

Сергеев Д.В.

Острый ишемический инсульт - одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в России и в мире. Научным сообществом постоянно разрабатываются и совершенствуются алгоритмы ведения больных с **острым инсультом** [1,26], ключевую роль в которых играют методики **диагностики** заболевания, и в первую очередь - нейровизуализация. В настоящее время особое внимание уделяется технологиям нейровизуализации, которые позволяют получить не только «анатомическое» изображение структур головного мозга, но и данные об их функциональном состоянии. Это дает возможность определить индивидуальные механизмы развития **инсульта** и использовать наиболее эффективные для конкретного пациента подходы к лечению и вторичной профилактике заболевания. Среди используемых в настоящее время в клинической практике методик особый интерес представляют инструменты, которые позволяют оценить мозговой кровоток. Известно, что именно локальное снижение церебральной перфузии приводит к гипоксии ткани мозга, которая становится причиной структурных и функциональных изменений, наблюдаемых при **инсульте**. Одной из наиболее перспективных методик изучения мозгового кровотока является **перфузионная компьютерная томография** (ПКТ).

ПКТ является «расширением» обычной, бесконтрастной рентгеновской **компьютерной томографии**, которое дает возможность изучения церебральной гемодинамики на капиллярном уровне. В этом плане она является естественным дополнением к КТ-ангиографии (КТА), позволяющей оценить состояние артерий шеи и крупных ветвей интракраниальных сосудов. Сущность метода заключается в количественном измерении мозгового кровотока путем оценки изменения рентгеновской плотности ткани во время прохождения внутривенно введенного контрастного вещества (КВ). Теоретические основы метода были описаны L. Axel в 1979 г., уже через 7 лет после появления первого аппарата КТ [6], однако использование ПКТ в клинической практике стало возможным лишь в 1990-е гг. с внедрением мультиспиральных КТ-сканеров с высокой скоростью получения изображений и усовершенствованием программного обеспечения. В настоящее время протокол ПКТ является стандартным для большинства современных аппаратов ведущих производителей визуализационной техники, а возможности новой методики продолжают интенсивно изучаться.

При ПКТ прохождение КВ по церебральной сети капилляров отслеживается при помощи серии КТ-срезов [16,25]. На основании данных об изменении рентгеновской плотности элементов изображения по мере прохождения КВ строится график зависимости плотности (т.е. изменения концентрации КВ в каком-ли бо элементе среза) от времени (time-density curve, TDC). Такой график вначале строится для проекций крупной внутричерепной артерии и вены, что позволяет определить артериальную (поступление КВ с кровью) и венозную (выведение КВ из церебрального русла) математические функции. Последние являются основой для дальнейшего расчета **перфузионных** параметров (см. ниже) в каждом пикселе среза. Используется около 40 мл йодсодержащего КВ, которое вводится со скоростью 4-8 мл/с. Для полного выполнения протокола и последующей реконструкции изображений требуется от 7 до 15 мин. В связи с тем, что скорость сканирования большинства применяемых в клинической практике аппаратов КТ недостаточна для того, чтобы выполнить исследование всего головного мозга, при ПКТ, как правило, изучаются 4 среза толщиной от 0,5 до 0,8 мм. Сканирование обычно проводится на уровне глубоких структур мозга и базальных ганглиев с захватом супратенториальных участков, кровоснабжаемых передней, средней и задней мозговыми артериями. Если к моменту проведения ПКТ уже имеются сведения о локализации инфаркта (например, по данным других методов визуализации), то уровень срезов соответствующим образом корректируется. Эквивалентная доза облучения при ПКТ составляет 2,0-3,4 мЗв, что ненамного превышает дозу облучения при обычной КТ головы (1,5-2,5 мЗв) [13].

Любая методика изучения тканевого кровотока основывается на оценке изменения концентрации какого-либо маркера (красителя, радиофармпрепарата или контрастного вещества), введенного в сосудистое русло, с использованием различных математических моделей. Благодаря этому единому принципу, все методы исследования мозгового кровотока предоставляют информацию при помощи совокупности одних и тех же параметров:

- Церебральный объем крови (cerebral blood volume, CBV) - общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани. Это понятие включает кровь как в капиллярах, так и в более крупных сосудах - артериях, артериолах, венах и венулах. Данный показатель измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества (мл/100 г);
- Церебральный кровоток (cerebral blood flow, CBF) - скорость прохождения определенного объема крови

через заданный объем ткани мозга за единицу времени. CBF измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества в минуту (мл/100 г x мин.);

- Среднее время прохождения (mean transit time, MTT) - среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани, измеряется в секундах (с).

