

УДК 616.831-005.4-073.756.8

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4-101-111

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРФУЗИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ. ЧАСТЬ III (БЕСКОНТРАСТНЫЕ СПОСОБЫ. ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ). ОБЗОР

С.Е. Семенов¹✉, Н.И. Милиневский¹, А.А. Короткевич¹, Ю.М. Портнов¹, А.С. Семенов²

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ²Радиологическая врачебная практика Вольфганга Теобальда, ул. Лотарингская, 31, Саарланд, Германия, 66740

Основные положения

- Определение исходного состояния и резерва регионарного мозгового кровотока в предоперационный период ревазуляризирующими операциями влияет на выбор тактики в очередности или simultанности ревазуляризации сонных и коронарных артерий.
- Внедрение в практику ОЭКТ и бесконтрастной МР-методики ASL позволят минимизировать риск немедленных побочных реакций и отдаленных почечных повреждений, которые вероятны при использовании контрастных методов исследования.

Резюме

Третья часть обзорной статьи посвящена вопросам полезности изучения тканевой/клеточной перфузии мозга при хронической недостаточности мозгового кровообращения, часто сопровождающей стено-окклюзивные состояния при сочетанном поражении каротидных и коронарных артерий мультифокальным атеросклерозом. Актуальной задачей радиологов становится определение исходного состояния регионарного мозгового кровотока и цереброваскулярной реактивности в предоперационный период ревазуляризирующих операций. Отчасти выбор тактики в очередности или simultанности ревазуляризации сонных и коронарных артерий должен зависеть от этих параметров. Выполняемые, как правило, контрастные перфузионные методики магнитно-резонансной перфузии (ПМРТ) и компьютерно-томографической перфузии (ПКТ) сопряжены с довольно высоким риском побочных реакций в отличие от довольно широко распространенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ), а также бурно развивающейся в последнее десятилетие бесконтрастной МР-методики ASL (arterial spin labeling). Клинические исследования и внедрение в рутинную практику радионуклидной диагностики (ОЭКТ) и бесконтрастной МР-методики (ASL) позволят минимизировать такой риск, обеспечивая при этом клиницистов полноценной информацией о состоянии и резерве мозгового кровотока, имеющей в определении тактики лечения несколько не меньшее значение, чем состояние и резерв кровоснабжения миокарда.

Ключевые слова Хроническая ишемия мозга • CBF • ОЭКТ • ASL • Безопасность

Поступила в редакцию: 13.08.18; поступила после доработки: 03.09.18; принята к печати: 24.09.18

CEREBRAL PERFUSION AND CIRCULATION DISTURBANCES. PART III (NON-CONTRAST METHODS, RATIONALE AND SAFETY): A REVIEW

S.E. Semenov¹✉, N.I. Milinevskiy¹, A.A. Korotkevich¹, Yu.M. Portnov¹, A.S. Semenov²

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, 650002, the Russian Federation; ²Praxis Wolfgang Theobald Facharzt für Radiologie, 31, Lothringer Str., Saarlouis, Saarland, 66740, Germany

Highlights

- Baseline preoperative evaluation of capacity and regional cerebral blood flow reserve may impact on the choice of revascularization strategy, i.e. staged or simultaneous revascularization of the carotid and coronary arteries.

Для корреспонденции: Семенов Станислав Евгеньевич, e-mail: dr_semenov_s@mail.ru; адрес: 650002, Россия, Кемерово, Сосновский бульвар, 6,

Corresponding author: Semenov Stanislav E., e-mail: dr_semenov_s@mail.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

- The introduction of SPECT and non-contrasting ASL technique allow minimizing the risk of adverse reactions and long-term effects of kidney injury commonly associated with contrast methods.

Abstract

The third part of the review article provides new insights into tissue / cell brain perfusion in chronic cerebral vascular insufficiency, commonly accompanied by polyvascular disease, i.e. stenotic and occlusive lesions of the carotid and coronary arteries. The evaluation of regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in the preoperative period of revascularization procedures remains an issue of concern for radiologists. Partly the choice of revascularization strategy, staged or simultaneous revascularization of the carotid and coronary arteries, depends on these parameters. Contrast-enhanced perfusion magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography perfusion (CTP) are commonly associated with a rather high risk of adverse reactions, compared to the widespread single-photon emission computed tomography (SPECT) and arterial spin labelling (ASL) MR perfusion technique, rapidly growing in the last decade. Clinical studies and the introduction of radionuclide diagnostics (SPECT) and non-contrast MR methods (ASL) into routine clinical practice will minimize these risks, while providing clinicians with accurate information on the capacity and cerebral blood flow reserve, which play significant role in determining the treatment strategy, similar to the capacity and myocardial blood flow reserve.

Keywords

Chronic brain ischemia • Cerebral blood flow • SPECT • ASL • Safety

Received: 13.08.18; received in revised form: 03.09.18; accepted: 24.09.18

Список сокращений

МРТ – магнитно-резонансная томография	РФП – радиофармацевтический препарат
ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография	ACZ – ацетазоламид
ПКТ – перфузионная компьютерная томография	ASL – arterial spin labeling
ПМРТ – перфузионная магнитно-резонансная томография	CASL – continuous arterial spin labeling
ПЭТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография	CBF – cerebral blood flow
	PASL – pulsed arterial spin labeling
	PCASL – pseudocontinuous arterial spin labeling
	SPECT – single-photon emission computed tomography

Терминология перфузии. Методики оценки церебральной перфузии в клинической практике.

Перфузия в медицине и физиологии – прохождение жидкости (в частности, крови) через ткань либо искусственное пропускание через ткани какого-либо раствора. Перфузия (от лат. *perfusio* – обливание, вливание) – метод подведения и пропускания крови, кровезамещающих растворов и биологически активных веществ через сосудистую систему органов и тканей организма. Этот термин используется в клинической практике для обозначения поддержания оксигенации, подведения лекарственных веществ к органам и тканям, для методик, направленных на поддержание и коррекцию метаболизма и детоксикации (гемодиализ, лимфосорбция, гемосорбция), в трансплантологии, в химиотерапии при опухолевых процессах. Кроме того, перфузией называют кровоснабжение органов в естественных условиях.

Классическая теория Старлинга [1] легла в основу гипотезы капиллярного кровотока, по которой между объемом жидкости, фильтрующейся в

артериальном конце капилляра, и объемом жидкости, реабсорбируемой в венозном конце, в норме существует динамическое равновесие. 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.

В лучевой диагностике термин «перфузия» употребляется для обозначения методик изучения скоростных, объемных и временных показателей потока крови в сосудах. Существует ряд методов нейровизуализации, позволяющих оценить мозговой кровоток: позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ) – крайне мало распространенная из-за редкости локаций оборудования; динамическая перфузионная компьютерная томография (ПКТ) с болюсным введением йодистого контрастного препарата, несущая в себе риск развития неблагоприятных побочных эффектов и осложнений из-за присутствия контраста; компьютерная томография

с использованием ксенона (Xe-КТ) так же, как и предыдущая методика, связана с облучением пациентов; однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) – методика более безопасная из-за меньшей инвазивности, позволяющая применение даже в случаях почечной недостаточности, но также связанная с лучевой нагрузкой; перфузионно-взвешенная динамическая магнитно-резонансная томография (ПМРТ) с болюсным контрастированием, которая благодаря использованию в качестве контрастного агента гадолиния в меньшей степени влечет риск развития побочных эффектов и осложнений. И, наконец, в последнее время получила активное развитие методика бесконтрастной (ASL) МР-перфузии, не связанная ни с лучевой нагрузкой, ни с введением в кровяное русло каких-либо контрастирующих агентов. Некоторые методики оценки перфузии в лучевой диагностике основаны на изучении уровня оксигенации тканей и, соответственно этому, функции тканей. Например, МР-методика BOLD (blood oxygenation level dependent contrast или контрастность, зависящая от степени насыщения крови кислородом) [2].

