

Мозговой кровоток в острейшем периоде полушарного ишемического инсульта: клинический и КТ-перфузионный анализ

Д.В. Сергеев, М.В. Кротенкова, М.А. Пирадов

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Исследование мозгового кровотока у пациентов с острым ишемическим инсультом с помощью перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) позволяет получить количественные данные о таких показателях, как церебральный объем крови (Cerebral Blood Volume, CBV), мозговой кровоток (Cerebral Blood Flow, CBF) и среднее время прохождения крови (Mean Transit Time, МТТ). Обследовано 30 пациентов в первые 24 часа от начала ишемического супратенториального инсульта, среди которых преобладали больные с инсультом умеренной и тяжелой степени (оценка по шкале NIHSS в среднем составляла 11,5 баллов). Всем пациентам проводилась ПКТ в 1-е, 3-и и 10-е сут. и МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения (ДВ-МРТ) в 1-е сут. Показано, что в острейшем периоде очаг ишемии характеризуется снижением CBF (10,0 мл/100 г х мин) и CBV (1,9 мл/100 г) и увеличением МТТ (11,3 с). При этом зона измененного CBV соответствует очагу инфаркта на ДВ-МРТ ($r=0,91$), т.е. ткани с необратимыми ишемическими изменениями, и ее размеры уступают зонам измененных CBF и МТТ. Это различие отражает зону «пенумбры». В зоне «пенумбры» отмечается снижение CBF и увеличение МТТ по сравнению с интактным полушарием, а в «ядре» инфаркта — изменение всех перфузионных параметров. При этом «пенумбра» и «ядро» инфаркта отличаются по показателям CBF и CBV, однако это различие нивелируется уже к 3-м сут. В дальнейшем восстановление кровотока в «ядре» инфаркта характеризуется увеличением CBV. Установлен прогностический индекс, позволяющий предсказать трансформацию ишемизированной ткани в зону инфаркта, которым является снижение CBV более чем на 12% по сравнению с интактным полушарием.

Ключевые слова: ишемический инсульт, мозговой кровоток, перфузионная КТ, диффузионно-взвешенная МРТ.

Ишемический инсульт является одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации во всем мире [3]. Основа патогенеза ишемического инсульта (ИИ) — гипоксия, развивающаяся вследствие локального снижения мозгового кровотока, которое запускает различные патофизиологические реакции, в том числе торможение синтеза белка, деполяризацию мембран и гибель нейронов [17, 19, 25]. Определение состояния мозгового кровотока в ишемизированной ткани мозга с помощью передовых технологий нейровизуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или перфузионная компьютерная томография (ПКТ) в настоящее время является одной из актуальных задач ангионеврологии, поскольку это позволяет судить о жизнеспособности нейронов в очаге ишемии и в оптимальные сроки применять наиболее эффективные терапевтические и хирургические вмешательства, оценивать их эффективность и определять дальнейший прогноз заболевания [11, 13, 25].

Целью исследования явилось изучение изменений мозгового кровотока в острейшем периоде полушарных ишемических инсультов с помощью технологии ПКТ. В задачи работы входило выяснение характера нарушений мозгового кровотока по данным ПКТ, определение соотношения функциональных изменений при ПКТ со структурными изменениями, выявленными при диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ) головного мозга, а также оценка данных ПКТ в динамике течения заболевания на фоне проводимой терапии и их связи с

патогенетическим подтипом инсульта, клиническими проявлениями заболевания и его исходом.

Характеристика больных и методов исследования

Пациенты. Обследовано 30 пациентов (9 женщин и 21 мужчина в возрасте от 33 до 75 лет, средний возраст — 59 лет). Основными критериями включения в исследование были наличие у пациента впервые развившегося полушарного ишемического инсульта в течение 24 часа, возраст от 18 до 80 лет и степень неврологического дефицита ≥ 5 баллов по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) [10], а также отсутствие противопоказаний к МРТ- и КТ-исследованию. Всем пациентам проводилось детальное клиническое и инструментальное обследование, которое включало оценку неврологического статуса на 1-е, 3-и и 10-е сут. от начала заболевания, физикальное обследование, исследование системы гемостаза, ЭКГ, дуплексное сканирование магистральных артерий головы и транскраниальное дуплексное сканирование, УЗИ сердца. Все это позволяло определить патогенетический подтип инсульта. Проводилось стандартное лечение антиагрегантами и препаратами гидроксипропилкрахмала, вводились нейропротекторы и антиоксиданты. В течение первых суток от начала заболевания выполнялась ДВ-МРТ головного мозга, по результатам которой определялись локализация и исходный размер ишемического повреждения. ПКТ проводилась на 1-е, 3-и и 10-е сут. от начала инсульта.

Перфузионная компьютерная томография. ПКТ представляет собой наиболее востребованный в настоящее время метод оценки мозгового кровотока, который позволяет дать количественную оценку церебральной перфузии [4, 18, 22, 28]. Его сутью заключается в количественном измерении кровотока путем оценки изменений рентгеновской плотности ткани во время прохождения внутривенно введенного контрастного вещества. Данные, получаемые при ПКТ, представляют собой карты параметров мозгового кровотока, нанесенные на соответствующий аксиальный срез КТ, что позволяет рассчитать их в выбранных участках мозга. Основные перфузионные параметры включают в себя: церебральный объем крови (Cerebral Blood Volume, CBV) – общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани, который измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества (мл/100 г); церебральный кровоток (Cerebral Blood Flow, CBF) – скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем ткани мозга за единицу времени, измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества в минуту (мл/100 г × мин); среднее время прохождения крови (Mean Transit Time, МТТ) – среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани, измеряется в секундах (с). Эти три параметра связаны соотношением:

$$CBV = CBF \times МТТ.$$

В свою очередь, мозговой кровоток (МК или CBF) определяется церебральным перфузионным давлением (ЦПД) и сосудистым сопротивлением (СС):

$$МК = ЦПД / СС.$$

Таким образом, показатели CBV и СС, а также МТТ и ЦПД, связаны обратной зависимостью.

В исследовании использовался протокол ПКТ при первом прохождении контрастного вещества, заключающийся в динамическом сканировании исследуемых областей со скоростью 1 срез/с через 5 с после начала внутривенного введения йодсодержащего контраста (объем – 40 мл, скорость введения – 5 мл/с). Сканирование проводилось на уровне ишемического очага, определенного с помощью предварительно выполненной ДВ-МРТ. ПКТ-исследование выполнялось с помощью 16-срезового мультиспирального компьютерного томографа Philips Brilliance 16P (Royal Philips Electronics, Голландия) и автоматического инжектора KB CT 9000 ADV (Mallinckrodt, США). Для обработки данных ПКТ использовалась программа из пакета Extended Brilliance Workspace (Royal Philips Electronics, Голландия). МРТ-исследование проводилось с помощью томографов Magnetom Symphony 1,5 Т и Magnetom Avanto 1,5 Т (Siemens AG, Германия). Расчет площади очага изменений на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) и ПКТ-картах проводился с помощью программы ImageJ версии 1.38x (Национальный институт здоровья США).

