

Голова | Head

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1127>

Магнитно-резонансная томография в оценке цереброваскулярной реактивности

© Никогосова А.К.^{1*}, Лелюк С.Э.², Лелюк В.Г.¹

¹ ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Научно-исследовательский центр радиологии и клинической физиологии; 117513 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Российская Федерация

Цель исследования: анализ литературы, касающейся методики проведения МРТ-картирования цереброваскулярной реактивности.

Материал и методы. Проанализировано 75 публикаций (4 отечественные, 71 зарубежная), вышедших в свет в период с 1960 по 2021 г. Более половины работ было опубликовано в последнее десятилетие, 26 работ — в период с 2016 по 2021 г.

Результаты. В статье систематизированы способы оценки цереброваскулярной реактивности и подходы к оценке цереброваскулярной реактивности методом МРТ. Подробно изложена методика проведения бесконтрастного МРТ-картирования цереброваскулярной реактивности с гиперкапнической пробой; также рассмотрены альтернативные вазоактивные стимулы. Обсуждены вопросы, связанные с обработкой данных и оценкой результатов исследования.

Заключение. Нарушения цереброваскулярной реактивности играют важную роль в патогенезе сосудистых заболеваний головного мозга. На протяжении последних десятилетий для оценки цереброваскулярной реактивности широко использовались различные радионуклидные и ультразвуковые методы. В последние годы значительно возрос интерес исследователей к МРТ как методу картирования цереброваскулярной реактивности. Неинвазивность, безопасность, отсутствие лучевой нагрузки и хорошая переносимость являются безусловными преимуществами МРТ-картирования перед другими способами оценки цереброваскулярной реактивности. Однако разнообразие методологических подходов к МРТ-картированию цереброваскулярной реактивности обуславливает значительную вариабельность результатов исследования. Стандартизация процедуры должна являться первым шагом на пути внедрения МРТ-картирования цереброваскулярной реактивности в клиническую практику.

Ключевые слова: цереброваскулярная реактивность, цереброваскулярный резерв, МРТ

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Никогосова А.К., Лелюк С.Э., Лелюк В.Г. Магнитно-резонансная томография в оценке цереброваскулярной реактивности. *Медицинская визуализация*. 2023; 27 (2): 23–35.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1127>

Поступила в редакцию: 25.01.2022. **Принята к печати:** 03.02.2022. **Опубликована online:** 20.10.2022.

Magnetic resonance imaging for cerebrovascular reactivity assessment

© Anait K. Nikogosova^{1*}, Svetlana E. Lelyuk², Vladimir G. Lelyuk¹

¹ Federal center for brain and neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency, Scientific and research center of radiology and clinical physiology; 1-10, Ostrivtyanova str., Moscow 117513, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1 bld. 1, Barrikadnaya str., Moscow 125993, Russian Federation



Purpose. To analyze the publications related to the technique of MRI mapping of cerebrovascular reactivity.
Materials and methods. We have analyzed 75 publications (4 Russian, 71 foreign), published in the period from 1960 to 2021 years. More than half of these articles were published in the last ten years, with 26 studies – in the period from 2016 to 2021 years.
Results. The article systematizes methods for assessing cerebrovascular reactivity and approaches to assessing cerebrovascular reactivity by MRI. The technique of non-enhanced MRI mapping of cerebrovascular reactivity with a hypercapnic challenge is described in detail; alternative vasoactive stimuli are also considered. Issues related to data processing and evaluation of research results were discussed.
Conclusion. Impairment of cerebrovascular reactivity plays an important role in the pathogenesis of cerebrovascular diseases. Over the past decades, various radionuclide and ultrasound methods have been widely used to assess cerebrovascular reactivity. In recent years the interest of researchers in MRI as a method of mapping cerebrovascular reactivity has increased significantly. Noninvasiveness, safety, absence of radiation exposure, and good tolerability are the absolute advantages of MRI mapping over other methods of assessing cerebrovascular reactivity. However, the variety of methodological approaches to MRI mapping of cerebrovascular reactivity causes significant variability in the results of the study. Standardization of the procedure should be the first step toward the introduction of MRI mapping of cerebrovascular reactivity into clinical practice.

Keywords: cerebrovascular reactivity, cerebrovascular reserve, MRI

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Nikogosova A.K., Lelyuk S.E., Lelyuk V.G. Magnetic resonance imaging for cerebrovascular reactivity assessment. *Medical Visualization*. 2023; 27 (2): 23–35. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1127>

Received: 25.01.2022.

Accepted for publication: 03.02.2022.

Published online: 20.10.2022.

Введение

Нарушениям ауторегуляции мозгового кровотока отводится значительная роль в патогенезе цереброваскулярных заболеваний [1–3]. Накопление данных о тесной связи выраженности этих нарушений с рисками и исходами сосудистых заболеваний головного мозга обосновывает актуальность разработки объективных методов оценки состояния механизмов церебральной циркуляторной ауторегуляции [4–6]. Потенциальной областью практического применения таких методов является выбор тактики и контроль эффективности лечения означенной патологии [7].

Исторически для определения сохранности механизмов ауторегуляции церебрального кровотока использовались в основном позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), а также транскраниальная доплерография (ТКДГ) и транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) [8]. Последние годы ознаменовались значительно возросшим интересом исследователей к использованию возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) для анализа состояния компенсаторно-приспособительных реакций гемодинамического обеспечения головного мозга.

