

УДК 616-005:616-073.756.8

## ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ СОСУДИСТЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ ВЕНОЗНОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У ЖИВОТНЫХ

<sup>1</sup>Васильев И.А., <sup>1</sup>Ступак В.В., <sup>1</sup>Долженко Д.А., <sup>2</sup>Черных Е.Р., <sup>2</sup>Шевела Е.Я.,  
<sup>3</sup>Дергилев А.П., <sup>4</sup>Мошкин М.П.

<sup>1</sup>ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: [IVasilev@niito.ru](mailto:IVasilev@niito.ru);

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, e-mail: [ct\\_lab@mail.ru](mailto:ct_lab@mail.ru);

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, e-mail: [a.dergilev@mail.ru](mailto:a.dergilev@mail.ru);

<sup>4</sup>ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского  
отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, e-mail: [icg-adm@bionet.nsc.ru](mailto:icg-adm@bionet.nsc.ru)

Разработка новой модели повреждения головного мозга вследствие нарушения венозного кровотока является важным результатом и имеет несомненное научно-практическое значение. Суть разработанного нового способа заключается в последовательной коагуляции и пересечении верхнего сагиттального синуса с последующей коагуляцией корковых вен в левой теменно-височной области. В данной статье представлены результаты исследования МР-томограмм, полученных при помощи импульсных последовательностей FISP и RARE в аксиальных и коронарных плоскостях и на реконструированных объемных церебральных МР-ангиограммах, в различные сроки после моделирования венозных нарушений. Полученные данные свидетельствуют о том, что новая модель имеет несомненное научное и практическое значение.

**Ключевые слова:** поражение головного мозга, венозный кровоток, магнитно-резонансная томография

## DIAGNOSTIC CAPABILITIES OF MRI IN THE EVALUATION OF VASCULAR LESIONS IN AN ANIMAL MODEL OF CEREBRAL VENOUS BLOOD FLOW DISORDERS

<sup>1</sup>Vasiliev I.A., <sup>1</sup>Stupak V.V., <sup>1</sup>Dolzhenko D.A., <sup>2</sup>Chernykh E.R., <sup>2</sup>Shevela E.Y.,  
<sup>3</sup>Dergilev A.P., <sup>4</sup>Moshkin M.P.

<sup>1</sup>Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsviyana  
Ministry of Health RF, Novosibirsk, e-mail: [IVasilev@niito.ru](mailto:IVasilev@niito.ru);

<sup>2</sup>Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, e-mail: [ct\\_lab@mail.ru](mailto:ct_lab@mail.ru);

<sup>3</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: [a.dergilev@mail.ru](mailto:a.dergilev@mail.ru);

<sup>4</sup>The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian  
Academy of Sciences, Novosibirsk, e-mail: [icg-adm@bionet.nsc.ru](mailto:icg-adm@bionet.nsc.ru)

Development of a new model of brain damage due to violation of venous blood flow is an important result and has the undoubted scientific and practical significance. The essence of the new developed method is in the sequential coagulation and the intersection of the superior sagittal sinus, followed by coagulation of the cortical veins in the left parietal-temporal region. This article presents the results of study of the MR tomograms obtained with FISP and RARE pulse sequences in the axial and coronal planes, and of the reconstructed volume cerebral MR angiograms at various times after modeling of venous disorders. The findings suggest that the new model has the undoubted scientific and practical significance.

**Keywords:** brain lesion, venous blood flow, magnetic resonance imaging

Цереброваскулярная патология вследствие нарушения венозного кровотока представляет серьезную проблему в связи со сложностью диагностики, недостаточной изученностью патогенеза и отсутствием эффективных методов лечения. При хирургическом удалении парасагиттальных менингиом, особенно локализованных в средней трети верхнего сагиттального синуса (ВСС), нарушения венозного кровотока, приводящие к развитию венозного инфаркта и сопровождающиеся выраженным неврологическим дефицитом, регистрируются приблизительно в 50 %

случаев. Половина таких пациентов так и не восстанавливается полностью даже после интенсивной реабилитационной терапии [1, 2]. В связи с этим разработка новых моделей очаговых поражений головного мозга венозного характера и на их основе методов лечения данных цереброваскулярных расстройств продолжает оставаться чрезвычайно актуальной проблемой.