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием методов оценки непараметрических данных с вычислением медианы и межквартильного интервала (25–75-й процентиля) при описательной статистике количественных признаков, критерия Уилкоксона при сравнении 2 связанных признаков, непараметрического дисперсионного анализа по Фридмену при сравнении >2 связанных признаков, критерия Манна-Уитни при

сравнении 2 несвязанных признаков, критерия Краскелла-Уоллиса при сравнении >2 связанных признаков, поправки Бонферрони при множественных сравнениях, метода ранговой корреляции по Спирмену; применялась программа Statistica версии 6.0 (StatSoft Inc., США, 2001). Анализ с использованием ROC-кривых проводился с помощью пакета Attestat версии 10.6.1 (Гайдышев И.П., 2009) и Интернет-калькулятора для построения ROC-кривых JROCFIT версии 1.0.2/JLABROC4 версии 1.0.1 (Johns Hopkins University, США, 2007).

Результаты

Клинические данные

В результате анализа клинической картины заболевания и данных лабораторных и инструментальных методов исследования установлено следующее распределение пациентов по подтипам ишемического инсульта: кардиоэмболический подтип – 17 пациентов (57%), атеротромботический подтип – 12 (40%), лакунарный инсульт – 1 пациент (3%). Пациенты с легким инсультом (оценка по шкале NIHSS в 1-е сут. <8 баллов) составляли 27% (8 чел.), с инсультом умеренной тяжести (от 8 до 16 баллов включительно) – 50% (15) и с тяжелым инсультом (>16 баллов) – 23% (7). В среднем выраженность неврологического дефицита при поступлении составляла 11,5 баллов по шкале NIHSS (7,3–6,0 баллов; здесь и далее в скобках указан межквартильный размах). В клинической картине преобладали двигательные нарушения – парез конечностей различной степени выраженности, который встречался у 95% пациентов, нарушение речи (53%), угнетение уровня сознания, чаще всего – до оглушения (37%). Среди фоновой патологии наиболее часто отмечались: артериальная гипертония (84%), атеросклероз с поражением магистральных артерий каротидной системы (79%), нарушения ритма сердца, как правило, фибрилляция предсердий и экстрасистолия (58%), сахарный диабет 2-го типа (26%), реже – структурные изменения сердца, такие как открытое овальное отверстие (2 случая), миксома ушка левого предсердия (1 случай), инфекционное поражение клапанного аппарата сердца (бактериальный эндокардит – 1 случай) и нарушения свертывающей системы крови (антифосфолипидный синдром – 2 случая).

В течение 10 дней исследования умерли 2 пациента (мужчина 74 лет и женщина 75 лет с исходной оценкой по шкале NIHSS 21 балл и 19 баллов, соответственно). У остальных пациентов в течение острого периода заболевания отмечался регресс неврологической симптоматики: на 3-е сут. от начала заболевания средняя оценка по NIHSS составляла 10,5 баллов (6,0–16,5), на 10-е сут. – 8,5 баллов (3,8–11,8) (различия между 1-ми, 3-ми и 10-ми сут. заболевания были статистически значимыми, $p < 0,01$).

Результаты ПКТ

Время от начала заболевания до проведения ПКТ составило в среднем по всей группе обследованных больных 13,5 час (7,4–20,3). При ПКТ в 1-е сут. инсульта в соответствующем полушарии у 28 пациентов (93%) были выявлены зоны снижения мозгового кровотока, что проявлялось в виде снижения CBF и CBV и увеличения МТТ по сравнению с симметричными участками противоположного полушария (табл. 1). Полученные показатели мозгового кровотока в пораженном полушарии отличались от нормальных значе-

таблица 1: Значения перфузионных параметров в зоне нарушения мозгового кровотока и в неповрежденном полушарии в 1-е сут. от начала инсульта

Полушарие	CBF, мл/100 г х мин	CBV, мл/100 г	МТТ, с
Пораженное	10,0 (4,5–20,1)	1,9 (0,9–2,8)	11,3 (7,8–17,9)
Неповрежденное	47,0 (33,0–70,3)	3,4 (2,8–5,0)	5,0 (3,9–5,9)

Примечание. Все значения приведены в виде: медиана (25-й процентиль – 75-й процентиль). Все показатели в пораженном и неповрежденном полушарии различаются статистически значимо ($p < 0,01$).

ний по данным литературы [28] и соответствовали диапазону значений при инфаркте мозга [7, 14]. Размер очага с измененными перфузионными параметрами составлял в среднем 2836,0 мм² [1415,0–3863,0], 1129,0 мм² [665,0–2184,0] и 2807,0 мм² [1492,0–4222,0] для CBF, CBV и МТТ, соответственно. Была выявлена четкая положительная корреляция между размером зоны сниженного мозгового кровотока и выраженностью исходного неврологического дефицита ($r=0,69$, $r=0,64$ и $r=0,65$ для CBF, CBV и МТТ, соответственно; $p < 0,01$ для всех параметров), а также клиническим исходом заболевания (оценка по шкале NIHSS на 10-е сут.) – значения коэффициента корреляции составили $r=0,62$, $r=0,66$ и $r=0,59$ для CBF, CBV и МТТ, соответственно, при $p < 0,01$ для всех параметров.

Исходно очаги снижения мозгового кровотока отсутствовали у 2 пациентов с наиболее легким инсультом (атеротромботический и кардиоэмболический подтип; исходная оценка по шкале NIHSS – 5 и 6 баллов, соответственно). На 3-и сут. от начала заболевания отмечалось восстановление нарушенного мозгового кровотока в зоне инфаркта еще у 3 пациентов с лакунарным, атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами инсульта (всего вместе с первыми двумя больными – у 17%). На 10-е сут. от начала заболевания восстановление мозгового кровотока произошло в общей сложности у 9 пациентов (всего 30%), в т.ч. у 4 пациентов с атеротромботическим, у 4 пациентов с кардиоэмболическим и у одного пациента с лакунарным подтипом инсульта. В 2 случаях при инсульте кардиоэмболического подтипа у пациентов развилась геморрагическая трансформация инфаркта, в связи с чем завершающее исследование ПКТ у них не проводилась.

Между группой пациентов, у которых к 10-м сут. произошло восстановление мозгового кровотока, и пациентами, у которых к этому времени сохранялись изменения на перфузионных картах, не было выявлено значимых различий по исходной степени тяжести инсульта по шкале NIHSS ($p=0,27$), по площади очага на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) ($p=0,61$) и по площади зоны снижения CBV ($p=0,93$), однако отмечалась тенденция к уменьшению размеров зон сниженного CBF и увеличенного МТТ в группе пациентов без очагов к 10-м сут. ($p=0,07$ для обоих сравнений). Не было отличий между группами по частоте распределения больших, средних и малых инфарктов (по данным ДВ-МРТ в соответствии с классификацией Н.В. Верещагина и соавт., 1986 [1]; $p > 0,05$), однако среди пациентов, у которых к 10-м сут. не наблюдалось очагов сниженной перфузии, инфаркт отмечался лишь у одного (классифицирован как большой), тогда как в группу больных с наличием очагов сниженной перфузии входило 4 пациента с большими инфарктами. Эти две группы не отличались и по распределению внутри них пациентов по подтипам инсульта. Так, в группе с сохраняющимися к 10-м сут. перфузионными нарушениями число пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим инсультом было 9 и 7 (56% и 44%, соответственно), тогда как в группе без очагов на ПКТ-картах число пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами инсульта составило по 4 чел., в нее также вошел один пациент с лакунарным инсультом (44%, 44% и 1%, соответственно).