Понятие цереброваскулярной реактивности

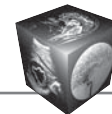
Ауторегуляция мозгового кровотока является важнейшим механизмом, обеспечивающим относительно постоянное объемной скорости мозгового кровотока при колебаниях перфузионного

давления. Показателем сохранности ауторегуляторных механизмов является цереброваскулярная реактивность (ЦВР), определяемая как способность сосудов головного мозга изменять свой диаметр в ответ на воздействие вазоактивного стимула. Развивающийся вазодилаторный или вазоконстрикторный ответ является результатом слаженной работы множества механизмов: миогенного, метаболического, эндотелиального, а также нейрогенного и гуморального [1, 9].

Являясь фундаментальным свойством сосудистой системы головного мозга, ЦВР может быть охарактеризована комплексно величиной ответа на раздражение, быстротой развития ответной реакции, а также скоростью возврата системы к исходному состоянию [10]. В то же время наиболее распространенным способом оценки ЦВР в клинической практике остается измерение силы или интенсивности реакции в ответ на раздражение [3, 8, 11, 12]. В связи с этим для обозначения выраженности реактивного изменения измеряемых посредством различных методов показателей применяется термин “индекс ЦВР” (иЦВР). При этом не столь важно, что именно оценивается – линейная скорость потока в просвете или показатели перфузии [8, 13].

Роль цереброваскулярной реактивности в патогенезе сосудистых заболеваний

В основе клинических проявлений цереброваскулярных заболеваний лежит недостаточное гемодинамическое обеспечение потребностей головного мозга, являющееся следствием огра-



нижения артериального притока, в частности, в результате стеноза или окклюзии церебральных артерий. Универсальным механизмом реализации такого ограничения является снижение уровня перфузионного давления. В 1987 г. W.J. Powers и соавт. предложили двухступенчатую модель, описывающую динамику гемодинамических нарушений при снижении перфузионного давления [14, 15]. Согласно этой модели, снижение перфузионного давления посредством активации ауторегуляторных механизмов приводит к расширению резистивного русла, по большей мере – артериол, что обуславливает падение сосудистого сопротивления, и, как следствие, увеличение объема мозгового кровотока (cerebral blood volume, CBV). Для этой стадии, называемой стадией ауторегуляторной вазодилатации, характерна относительная сохранность скорости церебрального кровотока (cerebral blood flow, CBF) и уровня экстракции кислорода. Дальнейшее снижение перфузионного давления приводит к истощению цереброваскулярного резерва и развитию второй стадии – ауторегуляторной недостаточности. Она характеризуется максимальной вазодилатацией, невозможностью дальнейшего увеличения CBV и снижением CBF. Кислородный обмен на этом этапе поддерживается на нормальном уровне за счет увеличения экстракции кислорода тканями. Продолжающееся падение перфузионного давления вызывает рост степени экстракции кислорода; в свою очередь истощение этого компенсаторного механизма приводит к невозможности поддержания достаточного для нормального функционирования мозга уровня мозгового кровотока и развитию церебральной ишемии [14].

В дальнейшем в ряде исследований были получены результаты, свидетельствующие о несовершенстве описанной модели [16–18]. Так, в одной из работ, выполненных с использованием “золотого стандарта” оценки перфузии – позитронно-эмиссионной томографии, было показано, что некоторое снижение CBF и увеличение уровня экстракции кислорода наблюдается еще до момента истощения цереброваскулярного резерва, а CBV при сохранности ауторегуляторных механизмов не претерпевает существенных изменений [18]. Подобные противоречия привели к появлению модифицированной модели гемодинамического ответа на снижение перфузионного давления, учитывающей новые данные [19].

Несмотря на неодинаковые результаты многочисленных исследований, выполненных с использованием различных методологических подходов, а также сложность их интерпретации, не подвергается сомнению важная роль ауторе-

гуляции сосудистого тонуса в процессе поддержания церебрального циркуляторного гомеостаза [9]. Степень сохранности компенсаторных механизмов при этом может использоваться с целью стратификации риска ишемических событий при цереброваскулярных заболеваниях, а также учитываться при выборе тактики лечебных мероприятий [20]. Среди способов объективного определения состояния механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения одними из основных являются направленные на оценку ЦВР.

Методы оценки

цереброваскулярной реактивности

Как уже говорилось ранее, ЦВР – это способность церебральных сосудов изменять свой диаметр в ответ на вазоактивный стимул. Из этого следует, что прямая оценка иЦВР возможна лишь при непосредственном наблюдении за изменениями диаметров сосудов головного мозга, что возможно исключительно при инвазивных вмешательствах. В связи с этим все неинвазивные методы определения иЦВР являются косвенными. Наиболее простыми и доступными методами неинвазивной оценки иЦВР являются ТКДГ и ТКДС, позволяющие по изменениям линейных скоростей кровотока в проксимальных отрезках крупных церебральных артерий судить об изменениях диаметров артерий резистивного русла головного мозга [2].

