

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.В.ВИШНЕВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Вишневская Анна Вадимовна

**ВОЗМОЖНОСТИ НИЗКОДОЗОВОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ
КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОЙ
ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ
БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ**

14.01.13 –лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор Кармазановский Г. Г.

Москва 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ПЕРФУЗИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ (обзор литературы)	13
1.1. Лучевые методы диагностики в нейровизуализации.....	13
1.2. Ограничение применения лучевых методов диагностики	16
1.3. Перфузионная компьютерная томография в изучении микроциркуляторного русла головного мозга	20
1.3.1 Основа метода перфузионной компьютерной томографии	22
1.3.2 Методы математического анализа зависимостей «контраст-время» использующиеся для построения визуальных карт перфузии	25
1.3.3 Современные тенденции усовершенствования математических методов обработки данных.....	33
1.3.4 Применение ПКТ в клинической практике	34
1.4. Методы снижения лучевой нагрузки при КТ-перфузии головного мозга	39
1.4.1 Увеличение интервала временного разрешения	42
1.4.2 Напряжение на рентгеновской трубке.....	42
1.4.3 Снижение силы тока.....	44
1.4.4 Шумоподавление	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1. Общая характеристика исследования	49
2.2. Общая характеристика пациентов	51
2.3. Общая методика проведения КТ-исследований	54
2.3.1 КТ-исследование головного мозга	54
2.3.2 КТ-ангиография	55
2.3.3 КТ-перфузия	58
2.3.4 Методика оценки качества полученных изображений	62

2.3.5 Методика количественной оценки данных перфузии	64
2.4. Оценка лучевой нагрузки	69
2.5. Статистический анализ данных	70
ГЛАВА 3. СРАВНЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИБРИДНЫХ ИТЕРАТИВНЫХ РЕКОНСТРУКЦИЙ IDOSE РАЗНЫХ УРОВНЕЙ СО СТАНДАРТНЫМИ РЕКОНСТРУКЦИЯМИ (FBR) И ОЦЕНКА ИХ ВЛИЯНИЯ НА ПАРАМЕТРЫ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ С РАЗНОЙ ЛУЧЕВОЙ НАГРУЗКОЙ.....	71
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО СТЕНО- ОККЛЮЗИРУЮЩЕГО ПОРАЖЕНИЯ МАГИСТАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ШЕИ НА ПАРАМЕТРЫ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	96
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АБСОЛЮТНЫХ И ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ ПРОГРАММНЫХ ПАКЕТОВ ПОСТПРОЦЕССОРНОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	127
ВЫВОДЫ.....	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГЭБ- гемато-энцефалический барьер
- БЦА – брахио-цефальные артерии
- ВК – Виллизиев круг
- ВСА - внутренняя сонная артерия
- ЗМА – задняя мозговая артерия
- КВ - контрастное вещество
- КТ – компьютерная томография
- КУ – контрастное усиление
- КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОФЭКТ (SPECT)– однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ПКТ - перфузионная компьютерная томография
- ПМА – передняя мозговая артерия
- ПО – программное обеспечение
- ПЭТ –позитронно-эмиссионная томография
- САК - субарахноидальное кровоизлияние
- СМА – средняя мозговая артерия
- СТИЛЛ – синдром позвоночно-подключичного обкрадывания
- bSVD - block-circulant singular value decomposition - время задержки поступления контрастного препарата в ткани головного мозга
- CBV - cerebral blood volume - средний объем мозгового кровотока
- CBF - cerebral blood flow - скорость церебрального кровотока
- CTDI - значение дозы облучения при КТ
- CTDIvol - значение объемного индекса дозы КТ
- DLP - значения произведения дозы на длину сканирования
- ED - эффективная доза
- FBP - Filtered back projection - метод фильтрованной обратной проекции
- iDose - гибридная итеративная реконструкция (Philips Healthcare)

IR - Iterative reconstruction – метод итеративных реконструкций изображения

MTT - mean transit time - среднее время транзита крови

SD - шум в изображении

SNR - соотношение сигнал-шум

TDC - Time Density Curve - кривая «контраст- время»

TTP - time to peak - время достижения пика контрастного усиления

TID - Time Insensitive Deconvolution - принцип математической обработки задержки поступления контрастного вещества в микроциркуляторное русло головного мозга

TSD - Time Sensitive Deconvolutin – принцип математической обработки задержки поступления контрастного препарата в единицу объема ткани головного мозга

ROI - region of interest – регион интереса

aROI - регион интереса для приносящей артерии

vROI - регион интереса для выносящей вены

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучаемой проблемы

Компьютерная томография - метод диагностики, применяется относительно недавно (с 1972 г), однако в настоящее время прочно занимает одно из лидирующих мест среди лучевых методов исследования. В нейрорадиологии он используется не только для визуализации анатомических структур в норме и патологии, но и для оценки сложных функциональных характеристик, одной из которых является перфузия крови в тканях [10]. Теоретическая основа КТ-перфузии, позволяющей достоверно оценить микроциркуляцию крови в единице объема органа или ткани была разработана еще в 1980 году [7,46], однако широкое применение метод получил лишь к началу XXI века, благодаря развитию достаточно «мощных» мультidetекторных и мультиспиральных КТ-томографов, позволяющих выполнять эти исследования в условиях клинических стационаров.

За последние 20 лет наблюдаются стремительные темпы роста технического прогресса в методах лучевой диагностики, иногда даже опережающие возможности планомерного освоения оборудования. К примеру, только за два года с 1998 по 2000 гг. количество аппаратов МСКТ в мире выросло в 100 раз [101], а в настоящее время оно уже с трудом поддается точному подсчету. Столь же быстро начало возрастать количество проводимых исследований, что в разы увеличило долю ионизирующего излучения, получаемую от КТ-сканирований, среди общего количества медицинского облучения [42]. Стоит также отметить, что в начале XXI века «самые передовые» исследования в лучевой диагностике, были проведены на 16-срезовых томографах и тогда же были проведены работы по стандартизации протоколов сканирования, использующиеся до настоящего времени в большинстве стационаров. Однако, сейчас даже 320-срезовые МСКТ не являются эксклюзивным оборудованием и используются для проведения рутинных исследований в лечебно-диагностических учреждениях. Естественно, что работа на более совершенном оборудовании требует проведения новой

оптимизации протоколов исследования, с учетом возрастающей лучевой нагрузки, при использовании более «мощных» сканеров [47,93,125,140].

Применение КТ-перфузии всегда было ограничено преимущественно узким полем сканирования и относительно высокой дозой лучевой нагрузки [6,7], но после внедрения в клиническую практику МСКТ- систем с широкой полосой детекторов, именно возросшая доза ионизирующего излучения стала главным недостатком метода [10].

Поиском компромисса между качеством получаемых данных и уменьшением отрицательного влияния исследования на здоровье пациента в последние годы заняты все основные производители МСКТ-оборудования. С каждым новым поколением КТ-сканеров увеличивается их разрешающая способность и, одновременно с этим, совершенствуются алгоритмы обработки и реконструкции полученных данных. Однако, именно это создает новую существенную проблему: разные производители медицинского оборудования, одновременно разрабатывают отличные друг от друга системы постпроцессорной обработки данных, и результаты проводимых количественных методов диагностики зачастую невозможно сравнивать, несмотря на применение «стандартных» протоколов сканирования [70]. Дополнительной особенностью метода КТ-перфузии является его высокая зависимость от состояния пациента на момент исследования, правильности укладок и контрастного усиления [95], выбора интересующих регионов интереса при оценке специалистом. Также описана зависимость результатов исследований и от метода постпроцессорной математической обработки данных, которая варьируется у разных производителей КТ-сканеров [58,70].

Несмотря на вышеописанные ограничения применения и потенциальную вариабельность результатов, КТ-перфузия имеет ряд неоспоримых преимуществ перед другими методами оценки микроциркуляторного русла головного мозга, основными из которых является широкая доступность, быстрота проведения и минимальное количество противопоказаний [7,10]. Это же определяет и основную

область ее применения – обследование пациентов при необходимости быстрой и достоверной диагностики наличия нарушения мозгового кровообращения.

С другой стороны ведущей причиной ОНМК является атеросклеротическое поражение сосудов шеи, а атеросклероз - это длительно текущее хроническое заболевание [8]. В настоящее время абсолютно доказана эффективность хирургического лечения стенозов брахиоцефальных артерий в предотвращении ОНМК [8,28], а также необходимость тщательной, комплексной предоперационной диагностики. Хроническая ишемия головного мозга разной степени выраженности в большинстве случаев предшествует развитию ОНМК и при возникновении прогрессирующего неврологического и когнитивного дефицита необходима не только оценка степени поражения магистральных сосудов шеи, но и функционального состояния тканей головного мозга, для выявления групп риска по возможным интра- и постоперационным осложнениям. Стоит подчеркнуть, что до сих пор не определены четкие показания к применению КТ-перфузии вне острых состояний. Несмотря на наличие работ, описывающих применение метода при обследовании разных групп пациентов с хроническим поражением артерий шеи [18], отсутствуют точные критерии отбора пациентов, нуждающихся в обязательном комплексном обследовании, включающем оценку микроциркуляторного русла головного мозга.

Таким образом, до настоящего времени не созданы стандартизированные низкодозовые протоколы сканирования для КТ-перфузии головного мозга, применение которых будет оптимальным в условиях многопрофильных стационаров, оборудованных мультиспиральными компьютерными томографами. Также требует более подробного изучения возможность максимального снижения лучевой нагрузки при исследованиях с учетом возможности применения разных уровней алгоритмов постпроцессорных реконструкций данных для повышения качества результатов исследований. Четко не определены границы возможной вариабельности результатов КТ-перфузии при использовании разных коммерческих программных пакетов обработки данных. Все вышеперечисленное и определило актуальность настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизация и стандартизация протокола сканирования перфузионной компьютерной томографии для повышения безопасности метода и увеличения эффективности диагностики нарушений микроциркуляции в тканях головного мозга у пациентов с хроническими стенозирующими поражениями брахиоцефальных артерий.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Разработать оптимальный протокол сканирования для проведения перфузионной компьютерной томографии головного мозга, позволяющий при сохранении качества получаемого изображения достичь минимальной лучевой нагрузки.
2. Изучить возможности итеративной реконструкции в сохранении качества изображения при проведении низкодозовой перфузионной компьютерной томографии головного мозга.
3. Определить влияние использования разных коммерческих программных пакетов математической обработки данных на абсолютные и относительные количественные показатели параметров перфузионной компьютерной томографии головного мозга.
4. Используя новые оптимизированные низкодозовые протоколы перфузионной компьютерной томографии, выявить зависимость показателей микроциркуляции головного мозга от степени выраженности сочетанных стенозирующих и окклюзирующих поражений брахиоцефальных артерий, а также от вариантной анатомии Виллизиева круга.
5. Определить диагностическую значимость низкодозовой перфузионной компьютерной томографии в оценке хронических микроциркуляторных изменений тканей головного мозга у пациентов с сочетанным стенозирующим и окклюзирующим поражением брахиоцефальных артерий разной степени выраженности.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

На большом клиническом материале доказана эффективность применения разработанных оптимальных протоколов перфузионной компьютерной томографии головного мозга для максимально возможного снижения лучевой нагрузки при сохранении качества исследований и их диагностической значимости у пациентов с хроническими стено-окклюдизирующими поражениями брахиоцефальных артерий.

Впервые изучена возможность применения дополнительной обработки данных перфузионной компьютерной томографии, в виде гибридной итеративной реконструкции для сохранения диагностической значимости результатов исследований при использовании низкодозовых протоколов сканирования и доказано отсутствие ее значимого влияния на оцениваемые количественные параметры перфузии.

Впервые в отечественном исследовании на большом клиническом материале доказана зависимость абсолютных количественных результатов перфузионной компьютерной томографии головного мозга от выбора коммерческого программного пакета обработки данных, что позволяет рекомендовать использовать относительные характеристики перфузии, при невозможности использования идентичных программных пакетов обработки данных.

Доказана эффективность использования низкодозовых протоколов перфузионной компьютерной томографии для оценки особенностей микроциркуляции в тканях головного мозга у пациентов с выраженным стено-окклюдизирующим поражением магистральных артерий шеи и при вариантной анатомии Виллизиева круга, а также определены показания к ее проведению.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Разработан, стандартизирован и внедрен в клиническую практику низкодозовый протокол КТ-перфузии головного мозга, позволяющий, по сравнению с ранее использованными протоколами сканирования, значимо

снизить лучевую нагрузку на пациентов без ухудшения качества изображений и снижения диагностической значимости метода.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Применение разработанного и оптимизированного низкодозового протокола перфузионной компьютерной томографии головного мозга позволяет снизить эффективную дозу облучения на 68,1% без потери диагностической значимости метода.
2. Использование разных коммерческих программных пакетов обработки данных перфузионной компьютерной томографии существенно влияет на абсолютные значения показателей перфузии тканей головного мозга, вследствие чего, при невозможности использования идентичных программных пакетов следует использовать в диагностических целях только относительные показатели параметров перфузии.
3. Перфузионная компьютерная томография выявляет зависимость между тяжестью стено-окклюзирующих поражений брахиоцефальных артерий а также строением Виллизиева круга и изменениями микроциркуляции головного мозга, что может оказать значимое влияние на планирование хирургической тактики лечения, и при ведение пациентов в послеоперационном периоде.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ В ПРАКТИКУ

Разработанные и оптимизированные протоколы перфузионной компьютерной томографии головного мозга используются в качестве стандартных в отделе лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные положения и материалы диссертации представлены в виде устного доклада на международном конгрессе ECR 10 марта 2014 года, Вена;

устного доклада на Невском радиологическом форуме 10 апреля 2015 года, Санкт-Петербург; постерного доклада на всероссийском национальном конгрессе «Радиология» 26 мая 2015 года, Москва; устного доклада на международном конгрессе ECR 4 марта 2016 года, Вена.

Апробация диссертационного исследования проведена на расширенном заседании научной проблемной комиссии «Хирургия сосудов» отдела сердечно-сосудистой хирургии и отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава РФ 29 декабря 2016 года.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертационной работы опубликовано 10 работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 160 страницах компьютерного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 35 отечественных и 114 иностранных источников. Представленный материал иллюстрирован 38 рисунками и 25 таблицами.

ГЛАВА 1. ПЕРФУЗИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

1.1. Лучевые методы диагностики в нейровизуализации

Желание понять структуру и функцию головного мозга существовало с древнейших времен что подтверждается многочисленными примерами: от трепанационных отверстий в древних костях, создания хрустальных черепов загадочными мастерами, до декапитации, как одного из самых быстрых и надежных способов казни. В последние десятилетия этот интерес сконцентрирован на не инвазивных методах изучения мозга *in vivo* и появление их в основном связано с развитием нейрорентгенологии [2,10].

После открытия В.К. Рентгеном X-лучей в 1895 года, лучевая диагностика формировалась и развивалась стремительными темпами и Россия практически не отставала от остального мира [10,15,30,33].

Начало развития методов диагностики патологических процессов в полости черепа датируется концом 10-х - началом 20-х гг. XX века [14]. В это время возникли почти одновременно краниография, спондилография, вентрикулография и пневмоэнцефалография (1919-20 гг.), классическая рентгеновская томография (1921 г.), ангиография с использованием первых контрастных веществ (1927 г.), а также и математическая основа для создания в будущем метода реконструктивной томографии (1917 г.) [2,3,10,13,15,19,29,30,33,90].

Вторым по важности прорывом в истории нейрорентгенологии после, собственно, открытия «X-лучей», можно назвать создание в 1960-х годах метода компьютерной томографии (КТ), впервые позволившего объективно оценить состояние органов и тканей непосредственно *in vivo*, а также отличать нормальные ткани от патологически измененных [10,30]. Первая математическая основа для него, с учетом экспоненциального закона ослабления излучения, была разработана еще в 1917 году И. Радоном [29], однако только в 1963 году, после создания А. Кормаком алгебраического алгоритма определения коэффициента рентгеновского ослабления в каждом элементе объекта, стал возможным переход от линейной томографии к «истинному» послойному сечению объектов и

широкому применению самой передовой, на тот момент, методики в клинической практике помешало лишь отсутствие достаточно производительных компьютеров [10,29,33,132].

В 1967 году, английский инженер Г. Хаунсфилд пришел к выводу о возможности построения изображения тонкого слоя исследуемого объекта из набора проекций, полученных с помощью сканирующего устройства. В отличие от А. Кормака, применявшего строго математические модели для реконструкции данных, Г. Хаунсфилд использовал для тех же целей итерационный метод, который не имел строго математического обоснования, но на практике давал достоверный результат и изображения высокого качества [15,29,132].

Можно сказать, что первое применение метода компьютерной томографии в клинической практике было напрямую связано с нейрорентгенологией, поскольку Г. Хаунсфилд выбрал объектом своих исследований именно голову, правда, из чисто практических. Первый прототип компьютерного томографа был спроектирован для сканирования головного мозга в 1971 году, а первое успешное исследование выполнено в 1972 году [10,15,29,33,132].

В настоящее время предложенные А. Кормаком и Г. Хаунсфилдом алгоритмы не применяются при проектировании сканеров. Вместо них реализованы различные модификации метода «свертки» и «обратной свертки», который был предложен в 1961 году группой ученых-математиков и инженеров. Позднее выяснилось, что ими были повторно открыты методы, разработаны еще И. Радоном в 1917 году [7,29].

В 1986 году был разработан новый принцип спирального сканирования для сбора данных в компьютерной томографии, но только в 1990 году, после выпуска первого серийного томографа «Siemens SOMATOM PLUS» с возможностью спиральной томографии, он стал использоваться повсеместно [2,29].

Это позволило частично разрешить проблему длительного временного разрешения при проведении исследований, а создание спирального компьютерного томографа со множественными рядами детекторов (МСКТ) позволило решить эту проблему полностью [2,10,13,30].

В последние годы, компьютерная томография заняла лидирующее место среди методов диагностики в нейрорадиологии, успешно конкурируя с методом магнитно-резонансной томографии и значительную роль в этом сыграло стремительное увеличение оснащённости медицинских учреждений современными МСКТ сканерами. Так, если в 1998 году в мире существовало лишь 10 МСКТ, то к 1999 году уже 100, а к 2000 году - более 1000 [15]. В распоряжении городских стационаров появляется все более совершенное оборудование. Например, в начале 2000-х годов большинство «самых передовых» на тот момент исследований было проведено на 16- и 64- срезовых сканерах, а в настоящее время даже 320-срезовые томографы используются достаточно широко в клинической практике, что, естественно, требует более тщательного обучения медицинского персонала, а также вызывает очевидную необходимость максимальной оптимизации и стандартизации протоколов исследования, для исключения критического повышения дозы ионизирующего излучения во время проведения исследований [10].

Совершенствование технического оборудования имеет и обратную сторону. Работа F. Mettler, выполненная в 2009 году [128], показала, что за последние 10-15 лет во всем мире наблюдается двукратное увеличение получаемой больным эффективной дозы от медицинских исследований, а в развитых странах эта цифра может быть значительно больше, достигая практически 6-и кратного увеличения [88,95,106]. Кроме модернизации технического оборудования, на рост дозы облучения влияет увеличение количества назначаемых исследований [10,13,14]. Свою роль в этом сыграло расширение диагностических возможностей лучевых методов исследования. Так, компьютерная томография в настоящее время может быть использовано не только просто для визуализации анатомических структур головного и спинного мозга в норме и патологии, но и для оценки их функциональных особенностей, что значительно увеличивает диагностическую значимость метода, но требует максимально современного технического оснащения и сопровождается заметно более высокой лучевой нагрузкой. [10].

Таким образом, на первом месте, среди «опасностей» при проведении КТ-исследований несомненно стоит величина получаемой пациентом эффективной дозы облучения и именно ее мы можем и должны контролировать и максимально снижать, оптимизируя протоколы сканирования и внедряя их в рутинную практику врачей.

1.2. Ограничение применения лучевых методов диагностики

В. К. Рентген в своих исследованиях не изучал биологическое воздействие рентгеновских лучей, и известно о нем стало намного позже. Многие выдающиеся ученые, а также простые врачи и рентгенлаборанты пострадали просто от того, что не знали об опасности и не принимали никаких мер для собственной защиты [30,33]. В настоящее время эффекты воздействия ионизирующего излучения на разные органы и ткани, как и на организм человека в целом, изучены достаточно хорошо. Однако, некоторые исследования показывают относительно низкий уровень понимания как врачами, так и пациентами возможного риска развития патологических изменений вызванных непосредственно проводимым рентгенологическим обследованием [57]. Молодые специалисты склонны недооценивать опасность проведения множественных повторных КТ-исследований, особенно с использованием мультифазовых протоколов контрастного усиления или с узким полем сканирования, а около 20% врачей ни в каких случаях не информируют о них пациентов [57,65]. Из-за такой «неосведомленности» как врачей так и пациентов, чаще могут возникать «неожиданные» реакции, которые можно было бы легко предотвратить при использовании низкодозовых протоколов сканирования, четком планировании контрольных исследований вплоть до отдаленного периода, а также использовании альтернативных методов диагностики, не связанных с лучевой нагрузкой [49].

Патологическое влияние ионизирующего излучения связано с повреждением клеток на молекулярном уровне из-за воздействия на них потоков

заряженных частиц. Его условно разделяют на две группы: детерминированные и стохастические патологические эффекты [34,108].

К детерминированным, относятся эффекты, у которых именно выраженность, а не вероятность возникновения возрастает с увеличением дозы облучения, как при однократных исследованиях, так и в результате кумуляции излучения. Самыми известными из них являются лучевые ожоги (эритема), выпадение волос (алопеция), потемнение хрусталика (катаракта) и фиброзные изменения тканей [51,84,116,119,127,131,133]. Особенностью таких реакций является то, что всегда существует «пороговая доза» облучения, до достижения которой изменения не проявляются клинически, что, в некоторых случаях, может «скрывать» негативные последствия при проведении однократных исследований с разовой высокой лучевой нагрузкой, не достигающей «критических значений». Детерминированные эффекты преимущественно наблюдаются при проведении лучевой терапии и как реакция кожи на «сверхпороговые» дозы при однократных диагностических исследованиях, и проявляются в течении месяца после процедур. Было также отмечено, что при однократном облучении поверхности кожи в дозе более 3-5 Гр патологических изменений может и не наблюдаться, однако при повторных процедурах, уже с меньшими дозами, они возникают, и иногда выражены даже в большей степени, что могут принять за «атипичные» и «непредсказуемые» реакции [84,129].

Вероятность возникновения детерминированных эффектов при проведении рутинных КТ-исследований относительно невелика, но она увеличивается при проведении их в динамике, особенно при выполнении исследований с «узкими» полями сканирования на одном и том же уровне [137].

Первое упоминание о рентген-индуцированных изменениях кожи после КТ-исследования головного мозга было опубликовано в 2004 году. Описаны результаты обследования 22 пациентов, которым неоднократно была выполнена перфузионная компьютерная томография (ПКТ), дополненная КТ-ангиографией сосудов головного мозга, что привело к достижению неоправданно высокой дозы облучения. У 8 из них лучевая нагрузка превысила цифру 3 Гр, что привело, к

аллопеции в виде характерного «ободка» на волосистой части головы, соответствующего по размерам области сканирования при ПКТ [81]. Подобная, критически высокая, доза облучения может быть достигнута достаточно редко, учитывая, что эффективная доза за одну процедуру ПКТ в среднем достигает 2-6 мЗв, а «пороговая» доза для возникновения аллопеции должна превысить 3000 мЗв. Однако, при неоднократных повторных исследованиях и использовании некорректно выбранных протоколов сканирования опасность возникновения их вполне реальна. К тому же, хотя эритему можно назвать лишь «косметическим» дефектом, учитывая ее локализацию, это несомненно сильно влияет на качество жизни пациента и его психо-эмоциональное состояние [84].

Более грозным осложнением проведения КТ-исследования головы и шеи, а в большей степени, при проведении КТ-перфузии головного мозга, является рентген-индуцированная катаракта. Несмотря на то, что «пороговой» дозой для ее возникновения ранее считали 2 Гр (2000 мЗв) [127,131], но по некоторым данным она гораздо ниже и может составлять всего лишь 0,5 Гр (500 мЗв) [116,119]. Простое действие: укладка пациента на спину с приведением его подбородка к груди, позволяет практически во всех случаях «вывести» глазное яблоко и хрусталики глаза из зоны «максимального облучения» при проведении ПКТ, что существенно снижает опасность возникновения катаракты [51]. Эта же цель может быть достигнута путем поворота гентри, с расположением оси сканирования перпендикулярно к основанию черепа, но эта функция чаще доступна на более «простых» томографах, с небольшим количеством детекторов. Однако такой легкий и очевидный способ «защиты» глаз становится невозможным, если ПКТ проводится на современных томографах, с широким полем сканирования для исследования особенностей микроциркуляции в тканях всего головного мозга [44,145], что в очередной раз подчеркивает необходимость тщательной оптимизации протоколов сканирования и максимально возможного снижения дозы облучения [51]

К стохастическим эффектам относят те, что могут возникнуть лишь гипотетически, и величина полученного облучения влияет именно на вероятность

их возникновения а не на выраженность изменений. Наиболее грозным из них является риск развития онкологических заболеваний. Существует общепринятая модель для прогнозирования стохастических эффектов (linear-no-threshold, LNT), основываясь на которой, однако, можно сказать, что тяжесть стохастических эффектов относительно непредсказуема и возникновение их не исключено даже при «малых дозах» облучения [68,116]. Споры о правомочности использования этой модели и ее надежности при прогнозировании стохастических эффектов от малых доз облучения до сих пор обсуждается. Например, D. J. Brenner и E. J. Hall в своем исследовании [47] проведенном в США в 2007 году, прямо указывали, что до 2% всех онкологических заболеваний в мире могли быть вызваны диагностическими процедурами компьютерной томографии. Это исследование произвело настоящий фурор, особенно на фоне усиливающейся канцерофобии пациентов и одновременным увеличением проведения диагностических исследований, как скрининга рака на ранних стадиях. Однако, В. R. Scott, уже в 2008 году [68] продемонстрировал отсутствие убедительных данных, доказывающих, что рутинные КТ-исследования могут вызывать у пациентов развития рака в будущем. Консенсус был, пожалуй, достигнут только в одном: опасность возникновения стохастических эффектов увеличивается, при получении высоких доз облучения молодыми пациентами, и именно в этой возрастной группе необходимо максимально тщательно относиться и как к показаниям для исследований, так и к способам защиты от ионизирующего воздействия.

В последние годы доказано, что диагностическая значимость КТ-исследований, при наличии объективных показаний к выполнению, намного превосходит возможную их опасность. Например, лишь используя метод КТ-перфузии можно в ранние сроки достоверно дифференцировать последствия послеоперационного лучевого некроза от продолженного роста опухоли головного мозга [10]. Он же помогает при минимальных затратах времени и средств на исследование в первые же часы после начала симптомов точно оценить размеры как «ядра» так и «пенумбры» в острейшую фазу ОНМК, или

достаточно точно спрогнозировать развитие и течение вазоспазма, после травмы головного мозга или субарахноидального кровоизлияния [26,47], чего невозможно достичь ни одним из существующих методов исследования, одновременно с меньшей инвазивностью, меньшей «затратностью», и большей информативностью.

Проблема «излишнего облучения» пациентов при компьютерной томографии, может быть сведена к минимуму, если внимательно относиться к планированию исследований, а также при оптимизации протоколов их проведения, согласно основному закону современной рентгенологии: «Исследование должно быть выполнено с минимально возможной лучевой нагрузкой, позволяющей сохранить диагностическую значимость метода [41,88,126,140,145]. В частности, решению этой задачи и посвящено наше нынешнее исследование.

1.3. Перфузионная компьютерная томография в изучении микроциркуляторного русла головного мозга

«Постоянство» церебрального кровотока обеспечивается сложными механизмами ауторегуляции, достаточное функционирование которых абсолютно необходимо, ввиду неспособности клеток мозга запасать энергию на какой-либо продолжительный период [19]. Нарушение церебральной перфузии, любой выраженности, практически всегда проявляются клинически: легкие нарушения выражаются обычно когнитивными расстройствами в пожилом возрасте, а тяжелые варьируют от необратимого некроза тканей (инсульта), ведущего к тяжелой инвалидизации до летального исхода. Особую важность точности диагностики нарушения мозгового кровоснабжения, в том числе на ранних стадиях, придает тот факт, что ОНМК занимает одну из ведущих ролей среди причин смертности пациентов во всех развитых странах мира [6,8].

Нельзя не отметить то, что все работы по исследованию сосудистой системы, в том числе и головного мозга, имели своей целью доказать на практике правильность теоретических представлений [10,123]. Современная модель

системы кровообращения, являющаяся наиболее правдоподобной, представляет собой сеть хаотично расположенных микроскопических сосудов, подчиняющейся строго определенным законам, таким как: постоянство тока крови, отсутствие увеличения количества жидкости внутри системы, отсутствие рециркуляции [19]. В соответствии с этим, движение введенного контрастного средства по сосудистому руслу в точности соответствовало току крови, что и было подтверждено практически. Таким образом, появилась возможность описать циркуляцию крови математически, с помощью интегральных уравнений, и с использованием закона сохранения массы [10,123].

Перфузионная компьютерная томография (ПКТ) это метод, позволяющий объективно визуализировать и достоверно оценить количественные параметры движения крови по микроциркуляторному руслу органа или ткани.

В 1979 году L. Axel разработал теоретические основы метода определения перфузии в тканях, с помощью динамической компьютерной томографии и внутривенного введения йодсодержащих контрастных препаратов. В 1980 году его работа была опубликована, в качестве экспериментальной, однако не получила широкого распространения в связи с недостаточным развитием техники компьютерной томографии [46].

В широкой клинической практике применение метода долгое время было ограничено в связи с получением сравнительно небольшого объема данных лишь для одного томографического среза и затратами чрезмерно большого количества времени, на получение «сырых» данных и их последующий анализ [1,2,7]. Решающим же фактором, сделавшим перфузионную томографию одним из наиболее широко используемых методов измерения мозгового кровотока было создание спиральных компьютерных томографов [58].

Первые работы по применению перфузионной компьютерной томографии в клинической практике преимущественно изучали корреляции между данными, полученными с помощью ПКТ и уже широко применяемыми методиками, такими как КТ с ксеноном, магнитно-резонансной томографией (МРТ), диффузионной МРТ и перфузионной МРТ, позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) и

другими [38,60,61,62,63]. Во всех исследованиях была выявлена высокая корреляция данных ПКТ с данными признанных «золотых стандартов» исследования перфузии. Но работы по исследованию «пороговых значений» перфузии для применения их в клинической практике ведутся по настоящее время, и сталкиваются со множественными трудностями, о которых более подробно будет рассказано ниже.

1.3.1. Основа метода перфузионной компьютерной томографии

ПКТ основана на математическом анализе «первичных данных», полученных при проведении серии последовательных сканирований тканей одного уровня, во время прохождения через них короткого болюса контрастного препарата [7,10,58]. Производится последовательное измерение плотности ткани в каждом пикселе выбранного среза, которая будет прямо пропорциональна изменению концентрации контрастного препарата, при его прохождении по микроциркуляторному руслу. Для выполнения математических расчетов также абсолютно необходимо наличие нескольких сканирований, проведенных до появления КВ в сосудистом русле исследуемого органа или ткани, чтобы определить «базовую» плотность структур и исключать ее при вычислениях динамики изменения плотности болюса контрастного препарата [1,7,54].

Основой всех расчетов можно считать уравнение:

$$C(t) = H(t) - H(0)$$

Где $H(0)$ – это КТ-плотность ткани в выбранной точке до «прихода» КВ в микроциркуляторное русло, $H(t)$ — это КТ-плотность ткани в той же точке в определенный момент времени « t », а значение $C(t)$ является основным объектом анализа [11]. Расчеты показателей перфузии проводятся на основе построения кривых зависимости плотности контрастного препарата от времени (Time Density Curve), как в тканях в целом, так и в выбранных регионах интереса (ROI) в частности, с дальнейшим отражением данных в виде цветowych карт перфузии. Пример построения кривых TDC приведен на рис.1.1. (стр. 23).

На рисунке 1.1. показаны графики зависимости плотности контрастного препарата (HU) от времени (Time) для выбранных ROI «приносящей» артерии (красная линия) и «отводящей» вены (синяя линия), а также для ROI тканей больших полушарий головного мозга в 8-и разных зонах кровоснабжения (цветные линии). Современное программное обеспечение, необходимое для выполнения КТ-перфузии, позволяет быстро вычислять абсолютно объективные, количественные параметры микроциркуляции крови, при этом точно оценивая объем кровотока, и его изменения в динамике [18,107].

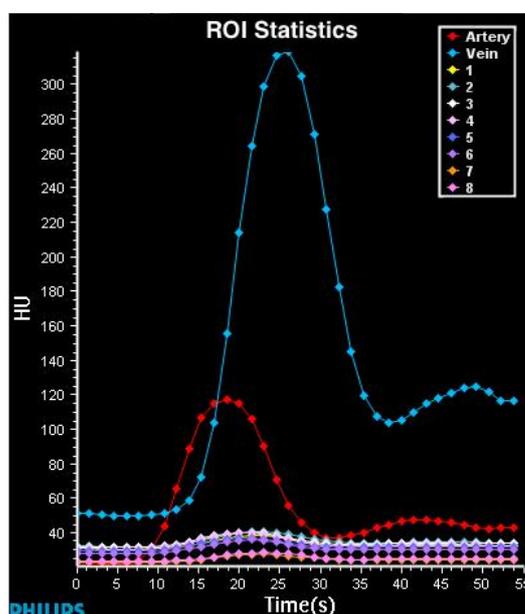


Рисунок 1.1. Графическое изображение кривых зависимости плотности контрастного препарата (TDC) от времени

Учитывая, что метод наиболее широко используется в нейрорадиологии, в клинической практике употребляются стандартные название характеристик церебрального кровотока, рассчитанные на 100 г вещества головного мозга [18,54,58,75]:

- Средний объем мозгового кровотока (cerebral blood volume, CBV) - является объемом крови, в выбранном участке ткани головного мозга. Данный параметр вычисляется чисто математически исходя из простой формулы:

$$CBV = CBF \cdot MTT$$

поэтому в более ранних исследованиях был подвержен относительной погрешности, так как включал в себя объем крови не только в капиллярном русле, но и в крупных сосудах (артериях и венах). Однако, после модернизации вычислительной техники и программ математической обработки, появилась возможность максимально эффективно исключать их из вычислений, для уменьшения артефактов и ошибок, связанных с завышением параметров СВФ. Показатель измеряется в миллилитрах крови на 100 г вещества головного мозга (мл/100г)

- Средняя скорость мозгового кровотока (cerebral blood flow, СВФ) – скорость прохождения заданного объема крови через выбранный объем вещества головного мозга в единицу времени. СВФ измеряется в миллилитрах крови на 100г вещества головного мозга в минуту (мл/100г/мин)
- Среднее время транзита крови (mean transit time, МТТ) – время, за которое поток крови проходит по микроциркуляторному руслу определенного участка тканей головного мозга. МТТ измеряется в секундах (сек).

Часто, при исследованиях учитывают дополнительный показатель:

- Время достижения пика контрастного усиления (time to peak, ТТР) - время, определяемое от появления контрастного препарата в микроциркуляторном русле головного мозга до достижения пика его концентрации, или, другими словами, время до достижения максимальной плотности вещества головного мозга. Автоматическое вычисление данного параметра заложено не во всех коммерческих программных пакетах обработки данных, так как он практически идентичен по своим характеристикам среднему времени транзита крови.

Основываясь на полученных «сырых» данных, также с помощью специализированных коммерческих программных пакетов обработки, строятся КТ- перфузионные карты, необходимые для визуального анализа данных [54,70]. Они представляют собой изображение среза головного мозга, без аваскулярных структур (таких как кости и воздушные полости пазух), на которых, с помощью изменений цвета отражаются особенности кровоснабжения вещества головного

мозга. Яркость цветов прямо пропорциональна величине числовых характеристик параметров перфузии в каждом пикселе изображения.

В литературе встречаются единичные работы по сравнительному анализу точности определения границ ОНМК, с использованием перфузионных карт и при визуальной оценке «сырых данных» сканирования, без использования дополнительных программных пакетов обработки [91], но, несмотря на выявленную, достаточно высокую корреляцию результатов, использование стандартных карт перфузии для интерпретации результатов ПКТ является общепринятой практикой [54].

Для каждого из рассчитанных показателей (CBV, CBF, MTT, TTP) автоматически выбирается определенная цветовая шкала, варьируемая, в зависимости как от используемого коммерческого программного обеспечения так и от предпочтений врача-диагноста, однако поддающаяся стандартизации. Построение визуальных карт помогает максимально быстро оценить особенности мозгового кровотока пациента, а также выбрать те участки головного мозга, в которых есть его патологические изменения, то есть «регионы интереса» (region of interest, ROI), для дальнейшей, количественной оценки данных [7,10,86,91,107].

1.3.2. Методы математического анализа зависимостей «контраст-время» использующиеся для построения визуальных карт перфузии

На настоящий момент существует целый ряд методов математического анализа зависимостей концентрации КВ от времени, которые зависят от принятой модели прохождения КВ по микроциркуляторному руслу [7]. Основными из них, использующимися в коммерческих программных пакетах обработки данных, являются:

- Метод моментов
- Метод касательной (максимального наклона кривой)
- Метод обратной свертки (деконволюции)
- Метод С. Patlak

Все вышеперечисленные методы основаны на утверждении, что использованное для исследования контрастное вещество не накапливается тканями и не выходит за пределы сосудистого русла, за время прохождения по нему. Также подразумевается отсутствие повторной циркуляции (рециркуляции) КВ после его однократного, болюсного введения.

Наиболее ранние исследования ПКТ были основаны на использовании для расчётов **метода моментов**. При этом, среднее время транзита крови (МТТ) рассчитывали по классической формуле определения среднего времени. В упрощенном виде ее можно описать так:

$$\text{МТТ} = \text{первый момент } C(t_1) / \text{нулевой момент } C(t_2)$$

где $C(t)$ это определенная и построенная кривая зависимости «концентрация-время», а t – время прохождения КТ через микроциркуляторное русло ткани при перфузионном исследовании.

Объем тканевой перфузии головного мозга (CBV) рассчитывался по более сложной формуле:

$$CVB = b \int_0^{\tau} C(t) dt / \int_0^{\tau} C_a(t) dt$$

где
$$b = \frac{1 - Hct_{артерия}}{\rho \cdot (1 - Hct_{ткань})} \cdot k$$

В представленной выше формуле учитываются стандартные показатели гематокрита для артерий ($Hct_{артерия}=0,45$) и капилляров ($Hct_{ткань}=0,25$), но показатели зависимости «концентрация-время» только лишь для артерий ($C_a(t)$). Дополнительный коэффициент (k) зависит от отношения среднеквадратичного отклонения к среднему значению транзита крови в ткани, а также от временной задержки между «приходом» КВ в выбранной артерии и в регионарной артерии [7,46,102]. В результате, CBV пропорционален площади под графиком кривой «концентрация- время», с учетом нормирующих коэффициентов.

С учетом закона «центрального объема» показатель скорости мозгового кровотока, вычисляется стандартно, по формуле:

$$CBF = CBV/MTT$$

Основными преимуществами данного метода являлась простота для вычислений и отсутствие необходимости определять значения венозного кровотока, так как они не используются при расчетах. Надо отметить, что при практическом использовании метода, происходит искусственная замена артериальной и тканевой функций симметричной по форме кривой («нормализация» кривой), которая, в некоторых случаях может быть ее очень «грубым» подобием.

К основным недостаткам можно отнести то, что он не учитывает особенностей прохождения КВ через ткани. Например, метод не принимает во внимание возможное накопление контрастного вещества в тканях, в связи с чем может быть вычислена «ложная» $C(t)$, отражающая не количество КВ, прошедшего через выбранную область сканирования, а его количество, накопленное в тканях к моменту времени t [7].

Метод максимального наклона кривой, или метод касательной, отличается от описанного выше тем, что использует при расчетах не только данные артериальной кривой «контраст-время», но и венозной [6]. Он представлен в коммерческих программах обработки производства компании Siemens [70]. Таким образом, по принципу Фика и в соответствии с законом сохранения массы, количество контрастного вещества в ткани (C) в каждый момент времени (t) определяется как разность между его поступлением в микроциркуляторное русло с артериальной кровью ($FC_{арт}(t)$) и его оттоком с венозной кровью ($FC_{вен}(t)$). Нахождение объема перфузии в тканях головного мозга ($C(t) = CBV$) в виде формул можно показать так:

$$C(t) = dC(t)/dt = FC_{арт}(t) - FC_{вен}(t) = F (C_{арт}(t) - C_{вен}(t))$$

или

$$C(t) = F \left(\int_0^t C_a(t) dt - \int_0^t C_v(t) dt \right),$$

где F соответствует скорости кровотока, применительно к перфузии головного мозга - скорости мозгового кровотока (CBF). На практике, в программных пакетах обработки данных, кривые зависимости «концентрация - время» для приносящей артерии, выносящей вены и тканях головного мозга строятся и оцениваются одномоментно, с использованием сложной формулы:

$$F = \frac{dC(t)/dt}{C_a(t) - C_v(t)} = \frac{C(t)}{\int_0^t C_a(t) dt - \int_0^t C_v(t) dt}$$

Намного более просто для расчета и понимания сути метода, представленная выше формула, будет выглядеть, если искусственно ограничить анализ кривой «концентрация-время» в тканях вещества головного мозга интервалом от момента появления КВ в приносящей артерии до его появления в выносящей вене ($C_{вен}(t)=0$), то есть рассчитывать скорость мозгового кровотока в момент достижения пика концентрации контрастного вещества в артериальном русле ($t=t_{max}$).

Таким образом, формулу для определения скорости мозгового кровотока (CBF) можно представить так:

$$CBF = \frac{dC(t) / dt}{C_a(t_{max})} = \frac{\text{максимальный наклон касательной к TDC ткани}}{\text{максимальное значение артериальной TDC}}$$

где TDC это кривая зависимости «концентрация - время» (time density curve) [6,123].

Если говорить о применении метода, как основы коммерческого программного обеспечения обработки сырых данных, то к положительным моментам можно отнести короткое время сканирования, необходимое для получения данных, которое с большей легкостью могут перенести даже пациенты с тяжелой соматической патологией. Исследование проводится до момента появления контрастного вещества в венозном русле, в случае же более продолжительного сканирования есть опасность получить ложные (завышенные) данные о скорости мозгового кровотока. К недостаткам метода можно отнести его высокую

чувствительность к уровню шума, артефактам от движения при проведении сканирования и необходимости внутривенного введения КВ с очень высокой скоростью, что не всегда легко достижимо при клинических исследованиях.

Метод деконволюции, или обратной свертки, на настоящее время является наиболее широко применяемым для использования в коммерческом программном обеспечении, и в разных модификациях используется такими производителями как Philips и General Electric [70].

Он был предложен непосредственно L. Axel в 1983 году [7,25]. Метод отражает наиболее «правильный» характер прохождения КВ через микроциркуляторное русло, максимально приближенный к реальности, но требует сложной и объемной математической обработки данных [7,46].

