УДК: 616.831-005.4-073.756.8

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРФУЗИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ. ЧАСТЬ I (ИСТОРИЯ, ОСНОВНЫЕ ПОСТУЛАТЫ И МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ). ОБЗОР

С. Е. СЕМЕНОВ[1], А. А. ХРОМОВ[1], Ю. М. ПОРТНОВ[1], А. В. НЕСТЕРОВСКИЙ[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кузбасский государственный технический университет имени Т. Ф. Горбачева», Кемерово, Россия

В первой части обзорной статьи освещаются основные моменты истории развития исследования церебральной микроциркуляции, формирования основных теорий и постулатов, постепенное совершенствование способов качественной и количественной оценки перфузионных показателей головного мозга в науке и медицинской практике.

Представлены и обсуждены с точки зрения преимуществ и недостатков современные методы оценки перфузии головного мозга: транскраниальная допплерография (ТКДГ), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), перфузионная компьютерная (ПКТ) и магнитно-резонансная (ПМРТ) методики. Большая часть всех исследований связана с использованием радионуклидных препаратов или контрастных средств. Отмечается, что в практике лучевой диагностики нарушений мозгового кровообращения на сегодняшний день в большей степени ТКДГ и перфузионные КТ и МРТ. В последние годы все больше исследований выполняется в отношении клинической апробации бесконтрастной МР-методики (ASL), связанной с эндогенным маркированием и регистрацией церебрального кровотока, что, учитывая абсолютную безопасность при отсутствии внешнего контрастирования делает ее привлекательной для клинического применения в возможно недалеком будущем.

Вторая часть статьи посвящена детальному рассмотрению вопросов диагностической семиотики различных нозологических форм нарушений церебрального кровообращения с использованием КТ- и МР-методик перфузионного исследования, являющихся на сегодняшний день наиболее доступными в широкой сети здравоохранения. Обсуждены физические основы изменений параметров тканевого кровотока, оценка состояния мозга по картам перфузии скорости (CBF), объема кровотока (CBV), времени транзита (MTT) и наступления пика (TTP) контрастирования как в «классических», так и в «сложных» клинических случаях на основании трудов наиболее авторитетных в этой области исследователей.

Ключевые слова: церебральная микроциркуляция, перфузия, CBF, CBV, MTT, скорость кровотока, МРТ, КТ, ТКДГ, ПЭТ, ОФЭКТ.

THE CEREBRAL PERFUSION OF CIRCULATION DISTURBANCES. PART I (HISTORY, THE BASIC POSTULATES AND METHODS OF RESEARCH). REVIEW

S. E. SEMENOV[1], A. A. KHROMOV[1], YU. M. PORTNOV[1], A. V. NESTEROVSKIY[2]

[1] Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

[2] Federal State Educational Institution of High Professional Education Kuzbass State Technical University named after TF Gorbachev, Kemerovo, Russia

In the first part of a review article highlights the key moments of the history of the study of cerebral microcirculation, formation of the basic theories and postulates a gradual improvement of the methods of qualitative and quantitative assessment of brain perfusion parameters in science and medical practice.

Presented and discussed in terms of advantages and disadvantages of the current methods of assessing cerebral perfusion: transcranial Doppler (TCD), positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion computer tomography (PCT) and magnetic resonance tomography (PMRI) techniques. Most of all studies related to the use of radioisotopes or contrast media agents. It is noted that the TCD and perfusion CT and MRI prevail today in radiologic practice of cerebral circulation disturbances diagnostics. In recent years, more research is carried out in relation to clinical trial non-contrast MR technique (ASL), associated with endogenous labeling and registration of cerebral blood flow, which considering the absolute safety in the absence of external contrast makes it attractive for clinical use in the near future is possible.

The second part of this article will devoted to a detailed consideration of the issues of diagnostic semiotics different clinical forms of violations of cerebral circulation using CT and MR perfusion study techniques that are by far the most accessible to a wide network of healthcare system. There will discuss the physical basis of blood flow parameters changes of brain tissue on the cards of cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), mean transit time (MTT) and time to peak (TTP) contrast in the «classical» and the «difficult» clinical cases on the basis of the works of the most respected researchers in the field.

Key words: cerebral microcirculation, perfusion, CBF, CBV, MTT, MRI, CT, TCD, PET, SPECT.