Альтернативная возможность неинвазивной оценки иЦВР заключается в измерении регионарных значений CBF. Согласно закону Пуазейля, объемная скорость церебрального кровотока пропорциональна радиусу сосуда в четвертой степени. Таким образом, даже незначительные изменения просвета артерии приводят к измеримым колебаниям CBF [21]. В основе оценки иЦВР в этом случае лежит регистрация CBF до и после воздействия какого-либо вазоактивного стимула. В качестве такого стимула могут выступать фармакологические препараты (ингибиторы карбоангидразы, нитроглицерин), состояние гиперкапнии (в результате ингаляции углекислого газа или дыхания в закрытом контуре), а также физиологические пробы (гипервентиляция, задержка дыхания, фотостимуляция, когнитивные тесты) [22–24]. Расчет иЦВР осуществляется в соответствии со следующей формулой:

$$\text{иЦВР} = \frac{\text{CBF}_1 - \text{CBF}_0}{\text{CBF}_0} \cdot 100\%, \quad (1)$$

где CBF_0 – это значение скорости мозгового кровотока до воздействия стимула, а CBF_1 – значение скорости мозгового кровотока после воздействия стимула.



Таким образом, для определения иЦВР, помимо ТКДГ и ТКДС, может применяться любой метод исследования церебральной перфузии. К таким методам относят ПЭТ с использованием меченого кислорода, ОФЭКТ, перфузионную КТ с йодсодержащим контрастным препаратом и МРТ (контрастную и бесконтрастную) [8]. В последние годы именно МРТ в качестве метода оценки ЦВР привлекала к себе внимание исследователей благодаря своим широким возможностям, относительной доступности, неинвазивности, точности, воспроизводимости и отсутствию лучевой нагрузки.

МРТ в оценке цереброваскулярной реактивности

Интерес исследователей к МРТ-картированию иЦВР обусловлен, прежде всего, возможностью оценки показателей церебральной перфузии без использования какого-либо контрастного препарата. Кроме того, отсутствие лучевой нагрузки при исследовании позволяет производить измерения многократно, что положительно сказывается на надежности получаемых данных.

При картировании иЦВР методом МРТ наиболее широко в качестве вазоактивного стимула используют ингаляцию нормоксической гиперкапнической газовой смеси (CO_2). Углекислый газ является вазодилататором: расслабление гладкомышечных клеток в стенках сосудов, с одной стороны, объясняется его непосредственным влиянием на гладкомышечные клетки; с другой стороны, опосредовано эффектами оксида азота, выделяющегося эндотелиальными клетками под воздействием CO_2 [25]. Зависимость CBF от парциального давления CO_2 ($p_a\text{CO}_2$) в артериальной крови носит сигмоидный характер, однако в том диапазоне значений $p_a\text{CO}_2$, в рамках которого производятся клинические измерения иЦВР, эту зависимость можно считать линейной [26].

Ингаляция гиперкапнической газовой смеси в качестве стимула в сочетании с бесконтрастной МРТ делает процедуру картирования иЦВР абсолютно неинвазивной.

Подходы к оценке цереброваскулярной реактивности методом МРТ

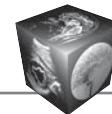
В зависимости от того, как именно в ходе МРТ-исследования производится оценка церебральной перфузии, можно выделить четыре различных подхода к МРТ-картированию иЦВР: при помощи BOLD (blood oxygen level-dependent) визуализации, при помощи перфузии методом меченых артериальных спинов (arterial spin labeling, ASL-перфузия), при помощи фазоконтрастной ангиографии и при помощи контрастной МРТ-перфузии.

BOLD-визуализация. BOLD-визуализация является наиболее широко используемой методикой оценки иЦВР во много благодаря возможности достичь высокого временного разрешения и приемлемого уровня сигнал/шум. По своей сути картирование иЦВР методом BOLD схоже с функциональной МРТ. Величина BOLD-сигнала зависит от концентрации в вокселе дезоксигемоглобина, обладающего парамагнитными свойствами: чем больше содержание дезоксигемоглобина, тем ниже регистрируемый сигнал и наоборот. В результате применения вазодилаторного стимула повышается скорость мозгового кровотока (cerebral blood flow, CBF). Повышение перфузии приводит к возрастанию концентрации оксигенированной крови в вокселе и снижению содержания дезоксигенированной крови и, следовательно, к повышению BOLD-сигнала.

Одним из основных ограничений BOLD-подхода является тот факт, что на величину BOLD-сигнала помимо CBF оказывают влияние и другие факторы, такие как содержание крови в вокселе (cerebral blood volume, CBV), концентрация гемоглобина в крови, концентрация растворенного в крови кислорода ($p_a\text{O}_2$) и уровень экстракции кислорода тканями. У здоровых индивидуумов при условии поддержания постоянной $p_a\text{O}_2$ зависимость величины BOLD-сигнала от CBF является линейной, однако при развитии компенсаторной гипервентиляции в ходе гиперкапнической пробы, а также у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями эта зависимость может приобретать нелинейный характер, что значительно затрудняет интерпретацию полученных данных [27].

ASL-перфузия. В отличие от BOLD-визуализации, где оценка перфузионных характеристик является, по сути, косвенной, метод ASL-перфузии позволяет получить абсолютные значения CBF. Суть метода меченых артериальных спинов заключается в использовании радиочастотных импульсов и градиентных магнитных полей в качестве “виртуальных меток” на протонах воды в артериальной крови. Спустя небольшой промежуток времени, в течение которого меченые спины достигают интракраниальных артерий, производят сканирование, позволяющее оценить распределение меток в головном мозге. В результате дальнейшей постобработки изображений получают карты CBF [28].