### Цель исследования

По данным МР-томографического исследования, на разработанной модели оча-

гового поражения головного мозга (ПГМ) венозного характера с грубым неврологическим дефицитом изучить динамику морфологических и сосудистых изменений, лежащих в основе неврологических расстройств.

### Материалы и методы исследования

Для экспериментальных исследований было отобрано 35 белых крыс породы Wistar с массой тела от 210 до 220 граммов. Возраст животных колебался от 3 до 4 месяцев. Они содержались в условиях вивария Новосибирского НИИТО, в клетках по 2 особи. Животные получали пищу 3 раза в день, питьевая вода находилась в клетках круглосуточно. Чистка клеток и мойка посуды производилась ежедневно в моечном отделении вивария. Все исследования выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. В частности, содержание лабораторных животных и экспериментальные работы проводились в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, и приказом Министерства здравоохранения СССР от 12 августа 1977 г. № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Операции по моделированию очаговых ПГМ, обусловленных нарушением венозного кровотока, проводились в условиях экспериментальной операционной с соблюдением правил асептики и антисептики. В качестве анестезиологической поддержки использовалось внутривенное введение раствора кетамина (125 мг/кг). Операционное поле животного выбиралось от краниовертебрального перехода до линии глаз по длине и на уровне ушных раковин по ширине. Животное фиксировалось на операционном столике. Зону операционного поля обрабатывали 70%-м этиловым спиртом двукратно и изолировали с помощью стерильных салфеток.

При выполнении операций использовался микрохирургический инструментарий и операционная оптика с пятикратным увеличением (бинокулярная лупа, Carl Zeiss, Germany). Выполнялся дугообразный разрез мягких тканей в левой теменно-височной области с заходом за среднюю линию. Кожно-апоневротический лоскут отводился, прошивался двумя лигатурами и фиксировался на держалках. Височная мышца выделялась и отводилась в сторону кожно-апоневротического лоскута, кость скелетировалась. Используя шаровидный бор, в левой теменной области с помощью стоматологической электродрели накладывалось фрезевое отверстие, после чего проводилась резекционная трепанация черепа в левой теменно-височной области с заходом за среднюю линию на 0,2–0,4 см, обнажая тем самым ВСС. Трепанация осуществлялась с использованием разработанного нами оригинального инструмента, на который получен патент РФ «Устройство для резекционной трепанации черепа» (Патент № 2467714 РФ).

Отработка оптимальной модели очагового поражения головного мозга венозного характера с максимальными морфологическими изменениями в нем и стойким грубым неврологическим де-

фицитом проведена на 32 особях. На основании экспериментальных данных нами разработан оригинальный «Способ моделирования очагового повреждения головного мозга» (пат. 24586602 РФ, заявка от 06.02.2012, № 2012104067), заключающийся в формировании очага нарушения венозного кровотока путем сочетанного выключения из кровотока ВСС (облитерация с помощью биполярной коагуляции) в средней его трети и последующей прецизионной коагуляцией венозных корковых сосудов в левой теменно-височной области на площади 1,0–1,0 см<sup>2</sup> биполярным пинцетом. Все это приводило к выраженному диффузному отеку головного мозга и значительному пролабированию в костный дефект. В завершении операции всем крысам на мозг, в соответствии с размерами дефекта твердой мозговой оболочки, укладывалась пластинка гемостатического материала (surcicell fibrillar, Jonson & Jonson). На мягкие ткани накладывали послойно швы. В течение 48 часов животных содержали при температуре воздуха 32 °С для предотвращения переохлаждения. В дальнейшем крысы находились в стандартных условиях вивария.