Согласно принципу центрального объема, который является общим для всех методов оценки тканевой перфузии, эти параметры связаны соотношением

$$CBV = CBF \times MTT$$

При проведении ПКТ церебральная перфузия оценивается по картам, построенным для каждого из параметров, а также по их абсолютным и относительным значениям в соответствующих областях головного мозга. Помимо CBF, CBV и MTT, может также вычисляться время до достижения максимальной (пиковой) концентрации контрастного вещества (time to peak, TTP). Исследователь может выделить на срезе несколько областей интереса (ROI, region of interest), для которых рассчитываются средние значения показателей церебральной перфузии и строится график «время-плотность» (рис. 1).

Данные ПКТ были валидированы в исследованиях у животных [8,17,18] и хорошо коррелировали с другими методами оценки мозгового кровотока у людей (КТ с ксеноновым усилением, МР-перфузия, ПЭТ) [31,9,24,28].

В норме значения CBF находятся в пределах 50-80 мл/100 г x мин. Области мозга с большой энергетической потребностью (кора и подкорковые ганглии) имеют значения CBF в 2-3 раза большие, чем белое вещество (табл. 1).

При нарушениях кровоснабжения головного мозга соотношение параметров перфузии определенным образом изменяется (табл. 2). Небольшое снижение центрального **перфузионного** давления (ЦПД) приводит к компенсаторному расширению церебральных артериол и снижению сосудистого сопротивления. Соответственно, измеренное при помощи ПКТ значение CBF в этой ситуации будет оставаться нормальным, а MTT и CBV окажутся повышенными. В случае умеренного снижения ЦПД вазодилатация обеспечивает поддержание кровотока на пределе компенсаторных возможностей. Признаком этого служит еще большее удлинение MTT и увеличение CBV. При дальнейшем снижении ЦПД механизмы ауторегуляции перестают функционировать, расширение церебральных сосудов уже не в состоянии обеспечить достаточную перфузию, что приводит к снижению и CBF, и CBV. При этом уровне кровотока нарушается электрическая активность и водный гомеостаз нейронов, синтез АТФ не соответствует потребностям клетки, что приводит к прекращению функционирования ионных насосов и затем - к развитию цитотоксического отека.

Синаптическая функция нейронов ухудшается при кровотоке ниже 20 мл/100 г x мин., а необратимое нарушение метаболизма наступает при значениях CBF ниже 10-15 мл/100 г x мин., причем нарушение функционирования мембраны нейрона и ионных насосов не всегда является необратимым. Развитие инфаркта зависит не только от количественных значений перфузии, но и от длительности олигемии. Чем более выражено снижение кровотока, тем меньше времени требуется для развития необратимых изменений. Как правило, зона инфаркта окружена ишемизированной, но потенциально жизнеспособной тканью - пенумброй. В свете имеющихся сведений об изменении **перфузионных** параметров пенумбра (или, точнее, «инструментально выявленная пенумбра» [23]) может быть описана, как участок ткани, в котором отмечается различие между площадью зон с измененными CBV и CBF. При этом зона, в которой снижены CBV и CBF, представляет собой ядро инфаркта, а зона со сниженным CBF и нормальным CBV («CBF-CBV», т.н. CBF-CBV mismatch) - окружающий ядро инфаркта участок ткани со сниженной перфузией и нарушенным функционированием, но еще сохраняющий жизнеспособность. В случае тяжелого **ишемического** поражения зоны измененного CBV и CBF практически совпадают, что говорит о необратимом повреждении мозговой ткани и об отсутствии необходимости экстренной реперфузии. Таким образом, наличие этой зоны несоответствия является важным при отборе пациентов для проведения системного тромболизиса - одного из немногих терапевтических вмешательств при **ишемическом инсульте**, обладающих доказанной эффективностью. Длительность существования **ишемической** пенумбры зависит как от времени, прошедшего от момента нарушения кровоснабжения мозговой ткани, так и от индивидуальных особенностей пациента. В первые 3 ч от начала заболевания пенумбра обнаруживается у 90-100% пациентов, однако в 75-80% случаев она выявляется и на протяжении первых 6 ч [10,19]. Это свидетельствует о том, что использование методики оценки жизнеспособности ткани является оптимальным для отбора пациентов, которым показано проведение тромболитической терапии вне зависимости от временных характеристик.