При сравнении размеров зон измененной перфузии на различных перфузионных картах было выявлено, что размеры очагов измененных CBF и МТТ значимо преобладают над зоной снижения CBV ($p=0,03$ и $p=0,01$, соответственно) и не отличаются друг от друга ($p=0,64$) (рис. 1). На 3-и сут. от начала заболевания различий по площади зон изменения перфузионных параметров не отмечалось. На 10-е сут. соотношения площадей зон измененной перфузии возвращались к исходному уровню: зоны измененных CBF и МТТ преобладали над очагом снижения CBV ($p=0,047$ и $p=0,002$, соответственно) и не отличались друг от друга ($p=0,078$).

С течением заболевания отмечалось уменьшение площади зоны снижения CBF (достоверные различия между 1-ми и

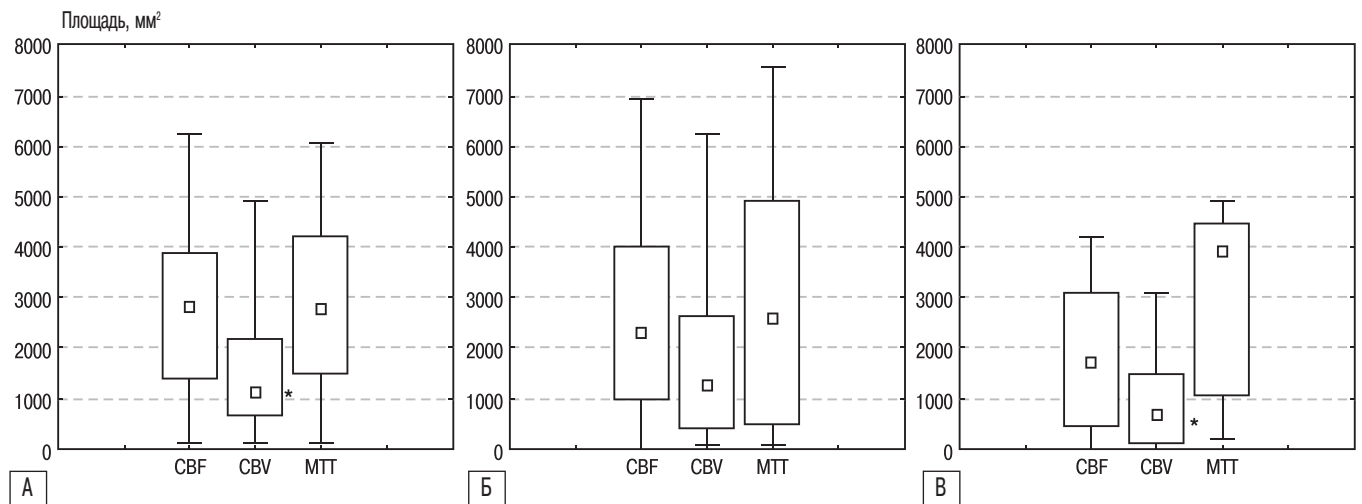


рис. 1: Соотношение площади зон нарушенной перфузии:

Примечание. А – 1-е сут. от начала заболевания; Б – 3-е сут. от начала заболевания; В – 10-е сут. от начала заболевания.

* Значимые различия между размерами очага на карте CBV и картами CBF и МТТ, $p < 0,05$.

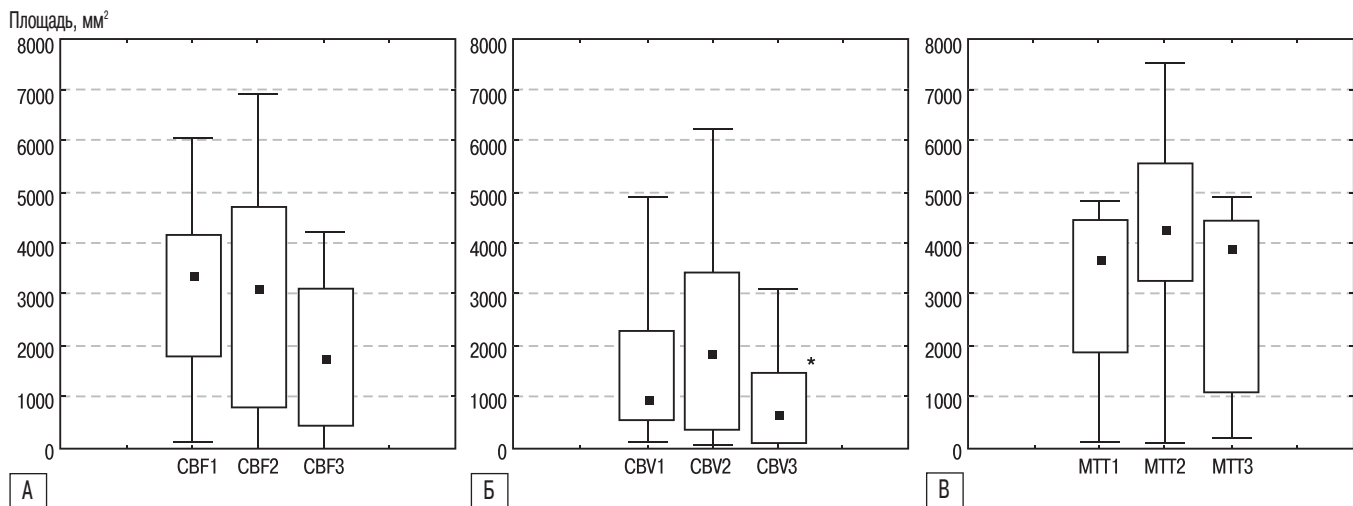


рис. 2: Изменения площади зон нарушения перфузии на протяжении 10 дней острого периода инсульта
Примечание. А – 1-е сут. от начала заболевания; Б – 3-е сут. от начала заболевания; В – 10-е сут. от начала заболевания.
*Значимые различия между размерами очага на карте CBV между 1-ми и 10-ми сут., $p=0,015$.

10-ми сут. и между 3-ми и 10-ми сут., $p<0,001$ и $p<0,002$, соответственно) и CBV (достоверные различия между 1-ми и 10-ми сут. и между 3-ми и 10-ми сут., $p<0,001$ для обоих сравнений). Аналогичная тенденция была выявлена для зоны увеличения МТТ (при анализе различий между 1-ми и 10-ми сут. и между 3-ми и 10-ми сут., соответственно, $p=0,018$ и $p=0,017$). После исключения из анализа пациентов, у которых к 10-м сут. зоны измененной перфузии исчезали, можно было отметить лишь тенденцию к уменьшению зоны сниженного CBF через 10 дней по сравнению с 1-ми и 3-ми сут. инсульта ($p=0,020$ и $p=0,023$, соответственно) (рис. 2). Значимо уменьшалась площадь зоны снижения CBV к 10-м сут. по сравнению с 1-ми сут.

($p=0,015$); отмечалась тенденция к ее уменьшению в интервале между 3-ми и 10-ми сут. ($p=0,019$). Размер очага измененного МТТ не изменялся ($p>0,017$ для всех сравнений). Значимых изменений размеров очага ни на одной из перфузионных карт в течение первых 3 сут. зарегистрировано не было.