Применение в клинической практике методик ПКТ и ПМРТ позволяет детально изучать степень повреждения ткани мозга путем динамического контрастирования. В результате процедуры исследователь имеет серию изображений, полученных во время прохождения болюса контрастного агента через мозговую ткань. Усиление КТ-плотности и МР-сигнала после введения контраста можно разделить на две фазы на основе его распределения – внутрисосудистое и внесосудистое. 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 показателей контрастности определяется уровнем системного и регионарного 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. Основными показателями перфузии являются скорость кровотока (CBF – cerebral blood flow), объем кровотока, время до пика, временные характеристики.

Основным патогенетическим фактором ишемического поражения мозга является церебральная гипоксия из-за локального снижения мозгового кровотока [3, 4]. Оценить выраженность дефицита кровотока, определить размер очага некроза и окружающей его области ишемизированной, но ещё

жизнеспособной ткани – пенумбры (ишемической полутени) в случаях острого нарушения мозгового кровообращения дают возможность методики динамического контрастного усиления – ПКТ и ПМРТ. Доказанная достоверность методик очень важна в случаях, когда счет времени жизнеспособности ишемизированного мозга ограничен несколькими часами, определяемыми как «терапевтическое окно», или когда патологическая гиперперфузия мозга угрожает развитием кровоизлияния [5]. Данные об объеме поражения и выраженности нарушений перфузии ткани мозга при этом обеспечивают наибольшую индивидуальность и патогенетическую обоснованность терапии, обуславливают тактику лечебных мероприятий [6]. Точность перфузионных методик позволяет оценить уровень кровотока в различных участках мозга, определить характер нарушений мозгового кровообращения [7], может служить критерием показаний и противопоказаний для таких методов комплексной терапии, как нейропротекция и тромболитическая при инсульте [8].

В случаях, когда оценка мозговой перфузии производится в плановом порядке, например, при хронической сосудистой недостаточности у пациентов с мультифокальным атеросклерозом в предоперационной подготовке пациентов к реваскуляризирующим операциям на сонных и коронарных артериях, целесообразность выполнения контрастных томографических методик не является однозначной. Выбор одномоментного хирургического лечения или выбор очередности при последовательном вмешательстве у пациентов с сочетанным гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий на сегодняшний день скорее открытый, чем решенный вопрос. Не существует единого мнения в отношении окончательного выбора оптимальной хирургической тактики для такого рода пациентов [9]. Неврологические осложнения в послеоперационном периоде остаются одной из основных проблем у пациентов с мультифокальным атеросклерозом [10].

Риск развития побочных реакций и осложнений, связанных с введением контрастных средств, может являться несоразмерным с необходимостью иметь исчерпывающую картину скоростных, объемных и временных характеристик мозгового кровотока. На первый план выступает важность информации о скорости регионарного мозгового кровотока в различных по источникам кровоснабжения бассейнах головного мозга в связи с высоким риском развития ишемического инсульта и когнитивных нарушений во время операции и в послеоперационный период [11]. CBF – скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем ткани мозга за единицу времени, измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества в минуту (мл/100г/мин), является наиболее значимым показателем перфузии

головного мозга. Стабильность показателя CBF поддерживается механизмами ауторегуляции, проявляющимися 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 [12]. Для определения значений только CBF (без расчета объема крови и времени перфузии) нет необходимости выполнения контрастных методик. Соответственно, целесообразным для оценки состояния регионарного мозгового кровотока у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, подвергающихся хирургическому лечению для определения предикторов и риска нарушений мозгового кровообращения в интра- и послеоперационный периоды, является внедрение неинвазивной и не связанной с лучевой нагрузкой методики ASL ПМРТ и ОЭКТ, не сопровождаемой введением контрастных препаратов. Отмечается «высокая корреляция результатов оценки мозговой перфузии между ASL и методами контрастно усиленной МР-перфузии» [13, 14]. Высокая эффективность ASL ПМРТ в демонстрации изменений мозговой гемодинамики хорошо изучена у пациентов, перенесших инсульт, и у больных с деменцией [15].

Уровни безопасности методик исследования регионарного мозгового кровотока.

ПМРТ имеет перед ПКТ как преимущества (лучшее пространственное разрешение, отсутствие лучевой нагрузки), так и недостатки (больше время сканирования, зависимость от артефактов движения, полуколичественность параметров) [16]. Обе методики связаны с введением контраста (йодистого при ПКТ, гадолиниевого при ПМРТ) и таят в себе риск развития нежелательных побочных реакций и осложнений. Метаанализ международных, многоцентровых исследований о переносимости йодистого контраста в клинической практике внутривенного или внутриартериального введения, куда было включено 132012 пациента (37 стран, более 1600 центров), свидетельствует о довольно большой частоте побочных реакций – от 1,99% до 3,5% в зависимости от пола и возраста пациентов [17]. Гораздо меньше острых побочных реакций наблюдается при использовании магнитно-резонансных контрастных средств на основе гадолиния. Из описанных 456930 контрастных введений (298491 – низкоосмолярный йодистый контраст, 158439 – гадолиний) зарегистрировано 522 случая побочных эффектов (0,11% от общего числа): 458 – на низкоосмолярные йодистые контрасты и 64 – на гадолиний, а значит, применение МРТ более безопасно хотя бы по этой причине [18].

В противовес контрастным методикам изучения тканевой перфузии мозга, радионуклидные методы и бесконтрастные методики не сопряжены со значительным риском острых побочных реакций. Широко

распространенное общественное мнение о высоком риске, связанном с использованием радионуклидов и облучением при ОЭКТ, является скорее преувеличением, связанным с некоторой путаницей в терминах [19]. В средствах массовой информации, в публичных дебатах и даже среди медицинских специалистов этот риск был весьма преувеличен по сравнению с рисками, связанными с другими диагностическими и терапевтическими вмешательствами, что, очевидно, связано с понятиями ядерной энергетики и ядерного оружия. Ядерная медицина характеризуется редким возникновением острых и хронических побочных эффектов. Так, в период с 1980 по 2000 гг. в Европе ежегодно регистрировалось только до 50 сообщений о побочных реакциях на радиофармацевтические препараты [20]. Из 256 отчетов о побочных реакциях во Франции было зарегистрировано только 19 серьезных осложнений (в том числе 3 случая смерти), произошедших на 8 диагностических продуктов (^{99m}Tc -оксидронат, $^{18\text{F}}$ -фтордезоксиглюкоза, ^{99m}Tc -оловопирофосфат, ^{99m}Tc -тетрофосмин, ^{99m}Tc -димеркаптосакциновая кислота, ^{201}Tl -хлорид, ^{99m}Tc -sestamibi и ^{111}In -пентетат), которые составили причину двух третей побочных реакций [21]. В целом частота побочных реакций на радиофармпрепараты оценивается в 2,3 случая на 100000 введений, т.е. 0,0023% [22, 23].