В целом чувствительность метода для выявления очагов **ишемического** повреждения составляет более 90% [16]. Наиболее чувствительным к изменению кровотока параметром перфузии является МТТ. В то же время удлинение МТТ не всегда свидетельствует о наличии клинически значимого **перфузионного** дефицита, как, например, в случае хорошего функционирования коллатералей. При ишемическом повреждении ткани мозга зоне измененного МТТ должна соответствовать область измененного СBF. Детальная оценка ишемического очага возможна при помощи анализа СBF и CBV. Необходимо подчеркнуть, что выявление зон потенциально жизнеспособной и необратимо поврежденной ткани при формировании ишемического очага с помощью ПКТ должно быть основано не только на определении мозгового кровотока (СBF), но и на оценке соотношения между кровотоком, объемом крови и длительностью прохождения крови в поврежденной области, то есть всеми регистрируемыми параметрами перфузии.

Несмотря на то, что ПКТ позволяет дать количественную оценку параметров мозгового кровотока, пороговые значения этих параметров, позволяющие точно определить обратимость повреждения ткани мозга, до настоящего времени не определены. Это связано с тем, что абсолютные значения перфузионных параметров значительно варьируют в зависимости от алгоритма проведения исследования и обработки данных, выбора артериальной и венозной функций, наличия крупных сосудов в области интереса, сердечного выброса и т.д. Вариабельность количественных показателей перфузии находится в пределах 20-25%, и их надежность еще не была доказана в крупных клинических исследованиях, поэтому полезным может оказаться сравнение полученных данных между полушариями и вычисление относительных показателей. Как правило, на этом основаны алгоритмы последующей обработки полученных при ПКТ данных, разработанные поставщиками оборудования. В дополнение к картам перфузионных параметров имеется возможность отобразить на срезе зоны с измененными относительно противоположного полушария показателями церебрального кровотока таким образом, что можно условно выделить участки необратимых изменений и потенциально жизнеспособной ткани (рис. 1, а). Однако такое разграничение не всегда оказывается справедливым и должно сочетаться с тщательным анализом перфузионных карт, данных других методов визуализации и клинических особенностей пациента. В настоящее время рекомендации по проведению системного тромболизиса у пациентов за пределами «терапевтического окна» на основании данных ПКТ не разработаны; ведется соответствующее пилотное исследование [15].