История развития основных постулатов и методов оценки церебральной микроциркуляции

Изучение микроциркуляторного русла головного мозга началось с W. Harvey и A. van Leeuwenhoek в 1628 и 1674 гг. соответственно [1]. В тот период доминировало представление о снабжении вещества головного мозга «конечными артериями» [2], а количественная оценка микроциркуляции головного мозга ограничивалась отсутствием соответствующих методик микроскопии [1]. Результаты изучения только скоростных показателей потока крови в сосудах головного мозга привели к выводу о постоянной циркуляции крови [3]. Термин «ауторегуляция» применительно к мозговому кровотоку был предложен N. A. Lassen в 1959 г. [4]. История изучения ауторегуляции мозгового кровотока начиналась с ее отрицания в соответствии с утверждением Monro-Kellie, суть которого состоит в том, что суммарный объем внутримозговой крови, цереброспинальной жидкости и внутричерепной крови является постоянным, и снижение одного из них приводит к повышению других двух [5]. Несмотря на это, А. И. Остроумов в 1876 г. описал реакцию мышечной оболочки артерий на повышение внутрисосудистого давления [6]. Классическая теория Старлинга [7] легла в основу гипотезы капиллярного кровотока, согласно которой между объемом жидкости, фильтрующейся в артериальном конце капилляра, и объемом жидкости, реабсорбируемой в венозном конце (и удаляемой лимфатическими сосудами), в норме существует динамическое равновесие. Представление о периферическом сосудистом сопротивлении H. D. Green послужило доказательством необходимости количественной оценки тонуса периферических сосудов. Эти исследования легли в основу модели, согласно которой кровоток регулируется калибром артериол, объем кровотока в органах определяется венулами и венами, а распределение кровотока в капиллярах происходит в соответствии с метаболическими потребностями мозга [1].

В экспериментах на животных были получены данные об изменениях скорости потока крови в сосудах мозга при манипуляциях на шейном симпатическом нерве. H. S. Forbes (1938) и другими авторами была установлена роль АД, осмотического давления, холиноподобных веществ, уровня адреналина и CO_2 [2]. Исследования микроциркуляции головного мозга проводились введением красящих агентов в сонные артерии животных с оценкой времени их появления в сетчатке глаза [8]. Дальнейшие изучения in vivo потребовали микроскопической технологии, которая впервые была использована на головном мозге H. Florey и описана M. Fog [9]. Оценка состояния диаметра сосудов осуществлялась фотометрическим сканированием [1]. Первые опытные данные о характере кровотока в поверхностных сосудах мозга были получены с помощью методики «прозрачного черепа» [6]. Широко применялась микроэлектродная техника измерения локального мозгового кровотока [10], а также электроплетизмографический метод, термоэлектрический метод и методики с внутрисосудистыми тензорезисторными датчиками. Регистрация кровенаполнения мозговых сосудов на основе импеданса получила развитие в виде реоэнцефалографии и реоплетизмографии [11].

В сороковых годах прошлого века S. S. Kety и C. F. Schmidt представили методику количественного определения скорости мозгового кровотока [11, 12] с использованием газов крови в качестве индикаторов. В дальнейшем методики получили распространение в различных модификациях и послужили толчком для развития методик на основе насыщения мозговой ткани диффундирующими индикаторами [13]. Метод Kety – Schmidt явился в последующем референсным для измерения мозгового кровотока [14]. Метод оценки скорости кровотока по принципу Kety – Schmidt с диффундирующим радиоактивным индикатором krypton был внедрен B. M. Lewis [15]. J. R. Rees (1970) установил различие скорости кровотока в сером и белом веществе [16]. H. I. Glass и A. M. Harper разработали методику измерения клиренса ксенона [17, 18]. Неинвазивные методики, основанные на ингаляции радиоактивных инертных газов, получили широкое распространение при исследовании мозгового кровотока [16].

Следующим этапом стал переход к недиффундирующим контрастным агентам [6, 16]. Теоретическую основу метода вымывания индикатора подготовил K. L. Zierler [19]. Он установил, что среднее время прохождения индикатора через ткань представляет соотношение площади зоны под кривой (A) и ее первого пика (H), то есть $t = A/H$ в минуту [20]. В работе P. Meier и K. L. Zierler [21] приводится математическое обоснование теории дилюции индикатора и демонстрируется, что среднее время транзита представляет собой отношение объема крови к скорости кровотока. Согласно принципу центрального объема, который является общим для всех методов оценки тканевой перфузии, эти параметры связаны соотношением CBV (церебральный объем крови; cerebral blood volume) = CBF (церебральный кровоток; cerebral blood flow)×MTT (среднее время прохождения;

mean transit time). На основании работ K. L. Zierler сформировалось направление исследования скоростных показателей кровотока в головном мозге по динамике плотности недиффундирующих рентгеноконтрастных индикаторов. Большой вклад внес S. K. Hilal [22], разработавший методику рентгеновской денситометрии для вычисления скорости кровотока в артериях. N. A. Lassen достаточно полно на тот момент представил обзор методик оценки мозгового кровотока в обзоре [23].