Результаты МРТ в режиме ДВИ и их связь с перфузионными изменениями

У всех пациентов при ДВ-МРТ были выявлены инфаркты головного мозга в виде зон сигналов повышенной интенсивности на ДВИ с фактором взвешенности $b=1000$,

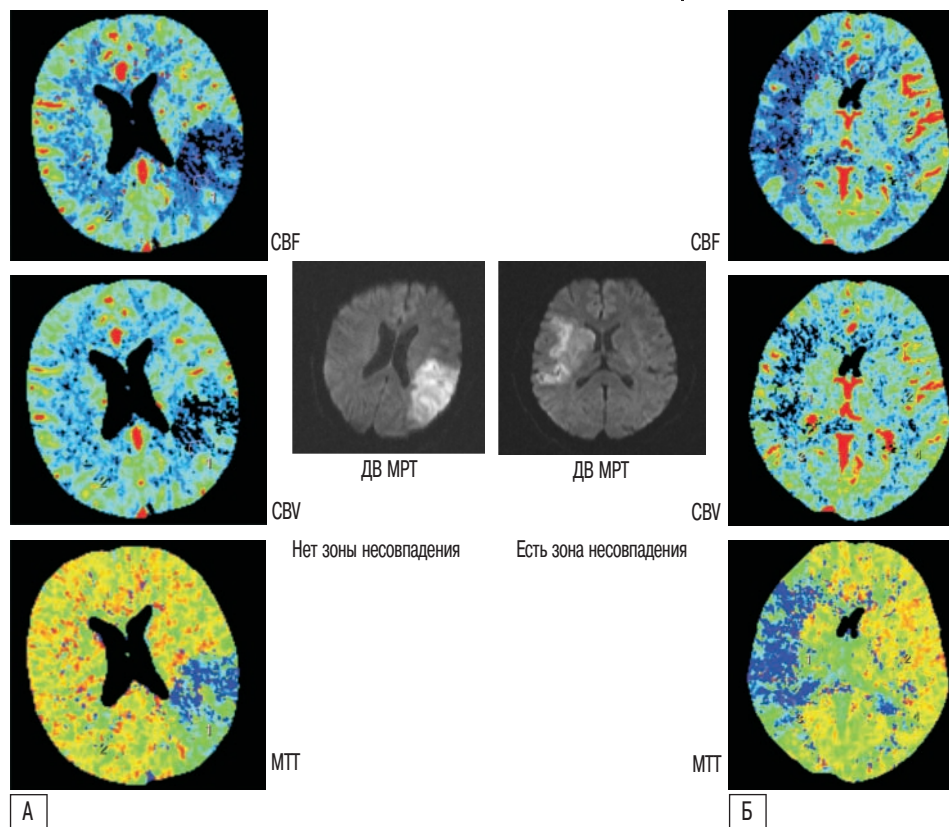


рис. 3: Пациенты с «зоной несовпадения» между размерами очага на ДВ-МРТ и зоной перфузионных изменений на картах CBF и МТТ (А) и без нее (Б):

(А) Пациент А., 52 г. ПКТ выполнена через 4,8 час после развития инсульта. Зона измененного МР-сигнала в теменно-височной области левого полушария большого мозга совпадает с зоной измененных характеристик (CBF, МТТ и CBV).

(Б) Пациент Б., 51 г. ПКТ выполнена через 5 час после развития инсульта. Зона измененного МР-сигнала в височной области, подкорковых структурах и верхней лобной извилине правого полушария большого мозга соответствует зоне сниженного CBV на перфузионных картах. Размеры зоны снижения CBF и увеличения МТТ превышают размер очага на ДВ-МРТ, захватывая лобную, височную доли, подкорковые структуры и частично затылочную долю правого полушария.

медиана площади которых составила 1205,0 мм² (538,0–2195,5 мм²). У пациентов преобладали инфаркты среднего размера (50%), меньшую долю составляли малые (27%) и большие (20%) инфаркты, лишь у одного пациента очаг ишемии был обширным (3%).

При оценке корреляции между размерами очага повышенной интенсивности сигнала на ДВИ (структурные изменения) и площадью очагов на перфузионных картах (функциональные изменения) при исходном исследовании наиболее сильная положительная зависимость была отмечена для параметра CBV ($r=0,91$, $p<0,01$). Также положительная, но несколько менее сильная взаимосвязь с размерами зоны измененной диффузии, отмечалась и для других перфузионных параметров ($r=0,76$, $p<0,01$ для CBF и $r=0,74$, $p<0,01$ для MTT).

Визуальное сравнение перфузионных карт и данных ДВ-МРТ позволило выделить группу пациентов, у которых при исходном исследовании отмечалось несовпадение между размерами очага на ДВ-МРТ и зоной перфузионных изменений на картах CBF и MTT (рис. 3). Число пациентов с зоной обратимого нарушения мозгового кровотока, или «пенумброй» (т.е. с наличием участков мозга, в которых отмечалось изменение CBF и MTT при неизменном сигнале на ДВИ), составило 21 (70% от числа пациентов с наличием зоны измененных параметров перфузии). В эту группу входили 12 пациентов с кардиоэмболическим и 9 пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта, тогда как группу из 9 пациентов без «пенумбры» составляли 5 больных с кардиоэмболическим, 3 пациента с атеротромботическим и 1 больной с лакунарным инсультом. Различия между этими группами пациентов отмечались по размерам очагов на ПКТ-картах и ДВИ (площади зон изменения CBF, CBV и MTT, а также изменения диффузии преобладали в группе с «пенумброй», $p<0,001$, $p=0,046$, $p=0,004$ и $p=0,020$, соответственно), при этом различий по исходной тяжести неврологического дефицита и исходу инсульта на 10-е сут., а также по времени от начала заболевания до проведения ДВ-МРТ и ПКТ-исследования, выявлено не было. У пациентов с наличием «пенумбры» было отмечено значимое превышение исходной площади зон измененного CBF и MTT по сравнению с площадью измененной диффузии ($p=0,001$ и $p<0,001$, соответственно) и отсутствие различий при сравнении очага на ДВ-МРТ и карте CBV. В группе без зоны «пенумбры» исходных различий по площади между зонами измененных CBF, CBV и MTT по сравнению с площадью измененной диффузии выявлено не было. У пациентов обеих групп отмечался значимый регресс неврологической симптоматики к 10-м сут. заболевания ($p=0,002$ для группы с «пенумброй» и $p=0,001$ для группы без нее).

Характер перфузионных изменений в группе пациентов с наличием зоны «пенумбры»

Мы проводили измерение перфузионных параметров в «зоне совпадения» перфузионных нарушений и очага измененной диффузии (зона «ядра» инфаркта) и в зоне «пенумбры», а также в соответствующих областях интактного полушария в динамике заболевания (табл. 2, рис. 4 и 5). Кроме того, рассчитывались относительные показатели перфузии, представляющие собой отношение значений CBF, CBV, MTT в нормальной ткани к значениям соответствующих показателей в зоне ишемии в контрлатеральном полушарии. Использование нормализованных показателей, а не абсолютных значений CBF, CBV и MTT, обусло-

влено значительной вариабельностью последних в зависимости от размеров и локализации выбранных областей интереса при анализе перфузионных карт, а также индивидуальных гемодинамических особенностей каждого пациента, таких, как сердечный выброс, периферическое сопротивление сосудов, локализации очага и т.д.