Расчеты базируются на определении количества контрастного вещества ($C(t)$) в заданном объеме (C) в определенный момент времени (t), как сумму объема вещества (КВ) «принесенного» артериальным кровотоком ($V(t)$) и объема КВ уже «накопленного» в ткани к заданному моменту времени ($W(t)$), то есть «принесенного» ранее, но еще не успевшего «выйти» через венозное русло. Расчет $V(t)$ «принесенного» в определенный интервал времени Δt выполняется как произведение объема КВ в артериальном русле на скорость тока крови через тот же объем (F или CBF). Графическая формула выглядит так:

$$V(t) = F \cdot C_{\text{арт}}(t) \cdot \Delta t$$

где $W(t)$ вычисляется как общее количество «принесенного» КВ до заданного временного интервала Δt , умноженное на коэффициент $R(t - \Delta t)$, который можно назвать «остаточной функцией». Данный коэффициент определяет долю КВ, которая еще не успела «выйти» из заданного объема тканей до временного интервала Δt . Характеристики коэффициента можно определить как: $0 < R(t - \Delta t) < 1$. Учитывая, что $R(0) = 1$, формула определения $V(t)$ может быть записана так:

$$V(t) = F \cdot C_{\text{арт}}(t) \cdot \Delta t \cdot R(0),$$

а формулу вычисления $W(t)$ как:

$$W(t) = F \cdot C(t - \Delta t) \cdot \Delta t \cdot R(t - n \cdot \Delta t),$$

при $n > 0$.

Общую сложную формулу можно записать так:

$$C(t) = V(t) + W(t) = FC_a(t)R(0)\Delta t + \sum_{n>0} FC(t)R(t-n\Delta t)\Delta t = \sum_{n\geq 0} FC_a(t)R(t-n\Delta t)\Delta t =$$

$$= F \int_0^t C_a(u)R(t-u)du = F \cdot C_a(t) \otimes R(t),$$

где символ \otimes представляет операцию «свертки» или конволюции. Функция $R(t)$ считается монотонно убывающей, так как предполагается что выведение КВ из микроциркуляторного русла происходит с постоянной скоростью, следовательно с той же скоростью уменьшается ранее присутствующий контрастный препарат в том же заданном объеме.

Вышеописанное математическое уравнение решается при известных числовых характеристиках $C(t)$ и $C_{арт}(t)$ для нахождения скорости тока крови F (или скорости церебрального кровотока CBF) и «остаточной функции» ($R(t)$). Такое «обратное вычисление» параметров получило название «обратной свертки» или деконволюции. После вычисления $R(t)$ может быть построено его графическое изображение (см. рис. 1.2.), для вычисления параметра среднего времени транзита крови (MTT).

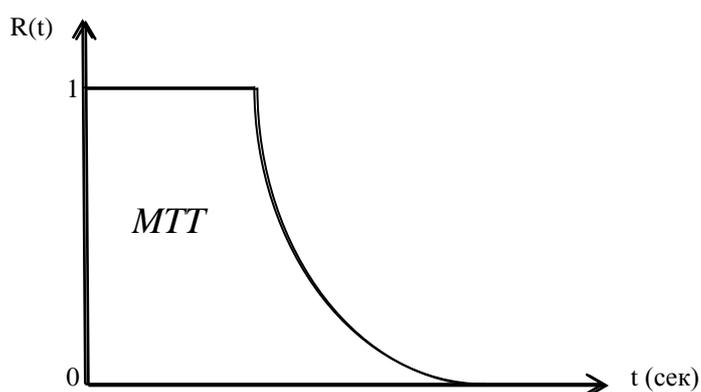


Рисунок 1.2. Графическое изображение среднего времени транзита крови (MTT) по известной функции $R(t)$

В соответствии с рисунком 1.2, MTT вычисляется как площадь под кривой, а верхний горизонтальный отрезок графика $R(t)$ соответствует минимальному времени транзита КВ по микроциркуляторному руслу.

Объем мозгового кровотока вычисляется чисто математически, как произведение скорости мозгового кровотока и среднего времени транзита крови:

$$CBV = CBF \cdot MTT$$

Одним из основных преимуществ метода деконволюции, которое и определило его популярность у разработчиков коммерческого программного обеспечения было то, что он не требует высокой скорости введения КВ, что особенно важно в клинической практике. Однако отрицательной его стороной является крайняя чувствительность к артефактам. Такой недостаток объясняется особенностями математических вычислений и часто может приводить к ошибкам, особенно при проведении измерений в малых временных промежутках.

Со временем, при клиническом использовании программного обеспечения, основанного на методе деконволюции выявилось еще одна особенность. При математическом анализе предполагается, что КВ не выходит за пределы сосудистой системы, что выполнимо в большинстве исследований, однако не при нарушении гематоэнцефалического барьера. Соответственно, в случаях определенного рода поражений головного мозга (рассеянный склероз, бактериальные и вирусные инфекции и многие другие патологические состояния) возникала необходимость коррекции «базовых» уровней плотности, во избежание ложных результатов.

В настоящее время метод деконволюции был модифицирован для нивелирования выявленных недостатков. Более современная его модификация была названа методом сингулярной декомпозиции (Singular Value Decomposition-SVD). Математическое решение поставленных задач было выполнено с использованием сложных уравнений линейной алгебры [45,55], однако суть выполненных «дополнений» сводится к попытке математического определения причины шумов, мешающих достоверному расчету данных, и их исключения. Таким образом, по сути используется тоже уравнение (см. выше), но уровень шума и дополнительные артефакты при измерении $C(t)$ и $C_a(t)$ в исходных, «сырых» данных сканирования существенно меньше влияют на результаты оценки. В работах Miles K.A., Griffith M.R. (2003) представлен обзор методик

обработки динамической РКТ [108,109]. Благодаря такому усовершенствованию расчетов, SVD в настоящее время является наиболее широко используемым методом, заложенным в основу многих коммерческих программных пакетов для построения перфузионных карт [7,25].

Дополнительно, к трем вышеперечисленным методам математической обработки данных можно добавить дополнительный: *метод Patlak*. Он назван в честь своего изобретателя, предложившего использовать графический метод оценки микроваскулярной проницаемости сосудистого русла, с помощью КТ-перфузии. Концентрация КТ ($C(t)$) была представлена в виде суммы параметров, описывающих движение КВ как в интраваскулярном, так и в экстраваскулярном пространствах. Общая формула выглядит так:

$$C(t) = V_0 \cdot C_{арт}(t) + K_1 \int_0^t C_{арт}(u) \cdot \exp(-K_2(t-u)) \cdot du,$$

где V_0 обозначает объем мозгового кровотока (CBV), K_1 – скорость мозгового кровотока в приносящих артериальных сосудах (направление тока крови можно определить как «кровь-мозг»), K_2 - скорость мозгового кровотока в выносящих венозных сосудах (направление тока крови можно определить как «мозг- кровь»). Учитывая, что скорость мозгового кровотока K_1 зависит от скорости локального мозгового кровотока (F), проницаемости гематоэнцефалического барьера (P) и площади поверхности микроциркуляторного русла (S) ее также можно выразить формулой:

$$K_1 = F \cdot (1 - e^{-P \cdot S / F}).$$

Стоит отметить, что применение данного метода возможно лишь в том случае, когда произведение проницаемости ГЭБ и площади капиллярного русла (PS) значительно меньше скорости мозгового кровотока (F). В других случаях, в том числе, даже при относительном их равенстве, применения метода не целесообразно. Также к его особенностям относится необходимость проведения более длительного по времени КТ- сканирования, что, в свою очередь, приводит к увеличению лучевой нагрузки на пациента.

В работе Т. Lee [102] была показана возможность нахождения объема экстравазации КВ, в целом для величин PS. Это позволило одновременно охарактеризовать мозговую перфузию, с помощью вычисления значений CBV, CBF, МТТ и оценить проницаемость микроциркуляторного русла (проницаемость ГЭБ). Этот метод был успешно применен для определения микроваскулярной проницаемости при злокачественных новообразованиях головного мозга [36].

1.3.3. Современные тенденции усовершенствования математических методов обработки данных

До настоящего времени не прекращаются работы по усовершенствованию методов математической оценки данных, для достижения максимально точного отражения реальной скорости движения крови по сосудистому руслу и особенностей ее изменений.

Установлено, что перфузия головного мозга может быть существенно снижена, за счет хронического стено-окклюзирующего поражения артерий и за счет острой их окклюзии, что должно быть максимально точно отражено с помощью величин рассчитанных показателей мозгового кровотока [12,27,142].

На настоящий момент, существуют два основных варианта алгоритма деконволюции, принципиально отличающихся друг от друга [69]. Первый, более «старый», не учитывающий возможное снижение скорости кровотока и, соответственно, «задержку прихода» контрастного препарата в единицу объема ткани головного мозга (Time Sensitive Deconvolutin- TSD). При применении этого «зависимого» метода деконволюции возможны ошибки расчета параметров перфузии, с завышением среднего времени транзита крови (МТТ) и занижением скорости кровотока (CBF) в тканях, где наблюдается такая «задержка» . Второй, более современный принцип математической обработки (Time Insensitive Deconvolution-TID), использует усовершенствованный алгоритм расчета задержки поступления контрастного вещества в микроциркуляторное русло головного мозга, что позволяет существенно повысить точность определения абсолютных значений МТТ и CBF [27,69,70]. Аналогичные различия в математических

принципах расчета наблюдаются при использовании SVD метода, по своей сути соответствующего методу деконволюции.

1.3.4. Применение ПКТ в клинической практике

При остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК)

Основной областью применения ПКТ, с момента изобретения метода и до настоящего времени является диагностика острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу [3,10,15,19,61,105,120,121,139,142]. Это четко очерчивает как группу пациентов преимущественно участвующих в клинических исследованиях, и основные проблемы, которые необходимо решать, в плане оптимизации и стандартизации применения ПКТ. Большинство таких исследований, направлены на увеличение точности и диагностической значимости метода, а также на уменьшение времени проведения исследования и увеличения зоны сканирования. Следует также учитывать, что в условиях острых ситуаций, таких как ОНМК, методы диагностики преимущественно используются однократно, что снижает «беспокойство» врачей о получаемой пациентом лучевой нагрузке.

Хотя «золотым стандартом» в диагностике ОНМК в первые часы от его начала считается диффузионно-взвешенная МРТ, позволяющая достоверно выявить размеры «ядра» инсульта именно в острейший период [85,117,120], у метода есть свои недостатки, заключающиеся в невозможности определить зону «пенумбры», что необходимо для определения тактики лечения. При дополнительном проведении перфузионной МРТ можно оценить необходимые параметры «пенумбры», однако это требует существенно больших затрат времени, особенно при необходимости проведения дополнительных, «долгих» последовательностей МРТ, значительно откладывающих начало лечения [18,58].

Учитывая все вышперечисленное, перфузионную компьютерную томографию можно считать вполне конкурентоспособным, по отношению к МРТ, методом, в первую очередь ввиду быстроты проведения исследования, которое можно легко дополнить нативным КТ и КТ-ангиографией для получения

дополнительной необходимой информации, а также из-за достоверности его результатов в первые же часы после ОНМК [58,64,112,146].

Одной из основных, не до конца еще решенных проблем является определение «нормальных» значений перфузии, так как границы «нормы» весьма переменны и варьируются в зависимости от особенностей проведения исследования. Практически каждое научное исследование на большом клиническом материале приводит свои «нормы», по отношению к которым и измеряются уровни гипоперфузии. Наиболее распространенными «нормальными» значениями перфузии принято считать: скорость мозгового кровотока, соответствующий 55-110 мл/100г/мин. Снижение CBF ниже 54 мл/100г/мин и до 23 мл/100г/мин принято считать «олигиемией». На этом уровне снижается эффективность работы механизмов ауторегуляции, что ведет к возрастанию риска развития ОНМК. Дальнейшее снижение CBF подразумевает срыв механизмов компенсации и наступление обратимых функциональных изменений. Обратимыми считаются CBF в пределах 22 - 10 мл/100г/мин, но при значениях менее 10 мл/100г/мин наступают необратимые морфологические изменения. Эти значения находят в зоне «ядра» ОНМК [10,19,61,105,115].

Современные исследования, изучающие использование метода ПКТ при оценке ОНМК преимущественно пользуются «относительными данными», получаемыми путем сравнения показателей перфузии «ишемизированных тканей» и «здоровых тканей» в контралатеральном полушарии [16]. Преимуществом этого является максимальная объективность измерений, так как, фактически, сниженные параметры перфузии сравниваются с «индивидуальной нормой», то есть с нормальными, для конкретного пациента параметрами мозгового кровотока [10,18,24,26,54,91,105,115].

Применение ПКТ в нейроонкологии

Пожалуй, второй по значимости и по широте клинического применения сферой использования ПКТ является дифференциальная диагностика первичных патологических образований головного мозга, вторичного его поражения и контроль проводимого лечения в динамике.

В литературе встречается множество исследований по стадированию первичных образований головного мозга [10,66], основанных на сравнительном анализе данных, полученных при использовании ПКТ и других методов (МРТ и КТ с контрастным усилением, ОФЭКТ, ПЭТ) [16,20,23,44,71,76,138], а также в сравнении с гистологическими исследованиями. Аналогичные исследования проводились при наличии метастазов головного мозга различной гистологической характеристики, и в настоящее время уже накоплен немалый опыт в такого рода анализе [7,10,21,40,100,147]. ПКТ нашло свое применение при дифференциальной диагностике постлучевого некроза и продолженного роста образований. Такое применение ПКТ, пожалуй является наиболее значимым и достоверным, при применении метода в онкологии, так как результаты его абсолютно достоверны, а стоимость проведения несравнимо меньше, чем у ПЭТ [10].

Дальнейшие перспективы применения ПКТ в клинической практике

Все остальные области применения метода являются намного менее изученными. Целесообразность применения ПКТ при обследовании пациентов с хронической ишемией, при отборе их на реваскуляризацию, при динамическом наблюдении после операций, при травмах или внутрочерепных кровоизлияниях и при других многочисленных острых и подострых ситуациях все еще активно обсуждается в мировом научном сообществе. Однако, стоит учесть, что именно эти «перспективные» сферы применения метода чаще могут потребовать проведения обследований пациентов в динамике и затрагивают «молодой» контингент пациентов, поэтому требуют максимально аккуратного отношения к выбору протоколов сканирования.

При остром вазоспазме

Коротко можно сказать о том, что ПКТ успешно применялась при прогнозировании последствий субарахноидального кровоизлияния (САК), а точнее, сопутствующего вазоспазма [110,146], как при травме, так и при спонтанном разрыве аневризмы. Метод применяется как на самом раннем этапе после САК, так и после хирургического лечения, но чаще- однократно или с

достаточно длительным промежутком времени между повторными исследованиями [10].

При хронической ишемии

При наличии стено-окклюзирующего поражения магистральных сосудов шеи, «питающих» ткани головного мозга могут возникать временные или постоянные неврологические симптомы, связанные с локальной недостаточностью кровоснабжения тканей [10]. Метод ангиографии позволяет выявить уровень и степень стеноза артерий или область потенциально возможной эмболии, что позволяет предположить наличие такого дефицита, а также определить анатомическое строение путей дополнительного, коллатерального кровотока, способствующих его нивелированию [19]. Однако говорить о наличии «истинного» перфузионного дефицита можно лишь после проведения функциональных исследований [7].

Иначе говоря, можно получить данные о снижении кровотока в какой либо области головного мозга, сравнивая время «прихода» КВ в капиллярное русло этой области, и в окружающие его ткани [124], что, в целом, и было воплощено в методе ПКТ.

Однако, перед началом интерпретации результатов ПКТ необходимо помнить о сложных механизмах ауторегуляции и наличии «цереброваскулярного резерва», значимо влияющих на параметры перфузии, особенно у пациентов с длительно текущим атеросклерозом. Доказано, что прогрессирование стено-окклюзирующей патологии ведет к повышению риска развития ОНМК и требует обязательного оперативного лечения, при достижении определенного уровня стеноза [3,50,96]. Однако, при однократных проведениях ПКТ, без дополнительного исследования сосудистого русла и клинического обследования пациента может быть сложно определить наличие или отсутствие «истинного» дефицита перфузии и его тяжести. Это обусловлено тем, что в некоторых случаях снижение перфузии может быть вызвано уже состоявшимся ишемическим ОНМК без значимого стеноза или окклюзии сосудов на настоящий момент, или, наоборот, параметры перфузии могут быть в пределах допустимых норм, из-за

хорошего коллатерального кровотока, даже при тяжелом поражении сосудов [50,96]. В некоторых случаях, даже окклюзии внутренней сонной артерии могут протекать бессимптомно, и выявляться только лишь как случайная находка при плановом обследовании [19].

У пациентов, с клиническими проявлениями церебральной ишемии, при известном наличии стено-окклюдизирующей патологии сосудов шеи, важной задачей является точное определение объема тканей головного мозга, страдающих от гипоперфузии и нуждающихся в увеличении скорости мозгового кровотока в кратчайшие сроки (области с недостаточно состоятельными механизмами ауторегуляции), а также тканей, в которых перфузия увеличена, пропорционально метаболическим потребностям [8]. Говоря другими словами, целью предоперационной подготовки является определение цереброваскулярного резерва, являющегося одним из самых главных прогностических признаков как интра- и после-операционных осложнений, так и риска развития ОНМК.

Необходимую информацию о состоянии цереброваскулярного резерва можно получить только с помощью «стресс-тестов», наиболее распространенным из которых является тест с недоступным в России ацетазоламидом. Он проводится методами ТКДГ, единственным недостатком которого является отсутствие количественной информации непосредственно об объеме перфузии в определенных тканях, и с помощью ПЭТ, ОФЭКТ или КТ с ксеноном, недостатками которых является их стоимость и сложность проведения [73,99]. Проведение работ по использованию ПКТ в условиях стресс-тестов с ацетазоламидом, в основном ограничено высокой лучевой нагрузкой и особенностями проведения исследования [143]. До сих пор нет единого мнения о целесообразности использования ПКТ для определения цереброваскулярного резерва, хотя предполагается, что результаты его будут даже лучше, по сравнению с другими методами визуализации, потому что есть возможность одновременно оценивать объем и скорость перфузии, и, дополнительно - среднюю скорость транзита крови. В некоторых работах об этом пишут как о «рутинном» исследовании, достаточно широко применяемым на практике [83], но

в целом, в литературе крайне мало статей по этой теме. В упомянутых работах ПКТ проводились преимущественно на маломощных томографах, вследствие чего, и эффективная доза облучения была не велика [73], но проведение «стресс-тестов» на современных сканерах все также сильно ограничены высокой лучевой нагрузкой. Помимо этого, методика применялась при наличии сопутствующей, тяжелой патологии сосудов, таких как болезнь Мoya-Мoya, где показания к проведению были более обоснованы [99,143]. Однако все вышеперечисленные исследования носят в большей мере «экспериментальный» характер.

Отсутствие рандомизированных исследований не позволяет говорить о целесообразности рутинного применения ПКТ «стресс-тестов» в клинической практике. Еще большее значение имеет то, что современные стационары все активнее оснащаются современным оборудованием, а отсутствие стандартизированных низкодозовых протоколов не позволяет снизить лучевую нагрузку настолько, чтобы сделать исследование абсолютно безопасным для пациента.

Можно сказать, что ПКТ «доказала свою эффективность» в оценке результатов проведения эндоваскулярных вмешательств на сосудах шеи [37] и как дополнительный метод отбора пациентов для наложения экстра-интрацеребральных анастомозов. Но достижение полученных результатов связано с неоднократным проведением ПКТ, что снова подчеркивает необходимость тщательного планирования исследований для предотвращения неоправданно высокой лучевой нагрузки при выборе некорректных протоколов.

1.4. Методы снижения лучевой нагрузки при КТ-перфузии головного мозга

Метод КТ-перфузии головного мозга относительно недавно стал широко применяться в клинической практике. И до 2000 года [140] нам не удалось обнаружить исследований, посвященного вопросу оптимизации протоколов сканирования при ПКТ для снижения лучевой нагрузки.

С начала 2000-х годов, подобные исследования, как экспериментальные, так и рандомизированные начали появляться в литературе, однако результаты ни одного из них нельзя в полной мере считать «обязательными к выполнению». На это существенно повлияло то, что в коммерческом оборудовании разных производителей существуют множество различий, начиная от «мощности» сканера и особенностей протоколов, заканчивая разными способами математической обработки данных и алгоритмами реконструкции. Вышеперечисленные различия влияют на результаты исследований, часто даже не позволяя проводить сравнительный анализ данных [140].

Определенное влияние оказывает тот факт, что в руководствах производителей сканеров, для протоколов КТ-перфузии, общепринятые, точные значения существуют только для напряжения на рентгеновской трубке (80 кВ), а значения силы тока обозначены «допустимым интервалом». Например, для 256-срезового сканера Brilliance iCT (Philips Medical Systems Nederland BV) такой интервал составляет 150-50 mAs, что оставляет существенное поле для «индивидуализации» протоколов, в зависимости от клинической необходимости и «оснащенности» сканера программами реконструкции данных.

Несмотря на существование клинических рекомендаций, выпущенных Американской ассоциацией физиков в медицине (American Association of Physicists in Medicine, AAPM) [41], где указаны «наиболее корректные» протоколы проведения ПКТ сканирования для доступных производителей КТ-сканеров, в клинической практике они используются далеко не всегда. В современной литературе до настоящего времени можно встретить работы, использующие для динамических исследований «мощные» томографы и напряжение на рентгеновской трубке в 120 кВ без указания точной суммарной лучевой нагрузки на пациента. [145], Скорее всего, лучевая нагрузка в подобных исследованиях не афишируется из-за того, что А. Ringelstein наглядно показал: эффективная доза облучения от однократного ПКТ на современных томографах может достигать 14,1 мЗв при использовании протокола «120 кВ/ 270 мАс» и 22,2 мЗв, при выборе «140 кВ/ 270 мАс» [126].

Подобная «неопределенность» в данных литературы требует не только продолжения исследований в области оптимизации протоколов ПКТ исследования, но и коррекции их соответствия с клинической необходимостью стационаров, а также внедрения результатов работы в рутинную практику.

В настоящее время, основным правилом, обязательным к исполнению при проведении любых рентгенологических исследований гласит, что доза лучевой нагрузки должна быть минимально возможной, при сохранении удовлетворительного качества изображения и без потери диагностической значимости метода. Большинство современных работ по оптимизации и стандартизации протоколов КТ- исследований направлены на максимально близкое к «идеальному» исполнение данного закона. Перфузионная компьютерная томография - относительно новый метод, вошедший в широкую клиническую практику лишь в последние 20-30 лет, и работы по стандартизации используемых протоколов начались относительно недавно, и еще далеко не окончены. Именно в последние годы, можно отметить пик интереса к этой теме [79,80,93,103,104,125,140,144], в большой степени связанный с внедрением в широкую клиническую практику современных компьютерных томографов, (128-256- 320- срезовые МСКТ), которые, по сравнению с ранее использовавшимися 8-16- 32- 64- срезовыми сканерами не только обладают лучшим пространственным и временным разрешением, но и ведут к неизменному увеличению лучевой нагрузки на пациентов, при использовании идентичных протоколов сканирования.

Возможности достижения поставленной цели относительно ограничены, и применительно к методам перфузионной компьютерной томографии и включают:

- Увеличение интервала временного разрешения
- Снижение напряжения на рентгеновской трубке
- Снижение силы тока на рентгеновской трубке
- Использование дополнительных методов шумоподавления

1.4.1. Увеличение интервала временного разрешения

при исследовании для снижения лучевой нагрузки используется достаточно редко, строго завися от технических возможностей сканера и встроенного программного обеспечения. Несмотря на то, что увеличение этого интервала с 2 сек до 3 сек может снизить получаемую дозу лучевой нагрузки на 21%, а сканирование при 4-х секундном интервале- на 32% [95] это одновременно может приводит к ошибочному завышению значений CBV и CBF, и занижению МТТ [72, 95]. К тому же, в большинстве программных пакетов невозможен расчет перфузионных карт, если временной интервал между сканированиями составлял более 2 секунд, так как это приводит к непредсказуемым ошибкам при построении временной зависимости контраст- время.

1.4.2. Напряжение на рентгеновской трубке

является одним из основных, и возможно, наиболее значимым из параметров, определяющих ее работу в целом. Единицами его измерения являются киловольты (кВ) и даже небольшое снижение напряжения (Tube voltage), ведет к выраженному снижению лучевой нагрузки, так как изменение дозы облучения примерно пропорционально квадрату изменения потенциала на трубке, но приводит к увеличению «шума» получаемых изображений [67].

Снижение напряжения, кроме того, непосредственно влияет на контрастность изображения (КТ-числа веществ), так как снижается энергия фотонов рентгеновского излучения и, соответственно их проникающая способность, а, следовательно, увеличивается поглощаемость фотонов тканями, в том числе и йод-содержащими контрастными препаратами.

Первые исследования головного мозга с помощью КТ-перфузии были выполнены с величиной напряжения 120 кВ, однако, после исследований М. Wintermark в 2000 году [140] «рекомендации» проводить ПКТ с напряжением, не превышающим 80 кВ приобрели статус правила, и были приняты в качестве «стандартных параметров сканирования». Проведенный им сравнительном анализ исследований с разным напряжением на рентгеновской трубке (120 кВ и 80 кВ)

показал возрастание контрастности йод-содержащего препарата при напряжении в 80 кВ, что значительно улучшало качество исследования и точность измерения CBF. Также было установлено, что при идентичных значениях силы тока (200 mAs), снижение напряжения на рентгеновской трубке не приводит к увеличению «шума», которое могло бы сказаться на диагностической значимости метода, но снижает дозу ионизирующего излучения в 2,8 раза, что и стало решающим фактором.

Стоит отметить, что вышеописанное исследование, как и многие другие «ранние» исследования, были выполнены на 16-и срезовых компьютерных томографах, так как они были наиболее широко распространены в 2000-х годах, а более совершенные сканеры, как и многочисленные методы дополнительной обработки данных только начинали входить в обиход в качестве экспериментальных.

В настоящее время техническая оснащенность больниц возросла в разы, что привело к увеличению лучевой нагрузки на пациентов. Соответственно, это снова привело к необходимости исследовать возможности снижения лучевой нагрузки на пациентов, путем коррекции основных параметров сканирования. В работе Z. L. Li et al. [93], выполненной в 2014 году было показано, что при проведении исследования на 128- срезом, двух-энергетическом томографе, возможно снижение эффективной дозы на 36%, при снижении напряжения на рентгеновской трубке до 70 кВ и сохранении силы тока на уровне 150 мАс. При этом наблюдалось повышение «контрастности» исследования и не было выявлено значимого снижения качества карт перфузии, которое могло бы привести к снижению диагностической значимости метода.

В другом сравнительном исследовании была проведена оценка визуальных и числовых характеристик изображений, полученных при использовании двух низкодозовых протоколов: первым, со сниженным напряжением (70 кВ/ 150 мАс) и вторым, со сниженной силой тока (80 кВ/ 80 мАс) на рентгеновской трубке [144]. В результате, «качество» исследования, выполненного со сниженным напряжением на рентгеновской трубке было признано более высоким, и с

лучшими характеристиками контрастирования, а лучевая нагрузка была ниже на 45%.

Одним из основных ограничений, не позволяющим широко внедрять данный метод в клиническую практику является техническая невозможность снижения напряжения на рентгеновской трубке ниже 80кВ на большинстве КТ-томографов. Значение напряжения 70 кВ стало доступным лишь на современных сканерах отдельных производителей.

1.4.3. Снижение силы тока

Более простым, широко используемым и изученным методом снижения лучевой нагрузки является снижение силы тока (Tube Current), измеряемой в миллиамперах или, непосредственно при проведении сканирования, производного от силы тока на единицу времени (миллиампер в секунду, мАс). Сила тока, в отличие от напряжения, не влияет на контрастность изображений, однако прямо пропорционально связана с лучевой нагрузкой, так что 50% снижение силы тока при сканировании ведет к аналогичному, 50%- ому снижению эффективной дозы. Однако, «шум» изображения обратно пропорционален квадратному корню от полученной пациентом дозы облучения, а соответственно и силе тока на рентгеновской трубке [144]. И именно вышеописанная закономерность является основным ограничением как в экспериментах по использованию низкодозовых протоколов в рутинных исследованиях, так и в условиях стационаров экстренной помощи, где КТ-исследования чаще проводятся однократно, или при тяжелых патологиях, требующих точной анатомо-физиологической оценки. Здесь более важным является быстрая диагностика, без траты времени на дополнительную обработку данных для шумоподавления, и точность измерений, с максимально высоким качеством изображения.

Однако, в ситуациях, где планируется длительное динамическое наблюдение, с неоднократно повторяемыми исследованиями а также при обследовании детей и молодых пациентов, применение низкодозовых протоколов абсолютно необходимо.

Например, при перфузионной компьютерной томографии не во всех случаях снижение силы тока, и, следовательно, качества первичных изображений, приводит к снижению качества всего исследования в целом [125]. К. Juluru [79], при сравнительном изучении визуальных и числовых характеристик смоделированных КТ-перфузионных карт при разном уровне силы тока на рентгеновской трубке выявил, что возможно до 33% снизить эффективную дозу, без значимого снижения качества исследования при использовании 127 мАс вместо 190 мАс. В другом исследовании, также с использованием искусственно смоделированных КТ-перфузионных карт было доказано, что возможно снижение силы тока до 72 мАс, без снижения качества изображения, с сохранением чувствительности метода и воспроизводимости данных [80].

Помимо смоделированных исследований уже был проведен ряд работ по изучению применения низкодозовых протоколов в клинической практике, преимущественно у пациентов с ОНМК. Например работа А. Murphy at al. [103], проведенная на 37 пациентах, показала сравнимое качество исследований при использовании низкодозовых протоколов с силой тока 50 мАс и рутинных протоколов (100 мАс) без применения дополнительных реконструкций данных, что позволило вдвое снизить лучевую нагрузку, без потери их диагностической значимости.

Однако, те же исследования показали, что использование протоколов сканирования, при снижении напряжения ниже 50 мАс невозможно, без использования дополнительных программ реконструкции данных для шумоподавления [79,80,103,130]

1.4.4. Шумоподавление

Это подводит нас к четвертому способу снижения лучевой нагрузки, который эффективно дополняет первые два: **применению различных реконструкций шумоподавления** для улучшения качества исследований при использовании низкодозовых протоколов.

Такие дополнительные программы отличаются, у разных производителей сканеров, и не перестают стремительно совершенствоваться до настоящего времени. Математические алгоритмы реконструкции при компьютерной томографии можно разделить на две группы: аналитические и итеративные.

Аналитические алгоритмы могут быть реализованы с помощью линейной алгебры или частотного подхода. В свою очередь, существует две основы использующегося частотного подхода: теорема Фурье и фильтрованная обратная проекция.

Более «старый» и широко применяемый метод фильтрованной обратной проекции (Filtered back projection, FBP) в настоящее время рутинно используется практически во всех КТ-сканерах, преимущественно ввиду быстроты выполнения алгоритма. Однако, высокое качество изображений, при использовании FBP достигается только при высокой лучевой нагрузке, и резко снижается при использовании низкодозовых протоколов [80].

В отличие от FBP, использование итеративных реконструкций (Iterative reconstruction, IR) показывает хорошие результаты именно при значительном снижении лучевой нагрузки [80,103]. К особенностям алгоритма можно отнести некоторую «смазанность» получаемых изображений из-за эффекта усреднения, что практически полностью нивелировано в более современных программах.

Стоит отметить, что IR достаточно давно и широко применяется в качестве стандартного алгоритма реконструкции при PET и SPECT [125], и использовалась в качестве первого алгоритма реконструкции на заре изобретения КТ-сканеров, не получив широкого распространения ввиду сложности выполняемых расчетов. Возобновление использования IR в КТ-исследованиях началось относительно недавно, однако уже успело зарекомендовать себя практически во всех областях, включая ПКТ.

Алгоритм итеративной реконструкции считается более «современным» и активно совершенствуется всеми производителями КТ-сканеров, получая при этом разные названия и разные модификации.

Несмотря на многочисленные варианты используемых алгоритмов, суть метода не меняется, и сводится к повторению процессов расчета значений для каждого вокселя изображения, до максимального приближения результатов к «идеальной модели».

Например, по данным литературы, коммерческое название IR, созданной производителем Philips Healthcare, «Гибридная Итеративная Реконструкция» или «iDose», может использоваться при проведении перфузионной КТ. При этом доступно 5 уровней реконструкции с разным шумоподавлением - от iDose1 минимально влияющей на полученное изображение, до iDose5, значительно его улучшающей.

При проведении исследований разных областей тела была показана возможность снижения лучевой нагрузки на 24% [97,103]. Однако, такое «снижение» в основном обусловлено снижением силы тока на трубке а использованные реконструкции способствуют лишь сохранению качества исследования. По данным литературы может быть достигнуто 50% снижение лучевой нагрузки при условии использования 75 мАс вместо 150 мАс, без потери качества изображения, но только при использовании дополнительных итеративных реконструкций [98]. Таким образом, можно сделать вывод, что только комбинация использования двух и более способов снижения лучевой нагрузки может помочь достичь желаемого результата, и максимально снизить эффективную дозу при сохранении качества исследования на должном уровне.

Таким образом, благодаря быстро развивающемуся техническому прогрессу, диагностическая нейрорадиология, в последние годы, достигла максимально высокого уровня. В ее арсенале есть множество самых современных методов оценки не только структуры, но и функционального состояния головного и спинного мозга человека, и одно из основных мест в этом списке по праву занимает перфузионная компьютерная томография.

С развитием сфер возможного применения ПКТ особенно важными представляются исследования по практическому применению ее в хирургических стационарах. Это позволит точнее определить диагностическую значимость

метода, и избежать неоправданного его применения, так как это не только значительно увеличивает лучевую нагрузку на пациентов, но и удорожает лечение.

Другой стороной технического прогресса является оснащение стационаров все более современным оборудованием, в том числе и КТ-сканерами. Одновременно с этим острее встает проблема высокой лучевой нагрузки, так как при рутинных исследованиях используются все более и более «мощные» аппараты, для которых еще не существует оптимальных протоколов, а лишь предложены варианты для «оптимизации» уже существующих. На фоне устойчивой тенденции в том, что КТ методы диагностики занимают все большую долю от общего количества исследований, эта проблема становится практически основной.

Решением данной проблемы является создание стандартизированных и оптимизированных протоколов сканирования, которые могли бы быть использованы врачами в современных специализированных стационарах, а также и в любых других стационарах, оборудованных современными КТ-сканерами.

Они в обязательном порядке должны включать все доступные возможности снижения дозы ионизирующего облучения, для обеспечения безопасности пациента при обследовании.

Таким образом, основной задачей можно назвать не только разработку новых протоколов сканирования, соответствующих всем современным требованиям, но и внедрение их в рутинную клиническую практику.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Исследование было запланировано как проспективное и рандомизированное. В исследование были включены пациенты, проходящие комплексное обследование на базе ФГБУ «Институт хирургии им. Вишневского» Минздрава РФ, с декабря 2013 года по сентябрь 2015 года и соответствующие всем сформулированным критериям отбора. Большая часть пациентов находилась на стационарном лечении в отделении сосудистой хирургии, однако в исследования включены единичные пациенты из отделения кариологии (2 чел.), а также пациенты, амбулаторно наблюдающиеся в динамике (3 чел.). Всем пациентам, по разным клиническим показаниям, проводилось комплексное обследование головного мозга и сосудов шеи, включающее нативное КТ-исследование головного мозга, перфузионную компьютерную томографию головного мозга, а также ангиографию экстра- и интракраниальных артерий.

Отбор пациентов производился в несколько этапов. На первом этапе, осуществлялся отбор, в соответствии с общепринятыми критериями, без соответствия которым не только невозможно было проведение КТ исследования с увеличенным объемом контрастного препарата, а также в принципе его введение.

Они включали:

- Сохранность экскреторной функции почек (уровень креатинина не более 110 мкмоль/л для женщин и не более 130 мкмоль/л для мужчин)
- Отсутствие аллергических и аллергоподобных реакций на йод-содержащие препараты в анамнезе
- Наличие удовлетворительного венозного доступа, позволяющего вводить КВ болюсно, со скоростью не менее 4мл/сек

На втором этапе были отобраны пациенты, обследование которых было выполнено в должном объеме, без каких либо «технических сложностей», отразившихся на их качестве, и результаты поддавались объективной оценке.

Одним из главных, критериев отбора на данном этапе, было наличие не только результатов КТ-перфузии, отраженных в протоколе исследования, но и наличие полных «исходных» данных в формате DICOM, пригодных для повторной оценки на разных коммерческих станциях обработки.

Вторым по важности критерием было наличие объективных данных об анатомическом строении Виллизиева круга, полученных посредством проведения КТ-ангиографии интракраниальных артерий, а также данных о степени выраженности и распространенности стеноокклюзирующей патологии магистральных сосудов шеи.

КТ-ангиография выполнялась всем пациентам перед планирующимся оперативным лечением, и оценивалась проспективно.

На третьем этапе в исследование дополнительно были включены пациенты, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии с сентября 2011 года по декабрь 2013 года, результаты обследования которых оценивались ретроспективно, однако соответствовали всем вышеперечисленным критериям.

Критериями исключения были:

- Наличие подтвержденного по ПКТ острого нарушения мозгового кровообращения любой локализации и природы (по ишемическому или геморрагическим типу).
- Подтвержденная острая окклюзия магистральных артерий шеи любой этиологии.

Таким образом, из 321 проведенных перфузионных исследования, 24 было исключено, в связи с подтверждением наличия ОНМК, а 297 включено в настоящую работу.

Распределение проведения исследований на одном из двух КТ томографов происходило преимущественно произвольно, в зависимости от «загруженности» дневного расписания, однако, при обследовании пациентов в динамике исследования проводились на идентичном томографе, за исключением форс-мажорных обстоятельств, и необходимости проведения экстренных исследований.

2.2 Общая характеристика пациентов

297 КТ- перфузионных исследований было выполнено 224 пациентам, среди которых 59 женщины и 165 мужчин. Средний возраст пациентов $60 \pm 10,9$ лет (Таб. 2.1). Для оценки проведенной хирургической реваскуляризации сосудов шеи, за время пребывания в стационаре, 69 пациентам ПКТ было выполнено дважды, из них 4 пациентам в динамике проведено третье дополнительное, отсроченное исследование во время следующей госпитализации или на амбулаторном этапе лечения.

Таблица 2.1. Характеристики проведенных КТ-перфузионных исследований всех пациентов, вошедших в проведенное проспективное исследование (n=297)

n=297				
Характеристики пациентов	64- срезовый КТ	256- срезовый КТ		
Количество исследований	n=114 (38,3%)	n=54 (18,2%)	n=43 (14,5%)	n=86 (29%)
Протокол санирования	80kV;120mAs	80kV;150mAs	80kV;100mAs	80kV;50mAs
Сила тока (кВ)	80	80	80	80
Напряжение (мАс)	120	150	100	50
Алгоритм шумоподавления	FBP	FBP/ iDose1/ iDose3/ iDose5		
Возраст пациентов(лет)	$60 \pm 12,9$	$66,3 \pm 14,7$	$66,3 \pm 8$	$65,4 \pm 10,3$
Средняя ЕД при исследовании(мЗв)	$1,6 \pm 0,07$	$4,4 \pm 0,07$	$2,9 \pm 0,07$	$1,4 \pm 0,07$

Из 297 исследований была выделена отдельная группа (n=183), включающая пациентов (n=148), обследование которых было выполнено на 256-срезовом томографе, с использованием одного из трех протоколов сканирования и с дополнительными реконструкциями данных для шумоподавления разной степени (iDose1, iDose3, iDose5). 35 пациентам группы КТ-перфузия была выполнена дважды за период проведения настоящей работы (Таб. 2.2). В данной группе изучалась зависимость качества проведенных ПКТ от уровня лучевой нагрузки при выборе стандартных и низкодозовых протоколов сканирования, а также влияние на него итеративных гибридных реконструкций. Также

оценивалось влияние дополнительно примененных реконструкций данных (iDose) на абсолютные и относительные параметры перфузии.

Таблица 2.2. Характеристика исследований, проведенных на 256-срезовом компьютерном томографе и выделенных в отдельную группу.

n=183			
Характеристики пациентов	1 группа (80kV;150mAs)	2 группа (80kV;100mAs)	3 группа (80kV;50mAs)
Количество исследований в группах (%)	54 (29,5%)	43 (23,5%)	86 (47%)
Количество пациентов в группах (м/ж)	45 (15/30)	37 (9/28)	66 (29/37)
Возраст (лет)	66,3±14,7	66,3±8	65,4±10,3

Из проведенных 297 ПКТ исследований в 289 (97,3%) случаях причиной изменения церебральной перфузии являлся распространенный атеросклероз брахиоцефальных артерий разной степен выраженности, а также сочетание атеросклеротического поражения и патологической извитости сосудов. В 6 (2%) случаях причиной был неспецифический аортоартериит I и III типа, а в 2 (0,67%) случаях - наличие аневризмы внутренней сонной артерии. Однако, в связи с их малочисленностью, а также в связи с идентичными механизмами возникновения изменения церебрального кровотока, эти случаи не были исключены из общей группы.

Для изучения влияния стено-окклюзирующего поражения сосудов шеи на параметры перфузии головного мозга пациентов проводилось исследование в общей группе пациентов (n=224) по результатам проведенных 297 КТ-перфузионных исследований. Исследования были проведены на одном из двух томографов, как по стандартным, так и по низкодозовым протоколам сканирования. Учитывая результаты дополнительно проведенных КТ-ангиографий экстра- и интракраниальных артерий были выделены 5 групп пациентов, с различной степенью выраженности и распространенности стено-окклюзирующего поражения сосудов, между- и внутри которых в дальнейшем проводился статистический анализ параметров перфузии головного мозга. Данные представлены в таблице 2.3 и 2.4.

Таблица 2.3. Характеристика групп исследований пациентов в зависимости от особенностей стено-окклюдизирующего поражения магистральных сосудов шеи пациентов.

n=297					
Характеристика исследований	Стеноз <70%	Односторонний стеноз >70%	Двусторонний стеноз >70%	Односторонняя окклюзия	Односторонняя окклюзия с контрлатеральным стенозом >70%
Количество исследований	n=81 (27,3%)	n= 113 (38%)	n=48 (16,2%)	n= 31 (10,4%)	n=24 (8,1)

Таблица 2.4. Распределение исследований пациентов с разными стено-окклюдизирующими поражениями магистральных сосудов шеи, в зависимости от использованного протокола сканирования в общей группе пациентов.

		Использованные протоколы КТ-перфузии				Итого
		64-срезовый КТ (80kV;120mAs)	256- срезовый КТ (80kV;150mAs)	256- срезовый КТ (80kV;100mAs)	256- срезовый КТ (80kV;50mAs)	
Нарушение проходимости магистральных сосудов шеи	Нет стеноза	25	16	14	26	81
	Односторонний стеноз	48	22	9	34	113
	Двусторонний стеноз	16	9	10	13	48
	Односторонняя окклюзия	14	3	7	7	31
	Односторонняя окклюзия и стеноз контрлатерально	11	4	3	6	24
	Итого	114	54	43	86	297

Также, из общей группы перфузионных исследований (n=297) была выделена отдельная группа пациентов (n=72), обследование которых было проведено как с использованием коммерческих программ обработки данных Philips, так и программного пакета General Electric. В нее вошли 15 исследований выполненных на 64-срезовом МСКТ и 57 исследований, выполненных на 256-срезовом МСКТ. Распределение пациентов представлено в таблице 2.5.