Из противопоказаний к выполнению ПМРТ ASL нет ни одного дополнительного к общим противопоказаниям к выполнению процедуры МРТ, число которых очень невелико. Процедура неинвазивна, не связана с введением контрастных средств и лучевой нагрузкой.

Бесконтрастная МР-перфузия (ASL).

Результаты первых клинических применений метода спинного маркирования (ASL) были опубликованы еще в 1999 г. [24]. Однако реальное распространение методики в широкой клинической практике начинает наблюдаться, а скорее, делает первые, более или менее уверенные шаги, только сейчас. Современное техническое оснащение и программное обеспечение открывают возможность применения ASL в рутинной клинической практике [25]. Так, при хронических цереброваскулярных заболеваниях степень и тяжесть компретации мозговой перфузии может быть определена и использована перед терапевтическим или профилактическим вмешательством. В процессе выявления деменции ASL предлагается в качестве диагностической альтернативы позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [26, 27]. Недавно методика ASL была сравнена с методиками «золотого стандарта» ПЭТ [28] и методикой динамического контрастного усиления (DSC – Dynamic Susceptibility Contrast) МРТ [29] в случаях стено-окклюзионных поражений, и ASL показала себя полезной для выявления аномальной церебральной перфузии, вызванной стенозом или сужением кровеносных сосудов.

В основе ASL лежит принцип использования воды, содержащейся в артериальной крови, в качестве эндогенного контрастного вещества. Под действием радиочастотных импульсов, которые подаются проксимальнее относительно области исследования, происходит инверсия спинов атомов водорода, содержащихся в артериальной крови. Через 1,5–2 с меченые протоны артериальной «крови поступают в головной мозг и замещают протоны межклеточной жидкости». Таким образом, происходит небольшое снижение намагниченности воды в веществе мозга пропорционально интенсивности замещения протонами крови, что позволяет оценить кровоток головного мозга. Однако изменение намагниченности при применении инвертирующего радиочастотного импульса очень незначительно по сравнению с базовым сигналом. В результате изображения, полученные во время спиновой маркировки, вычитаются из исходного (нативного) изображения. Вычитание устраняет сигнал остаточных тканей, а полученные данные пропорциональны мозговому кровотоку. При постобработке происходит построение перфузионных карт, на которых отображаются участки повышения (гиперперфузии) или снижения (гипо-перфузии). «Принципы ASL сходны с принципами оценки CBF при проведении ПЭТ, поскольку оба метода принципиально основаны на использовании свободно диффундирующих индикаторов» [25]. Однако в случае ASL не требуется введения радиофармпрепарата (РФП). При ASL потеря намагниченности крови происходит достаточно быстро (при силе магнитного поля 1,5 Т этот показатель составляет около 1,2 с). «Относительно быстрая потеря намагниченности эндогенного индикатора при проведении ASL позволяет проводить повторные измерения в течение короткого периода времени (4–8 с), а также оценивать изменения CBF в ответ на неврологические или сосудистые тесты» [25].

На сегодняшний день существует большое количество вариантов выполнения ASL, отличающихся методиками мечения спинов. Основными являются импульсная ASL (Pulsed ASL, PASL) и непрерывная ASL (Continuous ASL, CASL). Наибольшее распространение получила методика PASL, так как короткие импульсы могут легко генерироваться стандартными МР-катушками для тела, тогда как для длительного импульса при продолжительном непрерывном маркировании путем использования селективного градиента и инвертирующего радиочастотного импульса (CASL) нужны специализированные приемные катушки.

«Следует иметь в виду, что скорость кровотока в сонных и позвоночных артериях различна, и время транзита крови в ткани мозга варьирует» [33]. МР-сигнал от крупных артерий мозга будет преобладать над МР-сигналом от мозговой ткани. «Это важно для визуализации кровотока в белом веществе

мозга, у которого время релаксации T1 короткое (600 мс в поле 1.5 Т) и намагниченность восстанавливается довольно быстро» [33]. Именно разница сигнала при вычитании нативных срезов из маркированных описывается уравнением Блоха, и непрерывное маркирование ведет к равновесному распределению между протонами воды в сосудистом русле и в тканях мозга. Снижение МР-сигнала, которое происходит «при выходе маркированных молекул воды за пределы сосудистого русла по мере продвижения с кровью по сосудистой сети», и связанные с этим взаимодействия между свободной и несвободной водой (перенос намагниченности) уравнение Блоха не учитывает. Первоначально метод CASL позволял получать перфузионное изображение только для одного среза. Для получения изображений нескольких срезов процедура повторялась заново, что увеличивало длительность исследования до 25–30 мин [30, 33]. К недостаткам методики CASL относят «повышенные требования к радиочастотным и градиентным блокам сканера и невысокую эффективность маркирования» (33–35%) [30, 33].

Эхопланарная визуализация с переменной частотой (EPISTAR – Echo-Planar Imaging-based Signal Targeting by Alternating Radiofrequency pulses) как метод маркирования спинов был предложен Edelman R. и соавторами и «обладал более высокой эффективностью маркирования спинов и позволял снизить влияние обменных взаимодействий на сигнал» [33]. Инверсию намагниченности (маркирование) спинов в толстом слое, наложенном на область магистральных артерий непосредственно перед областью интереса, производит при этом 180-градусный импульс длительностью 5–20 мс в момент времени инверсии (time inversion – TI). Такое маркирование называли импульсным (pulsed) ASL или PASL. МР-сигнал на разностном изображении после вычитания контрольного пропорционален CBF. Получение одного среза при импульсной ASL занимает 4–5 мин. «Длительное непрерывное маркирование обеспечивает лучшее отношение сигнал / шум на перфузионном изображении, чем импульсное, но импульсный метод имеет более высокую эффективность маркирования» [31, 33].

Около 10 лет назад оба способа спинового маркирования соединили, образно говоря, путем подачи «нескольких радиочастотных и градиентных импульсов» Этот способ получил название PCASL (псевдонепрерывная, pseudocontinuous ASL) и сочетал «высокую эффективность маркирования метода PASL и высокое отношение сигнал/шум метода CASL» [33]. Маркирование протонов выполняется при этом в тонком слое преднасыщения, а «регистрация МР-сигналов производится в режиме 3D практически от всего мозга» [33]. В методике PCASL при маркировании используют ряд дискретных РЧ-импульсов, «следующих друг за другом

с небольшим интервалом и градиентных импульсов переменной полярности, которые маркируют протоны воды в артериальной крови» [33]. «Подготовка к маркированию начинается с повторяющегося импульса выборочного насыщения и одиночного импульса выборочной адиабатической инверсии для подавления фона, после чего в течение 1,5 секунд происходит маркирование» [33]. После этого подаются импульсы для подавления фоновых сигналов для нивелирования эффекта повышения сигнала от притекающей в область интереса артериальной крови. Кроме того, «благодаря этим дополнительным импульсам подавляются артефакты движения» [32]. «Регистрация данных производится с помощью импульсной последовательности быстрого спинное эхо (FSE) со спиральной траекторией сканирования» [33].

Считается, что методика ASL «избыточно чувствительна» [34] к умеренному недостатку перфузии, что наблюдается при хронической ишемии мозга при стено-окклюзивных процессах сонных артерий. Этого можно избежать путем увеличения времени задержки после маркирования. Методики ASL характеризуются низким соотношением сигнал / шум, которое выше при использовании более высокопольных томографов (3 и 7 Тесла). Модифицированные методики ASL (например, селективное по скорости ASL и ASL с длительной задержкой после мечения), использование более высокопольных томографов необходимы до того, чтобы ASL можно было «рекомендовать для широкого использования» [34].