Непродолжительное время количественная оценка мозгового кровотока основывалась на рентгеновской видеоденситометрии [24]. Первое использование видеоденситометрии для оценки кровотока осуществлялось с применением аналоговых денситометров. Также применялась методика флуоресцентного возбуждения [25].

Актуальные методы исследования тканевой и клеточной перфузии головного мозга. Физические принципы, преимущества и недостатки

Новый виток развития методик, основанных на принципе первого прохождения контрастного вещества, стал возможным после внедрения в клиническую практику рентгеновской перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) [26]. L. Axel (1980) исследовал теории дилюции индикатора на основе принципа центрального объема и разработал методику оценки тканевой перфузии головного мозга методом динамической ПКТ [27]. Последняя представляет собой серию изображений, полученных во время прохождения болюса контрастного агента через мозговую ткань [28].

При ПКТ после внутривенной инъекции контрастного средства происходит его распространение по венозной, а далее по артериальной сети, в результате чего наблюдается увеличение рентгеновской плотности на КТ-срезах. Усиление КТ-плотности после введения контраста можно разделить на две фазы на основе его распределения: внутрисосудистую и внесосудистую. На начальном этапе после инъекции контрастного вещества повышение плотности связано с наличием контраста в пределах сосудистого русла. В ходе второго этапа, когда контраст проходит через базальные мембраны капилляров, отмечается повышение плотности как от сосудов, так и от экстраваскулярных тканей. Таким образом, на первом этапе повышение денситометрических показателей определяется уровнем системного и регионального кровотока, а на втором этапе повышение зависит от объема крови и проницаемости капилляров. При получении серии быстрой последовательности изображений в выбранной области можно измерить время «вымывания» контраста из ткани после его внутривенного введения. Количественные показатели перфузии вычисляются с помощью методов математического моделирования, которые используют денситометрические показатели нативной ткани и сосудистой системы.

Два наиболее часто используемых аналитических метода для количественного вычисления параметров перфузии из динамической серии срезов являются: анализ отсеков и метод обратной свертки. Оба метода требуют получения данных между «артериальным входом» контрастного препарата и его «вымыванием» для оценки васкуляризации ткани [29].

Анализ отсеков – это техника математического моделирования, основанная на сравнении одной или двух частей объема. Первая модель используется для оценки тканевой перфузии с наличием контрастного препарата только в сосудистом русле. Данная модель основана на принципе Фика [30] и вычисляет показатели тканевой перфузии на основе принципа сохранения масс. Показатели перфузии вычисляются из максимального наклона (тангенс угла наклона кривой в определенной точке) или высоты пика кривой концентрации контрастного препарата от времени. Вторая модель используется для оценки проницаемости капилляров и вычисления объема крови. Эта модель предполагает, что помимо внутрисосудистого пространства имеются дополнительные области накопления контрастного вещества, вычисления происходят с помощью метода, называемого анализом Patlak. Этот метод вычисляет количественные показатели прохождения маркера из внутрисосудистого пространства в окружающие ткани [31].

Метод обратной свертки основан на использовании кривых плотность – время для расчета импульсной функции остатка для ткани. Построение кривых возможно при условии линейной зависимости плотности ткани от концентрации контрастного препарата во входящей артерии при постоянном кровотоке. После коррекции потока высота кривой показывает величину перфузии ткани, а площадь под этой кривой показывает относительный объем крови. Для оценки проницаемости капилляров используется расширенная модель обратной свертки [31].

Оба метода в целом эквивалентны, но различаются с точки зрения теоретических предположений восприимчивости к шуму и движению, из-за чего для анализа кровотока органов со сложной системой васкуляризации предпочтителен метод анализа отсеков [32]. Для достоверного вычис-

ления и правильной интерпретации показателей перфузии должны быть соблюдены некоторые условия: быстрое введение контрастного препарата с высоким содержанием йода – болюс, неподвижность пациента во время исследования [33], знание специфики сканирующего устройства.