В вышеописанную группу также вошли пациенты с разным стено-окклюдизирующем поражением магистральных артерий шеи. Выделенная группа пациентов была относительно разнородна, но распределение пациентов в зависимости от поражения артерий шеи в целом максимально полно отражало распределение больных в общей выборке. Данные представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.5. Характеристики проведенных КТ-перфузионных исследований, обработка данных которых проводилась с использованием программных пакетов разных коммерческих фирм производителей. (n=72).

n=72				
Характеристики пациентов	64- срезовый КТ	256- срезовый КТ		
Количество исследований	n=15 (20,8%)	n=24 (33,4%)	n=21 (29,1%)	n=12 (16,7%)
Протокол санирования	80kV;120mAs	80kV;150mAs	80kV;100mAs	80kV;50mAs

Таблица 2.6. Распределение исследований пациентов с разными стено-окклюзирующими поражениями магистральных сосудов шеи, в зависимости от использованного протокола сканирования в группе исследований обработка данных которых проводилась с использованием программных пакетов разных коммерческих фирм производителей.

		Использованные протоколы КТ-перфузии				Итого
		64-срезовый КТ (80kV;120mAs)	256- срезовый КТ (80kV;150mAs)	256- срезовый КТ (80kV;100mAs)	256- срезовый КТ (80kV;50mAs)	
Нарушение проходимости магистральных сосудов шеи	Нет стеноза	5	3	2	2	12
	Односторонний стеноз	3	12	6	3	24
	Двусторонний стеноз	4	6	1	2	13
	Односторонняя окклюзия	2	1	8	3	14
	Односторонняя окклюзия и стеноз контрлатерально	1	2	4	2	9
	Итого	15	24	21	12	72

2.3 Общая методика проведения КТ-исследований.

Все исследования были проведены на 64-срезовом томографе (Brilliance 64, Philips Healthcare, Cleveland, OH) и 256- срезовом томографе (Brilliance iCT, Philips Medical Systems Nederland BV). Для болюсного контрастного усиления использовали автоматические двухголовчатые инжекторы «Optivantage DH» (Covidien, USA). При ПКТ, во всех случаях внутривенно вводили неионный рентгеноконтрастный препарат Оптирей (Йоверсол) с концентрацией йода 370 мг\мл, в стандартном объеме 40мл, с последующим введением физиологического раствора в объеме 20 мл. Скорость введения была стандартной - 4мл/сек. При дополнительном проведении КТ-ангиографии дополнительно

вводилось идентичное КВ, в объеме 40-50мл, с последующим введением 20-30 мл физиологического раствора, со скоростью 4-5 мл/сек. Контрастное усиление проводилось через стандартный периферический доступ (катетер в v. intermedia cubiti).

Укладка пациентов также во всех случаях проводилась идентично, головой по направлению к апертуре томографа. Стандартная модификация укладки, проводимая во всех случаях комплексного обследования заключалась в максимальном приведении подбородка пациента к груди. Целью этого было расположение основания черепа перпендикулярно плоскости стола томографа и «выведение» глазных яблок и хрусталика из области сканирования при ПКТ, в соответствии с рекомендациями [116].

Также, при планировании комплексного обследования производилась только одна, общая, сканограмма в боковой проекции, длиной 450 мм, от уровня середины тела грудины пациента в краниокаудальном направлении. Таким образом сканограмма включала и дугу аорты и кости черепа.

2.3.1 КТ-исследование головного мозга

Исследование головного мозга без контрастного усиления проводилось по стандартному протоколу сканирования, идентичному, как для 64-срезового, так и для 256- срезового МСКТ. Сканирование выполняли в спиральном режиме. Время одного оборота рентгеновской трубки составляла 0,5 с. Конфигурация детекторов 64 x 0,625 мм. Питч 0,9. Сканирование выполнялось с напряжением 120 кВ, силой тока 400 мАс. Использование реконструкции данных для шумоподавления также было стандартным и включало только FBP.

Целью проведения МСКТ головного мозга без КУ было исключение острых ишемических и геморрагических изменений, а также выбора оптимального уровня последующего ПКТ сканирования. Также, при нативном исследовании оценивалось наличие или отсутствие постишемических кистозно-глиозных изменений, что не являлось критерием исключения из исследования, однако учитывалось в дальнейшем, при межгрупповом и внутригрупповом

распределении пациентов. Более подробно характеристика пациентов в зависимости от последствий ОНМК будет описана в главе 4.

2.3.2 КТ-ангиография

КТ-ангиография в обязательном порядке включала оценку как экстракраниальных, так и интракраниальных артерий.

Исследование брахиоцефальных артерий, включающее брахиоцефальный ствол, общие сонные и внутренние сонные артерии, проводилось для установления причины стено-окклюзирующего поражения артерий, а также его степени и распространенности (см. рис. 2.1.).

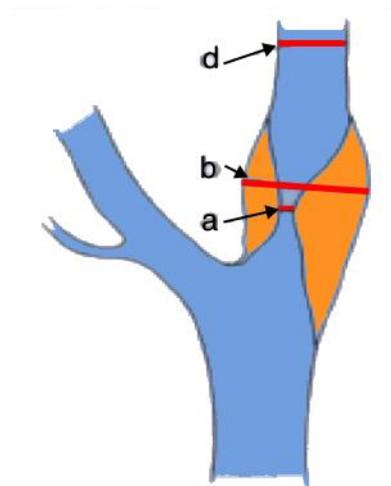


Рисунок 2.1. Измерение выраженности стеноза внутренней сонной артерии по данным NASCET и ECST (адаптировано из М. Прокоп, 2006) [7].

Оценка стеноза вышеприведенных сосудов производилась количественным методом, на основе модифицированных критериев NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial). При этом, в «классическом» варианте в качестве уровня отсчета для определения степени стеноза выбирается диаметр нормального просвета сегмента внутренней сонной артерии (BCA), расположенного дистальнее стеноза, как показано на рис.2.1.

Соответственно, процентное значение степени стеноза BCA высчитывают по формуле:

$$100 - (a/d \cdot 100)$$

где a - минимальный диаметр просвета сосуда на уровне максимального стеноза, а d - диаметр нормального просвета сосуда выше уровня стеноза.

Следует учитывать, что измерение диаметра проводится при расположении оси сосуда строго перпендикулярно к плоскости сечения [7].

Пороговым значением, для дифференциальной диагностики значимого стеноза сосуда от незначимого, при определении этого с помощью КТ-ангиографии, рекомендовано считать значение 70% [8], что и было принято в качестве стандарта в нашем исследовании.

Однако, также, решено было модифицировать метод измерения степени стеноза сосудов, и вместо диаметра оценивать площадь его сечения на уровне максимального стеноза и нормального просвета, соответственно, при сохранении остальных критериев оценки.

Оценка коллатерального кровообращения головного мозга проводилась по данным КТ-ангиографии, и включала оценку анатомического строения Виллизиева круга.

Виллизиев круг включает в себя 7 сегментов:

- Лев P1- первый сегмент левой задней мозговой артерии,
- Лев ЗСА - левая задняя соединительная артерия,
- Лев А1- первый сегмент левой передней мозговой артерии,
- ПСА - передняя соединительная артерия,
- Пр А1-первый сегмент правой передней мозговой артерии,
- Пр ЗСА - правая задняя соединительная артерия,
- Пр P1- первый сегмент правой задней мозговой артерии.

В зависимости от наличия или отсутствия сегментов ВК все пациенты были разделены на 3 группы:

- Пациенты с замкнутым ВК и наличием всех 7 сегментов
- Пациенты с не замкнутым ВК, но при отсутствии лишь одного сегмента
- Пациенты с не замкнутым ВК, но при отсутствии двух и более сегментов

Сканирование при КТ-ангиографии выполняли в спиральном режиме без синхронизации с ЭКГ. Время одного оборота рентгеновской трубки составляла 0,27 с. Конфигурация детекторов - 2x128x0,625 (для МСКТ Brilliance iCT, Philips Medical Systems Nederland BV) и 64 x 0,625 мм (для МСКТ Brilliance 64, Philips Healthcare, Cleveland, OH). Питч 0,9.

Качество исследований во всех случаях было признано удовлетворительным.

2.3.3 КТ-перфузия

Перфузионные исследования были проведены на двух, доступных томографах. Однако, учитывая цели и задачи нашего исследования, приоритет отдавался более современному 256-срезовому МСКТ, оснащенный дополнительными программами реконструкции данных и имеющему более высокое пространственное разрешение с увеличенной площадью сканирования, а также наличие более широких возможностей коррекции протоколов сканирования.

2.3.3.1 Протоколы сканирования для 64-срезового МСКТ

При работе на 64-срезовом МСКТ доступен был только стандартный протокол сканирования и реконструкции данных, использующийся рутинно в нашем отделении, оптимизированный и соответствующий всем требованиям безопасности.

Сканирование при ПКТ выполняли со временем одного оборота рентгеновской трубки равному 0,5 с. Конфигурация детекторов - 32x1,25. Питч 0,9.

Напряжение и сила тока на рентгеновской трубке были постоянными величинами, 80 кВ, и 120 мАс, соответственно. Ширина поля сканирования составила 41,1 мм, с суммарным количеством сканов 144 (36 циклов по 1,5 с каждый), и итоговым количеством полученных срезов для оценки перфузии ткани в количестве 4 (с толщиной 10мм).

Все пациенты, ПКТ которых была выполнена на данном томографе по единому протоколу объединялись в отдельную группу, названную «80 кВ/ 120

мАс». В дальнейшем группой будут именоваться именно пациенты, обследованные с применением конкретного протокола.

2.3.3.2 Протоколы сканирования для 256-срезового МСКТ

Проведение исследования на данном томографе позволяло произвольно корректировать протоколы сканирования, в соответствии с клинической необходимостью, что и было положено в основу нашей работы.

Стандартные параметры в протоколах, такие как время одного оборота рентгеновской трубки (0,4 с), Конфигурация детекторов (64x1,25) и Питч (0,9) оставались неизменными, так как были признаны оптимальными и не нуждались в коррекции.

Напряжения на рентгеновской трубке также оставались константой, так как существует общепринятый стандарт (80 кВ), и доказана нецелесообразность увеличения этого значения, а снижение напряжения ниже 80 кВ было не предусмотрено возможностями сканера [80].

Разные протоколы сканирования были созданы на основе изменения силы тока на рентгеновской трубке. В зависимости от использованных протоколов в дальнейшем сформировались 3 основные группы пациентов:

- Первая группа - сканирование выполняли с силой тока на рентгеновской трубке 150 кВ (далее группа будет называться «80кВ/ 150 мАс»). Данный протокол был установлен аппликатором от фирмы производителя (Philips) перед началом эксплуатации МСКТ в качестве стандартного, что не противоречило предоставленным рекомендациям компании (рекомендованная сила тока 150-50 мАс). Протокол применялся при рутинных исследованиях.
- Вторая группа - сканирование выполняли по протоколу с силой тока 100мАс (группа «80кВ/ 100 мАс»). Он был предложен в качестве «рутинного низкодозового протокола» для снижения величины лучевой нагрузки на пациентов при планировании настоящего исследования, так как в рекомендациях ААРМ (The American Association of Physicists in Medicine), о нем говорится как о наиболее оптимальном протоколе сканирования для

проведения исследований на томографе Brilliance iCT производства Philips Medical Systems. Это позволило нам снизить лучевую нагрузку, и сделать проводимые исследования несколько более безопасными, однако эффективная доза сохранялась на достаточно высоком уровне.

- Третью группу пациентов («80кВ/ 50 мАс») сканировали по протоколу с силой тока на рентгеновской трубке 50мАс. Это было сделано с целью максимально возможного снижения эффективной дозы облучения на пациентов, так в нашем исследовании планировалось проведение контрольных ПКТ в динамике. Данный протокол был выбран после тщательного изучения литературы по оптимизации протоколов ПКТ для современных мультidetекторных сканеров, и с учетом возможностей доступного томографа.

Независимо от выбранного протокола, при проведении исследования на 256-срезом МСКТ ширина поля сканирования составила 64,5 мм, с суммарным количеством сканов 480 (40 циклов по 1,5 секунд), и итоговым количеством полученных срезов для оценки перфузии ткани в количестве 12 (с толщиной по 5мм).

2.3.3.3 Дополнительные реконструкции, используемые для шумоподавления

Реконструкции данных для шумоподавления использовались для снижения дозы ионизирующего излучения с сохранением удовлетворительного качества исследования. Применение постпроцессорной обработки данных всегда связано с технической оснащённостью томографов.

Стандартным алгоритмом, присутствующим как на 64-срезом, так и на 256-срезом томографе была FBP реконструкция, которая и применялась автоматически, при проведении любого ПКТ. 256-срезовой томограф был дополнительно оснащён программным пакетом современных гибридных итеративных реконструкций производства компании Philips, под названием iDose. При проведении количественных исследований, к которым относится и ПКТ есть

возможность использовать 5 уровней реконструкции данных с разным шумоподавлением.

- iDose1 – шумоподавление на 20%
- iDose2 – шумоподавление на 30%
- iDose3 – шумоподавление на 40%
- iDose4 – шумоподавление на 50%
- iDose5 – шумоподавление на 60%

Для нашего исследования мы использовали уровни iDose 1, iDose 3, iDose 5, для максимально широкого охвата возможных уровней шумоподавления и, соответственно, наиболее полной оценки их влияния на качество полученных перфузионных карт, а также на относительные и абсолютные параметры перфузии, измеряемые по этим картам. Применение трех уровней шумоподавления в сравнении со стандартным алгоритмом реконструкции показано на рис. 2.2.

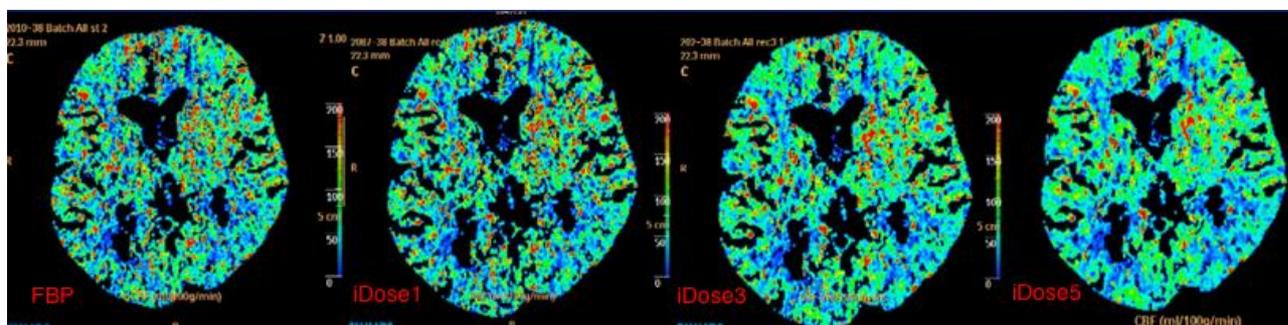


Рисунок 2.2 Применение выбранных программных пакетов гибридных итеративных реконструкций (FBP, iDose1, iDose3, iDose5) на примере улучшения качества построенных карт скорости мозгового кровотока (CBF).

В первой группе пациентов «80 кВ/ 150 мАс» дополнительная реконструкция iDose не применялась, ввиду того, что протокол был принят в качестве стандартного, рекомендованного непосредственно производителем сканера, и качество построенных карт принималось за «оптимальное», соответственно.

Выбранные уровни итеративных реконструкций (iDose 1, 3, 5) применялись последовательно, во всех исследованиях второй «80 кВ-100 мАс» и третьей «80 кВ-50 мАс» групп, для улучшения качества построенных изображений. В итоге, для каждого из пациентов в вышеописанных группах мы получали по 4 сформированных массива данных, которые оценивались последовательно, с измерением всех выбранных параметров, которые будут подробно описаны ниже.

2.3.4 Методика оценки качества полученных изображений

2.3.4.1 Объективная оценка качества полученных перфузионных карт

После проведения исследования и дополнительной реконструкции все серии изображений загружались на стационарную рабочую станцию Brilliance Workspase Portal с коммерческим программным обеспечением Brain Perfusion (Philips Medical Systems Nederland B.V.).

В группах ПКТ, выполненных на 256- срезовой томографе: «80 кВ-150 мАс», «80 кВ-100 мАс» и «80кВ-50 мАс» исследование качества карт перфузии проводилось в два этапа.

На первом этапе были произведены малые выборки для групп исследований (по 10 ПКТ в каждой), и в них качество полученных перфузионных карт оценивалось после проведения как стандартной реконструкции данных (FBP) так и после применения дополнительных реконструкций для шумоподавления (iDose 1, 3, 5). Суммарно была проведена оценка качества карт перфузии в 240 исследованиях по упрощенному механизму: в программе постпроцессорной обработки данных Brain Perfusion на одном из построенных срезов, выбирался ROI стандартного размера, расположенный в белом веществе головного мозга, в пределах которого измерялась средняя плотность ткани и шума в изображении. В дальнейшем, для сравнительного анализа данных математически вычислялось соотношение сигнал-шум (SNR) по формуле:

$$SNR = \frac{(\text{среднее Mean HU})}{SD}$$

После получения предварительного анализа данных, более подробно представленного в главе 3, проведение исследования по сравнительному анализу качества карт перфузии продолжилось на втором этапе.

На этом этапе все измерения количественных параметров также проводили в программе Brain Perfusion на стационарной КТ-станции. Однако, в группах «80 кВ-100 мАс» и «80 кВ-50 мАс» для исследования выбирались лишь данные, полученные после применения iDose 5. Это было сделано для упрощения вычислений, руководствуясь полученными результатами предварительного этапа.

Суммарно, на втором этапе в группу «80кВ-150 мАс» вошло 61 исследование. Качество карт перфузии оценивалось после использования только FBP реконструкции. В группу «80 кВ-100 мАс» вошли данные 47 ПКТ, в группу «80 кВ-50 мАс» - 86 исследований.

Также, дополнительно была проведена оценка качества карт перфузии в группе пациентов «80 кВ-120 мАс», обследованных на 64-срезовом МСКТ по стандартному протоколу при использовании FBP реконструкции данных. Оценка качества карт перфузии была проведена в 122 случаях. Для вышеописанной оценки на втором этапе использовали показатели средней плотности серого и белого вещества головного мозга, измеренные в идентичных по площади (50-55 мм²) округлых ROI расположенных в коре заднего, среднего и переднего отделов головного мозга, а также в перивентрикулярном белом веществе (Mean1, Mean2, Mean3, Mean4), шум в изображении (SD), измеренный в тех же ROI, и соотношение сигнал-шум (SNR) высчитанное по стандартной, приведенной выше формуле.

2.3.4.2. Субъективная оценка качества полученных перфузионных карт

Визуальная оценка качества карт перфузии проводилась аналогичным образом, также с применением коммерческой программы обработки данных Brain Perfusion (Philips Medical Systems Nederland B.V.) и с использованием данных исследований после второго этапа объективной оценки качества.

Все исследования (n=297), перед проведением визуальной оценки были анонимизированы для отсутствия информации о том, к какой группе они принадлежали изначально.

Визуально оценивалось качество построенных перфузионных карт и их пригодность для быстрой оценки наличия разницы перфузии в контралатеральных полушариях. Все полученные данные были интерпретированы и оценены с выставлением оценки качества. Для максимальной объективизации анализа результатов была применена 3 бальная шкала, исходя из которой, группе карт перфузии, присваивались баллы от 1 до 3.

Изображения были классифицированы следующим образом:

3 балла - отличное качество. По представленной карте с легкостью можно визуализировать асимметрию параметров перфузии, ее размеры и выраженность.

2 балла - хорошее качество. Возможно визуализировать асимметрию параметров перфузии, однако, ввиду высокой «разнородности» цветовых показателей или наличия мелких точечных артефактов в изображении это занимает большее время или требует подтверждения по результатам оценки количественных показателей перфузии.

1 балл - удовлетворительное качество. Может быть сложно визуально оценить наличие асимметрии параметров перфузии, за счет выраженной разнородности цветовых показателей на картах перфузии или из-за наличия большого количества точечных артефактов, однако, достоверная оценка возможна при сравнении параметров перфузии на нескольких срезах и с учетом сравнительной оценки данных всех параметров перфузии (на 4х построенных картах).

2.3.5. Методика количественной оценки данных перфузии

2.3.5.1 Использование разных коммерческих программных пакетов обработки данных

Оценка количественных параметров перфузии головного мозга проводилась в 3 этапа, проводимых последовательно и разделенных во времени.

1. На первом этапе проводилась оценка данных на стационарной станции Brilliance Workspase Portal, с использованием базового программного пакета Brain Perfusion (Philips Medical Systems Nederland B.V.).

В основе данного коммерческого программного пакета заложен стандартный вариант метода деконволюции, не учитывающий возможную задержку времени «прихода» контрастного препарата в единицу ткани головного мозга (time sensitive deconvolution- “TSD”) В исследование на данном этапе были включены все ПКТ, включенные в наше исследование (n=297). Этот метод обработки использовался в качестве общепринятого стандарта для оценки всех выполненных ПКТ и именно по этим результатам давалась оценка состояния микроциркуляторного русла пациентов.

2. На втором этапе проводилась оценка тех же данных на переносной станции Brilliance Workspase Portal, с использованием нового программного пакета Brain Perfusion.

Усовершенствованный пакет программного обеспечения позволил использовать при расчетах модифицированный вариант алгоритма деконволюции, учитывающий возможное время задержки контрастного препарата и независимый от него (time insensitive deconvolution- “TID”). [29,31] Более современный принцип математической обработки, по заявлению фирмы производителя, включал в расчеты возможность задержки поступления контрастного вещества в микроциркуляторное русло головного мозга, часто встречающееся у пациентов с тяжелой стено-окклюзивной патологией сосудов шеи. Использование нового алгоритма могло бы повысить точность определения абсолютных значений МТТ и СВФ [10,29,31]. Именно ввиду этого, было запланировано сравнительное исследование результатов, полученных с помощью уже используемого в клинической практике программного пакета (TSD) и более совершенной его модификации (TID).

3. На третьем этапе проводилось отдельная оценка данных «малой группы» пациентов, входящих в общее исследование, с использованием коммерческой программы другой фирмы производителя, также являющейся одной из наиболее

современных и широко используемых на настоящий момент. В качестве такой третьей коммерческой программы обработки сырых данных ПКТ была выбрана коммерческая программа CT Perfusion 4D фирмы General Electric.

В группу вошли 62 пациента, которым суммарно было выполнено 72 ПКТ исследования.

Для большего соответствия данной произвольной выборки общей группе пациентов, в исследование на третьем этапе были включены ПКТ выполненные на 64-срезовом томографе и 256-срезовом томографе, с использованием всех протоколов сканирования, проведенные как в период предоперационной подготовки, так и в послеоперационный период.

Программа CT Perfusion 4D фирмы General Electric также основана на варианте алгоритма деконволюции, который называют «сингулярной декомпозицией» (Singular Value Decomposition- SVD). Этот метод, по сути является более современной модификацией метода деконволюции, и также позволяет учитывать при расчетах время задержки поступления контрастного препарата в ткани головного мозга (block-circulant singular value decomposition- “bSVD”) [2].

Для сравнительного анализа данных, при использовании коммерческих программных пакетов разных фирм производителей были выбраны именно Philips и General Electric, поскольку в основе их программ лежат разные варианты единого математического алгоритма реконструкции данных.

2.3.5.2 Оценка параметров перфузии по абсолютным и относительным показателям

Независимо от выбранного коммерческого программного обеспечения, оценка количественных параметров перфузии проводилась по стандартному алгоритму. Этот алгоритм был разработан для того, чтобы в дальнейшем максимально точно провести сравнительную оценку данных, попытавшись максимально полно оценить особенности изменения перфузии в каждом конкретном клиническом случае, но свести к минимуму внутригрупповую вариабельность параметров.

Все КТ-перфузионные исследования рассматривались вне связи с результатами КТ-ангиографии.

Объективная оценка данных ПКТ проводилась путем непосредственного измерения величины количественных показателей перфузии в разных ROI каждого из полушарий головного мозга. Дополнительно также математически вычислялись относительные показатели перфузии, помогающие объективизировать оценку.

Выбор регионов интереса (ROI) для приносящей артерии (aROI) и выносящей вены (vROI) был фиксированным, с ручным расположением ROI в области передней мозговой артерии и верхнем сагиттальном синусе, соответственно. Данный метод был выбран с целью стандартизации вычислений при повторной обработке одних и тех же исходных данных с использованием разного программного оборудования, а также ввиду невозможности, в большинстве случаев, выбрать aROI в средней мозговой артерии на стороне, без значимого стено-окклюзирующего поражения сосудов шеи [9,90].

Оценка как абсолютных, так и относительных количественных параметров перфузии проводилась по одному из срезов на уровне сканирования, идентичному при использовании разных программных пакетов обработки.

Также обязательным пунктом обработки данных было автоматическое удаление сосудов перед количественной оценкой параметров.

Выбор ROI в тканях головного мозга был также стандартизирован и основан на использовании данных модифицированной шкалы оценки размеров острой ишемии ASPECTS [10]. Размеры регионов интереса (10 ROI в каждом исследовании) были одинаковы в контралатеральных полушариях и располагались симметрично в сером веществе коры:

- ROI 1-2 в областях кровоснабжения задней мозговой артерии (P- по ASPECTS),
- ROI 3-4 в зонах смешанного кровообращения задней и средней мозговых артерий (M3, M6 по ASPECTS, в зависимости от выбранного уровня сканирования),

- ROI 5-6 в зонах кровоснабжения средней мозговой артерии (M2, M5 по ASPECTS),
- ROI 7-8 в зонах смешанного кровоснабжения средней и передней мозговых артерий (M1, M4 по ASPECTS),
- ROI 9-10 в областях кровоснабжения передней мозговой артерии (А по ASPECTS).

Как показано на рис. 2.3., ROI под четными номерами располагались в правом полушарии, под нечетными номерами - в левом полушарии. При использовании доступного коммерческого программного обеспечения компании производителя Philips выбрать стандартный ROI с заданной площадью было невозможно, поэтому их размеры были произвольными, но максимально близкими по размеру.

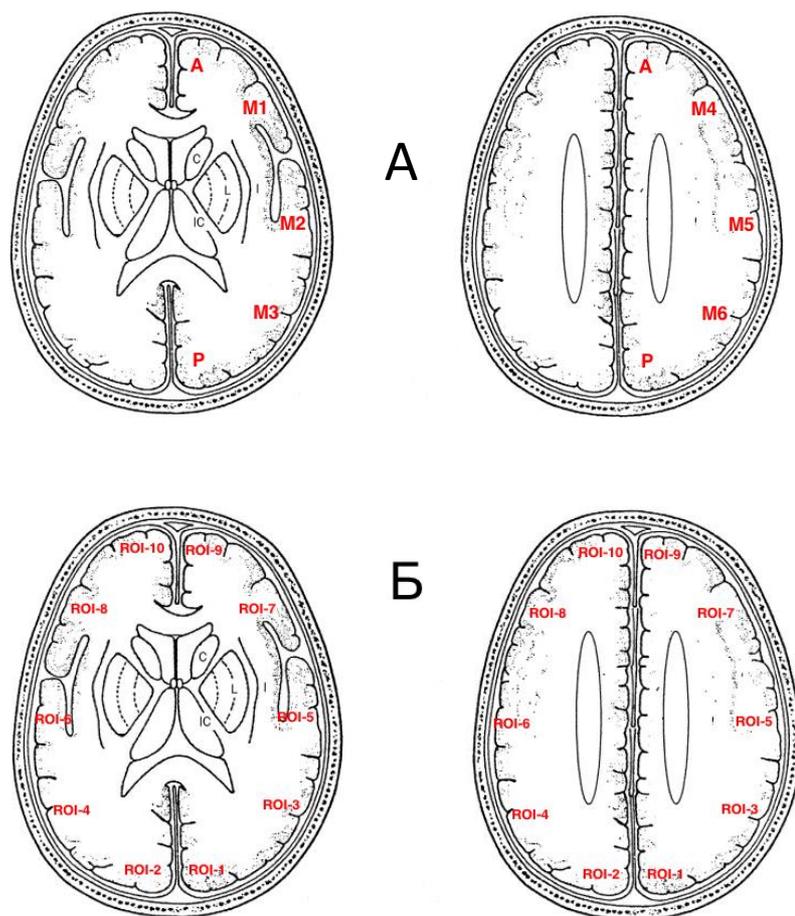


Рисунок 2.3. Выбор ROI в соответствии с модифицированной шкалой оценки размеров острой ишемии ASPECTS: А-шкала ASPECTS, Б-выбор ROI в соответствии с регионами кровоснабжения головного мозга.

Также, стоит обратить внимание на то, что при последовательной оценке исследования одного и того же пациента ROI каждый раз выставлялись произвольно, с учетом лишь примерной их локализации, в соответствии с критериями модифицированной шкалы ASPECTS, что несомненно влияло на внутригрупповую и межгрупповую вариабельность абсолютных показателей.

Для минимизации такой вариабельности, основные сравнительные исследования были проведены не по абсолютным количественным данным конкретных локальных ROI, а по средним величинам параметров по полушарию головного мозга в целом или по математически рассчитанным относительным показателям, основным из которых была процентная разница перфузии между полушариями головного мозга.

Оценка основных количественных параметров перфузии головного мозга проводилась по построенным КТ-перфузионным картам. Оценивались: объем мозгового кровотока (CBV), скорость мозгового кровотока (CBF), время транзита крови (MTT) и время достижения пика контрастирования (TTP).

Для более точной сравнительной визуальной оценки карт перфузии, сформированных разными программными пакетами, была выбрана идентичная цветовая шкала.

2.4. Оценка лучевой нагрузки

Для оценки лучевой нагрузки из автоматически генерируемого программой компьютерного томографа отчета Dose Info производили запись значений объемного индекса дозы КТ (CTDI_{vol}) и значения произведения дозы на длину сканирования (DLP). Эффективная доза (ED) вычислялась по формуле:

$$ED = DLP \times E_{DLP}$$

Где E_{DLP} – стандартный нормализованный коэффициент для конкретной области исследования. Значения E_{DLP} приняты за 0,0023 в соответствии с «Европейским руководством по критериям качества для компьютерной томографии».

2.5. Статистический анализ данных

Статистическая обработка данных была произведена на основе результатов проспективного анализа исследований результатов перфузионных компьютерных томографий, а также компьютерных томографий головного мозга и КТ-ангиографий 268 пациентов. Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц "Microsoft Excel" и пакета программ SPSS 21 (версия 21.0.0.0; SPSS, Chicago, IL). Все полученные инструментальные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), медиана (Me), среднеквадратическое отклонение (δ), стандартная ошибка (m), 95% доверительный интервал, для качественных данных - частоты (%). Различия признавались статистическими значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа и сравнения в группах количественных величин с нормальным распределением рассчитывали двухсторонний (парный и непарный) t -критерий Стьюдента. Для сравнения непараметрических переменных (визуальная оценка и наличие артефактов) в парных выборках (между различными реконструкциями одной группы КТ-исследований) использовали критерий Фридмана. Для сравнения непараметрических переменных в независимых выборках (сравнение визуальных оценок в группах с различными параметрами сканирования) использовали U -критерий Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Краскала-Уоллиса.

ГЛАВА 3. СРАВНЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИБРИДНЫХ ИТЕРАТИВНЫХ РЕКОНСТРУКЦИЙ IDOSE РАЗНЫХ УРОВНЕЙ СО СТАНДАРТНЫМИ РЕКОНСТРУКЦИЯМИ (FBR) И ОЦЕНКА ИХ ВЛИЯНИЯ НА ПАРАМЕТРЫ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ С РАЗНОЙ ЛУЧЕВОЙ НАГРУЗКОЙ

3.1. Результаты оценки влияния реконструкций шумоподавления на качество исследований и на количественные характеристики перфузии головного мозга

3.1.1. Первый этап исследования

В первый этап исследования включено 30 пациентов которым проспективно было выполнено ПКТ, на 256-срезовом томографе. Часть пациентов имели стено-окклюзирующую патологию магистральных артерий шеи различной степени выраженности, другие не имели значимых стенозов БЦА. Отбор пациентов для проведения исследований был случайным и выраженная разнородность групп по характеру патологического изменения сосудов шеи, которая подробнее будет описана ниже, была обусловлена желанием максимально приблизить соответствие «экспериментальных» групп с малой выборкой к большим группам, которые будут формироваться в дальнейшем.

ПКТ были распределены на 3 равные группы на основании использованных протоколов сканирования.

Первая группа («80кВ-150мАс») являлась контрольной по отношению к остальным. Этим 10 пациентам исследование было выполнено по стандартному, рутинно применяющемуся в клинической практике протоколу сканирования, рекомендованному производителем (Philips) и установленному непосредственно аппликатором от фирмы. Использовалось напряжение на рентгеновской трубке 80 кВ и сила тока 150 мАс, с константными остальными параметрами. Среди пациентов первой группы было 5 человек, со значимым, односторонним стенозом внутренней сонной артерии (стеноз 80-90%), 1 человек с двусторонним стенозом (стеноз справа 90%, слева 75%) и 4 человека, у которых при проведении КТ-ангиографии значимых стенозов БЦА выявлено не было (из них двое были обследованы после КЭАЭ по поводу одностороннего атеросклеротического

стеноза ВСА). Лишь в 3 исследованиях по картам перфузии была выявлена визуальная разница параметров между двумя полушариями головного мозга, а в 7 случаях, распределение кровотока по микроциркуляторному руслу было равномерным. Из 10 пациентов - у 4 Виллизиев круг был полностью замкнут, у 6 не замкнут, при отсутствии одного (n=1) и более (n=5) сегментов.

Вторая группа пациентов («80кВ-100мАс») была сформирована, руководствуясь единственным критерием: использованием нового протокола сканирования, со снижением силы тока на рентгеновской трубке до 100 мАс, что позволило снизить лучевую нагрузку на пациента, по сравнению с использовавшимся ранее протоколом. Остальные параметры сканирования и протокол контрастного усиления оставались неизменными. Среди пациентов второй группы было 3 человека, со значимым, односторонним стенозом внутренней сонной артерии (стеноз 70-80%), 3 человека с двусторонним стенозом (стеноз 75-95%, среди которых наблюдался пациент с сочетанием двустороннего атеросклеротического стеноза и патологической извитости сосудов), и 4 человека, у которых при проведении КТ-ангиографии значимых стенозов БЦА выявлено не было (из них у одного пациента был подтвержден СТИЛЛ-синдром, а трое были обследованы после операций по реваскуляризации). Визуальная разница перфузии была выявлена только по результатам 3-х ПКТ. В представленной группе у всех пациентов ВК был не замкнут: у 4 пациентов при КТ-ангиографии обнаружено отсутствие одного сегмента, у 6 человек – отсутствие двух и более сегментов.

Третья группа пациентов («80кВ-50мАс») была также обследована проспективно, с использованием «экспериментального» низкодозового протокола, ранее не использованного в нашем лечебном учреждении. Этот протокол направлен на максимально возможное снижение лучевой нагрузки для обеспечения безопасности пациентов при проведении ПКТ. В нашем протоколе мы максимально возможно снизили силу тока на рентгеновской трубке - до 50 мАс, при сохранении остальных параметров сканирования на прежнем уровне.

Таблица 3.1. Сравнительная характеристика пациентов со стено-окклюзирующим поражением БЦА в трех группах малой выборки, выделенным в зависимости от выбранного протокола сканирования ПКТ

Характеристики пациентов	1 группа (80кВ;150mAc)	2 группа (80кВ;100mAc)	3 группа (80кВ;50mAc)
Количество пациентов	10	10	10
Возраст пациентов	72±7,6	63,4±5,8	61,1±13,6
Толщина лобной кости (мм)	10±3,5	10±4,5	10±3,6
Плотность костей черепа (ед. Н.)	1007±79,5	985±89,4	999±76,3
Состояние БЦА: 1. Отсутствие стеноза (включая случаи СТИЛЛ синдрома) 2. Односторонний стеноз 3. Двусторонний стеноз	40% 50% 10%	40% 30% 30%	40% 50% 10%
Состояние Виллизиева круга: 1. Замкнут 2. Нет одного сегмента 3. Нет двух и более сегментов	40% 10% 50%	30% 60%	20% 40% 40%

Среди пациентов третьей группы было 5 человек, со значимым, односторонним поражением внутренней сонной артерии, среди которых в 3 случаях значимый стеноз (стеноз 70-80%) был обусловлен атеросклеротическим поражением, в одном случае - патологической извитостью (койлинг), и в одном случае выявлена больших размеров аневризма, значимо изменяющая характер тока крови (по УЗИ). У 1 человека, была выявлена двусторонняя патологическая извитость ВСА, с сопутствующим стенозом просвета, и у 4 человек - при проведении КТ-ангиографии значимых стенозов БЦА выявлено не было (из них у одного выявлены двусторонние параганглиомы шеи, значимо не суживающие просвет сосудов, у одного - перемежающийся СТИЛЛ-синдром, и двое обследованы после операций реваскуляризации). В 2 исследованиях при ПКТ была выявлена визуальная разница перфузии между двумя полушариями

головного мозга. Из 10 пациентов у 2-х Виллизиев круг был полностью замкнут, у 8- не замкнут, при отсутствии одного (n=4) и более (n=4) сегментов.

Из табл. 3.1 видно, что все три малые группы пациентов не различались статистически значимо ни по одному из приведенных формальных показателей ($p>0,05$).

Таблица 3.2. Характеристика протоколов сканирования, использующихся при ПКТ для обследования пациентов со стено-окклюзирующим поражением БЦА, в трех группах исследований, выполненных на 256-срезовом МСКТ

	1 группа (80кВ;150мАс)	2 группа (80кВ;100мАс)			3 группа (80кВ;50мАс)				
Напряжение, кВ (kV)	80	80			80				
Сила тока, мАс (mAs)	150	100			50				
Время оборота трубки, сек	0,4	0,4			0,4				
Питч	0,9	0,9			0,9				
Вид реконструкции шумоподавления	FBP	FBP	iDose 1	iDose 3	iDose 5	FBP	iDose 1	iDose 3	iDose 5

В таблице 3.2 указаны параметры протоколов сканирования трех выделенных групп пациентов, и виды применяемых реконструкций изображения, более подробно описанных в главе «Материалы и методы».

По результатам проведенного исследования, было установлено, что при применении протокола «80кВ-100мАс» эффективная доза облучения составила $2,9\pm 0,07$ мЗв, что, на 34% ниже эффективной дозы в контрольной группе «80кВ-150мАс» ($4,4 \pm 0,07$ мЗв). А при применении протокола «80кВ-50мАс» снижение эффективной дозы ($1,4 \pm 0,07$ мЗв) составило 68,1%.

В обеих группах, где использовались новые протоколы сканирования, выявленное снижение лучевой нагрузки было статистически значимым и очень существенным (таблица 3.3).

Таблица 3.3. Расчет эффективной дозы и лучевой нагрузки в группах исследований, проведенных на 256-срезовом МСКТ с применением стандартного и низкодозовых протоколов сканирования

	1 группа (80кВ-150мАс)	2 группа (80кВ-100мАс)	3 группа (80кВ-50мАс)
CTDI, mGy	239±1,5	160±1,3	80±1,7
DLP, mGy*cm	1916,3±1,6	1275,3±1,5	637,4±1,7
ED, mZv	4,4±0,07	2,9 ± 0,07 P ₁ <0,05	1,4 ± 0,07 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05

$$ED = DLP \times E_{DLP} ; E_{DLP}=0,0023$$

На рисунке 3.1 визуально показана разница величины лучевой нагрузки на пациента при использовании стандартного и низкодозовых протоколов. Абсолютные цифры и достоверность их различий отражена в таблице 3.3.

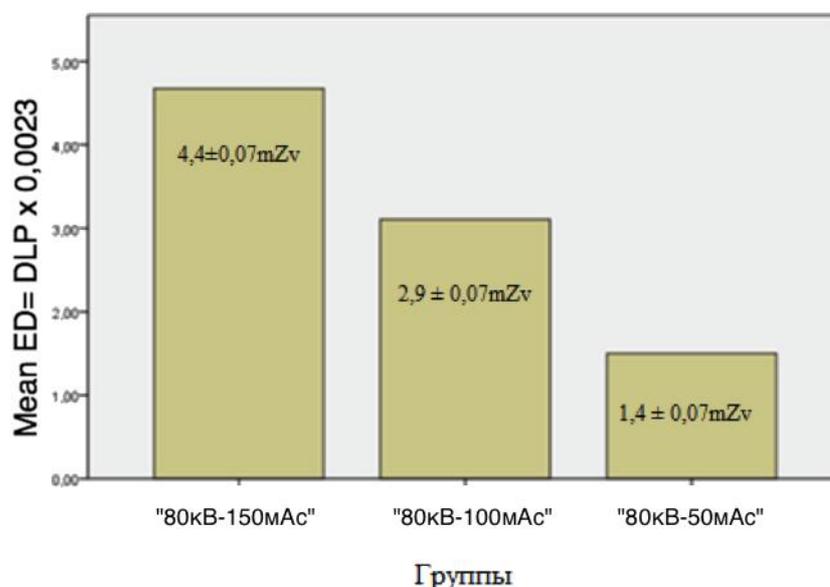


Рисунок 3.1 Эффективная доза лучевой нагрузки в группах с малой выборкой

При последовательно выполненной визуальной оценке качества карт перфузии в каждой из трех малых групп были получены следующие результаты. В группе 1 (80кВ-150 мАс) качество карт перфузии было признано отличным («3 балла» по шкале оценок качества) в двух случаях, ввиду того, что переходы цветового спектра на изображениях были максимально «сглажены» и полностью отсутствовала «зернистость», а также на всех уровнях легко возможно было

оценить наличие или отсутствие межполушарной разницы перфузии. В половине случаев цветные карты были признаны хорошими («2 балла» по шкале оценок качества), для оценки особенностей перфузии головного мозга. Изображение было умеренно «зернистым» с наличием небольшого количества мелких артефактов диаметром не более 1-3мм, что значимо не затрудняло визуальную оценку и не увеличивало затрачиваемое на нее время, однако субъективно врачами-экзаменаторами такое качество было описано как «несколько худшее» по сравнению с исследованиями, где изображение казалось «смазанным» (при оценке «3 балла»). А в 3 исследованиях цветные карты были определены как удовлетворительные по качеству («1 балл»), что было обусловлено их сильной «зернистостью» или наличием множественных мелких артефактов, несколько затрудняющих быструю визуализацию межполушарной разницы перфузии. В одном из этих случаев потребовалась проверка достоверности результатов визуальной оценки по картам на смежных уровнях и по измерению абсолютных показателей (рис. 3.2).