Оценка повреждений головного мозга, индуцированных нарушением венозного оттока, проводилась на основании комплексных исследований, включающих клинично-неврологические проявления, и нейровизуализационные данные МРТ головного мозга. Наряду с оценкой неврологического статуса и его динамики оценивался внешний вид животных, контролировалась потеря массы тела, состояние волосяного покрова, наличие или отсутствие трофических нарушений. После выведения животных из эксперимента проводились морфологические исследования ткани головного мозга.

В соответствии с планом исследования, оценку неврологического статуса животных проводили на 1-е, 8-е, 14-е и 23-е сутки после моделирующих воздействий. Состояние животных анализировали с помощью модифицированной нами шкалы оценки тяжести неврологических нарушений (ОТНН) [3]. По шкале ОТНН Chen итоговый балл формируется как сумма баллов за каждый из четырех групп тестов, оценивающих, соответственно, двигательную активность, чувствительность, способность к равновесию, отсутствие нормальных рефлексов и патологических движений. Суть нашей модификации этой шкалы заключалась во введении в нее двух дополнительных тестов, характеризующих мышечный тонус животных и их способность к самостоятельному приему пищи. В результате этого максимальная выраженность неврологического дефицита по модифицированной шкале достигала 26 баллов.

МРТ-исследование проведено на 3 подопытных животных в Центре коллективного пользования «SPF-виварий» ИЦиГ СО РАН на сверхвысокопольном томографе «BioSpec 117/16» (Bruker, Germany) с напряженностью основного магнитного поля 11,7 Тл. В соответствии с планом исследования МРТ выполнялась несколько раз: до хирургической процедуры, на 3-е, 8-е, 14-е и 23-и сутки после нее. Всего у этих животных было последовательно проведено 11 МРТ-исследований. При проведении МРТ для синтеза различных видов изображений применялись несколько импульсных последовательностей. Изображения, полученные при помощи метода спинного эха RARE (быстрые импульсные последовательности с усилением релаксационного контраста), наиболее

близки к T2-взвешенным изображениям, а изображения, полученные при помощи импульсной последовательности FISP-3D, по характеристикам сигнала наиболее близки к протон-взвешенным (Pd-взвешенным). Церебральная МР-ангиография сосудов головного мозга выполнялась с использованием импульсной последовательности FLASH-TOF-2D-flow compensation (метод времяпролетной ангиографии). При помощи программного обеспечения томографа ParaVision 5.0. и функции 3D MIP (3d representation by Maximum Intensity Projection) реконструировались объемные изображения сосудов с матрицей 256 пикселей по каждой из трех осей.

Позиционирование животного проводили стереотипически с использованием входящего в комплект оборудования томографа специализированного стола типа «кроватька» (позиция животного – на животе) с водяным подогревом.

### Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-неврологические проявления после нанесения очагового венозного поражения головного мозга животного и возможность их самопроизвольного восстановления проводилась нами в динамике. До проведения повреждающего воздействия все интактные животные при визуальном обследовании характеризовались параллельной установкой стоп передних и задних лап; приподнятым положением головы, задней части туловища и хвоста; нормальным тонусом мышц тазового пояса, направленным на поддержание устойчивости туловища, координированностью движения, немедленным ответом на болевое и тактильное раздражение (в виде отдергивания раздражаемого участка и движения в сторону от самого раздражителя, либо попытке избавиться от раздражителя усилиями передних и задних лап при продолжительном раздражении). Оперативное вмешательство сразу же приводило к тяжелому состоянию и возникновению грубых неврологических нарушений. У выживших крыс, на которых отработан способ моделирования очагового повреждения головного мозга венозного характера, на первые сутки после операции наблюдался тетрапарез во всех конечностях, наиболее выраженный и достигающий в ряде случаев до гемиплегии на контралатеральной стороне от повреждения мозга, а также повышение тонуса мышц в паретических конечностях и хвосте. Эта симптоматика сочеталась с развитием гипостезии и грубым нарушением координации движений. Наряду с очаговыми расстройствами у крыс имелась грубая общемозговая неврологическая симптоматика в виде выраженной

вялости и сонливости и неспособности к самостоятельному приему пищи. Суммарный балл неврологических нарушений по шкале ОТНН в 1-е сутки составлял  $22,20 \pm 0,13$ , что свидетельствовало о наличии тяжелой степени неврологического дефицита. Общее состояние животных на протяжении первой недели послеоперационного периода оставалось тяжелым, что требовало проведения принудительного кормления.