Интерес вызывает обычно изучение церебральной гемодинамики у пациентов с транзиторными ишемическими атаками у больных с различной степенью стеноза экстракраниальных артерий. Применение метода ASL у данной категории пациентов позволяет «выявить зоны снижения скорости кровотока в участках мозга, кровоснабжаемых стенозированной артерией» [33]. При этом структурные изменения мозга на МРТ в режимах T2ВИ и FLAIR, диффузионном исследовании могут отсутствовать. Появление повышенного сигнала на CBF-картах ASL у пациентов со стено-окклюзивными поражениями сонных артерий наблюдаются обычно в проекции корковых структур мозга ипсилатерально в результате артефакта задержки артериального транзита, причинами которого могут быть как остаточное присутствие меченой крови в приводящих артериальных сосудах на момент времени регистрации ASL-сигнала, так и присутствие коллатерального коркового кровотока по лептоменингеальным артериям с удлинением времени транзита спинов из зоны мечения в область регистрации ответного сигнала [33, 35]. Еще одним расчетным параметром – CCD (crossed cerebellar diaschisis – показатель асимметрии CBF пораженной супратенториальной части мозга к непоражен-

ному мозжечку) пользовались как прогностическим индикатором неврологического улучшения и клинических исходов после инфаркта мозга, сравнивая результаты с ОЭКТ [36]. Так, CCD ASL был значительно больше ($26,06 \pm 9,00\%$), чем при ОЭКТ ($15,28 \pm 5,34\%$, $P \leq 001$), была определена значительная положительная корреляция между показателями асимметрии этих двух методов ($r = 0,77$ [95% CI, $0,443-0,916$], $P \leq 001$).

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Значимый прорыв в диагностике нарушений микроциркуляции мозга при цереброваскулярной патологии был достигнут при внедрении во врачебную практику радионуклидных методов. ОЭКТ, являясь неинвазивной методикой оценки распределения радиофармпрепарата, отражает картину регионарной гемодинамики с охватом всего объема головного мозга [37]. Метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ, ОФЭКТ, Single – photon emission computed tomography – SPECT) представляет собой неинвазивную методику, основанную на введении в организм радиофармпрепаратов, тропных к ткани головного мозга, с оценкой их распределения путем регистрации излучения радиоактивных меток. ОЭКТ обеспечивает неинвазивную оценку перфузии и метаболического статуса ткани головного мозга. Эта информация зачастую дополняет данные КТ и МРТ, однако в ряде случаев имеет клиническое значение сама по себе [38].

В настоящее время ОЭКТ становится все более доступным методом оценки церебральной гемодинамики с использованием радионуклидов, которые концентрируются в нейронах, демонстрируя их функционирование, поэтому метод иногда называют способом изучения клеточной перфузии. Для изучения мозгового кровотока применяется ряд радиофармпрепаратов, таких как ^{133}Xe -ксенон (^{133}Xe), ^{123}I -n-изопропил-р-йодоамфетамин (^{123}I -ИМФ), ^{123}I -n,n,n'-триметил-n'-(2-гидрокси-3-метил-5-йодобензил)-1,3-пропандиамин (^{123}I -ГИПДМ), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -гексаметилпропиленаминоксим ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N,N-1,2-этиленди-илбис-L-цистеин-диэтилэфир ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕЦД). Наиболее часто используемым РФП для изучения перфузии головного мозга является эксаметазим, меченый изотопом $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Оценка регионарного мозгового кровотока осуществляется по перфузионным картам, построенным путем выделения корковых сегментов с каждой стороны [39]. Сегментарный анализ клеточной перфузии является полуколичественным, основан на сравнении зон интереса с референсными значениями радиоактивности на уровне полушарий мозжечка с 2-х сторон. Расчет регионарного мозгового кровотока в зонах интереса обычно производится по формуле Лассена $\text{CBF} = 1,5 \times x / (2,5 - x) \times 55 / 100$, где «x» это число на карте перфузии в процентах. Существует

также возможность определения степени ауторегуляторной вазодилатации, которая отражает цереброваскулярную реактивность (CVR – cerebrovascular reactivity), являющуюся значительным прогностическим фактором при хронической цереброваскулярной недостаточности [40] с использованием измерений кровотока исходно и после сосудорасширяющего раздражителя, такого как ацетазоламид (ACZ), по формуле $CVR = CBF \text{ (после ацетазоламида)} - CBF \text{ (исходная)} / CBF \text{ (исходная)} \times 100\%$ [41]. Протоколы с нагрузкой достаточно просто выполняются в рутинном режиме с помощью ОЭКТ, в то время как проведение МРТ и КТ с нагрузкой трудоемко, неудобно и пока применяется крайне ограничено. Следует вновь подчеркнуть, что РФП для радионуклидной диагностики при меньшей лучевой нагрузке не вызывают аллергических реакций и других побочных эффектов в отличие от контрастных МР- и КТ-препаратов и рентгеновского излучения при КТ [42].

Выбор и целесообразность бесконтрастных методик оценки регионарного мозгового кровотока при мультифокальном атеросклерозе перед ревазуляризацией.

Несмотря на то, что ОЭКТ является высокочувствительным методом диагностики в выявлении расстройств мозгового кровообращения, количество работ, связанных с оценкой мозгового кровотока перед и после ревазуляризующих вмешательств на сонных и коронарных артериях, относительно невелико [43]. В ряде исследований проводится оценка перфузии головного мозга при отдельных хирургических вмешательствах в каротидном и коронарном бассейнах и отмечается высокая чувствительность ОЭКТ [44]. Изучалась возможность применения функциональной оценки резерва перфузии головного мозга и миокарда как параметров выбора оптимальной хирургической тактики и высказывалось мнение, что оценка данных параметров по значимости стоит на одном уровне со степенью стеноза артерий и клиническими проявлениями [45]. Практиками сердечно-сосудистой хирургии высказывается мнение, что оценка безопасности и эффективности сочетанных операций на сердце и сонных артериях становится все более актуальной задачей [46]. Применяемые в большинстве исследований перфузии мозга в кардиохирургии контрастные методики [47] не могут считаться абсолютно безопасными для пациентов из-за риска побочных реакций.