Безусловным преимуществом этого подхода является возможность прямой оценки перфузионных характеристик. Однако ASL-перфузия уступает BOLD-визуализации в пространственном и временном разрешении и, что более важно, в соотношении сигнал/шум [29]. Еще одним огра-



нением ASL-перфузии является зависимость получаемых значений CBF от особенностей гемодинамики конкретного испытуемого. Снижение времени транзита артериальной крови, наблюдающееся, в частности, при стенооокклюзирующих поражениях магистральных артерий головы, может приводить к недооценке CBF и, следовательно, к недостоверным результатам картирования и ЦВР. Один из вариантов решения этой проблемы заключается в использовании сразу нескольких временных интервалов между мечением спинов и сканированием (postlabeling delay, PLD) [30]. Кроме того, ингаляция 5% углекислого газа, используемая в качестве вазоактивного стимула в исследованиях ЦВР, сама по себе может приводить к сокращению времени транзита артериальной крови на 5–13% [31, 32], что также оказывает влияние на точность оценки ЦВР.

Фазоконтрастная МР-ангиография. Оценка ЦВР при помощи методики фазоконтрастной МР-ангиографии (ФК МРА) наиболее приближена по своим принципам к ультразвуковой доплерографической методике определения и ЦВР. ФК МРА основана на явлении фазового сдвига, который испытывают спины, движущиеся в направлении градиентного магнитного поля. Поскольку величина фазового сдвига пропорциональна скорости движения спинов, ФК МРА позволяет получить абсолютные значения линейных скоростей кровотока в крупных артериях головного мозга [33]. В дальнейшем путем умножения линейной скорости на площадь поперечного сечения сосуда рассчитывают объемную скорость кровотока, изменения которой и используют для оценки ЦВР.

ФК МРА в качестве метода оценки церебральной перфузии имеет ряд преимуществ, в числе которых высокое соотношение сигнал/шум, точность расчета абсолютных значений скоростей и хорошая воспроизводимость результатов [34]. Показатели скорости кровотока, измеренные при помощи ФК МРА, значимо коррелируют с аналогичными показателями, получаемыми при ТКДГ; однако для ФК МРА характерен значительно более низкий разброс получаемых значений [35]. Тем не менее этот подход имеет ограниченное применение в исследованиях, посвященных ЦВР. Главным образом, это связано со сложностью оценки регионарной гемодинамики и, следовательно, регионарной ЦВР, поскольку при использовании ФК МРА измерение показателей объемного кровотока доступно только для крупных сосудов [29]. Возможность изучения регионарных перфузионных характеристик методом ФК МРА была показана лишь в экспериментальных исследованиях с применением сверхвысокопольных

магнитно-резонансных систем с индукцией магнитного поля 7 Тл [36].

Контрастная МРТ-перфузия. Динамика изменений магнитной восприимчивости, возникающих в результате болюсного введения гадолиний-содержащего контрастного вещества, может использоваться для определения показателей церебральной перфузии. Несмотря на то что контрастная МР-перфузия характеризуется относительно высоким пространственным разрешением и соотношением сигнал/шум, ее использование в качестве инструмента для оценки ЦВР ограничено необходимостью двукратного введения контрастного препарата и невозможностью проведения серии повторяющихся измерений [37]. Совершенствование методик бесконтрастной оценки перфузионных характеристик головного мозга привело к тому, что в настоящее время в исследованиях, посвященных ЦВР, контрастная МР-перфузия практически не используется.

Технические аспекты проведения бесконтрастного МРТ-картирования и ЦВР с ингаляцией гиперкапнической газовой смеси

МРТ-исследование для оценки ЦВР, как правило, состоит из нескольких циклов чередования нормо- и гиперкапнии, при этом используют различные виды дыхательных нагрузок. Изменение концентрации CO_2 во вдыхаемом воздухе происходит непосредственно в процессе сканирования, при этом изменения МРТ-характеристик регистрируются фактически в режиме реального времени. Подобный подход требует специальных МР-совместимых систем доставки углекислого газа, а также наличия капнографа для регистрации уровня CO_2 в выдыхаемом воздухе [29]. Уровень CO_2 в выдыхаемом воздухе в данном случае служит суррогатом парциального давления углекислого газа в альвеолярном воздухе, в свою очередь коррелирующего с гемодинамическим ответом головного мозга.

Системы доставки углекислого газа. Системы, используемые для проведения МРТ-картирования и ЦВР, должны отвечать ряду требований: 1) все их компоненты должны быть МР-совместимы; 2) дыхательная маска или мундштук должны помещаться в пространстве, ограниченном головной катушкой, и не вызывать дискомфорта; 3) процесс переключения между типами подаваемой газовой смеси в такой системе должен быть незаметен для исследуемого и не приводить к смещению его головы. Все системы доставки углекислого газа можно разделить на две группы: с фиксированной концентрацией CO_2 во вды-



хаемом воздухе и с фиксированной концентрацией CO_2 в выдыхаемом воздухе [29].