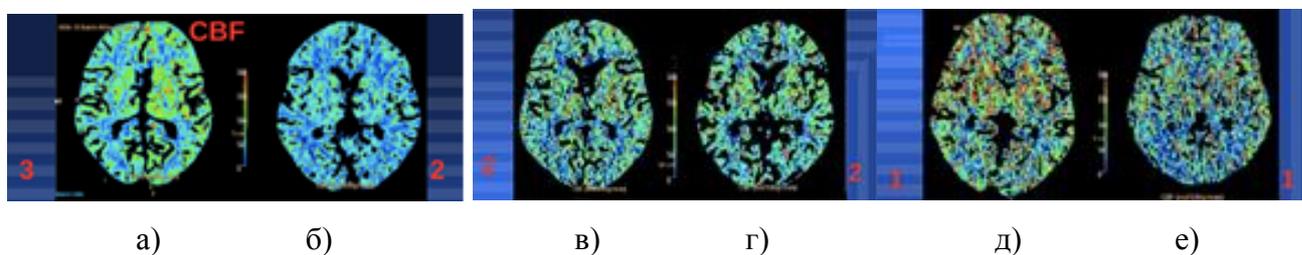


Рисунок 3.2 Цветовые карты перфузии по показателям СВФ у больных из первой группы. Слева направо: а - пациент М. с отличным качеством карты перфузии (3 балла по шкале); б, в, г - пациенты В., К., Е., с хорошим качеством карт (2 балла); д, е - пациенты Ж. и К. с удовлетворительным качеством карт (1 балл).

В группе 2 («80кВ-100мАс») визуальная оценка данных проводилась последовательно, по построенным картам перфузии при «первичном исследовании» с реконструкцией данных с помощью FBP, а далее при последовательном применении iDose1, iDose3, iDose5. При использовании стандартной программы реконструкции FBP «хорошими» (2 балла) были

признаны 3 исследования, остальные же были лишь «удовлетворительными» (n=6). После применения реконструкции iDose1 не было выявлено значимого визуального улучшения качества карт, после iDose3 - лишь в одном случае карты были признаны «объективно лучшими»: 4-исследования признаны «хорошими», а 5- «удовлетворительными». Однако, при использовании iDose5 в одном случае цветные карты также были несколько «смазанными» при визуальной оценке, как в группе «80кВ-150 мАс» и сочтены «отличными», в 5 случаях результат был «хорошим» и лишь в 4 случаях «удовлетворительным».

На рисунке 3.3 наглядно продемонстрировано то, что исходное качество карт у больного Ф. из второй группы пациентов - верхний ряд (а) при использовании стандартной реконструкции (FBP) оценивалось на 2 балла, а дополнительное применение iDose3 и iDose5 улучшило его до оценки 3 балла. В нижнем ряду (б) карты больной И. Их изначальная оценка при использовании стандартного протокола- 3 балла, и применение реконструкций iDose сохранило качество прежним, несколько «смазав» цветовые переходы на изображении.

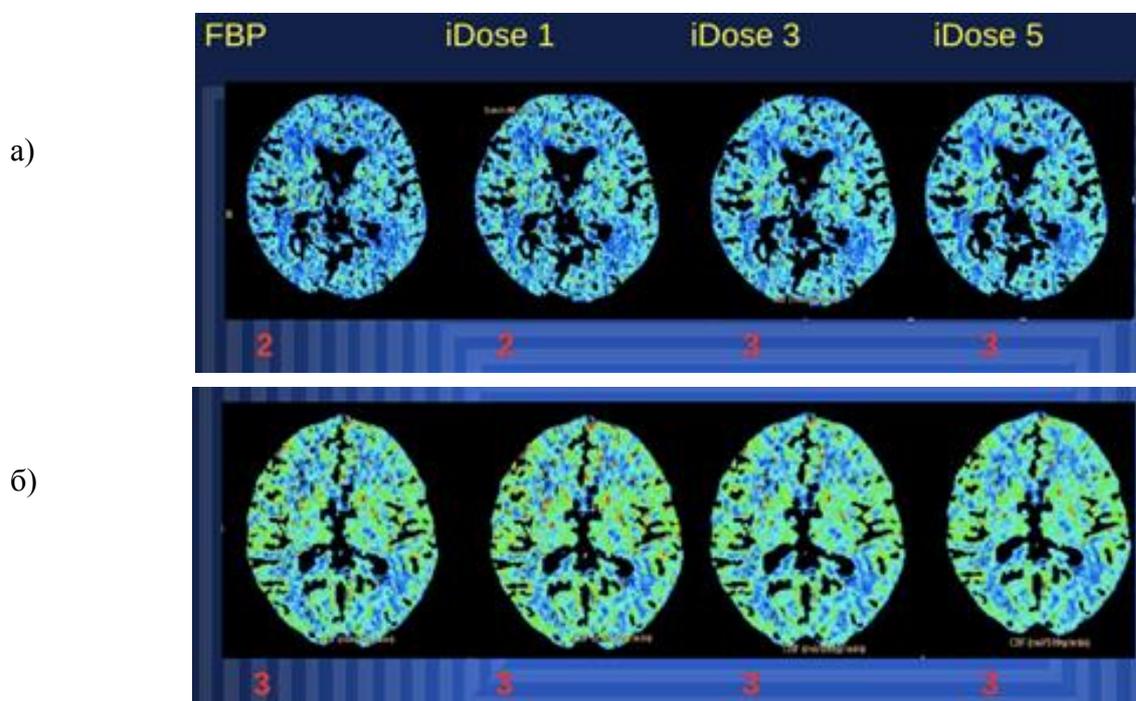


Рисунок 3.3 Цветовые карты перфузии по показателям СВФ полученные при использовании низкодозовых протоколов и реконструкций шумоподавления разных уровней, у пациентов второй группы (с)

В группе «80кВ-50мАс» визуальная оценка данных проводилась также последовательно, как в вышеописанной группе «80кВ-100мАс», однако, при проведении исследования со стандартной реконструкцией изображений (FBP) 8 исследований были признаны «удовлетворительными», а часть из них даже граничила с «неудовлетворительным» качеством, недоступным для визуальной оценки.

Но несмотря на первую, относительно «негативную» оценку качества выполненных исследований, к первичным данным были дополнительно применены реконструкции шумоподавления iDose, и если при применении iDose1 значимого улучшения результатов добиться не удалось, то уже при применении iDose 3 «хорошими» были признаны 3 исследования, и субъективная оценка качества исследований, получивших оценку «удовлетворительно» (n=7) также несколько улучшилась, из-за снижения количества артефактов или уменьшения их размеров. При использовании iDose5 уже более половины исследований было сочтено «хорошими» и лишь 4 остались «удовлетворительными».

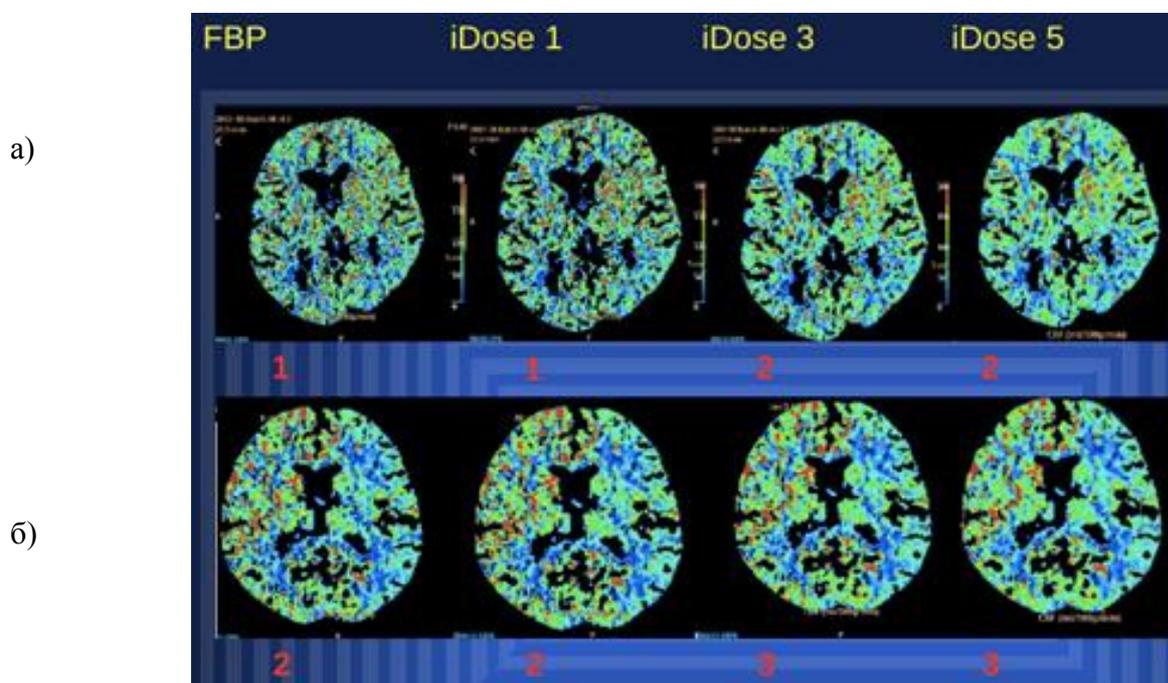


Рисунок 3.4 Цветовые карты перфузии по показателям СВФ полученные при использовании низкодозовых протоколов и реконструкций шумоподавления разных уровней, у пациентов третьей группы (80кВ-50мАс)

На рисунке 3.4 наглядно показано, что применение протоколов шумоподавления iDose3 и iDose5 действительно улучшает качество карт перфузии с одного балла до 2 баллов (верхний ряд (а) у больной Н.) и с 2 баллов до 3 баллов (нижний ряд (б) у больного З.).

Таблица 3.4. Визуальная оценка качества карт перфузии с использованием 3-х бальной шкалы оценки в трех группах исследований, выполненных на 256-срезов МСКТ при применении разных алгоритмов шумоподавления

Протоколы сканирования	Визуальная оценка карт перфузии		
	3 (отлично)	2 (удовлетворительно)	1 (неудовлетворительно)
150 мАс, FBP	2	5	3
100 мАс, FBP	0	3	6
100 мАс, iDose1	0	3	6
100 мАс, iDose3	0	4	5
100 мАс, iDose5	1	5	4
50 мАс, FBP	0	2	8
50 мАс, iDose1	0	2	8
50 мАс, iDose3	0	4	6
50 мАс, iDose5	0	6	4

В дополнение к данным табл. 3.4. стоит отметить, что при проведении исследований по низкодозовому протоколу «80кВ-50мАс» ни у одного из пациентов первичной выборки не потребовалось повторного проведения ПКТ, ввиду его плохого качества, несмотря на то, что преимущественно «хорошая» оценка была получена лишь после применения iDose самого высокого уровня и ни одно из исследований не получило оценку «отличное», что свидетельствует о сохранении диагностической значимости метода.

После получения субъективных данных оценки было проведено сравнительное исследование объективных критериев качества построенных карт.

В группе «80кВ-150мАс» среднее значение уровня шума и отношение «сигнал-шум» (SNR) при применении только стандартного алгоритма шумоподавления FBP вычислено как 3.1 ± 0.49 и $11,5 \pm 1,6$, соответственно.

В группе «80кВ-100мАс» средний уровень шума изображения при использовании FBP соответствовал $4,64 \pm 0,6$, а при применении iDose1, 3, 5 показатель значимо снижался до $3,7 \pm 0,9$. Средний уровень отношения «сигнал-шум» при использовании FBP соответствовал $9,8 \pm 1,4$, при применении iDose1, 3, 5- повышался до уровня $11,7 \pm 1,6$.

В группе «80кВ-50мАс» средний уровень шума изображения при использовании FBP соответствовал $6,4 \pm 0,6$, при применении iDose1, 3, 5 показатель снижался максимально, до $5,5 \pm 0,9$. Средний уровень отношения «сигнал-шум» при использовании FBP соответствовал $9,4 \pm 0,7$, при применении iDose1, 3, 5 показатель повышался лишь до $10,6 \pm 1,4$. Подробные данные по всем трем группам приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5. Изменения в объективных, количественных параметрах качества изображений, реконструированных с помощью FBP и iDose

Алгоритм реконструкции	1 группа (80кВ-150мАс)	2 группа (80кВ-100мАс)				3 группа (80кВ-50мАс)			
	FBP	FBP	iDose 1	iDose 3	iDose 5	FBP	iDose 1	iDose 3	iDose 5
Шум (SD)	3.1 ± 0.49	$4,6 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,6$	$4,0 \pm 0,8$	$3,7 \pm 0,9$	$6,4 \pm 0,6$	$6,2 \pm 0,7$	$6,0 \pm 0,7$	$5,5 \pm 0,9$
Отношение «сигнал-шум» (SNR)	$11,5 \pm 1,6$	$9,8 \pm 1,4$	$10,4 \pm 1,3$	$11,1 \pm 1,6$	$11,7 \pm 1,6$	$9,4 \pm 0,7$	$9,6 \pm 0,6$	$9,9 \pm 0,9$	$10,6 \pm 1,4$

Согласно табл. 3.5. при внутригрупповом сравнении значений SD и SNR в группах «80кВ-100мАс» и «80кВ-50мАс» выявлено статистически значимое снижение уровня шума и улучшение показателя «сигнал-шум», при применении

всех уровней iDose ($p < 0,05$). Это, соответственно, говорит об объективном улучшении качества построенных цветowych карт.

На рисунке 3.4, представленном ниже, графически показано процентное увеличение соотношения «сигнал – шум» в группах с применением реконструкций iDose. Во второй группе iDose5 улучшила это соотношение на 19,4%, а в третьей группе, с наихудшим качеством изображения по объективным показателям, на 12,8%, по сравнению с исходным.

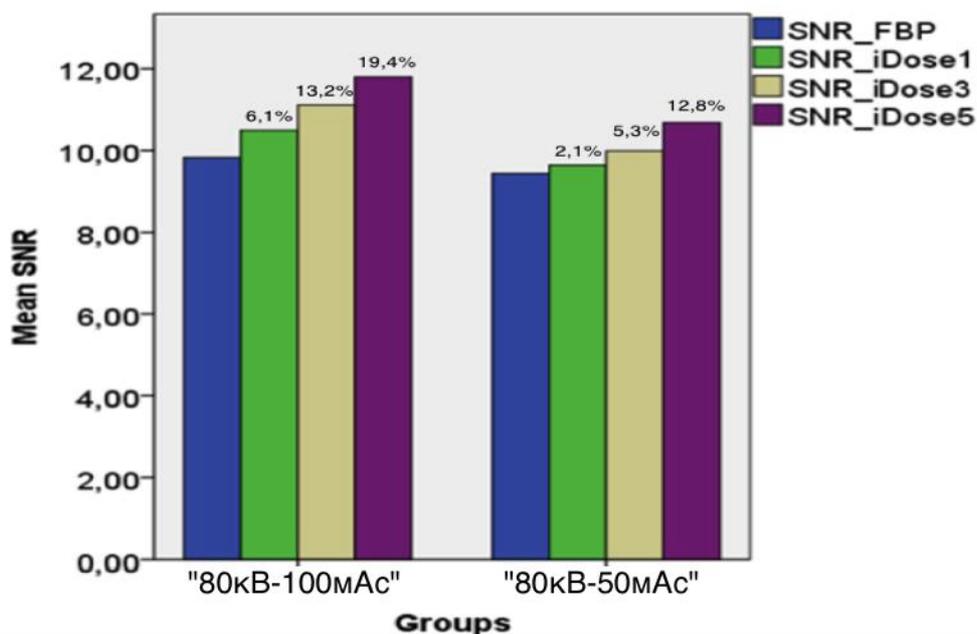


Рисунок 3.4 Сравнение средних величин SNR в группах «80кВ-100мАс» и «80кВ-50мАс» при использовании в качестве реконструкций шумоподавления FBP, iDose 1, 3, 5. Процентное увеличение значений SNR при использовании iDose1, 3, 5 относительно применения стандартной реконструкции FBP

При межгрупповом сравнительном анализе в малой выборке показано, что уровень шума и SNR в группах 1 («80кВ-150мАс»-FBP) и 2 («80кВ-100мАс»-FBP) статистически значимо отличались, при использовании лишь стандартных реконструкций FBP ($p < 0,05$). Однако, при дополнительном применении iDose5 во 2 группе («80кВ-100мАс»-iDose5), статистического отличия выявлено не было ($p > 0,05$) при расчете как методом Краскала-Уоллиса, так и Колмогорова-Смирнова для независимых выборок.

Таким образом, стандартный протокол обследования, применявшийся в малой выборке больных группы 1 (80кВ-150мАс) может быть с успехом заменен на более низкодозовый протокол (80кВ-100мАс), испытанный в малой выборке больных группы 2, при дополнении его реконструкцией шумоподавления iDose5. Последнее отражено на графическом изображении рисунка 3.5.

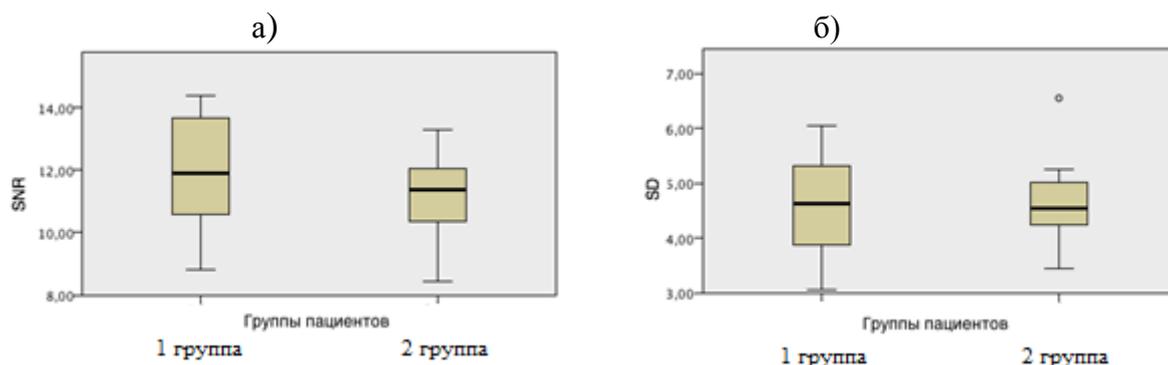


Рисунок 3.5 Значения SNR(а) и уровня шума(б) в изображениях группы 1 («80кВ-150мАс»), реконструированных с помощью FBP и в изображениях группы 2 («80кВ-100мАс»), реконструированных с помощью iDose5. Метод Краскала-Уоллиса

На рис. 3.6 видно, что не было выявлено статистически значимых различий в показателе SNR между исследованиями группы 2 («80/100»-iDose5) и группы 3 («80/50»-iDose5), при использовании в обоих случаях iDose5 реконструкций ($p > 0,05$). Результаты были подтверждены исследованиями методом Краскала-Уоллиса и Колмогорова-Смирнова.

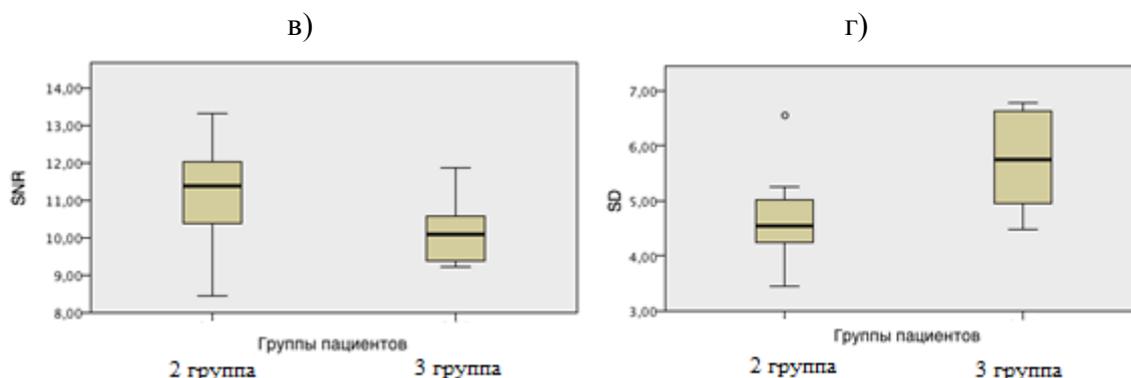


Рисунок 3.6 Значения SNR(в) и уровня шума(г) в изображениях группы 2 («80кВ-100мАс») и группы 3 («80кВ-50мАс»), реконструированных с помощью iDose5. Метод Краскала-Уоллиса

Различия среднего уровня шума (SD) на рис. 3.6 по анализу Краскала-Уоллиса статистически значимы ($p=0,007$), но метод Колмогорова-Смирнова (рис. 3.7) значимых различий в его распределении не выявил ($p=0,055$).

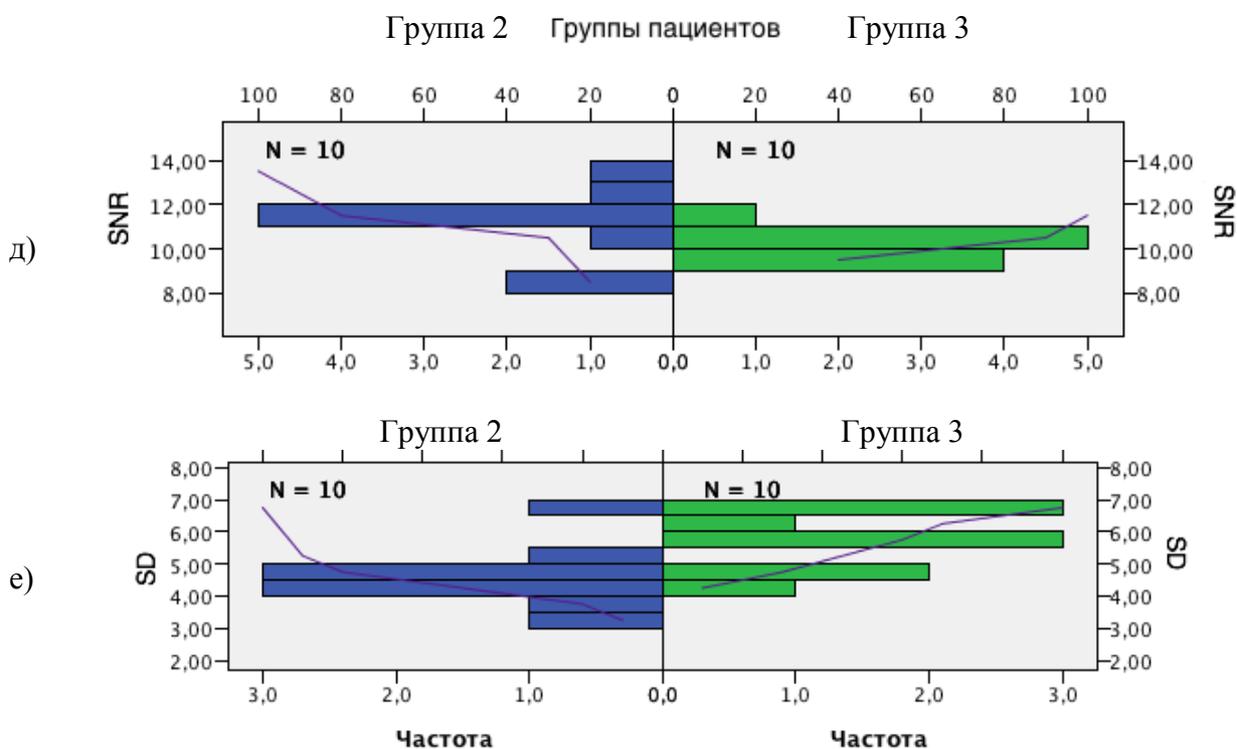


Рисунок 3.7 Распределение значений SNR(д) и уровня шума (е) в изображениях группы 2 («80кВ-100мАс») и группы 3 («80кВ-50мАс»), реконструированных с помощью iDose5. Метод Колмогорова-Смирнова

На рисунках 3.6 и 3.7 видны формальные различия по уровню шума и соотношению «сигнал – шум» между группой 2 («80кВ-100мАс») и группой 3 (80кВ-100мАс). Но ранее мы обнаружили, что субъективное качество карт перфузии снизилось при этом незначительно, и не было ни одного исследования, которое бы потребовало повторения КТ-перфузии у больного из-за «нечитабельности» карт. Это, в целом достаточно удовлетворительное, качество карт при значительном снижении дозы лучевой нагрузки в малых выборках позволило нам продолжить исследование и в дальнейшем распространить его на большую когорту больных. Использование экстремального низкодозового протокола «80кВ-50мАс», вместо протокола «80кВ-100мАс» позволяет уменьшить уровень лучевой нагрузки еще на 34,1%. Последнее особенно значимо при планировании динамического наблюдения за больными,

получающими высокотехнологическую помощь в условиях многопрофильного хирургическом стационара.

При сравнении SNR и SD между группой 1 («80кВ-150мАс») при стандартной реконструкции (FBP) и группой 3 («80кВ-50мАс») при использовании максимально высокого уровня шумоподавления (iDose5) выявлены статистически значимые различия в показателях SNR ($p=0,011$) и SD ($p=0,003$) при расчете как методом Краскала-Уоллиса, так и Колмогорова-Смирнова для независимых выборок. Графически это показано на рисунках 3.8 и 3.9. Отличия в абсолютных показателях качества как перфузии отражают и субъективные различия, которые были описаны выше.

Как и ожидалось, в результате применения крайне низкодозового протокола сканирования в группе 3 («80кВ-50мАс») качество получаемых изображений не в полной мере соответствовало «эталонному» как при использовании высокодозового протокола группы 1 («80кВ-150мАс»), даже при использовании реконструкции iDose5. Однако, было показано, что применение алгоритма iDose5 позволяет сохранить удовлетворительную диагностическую значимость метода, и при этом снизить лучевую нагрузку на значительные 68,1% по сравнению с общепринятой дозой облучения.

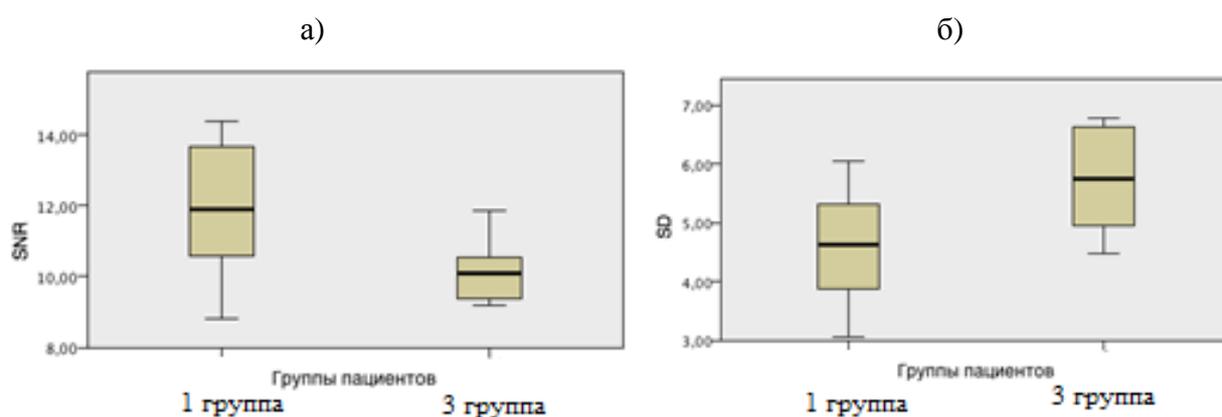


Рисунок 3.8 Значения SNR (а) и уровня шума (б) в изображениях группы 1 («80кВ-150мАс») и группы 3 («80кВ-50мАс»), реконструированных с помощью iDose5. Метод Краскала-Уоллиса

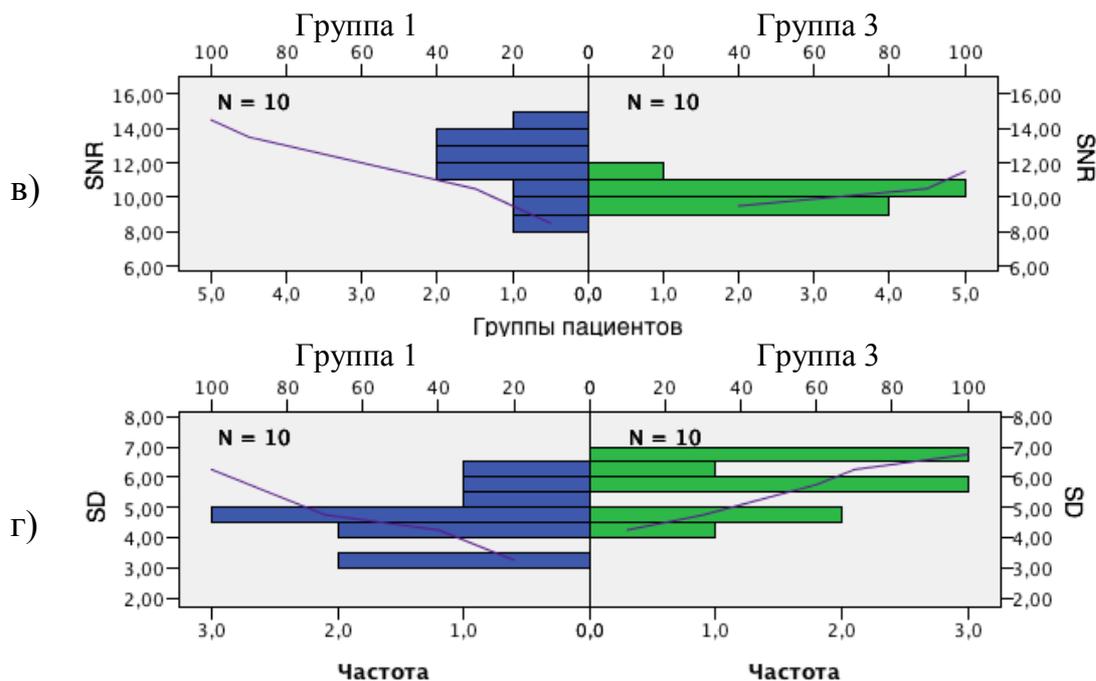


Рисунок 3.9 Распределение значений SNR(в) и уровня шума(г) в изображениях группы 1 («80кВ-150мАс») и группы 3 («80кВ-50мАс»), реконструированных с помощью iDose5 (метод Колмогорова- Смирнова)

На рисунке 3.10 представлена обобщающая столбиковая диаграмма отражающая объективное качество карт КТ-перфузии во всех трех малых группах исследований (с использованием показателя SNR).

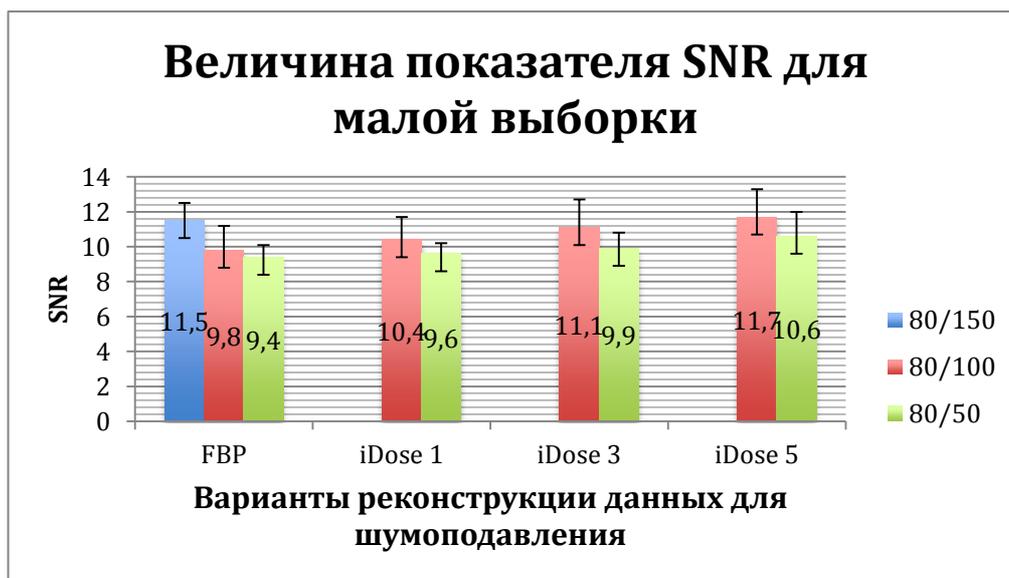


Рисунок 3.10 Межгрупповой сравнительный анализ показателей SNR в группах с малой выборкой при использовании разных реконструкций шумоподавления

После проведенного сравнительного анализа объективных и субъективных критериев качества исследований было проведено сравнение абсолютных значений перфузии тканей головного мозга по построенным картам, после применения алгоритмов реконструкции FBP, iDose 1, 3, 5. Корреляционный анализ процентной разницы церебральной перфузии между полушариями по всем выбранным показателям (CBV, CBF, MTT, TTP) выявил отсутствие статистически значимых различий между данными одного и того же пациента, вычисленными по картам перфузии после применения FBP и iDose1, 3, 5 реконструкций ($p > 0,05$) как в группе с использованием протокола «80кВ-100мАс», так и в группе с протоколом «80кВ-50мАс».

По полученным результатам нами был сделан вывод о том, что при клинических исследованиях могут быть применены программы реконструкции любого из уровней, без значимого изменения абсолютных количественных показателей. В связи с тем, что максимально эффективным является использование iDose 5, для дальнейшего исследования было решено использовать ее в качестве стандартного алгоритма реконструкции данных в группах «80кВ-100мАс» и «80кВ050мАс», вместо хуже зарекомендовавшего себя алгоритма FBP.

В русскоязычной литературе практически нет данных исследований результатов применения протоколов со значительным снижением силы тока на рентгеновской трубке и их влияния на результаты исследования. Но в мировой литературе, и в частности в статье Аманды Мёрфи с соавт. от 2014г. [103] есть указание на то, что снижение силы тока до 50 мАс не приводит к значимому изменению абсолютных параметров перфузии, что соответствовало полученным нами результатам. Также, при использовании низкодозовых протоколов сканирования абсолютно необходимым является применение доступных реконструкций максимально высокого уровня для снижения «шума», также значимо не влияющих на абсолютные показатели перфузии, но существенно улучшающих качество получаемых изображений.

В дальнейшем, руководствуясь этими предварительными расчетами, и данными мировой литературы исследование было продолжено, и реконструкция

iDose 5 была выбрана в качестве новой «стандартной» программы шумоподавления. Поскольку реконструкция iDose5 значимо не улучшает качество изображений, полученных с помощью высокодозового протокола, применение ее при проведении исследований было сочтено необходимым лишь в случаях использования протоколов «80кВ-100мАс» и «80кВ-50мАс», являющихся низкодозовыми.

3.1.2. Второй этап проспективного исследования

В общую группу были включены 183 КТ-перфузионных исследования, выполненные 134 пациентам (98 мужчин и 36 женщин) по трем вышеописанным протоколам на 256-срезовом томографе.

Полная характеристика исследований и пациентов в группе представлена в таблице 3.6. По данным непараметрических тестов доказано, что между группами, так же, как и в малой выборке нет различий по полу и возрасту, а также по толщине лобной кости и плотности костей черепа ($p > 0,05$).

При оценке атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов отмечено выраженная разнородность группы, с наличием пациентов как без значимой стено-окклюзирующей патологии, а также с разной степенью выраженности сочетанного поражения, включая хронические окклюзии сосудов (таблица 3.6.). При визуальной, субъективной оценке качества карт перфузии баллы выставлялись по критериям, аналогичным таковым в малой выборке на предварительном этапе исследования (таблица 3.6, стр. 88.).

При внутригрупповом и межгрупповом анализе, распределение исследований по их субъективному (визуальному) качеству было практически полностью идентичным в группе «80кВ-100мАс» и «80кВ-50мАс» при применении к ним реконструкций шумоподавления высокого уровня (iDose5), а также значимо не отличалось в сравнении с группой «80кВ-150мАс». Данные представлены в виде диаграммы на рис. 3.11 (стр. 89).

Для исследования объективных критериев качества карт перфузии мы также сравнивали уровень шума и показатель SNR.

Таблица 3.6. Характеристика пациентов со стено-окклюдизирующей патологией брахиоцефальных артерий, разделенных на 3 группы в зависимости от выбора протокола сканирования

Характеристики пациентов	1 группа (80кV;150mAs)	2 группа (80кV;100mAs)	3 группа (80кV;50mAs)
Количество пациентов в группах	45	37	66
Количество исследований в группах	54	43	86
Возраст пациентов (лет)	66,3±14,7	66,3±8	65,4±10,3
Толщина лобной кости (мм)	9,4±1,9	9,5±2,1	9,4±1,8
Плотность костей черепа (ед. Н.)	1026,86±242,06	1056,85±225,62	1071,81±20,6
Патология БЦА:			
1. Отсутствие стеноза (включая случаи СТИЛЛ синдрома)	n= 16 (29,6%)	n= 14 (32,6%)	n= 26 (30,2%)
2. Односторонний стеноз	n= 22 (40,8%)	n= 9 (20,9%)	n= 34 (39,6%)
3. Двусторонний стеноз	n= 9 (16,7%)	n= 10 (23,3%)	n= 13 (15,1%)
4. Односторонняя окклюзия	n= 3 (5,5%)	n= 7 (16,3%)	n= 7 (8,1%)
5. Окклюзия и стеноз контралатеральной артерии	n= 4 (7,4%)	n= 3 (6,9%)	n= 6 (7,0%)
Состояние Виллизиева круга			
1. Замкнут	n=21 (38,9%)	n= 11 (25,6%)	n= 25 (29,1%)
2. Нет одного сегмента	n= 16 (29,6%)	n= 10 (23,3%)	n= 20 (23,2%)
3. Нет 2 и более сегментов	n= 17 (31,5%)	n= 22 (51,1%)	n= 41 (47,7%)
Визуальное качество карт перфузии:			
1. 1 балл	n= 11 (20,3%)	n= 8 (18,7%)	n= 19 (22,1%)
2. 2 балла	n= 21 (38,9%)	n= 22 (51,1%)	n= 41 (47,7%)
3. 3 балла	n= 22 (40,8%)	n=13 (30,2%)	n= 26 (30,2%)

В группе «80кВ-150мАс» среднее значение уровня шума и отношение «сигнал-шум» (SNR) при применении только стандартного алгоритма шумоподавления (FBP) вычислено как $4,6 \pm 0,82$ и $11,6 \pm 1,5$, соответственно. В группе «80кВ-100мАс» средний уровень шума изображения при использовании iDose5 был выше ($5,0 \pm 0,9$), а отношения «сигнал-шум» снизилось ($11,0 \pm 1,7$). В группе «80кВ-50мАс» средний уровень шума изображения при использовании

iDose 5 также был ниже ($5,8\pm 0,8$), а отношения «сигнал-шум» выше ($10,1\pm 0,9$) (таб. 3.7, стр. 89).



Рисунок 3.11. Результаты сравнительного анализа визуальной оценки качества карт перфузии в больших группах

Межгрупповой анализ этих данных показал отсутствие статистически значимой разницы показателей объективного качества карт перфузии при сравнении группы 1 («80кВ-150мАс») со стандартным алгоритмом реконструкции FBP и группами 2 («80кВ-100мАс» +iDose5) и 3 («80кВ-50мАс» +iDose5) при использовании максимально высокого уровня гибридной итеративной реконструкции, несмотря на субъективно увеличивающийся уровень шума в группах при понижении силы тока на рентгеновской трубке.

Таким образом, протокол «80кВ-100мАс» может быть успешно применен в повседневной клинической практике, позволяя существенно снизить лучевую нагрузку на пациентов без снижения качества исследования и, соответственно, его диагностической значимости. Визуально, вышеописанный анализ данных представлен на рисунках 3.12, 3.13, 3.14.

Таблица 3.7. Средние значения количественных параметров качества изображений в больших группах исследования

	Группа 1 (80кВ-150мАс)	Группа 2 (80кВ-100мАс)	Группа 3 (80кВ-50мАс)
Алгоритм реконструкции	FBP	iDose5	iDose5
Шум (SD)	$4,6\pm 0,82$	$5,0\pm 0,9$	$5,8\pm 0,8$
Отношение «сигнал-шум»	$11,6\pm 1,5$	$11,0\pm 1,7$	$10,1\pm 0,9$

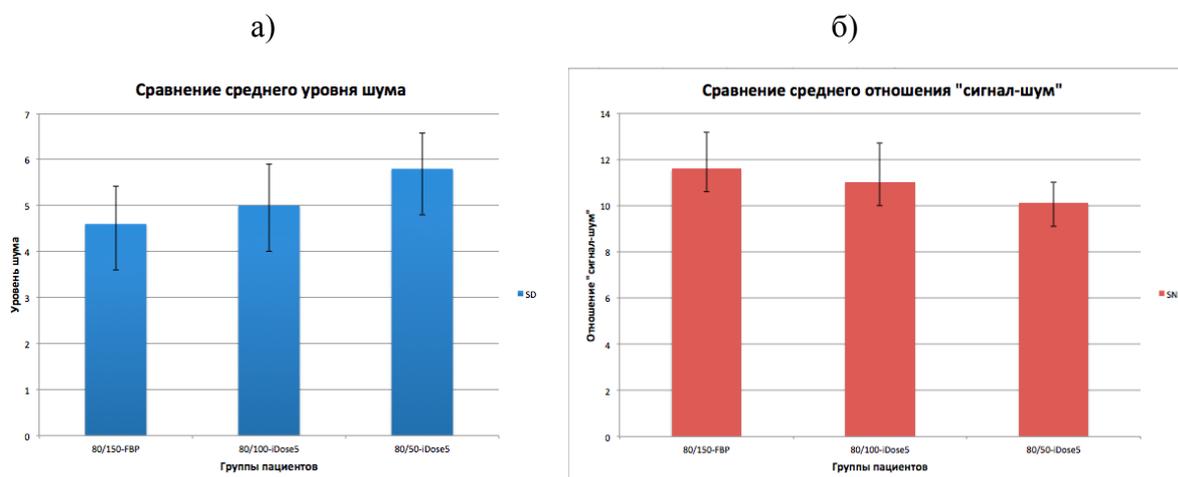


Рисунок 3.12 Межгрупповой сравнительный анализ средних показателей SD (а) и SNR (б) в больших группах 1, 2, 3 при использовании разных реконструкций шумоподавления

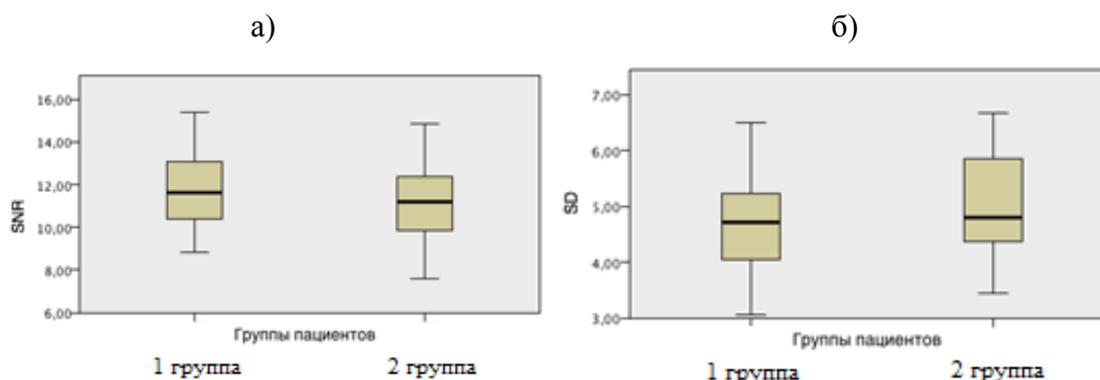


Рисунок 3.13 Значения SNR(а) и уровня шума(б) в изображениях группы 1 («80кВ-150мАс» +FBP) и в изображениях группы 2 («80кВ-100мАс» +iDose5) Метод Краскала-Уоллиса

Из диаграммы рисунка 3.15, представленной на стр. 91, следует, что в отличие от данных, полученных в группах с малой выборкой пациентов, при применении метода Краскала-Уоллиса к большим выборкам больных, было выявлено статистически значимое различие в показателях SNR и SD между исследованиями группы 2 («80кВ-100мАс» +iDose5) и группы 3 («80кВ-50мАс» +iDose5), при использовании в обоих случаях iDose5 реконструкций. Результаты

были подтверждены исследованиями методом Колмогорова-Смирнова (рис. 3.16, стр. 92.).