Получение точных количественных данных CBF является технически сложной задачей. Однако воспроизводимость результатов тестирования и МР-методики бесконтрастной ASL и ОЭКТ были достаточно обнадеживающими [48]. При изучении небольшого числа пациентов с хроническим арте-

риальным стенозом сравнивали перфузию головного мозга с пробами ACZ методами ASL и ОЭКТ с меченым йодом ^{123}I -изопропилидамфетамином (^{123}I -IMP) и демонстрировали согласованные результаты [49]. Исследование большего числа пациентов с использованием пробы с ACZ при ASL ПМРТ показало высокие потенциальные возможности этой техники для измерения цереброваскулярной реактивности и послеоперационной оценки результатов ревазуляризации [24, 30]. Данные исследования выполнялись в отношении результатов ревазуляризующих операций при стено-окклюзирующих поражениях сонных артерий. Однако остается открытым вопрос о влиянии одномоментных ревазуляризующих вмешательств на коронарных и каротидных артериях у пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

За последние два десятилетия методика ASL МРТ была значительно усовершенствована, доказана ее практическая полезность в клинической неврологии. Методика ASL является уникальной из-за бесконтрастного механизма изучения перфузии мозга и способности обеспечить абсолютную количественную оценку ключевого биологического параметра CBF, определяющего такую нормальную или патологическую функцию мозга, как оксигенация. Дальнейшее внедрение в практику, расширение баз данных, вероятно, должны привести к более широкому представлению о диапазонах функциональных и метаболических расстройств. Использование ASL в качестве биомаркера лекарственных препаратов и нейронных реакций на терапию также может внести значительный вклад в развитие и валидацию новых методов лечения головного мозга и не только. Учитывая полезность измерения CBF в клинических целях, вызывает недоумение тот факт, что МРТ ASL до сих пор не внедрен в рутинную клиническую практику. Объяснение для этого, вероятно, многофакторно. Методика ASL МРТ основана на слабых сигналах, и разница между нормой и патологией не всегда видна «на глаз», требуется время для постпроцессорной обработки изображений, что не всегда легко осуществить в рутинной практике. Методика ASL является несколько более сложной, чем другие методы МРТ, и клиницисты еще не требуют от радиологов количественной оценки CBF. Распространение знаний о бесконтрастной МР-методике, демонстрирующих ее полезность, должно привести к более широкому использованию [2]. «Особый интерес методика ASL» может приобрести в изучении тканевой церебральной перфузии у детей [50]. Неинвазивность, неиспользование ионизирующего излучения и отсутствие необходимости использования контрастного усиления позволяет применять методику «на всех этапах предоперационного периода и использовать его в оценке и мониторинге лечебной тактики среди пациентов» детского возраста [33].

Конфликт интересов

С.Е. Семенов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.И. Милиневский заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Короткевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.М. Портнов заявляет об отсутствии конфликта

интересов. А.С. Семенов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Семенов Станислав Евгеньевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгеновской и томографической диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Милиневский Николай Игоревич, врач-радиолог Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Короткевич Алексей Алексеевич, врач-радиолог Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Портнов Юрий Михайлович, младший научный сотрудник лаборатории рентгеновской и томографической диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Семенов Александр Станиславович, врач-ординатор Радиологической врачебной практики Вольфганга Теобальда, Саарланд, Германия.

Author Information Form

Semenov Stanislav E., PhD, leading researcher at the Laboratory for Radiology and Tomography Diagnosis, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Milinevsky Nikolay I., radiologist at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Korotkevich Aleksey A., radiologist at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Portnov Yury M., research assistant at the Laboratory for Radiology and Tomography Diagnosis, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Semenov Aleksandr S., resident at the Praxis Wolfgang Theobald Facharzt für Radiologie, Saarlouis, Saarland, Germany.

Вклад авторов в статью

ССЕ – вклад в концепцию и дизайн исследования, редакция статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

МНИ – интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

КАА – интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ПЮМ – получение, анализ и интерпретация данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

САС – получение и интерпретация данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

SSE – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

MNI – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KAA – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

PYuM – data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

SAS – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Starling E. H. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *The Journal of Physiology*. 1896; 19 (4): 312–26. DOI: 10.1113/jphysiol.1896.sp000596.

2. Detre J. A., Rao H., Wang D.J.J., Chen Y.F., Wang Z. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. *J Magn Reson Imaging*. 2012; 35 (5): 1026–1037. DOI: 10.1002/jmri.23581.

3. Семенов С.Е., Хромов А.А., Портнов Ю.М., Нестеровский А.В. Исследование перфузии при нарушениях церебрального кровообращения. Часть I. (История, основные постулаты и методы изучения). *Обзор. Комплексные проблемы сердеч-*

но-сосудистых заболеваний. 2016; 5(1): 95–102. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2016-1-95-102>.

4. Семенов С.Е., Портнов Ю.М., Хромов А.А., Нестеровский А.В., Хромова А.Н., Семенов А.С. Исследование перфузии при нарушениях церебрального кровообращения. Часть II (Частная КТ- и МР-семиотика, паттерны патологических изменений). *Обзор. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; 6(1): 102–111. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2017-1-102-111>.

5. Semenov S., Portnov Yu., Semenov A., Korotkevich A. and

Kokov A. Neuroimaging patterns of cerebral hyperperfusion. IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series. 2017; 886: 012014. DOI: 10.1088/1742-6596/886/1/012014.

6. Лукьяненко П.И., Усов В.Ю., Семенов С.Е., Портнов Ю.М. Структурно-функциональная оценка головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией по данным томографии и ее влияние на выбор тактики лечения. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017; 8 (1): 66–68.

7. Портнов Ю.М., Семенов С.Е., Хромова А.Н., Жучкова Е.А., Хромов А.А., Коков А.Н. и др. Проявления реперфузионного синдрома после коронарного шунтирования по данным КТ-перфузии головного мозга. *Клиническая физиология кровообращения*. 2012; 4: 39–42.

8. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. М.; 2006.

9. Горохов А.С., Козлов Б.Н., Кузнецов М.С., Шипулин В. М. Сочетанное атеросклеротическое поражение сонных и коронарных артерий: выбор хирургической тактики с учетом оценки функциональных резервов головного мозга. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; (3): 50–56. DOI: 10.17802/2306-1278-2013-3-50-56.

10. Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Баграшев В.А., Байков В.Ю. Результаты хирургического лечения пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и брахиоцефальных артерий. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2014; 9 (1): 14–17.

11. Torma N., Sihotsky V., Kopolovec I.I., Frankovicova M., Sabol F., Kubicova M., Stefanic P. Результаты симультанных операций у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий. *Новости хирургии*. 2015; 23 (2): 171–175.

12. 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 нарушениях мозгового кровообращения. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2012; 3: 20–24.

13. Weber M.A., Gunther M., Lichy M.P., Delorme S., Bongers A., Thilmann C. et al. Comparison of arterial spin labeling techniques and dynamic susceptibility weighted contrast enhanced MRI in perfusion imaging of normal brain tissue. *Invest. Radiol.* 2003; 38 (11): 712–718.

14. Goetti R., O’Gorman R., Khan N., Kellenberger C. J., Scheer I. Arterial spin labelling MRI for assessment of cerebral perfusion in children with moyamoya disease: comparison with dynamic susceptibility contrast MRI. *Neuroradiology*. 2013; 55 (5): 639–647. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00234-013-1155-8>.

15. Sierra-Marcos A. Review article. Regional cerebral blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease measured with arterial spin labeling. *Magnetic Resonance Imaging. International Journal of Alzheimer’s Disease*. 2017; 5479597. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5479597>.

16. Ostergaard L., Sorensen A. G., Kwong K. K., Weisskoff R. M., Gyldensted C., Rosen B. R. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: experimental comparison and preliminary results. *Magn. Reson. Med.* 1996; 36 (5): 726–736. DOI: 10.1002/mrm.1910360511.

17. Palkowitsch P. K., Bostelmann S., Lengsfeld P. Safety and tolerability of iopromide intravascular use: a pooled analysis of three non-interventional studies in 132,012 patients. *Acta Radiol.* 2014; 55 (6): 707–14. DOI: 10.1177/0284185113504753.

18. Hunt C.H., Hartman R.P., Hesley G.K. Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective review of 456930 doses. *Am J Roentgenol.* 2009; 193 (4): 1124–7. DOI: 10.2214/AJR.09.2520.