Основными проблемами, связанными с внедрением ПКТ, являются использование рентгеновского излучения и КВ, а также ограниченность зоны охвата головного мозга. В настоящее время разрабатываются сканеры с большим массивом детекторов, способные выполнять объемное сканирование с ориентировочной оценкой перфузии всего мозга. Кроме того, в связи с наличием костных артефактов ПКТ нельзя использовать для исследования ишемических очагов в задней черепной ямке. Необходима стандартизация техники получения данных, а также изучение воспроизводимости и возможности сравнения данных в зависимости от сканера и оператора. Несомненными достоинствами ПКТ являются возможность количественной оценки перфузионных показателей, высокая доступность метода, быстрота выполнения исследования и относительно низкая чувствительность к движениям пациента, что особенно важно в urgentных условиях. Перфузионная КТ позволяет детально изучать изменения на уровне капиллярного кровотока, происходящие на различных стадиях ишемического инсульта. Так, нами были проспективно обследованы 18 пациентов (8 мужчин, 10 женщин; средний возраст - 63,2 года) с полушарным ишемическим инсультом со средним и тяжелым неврологическим дефицитом. Пациентам проводилось комплексное клиническое и инструментальное обследование, включавшее в том числе бесконтрастную КТ и ПКТ при поступлении в стационар, повторное исследование на 3-и и 10-е сутки от начала заболевания. При ПКТ на срезе с наибольшей зоной перфузионных нарушений измерялась площадь участков с измененными параметрами перфузии (рис. 2). Лечение включало стандартную реперфузионную и антиагрегантную терапию. Динамика выраженности неврологических симптомов отслеживалась при помощи шкалы инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). Время от появления симптомов до проведения первого ПКТ-исследования составило $16,6 \pm 6,8$ ч. Исходная тяжесть инсульта соответствовала 11 баллам по NIHSS (медиана; от 6 до 20 баллов). Медиана площади зоны пониженного CBV составила $1386,73$ мм², пониженного СBF - $2492,17$ мм², увеличенного МТТ - $2068,16$ мм². Было зарегистрировано достоверное уменьшение выраженности неврологического дефицита к 10-м суткам заболевания до 8 баллов ($p=0,002$; тест Фридмана). При этом отмечалось значимое уменьшение зоны сниженного СBF (до $1443,46$ мм²; $p=0,008$), в то время как площадь зон измененных CBV и МТТ оставались без изменений ($1129,89$ мм²; $p=0,273$ и $2117,69$ мм²; $p=0,497$, соответственно). При исходном исследовании размер зоны сниженного СBF превосходил зону нарушенного

CBV ($p=0,009$; тест Уилкоксона), однако в дальнейшем, на 3-и и 10-е сутки, их размеры не отличались ($p=0,059$ и $p=0,113$, соответственно). Выявленные при ПКТ изменения демонстрируют наличие зоны обратимых нарушений кровотока в очаге ишемии в течение первых 24 ч после начала заболевания, которая соответствует зоне сниженного CBF без нарушения CBV и МТТ. Регресс перфузионных нарушений в ишемическом очаге происходит за счет восстановления кровотока в этом участке, в то время как перфузионный дефицит в зоне измененных CBV и МТТ остается без изменений.

Таким образом, в клинической практике перфузионная КТ позволяет с минимальными затратами не только диагностировать ишемический инсульт практически у любого пациента уже в первые часы после появления клинических симптомов, но и определить соотношение жизнеспособной ткани и необратимых изменений вещества мозга. Потенциально это позволяет сделать заключение о возможности проведения системной тромболитической терапии, не опираясь только на сведения о сроках развития заболевания и не ограничиваясь рамками «терапевтического окна» (3-4,5 ч). В качестве доступного метода количественной оценки мозгового кровотока, ПКТ является мощным исследовательским инструментом для изучения патофизиологии ишемического инсульта.