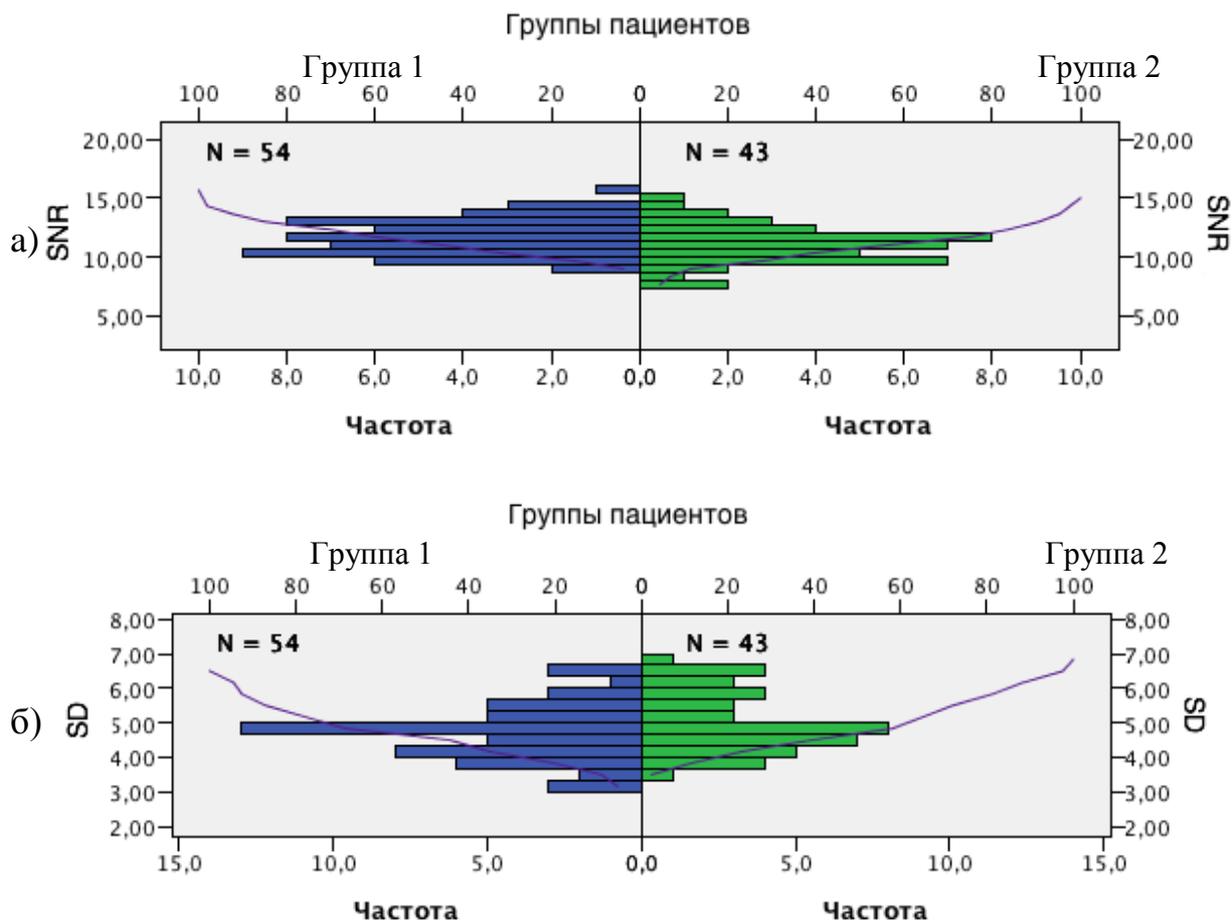


Рисунок 3.14 Распределение значений SNR(а) ($p=0,875$) и уровня шума (б) ($p=0,317$) в изображениях группы 1 («80кВ-150мАс» +FBP) и в изображениях группы 2 («80кВ-100мАс» +iDose5). Метод Колмогорова-Смирнова

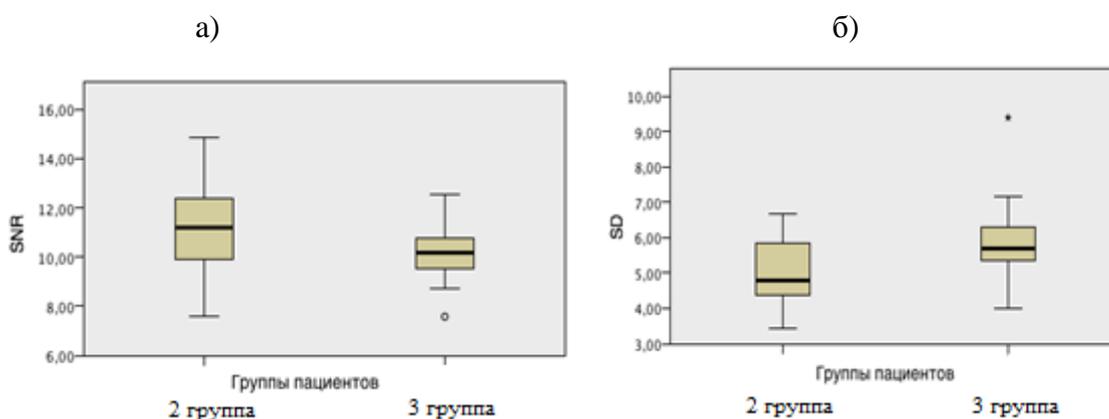


Рисунок 3.15 Значения SNR(а) и уровня шума(б) в изображениях группы 2 («80кВ-100мАс» +iDose5) и группы 3 («80кВ-150мАс» +FBP). Метод Краскала-Уоллиса

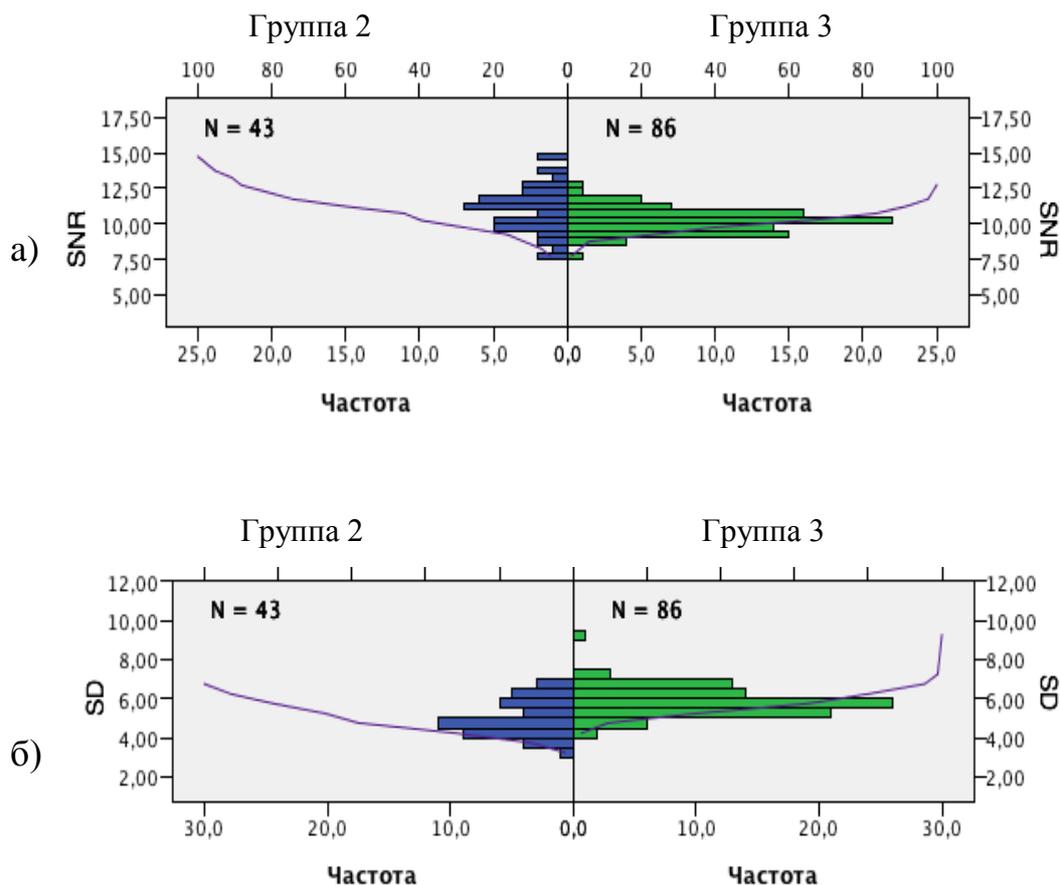


Рисунок 3.16 Распределение значений SNR (а) и уровня шума (б) в изображениях группы 2 («80кВ-100мАс» +iDose5) и группы 3 («80кВ-50мАс» +iDose5). Метод Колмогорова-Смирнова

При статистическом анализе распределений параметров качественной оценки карт (SNR и SD) между группой 1 («80кВ-150мАс» +FBP) со стандартным алгоритмом шумоподавления и группой 3 («80кВ-50мАс» +iDose5) при использовании максимально высокого уровня гибридной итеративной реконструкции результаты соответствовали полученным ранее в малых группах. Не было выявлено статистически значимого соответствия показателей, при использовании методов Краскала-Уоллиса и Колмогорова-Смирнова. Иными словами, результаты исследований в виде карт перфузии в больших группах 1 и 3 значимо различались по уровню шума и по соотношению «сигнал – шум». Тем не менее, все они оказались применимы для оценки параметров перфузии и не потребовали повторного ПКТ, что повлекло бы

за собой увеличение лучевой нагрузки и повторное введение контрастного препарата. Графическое изображение сравнительного анализа на рис. 3.17 и 3.18.

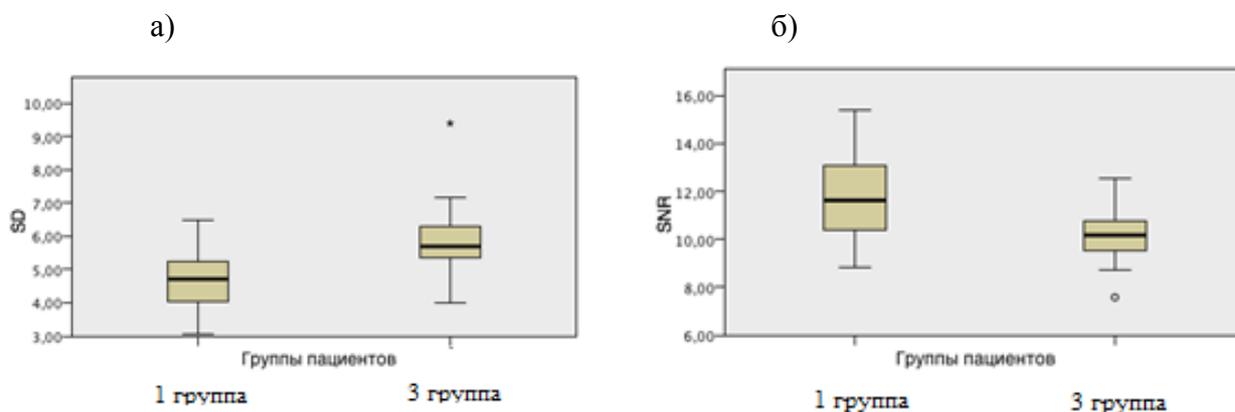


Рисунок 3.17 Значения SNR(а) и уровня шума(б) в изображениях группы 1 («80кВ-150мАс» +FBP) и группы 3 («80кВ-150мАс» +FBP). Метод Краскала-Уоллиса

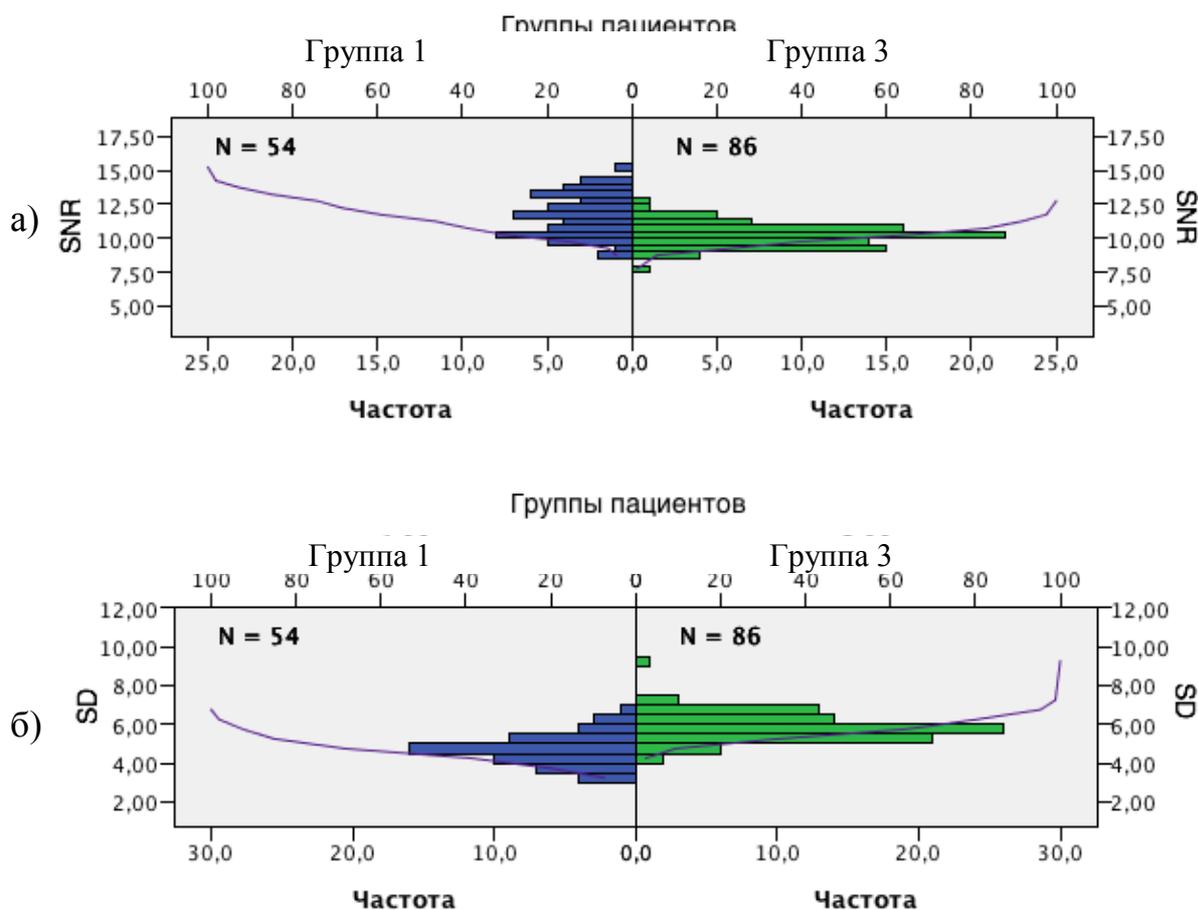


Рисунок 3.18 Распределение значений SNR (а) и уровня шума (б) в изображениях группы 1 («80кВ-150мАс» +FBP) и группы 3 («80кВ-50мАс» +iDose5). Метод Колмогорова-Смирнова

Исходя из полученных данных можно сделать вывод лишь о том, что применение гибридных итеративных реконструкций высокого уровня при использовании протоколов с экстремально низкой лучевой нагрузкой не позволяет достичь уровня «эталонного» качества перфузии по средним показателям шума и соотношению «сигнал-шум». Стоит отметить, что в нашем исследовании и в группах с малой выборкой, результаты были схожи. Однако при сравнении малых групп «80кВ-100мАс» со стандартной реконструкцией шумоподавления (FBP) и группы «80кВ-50мАс» с высоким уровнем шумоподавления (iDose5) средние величины показателей SNR и SD значимо не отличались, что говорило об идентичном качестве построенных карт.

То, что в международных рекомендациях [131] протокол «80кВ-100мАс» без применения дополнительных реконструкций шумоподавления был рекомендован в качестве «стандарта» для рутинных исследований, позволило говорить о достаточном качестве получаемых изображений, и отсутствии снижения диагностической значимости метода. Это было также подтверждено и в нашей работе. В группах с малой выборкой, как и в больших общих группах, визуальное качество карт перфузии существенно не отличалось в группах «80кВ-100мАс»+iDose5 и «80кВ-50мАс»+Dose5, а также было максимально приближено к значениям качественной оценки «80кВ-150мАс»+FBP. Ни у одного из обследованных пациентов, ПКТ которым было выполнено по низкодозовому протоколу, не потребовалось повторное проведение исследования.

Стоит дополнительно отметить, что основанием для начала нашего исследования стала продолжавшаяся на протяжении последних лет стремительная модернизация рентгенологических отделений России с появлением большого количества современных многосрезовых КТ-сканнеров. Это современное оборудование в большинстве случаев заранее укомплектовано пакетами программного обеспечения, позволяющими улучшать качество получаемых карт обследования больных с применением гибридной итеративной реконструкции iDose (Philips), CT Perfusion 4D (General Electric) или иными аналогичными программами. Однако, по нашему мнению, практикующие рентгенологи в

большинстве случаев пользуются стандартными высокодозовыми протоколами, установленными инженерами фирм-производителей при первичной инсталляции оборудования, и не задумываются о замене их на низкодозовые протоколы при планировании повторного обследования больных в динамике.

Основным существенным моментом при использовании нового, предложенного нами к использованию протокола «80кВ-50мАс» являлось снижение лучевой нагрузки на 68,1%, по сравнению с обычно используемым в нашем учреждении протоколом сканирования «80кВ-150мАс», или же на 48,3%, по сравнению с рекомендованным международными организациями низкодозовым протоколом «80кВ-100мАс».

Таким образом, наш протокол может быть успешно внедрен в рутинную клиническую практику многопрофильного хирургического стационара, и сферами его обязательного применения должны стать: обследование молодых пациентов, и обследование пациентов, за которыми планируется наблюдать в динамике.

Внедрение этого нового протокола позволит более широко применять метод для обследования пациентов, участвующих в клинических исследованиях, ввиду значительного повышения безопасности метода, путем снижения лучевой нагрузки.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО СТЕНО-ОККЛЮЗИРУЮЩЕГО ПОРАЖЕНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ШЕИ НА ПАРАМЕТРЫ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Исследование влияния степени и распространенности стено-окклюзирующего поражения сосудов шеи на параметры перфузии головного мозга пациентов проводилось в общей их группе (n=224) по результатам проведенных 297 перфузионных исследований. Все ПКТ выполнялись при наличии клинических показаний, при необходимости контроля состояния церебрального кровотока в динамике или в послеоперационном периоде.

Исследования были проведены на одном из двух томографов, как по стандартным протоколам сканирования, так и по новым, низкодозовым протоколам. Более подробно данные представлены в таблице 2.1 (глава 2, стр. 51).

Качество всех исследований было признано удовлетворительным как для визуальной оценки, так и для измерения объективных абсолютных параметров перфузии.

Все ПКТ были разделены на 5 групп, по критериям выраженности поражения сонных артерий.

В первую группу (n=81) были включены исследования, проведенные пациентам без значимого стеноза сонных артерий и брахиоцефального ствола.

Группа была относительно разнородной, так как включала исследования пациентов после перенесенных хирургических реваскуляризаций, больных с наличием переходного или постоянного СТИЛЛ-синдрома, единичные исследования при наличии иной патологии сосудов шеи, влияние которой на диаметр просвета сосудов не было подтверждено по результатам КТ-ангиографии, а также единичные случаи ПКТ, выполненной по экстренным показаниям, но без подтверждения наличия ОНМК.

Распределение пациентов в остальных группах производилось также по результатам выполненной КТ-ангиографии, после оценки проходимости брахиоцефального ствола, общих и внутренних сонных артерий.

Во вторую группу (n=113) были включены исследования, проведенные при наличии изолированного одностороннего стеноза сосудов шеи (70-95%), включая случаи критических стенозов.

В третью группу (n=48) вошли исследования пациентов с двусторонним поражением сосудов разной степени выраженности (70-95%), включая случаи патологической извитости, сопровождаемые значимым стенозом.

В четвертую группу вошло 31 исследование, выполненное пациентам с хронической, унилатеральной окклюзией магистральной артерии шеи, без значимого поражения контралатеральной стороны (<70%), а в пятую группу - 24 пациента с унилатеральной окклюзией сосуда и значимым стенозом контралатерального сосуда (70-95%), включая случаи критического стеноза и единичные случаи двусторонней окклюзии сосудов.

В таблице 4.1 представлены сведения о распределении исследований по группам, в зависимости от анатомического строения Виллизиева круга, определяющегося по результатам КТ-ангиографии интракраниальных артерий. Выявлено, что лишь в 28,9% случаев Виллизиев круг был замкнут, в 26,9% – отсутствовал только 1 сегмент из семи, а в 44,2% - отсутствовали 2 и более сегментов. Также в таблице отражено распределение исследований в зависимости от наличия или отсутствия постишемических изменений головного мозга. В итоге, 201 (67,7%) исследование было выполнено при отсутствии каких-либо постишемических изменений головного мозга, не смотря на наличие атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, а в 96 (32,3%) случаях они имели место. Все выделенные и представленные в таблице 4.1 группы статистически не различались по распределению пациентов в зависимости от анатомического строения Виллизиева круга и наличия постишемических изменений.

Сформированные группы пациентов и их относительная разнородность призваны максимально точно отражать существующее разнообразие возможной сочетанной патологии брахиоцефальных артерий в общей популяции населения (таб. 4.2).

Таблица 4.1. Характеристика групп исследований пациентов в зависимости от особенностей стено-окклюдизирующего поражения магистральных сосудов шеи

	1-я группа (контрольная)	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
Количество исследований	n=81	n= 113	n=48	n= 31	n=24
Характеристика стено- окклюдизирующего поражения сосудов	n= 1 после операции на сосудах нижних конечностей n= 1 после экстирпации пищевода n= 3 СТИЛЛ-синдром n= 30 после выполненной хирургической реваскуляризации	n= 64 поражение сосудов слева (n=38; 70- 80%; n=26; 81- 95%) n= 49 поражение сосудов справа (n= 33; 70- 80%; n= 16; 81-95%) В группе доп: Кинкинг – 4; Койлинг – 1; Аневризма – 1;	n= 3 двусторонний кинкинг n=4 односторонний кинкинг/койлинг n=15 поражение симметричное (n=5, 70- 80%; n=3, 81- 95%) n= 20 основное поражение справа n=13 основное поражение слева	n= 16 окклюзия справа n= 15 окклюзия слева	n= 2 двусторонняя окклюзия n= 15 окклюзия справа n= 7 окклюзия слева
Состояние Виллизиева круга					
Замкнут	n=27 (55,3%)	n= 28 (24,7%)	n= 11 (22,9%)	n= 13 (41,9%)	n= 7 (29,2%)
Нет одного сегмента	n= 16 (19,7%)	n= 30 (26,6%)	n= 15 (31,3%)	n= 12 (38,7%)	n= 7 (29,2%)
Нет 2 и более сегментов	n= 38 (46,9%)	n= 55 (48,7%)	n= 22 (45,8%)	n= 6 (19,3%)	n= 10 (41,6%)
Наличие постишемических изменений					
Нет	n= 71 (87,6%)	n= 80 (70,8%)	n= 31 (64,6%)	n= 11 (35,5%)	n= 8 (33,3%)
Есть	n= 10 (12,4%)	n= 33 (29,2%)	n= 17 (35,4%)	n= 20 (64,5%)	n= 16 (66,7%)

Таблица 4.2. Распределение протоколов сканирования у пациентов с разными стено-окклюдизирующими поражениями магистральных сосудов шеи

	Особенности перфузии по сосудам шеи	Использованные протоколы КТ-перфузии				Итого
		64-срезовый КТ (80кВ;120мАс)	256-срезовый КТ (80кВ;150мАс)	256-срезовый КТ (80кВ;100мАс)	256-срезовый КТ (80кВ;50мАс)	
Нарушение проходимости магистральных сосудов	Нет стеноза	25	16	14	26	81
	Односторонний стеноз	48	22	9	34	113
	Двусторонний стеноз	16	9	10	13	48
	Односторонняя окклюзия	14	3	7	7	31
	Односторонняя окклюзия +стеноз	11	4	3	6	24
	Итого	114	54	43	86	297

После распределения исследований по группам нами проводилось вычисление средних значений абсолютных параметров перфузии в них.

Вычисления средних параметров проводились не в правом или левом полушариях головного мозга, а основываясь на наличии патологического изменения сосудов с той или другой стороны. Вычислялись показатели «ипсилатерального» и «контралатерального» полушария в трех регионах: регионе кровоснабжения передней мозговой артерии (по одному ROI), средней мозговой артерии (среднее значение по трем ROI) и задней мозговой артерии (по одному ROI). При наличии идентичного по величине двустороннего поражения сосудов или при отсутствии значимых стенозов левое полушарие искусственно принималось нами за «ипсилатеральное» относительно стороны поражения. Данные об этом отражены ниже в таблицах 4.3 и 4.4.

Таблица 4.3. Вычисленные средние абсолютные величины показателей перфузии по картам CBV, CBF, МТТ, ТТР в «ипсилатеральном» полушарии головного мозга

Группы пациентов		задняя мозговая артерия				средняя мозговая артерия				передняя мозговая артерия			
		CBV	CBF	МТТ	ТТР	CBV	CBF	МТТ	ТТР	CBV	CBF	МТТ	ТТР
Группа 1 N = 81	Среднее	5,19± 0,15	57,87± 2,33	6,79± 0,23	24,75± 0,50	5,19± 0,15	57,87± 2,33	6,79± 0,23	24,75± 0,50	5,19± 0,15	57,87± 2,33	6,79± 0,23	24,75± 0,50
Группа 2 N = 113	Среднее	5,09± 0,11	55,21± 1,64	6,71± 0,16	24,73± 0,43	5,09± 0,11	55,21± 1,64	6,71± 0,16	24,73± 0,43	5,09± 0,11	55,21± 1,64	6,71± 0,16	24,73± 0,43
Группа 3 N = 48	Среднее	5,62± 0,19	62,66± 2,98	6,76± 0,29	25,01± 0,52	5,62± 0,19	62,66± 2,98	6,76± 0,29	25,01± 0,52	5,62± 0,19	62,66± 2,98	6,76± 0,29	25,01± 0,52
Группа 4 N = 31	Среднее	5,16± 0,26	52,76± 3,18	7,36± 0,34	25,61± 0,83	5,16± 0,26	52,76± 3,18	7,36± 0,34	25,61± 0,83	5,16± 0,26	52,76± 3,18	7,36± 0,34	25,61± 0,83
Группа 5 N = 24	Среднее	5,46± 0,29	60,15± 4,46	6,80± 0,33	26,35± 0,84	5,46± 0,29	60,15± 4,46	6,80± 0,33	26,35± 0,84	5,46± 0,29	60,15± 4,46	6,80± 0,33	26,35± 0,84

Таблица 4.4. Вычисленные средние абсолютные величины показателей перфузии по картам CBV, CBF, МТТ, ТТР в «контралатеральном» полушарии головного мозга

Группы пациентов		задняя мозговая артерия				средняя мозговая артерия				передняя мозговая артерия			
		CBV	CBF	МТТ	ТТР	CBV	CBF	МТТ	ТТР	CBV	CBF	МТТ	ТТР
Группа 1 N = 81	Среднее	5,20± 0,13	57,51± 2,11	6,83± 0,19	24,85± 0,50	5,32± 0,11	71,17± 2,48	5,69± 0,16	23,79± 0,50	5,15± 0,14	68,53± 2,50	5,61± 0,15	23,50± 0,45
Группа 2 N = 113	Среднее	4,97± 0,11	55,57± 1,65	6,53± 0,13	24,98± 0,39	5,24± 0,09	71,30± 2,05	5,60± 0,13	24,01± 0,39	4,92± 0,11	68,86± 2,17	5,48± 0,14	23,95± 0,40
Группа 3 N = 48	Среднее	5,52± 0,17	63,04± 2,61	6,57± 0,20	24,70± 0,74	5,61± 0,15	75,65± 3,21	5,77± 0,19	24,00± 0,53	5,30± 0,18	72,58± 3,34	5,70± 0,21	24,05± 0,53
Группа 4 N = 31	Среднее	5,35± 0,24	58,69± 2,96	6,61± 0,29	24,77± 0,73	5,18± 0,16	69,57± 3,82	5,82± 0,26	23,86± 0,75	5,09± 0,18	67,40± 3,99	5,90± 0,25	24,03± 0,73
Группа 5 N = 24	Среднее	5,43± 0,33	66,75± 5,55	6,01± 0,36	25,48± 0,78	5,72± 0,27	68,50± 3,48	5,99± 0,38	25,48± 0,82	5,59± 0,32	61,45± 3,58	6,31± 0,46	25,64± 0,72

В дальнейшем проводился непараметрический анализ для независимых выборок между группами.

Анализ методом Краскала-Уоллиса для независимых выборок в общих группах пациентов проводился последовательно в регионах кровоснабжения передней, средней и задней мозговых артерий:

1. В регионе кровоснабжения задней мозговой артерии анализ показал идентичность распределения всех средних величин абсолютных показателей перфузии (CBV, CBF, МТТ, ТТР) между группами как в контралатеральном, так и в ипсилатеральном по отношению к стенозу полушариях (рис. 4.1, рис. 4.2).

Исходя из проведенного анализа можно заключить, что степень стеноза магистральных артерий шеи значимо не влияет на изменение параметров перфузии в бассейне кровоснабжения задней мозговой артерии. Однако стоит отметить, что в данной работе нами дополнительно не оценивалась проходимость позвоночных артерий, что могло иметь важное значение.

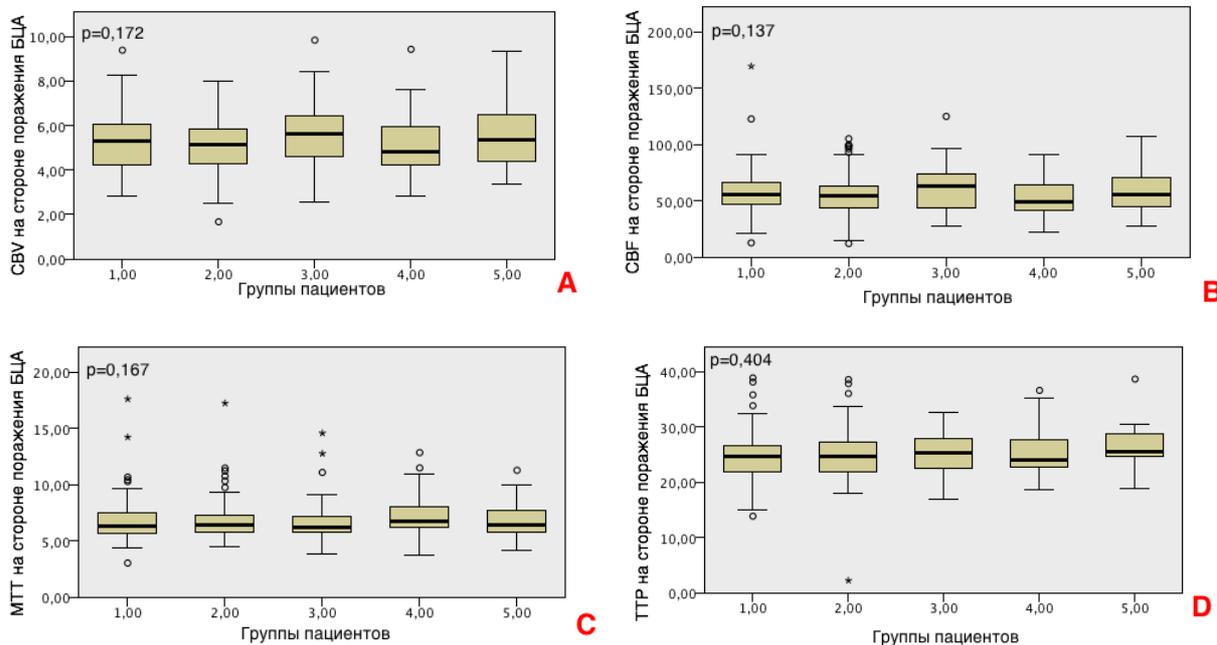


Рисунок 4.1 Результаты сравнения средних величин показателей перфузии в бассейне задней мозговой артерии (ЗМА) «ипсилатерального» полушария

Примечание: А - СВВ (мл/100г); В - СВВ (мл/100г/мин); С - МТТ (сек); D - ТТР (сек). Анализ по методу Краскала-Уоллиса.

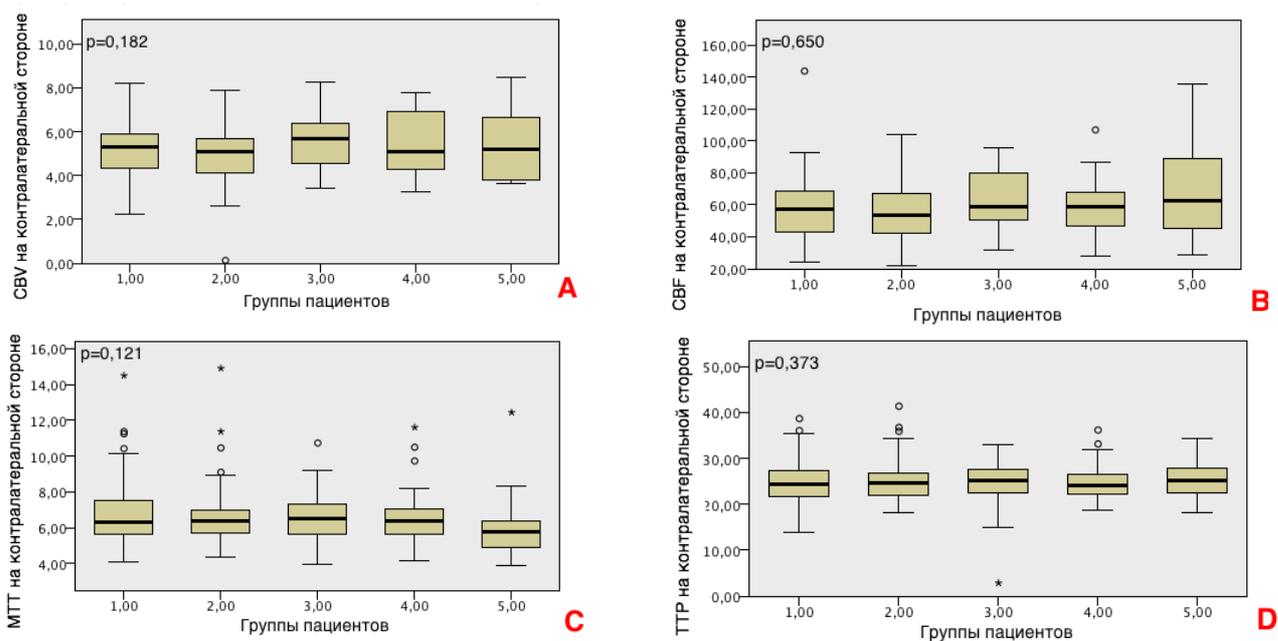


Рисунок 4.2 Результаты сравнения средних величин показателей перфузии в бассейне задней мозговой артерии (ЗМА) «контралатерального» полушария

Примечание: А - CBV (мл/100г); В - CBF (мл/100г/мин); С - МТТ (сек); D - ТТР (сек). Анализ по методу Краскала-Уоллиса.

2. В регионе кровоснабжения средней мозговой артерии анализ показал идентичность распределения всех средних величин абсолютных показателей перфузии (CBV, CBF, МТТ, ТТР) между группами в «контралатеральном» полушарии, в то время как при оценке тех же показателей в «ипсилатеральном» полушарии они статистически значительно различались (рис. 4.3 и рис. 4.4).

Исходя из приведенных статистических данных можно считать доказанным, что степень стеноза основных магистральных артерий шеи значительно влияет на микроциркуляцию крови в тканях головного мозга.

Преимущественно это влияние проявляется в бассейне кровоснабжения СМА на стороне поражения. Также стоит отметить, что статистически значимые изменения выявлены во всех параметрах перфузии. Для определения влияния степени и распространенности стеноза сосудов на параметры перфузии в дальнейшем группы сравнивались попарно.

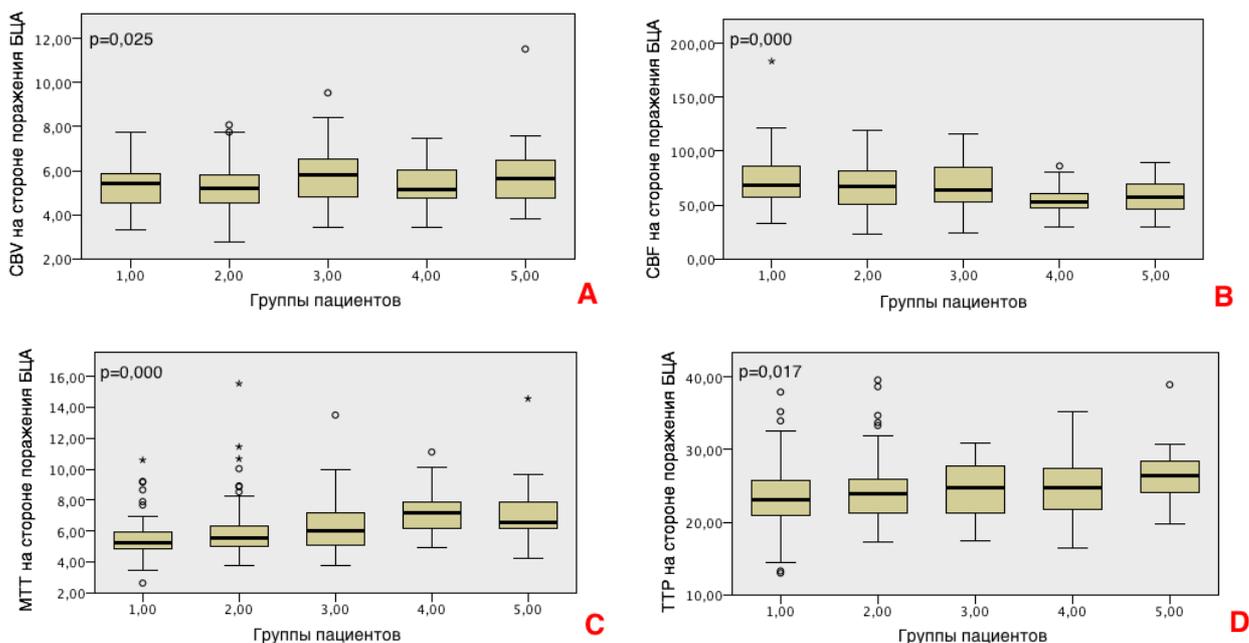


Рисунок 4.3 Результаты сравнения средних величин показателей перфузии в бассейне средней мозговой артерии (СМА) «ипсилатерального» полушария

Примечание: А - СВВ (мл/100г); В - СВВ (мл/100г/мин); С - МТТ (сек); D - ТТР (сек). Анализ по методу Краскала-Уоллиса.

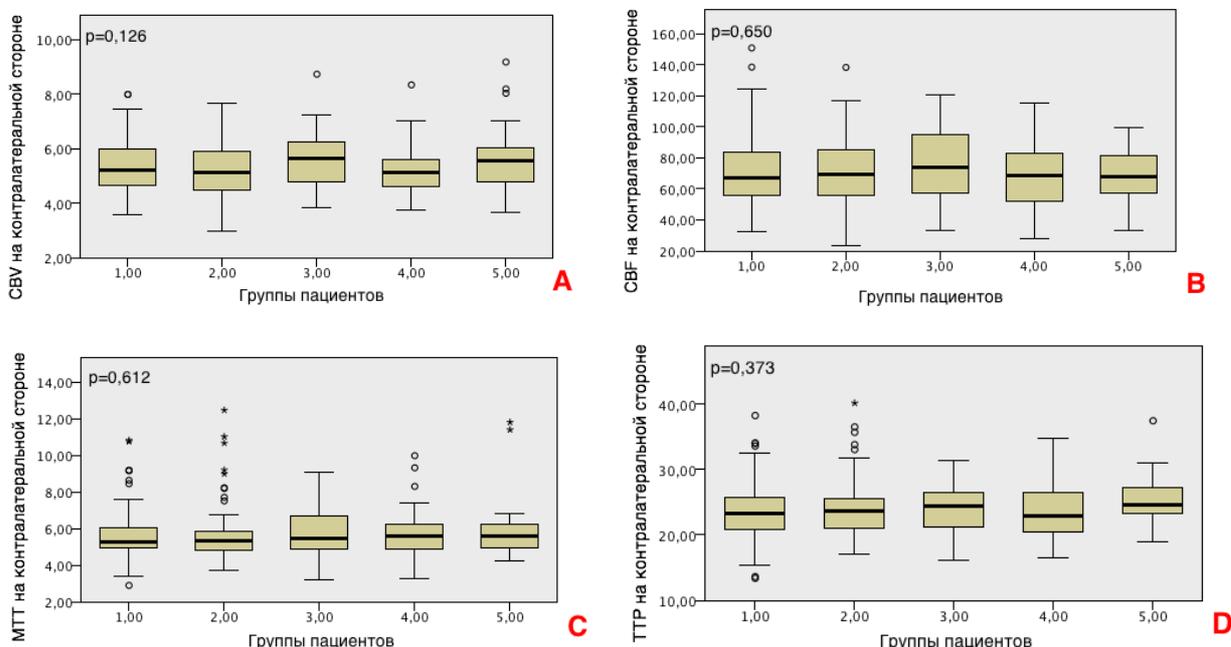


Рисунок 4.4 Результаты сравнения средних величин показателей перфузии в бассейне средней мозговой артерии (СМА) «контралатерального» полушария

Примечание: А - СВВ (мл/100г); В - СВВ (мл/100г/мин); С - МТТ (сек); D - ТТР (сек). Анализ по методу Краскала-Уоллиса.

Таблица 4.5. Результаты парного корреляционного анализа средних значений абсолютных величин CBV (ml/100g), CBF (ml/100g/min), МТТ (s) и ТТР (s), в зоне кровоснабжения СМА в «ипсилатеральном» стенозу полушария. Сравнение между группами пациентов, с разной степенью выраженности стеноза брахиоцефальных артерий. Метод Краскала-Уоллиса

Корреляция абсолютных средних величин	CBV	CBF	МТТ	ТТР
1 / 2	0,462	0,198	0,108	0,348
1 / 3	0,019	0,233	0,004	0,121
1 / 4	0,757	0,0001	0,0001	0,098
1 / 5	0,161	0,003	0,0001	0,002
2 / 3	0,003	0,988	0,096	0,317
2 / 4	0,431	0,002	0,0001	0,230
2 / 5	0,061	0,042	0,0001	0,005
3 / 4	0,102	0,003	0,003	0,711
3 / 5	0,811	0,071	0,027	0,104
4 / 5	0,252	0,317	0,623	0,154

Из выше представленной таблицы 4.5 видно, что не выявлено значимых изменений перфузии тканей головного мозга при наличии у пациентов одностороннего, изолированного поражения магистральной артерии шеи (группа 2), относительно параметров перфузии у «здоровых» лиц (группа 1). Маловероятно наличие значимых нарушений перфузии даже при наличии односторонних изолированных критических стенозов. Данный вывод может быть объяснен высокой адаптивной способностью компенсаторных механизмов, в число основных из которых входит и Виллизиев круг.