Системы первого типа обеспечивают поступление в фазу гиперкапнии газовой смеси с постоянным составом (как правило, 5% CO_2 , 21% O_2 , 74% N_2) [38–40]. Для этих целей может использоваться мешок Дугласа или баллон, заранее заполненный гиперкапнической газовой смесью. В период нормокапнии исследуемый может дышать как атмосферным воздухом, так и нормокапнической газовой смесью из баллона. Такие системы отличаются относительной доступностью, однако они не позволяют добиться одинакового уровня CO_2 в выдыхаемом воздухе у всех исследуемых, поскольку не учитывают различий в индивидуальных особенностях вентиляции и восприимчивости к данному виду стимуляции.

Системы второго типа позволяют поддерживать количество углекислого газа в выдыхаемом воздухе на заданном уровне по принципу отрицательной обратной связи [41]. Специальное программное обеспечение в соответствии с регистрируемой на выдохе концентрацией CO_2 регулирует подачу газов из баллонов во вдыхаемую газовую смесь таким образом, чтобы добиться определенного уровня углекислого газа в выдыхаемом воздухе. Этот подход требует наличия гораздо более дорогостоящего оборудования, тем не менее его безусловным преимуществом является возможность индивидуального подбора состава газовой смеси с целью достижения одинаковой силы вазоактивного стимула для всех испытуемых, то есть стандартизации теста.

Регистрация уровня углекислого газа в выдыхаемом воздухе. Важным элементом МРТ-картирования иЦВР является оценка силы прилагаемого вазоактивного стимула, другими словами, содержания углекислого газа в альвеолярном воздухе. Парциальное давление углекислого газа в конце выдоха (Et-CO_2) обычно на 2–5 мм рт.ст. ниже парциального давления углекислого газа ($p_a\text{CO}_2$) в альвеолярном воздухе за счет “мертвого пространства” легких [42], тем не менее эти два показателя жестко коррелируют, что позволяет использовать Et-CO_2 в качестве аналога альвеолярного $p_a\text{CO}_2$ [43].

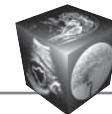
Для регистрации Et-CO_2 в выдыхаемом воздухе пробоотборную трубку капнографа устанавливают вблизи от дыхательной маски или мундштука. Несмотря на то что в процессе дальнейшей обработки данных используют кривую содержания CO_2 лишь в конце выдоха, для проведения МРТ-картирования иЦВР рекомендуется использовать капнографы, записывающие не только Et-CO_2 , но и динамику изменения парциального

давления углекислого газа во время всего дыхательного цикла – это позволяет избежать неточностей в работе прибора в момент перехода от нормокапнического состояния к гиперкапническому и наоборот [29].

Дыхательные парадигмы. Наиболее распространенной дыхательной парадигмой, в соответствии с которой происходит изменение уровня CO_2 во вдыхаемом воздухе, является блоковая. Длительность каждого блока при этом может составлять от 50 с до 2 мин 20 с [44, 45]. Существуют различные модификации блоковой парадигмы: с варьирующей концентрацией CO_2 в каждом гиперкапническом блоке [46] и с варьирующей длительностью блоков [47]. Преимуществом таких асимметричных парадигм является возможность отличить истинное снижение иЦВР от эффектов, связанных с увеличением “времени прибытия болюса” (например, при выраженном стеноокклюзирующем поражении брахиоцефальных артерий). Разновидностью блоковой парадигмы также является шаговая – в этом случае за одно исследование проводят лишь один цикл чередования нормо- и гиперкапнии, при этом длительность каждого блока составляет несколько минут. Такие парадигмы, как правило, применяют в исследованиях, использующих для оценки ЦВР ASL-перфузию или фазоконтрастную ангиографию [35, 48].

Системы с фиксированной концентрацией CO_2 в выдыхаемом воздухе дают возможность использовать, помимо блоковых парадигм, синусоидальные, при которых Et-CO_2 изменяется по синусоиде [49], а также линейные, характеризующиеся постепенным возрастанием Et-CO_2 до заданного уровня [50].

Переносимость и безопасность гиперкапнической пробы. Исследования, посвященные влиянию ингаляции гиперкапнической газовой смеси на организм человека, свидетельствуют о том, что это в целом безопасная и хорошо переносимая испытуемыми процедура. Лишь у небольшой части исследованных (11%) возникали преходящие симптомы в виде головокружения и одышки [51]. Степень вызываемого гиперкапнией дискомфорта коррелирует с концентрацией CO_2 во вдыхаемом воздухе и длительностью периода гиперкапнии. Оптимально использование газовой смеси с содержанием углекислого газа 5% (если речь идет о системе с фиксированной концентрацией CO_2 во вдыхаемом воздухе) или увеличение Et-CO_2 на 10 мм рт.ст. относительно базового (если речь идет о системе с фиксированной концентрацией CO_2 в выдыхаемом воздухе). Отмечено, что вдыхание гиперкапнической газовой смеси в течение 1 мин не вызывает значимого



дискомфорта у испытуемых, поэтому применение нескольких коротких гиперкапнических блоков более комфортно для пациента, чем использование одного, но длительного [29]. Тем не менее в целях безопасности пациенты, страдающие выраженной дыхательной недостаточностью, не должны подвергаться гиперкапнической пробе [52].

Обработка данных. Особенность МРТ-картирования иЦВР в гиперкапнической пробе заключается в том, что для расчета иЦВР сдвиг измеряемого МРТ-показателя относят к сдвигу концентрации углекислого газа в выдыхаемом воздухе [52]:

$$\text{иЦВР} = \frac{M_1 - M_0}{M_0} \cdot \frac{1}{C_1 - C_2} \cdot 100\%, \quad (2)$$

где M_1 – МРТ-параметр в состоянии гиперкапнии; M_0 – МРТ-параметр в состоянии нормокапнии; C_1 – Et-CO₂ в состоянии гиперкапнии; C_0 – Et-CO₂ в состоянии нормокапнии.