Учитывая единый принцип вычисления параметров тканевого кровотока, все методы исследования предоставляют сопоставимую информацию:

• CBV – общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани. Это понятие включает кровь как в капиллярах, так и в более крупных сосудах – артериях, артериолах, венулах и венах. Данный показатель измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества (мл/100 г); CBV является функциональным параметром, отражающим механизмы ауторегуляции – изменение диаметра сосудов;

• 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 × мин.); является наиболее значимым показателем перфузии головного мозга. Стабильность показателя CBF поддерживается механизмами ауторегуляции, проявляющихся в изменении диаметра церебральных сосудов в зависимости от уровня системного артериального давления. Так на пределе механизмов ауторегуляции при патологическом изменении АД показатель CBF может снижаться [34];

• MTT – среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани, измеряется в секундах (с). Данный показатель имеет ограниченную специфичность, так как его удлинение может быть обусловлено значимыми стенозами магистральных артерий шеи и головы, а также вазоспазмом [34].

Помимо CBF, CBV и MTT, может также вычисляться время до достижения пиковой концентрации контрастного вещества (time to peak, TTP). TTP – это комплексный показатель, состоящий из двух частей: времени поступления контрастного вещества из локтевой вены до мозга и от начала поступления этого вещества в мозг до максимальной его концентрации в исследуемых областях мозга. Первая составляющая прямо зависит от инотропной и хронотропной функций сердца. TTP более чувствителен к изменениям активности левого полушария, чем правого.

Тканевой кровоток оценивается по картам, построенным для каждого из параметров, а также по их абсолютным и относительным [35] значениям в соответствующих областях головного мозга.

Абсолютные показатели перфузии на аппаратах различных производителей различаются из-за разности в аналитических методах обсчета (табл.).

Измеряется региональное время транзита контрастного вещества и скорость кровотока через единицу сосудистого объема. После задержки за счет прохождения индикатора через легочный кровоток он достигает пика и резко снижается со вторым пиком меньшей амплитуды вследствие рециркуляции [36]. Программное обеспечение КТ-сканеров дает возможность получить кривые плотности контрастного вещества в зависимости

Таблица

Различные аналитические методы и различные параметры перфузии у разных производителей КТ-томографов: CBF = Blood flow, CBV = Blood volume, MTT = Mean Transit Time, TTP = Time to peak, PS = проницаемая площадь поверхности, EVS = внесосудистое пространство, IVS = внутрисосудистое пространство, CM = контрастные препараты

	GE	Siemens	Philips
Математическая модель	Метод обратной свертки	Двухобъемная модель	Метод наклона кривой
Принцип модели	Использование кривых плотность – время для расчета импульсной функции остатка для ткани	Линейный транзит контрастного вещества из внутрисосудистого во внесосудистое пространство пропорционально постоянному току крови	Отношение максимального наклона кривой повышения плотности ткани к максимальному контрастному усилению приносящей артерии
Измеряемые параметры	CBF, CBV, MTT, PS	CBF, CBV, TTP, проницаемость	CBF, CBV, MTT, TTP
Преимущества	CBF, CBV, MTT, PS могут быть рассчитаны с использованием одного исследования КТ	1. Простой анализ 2. Эффективно в расчете из постоянного значения K	1. Короткое время сканирования 2. Определение венозного оттока 3. Нет рециркуляции
Ограничения	Требуется коррекция усреднения частичного объема	Обратный ток из evs в ivs незначителен для первых 1–2 минут	Чувствительность к шуму

от времени. Динамика плотности ткани после введения контраста находится в линейной зависимости от концентрации контрастного материала [37]. S. K. Hilal и L. Axel показали, что зона под кривой времени – тканевой концентрации, разделенная на зону под кривой времени – артериальной концентрации, выражает относительный объемный кровоток в ткани [22, 38]. Основным принципом обработки перфузионных данных является деконволюция тканевой и артериальной кривых времени – концентрации, основывающаяся на моделировании функции распределения времен транзита в ткани. Комплексный приток контрастного вещества рассматривается как серия болюсов, распределенных по времени. Профиль кривой времени – концентрации в каждом пикселе паренхимы мозга получается путем конволюции профиля артериальной кривой времени – концентрации. Данные тканевой и артериальной кривых времени – концентрации позволяют производить обратную операцию деконволюции [37]. Результатом деконволюции паренхиматозной и артериальной кривых времени – концентрации является функция импульса. Ее длина и амплитуда зависят от времени транзита частиц индикатора, на основании чего из функции импульса вычисляется MTT (mean transit time – время прохождения контраста). Кроме MTT, вычисляется CBV (cerebral blood volume – объем мозгового кровотока), который представляет собой объем, занимаемый в мозговой ткани кровеносными сосудами. Поскольку CBV характеризует объем крови, а MTT характеризует время, которое требуется частице индикатора для преодоления капиллярной сети, то их комбинация дает CBF (cerebral blood flow – скорость мозгового кровотока): CBF = CBV/MTT. Для получения абсолютных значений CBV и CBF необходимо одновременное определение функции импульса и кривой тканевой концентрации – времени. Зона под кривой одинакова для всех артерий [22]. Для получения искомых показателей перфузии при ПКТ используются как жидкостные (внутривенное введение), так и газовые (ингаляционные) агенты [39]. Методика ингаляционного введения контраста обычно требует специального оборудования, сотрудничества со стороны пациента [20]. Динамическая ПКТ получила наиболее широкое применение для оценки мозгового кровотока [40].