Однако, уже при наличии сочетанного двустороннего поражения (группа 3) выявлены изменения параметров CBV и МТТ относительно группы без значимого стеноза (группа 1). При наличии односторонней изолированной хронической окклюзии (группа 4) изменялись значения CBF и ММТ, а по максимальному количеству параметров (CBF, МТТ, ТТР) от «нормальных значений» в группе 1 отличались пациенты с сочетанным стено-окклюдизирующим поражением сосудов (группа 5). Практически полностью идентичные вышеперечисленным значимые различия параметров перфузии были получены при сравнении групп 3, 4, 5 с группой 2, так как параметры в последней значимо не отличались от параметров

перфузии в норме. Стоит также отметить то, что не было выявлено значимых различий в параметрах перфузии между группой с односторонней окклюзией сосуда шеи и при наличии сочетанного стено-окклюдизирующего поражения. Это может быть объяснено тем, что уже при изолированной, односторонней хронической окклюзии сосуда в большинстве случаев происходит срыв механизмов компенсации, что ведет к выраженному изменению параметров относительно «нормальных» значений. В связи с этим дальнейшее усугубление состояния пациента при появлении контралатерального поражения значимо не ухудшает параметры перфузии, уже не соответствующие «нормальным».

В регионе кровоснабжения передней мозговой артерии (ПМА) анализ показал практически полную идентичность распределения всех средних величин абсолютных показателей перфузии (CBV, CBF, МТТ, ТТР) между группами как в «контралатеральном» полушарии, так и в «ипсилатеральном» полушарии (рис. 4.5 и рис. 4.6).

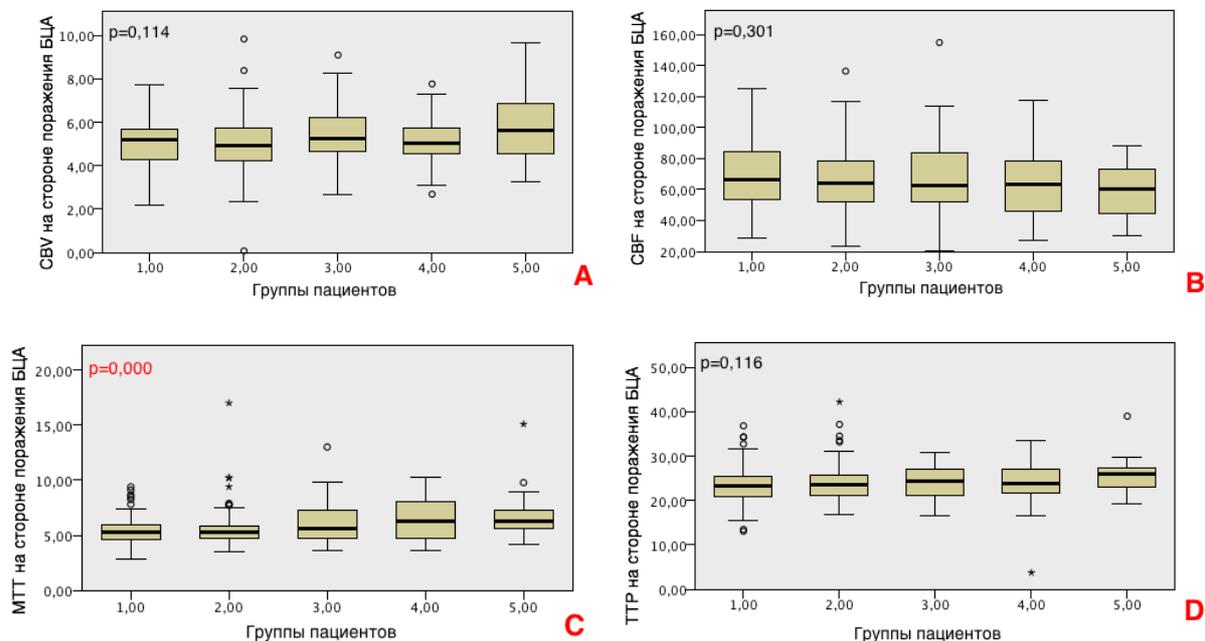


Рисунок 4.5 Результаты сравнения средних величин показателей перфузии в бассейне передней мозговой артерии (ПМА) «ипсилатерального» полушария

Примечание: А - CBV (мл/100г); В - CBF (мл/100г/мин); С - МТТ (сек); D - ТТР (сек). Анализ по методу Краскала-Уоллиса.

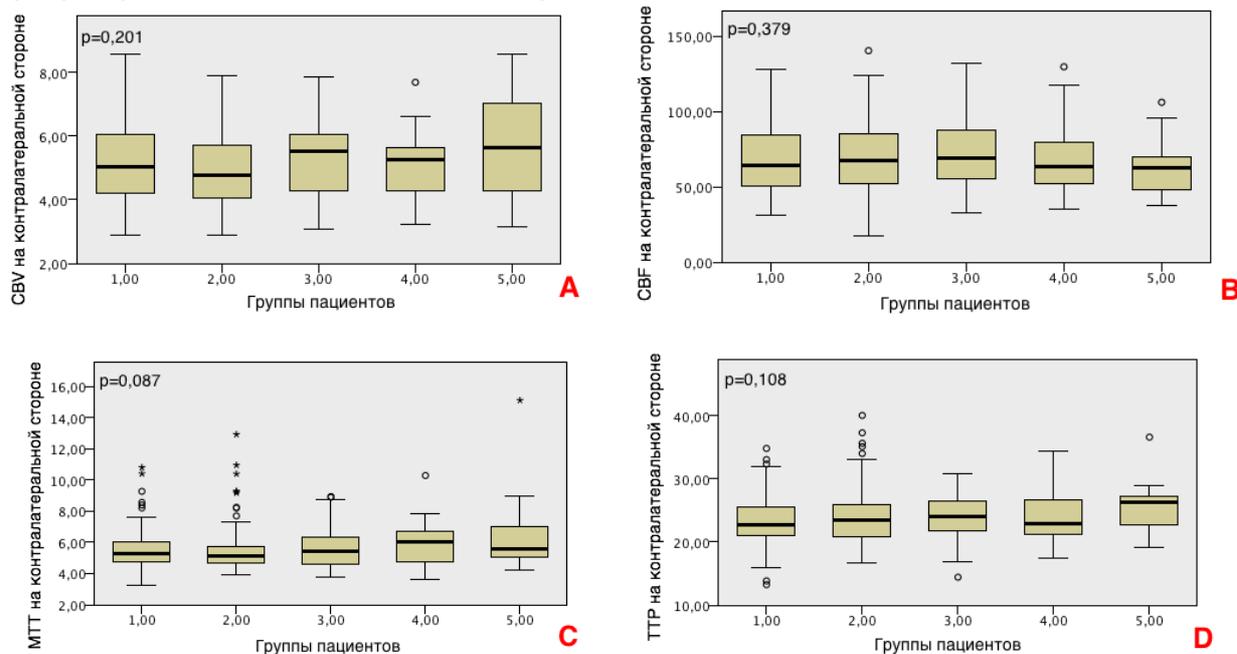


Рисунок 4.6 Результаты сравнения средних величин показателей перфузии в бассейне передней мозговой артерии (ПМА) «контралатерального» полушария

Примечание: А - СВВ (мл/100г); В - СВФ (мл/100г/мин); С - МТТ (сек); D - ТТР (сек). Анализ по методу Краскала-Уоллиса.

Как видно из представленных графиков на рисунках, исключением стало лишь сравнение параметра МТТ между группами в ипсилатеральном полушарии головного мозга. Дополнительный непараметрический анализ данных показал, что различия по показателю МТТ были выявлены в парных сравнениях групп 1/4 ($p=0,006$), 1/5 ($p=0,017$) и 2/4 ($p=0,007$), 2/5 ($p=0,0001$). Также, дополнительно были выявлены единичные случаи различия по показателю ТТР при сравнениях 1/5 ($p=0,017$) и 2/5 ($p=0,013$). В связи с этим, можно сделать вывод о том, что при наличии хронической окклюзии или сочетанного стено-окклюдизирующего поражения сосудов шеи изменения параметров перфузии затрагивает не только бассейн кровоснабжения СМА, но и бассейн ПМА, что косвенно подтверждает наличие срыва компенсаторных механизмов защиты тканей головного мозга от олигемии. В свою очередь это значительно увеличивает риск развития инсультов, а также и осложнений при проведении плановых хирургических вмешательств и операций реваскуляризации.

Таким образом, на этом этапе исследования можно сделать вывод о том, что даже при наличии объективных клинических показаний к хирургической реваскуляризации у пациентов с односторонним изолированным поражением сосудов шеи, данные КТ-перфузии в подавляющем большинстве случаев не выявят значимых нарушений. Это не позволяет рекомендовать проведение даже низкодозовых ПКТ-исследований в качестве рутинных, перед плановыми хирургическими вмешательствами у пациентов с односторонним, изолированным поражением артерий шеи. Однако, уже у пациентов с двусторонними стенозами сосудов шеи, а также при наличии сочетанного стено-окклюзирующего поражения, ПКТ может выявить объективное изменение перфузии тканей. Это в ряде случаев позволит выявить пациентов из групп риска по возникновению осложнений в послеоперационном периоде, самым грозным из которых можно назвать гиперперфузионный синдром.

Однако, при обследовании пациентов в предоперационном периоде, следует максимально тщательно подходить к выбору протоколов сканирования, так как проведение ПКТ приведет к существенному увеличению общей эффективной дозы облучения. Особенно это важно у лиц молодого возраста или лиц с тяжелой сочетанной патологией сосудов, которым в дальнейшем планируется проведение многоэтапного хирургического лечения с выполнением повторных КТ-ангиографий и КТ-исследований головного мозга. Применение низкодозовых протоколов сканирования при ПКТ позволяет существенно снижать лучевую нагрузку на пациентов, делая использование метода максимально безопасным для пациентов.

В результате проведенного исследования можно сделать вывод о необходимости в большей степени руководствоваться индивидуальным подходом при решении вопроса о необходимости проведения ПКТ-исследования пациентам в предоперационном периоде, и проводить тщательный их отбор, исходя из результатов проведенной КТ-ангиографии экстра- и интракраниальных артерий, а также руководствуясь данными клинических обследований.

Основанием такого вывода послужил факт, что даже в сформированной «контрольной» группе исследований у 8 (9,8%) пациентов было выявлено слабо выраженное изменение параметров перфузии в одной или двух областях кровоснабжения. Причиной скорее всего явилось то, что в группу «условно здоровых» пациентов вошли исследования у больных со СТИЛЛ-синдромом а также пациенты после проведенных тяжелых хирургических вмешательств и операций реваскуляризации. Возможно причиной стало и то, что в задачи нашего исследование не входила оценка влияния наличия или отсутствия стено-окклюзирующего поражения позвоночных артерий на перфузию в вертебро-базиллярном бассейне, и степень их поражения дополнительно не оценивалась.

Для оценки объективности проведенного визуального исследования карт перфузии в общей группе пациентов (n=297) был выполнен сравнительный анализ показателей перфузии в «ипсилатеральном» и «контралатеральном» полушариях у пациентов с наличием визуальной разницы перфузии, а также при ее отсутствии. Результаты представлены в таблицах 4.6 и 4.7.

Таблица 4.6. Характеристика исследований в сформированных группах по наличию или отсутствия визуально выявленной разницы перфузии

	Группа 1 (n=81)	Группа 2 (n=113)	Группа 3 (n=48)	Группа 4 (n=31)	Группа 5 (n=24)
Есть визуальная разница перфузии (n=114)	8 (9,9%)	35 (31%)	26 (54,2%)	26 (83,9%)	19 (79,2%)
Нет визуальной разницы перфузии (n=183)	73 (90,1%)	78 (69%)	22 (45,8%)	5 (16,1%)	5 (20,8%)

Примечание: Группы 1-5 сформированы в зависимости от степени выраженности поражения брахиоцефальных артерий среди пациентов общей выборки

При сравнении абсолютных показателей у пациентов с визуально выявленным изменением параметров перфузии (n=114) в «ипсилатеральном» полушарии, было выявлено статистически значимое снижение параметра СВФ (p=0,0001), и повышение показателей МТТ (p=0,0001) и ТТР (p=0,003) однако показатели СВV не были достоверно изменены (рис. 4.7).

Таблица 4.7. Средние величины относительных параметров перфузии (CBF, CBV, MTT, TTP) в ипсилатеральном и контралатеральном полушариях, а также абсолютные величины процентной межполушарной разницы перфузии при наличии или отсутствии визуальной межполушарной разницы перфузии в общей выборке пациентов (n=297).

Оценка карт перфузии	Ипсилатеральное полушарие		Контралатеральное полушарие		Межполушарная раз-ница перфузии (%)	
	Визуальной разницы нет	Визуальная разница есть	Визуальной разницы нет	Визуальная разница есть	Визуальной разницы нет	Визуальная разница есть
CBV	5,39±0,77	5,41±0,11	5,40±0,075	5,28±0,93	7,58±0,43	9,91±0,76
CBF	71,07±1,61	58,21±1,63	72,45±1,58	70,16±2,05	9,43±0,58	30,00±1,83
MTT	5,67±0,95	6,81±0,18	5,69±0,94	5,72±0,15	6,82±0,44	27,59±1,69
TTP	23,96±0,31	25,05±0,38	23,95±0,31	24,20±0,38	1,70±0,10	6,91±0,55

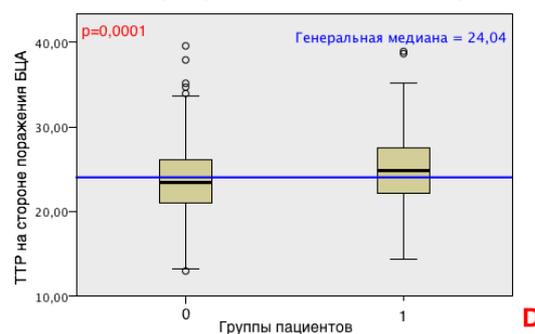
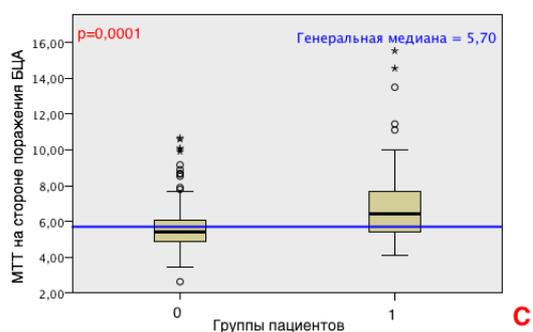
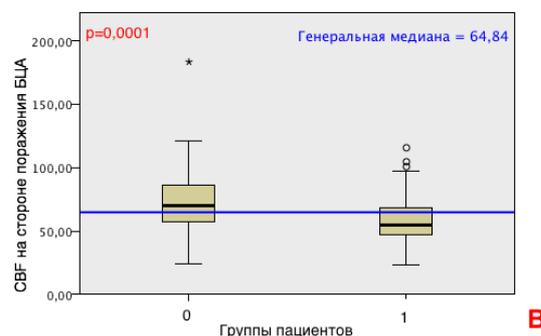
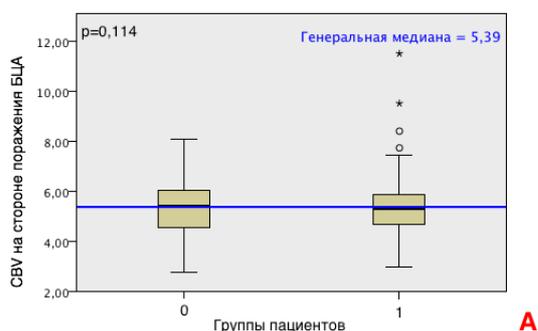


Рисунок 4.7 Результаты сравнения абсолютных средних величин показателей перфузии в бассейне средней мозговой артерии (СМА) «ипсилатерального» полушария в зависимости от отсутствия (группа 0) или наличия (группа 1) визуальной межполушарной разницы перфузии

Примечание: А - CBV (мл/100г); В - CBF (мл/100г/мин); С - MTT (сек); D - TTP (сек). Анализ по методу Краскала-Уоллиса.

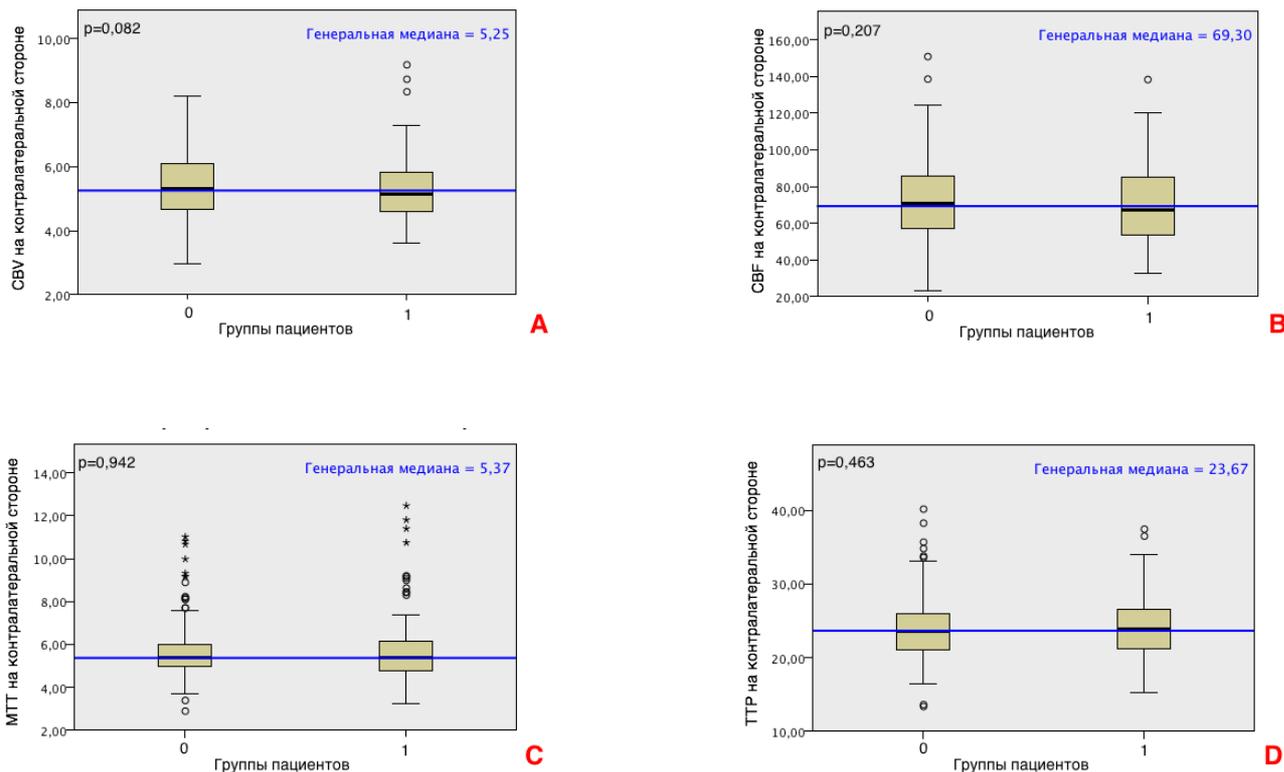


Рисунок 4.8 Результаты сравнения абсолютных средних величин показателей перфузии в бассейне средней мозговой артерии (СМА) «контралатерального» полушария в зависимости отсутствия (группа 0) или наличия (группа 1) визуальной межполушарной разницы перфузии

Примечание: А - СВВ (мл/100г); В - СВВ (мл/100г/мин); С - МТТ (сек); D - ТТР (сек). Анализ по методу Краскала-Уоллиса.

При проведении аналогичного исследования параметров в «контралатеральном» полушарии статистически значимых изменений параметров перфузии выявлено не было (рис. 4.8).

Также был проведен сравнительный анализ относительных показателей межполушарной разницы перфузии отдельно по разным зонам кровоснабжения головного мозга (ЗМА, СМА, ПМА).

Нами выявлена статистически значимое различие в показателях межполушарной разницы перфузии между пациентами, у которых визуально была выявлена и не была выявлена разница в цветовом спектре карт перфузии между полушариями головного мозга.

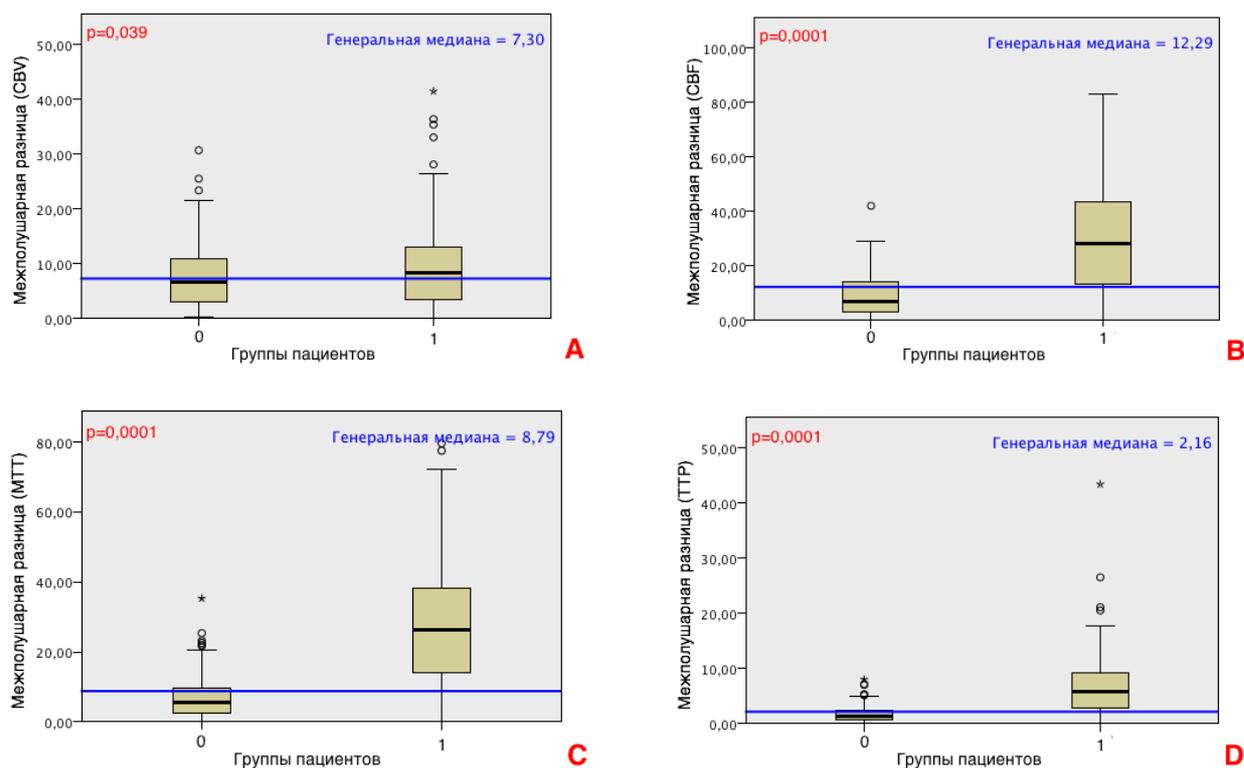


Рисунок 4.9 Результаты сравнения относительных показателей процентной межполушарной разницы перфузии в бассейне средней мозговой артерии (СМА) между двумя группами, сформированными в зависимости от отсутствия (группа 0) или наличия (группа 1) визуальной межполушарной разницы перфузии

Примечание: А - СВВ (мл/100г); В - СВФ (мл/100г/мин); С - МТТ (сек); D - ТТР (сек). Анализ по методу Краскала-Уоллиса.

В бассейне ЗМА значимые различия были выявлены по параметрам СВФ ($p=0,003$), МТТ ($p=0,000$), ТТР ($p=0,020$), а по параметру СВВ различий выявлено не было ($p=0,551$).

В бассейне ПМА значимые различия были выявлены по параметрам МТТ ($p=0,015$) и ТТР ($p=0,020$), а по параметрам СВВ ($0,977$) и СВФ ($p=0,218$), различий выявлено не было.

В бассейне СМА значимые различия были выявлены по всем параметрам: СВВ ($p=0,039$), СВФ ($p=0,000$), МТТ ($p=0,000$), ТТР ($p=0,000$).

Визуально данные представлены на рисунке 4.9.

В дальнейшем нами были проанализированы показатели перфузии области кровоснабжения СМА в подгруппах, сформированных в зависимости от количества отсутствующих сегментов Виллизиева круга.

В группах без значимого стеноза, а также при наличии унилатерального или двустороннего стеноза брахиоцефальных артерий отсутствовала статистически значимая взаимосвязь между анатомическим строением ВК и, как абсолютными, так и относительными показателями перфузии в тканях головного мозга, во всех регионах кровоснабжения.

Однако, при наличии стено-окклюзирующей патологии сосудов, как сочетанной, так и односторонней, такая взаимосвязь была выявлена.

Наблюдалась статистически значимая разница перфузии между параметрами СВV ($p=0,019$) и МТТ ($p=0,042$) в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии, при сравнении пациентов с замкнутым и не замкнутым Виллизиевым кругом.

Статистически значимой разницы перфузии в контралатеральном и ипсилатеральном полушариях при замкнутом Виллизиевом круге не обнаружено по показателям МТТ и СВF ($p=0,1$), и намечена лишь тенденция к различию в подгруппе с отсутствием одного сегмента (МТТ $p=0,07$, СВV $p=0,058$). В подгруппах с отсутствием двух и более сегментов Виллизиева круга значимая межполушарная разница была выявлена по показателю как СВV, так и МТТ ($p=0,035$). Межполушарная разница перфузии по показателю МТТ максимально различалась между подгруппами с замкнутым Виллизиевым кругом и отсутствием трех его сегментов ($p=0,046$), в то время как наблюдалась лишь статистически не значимая тенденция к различию величины межполушарной разницы перфузии между группами с замкнутым Виллизиевым кругом и отсутствием одного ($p=0,077$) или двух ($p=0,086$) его сегментов.

Не выявлено значимой зависимости величины межполушарной разницы перфузии от наличия или отсутствия постишемических изменений в больших полушариях головного мозга, а также от их размеров. Аналогично, не выявлено значимых различий межполушарной разницы перфузии между подгруппами с

наличием и отсутствием сочетанного стенозирующего поражения артерий на контралатеральной окклюзии стороне, вне зависимости от его выраженности.

Таким образом, на большом клиническом материале методом ПКТ нами подтверждено влияние степени и распространенности стено-окклюдизирующего поражения сосудов шеи на абсолютные показатели перфузии головного мозга. Учитывая высокую дозу дополнительной лучевой нагрузки при проведении ПКТ данные исследования редко проводятся при обследовании больных без признаков ОНМК. Однако, при наличии распространенного сочетанного стено-окклюдизирующего поражения сосудов шеи КТ-перфузия может помочь как в планировании тактики хирургического лечения, так и в качестве предиктора послеоперационных осложнений, самым грозным из которых является гиперперфузионный синдром. Поскольку высокая лучевая нагрузка является единственным ограничением у больных вне острых состояний, у таких пациентов стоит рекомендовать проведение ПКТ головного мозга по низкодозовым протоколам сканирования.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АБСОЛЮТНЫХ И ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ ПРОГРАММНЫХ ПАКЕТОВ ПОСТПРОЦЕССОРНОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ

На третьем этапе проведения нашего исследования мы оценивали влияние использования разных пакетов коммерческого программного обеспечения, как разных фирм производителей (Philips Medical Systems и General Electric), так и разных поколений программ у одной фирмы производителя (Philips Medical Systems).

По техническим причинам в исследование было включено лишь 62 пациента из общей группы (n=224), которым было выполнено 72 ПКТ исследования. Единственным критерии включения стала техническая возможность оценки «сырых» данных ПКТ на трех различных станциях постпроцессорной обработки данных.

Исследования в представленной выборке были проведены как на 64-срезовом (n=15) так и 256-срезовом (n=57) КТ-сканере, что в целом соответствовало и распределению в общей группе пациентов (таб. 5.1).

Таблица 5.1. Характеристики проведенных КТ-перфузионных исследований. Протоколы сканирования и реконструкции данных

	64-срезовый КТ	256-срезовый КТ		
Сила тока (kV)	80	80	80	80
Напряжение (mAs)	120	150	100	50
Алгоритм шумоподавления	FBP (стандартный)	FBP (стандартный)	iDose 5 (дополнительный)	
Количество пациентов	N= 15	N= 24	N= 21	N= 12

Исследования были выполнены пациентам с различной степенью выраженности и распространенности стено-окклюзирующего поражения брахиоцефальных артерий. Они также максимально полно отражали распределение больных в общей выборке.

Оценивались 12 исследований первой, «контрольной» группы (больные без значимого стено-окклюдизирующего поражения сосудов), 24 ПКТ при одностороннем изолированном стенозе, 13 ПКТ при двустороннем поражении, 14 ПКТ при наличии хронической окклюзии одного из сосудов и 9 человек с сочетанным стено-окклюдизирующим поражением сосудов шеи.

Более полные характеристики пациентов представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2. Характеристика сформированных малых групп исследований, в зависимости от особенностей стено-окклюдизирующего поражения магистральных сосудов шеи.

	1-я группа (контрольная)	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
Количество пациентов	N=12	N= 24	N=13	N= 14	N=9
Характеристика стено-окклюдизирующего поражения сосудов *	n= 1 после операции на сосудах нижних конечностей n= 1 после экстирпации пищевода n= 3 СТИЛЛ- синдром n= 7 после выполненной хирургической реваскуляризации	n= 14 поражение сосудов слева (n=11, 70- 80%; n=3, 81- 95%) n= 10 поражение сосудов справа (n= 4, 70- 80%; n= 6, 81-95%)	n= 3 двусторонний кернинг n=3 поражение симметричное (n=1, 70- 80%; n=2, 81- 95%) n= 2 основное поражение справа n= 5 основное поражение слева	n= 11 окклюзия справа n= 3 окклюзия слева	n= 2 двусторонняя окклюзия n= 4 окклюзия справа n= 3 окклюзия слева

Примечание*: оценка патологических изменений со стороны брахиоцефального ствола, общих сонных артерий и внутренних сонных артерий

Оценка полученных первичных данных КТ-перфузионных исследований (n=72) была проведена одним врачом, последовательно, с использованием трех коммерческих программных пакетов анализа, основанных разных вариантах идентичной математической модели деконволюции.

В качестве первого программного пакета была использована программа фирмы Philips Medical Systems, называемая Brain Perfusion и основанная на стандартном варианте метода деконволюции, не учитывающем возможную

задержку времени «прихода» контрастного препарата в единицу ткани головного мозга (time sensitive deconvolution- “TSD”). Данный пакет был выбран в качестве «базового» так как именно он рутинно используется в нашем отделении для проведения анализа всех выполненных ПКТ исследований.

Вторым программным пакетом обработки также являлась программа Brain Perfusion фирмы Philips Medical Systems, однако принадлежащая к более современному, новому поколению. В ее основе заложен более совершенный вариант алгоритма деконволюции, учитывающий возможное время задержки контрастного препарата и независимый от него (time insensitive deconvolution- “TID”).

Третьим программным пакетом была выбрана коммерческая программа другого производителя (General Electric), также одна из наиболее современных на настоящий момент. Программа называется CT Perfusion 4, она основана на варианте алгоритма деконволюции с усовершенствованным расчетом времени задержки поступления контрастного препарата (block-circulant singular value decomposition или “bSVD”).

В каждом из 72 ПКТ исследований абсолютные показатели перфузии головного мозга определялись в десяти выбранных ROI по четырем перфузионным картам (CBV, CBF, MTT, TTP), построенным с использованием трех выбранных программных пакетов (TSD, TID, bSVD).

Для статистического анализа данных дополнительно, математически высчитывали средние показатели параметров перфузии для регионов интереса в средней мозговой артерии (по трем ROI) «ипсилатерального» и «контралатерального» полушарий, а также для головного мозга в целом (по результатам измерений в 5-и ROI каждого из полушарий головного мозга).

Относительные параметры перфузии определяли в виде процентной разницы показателей между правым и левым полушариями головного мозга вычисленными также по 10 ROI (по 5 ROI в каждом из полушарий головного мозга) и представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3. Вычисленные средние абсолютные и относительные величины показателей перфузии по картам CBV, CBF, MTT, TTP, в малых группах пациентов, сформированных в зависимости от стенозов сосудов шеи.

Группы пациентов	Программы	Среднее значение CBV(мл/л/мин)	Среднее значение CBF(мл/100г/мин)	Среднее значение MTT (сек)	Среднее значение TTP (сек)	Процентная разница CBV (%)	Процентная разница CBF (%)	Процентная разница MTT (%)	Процентная разница TTP (%)
Группа 1 (контроль) N= 12	TSD	4,71 ± 0,68	58,3 ± 7,89	5,3 ± 0,48	23,0 ± 4,01	-0,903 ± 8,11	-2,94 ± 11,69	0,20 ± 8,57	-0,46 ± 2,90
	TID	4,12 ± 1,03	53,07 ± 23,1	4,77 ± 1,96	19,56 ± 4,28	-5,32 ± 12,63	-7,94 ± 8,54	1,11 ± 7,46	0,15 ± 1,99
	bSV D	2,81 ± 0,71	29,19 ± 7,17	7,24 ± 1,28	12,38 ± 1,85	0,50 ± 1,48	2,27 ± 10,3	0,01 ± 1,11	-0,29 ± 2,08
Группа 2 N= 24	TSD	5,32 ± 0,70	62,65 ± 18,78	6,25 ± 1,94	23,0 ± 5,50	1,07 ± 7,34	4,47 ± 15,00	-4,40 ± 13,88	-0,94 ± 3,12
	TID	5,04 ± 0,71	63,39 ± 11,92	4,62 ± 1,52	17,22 ± 2,95	0,45 ± 5,94	1,84 ± 13,23	-7,54 ± 14,73	-2,03 ± 4,66
	bSV D	3,66 ± 0,69	35,31 ± 10,15	7,87 ± 1,77	12,93 ± 2,40	-0,10 ± 1,39	2,65 ± 10,93	-0,51 ± 2,18	-1,20 ± 4,08
Группа 3 N= 13	TSD	5,24 ± 0,65	61,53 ± 7,78	5,79 ± 10,85	24,7 ± 3,18	1,46 ± 5,86	-6,94 ± 26,58	6,67 ± 19,17	0,68 ± 4,65
	TID	4,93 ± 1,01	60,90 ± 17,25	4,33 ± 1,54	17,75 ± 1,54	-0,11 ± 7,41	-3,89 ± 11,18	4,69 ± 20,45	2,34 ± 8,09
	bSV D	3,46 ± 0,66	32,68 ± 10,27	7,93 ± 1,64	12,23 ± 2,41	-0,07 ± 1,30	-4,40 ± 12,61	1,84 ± 4,33	2,20 ± 6,18
Группа 4 N= 14	TSD	5,79 ± 0,98	61,35 ± 10,21	6,65 ± 1,20	24,77 ± 3,41	2,18 ± 12,06	22,39 ± 26,05	-20,21 ± 28,90	-5,14 ± 10,13
	TID	5,25 ± 0,93	56,78 ± 17,61	5,06 ± 1,79	18,19 ± 3,59	1,10 ± 11,41	11,86 ± 25,45	-19,64 ± 25,06	-8,20 ± 11,60
	bSV D	4,03 ± 0,88	36,40 ± 8,51	8,43 ± 2,11	13,05 ± 1,29	0,49 ± 3,31	16,92 ± 20,66	-2,51 ± 4,37	-6,75 ± 10,13
Группа 5 N= 9	TSD	5,76 ± 0,86	65,84 ± 13,33	6,34 ± 0,75	25,45 ± 1,96	-1,73 ± 9,55	7,44 ± 23,50	-7,92 ± 27,05	-1,89 ± 5,16
	TID	5,26 ± 0,64	55,18 ± 13,16	5,26 ± 1,23	17,57 ± 3,11	0,80 ± 9,80	3,70 ± 18,09	-12,27 ± 22,12	-3,62 ± 9,25
	bSV D	4,01 ± 0,58	34,77 ± 4,64	8,44 ± 1,40	14,42 ± 1,48	0,09 ± 1,30	12,00 ± 17,54	-2,15 ± 3,33	-3,07 ± 7,18

Примечание: Среднее арифметическое (± стандартное отклонение) рассчитано для всего головного мозга, по измерениям в 10-и ROI. Процентная разница перфузии рассчитана при использовании средних арифметических величин для правого и левого полушарий

Статистический анализ проводился с использованием вышеописанных показателей CBV, CBF, MTT, TTP в общей группе пациентов и отдельно в подгруппах, учитывающих патологию брахиоцефальных артерий.

При использовании рангового дисперсионного анализа для связанных выборок выявлено, что средние показатели перфузии в общей группе исследований (n=72), вычисленные по перфузионным картам, полученным с

помощью разного коммерческого программного обеспечения статистически значимо отличаются друг от друга ($p < 0,05$) (рис. 5.1).

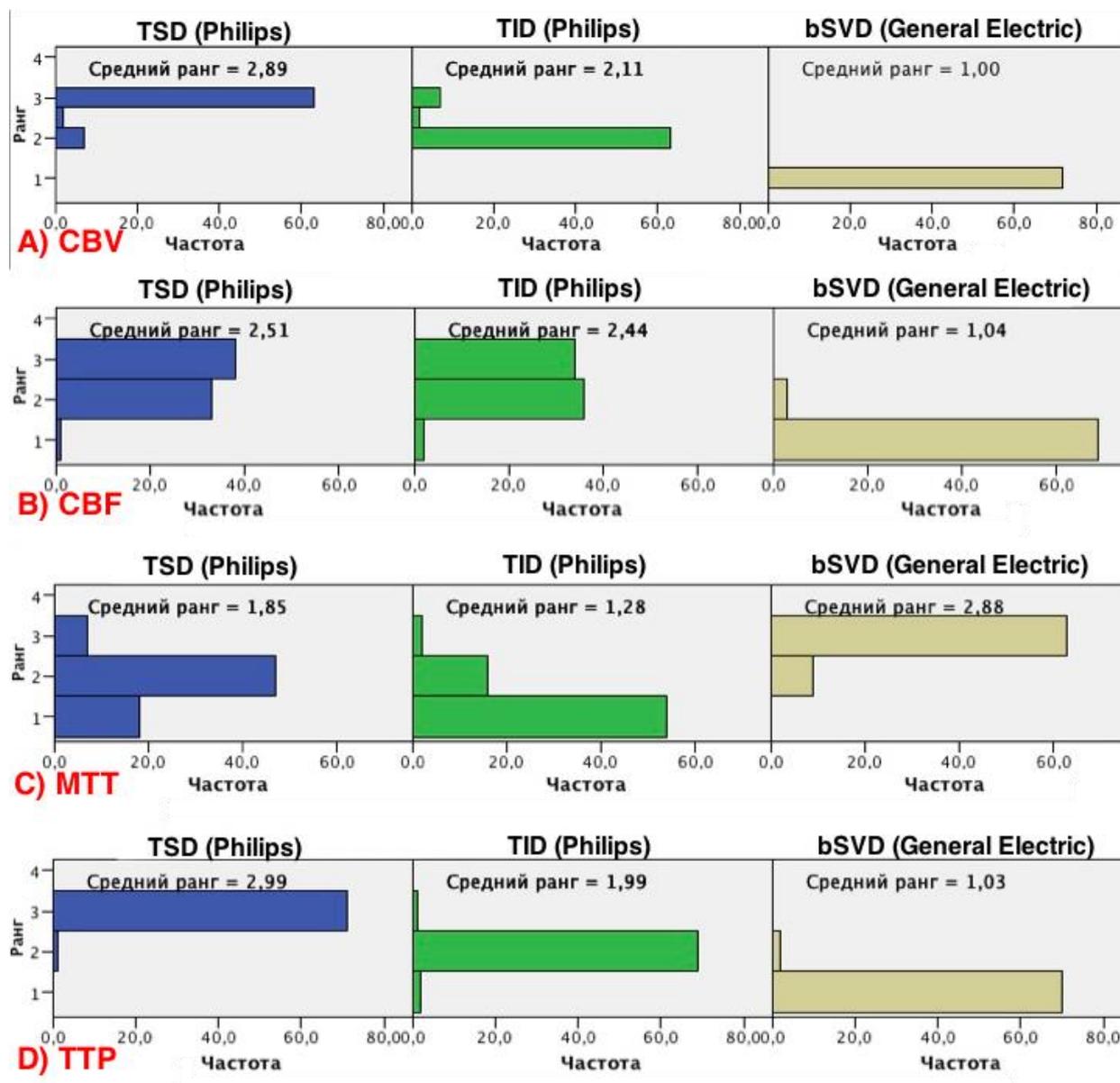


Рисунок 5.1 Ранговый анализ для связанных выборок в общей группе пациентов, вошедших в исследование на третьем этапе (n=72)

Примечание: показаны статистически значимые отличия между средними величинами показателя CBV (A), показателя CBF (B), показателя MTT (C), показателя TTP (D) при вычислении их с использованием различных коммерческих программных пакетов обработки.

При аналогичном анализе средних показателей межполушарной разницы перфузии выявлено, что рассчитанные данные, значимо отличаются друг от друга, при использовании программных пакетов в паре TSD (Philips «sensitive») и TID (Philips «insensitive») а также в паре TID (Philips «insensitive») и bSVD

(General Electric). Однако средние величины относительных показателей перфузии полученных с помощью программных пакетов TSD (Philips «sensitive») и bSVD (General Electric) значимо не отличались друг от друга ($p>0,05$).

В тоже время, корреляционный анализ в общей группе ($n=72$) показал статистически значимую ($p<0,05$), сильную ($R^2= 0,422- 0,924$) взаимосвязь между средними-абсолютными показателями перфузии, вычисленными с помощью TSD, TID, bSVD. (Таб. 5.4) Аналогичные результаты были получены при оценки корреляции относительных параметров межполушарной разницы перфузии ($p<0,01$), с наличием сильной корреляции ($R^2= 0,401- 0,924$) (Таб. 5.5).

Таблица 5.4. Результаты парного корреляционного анализа средних значений абсолютных величин CBV (ml/100g), CBF (ml/100g/min), MTT (s) и TTP (s), вычисленных с помощью разных программных пакетов обработки первичных данных: TSD (Philips), TID (Philips), bSVD (General Electric). Сравнительное исследование проведено в общей группе пациентов ($n=72$)

Корреляция абсолютных средних величин	CBV	CBF	MTT	TTP
TSD / TID	,784**	,754**	,874**	,890**
TSD / bSVD	,422**	,625**	,868**	,871**
TID / bSVD	,401**	,516**	,869**	,924**

** Корреляция значима на уровне 0.01.

* Корреляция значима на уровне 0.05.