Дальнейшее наблюдение за животными показало незначительное снижение балла ОТНН. Выраженный неврологический дефицит регистрировался через неделю с момента проведения операции ( $21,00 \pm 0,10$  балл). На 14-е сутки балл ОТНН продолжал оставаться близким к категории тяжелых повреждений ( $19,00 \pm 0,10$  баллов). Лишь через 3 недели с момента проведения операции отмечено снижение балла ОТНН до  $15,70 \pm 0,30$ . К этому сроку неврологические выпадения стабилизировались, отчетливого регресса неврологической симптоматики в дальнейшем не отмечено: у животных формировался особый стереотип в движениях, приеме пищи, воды. Двигательные нарушения на контралатеральной стороне были более выражены. Крысы становились не способными двигаться прямолинейно – периодически наблюдалось движение с поворотом в паретичную сторону. При оценке теста при поднятии животного за хвост отсутствовало сгибание передних и задних конечностей. К этому сроку, согласно шкале ОТНН, их состояние оценивалось как умеренное повреждение.

Анализируя полученные результаты очаговой и общемозговой неврологической симптоматики животных можно констатировать, что созданная модель локального очагового венозного поражения головного мозга у животных не только приводит к тяжелому общему состоянию животных, но и вызывает развитие выраженного стойкого неврологического дефицита с низким уровнем естественного восстановления.

Исследование головного мозга животных до моделирования нарушения венозного кровотока (рис. 1) показало, что на МР-томограммах, полученных при помощи импульсных последовательностей FISP и RARE в аксиальных и коронарных плоскостях, структуры мозга симметричны, форма и размеры их не изменены. Патологических изменений интенсивности сигнала в веществе мозга не выявлено.