При этом в зависимости от используемой методики оценки ЦВР в качестве МРТ-параметра может выступать величина BOLD-сигнала, значение CBF или объемной скорости кровотока. Такой подход позволяет стандартизировать изменения измеряемых показателей и соотнести их с силой прикладываемого вазоактивного стимула. Определяемый таким образом иЦВР измеряется в процентах на мм рт.ст.

Описанный способ расчета иЦВР применим только в случаях, когда речь идет о наборе дискретных данных, то есть если измерения проводились в отдельные моменты времени. Расчет иЦВР по данным непрерывной регистрации уровня Et-CO₂ и изменений МРТ-показателя требует более сложных аналитических подходов, включающих использование общей регрессионной модели, частотного и кросс-корреляционного анализа [29]. Один из таких подходов описан в работе P. Liu и соавт. [44] и в упрощенном виде выглядит следующим образом.

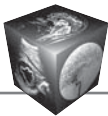
На первом этапе проводят анализ так называемого времени прибытия болюса (ВПБ). Для этого в каждом вокселе определяют временной сдвиг между кривыми Et-CO₂ и МРТ-сигнала таким образом, чтобы обеспечить максимальный коэффициент кросс-корреляции. Этот этап необходим в связи с тем, что головной мозг даже у здоровых обследуемых обладает неоднородностью в отношении времени артериального транзита и скорости развития вазодилаторной реакции, а следовательно, и времени задержки между стимулом и ответом [53]. У больных со стеноокклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий эта неоднородность выражена в гораздо большей степени, что может приводить к недооценке иЦВР

в областях с увеличенным временем транзита артериальной крови. Определяемый временной сдвиг между стимулом и ответом может использоваться для построения карт ВПБ. ВПБ-карты обладают самостоятельной диагностической ценностью и являются в некотором смысле аналогом карт времени достижения пика (time to peak, ТТР), получаемых в ходе контрастных перфузионных исследований [44].

Второй этап заключается в построении уравнения линейной регрессии для каждого вокселя с учетом определенного ранее ВПБ, где в качестве регрессора выступает Et-CO₂, а в качестве зависимой переменной – величина МРТ-сигнала. Определив коэффициенты регрессии, рассчитывается иЦВР.

Альтернативные варианты вазоактивных стимулов, используемые в МРТ-картировании иЦВР. Ингаляция гиперкапнической газовой смеси в настоящий момент является наиболее предпочтительным видом вазоактивного раздражителя, что в первую очередь объясняется возможностью стандартизации силы стимула при использовании систем с фиксированной концентрацией CO₂ в выдыхаемом воздухе, а также с безопасностью и хорошей переносимостью процедуры. Тем не менее необходимость наличия специального оборудования для доставки углекислого газа ограничивает использование этого подхода в клинической практике. В связи с этим предпринимаются попытки МРТ-картирования иЦВР без использования ингаляции гиперкапнической газовой смеси [54].

Задержка дыхания. Испытуемому предлагается задержать дыхание на 15–30 с, что вызывает повышение концентрации CO₂ в крови, достаточное для возникновения вазодилатирующего эффекта. После этого следует период нормального дыхания, в течение которого Et-CO₂ возвращается к исходным значениям. За одно исследование проводят несколько подобных циклов. Особенность использования такой дыхательной пробы в качестве стимула заключается в невозможности измерения Et-CO₂ в период задержки дыхания, поэтому непрерывную кривую Et-CO₂ получают после применения специальных алгоритмов моделирования [29]. Задержка дыхания является значительно более простой альтернативой ингаляции гиперкапнической газовой смеси, однако она требует кооперации с пациентом, проведения предварительных “тренировочных” сессий, а также отсутствия выраженной дыхательной недостаточности [55]. К недостаткам такого подхода в сравнении с традиционным ингаляционным также относят более низкую воспроизводимость и



большую вероятность возникновения двигательных артефактов. Кроме того, если оцениваемым МРТ-показателем является BOLD-сигнал, то активация зон головного мозга, ответственных за выполнение дыхательной пробы, может являться источником систематической ошибки. Что касается возможного влияния возникающей в результате дыхательной пробы гипоксии на величину BOLD-сигнала, в некоторых исследованиях было показано, что эффекты, оказываемые гипоксией, минимальны и не приводят к значительному искажению результатов [56, 57].