Таблица 5.5. Результаты парного корреляционный анализ математически вычисленной процентной разницы средних абсолютных величин CBV, CBF, MTT и TTP, между двумя полушариями головного мозга. Абсолютные показатели рассчитаны с помощью разных программных пакетов обработки первичных данных: TSD (Philips), TID (Philips), bSVD (General Electric). Сравнительное исследование проведено в общей группе пациентов ($n=72$)

Корреляция относительных средних величин	CBV	CBF	MTT	TTP
TSD / TID	,794**	,235*	,285*	,448**
TSD / bSVD	,725**	,235*	,497**	,663**
TID / bSVD	,770**	,449**	,379**	,448**

** Корреляция значима на уровне 0.01.

* Корреляция значима на уровне 0.05.

В отдельных группах пациентов, включающих меньшее количество исследований, по сравнению с общими группами, результаты статистического анализа были более противоречивы и включали лишь отдельные парные корреляции.

Проведенный анализ данных был выполнен при использовании оборудования разных фирм производителей (TSD- Philips, TID- Philips, bSVD- General Electric), в частности, этим обусловлены ожидаемая нами критически высокая разница между абсолютными значениями параметров перфузии. В свою очередь, это подтверждает ранее сделанное предположение о том, что при динамическом обследовании пациентов невозможно использовать абсолютные значения показателей перфузии, полученные на разных станциях обработки данных.

В дальнейшем, наш интерес сконцентрировался на поиске различий между результатами использования программного обеспечения разных поколений у одного производителя (Philips).

По данным некоторых источников литературы, использование в клинической практике разных поколений идентичных программных пакетов постпроцессорной обработки данных также может привести к значительным различиям результатов при обследовании пациентов с ОНМК, как по абсолютным показателям перфузии, так и при измерении размеров зон «ядра» и «пенумбры» по относительным показателям.

Результаты нашего исследования в группе из 72 ПКТ подтвердили значимую разницу абсолютных показателей перфузии, в связи с чем, в дальнейшем сравнительный анализ проводился только по относительным параметрам межполушарной разницы перфузии, где был выявлен высокий уровень корреляции.

Для увеличения достоверности результатов исследования вместо относительно небольшой группы (n=72) исследований нами была дополнительно оценена основная выборка пациентов (n=297).

Анализ данных проводился методом Бланда-Альтмана, являющимся описательным методом оценки согласованности измерений, выполненных двумя способами. В результате проведенных расчетов нами получены диаграммы рассеяния, для определения различий в полученных результатах.

Диаграммы сравнений по параметру CBV представлены на рисунке 5.2.

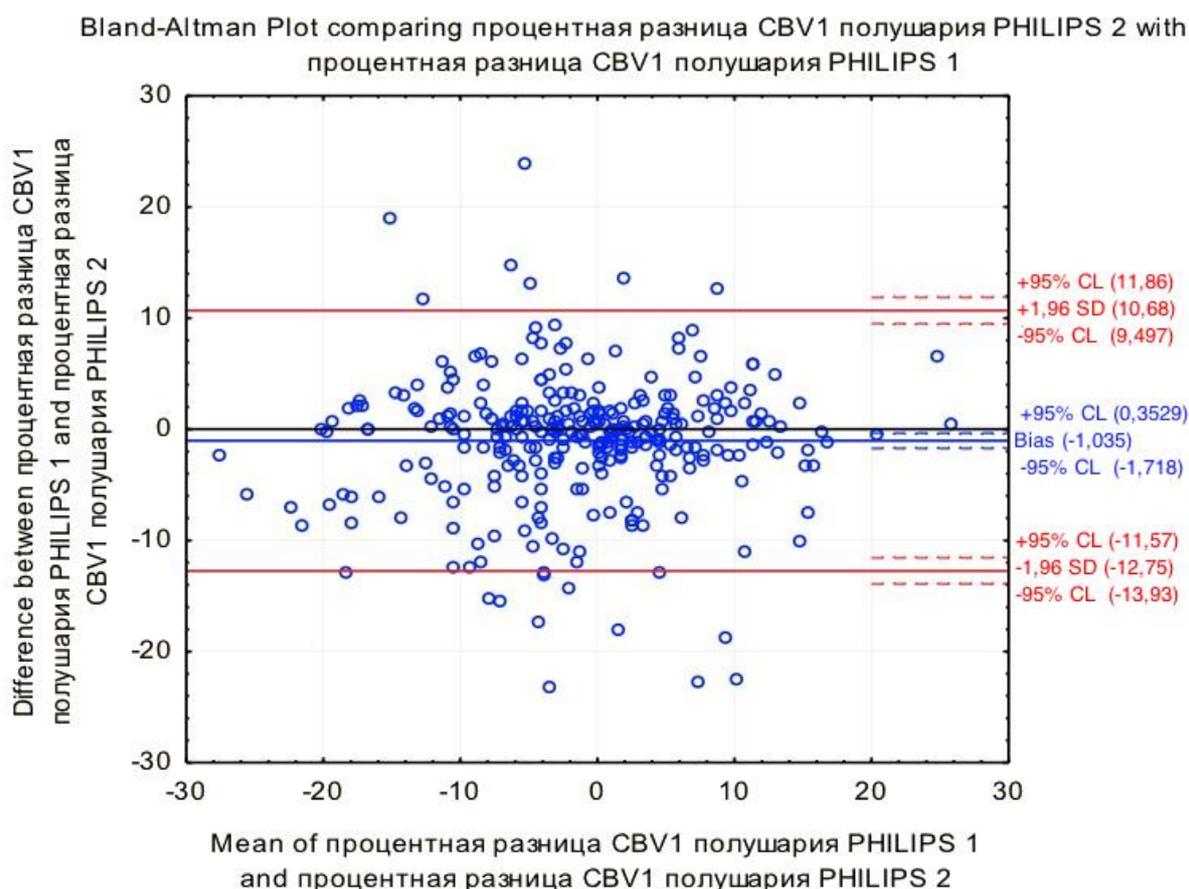


Рисунок 5.2 Диаграмма рассеяния по результатам сравнения относительных показателей разницы перфузии по параметру CBV, полученных при использовании программных пакетов обработки Philips- sensitive (Philips1) и Philips- insensitive (Philips2). Коэффициент корреляции равен 0,794 ($p < 0,001$)

Из представленных на графике расчетов следует вывод о том, что средняя разность между процентной межполушарной разницей по данным показателя CBF, полученного с использованием Philips-sensitive (Philips1) и Philips-insensitive (Philips2) составила -1,03 что относительно не велико в сравнении со средними

значениями. Также относительно небольшой является и ошибка среднего (0,34), что говорит об отсутствии систематических расхождений.

Дальнейшие сравнения показателей CVF, МТТ и ТТР, представленные ниже (рис 5.3, рис 5.4, рис 5.5) показали идентичные результаты.

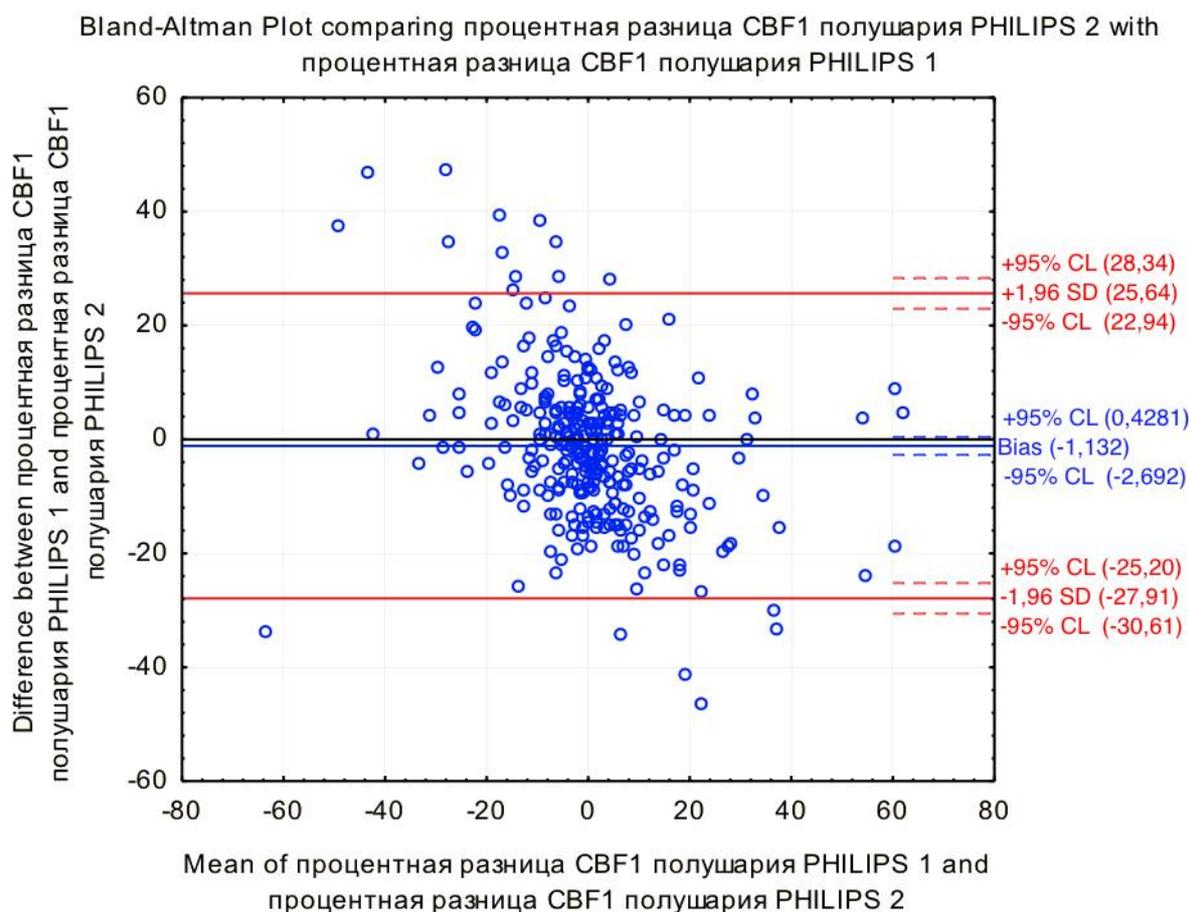


Рисунок 5.3 Диаграмма рассеяния по результатам сравнения относительных показателей разницы перфузии по параметру CBF, полученных при использовании программных пакетов обработки Philips-sensitive (Philips1) и Philips-insensitive (Philips2). Коэффициент корреляции равен 0,235 ($p < 0,005$)

Средняя разность между процентной межполушарной разницей по данным показателя CBF, полученного с использованием Philips-sensitive (Philips1) и Philips-insensitive (Philips2) составила -1,13 что относительно не велико. Также относительно небольшой является и ошибка среднего (0,79), что говорит об отсутствии систематических расхождений.

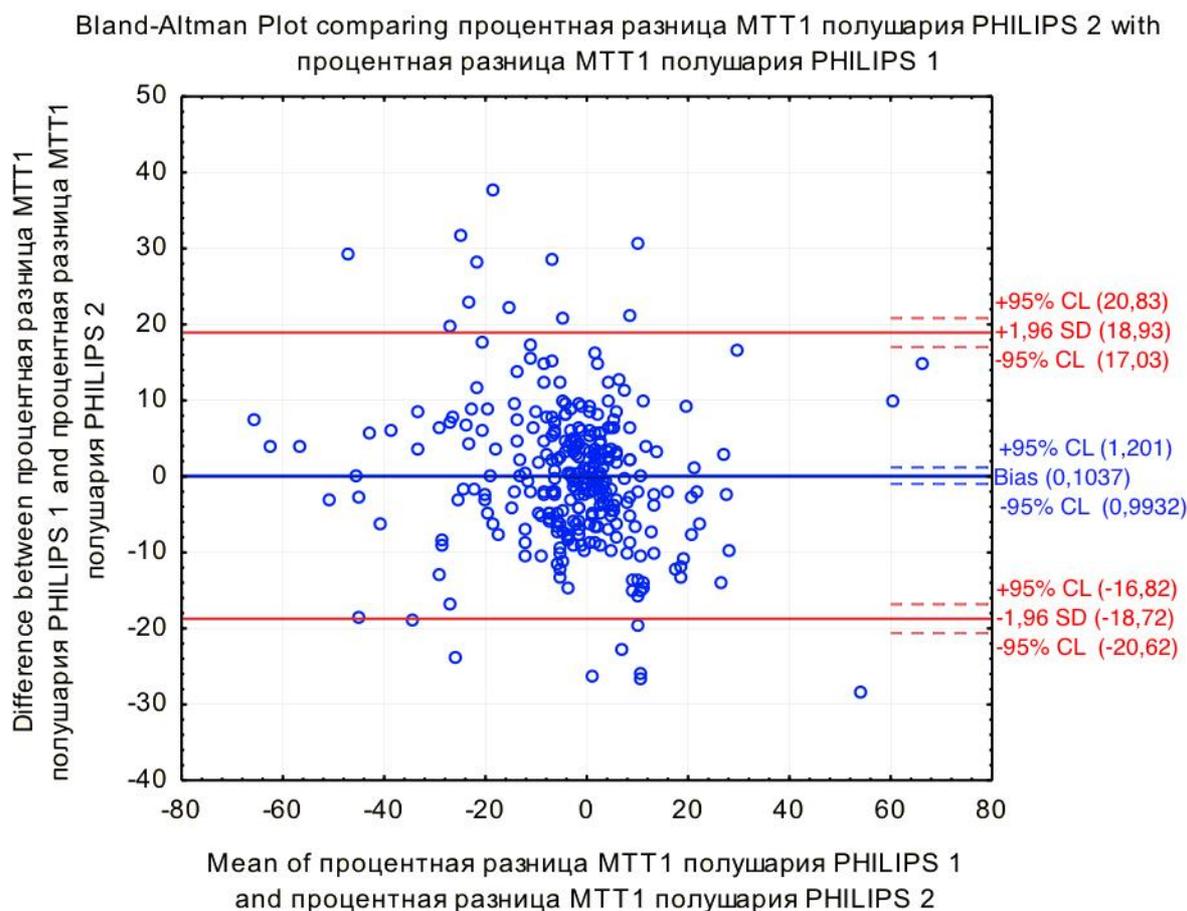


Рисунок 5.4 Диаграмма рассеяния по результатам сравнения относительных показателей разницы перфузии по параметру МТТ, полученных при использовании программных пакетов обработки Philips-sensitive (Philips1) и Philips-insensitive (Philips2). Коэффициент корреляции равен 0,285 при $p < 0,005$

Средняя разность между процентной межполушарной разницей по данным показателя МТТ, полученного с использованием Philips-sensitive (Philips1) и Philips-insensitive (Philips2) составила 0,10 что относительно не велико. Также относительно небольшой является и ошибка среднего (0,55), что говорит об отсутствии систематических расхождений.

Средняя разность между процентной межполушарной разницей по данным показателя ТТР, полученного с использованием Philips-sensitive (Philips1) и Philips-insensitive (Philips2) составила -0,49 что относительно не велико. Также относительно небольшой является и ошибка среднего (0,24), что говорит об отсутствии систематических расхождений.

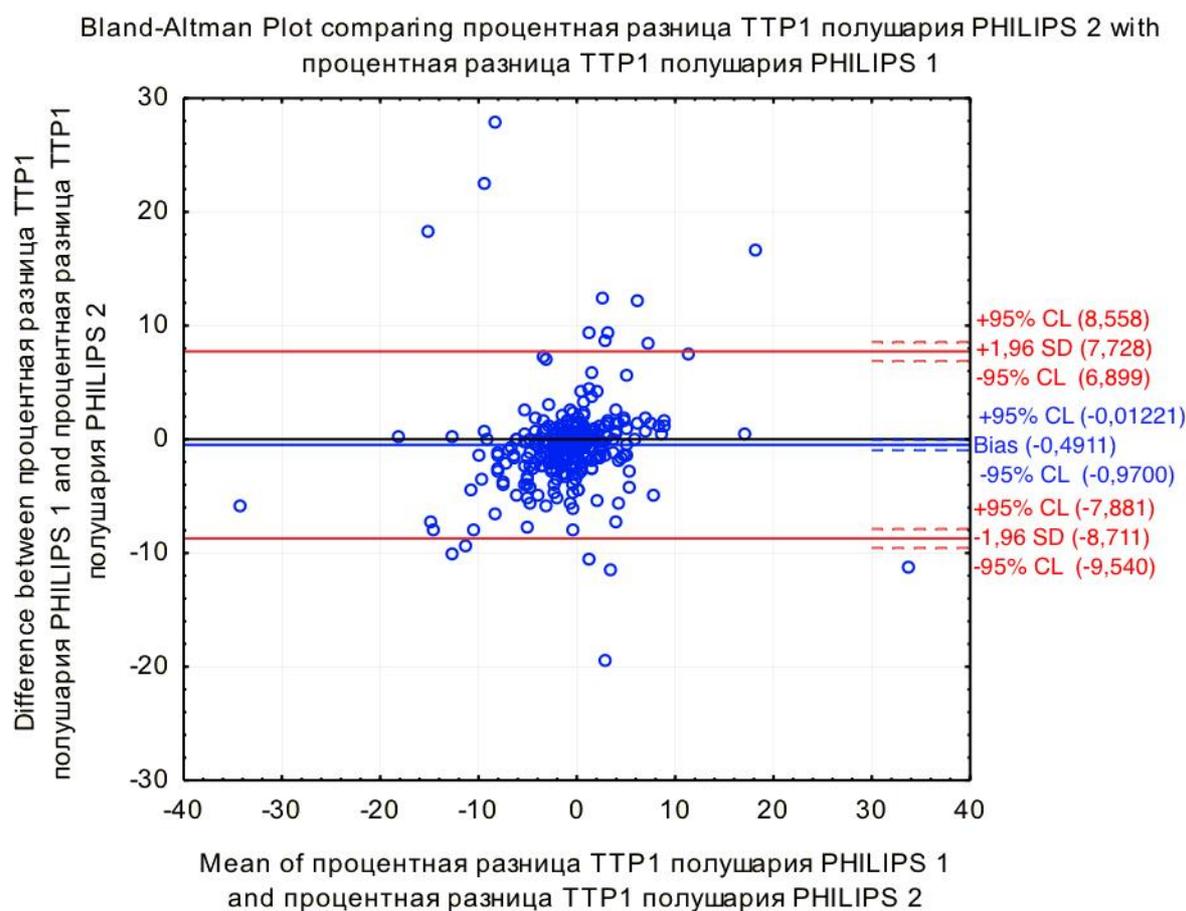


Рисунок 5.4. Диаграмма рассеяния по результатам сравнения относительных показателей разницы перфузии по параметру TTP, полученных при использовании программных пакетов обработки Philips- sensitive (Philips1) и Philips- insensitive (Philips2). Коэффициент корреляции равен 0,448 при $p < 0,005$

Результаты проведенного нами исследования не противоречат данным зарубежной литературы.

Еще в 1983 L. Alex предложил теоретическую основу метода ПКТ, для оценки абсолютных количественных характеристик перфузии тканей, разработанную на основе алгоритма деконволюции (обратной свертки) данных [11, 206]. Метод был основан на принципе центрального объема и отражал наиболее «правильный» характер прохождения КВ через микроциркуляторное русло [11, 206, 207]. Он достаточно широко применяется в качестве основы для разработки многих коммерческих программных пакетов, в том числе фирм производителей Philips и General Electric, ввиду основного преимущества:

отсутствия строгих требований к высокой скорости внутривенного введения КВ. Однако стоит отметить и его существенный недостаток: высокую чувствительность к шумам и артефактам, возникающим при сканировании по низкодозовым протоколам [206, 207].

Модернизация метода деконволюции была призвана нивелировать его недостатки, что было успешно реализовано в методе сингулярной декомпозиции (Singular Value Decomposition- SVD), по сути являющимся более современным вариантом деконволюции. Суть «модернизации» сводится к математическому определению и исключению из расчетов причины шумов, мешающих достоверной оценке данных [11, 206].

Несмотря на то, что математическая модель, заложенная в основу вышеописанных методов относительно достоверно отражает объективные характеристики движения контрастного вещества по микроциркуляторному руслу, в реальности скорость движения крови может существенно, асимметрично изменяться за счет хронического стено-окклюзирующего поражения артерий или за счет острой их окклюзии, что может существенно повлиять на величины математически рассчитанных показателей [196, 208, 209].

На настоящий момент, существуют два основных варианта алгоритма деконволюции, широко использующиеся в основе коммерческих программных пакетов, но принципиально отличающихся друг от друга [209].

Первый, более старый, не учитывающий возможное снижение скорости кровотока и, соответственно, «задержку прихода» контрастного препарата в единицу объема ткани головного мозга (Time Sensitive Deconvolutin или TSD). При применении этого «зависимого» метода деконволюции возможны ошибки расчета параметров перфузии, с завышением среднего времени транзита крови (MTT) и занижением скорости кровотока (CBF) в тканях, где наблюдается такая «задержка» [92, 209, 210].

Второй, более современный принцип математической обработки (Time Insensitive Deconvolution или TID), использует усовершенствованный алгоритм расчета задержки поступления контрастного вещества в микроциркуляторное

русло головного мозга, что позволяет существенно повысить точность определения абсолютных значений МТТ и СBF [92, 209, 210]. Аналогичные различия в математических принципах расчета описаны и при использовании SVD метода.

В нашем исследовании, было проведено соответствующее сравнение средних значений абсолютных показателей ПКТ исследований, результаты которых получены с использованием программного обеспечения разных поколений одной фирмы производителя (Philips).

В результате, при использовании программного пакета TSD (Philips «sensitive»), были получены несколько более высокие средние значения параметров CBV, МТТ и ТТР в целом по головному мозгу, как в общей группе пациентов, так и в подгруппах, различных по стено-окклюзирующему поражению сосудов шеи, по сравнению с результатами, полученными при использовании программного пакета TID (Philips «insensitive») ($p < 0,05$). Однако, средние значения абсолютных показателей CBV были практически идентичны при использовании при использовании TSD (Philips «sensitive») и TID (Philips «insensitive») программных пакетов для обработки результатов.

При сравнении абсолютных значений параметров перфузии, полученных при использовании станций постпроцессорной обработки разных фирм производителей различия в средних значениях параметров были критически велики. Так параметры CBV, СBF и ТТР были существенно ниже при оценке исследований на станции General Electric, чем при проведениях расчетов на станциях фирмы Philips ($p < 0,05$), а показатель МТТ был значительно завышен. (таб. 5.3)

Полученные ими результаты соответствуют данным литературы о том, что использование разного программного обеспечения для оценки первичных данных ПКТ приводит к значимой разнице в итоговых абсолютных значениях параметров перфузии. Так в работах К. Kudo [92] и А. Bivard [210] доказали значимое различие в абсолютных значениях параметров перфузии при

использовании разного коммерческого программного обеспечения для постпроцессорной обработки первичных данных.

Однако, в работе К. Kudo [92] исследование было проведено в группе из 10 пациентов с ОНМК, в том числе с использованием станций программной обработки фирм Phillips и General Electric. По результатам были сделаны выводы о том, что при использовании метода «time sensitive deconvolution» (более «старого») - размер выявляемой зоны «пенумбры» значительно отличался от данных «time insensitive deconvolution», и общие размеры зоны ОНМК хуже коррелировали с результатами МРТ. Таким образом, можно было бы сделать вывод о некорректности использования «устаревшего» алгоритма деконволюции при обследовании пациентов, однако результаты были частично опровергнуты более поздним исследованием А.Вивард [210], выполненном на большом клиническом материале. А.Вивард доказал, что при использовании пакетов постпроцессорной обработки разных поколений и разных фирм производителей, учитывающих и не учитывающих время задержки контрастного препарата результаты измерений размеров ОНМК будут практически полностью идентичными, при условии коррекции референсных значений. Такая коррекция была необходима, также ввиду показанного значимого различия в вычисленных показателях параметров перфузии.

Существенным отличием нашего исследования от приведенных ранее было то, что параметры церебральной перфузии оценивались при хроническом стено-окклюзирующем поражении брахиоцефальных артерий, вне острых ситуаций нарушения мозгового кровообращения. Это существенно влияет на ожидаемую величину показателей межполушарной разницы перфузии, так как в исследовании А.Вивард [210], разница показателя МТТ между полушарием с ОНМК и контралатеральным превышала 150%, а в нашем исследовании колебалась в пределах 30%. Также свою роль в увеличении вариабельности абсолютных показателей сыграла выраженная неоднородность общей группы пациентов, которая отражала и значительную вариабельностью изменений сосудов при

атеросклеротическом поражении у пациентов без признаков ОНМК [11, 206, 211, 212].

По результатам нашего исследования был сделан вывод о том, что у пациентов без признаков острого нарушения мозгового кровоснабжения использование программных пакетов разных поколений, но одной фирмы производителя не дает значимых различий в относительных параметрах межполушарной разницы перфузии и, следовательно, может быть использовано без значимой коррекции референсных значений.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что при применении разных программных пакетов обработки данных КТ-перфузии головного мозга, основанных на разных вариантах идентичной математической модели расчета, абсолютные значения параметров перфузии будут значимо отличаться, а относительные показатели (межполушарная разница перфузии) будут сходны в отдельных случаях. Примером в нашем исследовании могут быть использование программ Philips «sensitive» и General Electric. Корректность применения всех выбранных программ и их схожесть в оценке особенностей мозговой гемодинамики можно подтвердить сильной корреляцией между данными, полученными с помощью разных программных пакетов. Таким образом, стоит еще раз подчеркнуть необходимость выбора не только идентичных программ сканирования, болюсного контрастного усиления, но и идентичных программ обработки данных при динамическом обследовании пациентов. Выводы данного исследования могут быть важны как для планирования мультицентровых исследований, так и для длительного наблюдения отдельных пациентов. Для сравнительной оценки данных в клинической практике, в каждом конкретном случае должны быть сохранены в системах ПАКС, РИС не только построенные перфузионные карты, но и первичные данные, позволяющие пересмотреть результаты с использованием одного и того же программного обеспечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время клиническая значимость компьютерной томографии как обязательного метода обследования больных не подвергается сомнению. Последние 10-15 лет оснащенность компьютерными томографами лечебных учреждений росла в геометрической прогрессии и приобрела колоссальные размеры. Поэтому именно сейчас назрела острая необходимость обратить внимание рентгенологов, радиологов и врачей других специальностей на постоянно растущую лучевую нагрузку для населения из-за увеличения частоты использования и расширения показаний для проведения компьютерной томографии, вместе с применением устаревших высокодозовых протоколов сканирования.

Отсутствие внимания к увеличивающейся суммарной лучевой нагрузке при проведении КТ-исследований может привести к значительному увеличению риска возникновения негативных эффектов ионизирующего излучения. Поэтому в обязательном порядке должна проводиться оптимизация протоколов сканирования для применения их рутинной клинической практике, с учетом модернизации оборудования в стационарах, а также применения всех доступных методов снижения дозы облучения, и улучшения качества получаемых изображений.

Существуют различные варианты протоколов сканирования, произвольно применяющиеся при перфузионной компьютерной томографии головного мозга, что в большой степени связано с широким диапазоном рекомендованных производителями КТ-оборудования параметров сканирования, основными из которых являются напряжение и сила тока на рентгеновской трубке. В большей степени стандартизация затронула значение параметра напряжения, в меньшей степени - силы тока. Рекомендации производителей преимущественно касаются лишь верхних границ диапазона в 150-200 мА, а результаты исследований международных рентгенологических сообществ часто не доводятся до сведения

врачей-рентгенологов, вследствие чего не используются в рутинной клинической практике. Свою роль в отсутствии широкого применения низкодозовых протоколов играет и то, что врачи-диагносты более заинтересованы в получении «красивых картинок» для быстрой визуальной оценки данных, и меньше обращают внимания на получаемую больными эффективную дозу облучения. Однако стоит помнить, что каждый дополнительный 1 мЗв поглощенной дозы увеличивает риск развития патологических изменений.

До настоящего времени практически полностью отсутствуют стандартизированные протоколы ПКТ-сканирования, позволяющие максимально снизить лучевую нагрузку при сохранении диагностической значимости метода, а также четкие рекомендации по применению алгоритмов реконструкции данных для повышения качества изображений. Кроме того, точно не определены критерии отбора пациентов многопрофильных хирургических стационаров, которым необходимо выполнение низкодозовых КТ-перфузионных исследований вне острых состояний. До конца не изучена величина влияния программного обеспечения разных фирм-производителей на абсолютные и относительные количественные показатели перфузии головного мозга.

Все вышеперечисленное и послужило основанием к выполнению настоящей работы.

Исследование было выполнено с целью оптимизации и стандартизации протокола сканирования перфузионной компьютерной томографии для повышения безопасности метода и увеличения эффективности диагностики нарушений микроциркуляции в тканях головного мозга у пациентов с хроническими стенозирующими поражениями брахиоцефальных артерий.

Для реализации поставленной цели нами создавались оптимальные протоколы КТ- перфузии головного мозга, позволившие при сохранении качества получаемого изображения достичь минимальной лучевой нагрузки. В процессе работы определялись возможности итеративных реконструкций разных уровней в сохранении оптимального качества изображения при проведении низкодозовой КТ-перфузии головного мозга, и изучалось влияние алгоритмов

постпроцессорной обработки данных на абсолютные и относительные количественные показатели параметров перфузии головного мозга. Проведена сравнительная оценка результатов применения разных коммерческих программ постпроцессорной обработки данных, в основе которых заложен метод деконволюции. С помощью новых, оптимизированных нами низкодозовых протоколов сканирования выявлена зависимость показателей перфузии головного мозга от степени выраженности сочетанных стенозирующих и окклюзирующих поражений брахиоцефальных артерий, и от вариантной анатомии Виллизиева круга. Доказана диагностическая значимость низкодозовой КТ-перфузии в оценке хронических микроциркуляторных изменений в тканях головного мозга у пациентов со стено-окклюзирующим поражением брахиоцефальных артерий разной степени выраженности.

В соответствии с поставленными задачами настоящее исследование было запланировано как проспективное и рандомизированное, включающее всех пациентов, проходящих лечение на базе ФГБУ «Институт хирургии им. Вишневского» Минздрава РФ, с декабря 2013 года по сентябрь 2015 года, и которым было выполнено комплексное обследование головного мозга и сосудов шеи, включающее нативное КТ-исследование головного мозга (для исключения ОНМК и оценки распространенности постишемических изменений), перфузионная компьютерная томография головного мозга (для оценки функционального состояния микроциркуляторного русла головного мозга в до- и/или послеоперационном периоде), ангиография экстра- и интракраниальных артерий (для оценки выраженности и распространенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий а также для оценки анатомического строения Виллизиева круга). Критериями исключения были: наличие подтвержденного методом КТ-перфузии ОНМК любой локализации и природы, и подтвержденная по КТ-ангиографии острая окклюзия магистральных артерий шеи любой этиологии.

В процессе работы было выполнено 297 КТ-перфузионных исследований у 224 пациентов, из которых 59 женщин и 165 мужчин. Из них, 69 пациентам ПКТ

было выполнено дважды, а 4 пациентам проведено третье дополнительное, отсроченное исследование в динамике, во время следующей госпитализации или на амбулаторном этапе лечения. Средний возраст пациентов составил $60 \pm 10,9$ лет. Из 297 исследований, в 289 (97,3%) случаях причиной нарушения церебральной перфузии являлся распространённый, сочетанный атеросклероз брахиоцефальных артерий разной степен выраженности.

Все исследования были проведены на 64-срезовом томографе (Brilliance 64, Philips Healthcare, Cleveland, OH) или 256-срезовом томографе (Brilliance iCT, Philips Medical Systems Nederland BV). Для болюсного контрастного усиления использовали автоматические двухголовчатые инжекторы «Optivantage DH» (Covidien, USA). Исходные результаты исследований в виде стандартных цветовых карт перфузии головного мозга были получены с помощью коммерческой программы постпроцессорной обработки данных Brain Perfusion на станции Brilliance Workspase Portal (Philips Medical Systems Nederland B.V.). Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов анализа в программе IBM SPSS Statistics Version 21.0 (Chicago, IL).

При проведении исследований на 64-срезовом МСКТ доступен был только стандартный протокол сканирования и реконструкции данных, использующийся рутинно и максимально оптимизированный. Напряжение и сила тока на рентгеновской трубке были неизменными и составляли 80 кВ, и 120 мАс, соответственно, а также применялся единственный доступный алгоритм постпроцессорной реконструкции данных FBP. Все ПКТ выполненные на данном томографе объединялись в отдельную группу, названную в дальнейшем «80 кВ-120 мАс» (122 исследования).

Проведение КТ-перфузионных исследований на 256-срезовом МСКТ позволило более широко варьировать протоколы сканирования, максимально оптимизируя их для достижения минимальной лучевой нагрузки. При сохранении константных значений напряжения на рентгеновской трубке (80кВ) параметры силы тока были уменьшены со стандартных 150мАс до 100мАс, а потом и до

50мАс, что являлось максимально возможным снижением. Дополнительно, кроме FBP-реконструкции, в новых низкодозовых протоколах были использованы более совершенные постпроцессорные реконструкции данных (iDose1, iDose3, iDose5), позволяющие существенно снизить уровень «шума», тем самым улучшив качество получаемых перфузионных карт. Использованный ранее «высокодозовый» протокол «80кВ-150мАс» был принят в качестве эталонного, с сохранением в нем лишь базового алгоритма постпроцессорной реконструкции данных (FBP). Исходя из вышесказанного, все исследования, выполненные на 256-срезовом МСКТ, были разделены на 3 группы, названные соответственно: «80кВ-150мАс» (61 исследование), «80кВ-100мАс» (47 исследований) и «80кВ-50мАс» (86 исследований).

В процессе выполнения работы в отдельной группе пациентов (n=30) был выполнен анализ влияния гибридных итеративных реконструкций разных уровней (iDose1, iDose3, iDose5) на абсолютные и относительные параметры перфузии головного мозга, а также на степень повышения качества перфузионных карт при их применении. ПКТ были разделены на 3 равные, малые группы, на основании использованных протоколов сканирования. В первой группе («80кВ-150мАс», n=10), использовался стандартный протокол, ранее применявшийся в условиях нашего учреждения с применением только FBP реконструкции. Во второй группе- новый протокол «80кВ-100мАс» (n=10), возможность использования которого в условиях хирургических стационаров была доказана зарубежными исследованиями на достаточном клиническом материале, однако, учитывая отсутствие общепринятых рекомендаций, а также крупных отечественных исследований, помимо стандартной FBP реконструкции для улучшения качества изображений были дополнительно применены гибридные итеративные реконструкции с разной степенью шумоподавления (iDose1, iDose3, iDose5). В третьей группе был использован новый низкодозовый протокол сканирования «80кВ-50мАс» (n=10), также совместно с использованием четырех видов постпроцессорной реконструкций данных (FBP, iDose1, iDose3, iDose5) для шумоподавления.

Основной задачей на данном этапе было определение максимально возможного уровня снижения эффективной дозы облучения при проведении ПКТ исследований, а также изучение влияния алгоритмов постпроцессорной обработки разных уровней шумоподавления на абсолютные и относительные количественные показатели параметров перфузии головного мозга.

Было установлено, что при применении протокола «80кВ-100мАс» эффективная доза облучения составила $2,9 \pm 0,07$ мЗв, что на 34% меньше эффективной дозы в группе «80кВ-150мАс» ($4,4 \pm 0,07$ мЗв), а при применении протокола «80кВ-50мАс» снижение эффективной дозы ($1,4 \pm 0,07$ мЗв) составило 68,1% ($p > 0,05$). Применение дополнительных итеративных реконструкций (iDose1, iDose3, iDose5) статистически значимо снижало уровень шума построенных карт перфузии и повышало значение соотношения «сигнал-шум» (SNR), величина которого непосредственно и определяет объективное качество исследования. В группе «80кВ-100мАс» при применении iDose5 SNR был на 19,2% выше, чем при применении FBP реконструкции, а в группе «80кВ-50мАс» на 12,8% ($p > 0,05$). Вместе с тем, не было выявлено статистически значимого влияния применения дополнительных реконструкций шумоподавления, даже высокого уровня (iDose5) на абсолютные и относительные показатели параметров перфузии ($p > 0,05$), что позволило в дальнейшем использовать реконструкцию iDose5 в качестве стандартной при всех низкодозовых ПКТ исследованиях, ввиду ее максимальной эффективности для сохранения диагностической значимости результатов низкодозовой КТ-перфузии головного мозга.

В дальнейшем результаты всех проведенных КТ-перфузионных исследований ($n=183$) в группе, выполненных на 256-срезовом томографе, оценивались не только по объективным критериям качества (SNR) но и по субъективным, с использованием разработанной 3-бальной шкалы оценки, где трем баллам соответствовало отличное качество изображений, двум баллам - хорошее качество, с наличием минимального «шума» и небольшого количества мелких точечных артефактов, а одному баллу - удовлетворительное качество исследования, с выраженной «шумностью» перфузионных карт а также с

наличием множественных точечных артефактов, однако при сохранении возможности достоверной оценки наличия или отсутствия изменения параметров перфузии. Результаты ни одного из проведенных исследований не были признаны неудовлетворительными и не потребовали проведения повторного исследования.

На большом клиническом материале ($n=183$) были подтверждены предварительные результаты исследования и доказана возможность снижения лучевой нагрузки при проведении ПКТ на 256-срезовом томографе минимум на 34% при применении протокола «80кВ-100мАс» по сравнению с рутинно применявшимся протоколом «80кВ-150мАс», а дополнительное применение гибридных итеративных реконструкций высокого уровня (iDose5) в этом случае позволяет получить сравнимое качество карт по объективным ($SNR=11,0\pm 1,7$) и субъективным (качество карт перфузии соответствовало 3 баллам в 30,2% исследований, 2 баллам- в 51,1% исследований, 1 баллу в 18,6% исследований) критериям, по сравнению с результатами высокодозового протокола и FBP реконструкции ($SNR=11,6\pm 1,5$; визуальное качество соответствовало 3 баллам в 40,7% исследований, 2 баллам- в 38,8% исследований, 1 баллу в 20,3% исследований) ($p>0,05$).

При дальнейшем сравнительном анализе данных нами доказана возможность снижения эффективной дозы облучения при применении нового низкодозового протокола сканирования «80кВ-50мАс» на 48,3% по сравнению с протоколом «80кВ-100мАс», или на 68,1% по сравнению с протоколом «80кВ-150мАс», что являлось основополагающей целью нашей работы, так как позволяет обеспечить максимально возможную безопасность проведения исследований. Однако, стоит отметить, что не смотря на применение гибридной итеративной реконструкции максимально высокого уровня шумоподавления объективные критерии качества карт перфузии в виде такого показателя, как соотношение «сигнал-шум» ($SNR=10,1\pm 0,9$) были несколько ниже ($p<0,05$), чем в группе с применением высокодозового протокола со стандартным алгоритмом реконструкции (FBP) и группой низкодозового протокола «80кВ/100мАс» с применением iDose5.

По итогам нашей работы новый низкодозовый протокол с использованием дополнительной реконструкции шумоподавления был рекомендован к внедрению в клиническую практику ввиду того, что ни одно из выполненных исследований не было признано неудовлетворительным для анализа количественных показателей перфузии, что отразилось бы на диагностической значимости метода. Также был принят во внимание тот факт, что на этапе предварительного анализа было выявлено статистически достоверное отсутствие разницы объективных критериев качества карт перфузии (SNR) между группами «80кВ-100мАс» с реконструкцией FBP и «80кВ-50мАс» с реконструкцией iDose5. По результатам крупных зарубежных исследований [97,98] также было рекомендовано использование протокол «80кВ-100мАс» даже без дополнительной реконструкции шумоподавления, ввиду чего его показатель SNR был принят за «достаточный» для обеспечения удовлетворительного качества результатов исследования.

Кроме того, стоит дополнительно подчеркнуть, что при использовании протокола «80кВ-50мАс» и iDose5, не было выявлено значимого снижения субъективной оценки качества исследований непосредственно лучевыми диагностами (качество карт перфузии соответствовало 3 баллам в 30,2% исследований, 2 баллам - в 47,1% исследований, 1 баллу - в 22,1% исследований), по сравнению с группой «80кВ-100мАс» и iDose5 ($p > 0,05$).

Отдельно проведен дополнительный сравнительный анализ уровня SNR и эффективной дозы лучевой нагрузки между группой «80кВ-50мАс» и группой исследований, выполненной на 64-срезовом томографе (80кВ/120мАс), показавший, что на современных 256-срезовых МСКТ при применении оптимизированных низкодозовых протоколов сканирования можно достичь даже меньшей лучевой нагрузки ($ED = 1,4 \pm 0,07 \text{ мЗв}$) чем при проведении стандартных исследований на 64-срезовых МСКТ ($ED = 1,6 \pm 0,07 \text{ мЗв}$), однако при существенном увеличении поля исследования, что значительно повышает диагностическую значимость метода.

На втором этапе проведенного нами исследования, после принятия решения о внедрении новых протоколов исследования в клиническую практику, нами оценивались возможности метода перфузионной компьютерной томографии в оценке влияния степени выраженности сочетанных стенозирующих и окклюзирующих поражений брахиоцефальных артерий, и вариантной анатомии Виллизиева круга на гемодинамические показатели перфузии головного мозга пациентов. С целью выполнения поставленной задачи результаты проведенных перфузионных компьютерных томографий (n=297), независимо от того, на каком томографе были выполнены исследования, а также от использованных протоколов сканирования были разделены на 5 групп, при использовании в качестве группирующего фактора результатов проведения МСКТ-ангиографии брахиоцефальных артерий.

В первую группу (n=81) были включены исследования проведенные пациентам без значимого стеноза сонных артерий и брахиоцефального ствола и принята в качестве контрольной, несмотря на относительную внутригрупповую разнородность. Во вторую группу (n=113) были включены исследования, проведенные при наличии изолированного одностороннего стеноза сосудов шеи (70-95%), включая случаи критических стенозов. В третью группу (n=48) вошли исследования пациентов с двусторонним поражением сосудов разной степени выраженности (70-95%), включая случаи патологической извитости, сопровождаемые значимым стенозом. В четвертую группу вошло 31 исследование, выполненное пациентам с хронической, унилатеральной окклюзией магистральной артерии шеи, без значимого поражения контралатеральной стороны (менее 70%), а в пятую группу - 24 пациента с унилатеральной окклюзией сосуда и значимым стенозом контралатеральных артерий (70-95%), включая единичный случай двусторонней окклюзии сосудов. Группы статистически не различались по распределению пациентов в зависимости от пола и возраста, а также анатомического строения Виллизиева круга и наличия постишемических изменений.

После распределения исследований по группам нами проводилось вычисление средних значений абсолютных параметров перфузии головного мозга в ипсилатеральном и контралатеральном полушариях по отношению к стороне стеноза артерий шеи. При наличии двустороннего симметричного стеноза БЦА или отсутствия значимого поражения за ипсилатеральное полушарие было принято левое, а за контралатеральное - правое. Показатели перфузии (CBV, CBF, MTT, TTP) вычислялись в трех регионах интереса: регионе кровоснабжения передней мозговой артерии (по одному ROI), средней мозговой артерии (по трем ROI) и задней мозговой артерии (по одному ROI).

Был проведен сравнительный анализ данных последовательно между группами во всех регионах кровоснабжения методами непараметрического анализа для независимых выборок.