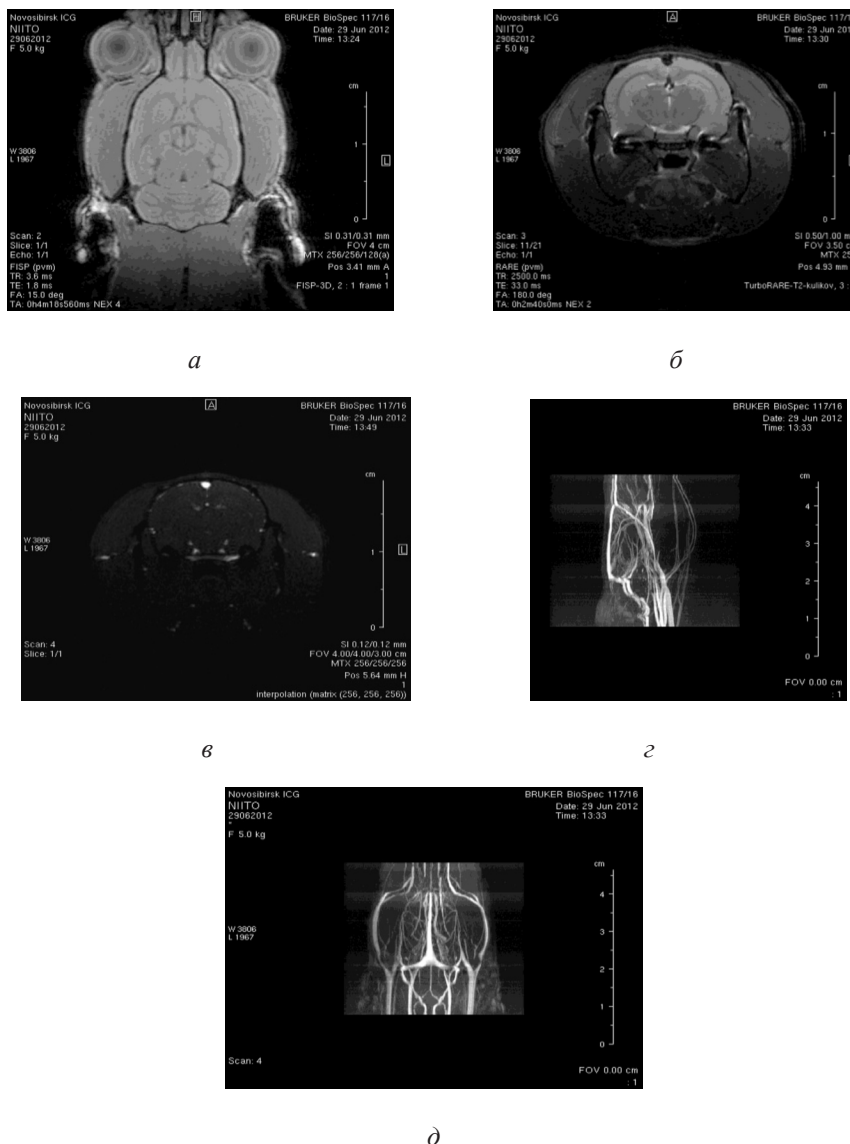


Рис. 1. МРТ головного мозга крыс до операции. а, б – МР-томограммы, полученные в FISP и RARE режимах; в, г, д – изображения, полученные при помощи импульсной последовательности TOF и реконструированные в объемные церебральные МР-ангиограммы

На МР-томограммах, полученных при помощи импульсной последовательности TOF и на реконструированных объемных церебральных МР-ангиограммах (рис. 1) визуализируются кровотоки по всем экстра- и интракраниальным артериям, синусам твердой мозговой оболочки и венам.

На 2-е сутки после моделирования нарушений венозного кровотока на изображениях в аксиальных и коронарных плоскостях в области ВСС и над левым полушарием мозга визуализировался гемостатический материал (рис. 2).

В выбухающем в трепанационное отверстие и прилежащем к коагулированным

участкам синуса веществе мозга выражены признаки отека. Объем зоны отека варьируется от 0,1 до 1,6 см<sup>3</sup> и в среднем составляет 0,9 см<sup>3</sup> (рис. 2). Мозговое вещество левого полушария пролабирует через трепанационное отверстие в среднем на 0,6–0,7 см. Срединные структуры смещены влево на 0,2–0,3 см. На МР-томограммах, полученных при помощи импульсной последовательности TOF, и на реконструированных объемных церебральных МР-ангиограммах кровотоки по синусам твердой мозговой оболочки и венам отчетливо не визуализируются. Кровотоки по экстра- и интракраниальным артериям сохранены, выражены признаки их полнокровия (рис. 3).

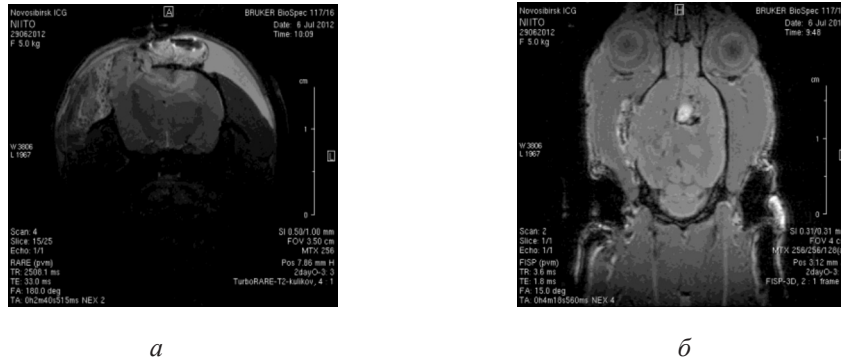


Рис. 2. МРТ головного мозга на 2-е сутки после хирургического вмешательства. Изображения получены в режимах RARE и FISP