Наиболее простым и достаточно чувствительным методом мониторинга колебаний скорости кровотока в интракраниальных сосудах долгое время являлась и транскраниальная допплерография (ТКДГ), широко используемая в рутинной клинической практике и по сей день [41]. Оценка сосудистой системы методом ТКДГ дает информацию о состоянии коллатералей в головном мозге и состоянии системы ауторегуляции [42]. Однако ультразвуковые методики имеют серьезные ограничения из-за нередкого отсутствия акустических окон в черепе [43], а также возможности определения в основном только скоростных характеристик кровотока.

Значимый прорыв в диагностике нарушений микроциркуляции мозга при цереброваскулярной патологии был достигнут при внедрении во врачебную практику радионуклидных методов. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) представляет собой методику получения томографических изображений и количественных параметров регионального кровотока, в том числе скорости кровотока, метаболического уровня оксигенации и экстракции кислорода, а также жизнеспособности клеток, пролиферации и метаболической активности тканей. Изображения получаются при помощи биологических субстанций, меченых радиоизотопами, выделяющими позитроны [44]. Однако рутинное использование ПЭТ ограничено малым количеством томографов, стоимостью и сложностью процедуры [36].

Определенные гемодинамические характеристики могут быть получены методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), являющейся неинвазивной методикой оценки распределения радиофармпрепарата, отражающего региональную гемодинамику [45] с охватом всего объема головного мозга. Однако при этом ограничена возможность получения количественных данных [36].

Динамическая перфузионная магнитно-резонансная томография (ПМРТ) также позволяет получать сведения о CBF, CBV и MTT. В основе метода лежит изменение времени релаксации T1 или T2 во время первого прохождения контрастного агента (обычно используются контрасты на основе гадолиния) через капиллярное русло. ПМРТ имеет перед ПКТ и преимущества (лучшее пространственное разрешение, отсутствие лучевой нагрузки) и недостатки (большее время сканирования, зависимость от артефактов движения, а также то, что параметры ПМРТ являются полуколичественными [46]).

Альтернативой методам оценки мозгового кровотока на основе контрастных технологий сегодня является метод бесконтрастной МР-перфузии – мечение артериальных спинов (arterial spin labeled – ASL), который не требует

введения контрастного вещества, поскольку для создания болюса «меченой» артериальной крови применяется эндогенный маркер [47]. Данный метод был впервые предложен в начале 1990-х гг. и с тех пор используется преимущественно в научно-исследовательской деятельности. Сигнал при ASL примерно пропорционален церебральному кровотоку (CBF), который значительно снижается в ядре ишемического инфаркта при поражении крупной артерии. Сохранение CBF часто обеспечивается движением крови по коллатеральным сосудам, что приводит к увеличению времени прибытия артериальной крови. Принципы ASL аналогичны принципам оценки CBF при проведении ПЭТ [48], поскольку оба метода принципиально основаны на использовании свободно диффундирующих радиоактивных индикаторов, что делает его методом оценки клеточной перфузии, как ПЭТ и ОФЭКТ, а не методом изучения тканевой микроциркуляции, как методики ПКТ и контрастной ПМРТ. Однако при проведении ПЭТ вводят радиоактивный индикатор, тогда как при выполнении ASL-методики в качестве индикатора выступает собственно кровь. При проведении ПЭТ период полураспада радиоактивного индикатора составляет приблизительно 2 мин, в то время как при ASL, когда потеря намагниченности жидкой крови происходит при силе магнитного поля 1,5Т (тесла), этот показатель составляет около 1,2 с. Однако при выполнении процедуры в условиях высоких значений магнитного поля (3,0Т и 7,0Т) он увеличивается приблизительно до 1,7 и 2,5 с соответственно, что сходно со временем продольной релаксации или Т1 жидкой крови. Относительно быстрая потеря намагниченности «эндогенного индикатора» при проведении ASL дает возможность проводить повторные измерения в течение короткого периода времени (4–8 с), а также оценивать изменения CBF в ответ на неврологические или сосудистые тесты [49]. Однако, поскольку магнитное мечение пропадает в течение времени релаксации Т1 крови (обычно в течение 1,2–1,8 с при силе магнитного поля, используемой в клинических условиях), сигнал ASL может неточно отражать CBF в ишемизированных, но жизнеспособных зонах (пенумбре) [50]. Тем не менее методика, учитывая абсолютную безопасность при отсутствии внешнего контрастирования, при внедрении в медицинскую практику томографов с более высоким полем (на сегодняшний день здравоохранение обладает в основном томографами мощностью 1,5Т, реже – 3Т), вероятно, имеет серьезные шансы на клиническое применение в недалеком будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Johnson P. C.* Renaissance in the microcirculation. Circ. Res. 1972; 31 (6): 817–823.