В зоне, соответствующей «ядру» инфаркта, отмечалось значимое снижение CBF, CBV и увеличение MTT по сравнению с контрлатеральной гемисферой ($p<0,001$). Также CBF и CBV были снижены и в сравнении с показателями в зоне «пенумбры» ($p<0,001$), значения MTT значимо не отличались. «Пенумбра» отличалась от соответствующих участков интактного полушария только по CBF и MTT ($p<0,001$ для обоих сравнений).

На 3-и сут. сохранялись различия по CBF, CBV и MTT между зоной «ядра» инфаркта и интактным полушарием ($p=0,001$, $p=0,037$ и $p=0,007$, соответственно), однако различия по сравнению с показателями в зоне «пенумбры»

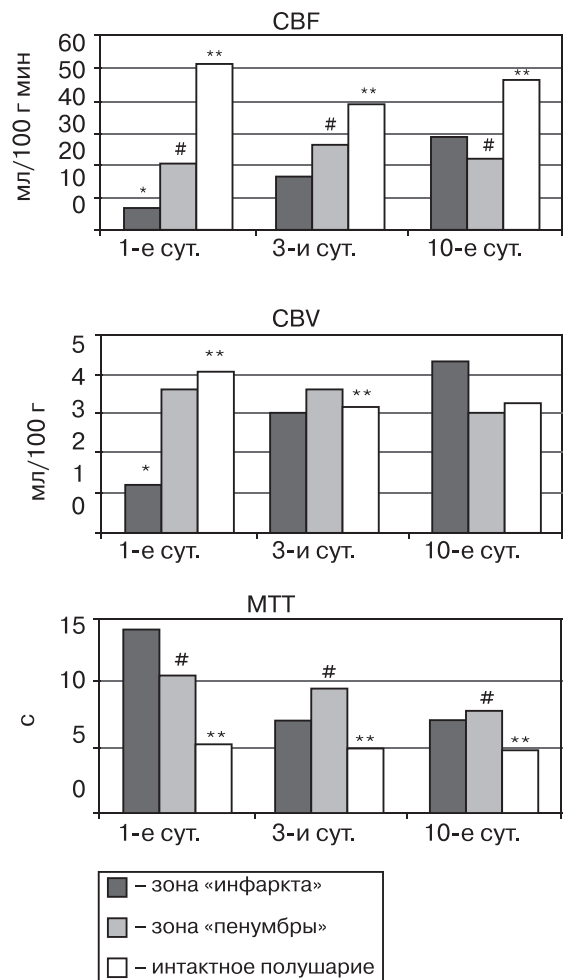


рис. 4: Перфузионные параметры в зоне «ядра» инфаркта, «пенумбры» и соответствующих отделах интактного полушария в 1-е, 3-и и 10-е сут. от начала инсульта

* Значимые различия между значениями CBF и CBV в зоне «ядра» инфаркта и «пенумбры», $p<0,001$.

** Значимые различия между значениями перфузионных параметров в зоне «ядра» инфаркта и в интактном полушарии, $p<0,05$.

Значимые различия между значениями перфузионных параметров в зоне «пенумбры» и в интактном полушарии, $p<0,05$.

таблица 2: Значения перфузионных параметров в зоне «ядра» инфаркта, «пенумбры» и соответствующих отделах интактного полушария в 1-е, 3-и и 10-е сут. инсульта

	Область интереса	CBF, мл/100 г х мин	CBV, мл/100 г	МТТ, с
1-е сут.	Зона «инфаркта»			
	«Ядро» инфаркта	6,7 (2,7–15,7)*	1,2 (0,6–2,4)*	13,9 (8,1–20,9)
	Интактное полушарие	51,1 (38,9–72,4)**	4,1 (3,0–5,0)**	5,1 (3,7–5,9)**
	Относительные показатели	8,0 (3,9–15,1)	3,2 (1,3–5,7)	0,4 (0,2–0,5)
	Зона «пенумбры»			
	«Пенумбра»	20,8 (16,5–26,5)#	3,6 (2,9–4,7)	10,5 (7,6–19,3)#
	Интактное полушарие	52,5 (32,8–71,7)	4,0 (3,5–5,5)	5,5 (3,6–6,1)
Относительные показатели	2,2 (1,5–2,7)	1,0 (0,7–1,4)	0,4 (0,4–0,6)	
3-и сут.	Зона «инфаркта»			
	«Ядро» инфаркта	16,6 (8,7–30,8)	3,0 (1,8–3,4)	7,1 (5,8–18,2)
	Интактное полушарие	43,0 (31,4–57,3)**	3,5 (2,7–4,8)**	5,2 (4,7–6,0)**
	Относительные показатели	2,1 (0,9–5,7)	1,3 (0,8–1,8)	0,7 (0,3–1,0)
	Зона «пенумбры»			
	«Пенумбра»	26,2 (14,4–30,4)#	3,6 (2,4–5,3)	9,4 (6,9–12,6)#
	Интактное полушарие	34,7 (24,4–74,9)	2,8 (2,2–4,8)	4,8 (4,1–6,2)
Относительные показатели	1,6 (1,0–3,0)	0,8 (0,5–1,4)	0,5 (0,4–0,8)	
10-е сут.	Зона «инфаркта»			
	«Ядро» инфаркта	28,7 (12,7–52,0)	4,3 (2,3–5,5)	7,2 (6,5–10,1)
	Интактное полушарие	54,4 (34,4–80,0)**	3,8 (2,6–5,7)	4,5 (3,9–5,7)**
	Относительные показатели	1,9 (1,0–3,8)	0,9 (0,6–3,4)	0,6 (0,5–0,8)
	Зона «пенумбры»			
	«Пенумбра»	22,4 (13,8–35,2)#	3,0 (2,6–4,4)	7,8 (7,5–10,8)#
	Интактное полушарие	40,0 (21,0–58,2)	2,7 (2,2–4,3)	5,1 (4,3–6,2)
Относительные показатели	1,5 (0,9–2,8)	0,9 (0,6–1,4)	0,6 (0,5–0,8)	

Примечание. Все значения приведены в виде: медиана (25-й процентиль – 75-й процентиль).
 * – значимые различия между значениями CBF и CBV в зоне «ядра» инфаркта и «пенумбры», p<0,001;
 ** – значимые различия между значениями перфузионных параметров в зоне «ядра» инфаркта и в интактном полушарии, p<0,05;
 # – значимые различия между значениями перфузионных параметров в зоне «пенумбры» и в интактном полушарии, p<0,05.

нивелировались (p=0,550, p=0,108 и p=0,977, соответственно). В зоне «пенумбры» и противоположном полушарии по-прежнему различались только CBF и МТТ (p=0,021 и p<0,001, соответственно).