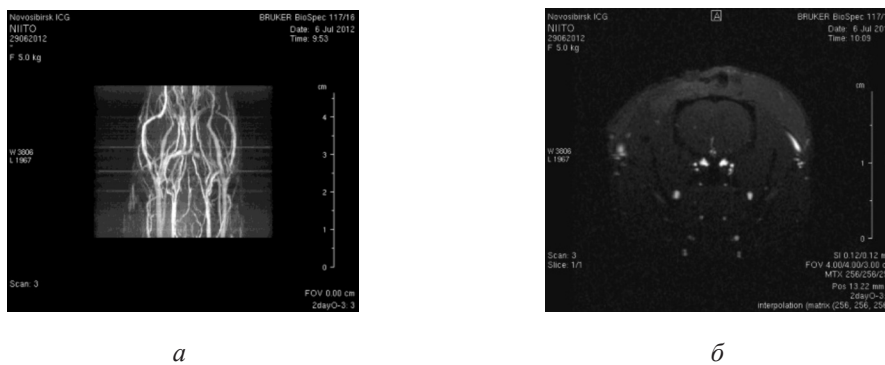


Рис. 3. Церебральная МР-ангиография головного мозга на 2-е сутки после хирургического вмешательства

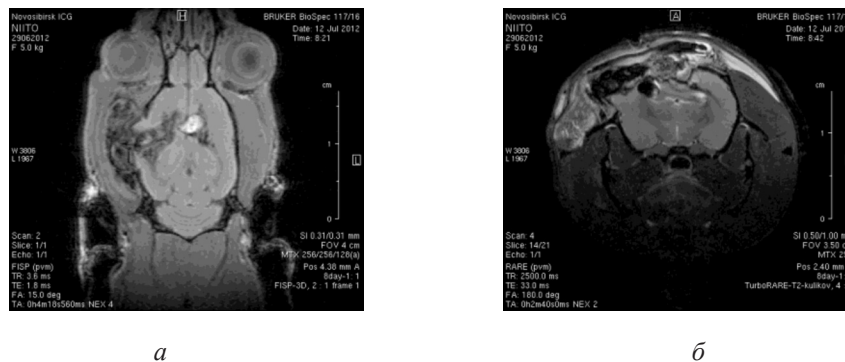


Рис. 4. МРТ головного мозга на 8-е сутки после хирургического вмешательства. Изображения, полученные в режимах FISP и RARE

На 8-е сутки послеоперационного периода в области ВСС и над левым полушарием мозга также визуализировался гемостатический материал. Мозговое вещество левого полушария пролабировало через трепанационное отверстие, но в несколько меньшей степени (в среднем на 0,35–0,45 см). Срединные структуры не были смещены. В выбухающем в трепанационное отверстие и прилежащем к коагулированным участкам синуса

мозга признаков отека не наблюдалось (рис. 4). По результатам церебральной МР-ангиографии кровотоков по синусам твердой мозговой оболочки и венам отчетливо не определялся, по экстра- и интракраниальным артериям он сохранился. Были отчетливо выражены признаки полнокровия артериальных сосудов (рис. 5). К этому сроку незначительно уменьшилось количество визуализированных вен среднего и малого калибра.