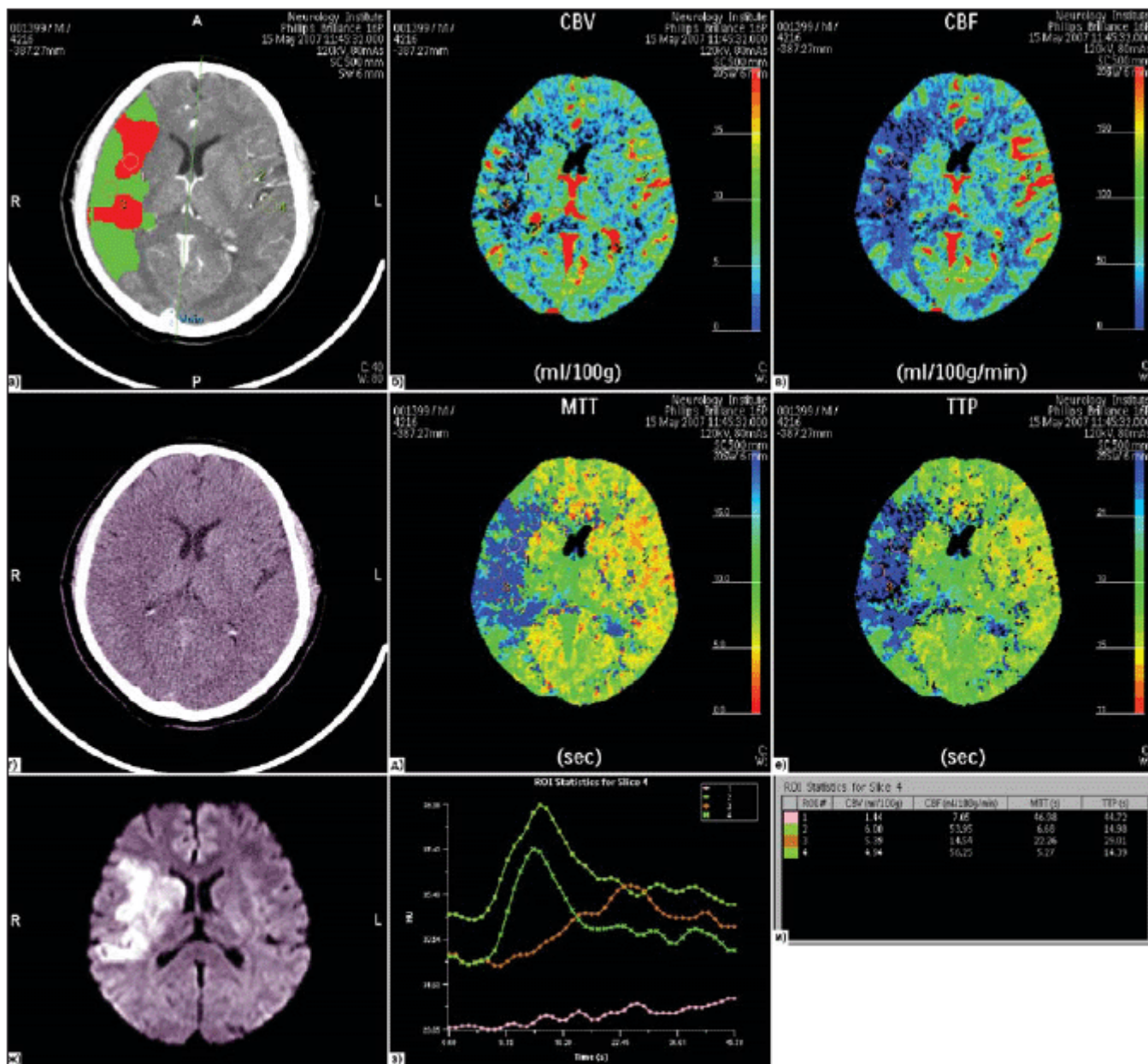


Рис. 1. ПКТ-исследование у пациента 55 лет с инфарктом в правом полушарии большого мозга через 5 ч после начала заболевания

а) МIP-изображение с картированием зон сниженного CBF (отмечено зеленым) и сниженных CBF и CBV (отмечено красным) в правом полушарии. Используются предустановленные в программе обработки пороговые значения CBV и CBF. 1, 3 – области интереса в ишемизированной ткани, 2, 4 – симметричные области интереса в контрлатеральном полушарии; б) Карта CBV. Отмечается зона снижения CBV в правом полушарии; в) Карта CBF. Зона снижения CBF превосходит по размеру зону пониженного CBV; г) Бесконтрастная КТ. Отмечается зона пониженной плотности в правом полушарии; д) и е) Карты MTT и TTP. Отмечается замедление прохождения КВ; ж) ДВ-МРТ. Отмечается «острый» ишемический очаг в правом полушарии; з) Графики «время-плотность»; и) количественные значения перфузионных параметров в выбранных областях интереса (см. а)