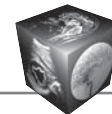
Возвратное дыхание. Повторное вдыхание выдыхаемого воздуха ведет к постепенному увеличению концентрации CO_2 в артериальной крови и развитию вазодилатирующего эффекта. Реализация этого подхода требует наличия лишь простого замкнутого контура с резервуаром для выдыхаемого воздуха. Тем не менее существует ряд особенностей, которые ограничивают применение возвратного дыхания в качестве стимула в исследованиях, посвященных ЦВР. К таким особенностям относят, в частности, невозможность прогнозирования или контроля скорости возрастания $p_a\text{CO}_2$ ввиду значимых различий в характере вентилиции среди испытуемых. Более того, несмотря на существующее представление о том, что возвратное дыхание приводит к быстрому выходу $p_a\text{CO}_2$ на плато, в действительности плато недостижимо, пока исследуемый дышит и выделяет CO_2 . Стабилизация парциального давления CO_2 в выдыхаемом воздухе возможна только в случае неполного возвратного дыхания (например, при наличии отверстий в резервуаре). При этом выход кривой Et- CO_2 на плато требует немало времени и на практике достигается редко, а равновесные значения Et- CO_2 предсказать невозможно [23]. Помимо всего прочего возвратное дыхание ведет к снижению фракции кислорода во вдыхаемом воздухе. Это может оказывать влияние на результаты картирования иЦВР в силу наличия независимых эффектов гипоксии на оцениваемые параметры, прежде всего, на BOLD-сигнал. Тем не менее в настоящее время предпринимаются успешные попытки использования модифицированных систем для возвратного дыхания, позволяющих поддерживать состояние изооксии, для оценки ЦВР [26].

Гипервентиляция. В отличие от обсужденных раннее вазоактивных стимулов, гипервентиляция приводит к развитию гипероксии и, соответственно, вазоконстрикции. Достигается гипервентиляция посредством нескольких глубоких вдохов. Гипервентиляция может использоваться как самостоятельный стимул [56] или в сочетании с вазодилататорным с целью расширения оценивае-

мого диапазона иЦВР [58]. Одним из возможных ограничений этого подхода является тот факт, что в ходе гипервентиляционной пробы значения Et- CO_2 могут снизиться до уровня, где характер связи между перфузионными характеристиками и Et- CO_2 теряет свою линейность. Помимо этого, закономерно возникающее состояние гипероксии может искажать результаты оценки ЦВР в силу, как уже говорилось, независимого влияния кислорода на оцениваемые МРТ-параметры. Как и в случае с задержкой дыхания, значительно возрастают риски проявления двигательных артефактов, а также – если речь идет о BOLD-визуализации – артефактов, которые связаны с активацией церебральных структур, ответственных за выполнение задания [29]. В связи с рисками возникновения побочных реакций выполнение гипервентиляционной пробы не рекомендуется исследуемым, страдающим эписиндромом, а также лицам с аневризмами сосудов головного мозга [52].

Естественный дыхательный цикл. Высокая чувствительность BOLD-сигнала даже к небольшим колебаниям парциального давления CO_2 позволяет проводить картирование иЦВР в ходе нормального дыхательного цикла. Было показано, что спонтанные флуктуации BOLD-сигнала в диапазоне 0,02–0,04 Гц при проведении функциональной МРТ покоя в наибольшей степени отражают естественные колебания $p_a\text{CO}_2$ в артериальной крови [59]. Карты иЦВР, рассчитанные подобным образом, демонстрируют высокую пространственную корреляцию с результатами МРТ-картирования иЦВР, проведенного с ингаляцией гиперкапнической газовой смеси. Несмотря на немногочисленность работ, посвященных этой методике, и необходимость дальнейших исследований ее возможностей и ограничений, МРТ-картирование иЦВР в естественном дыхательном цикле представляется перспективным способом оценки ЦВР, поскольку не требует наличия специализированного оборудования, кооперации с пациентом, и может быть реализован даже у больных, находящихся в тяжелом состоянии [60].

Ацетазоламид. В некоторых работах в качестве вазодилататорного стимула используют ацетазоламид [61–63]. Являясь ингибитором карбоангидразы, ацетазоламид вызывает развитие метаболического ацидоза и, как следствие, расслабление гладкомышечных клеток церебральных сосудов. Исследование проводят до и спустя 10 мин после внутривенного введения препарата. Несмотря на высокий профиль безопасности, ацетазоламид в дозах, используемых для картирования ЦВР, может вызывать плохо контролируемые побочные эффекты. Кроме того, индивидуальные особен-



ности метаболизма ацетазоламида затрудняют возможность достижения стандартизированной величины стимула для всех испытуемых [23].

Интерпретация результатов картирования цереброваскулярной реактивности и их клиническая значимость

На картах иЦВР каждому пикселю соответствует значение иЦВР, измеренное в процентах изменения МРТ-параметра на мм рт.ст. Это значение может быть положительным (нормальным), близким к нулю (сниженным) или отрицательным (парадоксальным), в соответствии с чем каждому пикселю присваивается определенный цвет из цветовой шкалы, как правило, сине-красной.

В условиях нормального функционирования механизмов ауторегуляции мозгового кровотока воздействие вазодилататорного стимула вызывает прирост измеряемого показателя перфузии, что выражается положительными значениями иЦВР. Истощение ауторегуляторных механизмов, связанное с хроническими гемодинамическими нарушениями, характеризуется максимально возможным расширением сосудистого русла. Воздействие вазодилататорного стимула в таком случае не вызывает существенных изменений показателей перфузии, что проявляется сниженными, близкими к нулю, значениями иЦВР [7]. Парадоксальному паттерну соответствует снижение показателей церебральной перфузии в ответ на вазодилататорный стимул, обусловленное синдромом обкрадывания. Суть синдрома обкрадывания заключается в перераспределении кровотока в пользу областей с меньшим сосудистым сопротивлением: от сосудов, утративших способность дополнительно расширяться, к сосудам, сохранившим эту способность [64]. Сниженные значения иЦВР указывают на выраженные нарушения церебральной гемодинамики, в то время как отрицательные значения иЦВР – на критические [7].