К 10-м сут. исчезли различия между зоной «ядра» инфаркта и противоположным полушарием по значению CBV (p=0,823), сохраняясь лишь для CBF и МТТ (p=0,037 и p=0,002, соответственно); различия в сравнении с показа-

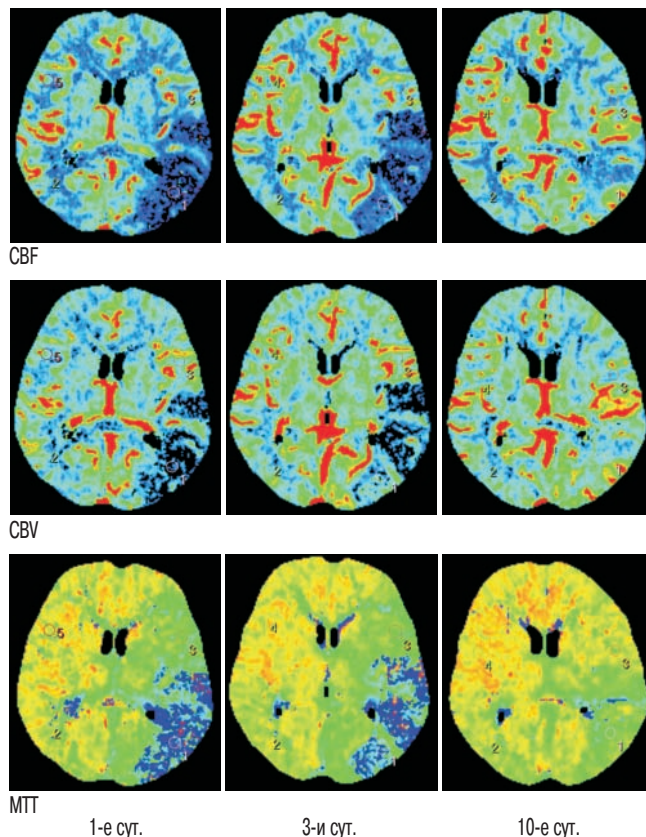


рис. 5: Восстановление кровотока на протяжении 10-ти дней по данным ПКТ. Пациент С., 67 лет. В 1-е сут. от начала заболевания на ПКТ (выполнена через 9 час после развития инсульта) отмечается зона снижения церебральной перфузии в затылочной, височной и частично лобной долях и подкорковых структурах левого полушария большого мозга. На 3-и сут. размеры зон измененных перфузионных параметров несколько уменьшаются. К 10-м сут. отмечается практически полное восстановление кровотока, сохраняются небольшая зона снижения CBF и CBV в височной доле, зона увеличенного МТТ в височной и затылочной долях, частично в подкорковых структурах левого полушария.

телями в зоне «пенумбры» по-прежнему отсутствовали. В зоне «пенумбры» характер различий с интактным полушарием оставался таким же – CBF был ниже, а МТТ – выше по сравнению с контрлатеральной гемисферой (p=0,040 и p=0,001, соответственно).

С течением времени отмечалось увеличение значений CBF на 10-е сут. по сравнению с 1-ми сут. (p=0,002) и значений CBV на 3-и сут. и на 10-е сут. по сравнению с 1-ми сут. (p=0,010 и p=0,005, соответственно) в зоне «ядра» инфаркта. Значимых (p>0,05) изменений МТТ не отмечено. В зоне «пенумбры» изменений показателей перфузии не наблюдались.

В группе пациентов без зоны «пенумбры» достоверных изменений какого-либо из параметров ПКТ в течение времени выявлено не было.

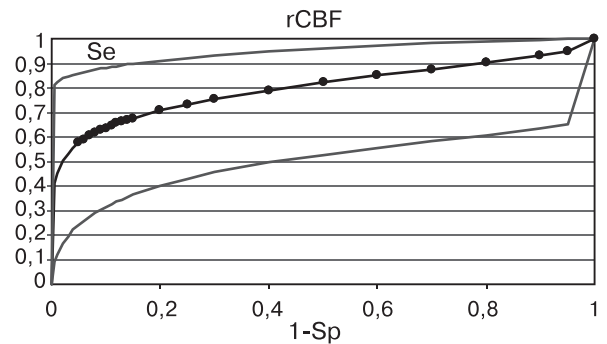
Прогнозирование исхода церебральной ишемии с помощью ПКТ

Для оценки того, какие значения перфузионных показателей указывают на дальнейшую «судьбу» вещества мозга в зоне гипоперфузии – формирование инфаркта или восстановление жизнеспособности участков вещества мозга, был

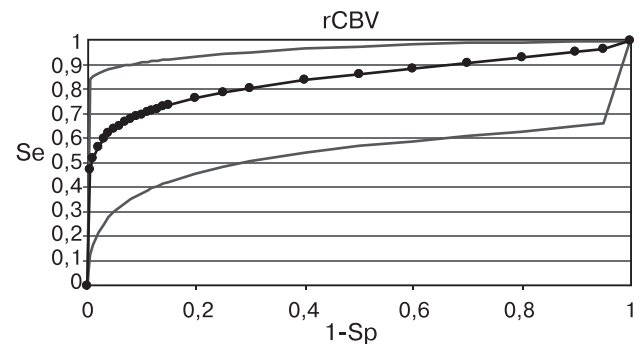
проведен анализ перфузионных параметров с построением т.н. ROC-кривых (англ. *Receiver Operating Characteristic curves*) [15, 16]. Этот анализ, в частности, позволяет оценить чувствительность и специфичность какого-либо показателя для диагностики того или иного состояния, выбрать из нескольких показателей наиболее подходящий для диагностики и определить его пороговые значения. Для проведения ROC-анализа была выделена группа пациентов ($n=16$), у которых размеры зоны гипоперфузии (т.е. зоны сниженного СВФ или удлиненного МТТ) превышали конечные размеры инфаркта на 10-е сут. по данным бесконтрастной КТ. В этой группе были вычислены значения относительных перфузионных показателей (отношение значений показателей ПКТ в непораженном полушарии к показателям на стороне ишемии) в той части зоны гипоперфузии, которая соответствовала нормальной ткани мозга на КТ, выполненной на 10-е сут. В группе пациентов, у которых исходная зона гипоперфузии соответствовала конечным размерам инфаркта ($n=9$; пациенты с «положительным» результатом), вычислялись относительные перфузионные параметры, соответствующие зоне формирования инфаркта на 10-е сут. Для каждого показателя ПКТ была построена ROC-кривая, по оси ординат которой откладывается чувствительность (Se) данного показателя, а по оси абсцисс – значения «1-специфичность» (1-Sp; рис. 6). В соответствии с величиной площади под ROC-кривыми наиболее эффективной является оценка прогноза восстановления жизнеспособности вещества мозга по показателю $rCBV$, хотя значимых различий между площадями выявлено не было ($z < 1,96$ для всех сравнений). В качестве порогового значения $rCBV$ была выбрана величина 1,13, которая соответствует чувствительности, равной 89%, и специфичности, равной 75%. В практическом отношении это означает, что в условиях локальной церебральной ишемии зона, в которой СВВ снижен минимум на 12% по сравнению с противоположным полушарием, скорее всего, в дальнейшем станет зоной инфаркта.