2. *Клоссовский Б. Н.* Циркуляция крови в мозгу. М.: Медгиз; 1951.

Klossovskij B. N. Cirkulyaciya krovi v mozgu. Moscow; 1951. [In Russ].

3. *Kety S. S.*, *Schmidt C. F.* The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. J. Clin. Invest. 1948; 27 (4): 476–483.

4. *Van Beek A.*, *Claassen J.*, *Rikkert M. O.*, *Jansen R.* Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. JCBFM. 2008; 28: 1071–1085.

5. *Mokri B.* The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. Neurology. 2001; 56 (12): 1746–1748.

6. *Москаленко Ю. Е.*, *Вайнштейн Г. Б.*, *Демченко И. Т.* Внутричерепная гемодинамика. Биофизические аспекты. Л: Наука. Ленингр. отд-ние; 1975.

Moskalenko Yu. E., *Vajnshtejn G. B.*, *Demchenko I. T.* Vnutricherepnaya gemodinamika. Biofizicheskie aspekty. Leningrad; 1975. [In Russ].

7. *Starling E. H.* On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. The Journal of Physiology. 1896; 19: 312–326.

8. *Stewart G. N.* Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. J. Physiol. 1894; 15: 159–183.

9. *Powers W. J.* Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. Ann. Neurol. 1991; 29: 231–240.

10. *Gibbs E. L.*, *Lennox W. G.* The blood flow in the brain and the leg of man, and the changes induced by alteration of blood gases. J. Clin. Invest. 1932; 11 (6): 1155–1177.

11. *Москаленко Ю. Е.*, *Вайнштейн Г. Б.* Реоэнцефалография: информативность, границы применения, погрешности. Физиология человека. 1983; 90 (5): 707–722.

Moskalenko Yu. E., *Vajnshtejn G. B.* Reoehncefalografiya: informativnost′, granicy primeneniya, pogreshnosti. Fiziologiya cheloveka. 1983; 90 (5): 707–722. [In Russ].

12. *Kety S. S.*, *Schmidt C. F.* The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. J. Clin. Invest. 1948; 27 (4): 484–492.

13. *Kennedy C.*, *Sokoloff L.* An adaptation of the nitrous oxide method to the study of the cerebral circulation in children; normal values for cerebral blood flow and cerebral metabolic rate in childhood. J. Clin. Invest. 1957; 36 (7): 1130–1137.

14. *Taudorf S.*, *Berg R. M.*, *Bailey D. M.*, *Moller K.* Cerebral blood flow and oxygen metabolism measured with the Kety-Schmidt method using nitrous oxide. Acta Anaesthesiol. Scand. 2009; 53 (2): 159–167.

15. *Lassen N. A.*, *Klee A.* Cerebral blood flow determined by saturation and desaturation with krypton-85: an evaluation of the validity of the inert gas: method of Kety and Schmidt. Circ. Res. 1965; 16: 26–32.

16. *Rees J. R.* Radio-isotopes and regional blood flow. Br. Heart. J. 1970; 32 (2): 137–141.

17. *Glass H. I.*, *Harper A. M.* Measurement of regional blood flow in cerebral cortex of man through intact skull. Br. Med. J. 1963; 1: 593.

18. *Harper A. M.*, *Glass H. I.*, *Steven J. L.*, *Granat A. H.* The measurement of local blood flow in the cerebral cortex from the clearance of Xenon[133]. JNNP. 1964; 27: 255–258.

19. *Zierler K. L.* Theory of the use of arteriovenous concentration differences for measuring metabolism in steady and non-steady states. J. Clin. Invest. 1961; 40 (12): 2111–2125.

20. *Wintermark M.*, *Thiran J. P.*, *Maeder P.* et al. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study. Am. J. Neuroradiol. 2001; 22 (5): 905–914.

21. *Meier P.*, *Zierler K. L.* On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. J. Appl. Physiol. 1954; 6 (12): 731–744.