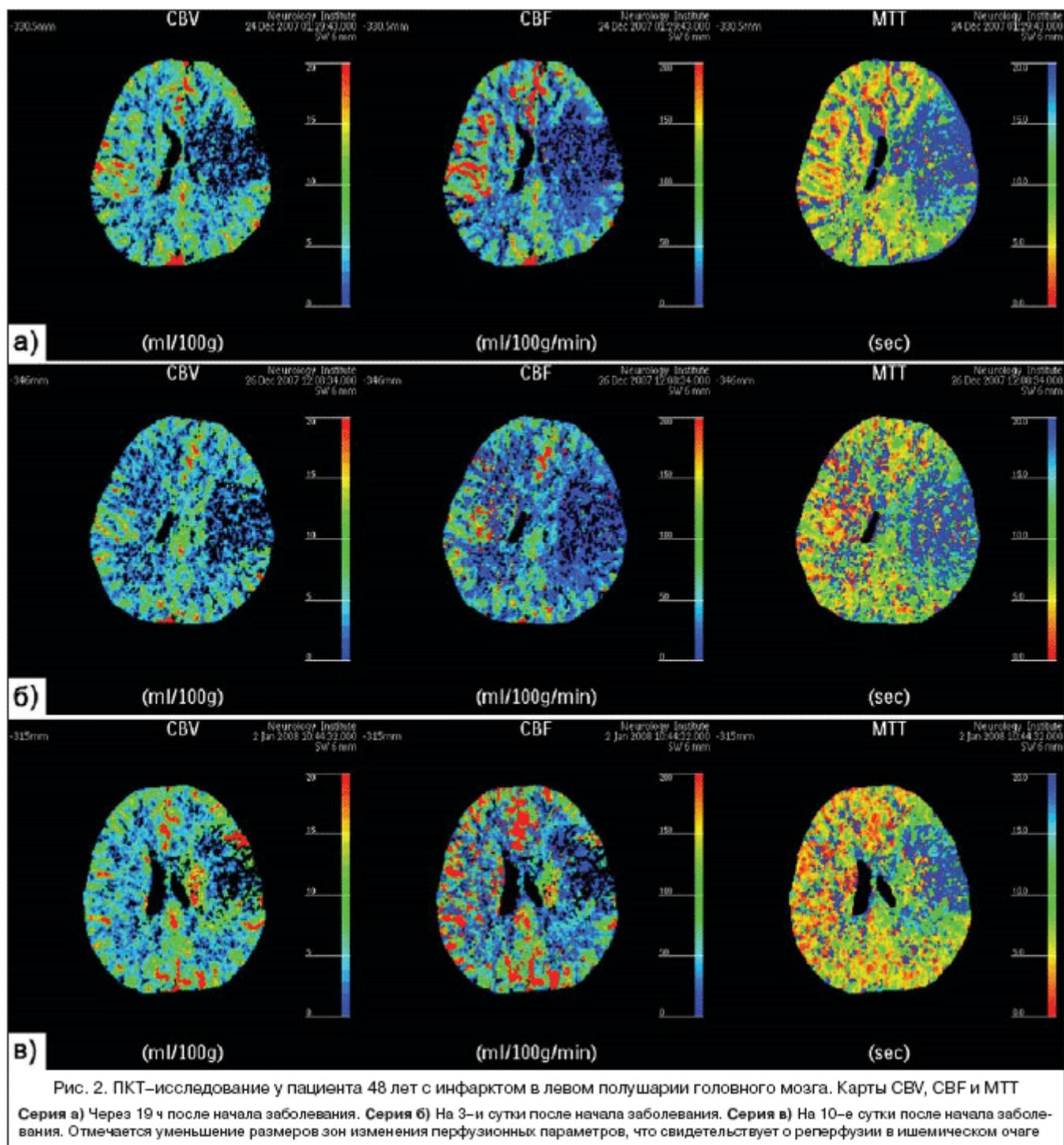
Таблица 1. Нормальные значения перфузионных параметров серого и белого вещества головного мозга по данным ПКТ [25]

Область Параметр	СВФ, мл/100 г x мин.	СВУ, мл/100 г	МТТ, с
Серое вещество	60	4	4
Белое вещество	25	2	4,8

Таблица 2. Изменения перфузионных параметров при различных стадиях нарушения кровоснабжения ткани мозга [12,16,25,20]

Стадия	ЦПД	СВФ	СВУ	МТТ
Сохранная ауторегуляция	↓		↑	↑
Олигемия	↓↓↓	↓	↑	↑
Пенумбра	↓↓↓	↓↓	↑/N	↑↑
Необратимое повреждение (ядро инфаркта)	↓↓↓↓	↓↓↓	↓	↑↑

N – нормальные значения; ↑ – повышение; ↓ – снижение



Литература

1. Диагностическая нейрорадиология. - Под ред. В.Н. Корниенко, И.Н. Пронина. - М., 2006.
2. Инсульт: **диагностика**, лечение, профилактика. Под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
3. Корниенко В. Н., Пронин И. Н., Пьяных И. С., Фадеева Л. М. Исследование тканевой перфузии головного мозга методом компьютерной томографии // Медицинская визуализация. 2007, №2. С. 70-81.
4. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. Stroke, 2007;38:1655-1711
5. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. Stroke 1981; 12; 723-725.
6. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid sequence computed tomography. Radiology 1980, 137:679-686.
7. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications.