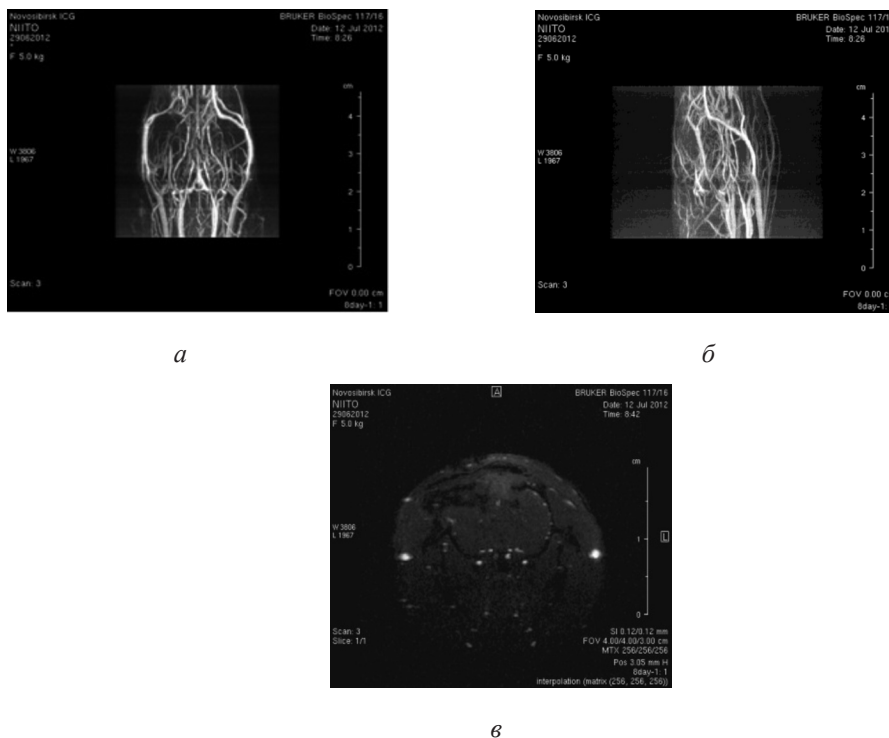


Рис. 5. Церебральная МР-ангиография головного мозга на 8-е сутки после хирургического вмешательства

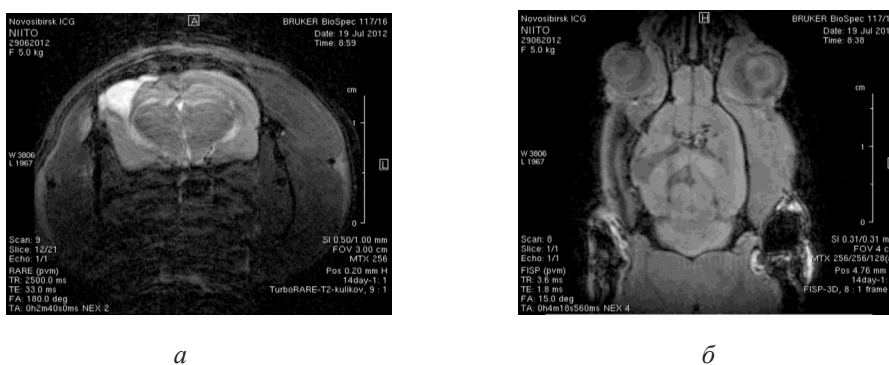


Рис. 6. МРТ головного мозга на 14-е сутки после хирургического вмешательства. Изображения получены в режимах FISP и RARE

На 14-е сутки в области ВСС визуализировался гемостатический материал, сохранялось пролабирование мозгового вещества левого полушария на 0,35–0,45 см. Срединные структуры не были смещены (рис. 8). В выбухающем веществе мозга и в расположенных рядом с ним участках определялась неправильной формы полость, заполненная жидкостью с сигналом, идентичным сигналу ликвора (рис. 6). Размеры кистозной полости варьировались от 0,1 до 1,0 см<sup>3</sup>, составляя в среднем 0,6 см<sup>3</sup>.

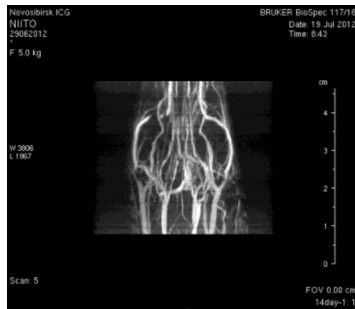
По церебральной МР-ангиографии кровотоков по экстра- и интракраниальным артериям был сохранен. По сравне-

нию с предыдущим сроком наблюдения в левом полушарии появился участок отсутствия кровотока по одной из крупных вен (рис. 7).