Обсуждение

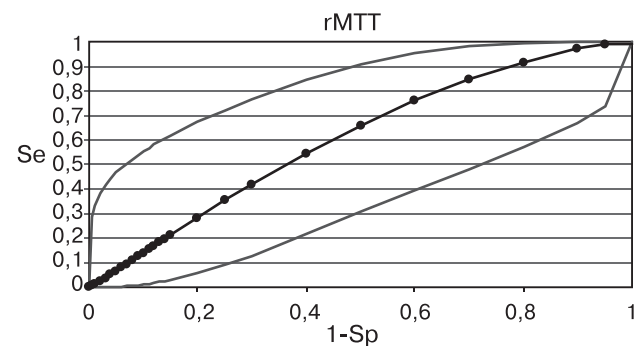
Инфаркт головного мозга при ПКТ-исследовании в первые 24 часа от развития заболевания всегда характеризуется снижением мозгового кровотока в пораженном полушарии. Характер изменений параметров ПКТ объясняется патофизиологическими механизмами нарушения кровотока в зоне ишемии. Известно, что при небольшом снижении церебрального перфузионного давления отмечается компенсаторное расширение церебральных артериол и снижение сосудистого сопротивления, что сопровождается повышением МТТ и СВВ при неизменном СВФ. При дальнейшем снижении церебрального перфузионного давления механизмы ауторегуляции перестают функционировать, расширение церебральных сосудов уже не в состоянии обеспечить достаточную перфузию, что приводит к снижению СВФ и СВВ [22]. В нашем исследовании были представлены пациенты в остром периоде инсульта с уже сформировавшимся ишемическим очагом (в среднем от момента развития инсульта до проведения ПКТ прошло 13,5 час), что подтверждалось результатами ДВИ. К моменту проведения ПКТ в зоне ишемии мы наблюдали снижение СВФ и СВВ наряду с увеличением МТТ, что указывало на срыв ауторегуляции мозгового кровообращения в результате окклюзии приносящего сосуда. Таким образом, наблюдаемая нами картина перфузионных изменений соответствовала имеющимся представлениям о патофизиологических процессах, характерных для острейшего периода церебральной ишемии.



Площадь под кривой AUC = 0,80
Стандартная ошибка SE = 0,11
Оптимальное пороговое значение – 5,06
Чувствительность – 55,56%
Специфичность – 100%



Площадь под кривой AUC = 0,84
Стандартная ошибка SE = 0,09
Оптимальное пороговое значение – 1,13
Чувствительность – 88,89%
Специфичность – 75,00%



Площадь под кривой AUC = 0,84
Стандартная ошибка SE = 0,09
Оптимальное пороговое значение – 1,13
Чувствительность – 88,89%
Специфичность – 75,00%

● ROC-кривая
— 95%-й доверительный интервал

рис. 6: Прогнозирование восстановления жизнеспособности мозговой ткани по перфузионным показателям с помощью ROC-кривых: $rCBF$, $rCBV$, $rMTT$ – относительные перфузионные показатели (церебральный кровоток, церебральный объем крови, среднее время прохождения крови, соответственно); Sp – специфичность значения показателя; Se – чувствительность значения показателя.

При сопоставлении результатов ДВ-МРТ, ПКТ и клинической картины заболевания было установлено соответствие размера очага на диффузионно-взвешенном МР-изображении размеру зоны снижения мозгового кровотока при ПКТ и выраженности исходного неврологического дефицита, что соответствует более ранним данным [8].

Если в первые 24 час от начала инсульта снижение кровотока отмечается у всех больных, то на 3-и сут. от начала заболевания на ПКТ-картах зоны снижения мозгового кровотока сохраняются у 83% пациентов. К 10-м сут. снижение мозгового кровотока в пораженном полушарии отмечается у еще меньшего числа пациентов (70%). Исчезновение очагов измененной перфузии отражает регресс неврологического дефицита. Несмотря на то, что значимых различий (по ряду клинических и визуализационных признаков) между пациентами с восстановившимся кровотоком и больными с сохраняющимся перфузионным дефицитом выявлено не было, необходимо отметить тенденцию к большим размерам зон сниженного CBF и увеличенного МТТ в группе пациентов с сохраняющимися зонами нарушения перфузии (в этой группе было большинство пациентов с большими инфарктами мозга).

Соотношение размеров зон измененной перфузии в первые сут. заболевания выглядит следующим образом: наибольшими размерами характеризуются зоны изменения CBF и МТТ, которые преобладают над зоной снижения CBV. Таким образом, зоны снижения CBF и удлинения МТТ в одинаковой степени отражают распространенность ишемических изменений в веществе мозга. При оценке в динамике к 3-м сут. различия между размерами очагов нивелируются и отмечаются вновь на 10-е сут. Интерпретация этих изменений затруднена вследствие малой мощности статистического анализа (исключались пациенты, у которых к 3-м и 10-м сут. очаги нарушенной перфузии исчезали) и требует дальнейшего изучения.

Одним из наиболее важных вопросов в нашем исследовании являлось выяснение, какой из перфузионных параметров наиболее точно характеризует зону необратимо нарушенного кровотока («ядро» инфаркта) на ПКТ. Таким показателем оказался CBV, что отмечается и другими исследователями [12, 27, 31]. Считается, что очаг измененного МР-сигнала в режиме ДВ-МРТ отражает так называемое «ядро» инфаркта, т.е. зону необратимой гибели нейронов [24, 30], а аналогом «ядра» инфаркта на картах ПКТ может считаться зона снижения CBV. Эти результаты были уточнены при анализе рентгенологического исхода инфаркта – с помощью ROC-анализа был выбран наиболее оптимальный (в плане чувствительности и специфичности) параметр, который позволил бы предсказать развитие необратимого повреждения мозговой ткани. Им стал индекс относительного CBV (непораженное/пораженного полушария), пороговое значение которого составило 1,13 (чувствительность – 89%, специфичность – 75%), что соответствует снижению CBV в пораженном полушарии на 12% по сравнению с интактным полушарием. Таким образом, если различия между CBV в пораженном и непораженном полушарии превышают пороговую величину ($rCBV > 1,13$), то это позволяет предсказать формирование в этом участке ишемии необратимого повреждения – инфаркта.

Проведенный нами анализ представляет собой одну из попыток установить пороговые значения перфузионных параметров. Так, ранее в качестве предиктора трансформации ишемизированной ткани в зону инфаркта предлагалось снижение значений CBF и CBV на 48% и 60%, соответственно, по сравнению с интактным полушарием [21]. В качестве абсолютного порогового значения, отражающего зону инфаркта, предлагалось снижение CBV ниже 2,5 мл/100 г [20]. В одной из работ было показано, что наиболее чувствительным и специфичным показателем, позволяющим дифференцировать зоны ишемизированного белого вещества с возможностью восстановления от очагов инфаркта, является произведение $CBF \times CBV$, пороговое значение которого составляет 8,14 [23]. Одним из основных отличий этих и других сходных работ от нашего исследования, затрудняющих сравнение количественных результатов, явилось применение у значительной части пациентов тромболитической терапии, позволяющей восстановить проходимость окклюзированной артерии и тем самым повлиять на кровоток в зоне ишемии. Кроме того, использовались другие временные рамки исследования и методы постобработки данных ПКТ (например, метод максимального наклона кривой [21]). Полученные нами данные могут эффективно использоваться для прогнозирования исхода ишемии при условии соблюдения единого протокола ПКТ-исследования и позволяют унифицировать оценку и сравнение его результатов.