22. *Hilal S. K.* Determination of the blood flow by a radiographic technique. Physical considerations and experimental results. Stroke. 1966; 96 (4): 896–906.

23. *Lassen N. A.* Control of cerebral circulation in health and disease. Circ. Res. 1974; 34 (6): 749.

24. *Lantz B. M.*, *Dublin A. B.*, *McGahan J. P.*, *Link D. P.* Carotid blood flow in man determined by video dilution technique: theory, procedure, and normal values. AJNR. 1981; 2 (6): 511–516.

25. *Phelps M. E.*, *Grubb R. L.*, *Ter-Pogossian M. M.* In vivo regional cerebral blood volume by x-ray fluorescence: validation of method. J. Appl. Physiol. 1973; 35: 741–747.

26. *Zilkha E.*, *Ladurner G.*, *Iliff L. D.* Computer subtraction in regional cerebral blood volume measurements using the EMI-scanner. BJR. 1976; 49: 330–334.

27. *Axel L.* Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: a theoretical analysis. Radiology. 1980; 137: 679–686.

28. *Dobben G. D.*, *Valvassori G. E.*, *Mafee M. F.*, *Berninger W. H.* Evaluation of brain circulation by rapid rotational computed tomography. Radiology. 1979; 133 (1): 105–111.

29. *Miles K. A.* Functional computed tomography in oncology. Eur. J. Cancer. 2002; 38 (16): 2079–2084.

30. *Морозов С. П.*, *Насникова И. Ю.*, *Шмырев В. И.*, *Крыжановский С. М.*, *Бадюл М. И.* Перфузионная компьютерная томография в диагностике острого нарушения мозгового кровообращения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2014; 1: 14–18.

Morozov S. P., *Nasnikova I. Yu.*, *Shmyrev V. I.*, *Kryzhanovskij S. M.*, *Badyul M. I.* Perfuzionnaya komp′yuternaya tomografiya v diagnostike ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya. Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik. 2014; 1: 14–18. [In Russ].

31. *Miles K. A.*, *Griffiths M. R.* Perfusion CT: a worthwhile enhancement? Br. J. Radiol. 2003; 76 (904): 220–231.

32. *Cao J.* et al. CT hepatic volume measurement combined with CT perfusion imaging in evaluating the hepatic functional reserve. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2007; 32 (3): 422–426.

33. *Goh V.* et al. Quantitative assessment of colorectal cancer perfusion using MDCT: inter- and intraobserver agreement. Am. J. Roentgenol. 2005; 185 (1): 225–231.

34. *Можаровская М. А.*, *Бадюл М. И.*, *Морозов С. П.*, *Крыжановский С. М.*, *Шмырев В. И.* Перфузионная компьютерная томография головного мозга в диагностике острых и хронических нарушений мозгового кровообращения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2012; 3: 20–24.

Mozharovskaya M. A., *Badyul M. I.*, *Morozov S. P.*, *Kryzhanovskij S. M.*, *Shmyrev V. I.* Perfuzionnaya komp′yuternaya tomografiya golovnogo mozga v diagnostike ostryh i hronicheskih narushenij mozgovogo krovoobrashcheniya. Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik. 2012; 3: 20–24. [In Russ].

35. *Семенов С. Е.*, *Шатохина М. Г.*, *Коваленко А. В.*, *Хромов А. А.* и др. Критерии диагностики негеморрагического венозного инсульта методами рентгеновской мультиспиральной компьютерной (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; 1: 43–53.

Semenov S. E., *Shatohina M. G.*, *Kovalenko A. V.*, *Hromov A. A.* i dr. Kriterii diagnostiki negemorragicheskogo venoznogo insul′ta metodami rentgenovskoj mul′tispiral′noj komp′yuternoj (MSKT) i magnitno-rezonansnoj tomografii (MRT). Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij. 2012; 1: 43–53. [In Russ].

36. *Wintermark M.*, *Sesay M.*, *Barbier E.* et al. Comparative overview of brain perfusion imaging technique. Stroke. 2005; 36 (9): 83–99.

37. *Gobbel G. T.*, *Cann C. E.*, *Fike J. R.* Measurement of regional cerebral blood flow using ultrafast computed tomography. Theoretical aspects. Stroke. 1991; 22 (6): 768–771.

38. *Axel L.* Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: a theoretical analysis. Radiology. 1980; 137: 679–686.

39. *Herold S.*, *Brown M. M.*, *Frackowiak R. S. J.* et al. Assessment of cerebral hemodynamic reserve: correlation between PET-1 parameters and C02 reactivity measured by intravenous xenon injection technique. JNNP. 1988; 51 (8): 1045–1050.