19. Hesse B., Vinberg N., Berthelsen A.K., Ballinger J.R. Adverse events in nuclear medicine – cause for concern? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39: 782–785. DOI: 10.1007/s00259-012-2071-6.

20. Hesslewood S.R. European system for reporting adverse reactions to and defects in radiopharmaceuticals: annual report 2000. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29 (5): 13–9. DOI: 10.1007/s00259-002-0771-z.

21. Laroche M.-L., Quelven I., Mazère J., Merle L. Adverse reactions to radiopharmaceuticals in France: analysis of the national pharmacovigilance database. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015; 49 (1): 39–47. DOI: 10.1177/1060028014558153.

22. Silindir M., Özer A.Y. Adverse reactions to radiopharmaceuticals (ARRP): particularly to technetium

radiopharmaceuticals. *FABAD J. Pharm. Sci.* 2008; 33: 109–117.

23. Kennedy-Dixon T.G., Gossell-Williams M., Cooper M., Trabelsi M. and Vinjamuri S. Evaluation of radiopharmaceutical adverse reaction reports to the British Nuclear Medicine Society for the period 2007 to 2016. *J Nucl Med*. 2017; Dec; 58 (12): 2010–2012. DOI: 10.2967/jnumed.117.194092.

24. Deibler A.R., Pollock J.M., Kraft R.A., Tan H., Burdette J.H., Maldjian J.A. Arterial spin-labeling in routine clinical practice. Part 1. Technique and artifacts. *AJNR*. 2008; 29 (7): 1228–34. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1030>.

25. Демин Д.С., Василькив Л.М., Тулупов А.А. Современные возможности использования МР-перфузии при оценке церебрального кровотока. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2015; 13 (4): 47–56.

26. Grade M., Hernandez Tamames J.A., Pizzini F.B., Achten E., Golay X., Smits M.A. *neuroradiologist’s guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice*. *Neuroradiology*. 2015; 57 (12): 1181–1202. DOI 10.1007/s00234-015-1571-z.

27. Kaneta T., Katsuse O., Hirano T., Ogawa M., Shihikura-Hino A., Yoshida K. et al. Voxel-wise correlations between cognition and cerebral blood flow using arterial spinlabeled perfusion MRI in patients with Alzheimer’s disease: a cross-sectional study. *BMC Neurology*. 2017; 17: 91. DOI: 10.1186/s12883-017-0870-x.

28. Kamano H, Yoshiura T, Hiwatashi A., Abe K., Togao O., Yamashita K., Honda H. Arterial spin labeling in patients with chronic cerebral artery steno-occlusive disease: correlation with 15O-PET. *Acta Radiol.* 2013; 54 (1): 99–106. DOI: <https://doi.org/10.1258/ar.2012.120450>.

29. Martin S.Z., Madai V.I., von Samson-Himmelstjerna F.C., Mutke M.A., Bauer M., Herzig C.X. et al. 3D GRASE pulsed arterial spin labeling at multiple inflow times in patients with long arterial transit times: comparison with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI at 3 tesla. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015; 35 (3): 392–401. DOI: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.200>.

30. Deibler A.R., Pollock J.M., Kraft R.A., Tan H., Burdette J.H., Maldjian J.A. Arterial spin-labeling in routine clinical practice. Part 2. Hypoperfusion patterns. *AJNR*. 2008; 29 (7): 1235–41. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1033>.

31. Dai W., Garcia D., de Bazelaire C., Alsop D.C. Continuous flow driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radio frequency and gradient fields. *Magn. Res. Med.* 2008; 60 (6): 1488–1497. DOI: 10.1002/mrm.21790.

32. Deibler A.R., Pollock J.M., Kraft R.A., Tan H., Burdette J.H., Maldjian J.A. Arterial spin labeling in routine clinical practice, Part 3: Hyperperfusion patterns. *AJNR*. 2008; 29 (8): 1428–1435. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1034>.

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

34. Zaharchuk G., El Mogy I.S., Fischbein N.J., Albers G.W. Comparison of arterial spin labeling and bolus perfusion-weighted imaging for detecting mismatch in acute stroke. *Stroke*. 2012; 43:7: 1843–1848. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.639773>.

35. Chalela J.A., Alsop D.C., Gonzalez-Atavales J.B., Maldjian J.A., Kasner S.E., Detre J.A. Magnetic resonance perfusion imaging in acute ischemic stroke using continuous arterial spin labeling. *Stroke*. 2000; 31 (3): 680–687. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.3.680>.

36. Kang K.M., Sohn C.-H., Kim B.S., Kim Y.I., Choi S.H., Yun T.J. et al. Correlation of asymmetry indices measured by arterial spin-labeling MR imaging and SPECT in patients with crossed cerebellar diaschisis. *AJNR*. 2015; 36 (9): 1662–68. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4366>.

37. 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. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000019511.81583.A8>.

38. Catafau A. M. Brain spect in clinical practice. Part 1: perfusion. *J Nucl Med*. 2001; 42(2): 259–271.

39. Jain R., Hoeffner E. G., Deveikis J. P., Harrigan M. R., Thompson B. G. Mukherji S. K. Carotid perfusion CT with balloon occlusion and acetazolamide challenge test: feasibility. *Radiology*.

2004; 231(3): 906–913. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2313030093>.

40. Ogasawara K., Ogawa A., Terasaki K., Shimizu H., Tominaga T., Yoshimoto T. Use of cerebrovascular reactivity in patients with symptomatic major cerebral artery occlusion to predict 5-year outcome: comparison of xenon-133 and iodine-123-IMP single-photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002; 22(9): 1142–48. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004647-200209000-00012>.

41. Vagal A. S., Leach J. L., Fernandez-Ulloa M., Zuccarello M. The acetazolamide challenge: techniques and applications in the evaluation of chronic cerebral ischemia. *AJNR.* 30(5): 876–84. DOI 10.3174/ajnr.A1538.

42. Лупанов В.П. Сравнительная оценка функциональных методов исследования в диагностике ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2011; 2: 18-25.

43. Ефимова Н. Ю., Чернов В. И., Ефимова И. Ю., Ахмедов Ш. Д., Лишманов Ю. Б. Изменение мозгового кровотока и когнитивной функции у больных, перенесших операцию коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Кардиология.* 2015; 55(6): 40-46.

44. Волков С. В., Шарыпова Т. Н., Смирнов А. М., Синицын В. Е., Лядов К. В. Возможности эмиссионной компьютерной томографии для оценки мозговой перфузии у больных со стенозами внутренних сонных артерий до и после стентирования. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2008; 4(6): 4-10.

45. Кузнецов М. С., Козлов Б. Н., Насрашвили Г. Г., Панфилов Д. С., Плотников М. П., Андриянова А. В., Шипулин В. М. Анализ результатов хирургического лечения сочетанного ате-

росклеротического поражения сонных и коронарных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 5(3): 35-42. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-3-35-42.

46. Чернявский А. М., Едемский А. Г., Чернявский М. А., Виноградова Т. Е. Гибридные технологии при хирургическом лечении сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2013; 17(1): 45-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2013-1-45-53>.

47. Портнов Ю. М., Семенов С. Е., Коков А. Н. Перфузионная компьютерная томография в оценке состояния церебральной гемодинамики у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск).* 2016; 31(2): 34-37.