Согласно нашим данным, зона обратимого снижения мозгового кровотока («пенумбра») отличается от соответствующей зоны контрлатерального полушария по значениям CBF (снижение в 2,2 раза) и МТТ (увеличение в 2,5 раза), от зоны «ядра» инфаркта – по показателям CBF (в 3,1 раза) и CBV (в 2,6 раза). Подобные соотношения перфузионных параметров описаны в литературе при оценке восстановления жизнеспособности вещества мозга по данным бесконтрастной КТ через 5–7 дней после начала заболевания [23]. Таким образом, при помощи ПКТ удается продемонстрировать отсутствие в зоне «пенумбры» необратимых изменений кровотока, которые характеризуются параметром CBV. В целом, зону ишемических нарушений по ПКТ следует оценивать с использованием совокупности параметров: CBF и/или МТТ для оценки всей зоны снижения перфузии и CBV для определения зоны необратимых ишемических изменений. Восстановление кровотока в зоне «инфаркта» характеризуется увеличением CBF и CBV, причем к 10-м сут. значения CBV приближаются к нормальным. Вероятно, это отражает возобновление кровоснабжения ишемизированной ткани вследствие реканализации или «включения» коллатерального кровоснабжения, что влияет на значение CBV и, соответственно, CBF.

Таким образом, ПКТ-исследование в остром периоде ишемического инсульта является эффективным средством мониторинга жизнеспособности вещества мозга и прогнозирования исхода заболевания.

Список литературы

1. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Я. Компьютерная томография мозга. М.: Медицина, 1986.
2. Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Пьяных И.С., Фадеева Л.М. Исследование тканевой перфузии головного мозга методом компьютерной томографии. Медицинская визуализация 2007; 2: 70–81.
3. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2007; 1: 22–28.
4. Сергеев Д.В., Лаврентьева А.Н., Кротенкова М.В. Методика перфузионной компьютерной томографии в диагностике острого ишемического инсульта. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2008; 2: 30–37.
5. Adams H.P. Jr., Bendixen B.H., Leira E. et al. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology 1999; 53: 122–125.
6. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapidsequence computed tomography. Radiology 1980; 137: 679–686.
7. Bandera E., Botteri M., Minelli C. et al. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. Stroke 2006; 37: 1334–1339.
8. Bisdas S., Donnerstag F., Ahl B. et al. Comparison of perfusion computed tomography with diffusion-weighted magnetic resonance imaging in hyperacute ischemic stroke. J. Comput. Assist. Tomogr. 2004; 28: 747–755.
9. Briggs D.E., Felberg R.A., Malkoff M.D. et al. Should mild or moderate stroke patients be admitted to an intensive care unit? Stroke 2001; 32: 871–876.
10. Brott T.G., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989; 20: 864–870.
11. Donnan G.A., Baron J.C., Ma H., Davis S.M. Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. Lancet Neurol. 2009; 8: 261–269.
12. Eastwood J.D., Max M.H., Wintermark M. et al. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. Am. J. Neuroradiol. 2003; 24: 1869–1875.
13. Ebinger M., De Silva D.A., Christensen S. et al. Imaging the penumbra—strategies to detect tissue at risk after ischemic stroke. J. Clin. Neurosci. 2009; 16: 178–187.
14. Galvez M., York G.E., Eastwood J.D. CT Perfusion parameter values in regions of diffusion abnormalities. Am. J. Neuroradiol. 2004; 25: 1205–1210.
15. Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. Radiology 1982; 143: 29–36.
16. Hanley J.A., McNeil B.J. A Method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. Radiology 1983; 148(3): 839–843.
17. Heiss W.D. Flow thresholds for functional and morphological damage of brain tissue. Stroke 1983; 14: 329–331.
18. Hoeffner E.G., Case I., Jain R. et al. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. Radiology 2004; 231: 632–644.
19. Hossmann K.A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann. Neurol. 1994; 36: 557–565.
20. Hunter G.J., Hamberg L.M., Ponzio J.A. et al. Assessment of cerebral perfusion and arterial anatomy in hyperacute stroke with three-dimensional functional CT: early clinical results. Am. J. Neuroradiol. 1998; 19: 29–37.
21. Koenig M., Kraus M., Theek C. et al. Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. Stroke 2001; 32: 431–437.
22. Miles K.A., Eastwood J.D., Konig M. (eds). Multidetector computed tomography in cerebrovascular disease. CT perfusion imaging. Informa UK, 2007.
23. Murphy B.D., Fox A.J., Lee D.H. et al. White matter thresholds for ischemic penumbra and infarct core in patients with acute stroke: CT perfusion study. Radiology 2008; 247: 818–825.
24. Nagesh V., Welch K.M., Windham J.P. et al. Time course of ADC changes in ischemic stroke: beyond the human eye! Stroke 1998; 29: 1778–1782.
25. Parsons M.W., Miteff F., Bateman G.A. et al. Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. Neurology 2009; 72: 915–921.
26. Parsons M.W. Perfusion CT: is it clinically useful? Int. J. Stroke 2008; 3: 41–50.
27. Schramm P., Schellinger P.D., Klotz E. et al. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. Stroke 2004; 35: 1652–1658.
28. Shetty S.H., Lev M.H. CT perfusion. In: Gonzalez R.G., Hirsch J.A., Koroshetz W.J. et al. (eds) Acute ischemic stroke: imaging and intervention. Berlin: Springer-Verlag, 2006.
29. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1581–1587.
30. Warach S., Gaa J., Siewert B. et al. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Ann. Neurol. 1995; 37: 231–241.
31. Wintermark M., Reichhart M., Thiran J.P. et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. Ann. Neurol. 2002; 51: 417–432.

Cerebral perfusion in the acute ischemic stroke: clinical and CT-perfusion assessment

D.V. Sergeev, M.V. Krotenkova, M.A. Piradov

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: ischemic stroke, cerebral perfusion, perfusion CT, diffusion-weighted MRI.

Assessment of cerebral perfusion in patients with acute ischemic stroke by means of perfusion CT (PCT) allows retrieving quantitative data on the cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV) and mean transit time (MTT). Thirty patients at earliest stages (first 24 hrs) of ischemic supratentorial stroke were studied, of whom patients with moderate-to-severe stroke predominated (median NIHSS score of 11.5). PCT was performed on day 1, 3 and 10, and diffusion-weighted MRI (DWI) on day 1. It was shown that cerebral ischemia in the acute stage was characterized by the decrease of CBF and CBV (10.0 ml/100g x min and 1.9 ml/100 g, respectively), and the increase of MTT (11.3 s). CBV lesion correlates well with the DWI lesion ($r=0.91$), i.e. with irreversible ischemic tissue

damage, and its size is smaller than the sizes of CBF and MTT lesions. This mismatch reflects the “penumbra” zone. The infarct “core” has decreased CBF and CBV, and elevated MTT, while the “penumbral” tissue has only decreased CBF and elevated MTT when compared to the normal hemisphere. The “penumbra” and the “core” differ by values of CBF and CBV, but this difference is shaded by day 3. Increase of CBV in the infarct “core” in the course of stroke indicates the restoration of blood flow. A prognostic index is elaborated which allows predicting the transformation of ischemia into irreversible tissue damage: it is the decrease of CBV for more than 12% compared with the intact hemisphere.

Контактный адрес: Пирадов Михаил Александрович – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии НЦН РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., 80. E-mail: piradov@neurology.ru

Д.В. Сергеев – аспирант НЦН РАМН;

М.В. Кротенкова – зав. отделом лучевой диагностики НЦН РАМН.