40. *Семенов С. Е.*, *Молдавская И. В.*, *Семенов А. С.*, *Барбараш Л. С.* Критерии МР- и КТ-дифференциальной диагностики венозного и артериального инсульта. Медицинская визуализация. 2010; 6: 41–49.

Semenov S. E., *Moldavskaya I. V.*, *Semenov A. S.*, *Barbarash L. S.* Kriterii MR- i KT-differencial′noj diagnostiki venoznogo i arterial′nogo insul′ta. Medicinskaya vizualizaciya. 2010; 6: 41–49. [In Russ].

41. *Гайдар Б. В.*, *Парфенов В. Е.*, *Свистов Д. В.* Допплерографическая оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга при нейрохирургической патологии. Вопросы нейрохирургии. 1998; 3: 31–35.

Gajdar B. V., *Parfenov V. E.*, *Svistov D. V.* Dopplerograficheskaya ocenka autoregulyacii krovosnabzheniya golovnogo mozga pri nejrohirurgicheskoj patologii. Voprosy nejrohirurgii. 1998; 3: 31–35. [In Russ].

42. *Tiecks F. P.*, *Lam A. M.*, *Aaslid R.*, *Newell D. W.* Comparison of Static and Dynamic Cerebral Autoregulation Measurements. Stroke. 1995; 26: 1014–1019.

43. *Семенов С. Е.*, *Молдавская И. В.*, *Семенов А. С.*, *Барбараш Л. С.* Возможности дифференциации венозного и артериального инсульта методами лучевой диагностики. Клиническая физиология кровообращения. 2009; 4: 95–100.

Semenov S. E., *Moldavskaya I. V.*, *Semenov A. S.*, *Barbarash L. S.* Vozmozhnosti differenciacii venoznogo i arterial′nogo insul′ta metodami luchevoj diagnostiki. Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya. 2009; 4: 95–100. [In Russ].

44. *Sette G.*, *Baron J. C.*, *Mazoyer B.* et al. Local brain haemodynamics and oxygen metabolism in cerebrovascular disease. Positron emission tomography. Brain. 1989; 112 (4): 931–951.

45. *Ogasawara K.*, *Ogawa A.*, *Yoshimoto T.* Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion: a xenon-133 single-photon emission computed tomography study. Stroke. 2002; 33 (7): 1857–1862.

46. *Ostergaard L.* High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages: experimental comparison and preliminary results. Magn. Reson. Med. 1996; 36: 726–736.

47. *Пронин И. Н. Фадеева Л. М.*, *Подопригора А. Е.* и др. Спиновое маркирование артериальной крови (ASL) – метод визуализации и оценки мозгового кровотока. Лучевая диагностика и терапия. 2012; 3: 64–78.

Pronin I. N. Fadeeva L. M., *Podoprigora A. E.* i dr. Spinovoe markirovanie arterial′noj krovi (ASL) – metod vizualizacii i ocenki mozgovogo krovotoka. Luchevaya diagnostika i terapiya. 2012; 3: 64–78. [In Russ].

48. *Raichle M. E.* Measurement of local cerebral blood flow and metabolism in man with positron emission tomography. Fed Proc. 1981; 40: 2331–2334.

49. *Donahue M. J.*, *Blicher J. U.*, *Ostergaard L.*, *Feinberg D. A.*, *Macintosh B. J.*, *Miller K. L.* et al. Cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism dynamics in human visual and motor cortex as measured by whole-brain multi-modal magnetic resonance imaging. J. Cereb. Blood. Flow. Metab. 2009; 29: 1856–1866.

50. *Захарчук Г.* Визуализация перфузии путем мечения артериальных спинов при остром ишемическом инсульте. Журнал Российской национальной ассоциации по борьбе с инсультом. 2014; 4 (36): 89–94.

Zaharchuk G. Vizualizaciya perfuzii putem mecheniya arterial′nyh spinov pri ostrom ishemicheskom insul′te. Zhurnal Rossijskoj nacional′noj associacii po bor′be s insul′tom. 2014; 4 (36): 89–94. [In Russ].

Статья поступила 01.02.2016

Для корреспонденции:

Семенов Станислав Евгеньевич
Адрес: 650002, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, д. 6
Тел. 8 (3842) 64-35-19
E-mail: semenov@kemcardio.ru

For correspondence:

Semenov Stanislav
Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
650002, Russian Federation
Tel. +7 (3842) 64-35-19
E-mail: semenov@kemcardio.ru