48. Yen Y.-F., Field A. S., Martin E. M., Ari N., Burdette J. H., Moody D. M. et al. Test-retest reproducibility of quantitative CBF measurements using FAIR perfusion MRI and acetazolamide challenge. *Magn Reson Med.* 2002; 47(5): 921–28. DOI: 10.1002/mrm.10140.

49. Arbab A. S., Aoki S., Toyama K., Miyazawa N., Kumagai H., Umeda T. et al. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow with flow-sensitive alternating inversion recovery imaging: comparison with [Iodine 123]-iodoamphetamine single photon emission CT. *AJNR.* 2002; 23(3): 381–88.

50. Wolf R. L., Detre J. A. Clinical neuroimaging using arterial spin labelled perfusion magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics.* 2007; 4(3): 346–359. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.04.005>.

REFERENCES

1. Starling E.H. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *The Journal of Physiology.* 1896; 19 (4): 312–26. DOI: 10.1113/jphysiol.1896.sp000596.

2. Detre J.A., Rao H., Wang D.J.J., Chen Y.F., Wang Z. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. *J Magn Reson Imaging.* 2012; 35(5): 1026–1037. DOI: 10.1002/jmri.23581.

3. Semenov S.E., Khromov A.A., Portnov Y.M., Nesterovskiy A.V. The cerebral perfusion of circulation disturbances. Part I (History, the basic postulates and methods of research). *Review. Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2016; 5(1): 95-102. (In Russian). DOI: 10.17802/2306-1278-2016-1-95-102.

4. Semenov S.E., Khromov A.A., Portnov Y.M., Nesterovskiy A.V., Khromova A.N., Semenov A.S. The cerebral perfusion of circulation disturbances. Part II (CT- and MRI semiotics, patterns of pathological changes). *Review. Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017; 6 (1): 102-111. (In Russian). DOI: 10.17802/2306-1278-2017-1-102-111.

5. Semenov S., Portnov Yu., Semenov A., Korotkevich A. and Kokov A. Neuroimaging patterns of cerebral hyperperfusion. *IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series.* 2017; 886: 012014. DOI: 10.1088/1742-6596/886/1/012014.

6. Lukyanenok P.I., Usov V.Yu., Semenov S.E., Portnov Yu.M. Structure and functional evaluation of brain in patients with arterial hypertension according to diagnostic imaging and its influence on choice of treatment tactics. *International journal of applied and fundamental research.* 2017; 8(1): 66-68. (In Russian).

7. Portnov Yu.M., Semenov S.E., Khromova A.N., Zhuchkova E.A., Khromov A.A., Kokov A.N. et al. Manifestations of reperfusion syndrome after coronary artery bypass grafting according to the data of CT-cerebral perfusion. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya.* 2012; 4: 39-42. (In Russian).

8. Kornienko V.N., Pronin I.N. *Diagnosticheskaya nejroradiologiya.* Moscow; 2006. (In Russian).

9. Gorokhov A.S., Kozlov B.N., Kuznetsov M.S., Shipulin V. M. Combined atherosclerotic lesions of coronary and carotid arteries: choice of surgical strategy based on brain functional reserve assessment. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2013; (3): 50-56. (In Russian). DOI: 10.17802/2306-1278-2013-3-50-56.

10. Shevchenko Yu.L., Popov L.V., Batrashev V.A., Baykov V.Yu. Rezultaty khirurgicheskogo lecheniya patsientov s sochetannym ateroskleroticheskim porazheniem koronarnykh i brachiotsefal'nykh arteriy. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova.* 2014; 9(1): 14-17. (In Russian).

11. Torma N., Sihotsky V., Kopolovets I.I., Frankovicova M., Sabol

F., Kubikova M., Stefanic P. The Results of Simultaneous Operations in Patients with Atherosclerotic Lesions of Carotid and Coronary Arteries. *Novosti Khirurgii.* 2015; 23(2): 171-175. (In Russian).

12. Mozharovskaya M.A., Badul M.I., Morozov S.P., Krizhanovsky S.M., Shmirjev V.I. Perfusion computerized tomography of the brain for diagnosing acute and chronic cerebral bloodflow disorders. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik.* 2012; 3: 20-24. (In Russian).

13. Weber M.A., Gunther M., Lichy M.P., Delorme S., Bongers A., Thilmann C. et al. Comparison of arterial spin labeling techniques and dynamic susceptibility weighted contrast enhanced MRI in perfusion imaging of normal brain tissue. *Invest. Radiol.* 2003; 38(11): 712–718.

14. Goetti R., O'Gorman R., Khan N., Kellenberger C.J., Scheer I. Arterial spin labelling MRI for assessment of cerebral perfusion in children with moyamoya disease: comparison with dynamic susceptibility contrast MRI. *Neuroradiology.* 2013; 55(5): 639-647. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00234-013-1155-8>.

15. Sierra-Marcos A. Review article. Regional cerebral blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease measured with arterial spin labeling. *Magnetic Resonance Imaging. International Journal of Alzheimer's Disease.* 2017; 5479597. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5479597>.

16. Ostergaard L., Sorensen A. G., Kwong K. K., Weisskoff R. M., Gyldensted C., Rosen B. R. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: experimental comparison and preliminary results. *Magn. Reson. Med.* 1996; 36 (5): 726–736. DOI: 10.1002/mrm.1910360511.

17. Palkowitsch P.K., Bostelmann S., Lengsfeld P. Safety and tolerability of iopromide intravascular use: a pooled analysis of three non-interventional studies in 132,012 patients. *Acta Radiol.* 2014; 55 (6): 707–14. DOI: 10.1177/0284185113504753.

18. Hunt C.H., Hartman R.P., Hesley G.K. Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective review of 456930 doses. *Am J Roentgenol.* 2009; 193 (4): 1124–7. DOI: 10.2214/AJR.09.2520.

19. Hesse B., Vinberg N., Berthelsen A.K., Ballinger J.R. Adverse events in nuclear medicine – cause for concern? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39: 782–785. DOI: 10.1007/s00259-012-2071-6.

20. Hesselwood S.R. European system for reporting adverse reactions to and defects in radiopharmaceuticals: annual report 2000. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29 (5): 13–9. DOI: 10.1007/s00259-002-0771-z.

21. Laroche M.-L., Quelven I., Mazère J., Merle L. Adverse reactions to radiopharmaceuticals in France: analysis of the national