Cerebrovasc Dis. 2001 ;11 Suppl 1:2-8.

8. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. *Am J Neuroradiol* 1999; 20:63-73.
9. Eastwood JD, Lev MH, Wintermark M et al. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *Am J Neuroradiol* 2003; 24:1869-1875.
10. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y et al. The Desmoteplase in Acute Stroke Trial (DIAS): A Phase II MRIBased 9-hour Window Acute Stroke Thrombolysis Trial with Intravenous Desmoteplase. *Stroke*, 2005; 36:66-73.
11. Heiss WD: Flow thresholds for functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 1983; 14:329-31.
12. Heiss WD: Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20:1276-93.
13. Hoeffner EG, Case I, Jain R et al. Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical Applications. *Radiology* 2004; 231:632-644.
14. Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ et al. Guidelines and Recommendations for Perfusion Imaging in Cerebral Ischemia: A Scientific Statement for Healthcare Professionals by the Writing Group on Perfusion Imaging, From the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke*. 2003;34:1084-1104.
15. Michel P, Reichhart M, Schindler C, Bogousslavsky J, Meuli R, Wintermark M. CT-perfusion guided intravenous thrombolysis for unknown onset of stroke symptoms : clinical results of a pilot study. *International Journal of Stroke*, 2008; Volume 3, Issue s1 (Abstracts of the 6th World Stroke Congress and Xth International Symposium on Thrombolysis and Acute Stroke Therapy, 24-27 September 2008 Vienna, Austria and 21-23 September 2008, Budapest, Hungary): p. 271.
16. Miles KA, Eastwood JD, Konig M (eds). *Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease. CT Perfusion Imaging*. Informa UK, 2007.
17. Nabavi DG, Cenic A, Craen RA et al. CT assessment of cerebral perfusion: experimental validation and initial clinical experience. *Radiology* 1999; 213:141-149.
18. Nabavi DG, Cenic A, Dool J et al. Quantitative assessment of cerebral hemodynamics using CT: stability, accuracy, and precision studies in dogs. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:506-515.
19. Parsons MW, Barber PA, Chalk J et al. Diffusion and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol*, 2002; 51:28-37.
20. Parsons MW. Perfusion CT: is it clinically useful? *International Journal of Stroke* Vol 3, February 2008, 41-50.
21. Roccatagliata L, Lev MH, Mehta N, Koroshetz WJ, Gonzalez RG, Schaefer PW (2003) Estimating the size of ischemic regions on CT perfusion maps in acute stroke: is freehand visual segmentation sufficient? *Proceedings of the 89th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America*. Chicago, Ill., p 1292.
22. Schaefer PW, Ozsunar Y, He J et al (2003) Assessing tissue viability with MR diffusion and perfusion imaging. *Am J Neuroradiol* 24:436-443.
23. Schlaug G, Benfield A, Baird AE et al. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology*, 1999; 53:1528-1537.
24. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E et al. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 2004; 35(7):1652-1658.
25. Shetty SH, Lev MH. CT perfusion. In: Gonzalez RG, Hirsch JA, Koroshetz WJ et al (eds) *Acute Ischemic Stroke. Imaging and Intervention*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006.
26. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. *Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack* 2008.
27. Warach S (2001) New imaging strategies for patient selection for thrombolytic and neuroprotective therapies. *Neurology* 57:S48-S52.
28. Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O et al. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke* 2002; 33:2025-2031.
29. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002; 51:417-432.
30. Wintermark M, Sesay M, Barbier E et al. Comparative Overview of Brain Perfusion Imaging Techniques. *Stroke* 2005; 36:83-99

31. Wintermark M, Thiran JP, Maeder P, Schnyder P, Meuli R. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:905-914.