В регионе кровоснабжения задней мозговой артерии анализ показал статистически достоверную идентичность всех средних величин абсолютных показателей перфузии (CBV, CBF, MTT, TTP) в контралатеральном и ипсилатеральном полушариях во всех группах исследования, то есть, полную независимость показателей микроциркуляции головного мозга от степени и наличия стено-окклюзирующего поражения сосудов шеи.

В регионе кровоснабжения средней мозговой артерии анализ показал идентичность средних величин всех абсолютных показателей перфузии (CBV, CBF, MTT, TTP) между группами в «контралатеральном» полушарии, а также отсутствие статистически значимых изменений параметров перфузии в ипсилатеральном полушарии между контрольной группой (CBV= 5,19±0,15; CBF= 57,87±2,33; MTT= 6,79±0,23; TTP= 24,75±0,50) и группой с изолированным, односторонним стенозом БЦА (CBV= 5,09±0,11; CBF= 55,21±1,64; MTT= 6,71±0,16; TTP= 24,73±0,43) ($p>0,05$). Однако, при оценке показателей в «ипсилатеральном» полушарии они статистически значимо различались между контрольной и остальными группами ($p<0,05$). В группе с двусторонним поражением БЦА выявлено повышение CBV до 5,62±0,19 ($p=0,019$) и повышение MTT до 25,01±0,52 ($p=0,004$); в группе с изолированной односторонней

хронической окклюзией сосудов шеи - максимальное снижение параметра СВV до $52,76 \pm 3,18$ ($p=0,0001$) с максимальным повышением МТТ до $7,36 \pm 0,34$ ($p=0,0001$); в группе с хронической окклюзией артерии шеи и стенозирующим поражением сосудов контралатеральной стороны - снижение показателя СВV до $60,15 \pm 4,46$ ($p=0,003$) и повышение МТТ до $6,80 \pm 0,33$ ($p=0,0001$) и ТТР до $26,35 \pm 0,84$ ($p=0,002$). При дальнейшем попарном сравнении сформированных групп исследований также выявлялись отдельные, статистически значимые различия параметров, а между группой с изолированным стенозом БЦА и остальными выявлены изменения практически полностью идентичные вышеприведенным. Стоит обратить внимание на то, что было выявлено отсутствие статистически значимого различия параметров перфузии в группах с односторонней окклюзией БЦА и сочетанным стено-окклюдизирующим поражением ($p>0,05$).

В регионе кровоснабжения передней мозговой артерии (ПМА) анализ показал практически полную идентичность распределения всех средних величин абсолютных показателей перфузии (СВV, СВF, МТТ, ТТР) между группами в «контралатеральном» и «ипсилатеральном» полушарии, с различием по показателю МТТ ($p<0,05$) в «ипсилатеральном» полушарии между контрольной группой (МТТ= $6,79 \pm 0,23$) и группами с изолированной (МТТ= $7,36 \pm 0,34$) и сочетанной (МТТ= $6,80 \pm 0,33$) окклюзией БЦА ($p=0,006$ и $p=0,017$, соответственно). Аналогичные различия между группой с изолированным стенозом БЦА (МТТ= $6,71 \pm 0,16$) и группами с изолированной (МТТ= $7,36 \pm 0,34$) и сочетанной (МТТ= $6,80 \pm 0,33$) окклюзией БЦА ($p=0,0001$ и $p=0,007$, соответственно).

В результате проведенного сравнительного анализа данных было подтверждено наличие влияния степени и распространенности стено-окклюдизирующего поражения сосудов шеи на абсолютные показатели перфузии головного мозга на стороне поражения, преимущественно при наличии изолированной или сочетанной хронической окклюзии.

Дополнительно, при каждом исследовании был оценен вариант анатомического строения Виллизиева круга, относящегося к основным звеньям защиты тканей при остром нарушении мозгового кровообращения. Выделялось 3 основных варианта его строения: полностью замкнутый, с отсутствием одного из семи сегментов и отсутствием двух и более сегментов. В группах без значимого стеноза БЦА, а также при наличии унилатерального или двустороннего стеноза брахиоцефальных артерий отсутствовала статистически значимая взаимосвязь между анатомическим строением ВК изменением показателей КТ-перфузии ($p > 0,05$). Однако, наблюдалась статистически значимое различие в параметрах CBV ($p = 0,019$) и MTT ($p = 0,042$) бассейна кровоснабжения средней мозговой артерии, при сравнении пациентов с замкнутым ВК и при отсутствии двух и более сегментов, в группах с изолированной хронической окклюзией или сочетанным стено-окклюзирующим поражением.

Не выявлено значимой зависимости величины межполушарной разницы перфузии от наличия или отсутствия постишемических изменений в больших полушариях головного мозга, а также от их размеров ($p > 0,05$).

Третьим этапом выполненной нами работы стало определение зависимости абсолютных и относительных показателей перфузии головного мозга от выбора коммерческого программного обеспечения для обработки данных, при использовании абсолютно идентичных протоколов сканирования и болюсного контрастного усиления, а также соматического состояния пациентов. Для этого из общей группы исследований ($n = 297$) было произвольно выбрано 72 исследования, выполненные как на 64-срезовом ($n = 15$) так и 256-срезовом ($n = 57$) КТ-сканере, что в целом соответствовало распределению в общей группе пациентов. Исследования были анонимизированы и выбраны вне зависимости от использованных протоколов сканирования, а также данных КТ-ангиографии.

Полученные «сырые» данные исследований были последовательно оценены с помощью трех коммерческих программных пакетов обработки данных. Первым из них был широко применяемый программный пакет «Brain Perfusion» (Philips Medical Systems Nederland B.V.), основанный на стандартном варианте метода

деконволюции, не учитывающем возможную задержку времени «прихода» контрастного препарата в единицу ткани головного мозга (time sensitive deconvolution- “TSD”). Вторым был также программный пакет «Brain Perfusion» фирмы Philips Medical Systems, но принадлежащий к более современному, новому поколению, в основе которого заложен более совершенный вариант алгоритма деконволюции, учитывающий возможное время задержки контрастного препарата и независимый от него (time insensitive deconvolution- “TID”). Третьим - коммерческая программа другой фирмы производителя (General Electric), также одна из наиболее современных на настоящий момент, называемая «CT Perfusion 4», и основанная на варианте алгоритма деконволюции с усовершенствованным расчетом времени задержки поступления контрастного препарата (block-circulant singular value decomposition- “bSVD”).

В каждом из 72 ПКТ исследований абсолютные показатели перфузии головного мозга определялись в десяти выбранных ROI по четырем перфузионным картам (CBV, CBF, MTT, TTP), последовательно построенным с использованием выбранных программных пакетов (TSD, TID, bSVD). Для статистического анализа данных дополнительно, математически высчитывали средние показатели параметров перфузии для регионов интереса в средней мозговой артерии (по трем ROI) «ипсилатерального» и «контралатерального» полушарий, а также для головного мозга в целом. Относительные параметры перфузии определяли в виде процентной разницы показателей строго между правым и левым полушариями головного мозга.

При использовании рангового дисперсионного анализа для связанных выборок выявлено, что средние абсолютные показатели перфузии в общей группе исследований (n=72), вычисленные по перфузионным картам, полученным с помощью разного коммерческого программного обеспечения статистически значимо отличаются друг от друга ($p < 0,05$). При аналогичном анализе средних относительных показателей межполушарной разницы перфузии выявлено, что рассчитанные данные, значимо отличаются друг от друга, при использовании программных пакетов в паре TSD (Philips «sensitive») и TID (Philips «insensitive»)

а также в паре TID (Philips «insensitive») и bSVD (General Electric), однако средние величины относительных показателей перфузии полученных с помощью программных пакетов TSD (Philips «sensitive») и bSVD (General Electric) значимо не отличались друг от друга ($p > 0,05$). В тоже время, корреляционный анализ в общей группе ($n=72$) показал статистически значимую ($p < 0,05$), сильную ($R^2 = 0,422- 0,924$) взаимосвязь между средними абсолютными показателями перфузии, и средними относительными показателями ($p < 0,01$, $R^2 = 0,401- 0,924$) вычисленными с помощью TSD, TID, bSVD. Это подтвердило ранее сделанное предположение о том, что при динамическом обследовании пациентов невозможно использовать абсолютные значения показателей перфузии полученные на разных станциях обработки данных.

В дальнейшем, наш интерес сконцентрировался на поиске различий между результатами использования программного обеспечения разных поколений у одного производителя (Philips), и ввиду существования значимой разницы абсолютных показателей перфузии был проведен сравнительный анализ только по относительным параметрам межполушарной разницы перфузии. Для увеличения достоверности результатов исследования вместо относительно небольшой группы ($n=72$) исследований нами была дополнительно оценена основная выборка пациентов ($n=297$). Анализ данных проводился методом Бланда-Альтмана, являющимся описательным методом оценки согласованности измерений, выполненных двумя способами. В результате проведенных расчётов нами получены диаграммы рассеяния, для определения различий в полученных результатах, показавших невысокую среднюю разность между процентной межполушарной разницей по данным показателей CBV, CBF, MTT, TTP полученных с использованием Philips- sensitive (TSD) и Philips- insensitive (TID). Она составила -1,03; -1,13; 0,10; -0,49, соответственно. Также относительно небольшой явилась и ошибка среднего (0,34; 0,79; 0,55; 0,24 соответственно), что говорит об отсутствии систематических расхождений. Из полученных результатов был сделан вывод о том, что у пациентов без признаков острого нарушения мозгового кровоснабжения использование программных пакетов

разных поколений, но одной фирмы производителя не дает значимых различий в относительных параметрах межполушарной разницы перфузии, следовательно может быть использован без значимой коррекции референсных значений. Однако, при применении разных программных пакетов обработки данных КТ-перфузии головного мозга, абсолютные значения параметров перфузии будут значительно отличаться, что может существенно отразиться на результатах динамических исследований.

Таким образом, в результате проведения настоящего исследования была показана нецелесообразность применения высокодозного протокола сканирования («80kV/150 mAs») и необходимость его замены низкодозовыми, оптимизированными протоколами («80kV/100 mAs» и «80kV/50 mAs»), позволяющими снижать лучевую нагрузку на пациентов на 68,1%, что значительно повышает безопасность метода. Использование низкодозовой КТ-перфузии для обследования пациентов вне острых состояний (ОНМК) может позволить получить необходимую дополнительную информацию о состоянии цереброваскулярной гемодинамики, учитывая выявление зависимости между ее патологическим изменением и наличием тяжелого стено-окклюзирующего поражения брахиоцефальных артерий, а также анатомическим строением Виллизиева круга. Однако нецелесообразно рутинно применять КТ-перфузию при комплексном обследовании пациентов с изолированными, односторонними стенозирующими поражениями сосудов шеи. Следует также подчеркнуть необходимость сохранения в системах ПАКС, РИС не только построенных цветовых перфузионных карт, но и первичных данных, позволяющих пересмотреть результаты с использованием одного и того же программного обеспечения, так как применение разных коммерческих программных пакетов существенно влияет как на абсолютные, так и на относительные показатели параметров перфузии.

ВЫВОДЫ

1. Применение высокодозовых протоколов сканирования (80кВ/150 мАс) при перфузионной компьютерной томографии для обследования пациентов с хроническими стено-окклюзирующими поражениями сосудов шеи нецелесообразно ввиду неоправданно высокой дозы облучения.

Высоко дозовый протокол во всех случаях может быть заменен на низкодозовый - 80кВ/100мАс, дополненный гибридной итеративной реконструкцией для шумоподавления, что не приводит к значимому ухудшению качества карт перфузии, но позволяет снизить лучевую нагрузку на 34%.

Разработанный низкодозовый протокол 80кВ/50мАс позволяет существенно снизить лучевую нагрузку (до 68,1%) без потери качества цветowych карт для их визуальной и количественной оценки.

2. Дополнительное применение современных гибридных итеративных реконструкций позволяет значительно повысить качество исследований при использовании низкодозовых протоколов сканирования без значимого влияния на абсолютные показатели параметров перфузии. Применение протокола 80кВ/50мАс не целесообразно без применения дополнительных реконструкций высокого уровня.
3. Применение разных программных пакетов обработки данных КТ-перфузии головного мозга, даже основанных на идентичной математической модели расчетов (деконволюции), будет существенно влиять на построение визуальных цветowych карт, и, соответственно, абсолютные значения параметров перфузии. При этом относительные результаты значений межполушарной разницы перфузии будут сходными.

При динамическом мониторинге следует не только использовать идентичные стандартизированные протоколы сканирования и болюсного контрастного усиления, но и идентичные алгоритмы реконструкции, а также проводить постпроцессорную обработку данных на идентичном программном обеспечении.

4. Наличие у пациентов двусторонних стенозов и/или хронического стено-окклюзирующего поражения брахиоцефальных артерий может сопровождаться тяжелыми нарушениями перфузии тканей головного мозга и требует объективной оценки методом перфузионной компьютерной томографии.

Анатомическое строение Виллизиева круга влияло на показатели параметров перфузии только у больных с сочетанным стено-окклюзирующим поражением брахиоцефальных артерий.

5. У пациентов с изолированным односторонним стенозом магистральных артерий шеи в большинстве случаев не выявлено значимых изменений параметров перфузии тканей головного мозга при сравнении с исследованиями контрольной группы. Вследствие этого рутинное применение перфузионной компьютерной томографии в предоперационном обследовании этой группы пациентов, даже с применением низкодозовых протоколов сканирования, не целесообразно.

При наличии сочетанного стенозирующего и/или стено-окклюзирующего поражения брахиоцефальных артерий использование низкодозовых протоколов перфузионной КТ при предоперационной подготовке способствует выявлению пациентов из групп риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. У пациентов со стено-окклюзирующей патологией сосудов шеи вне острых нарушений гемодинамики головного мозга (использование 256-срезового томографа и выше):

А) при планировании однократных исследований рекомендовано использовать протокол сканирования 80кВ/100мАс, дополненный реконструкцией iDose5.

Б) при планировании многократных исследований рекомендовано использовать протокол сканирования 80кВ/50 мАс, дополненный реконструкцией iDose5.

У молодых пациентов вне острых нарушений гемодинамики головного мозга (использование 256-срезового томографа и выше): рекомендовано использовать протокол сканирования 80кВ/50 мАс, дополненный реконструкцией iDose5.

2. При формировании новых низкодозовых протоколов перфузионной компьютерной томографии, дополнительная гибридная итеративная реконструкция высокого уровня (iDose5) должна быть добавлена в них в качестве обязательной составляющей, что не влечет за собой значимого увеличения времени исследования.

3. При планировании длительного наблюдения пациентов с проведением повторных перфузионных КТ исследований для сравнительной оценки данных необходимо сохранение не только полученных результатов (цветовых карт и протоколов описания), но и обязательное сохранение первичных данных на электронных носителях с возможностью пересмотра результатов на любой из доступных станций постпроцессорной обработки данных.

Обновление программных пакетов постпроцессорной обработки данных перфузионной компьютерной томографии должно быть «постепенным» с возможностью обработки новых выполненных исследований с помощью «старого» программного пакета.

При планировании рандомизированных мультицентровых исследований исходные данные перфузионной компьютерной томографии могут быть получены на сканерах разных производителей, но их постпроцессорная обработка должна быть выполнена по единому алгоритму на одном выбранном программном обеспечении.

Сведения о ранее применявшемся программном обеспечении должны быть сохранены в базе данных.

4. Стандартное применение низкодозовых протоколов сканирования при обследовании пациентов вне острых нарушений гемодинамики (ОНМК) позволяет существенно снизить лучевую нагрузку при однократных исследованиях и при динамическом мониторинге.

5. Стандартное применение низкодозовых протоколов перфузионной компьютерной томографии при предоперационном обследовании пациентов производится в случаях:

А) Изолированный односторонний стеноз – перфузионная компьютерная томография не рекомендована;

Б) Сочетанные стено-окклюзирующие поражения – перфузионная компьютерная томография рекомендована;

В) Нетипичная клиническая картина поражения сосудов шеи – перфузионная компьютерная томография рекомендована.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелин М.Е. Оценка результатов стентирования внутренней сонной артерии с помощью перфузионной компьютерной томографии головного мозга : автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Новосибирск, 2009.- 28с.
2. Блинов Н.Н. Основы рентгендиагностической техники / Н.Н. Блинов.- М.: Медицина, 2002.- 392 с.
3. Бурд Г.С. Неврология и нейрохирургия / Г.С.Бурд, Е.И.Гусев, А.Н.Коновалов.- Ростов-на-Дону: Феникс, 2006.- 692 с.
4. Бурцева Е.А. Оценка гемодинамики и структуры атеросклеротической бляшки у больных с окклюзирующими поражениями внутренней сонной артерии по данным комплексного ультразвукового исследования : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.А. Бурцева. — М., 2002. - 36 с.
5. Гераскина Л.А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертензии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.А. Гераскина. - М., 2008. - 24 с.
6. Исследование перфузии при нарушениях церебрального кровообращения. Часть I (история, основные постулаты и методы изучения). Обзор / С. Е. Семенов и др. // Обзоры и лекции.- 2016.- С. 95-102.
7. Исследование тканевой перфузии головного мозга методом компьютерной томографии / В.Н. Корниенко [и др.] // Медицинская визуализация.- 2007.- № 2.- С.70-81

8. Клиническая ангиология. Практическое руководство в 2-х томах / Под. ред. А.В. Покровского.- М.: Медицина, 2004, 1700 с.
9. Кондратьев Е.В. Оптимизация лучевой нагрузки на пациента при проведении КТ-ангиографии аорты и периферических артерий / Е.В. Кондратьев // Мед. Виз.- 2012.- Вып.3.- С.41-45.
- 10.Корниенко В.Н. Диагностическая нейрорадиология: комплект в 4-х томах / В.Н.Корниенко, И.Н.Пронин.- М.: Медиа Сфера, 2008-2012.- 1885 с.
- 11.КТ-ангиография Виллизиева круга в диагностике ишемии / Е. Karmarioti et al. // Мед. визуализ.- 2001. -№4.- Р. 175-181.
- 12.Липовецкий Б. М., Катаева Г. В. Дифференцированная оценка регионарной перфузии мозга у больных с цереброваскулярным заболеванием в сопоставлении с дальнейшим течением / Б. М. Липовецкий, Г. В. Катаева // Мед. визуализация.- 2012.- № 4.- С. 91–95.
- 13.Лихтерман Б.Л. Становление медицинской специальности (на примере нейрохирургии). Часть II. Естественно - научный фактор / Б.Л.Лихтерман // Сеченовский Вестник.- 2013.- № 4 (14).- С. 80-85.
- 14.Лихтерман Б.Л. Становление медицинской специальности (на примере нейрохирургии). Часть III. Институциональный фактор / Б.Л.Лихтерман // Сеченовский Вестник.- 2014.- № 1 (15) С. 95-99.
- 15.Лучевая диагностика: учебник (гл 4). /.; под ред. Г. Е. Труфанова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 496 с.
- 16.Метод КТ-перфузии в дифференциальной диагностике вторичного опухолевого поражения головного мозга / Долгушин и др. // Медицинская визуализация.- 2007.- Т.4.- С.100-106.
- 17.Нейрорентгенологическая диагностика первичных лимфом головного мозга / Корниенко В.Н. и др. // Медицинская визуализация.- 2004.- Т.1.- С.6-15.
- 18.Немировская Т.А. Перфузионная компьютерная томография в диагностике пациентов с хроническими ишемическими поражениями головного мозга: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Т.А. Немировская: Казань. – 2011.- 23с.

19. Никифоров А.С. Общая неврология (учебное пособие) / А.С. Никифоров, Е.И. Гусев.- М.: Гэотар-Медиа, 2007.- 720 с.
20. Перфузионная КТ в диагностике менингиом основания черепа / И.Н. Пронин и др. // Невский радиологический форум – СПб: 2005.- С. 213.
21. Перфузионная КТ: исследование мозговой гемодинамики в норме / И.Н. Пронин и др. // Медицинская визуализация.- 2007.- № 3.- С. 8-12.
22. Прахова Л.Н. Применение позитронно-эмиссионной томографии в диагностике ишемических поражений в бассейне средней мозговой артерии / Л.Н. Прахова и др. // Журнал неврологии и психиатрии. - 2009. - №12. - С.35-40.
23. Применение КТ-перфузии в стереотаксической биопсии диффузно растущих глиом / Пронин И.Н. и др. // Невский радиологический форум – СПб: 2005.- С. 189
24. Пронин И.Н. Перфузионная КТ в дифференциальной диагностике опухолей основания черепа / И.Н. Пронин, Корниепнко В.Н., Фадеева Л.М., Родионов П.В. // Невский радиологический форум – СПб: апр. 2003.
25. Семенов С. Е. Исследование перфузии при нарушениях церебрального кровообращения. Ч. I (История, основные постулаты и методы изучения): Обзор / С.Е. Семенов, А. А. Хромов, Ю. М. Портнов, А. В. Нестеровский // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.- 2016. № 1. С. 95–102.
26. Сергеев Д. В. Методика перфузионной компьютерной томографии в диагностике острого ишемического инсульта / Д. В. Сергеев, А.Н. Лаврентьева, М.В. Кротенкова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии.- 2008. – Том 2, № 3. - С. 30-37.
27. Соколова Л. П. Перфузия и кровоснабжение головного мозга при додементных когнитивных расстройствах различного генеза / Л.П. Соколова // Радиология-практика. 2011. № 5. С. 51–57.
28. Состояние артериальной и венозной гемодинамики во время каротидной эндартерэктомии по данным транскраниального дуплексного сканирования /

- Тимина И.Е. [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002.- №3.- С. 58-66.
- 29.Терещенко С.А. Вычислительная томография. Ч. 1. Традиционные методы вычислительной томографии: учебное пособие / С. А. Терещенко. - Изд. 2-е, доп. – М.: МИЭТ, 2011. - 103 с.
- 30.Терновой С.К. Основы лучевой диагностики и терапии. Национальное руководство / С.К. Терновой.- М.: Гэотар-Медиа, 2012.- 992 с.
- 31.Терновой С.К. Развитие компьютерной томографии и прогресс лучевой диагностики / С.К.Терновой, В.Е.Синицын // Радиология.- 2005.- №4.- С 17-22.
- 32.Фролова М.С. Нобелевская премия и медико - технические науки / М.С. Фролова // Успехи в химии и химической технологии.- 2008.- Том XXII.- № 13(93).- С .94-99.
- 33.Шевченко Е.В. В.К.Рентген, история открытия радиоактивного излучения и применения его в медицине / Е.В.Шевченко, А.В.Коржуев, Н.А.Хлопенко // Сибирский медицинский журнал.- Иркутск.- 2004.- Т. 44.- Вып.3.
- 34.Шимановский Н.Л. Контрастные средства: руководство по рациональному применению / Н.Л.Шимановский.- М.: Гэотар-Медиа, 2009.- 464 с.
- 35.Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. Учеб. пособие / Под ред. С.П. Ярмоненко. – М.: Высшая школа, 2004. – 550 с.
- 36.A CT method to measure hemodynamics in brain tumors: validation and application of cerebral blood flow maps / Cenic A. et al. // Am. J. Neuroradiol.- 2000.- V. 21.- P. 462–470.
- 37.A multidetector CT angiography study of variations in the circle of Willis in a Chinese population / Q. Li et al. // Journal of Clinical Neuroscience.- 2011.- V.18.- P.379–383.
- 38.Absolute quantification of cerebral blood flow with magnetic resonance, reproducibility of the method, and comparison with H2 1 50 positron emission tomography / T.J. Carroll et al. // J. Cereb. Blood. Flow. Metab. - 2002. - V. 22, №9. - P. 1149-1156.

39. Accuracy of Dynamic Perfusion CT with Deconvolution in Detecting Acute Hemispheric Stroke / M. Wintermark et al. // AJNR.- 2005.- V.26.- P.104-112.
40. Admission perfusion CT: prognostic value in patients with severe head trauma / M. Wintermark et al. // Radiology.- 2004.- V. 232.- P.211-220.
41. Adult Brain Perfusion CT / Adult Brain Perfusion CT Protocols Version 2.03/1/2016 by American Association of Physicists in Medicine (AAPM).- 14p.
42. American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine / E.J. Amis et al. // J. Am. Coll. Radiol. – 2007. – V.4.- №5. – P. 272-284.
43. Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis / R.D. Henderson et al. // Stroke. - 2000. - vol. 31. - p. 128.
44. Assessing perfusion changes during whole brain irradiation for patients with cerebral metastases / B. Millar et al. // J. Neurooncol.- 2005.- V.71.- P.281-286.
45. Assessment of Perfusion by Dynamic Contrast_Enhanced Imaging Using a Deconvolution Approach Based on Regression and Singular Value Decomposition / Koh T.S. et al. // IEEE Transactions Med. Imag.- 2004.- V. 23.- № 12.- P. 1532–1542.
46. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid sequence computed tomography / L.Axel // Radiology.- 1980.- V.137.- P.679–686.
47. Brenner D.J. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure / D.J. Brenner, E.J. Hall // The New England journal of medicine.- 2007.- Nov.29.- p. 2277-2284.
48. Brink J. Use of high-concentration contrast media: principles and rationale – body computed tomography/ J.Brink // L.Bonomo et al. (eds) Multidetector computed tomography technology: Advances in imaging techniques.- London: Royal Society of Medicine Press.- 2003.- p. 197–231.
49. Brown N. Knowledge of medical imaging radiation dose and risk among doctors / N.Brown, L.Jones // Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology.- 2013.- vol. 57(1).- p. 8–14.
50. Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the

- randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis / P.M. Rothwell et al. // *Lancet*.- 2003.- V.361.- P.107-116.
- 51.Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures / B.V.Worgul et al. // *Radiat. Res.*- 2007.- vol.167.- p. 233–243.
- 52.Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly / A.van Beek, et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (JCBFM)*.- 2008.- vol.28.- p.1071–1085.
- 53.Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical Applications / S.K. Ellika et al. // *Radiology* .- 2004.- vol.231 (3).- p.632-644.
- 54.Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications / M. Wintermark et al. // *J. Neuroradiol.* - 2008. - V. 35, №5. - P.253-260.
- 55.Cerebral perfusion mapping using a robust and efficient method for deconvolution analysis of dynamic contrast enhanced images / Koh T. et al. // *Neuroimage*.- 2006.- V.32.- P. 5
- 56.Collateral ability of the circle of Willis in patients with unilateral internal carotid artery occlusion border zone infarcts and clinical symptoms / J. Hendrikse et al. // *Stroke*.- 2001.- V.32.- P.2768-2773.
- 57.Combination of a low-tube-voltage technique with hybrid iterative reconstruction (iDose) algorithm at coronary computed tomographic angiography / Y. Funama et al. // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2011. – Vol. 35. – P.480–48.
- 58.Comparative overview of brain perfusion imaging technique / M. Wintermark et al. // *Stroke*. - 2005. - V. 36, №9. - P.83-99.
- 59.Comparing Doppler ultrasonography and cerebral oximetry as indicators for shunting in carotid endarterectomy / G.Grubhofer et al. // *Anesth. Analg.*- 2000.- V.91(6).- P.1339-1344.
- 60.Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients / M. Wintermark et al. // *Stroke*. -2002. - V. 33, №8. - P.2025-2031.
- 61.Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment / M. Wintermark et al. // *Neurology*.- 2007.- V.68(№9).- P.694—

697.

62. Comparison of perfusion computed tomography and tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration / P. Schramm et al. // Stroke.- 2004.- V.35.- №7.- P.1652-1658.
63. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke / J.D. Eastwood et al. // Am. J. Neuroradiol.- 2003.- V.24.- P.1869-1875.
64. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke / J.B. Fiebach et al. // Stroke.- 2002.- V.33.- P.2206 – 2210.
65. CT brain perfusion: A phantom based study of image quality and dose / S Midgley et al. // Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology.- 2014.- vol.58.- p.184–343/
66. CT method to measure hemodynamics in brain tumors: validation and application of cerebral blood flow maps / A. Cenic et al. // Am. J. Neuroradiol.- 2000.- V.21.- P.462-470.
67. CT Radiation Dose Reduction by Modifying Primary Factors / S. Singh et al. // American College of Radiology.- 2011.- P.369-372.
68. CT Scans May Reduce Rather than Increase the Risk of Cancer // B.R. Scott et al. // Journal of American Physicians and Surgeons.- 2008.- vol.13 № 1.- p.8-11.
69. Delay-sensitive and delay-insensitive deconvolution perfusion CT: similar ischemic core and penumbra volumes if appropriate thresholds selected for each / F. Man et al. // Neuroradiol.- 2015.- V. 57.- No 6.- P. 573–581.
70. Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients / K. Kudo et al. // Radiology.- 2010.- No 254-. P. 200–209.
71. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury / P. Hein et al. // AJNR.- 2004.- V.25.- P.201-209.

72. Dose reduction in dynamic perfusion CT of the brain: effects of the scan frequency on measurements of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and mean transit time / M. Wiesmann et al. // *Eur. Radiol.*- 2008.- V.18.- №12.- P.2967—2974.
73. Dynamic CT perfusion imaging with acetazolamide challenge for evaluation of patients with unilateral cerebrovascular steno-occlusive disease / A. Chen et al. // *Am. J. Neuroradiol.*- 2006.- V.27.- P.1876-1881.
74. Dynamic perfusion CT: optimizing the temporal resolution and contrast volume for calculation of perfusion CT parameters in stroke patients / M. Wintermark et al. // *Am. J. Neuroradiol.*- 2004.- V.25.- №5.- P.720—729.
75. Dynamic perfusion CT: Optimizing the temporal resolution for the calculation of perfusion CT parameters in stroke patients / A. Kämenaa et al. // *European Journal of Radiology.*- 2007.- vol. 64.- p.111–118.
76. Eastwood J. Cerebral blood flow, blood volume, and vascular permeability of cerebral glioma assessed with dynamics CT perfusion imaging // J. Eastwood, J. Provenzale // *Neuroradiology.*- 2003.- V.45.- P.373-376.
77. Effect of choice of artery in the measurement of cerebral blood flow in stroke by CT perfusion (abstr) / T. Lee et al. // *Radiology.*- 2001.- V.221.- P.481.
78. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion / F. Vernieri et al. // *Stroke.* - 2001. - V. 32, №7. - P.1552-1558.
79. Effects of Increased Image Noise on Image Quality and Quantitative Interpretation in Brain CT Perfusion / K. Juluru et al. // *Neuroradiol.*- 2013.- V.34.- P.1506-1512.
80. Effects of radiation dose reduction in volume perfusion CT imaging of acute ischemic stroke / A.E. Othman et al. // *European Radiology.*- 2015.- V.25.- №12.- P.3415-3422.
81. Einstein A.J. Estimating Risk of Cancer Associated With Radiation Exposure From 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography / A.J. Einstein, M.J. Henzlova, S. Rajagopalan // *JAMA.*- 2007.- vol. 298 (13).- p. 317-323.
82. Ellis J.H. Prevention of contrast-induced nephropathy: an overview / J.H. Ellis, R.H. Cohan // *Radiol. Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 47(5). – P.801-11.

83. Evaluation of early abdominopelvic computed tomography in patients with acute abdominal pain of unknown cause: prospective randomised study / C.S. Ng et al. // *BMJ.* – 2002. – Vol. 325. – P. 1387–1390.
84. Fluoroscopically Guided Interventional Procedures: A Review of Radiation Effects on Patients' Skin and Hair / S. Balter et al. // *Radiology.* – 2010. – Vol. 254 (№2). – p.326-341.
85. González R. G. Acute Ischemic Stroke : Imaging and Intervention / EBSCO Publishing: eBook Collection. – 2012. – p.87-113. – (обзор общий по методу)
86. Guidelines and Recommendations for Perfusion Imaging in Cerebral Ischemia / R.E. Latchaw et al. // *Stroke.* – 2003/– V.34. – P.1084-1104.
87. Hart D. Radiation exposure of the UK population from Medical and Dental X-ray examinations / D. Hart, B.F. Wall // National Radiological Protection Board. – 2002. – report W-4. – p.1-41.
88. Hart D. UK population dose from medical X-ray examinations / D. Hart, B.F. Wall // *European Journal of Radiology.* – 2004. – vol.50 (Iss.3). – p.285–291.
89. Hoksbergen A.W. Collateral configuration of the circle of Willis: transcranial color-coded duplex ultrasonography and comparison with postmortem anatomy // *Stroke.* – 2000. – V.31. – P.1346-1351.
90. Hund M. Computed Tomography: Handbook / M. Hund. // Huerth: LD DIDACTIC GmbH, 2013. – 23 p.
91. Identification of Infarct Core and Penumbra in Acute Stroke Using CT Perfusion Source Images / X.-C. Wang et al. // *Am. J. Neuroradiol.* – 2010. – V.31. – №1. – P.34-39.
92. Image quality in CT perfusion imaging of the brain The role of iodine concentration / M. König et al. // *Eur. Radiol.* – 2007. – vol.17. – p.39–47.
93. Improvement of image quality and radiation dose of CT perfusion of the brain by means of low-tube voltage (70 KV) Z.-l. Li et al. // *Eur. Radiol.* – 2014. – V.24. – P.1906–1913.
94. Ionizing radiation exposure of the population of the United States // National Council on Radiation Protection and Measurements. – 2009. – NCRP Report No 160.

95. Watson et al 2005 Ionising Radiation Exposure of the UK Population: 2005 Review HPA-RPD-001 (Chilton: HPA-RPD).
96. Is all perfusion-weighted magnetic resonance imaging for stroke equal? The temporal evolution of multiple hemodynamic parameters after focal ischemia in rats correlated with evidence of infarction / G. Zaharchuk et al. // J. Cereb. Blood. Flow Metab.- 2000.- V.20.- P.1341–1351.
97. Iterative reconstruction techniques for computed tomography Part 1: Technical principles / M.J. Willeminck et al. // Eur. Radiol.- 2013.- V.23.- P.1623 – 1631.
98. Iterative reconstruction techniques for computed tomography part 2: initial results in dose reduction and image quality / M.J. Willeminck et al. // Eur. Radiol.- 2013.- V.23.- P.1632 – 1642.
99. Kang K.H. Quantitative cerebrovascular reserve measured by acetazolamide-challenged dynamic CT perfusion in ischemic adult Moyamoya disease: initial experience with angiographic correlation / K. H. Kang, H.S. Kim, S.Y. Kim // Am. J. Neuroradiol.- 2008.- V.29.- P.1487-1493.
100. Kapishnikov A. CT perfusion in the differential diagnosis of post-radiation necrosis and continued growth of brain tumors / A. Kapishnikov, A. Balandina // Congress ECR 2015.- Poster C 2535.
101. Kondratyev E., Karmazanovsky G. Low radiation dose 256-MDCT angiography of the carotid arteries: effect of hybrid iterative reconstruction technique on noise, artifacts, and image quality. Eur J Radiol. 2013; 82(12): 2233-2239.
102. Lee T.Y. Functional CT: physiological models / T.Y. Lee // Trends Biotechnol.- 2002.- V.20.- № 8 (Suppl). P.3–10.
103. Low dose CT perfusion in acute ischemic stroke / A. Murphy et al. // Neuroradiology.- 2014.- V.56.- №12.- P.1055-1062.
104. Low tube voltage and low contrast material volume cerebral CT angiography / S.Luo et al. // Eur. Radiol.- 2014.- 24.- P.1677–1685.
105. Lövblad K.-O. Neuroradiology of acute stroke, where are we today? (Editorial) / K.-O. Lövblad, L. Pierot // J. Neuroradiol.- 2015.- V.42 (№1).- P.1—2

106. Managing Patient Dose in Multi-Detector Computed Tomography (MDCT) // ICRP Publication 102. – Annals of ICRP. – 2007.- Vol.37 (1).
107. Miles K.A. Multidetector computed tomography in cerebrovascular disease: CT perfusion imaging / K.A.Miles, J. D. Eastwood, M. Konig // Wien: Informa Healthcare.- 2007.- 175 p.
108. Miles K.A. Perfusion CT for the assessment of tumor vascularity: which protocol? / The British Journal of Radiology.- 2003.- Vol.76.- S.36–42
109. Miles, K.A., Griffiths M.R. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? / The British Journal of Radiology.- 2003.- Vol.76.- P. 220-231.
110. Monitoring cerebral perfusion after s perfusion after subarachnoid hemorrhage using CT / D.G. Nabavi et al. // Neuroradiology.- 2001.- V.43.- P.7–16.
111. Multi–Detector Row CT: Radiation Dose Characteristics / L.M. Hamberg et al. // Radiology.- 2003.- V.226.- P.762–772.
112. Neuro-imaging of cerebral ischemic stroke / K.O. Lovblad et _al. // J. Neuroradiol.- 2008.- V.35 (4).- P.197—209.
113. Optimization of Contrast Material Dose for Abdominal Multi-Detector Row CT: Predicting Patient LeanBody Weight by Using Preliminary Transverse CT Images / A.Guerri et al. // Advances in Computed Tomography.- 2014.- vol.3.- p.1-10.
114. Paraskevas K.I. Renal function impairment in peripheral arterial disease: an important parameter that should not be neglected / K.I. Paraskevas, A.D. Giannoukas, D.P. Mikhailidis // Ann. Vasc. Surg. – 2009. – Vol. 23. – P. 690–699.
115. Parsons M.W. Perfusion CT: is it clinically useful? / M.W. Parsons // Int. J. Stroke.- 2008.- V.3.- P.41-50.
116. Peak Skin and Eye Lens Radiation Dose From Brain Perfusion CT Based on Monte Carlo Simulation / Di Zhang et al. // Am. J. Roentgenol.- 2012.- vol.198 (2).- p. 412–417.
117. Perfusion-CT Assessment of Infarct Core and Penumbra Receiver Operating Characteristic Curve Analysis in 130 Patients Suspected of Acute Hemispheric Stroke / M.Wintermark et al. // 2006.- V.37.- № 4.- P.979-985.
118. Perfusion CT improves diagnostic accuracy for hyperacute ischemic stroke in

- the 3-hour window: study of 100 patients with diffusion MRI confirmation / K. Lin et al. // *Cerebrovasc. Dis.*- 2009.-_V.28.- № 1.-_P.72—79.
119. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold / K.Neriishi et al. // *Radiat. Res.*- 2007.- vol.168.- p.404–408.
120. Predicting tissue outcome in acute human cerebral ischemia using combined diffusion- and perfusion-weighted MR imaging / O.Wu et al. // *Stroke.*- 2001.- V.32.- P.933–942.
121. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients / M. Wintermark et al. // *Ann. Neurol.*- 2002.- V.51 (№4).- P.417-432.
122. Prokop M. Multislice CT: technical principles and future trends / M. Prokop // *Eur. Radiol.*- 2003.- vol.13 (Suppl 5).- p. 3–13.
123. Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models / M. Wintermark et al. // *Europ. Radiol.*- 2001.- V.11.- P.1220-1230.
124. Quantitative perfusion imaging in carotid artery stenosis using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging / D.J. Lythgoe et al. // *Magn. Reson. Imaging.*- 2000.- V.18.- P.1–11.
125. Radiation dose reduction in perfusion CT imaging of the brain: a review of the literature / A.E. Othman et al. // *Journal of Neuroradiology.*- 2016.- V.43.- P.1—5.
126. Radiation exposure in perfusion CT of the brain / A. Ringelstein et al.// *Journal of Computer Assisted Tomography (JCAT).*- 2014.- Vol. 38 (Issue 1). – p. 1-152.
127. Radiation-induced temporary hairloss after cerebral perfusion studies with multi-detector CT / Y.Imanishi et al. // *Euro. Radiol.*- 2004.- vol.14 (Suppl.2), p. 517.
128. Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources / Mettler F. Jr. et al. // *Radiology.* – 2009. – Vol.253 (2). – P. 520-31.
129. Ramanathan S. Radiation awareness among radiology residents, technologists, fellows and staff: where do we stand? / S. Ramanathan, J. Ryan // *Insights Imaging.*- 2015.- vol. 6.- p. 133 – 139.

130. Realization of reliable cerebral-blood-flow maps from low-dose CT perfusion images by statistical noise reduction using nonlinear diffusion filtering / N. Saito et al. // *Radiological Physics and Technology*.- 2008.- V.1.- Iss.1.- P.62–74.
131. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // ICRP Publication 103. - *Ann ICRP*.- 2007.- vol. 21 (1-3).
132. Richmond C. Obituary - Sir Godfrey Hounsfield. *BMJ*, 2004.- v.329(18).- p.687.
133. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists / G.Chodick et al. // *Am. J. Epidemiol*. 2008.- vol.168.- p. 620–631.
134. Safety and feasibility in highly concentrated contrast material power injections for CT-perfusion studies of the brain using central venous catheters / S. Machta et al. // *European Journal of Radiology*.- 2012.- vol.81.- p.1883–1885.
135. Schramm P. High-concentration contrast media in neurological multidetector-row CT applications: implications for improved patient management in neurology and neurosurgery / P. Schramm // *Neuroradiology*.- 2007.- vol.49 (Suppl. 1).- p.35-45.
136. Symptomatic carotid artery occlusion: flow territories of major brain- feeding arteries / PJ. van Laar et al. // *Radiology*. -2007. - V. 242, №2. - P.526-534.
137. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // ICRP Publication 103.- *Ann. ICRP*.- 2007.- vol.37 (2-4).
138. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery / S. Chao et al. // *Int. J. Cancer*.- 2001.- V.96.- P. 191-197.
139. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging / C.S. Kidwell et al. // *Ann. Neurol*.- 2000.- V.47.- P.462–469.
140. Using 80 kVp versus 120 kVp in Perfusion CT Measurement of Regional Cerebral Blood Flow / M.Wintermark et al. // *Am. J. Neuroradiol*.- 2000.- vol.21.- p. 1881–1884.

141. Utility of perfusion-weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intra-arterial thrombolysis: prediction of final infarct volume and clinical outcome / M.H. Lev et al. // *Stroke*.- 2001.- V.32.- P.2021–2028.
142. Variability of clinical CT perfusion measurements in patients with carotid stenosis / A. S. Turk et al. // *Neuroradiol*.- 2007.- № 49.- P. 955–961.
143. Which CT Perfusion Parameter Best Reflects Cerebrovascular Reserve?: Correlation of Acetazolamide-Challenged CT Perfusion with Single-Photon Emission CT in Moyamoya Patients / N.-J. Rim et al. // *Am. J. Neuroradiol*.- 2008.- V.29.- P.1658-1663.
144. Whole-Brain Adaptive 70-kVp Perfusion Imaging with Variable and Extended Sampling Improves Quality and Consistency While Reducing Dose / I. Corcuera-Solano et al. // *Am. J. Neuroradiology*.- 2014.- V. 35.- №11.- P. 2045–2051.
145. Whole-Brain CT Perfusion and CT Angiography Assessment of Moyamoya Disease before and after Surgical Revascularization: Preliminary Study with 256-Slice CT / J. Zhang et al. // *PLOS one*.- 2013.- vol.8 (Issue 2).- e57595.- p.1-6.
146. Wintermark, M. Brain perfusion-CT in acute stroke patients / *Eur. Radiol*.- 2005.- V.15 (№4).- P. 28-31.
147. Young R. Neuroimaging of metastatic brain disease / R. Young, A. Sills, S. Brem // *Neurosurgery*.- 2005.- V.57.- P.10-23.
148. Younger C. Doctor, what's the risk? Is our knowledge of radiation keeping up with technology? / C. Younger et al. // *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*.- 2014.- vol. 58.- p.184–343.