- pharmacovigilance database. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015; 49 (1): 39–47. DOI: 10.1177/1060028014558153.
22. Silindir M., Özer A.Y. Adverse reactions to radiopharmaceuticals (ARRP): particularly to technetium radiopharmaceuticals. *FABAD J. Pharm. Sci.* 2008; 33: 109–117.
23. Kennedy-Dixon T.G., Gossell-Williams M., Cooper M., Trabelsi M. and Vinjamuri S. Evaluation of radiopharmaceutical adverse reaction reports to the British Nuclear Medicine Society for the period 2007 to 2016. *J Nucl Med.* 2017; Dec; 58 (12): 2010–2012. DOI: 10.2967/jnumed.117.194092.
24. Deibler A.R., Pollock J.M., Kraft R.A., Tan H., Burdette J.H., Maldjian J.A. Arterial spin-labeling in routine clinical practice. Part 1. Technique and artifacts. *AJNR*. 2008; 29 (7): 1228–34. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1030>.
25. Demin D.S., Vasilkiv L.M., Tulupov A.A. Current state of MRI perfusion in cerebral blood flow measurement. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2015; 13 (4): 47–56. (In Russian).
26. Grade M., Hernandez Tamames J.A., Pizzini F.B., Achten E., Golay X., Smits M.A. neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. *Neuroradiology*. 2015; 57 (12): 1181–1202. DOI 10.1007/s00234-015-1571-z.
27. Kaneta T., Katsuse O., Hirano T., Ogawa M., Shihikura-Hino A., Yoshida K. et al. Voxel-wise correlations between cognition and cerebral blood flow using arterial spin-labeled perfusion MRI in patients with Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *BMC Neurology*. 2017; 17: 91. DOI: 10.1186/s12883-017-0870-x.
28. Kamano H, Yoshiura T, Hiwatashi A., Abe K., Togao O., Yamashita K., Honda H. Arterial spin labeling in patients with chronic cerebral artery steno-occlusive disease: correlation with 15O-PET. *Acta Radiol.* 2013; 54 (1): 99–106. DOI: <https://doi.org/10.1258/ar.2012.120450>.
29. Martin S.Z., Madai V.I., von Samson-Himmelstjerna F.C., Mutke M.A., Bauer M., Herzig C.X. et al. 3D GRASE pulsed arterial spin labeling at multiple inflow times in patients with long arterial transit times: comparison with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI at 3 tesla. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015; 35 (3): 392–401. DOI: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.200>.
30. Deibler A.R., Pollock J.M., Kraft R.A., Tan H., Burdette J.H., Maldjian J.A. Arterial spin-labeling in routine clinical practice. Part 2. Hypoperfusion patterns. *AJNR*. 2008; 29(7): 1235–41. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1033>.
31. Dai W., Garcia D., de Bazelaire C., Alsop D.C. Continuous flow driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radio frequency and gradient fields. *Magn. Res. Med.* 2008; 60 (6): 1488–1497. DOI: 10.1002/mrm.21790.
32. Deibler A.R., Pollock J.M., Kraft R.A., Tan H., Burdette J.H., Maldjian J.A. Arterial spin labeling in routine clinical practice, Part 3: Hyperperfusion patterns. *AJNR*. 2008; 29 (8): 1428–1435. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1034>.
33. Pronin I.N., Fadeeva L.M., Podoprigrora A.E., Zakharova N.E., Serkov S.V., Rodionov P.V. et al. Arterial spin labeling (ASL): method of cerebral blood flow visualization and quantification. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2012; 3: 64–78. (In Russian).
34. Zaharchuk G., El Mogy I.S., Fischbein N.J., Albers G.W. Comparison of arterial spin labeling and bolus perfusion-weighted imaging for detecting mismatch in acute stroke. *Stroke*. 2012; 43: 7: 1843–1848. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.639773>.
35. Chalela J.A., Alsop D.C., Gonzalez-Atavales J.B., Maldjian J.A., Kasner S.E., Detre J.A. Magnetic resonance perfusion imaging in acute ischemic stroke using continuous arterial spin labeling. *Stroke*. 2000; 31 (3): 680–687. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.3.680>.
36. Kang K.M., Sohn C.-H., Kim B.S., Kim Y.I., Choi S.H., Yun T.J. et al. Correlation of asymmetry indices measured by arterial spin-labeling MR imaging and SPECT in patients with crossed cerebellar diaschisis. *AJNR*. 2015; 36 (9): 1662–68. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4366>.
37. 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. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000019511.81583.A8>.
38. Catafau A.M. Brain spect in clinical practice. Part 1: perfusion. *J Nucl Med.* 2001; 42 (2): 259–271.
39. Jain R., Hoeffner E.G., Deveikis J.P., Harrigan M.R., Thompson B.G. Mukherji S.K. Carotid perfusion CT with balloon occlusion and acetazolamide challenge test: feasibility. *Radiology*. 2004; 231 (3): 906–913. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2313030093>.
40. Ogasawara K., Ogawa A., Terasaki K., Shimizu H., Tominaga T., Yoshimoto T. Use of cerebrovascular reactivity in patients with symptomatic major cerebral artery occlusion to predict 5-year outcome: comparison of xenon-133 and iodine-123-IMP single-photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002; 22 (9): 1142–48. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004647-200209000-00012>.
41. Vagal A.S., Leach J.L., Fernandez-Ulloa M., Zuccarello M. The acetazolamide challenge: techniques and applications in the evaluation of chronic cerebral ischemia. *AJNR*. 30 (5): 876–84. DOI 10.3174/ajnr.A1538.
42. Lupanov V.P. Comparative evaluation of functional methods in the diagnosis of coronary artery disease. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2011; 2: 18–25. (In Russian).
43. Efimova N., Chernov V., Efimova I., Akhmedov Sh., Lishmanov Yu. Changes in cerebral blood flow and cognitive function in patients undergoing coronary bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Kardiologiya*. 2015; 55 (6): 40–46. (In Russian).
44. Volkov S.V., Sharypova T.N., Smirnov A.M., Sinitsyn V.E., Lyadov K.V. Possibility of an emission computer tomography for an estimation cerebral perfusion at patients with carotid stenoses before and after stenting. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2008; 4 (6): 4–10. (In Russian).
45. Kuznetsov M.S., Kozlov B.N., Nasrashvili G.G., Panfilov D.S., Plotnikov M.P., Andriyanova A.V., Shipulin V.M. Analysis of the surgical outcomes of combined atherosclerotic lesions of carotid and coronary arteries. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016; 5 (3): 35–42. (In Russian). DOI: 10.17802/2306-1278-2016-3-35-42.
46. Chernyavsky A.M., Edemsky A.G., Chernyavsky M.A., Vinogradova T.E. Hybrid technologies in surgical treatment of patients with concomitant atherosclerotic lesions of carotid and coronary arteries. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2013; 17 (1): 45–53. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2013-1-45-53>.
47. Portnov Yu.M., Semenov S.E., Kokov A.N. PCT in assessment of cerebral hemodynamics in coronary artery disease patients undergoing on-pump CABG. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (g. Tomsk)*. 2016; 31(2): 34–37. (In Russian).
48. Yen Y.-F., Field A.S., Martin E.M., Ari N., Burdette J.H., Moody D.M. et al. Test-retest reproducibility of quantitative CBF measurements using FAIR perfusion MRI and acetazolamide challenge. *Magn Reson Med*. 2002; 47 (5): 921–28. DOI: 10.1002/mrm.10140.
49. Arbab A.S., Aoki S., Toyama K., Miyazawa N., Kumagai H., Umeda T. et al. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow with flow-sensitive alternating inversion recovery imaging: comparison with [Iodine 123]-iodoamphetamine single photon emission CT. *AJNR*. 2002; 23 (3): 381–88.
50. Wolf R.L., Detre J.A. Clinical neuroimaging using arterial spin labelled perfusion magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics*. 2007; 4 (3): 346–359. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.04.005>.

Для цитирования: С.Е. Семенов, Н.И. Милиневский, А.А. Короткевич, Ю.М. Портнов, А.С. Семенов. Исследования перфузии при нарушениях церебрального кровообращения. Часть III (Бесконтрастные способы. Целесообразность и безопасность). Обзор. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (4): 101–111. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-101-111

To cite: S.E. Semenov, N.I. Milinevskiy, A.A. Korotkevich, Yu.M. Portnov, A.S. Semenov. *Cerebral perfusion and circulation disturbances. Part III (Non-contrast methods, rationale and safety): A review. Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4): 101–111. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-101-111