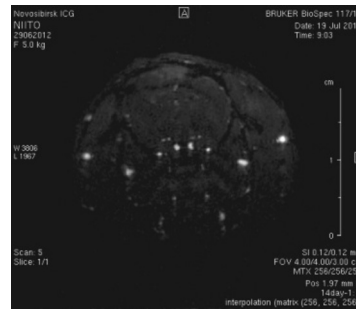
На 23-и сутки после хирургического вмешательства в области ВСС по-прежнему визуализировался гемостатический материал. Мозговое вещество левого полушария пролабировало через трепанационное отверстие на 0,35–0,45 см. В нем и в расположенных рядом с ним участках определялась неправильной формы полость, заполненная жидкостью с сигналом, идентичным сигналу ликвора (рис. 8). По сравнению с результатами МРТ на 14-е сутки размеры полости

увеличились в среднем до  $1,0 \text{ см}^3$ . Определены признаки сообщения полости с ле-

вым желудочком. Срединные структуры не были смещены (рис. 8).



а

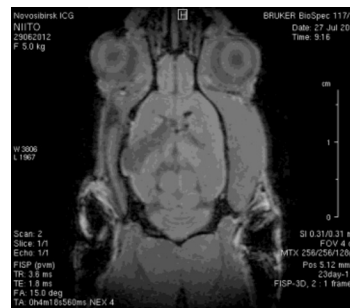


б

Рис. 7. Церебральная МР-ангиография головного мозга на 14-е сутки

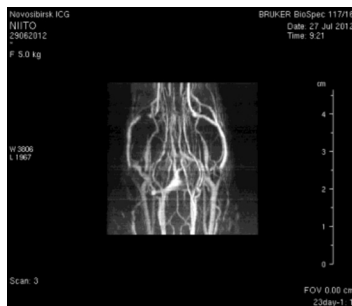


а

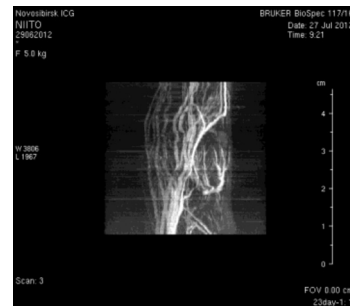


б

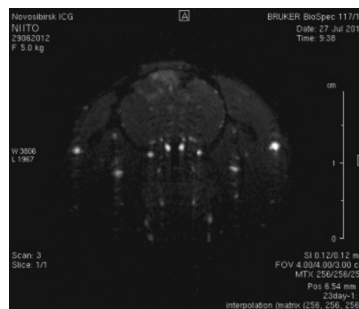
Рис. 8. МРТ головного мозга на 23-е сутки после хирургического вмешательства. Изображения, полученные в режимах FISP и RARE



а



б



в

Рис. 9. Церебральная МР-ангиография головного мозга на 23-и сутки после хирургического вмешательства

По ангиографии на 23-и сутки кровотока по синусам твердой мозговой оболочки и венам отчетливо не визуализировался, при этом по экстра- и интракраниальным артериям он был сохранен. По сравнению с результатами МР-ангиографии предыдущего срока наблюдения, увеличилось количество участков крупных вен левого полушария мозга, кровотока по которым не визуализировался. Также определялось значительное уменьшение количества мелких вен (рис. 9).

### Выводы

1. МРТ является высокоинформативным методом диагностики и подтверждает выключение кровотока по синусам твердой мозговой оболочки и венам головного мозга, сохраняющиеся до 23-х суток. При этом

кровотока по экстра- и интракраниальным артериям не изменяется.

2. МР-томограммы головного мозга в разработанной модели на 1–14 сутки с момента операции свидетельствуют о развитии выраженного отека головного мозга в области хирургического вмешательства с пролабиранием вещества мозга в трепанационное отверстие и последующим формированием на 14–23 сутки интрацеребральной ликворной кисты.

### Список литературы

1. Габибов Г.А. Парасагиттальные менингиомы и их хирургическое лечение / Г.А. Габибов. – М.: Медицина, 1975. – 231 с.
2. Неодимовый лазер в хирургии церебральных менингиом / В.В. Ступак, С.Г. Струц, М.А. Садовой, А.П. Майоров. – Новосибирск: Наука, 2013. – 267 с.
3. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats / J. Chen [et al.] // Stroke. – 2001. – Vol. 32, № 4. – P. 1005–1011.