся интракраниальная аневризма

ОК – отношение контраста

САК – субарахноидальное кровоизлияние

СМА – средняя мозговая артерия

3D FSE – трехмерная быстрая спинное эхо последовательность

3D TOF HR – трехмерная время-пролетная магнитно-резонансная ангиография
высокого разрешения

FLAIR – импульсная последовательность инверсия-восстановление

SWAN – импульсная последовательность, взвешенная по магнитной
восприимчивости

WHO – Всемирная Организация Здравоохранения