По данным ряда исследований, изменения иЦВР, регистрируемые при помощи ТКДС, ОФЭКТ и ПЭТ [65], являются независимым предиктором ишемических событий у пациентов со стенозирующими поражениями брахиоцефальных артерий. Аналогичные результаты были получены при оценке ЦВР методом МРТ-картирования с гиперкапнической пробой [66, 67]. Помимо стратификации рисков, иЦВР может использоваться в качестве критерия отбора пациентов на проведение хирургической реваскуляризации. В проведенных проспективных исследованиях, посвященных этому вопросу, в качестве метода оценки

ЦВР выступала ОФЭКТ [20]. В то же время D.M. Mandell и соавт. на небольшой выборке показали потенциальную значимость данных МРТ-картирования ЦВР для отбора пациентов на хирургическую реваскуляризацию [68]. Аналогичные выводы были сделаны и в других работах, посвященных изучению особенностей гемодинамики при стенозирующих поражениях церебральных артерий методом МРТ-картирования ЦВР [69, 70]. Относительная доступность, неинвазивность и отсутствие лучевой нагрузки являются безусловными преимуществами МРТ перед ОФЭКТ.

О. Sobczyk и соавт. проводили МРТ-картирование ЦВР при различных степенях стенозирующего поражения сонных артерий. Они обнаружили, что степень стеноза не позволяет предсказывать отклонения иЦВР. Авторы предполагают, что измеренные значения иЦВР отражают степень развития коллатерального кровотока, в то время как последняя является одним из факторов, влияющих на успех реваскуляризирующего вмешательства [71]. Схожие наблюдения содержатся и в работах J.A. Fisher и соавт. [12].

Однако прежде чем будет определено место МРТ-картирования в клинической практике, необходимы дальнейшие исследования с целью подтверждения возможности и целесообразности использования этого метода для определения тактики ведения пациентов, страдающих стенозирующими поражениями брахиоцефальных артерий.

Воспроизводимость результатов МРТ-картирования иЦВР

Одной из основных проблем МРТ-картирования иЦВР в настоящий момент является отсутствие стандартизированной методологии проведения исследования. Разнообразие доступных для измерения МРТ-параметров, используемых вазоактивных стимулов и вариантов постпроцессинга данных является причиной значительной вариабельности результатов МРТ-картирования иЦВР как среди здоровых добровольцев, так и в группе пациентов, страдающих цереброваскулярными заболеваниями. С этим связана невозможность сопоставления значений иЦВР, полученных в различных исследованиях, что, в свою очередь, ограничивает возможности для систематического обзора возможностей МРТ-картирования иЦВР [72, 73].

В то же время было показано, что при условии использования одинаковых стимулов и параметров сканирования результаты МРТ-картирования



ЦВР, полученные на разных аппаратах, могут быть сопоставимы [74]. В связи с этим перспективным направлением дальнейшей работы представляется разработка единой методики проведения МРТ-картирования иЦВР, а также атласа референсных значений иЦВР. В дальнейшем эти референсные значения могут использоваться для расчета Z-статистики, что позволит сравнивать между собой количественно данные, полученные в различных учреждениях и у различных субъектов [75].

Заключение

МРТ-картирование иЦВР представляет собой новую перспективную методику оценки состояния механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения. Процедура МРТ-картирования иЦВР неинвазивна, безопасна, в целом хорошо переносится и не связана с воздействием ионизирующего излучения, что выгодно отличает ее от таких традиционных способов оценки ЦВР, как ОФЭКТ и ПЭТ. Однако разнообразие методологических подходов к МРТ-картированию иЦВР обуславливает значительную вариабельность получаемых значений иЦВР. Дальнейшее изучение возможностей и ограничений различных методик МРТ в оценке ЦВР позволит разработать оптимальный унифицированный протокол исследования. Стандартизация процедуры должна являться первым шагом на пути внедрения МРТ-картирования иЦВР в клиническую практику.

Участие авторов

Никогосова А.К. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, сбор и обработка данных, написание текста.

Лелюк С.Э. – участие в научном дизайне, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Лелюк В.Г. – концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

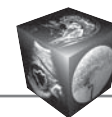
Nikogosova A.K. – concept and design of the study, conducting research, collection and analysis of data, writing text.

Lelyuk S.E. – participation in scientific design, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

Lelyuk V.G. – concept and design of the study, text preparation and editing, approval of the final version of the article.

Список литературы [References]

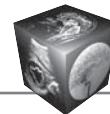
1. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. М.: Реальное время, 2004. 304 с.
Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. Cerebral circulation and blood pressure. Moscow: Real time, 2004. 304 p. (In Russian)
2. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. 3-е изд., доп. и перераб. М.: Реальное время, 2007. 416 с.
Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. Ultrasound angiology. 3rd ed. Moscow: Real Time, 2007. 416 p. (In Russian)
3. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий. Этюды современной ультразвуковой диагностики. Киев: Укрмед, 2001. 180 с.
Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. Cerebrovascular reserve in atherosclerotic diseases of the brachiocephalic arteries. Etudes of modern ultrasound diagnostics. Kiev: Ukrmed, 2001. 180 p. (In Russian)
4. Silvestrini M., Vernieri F., Pasqualetti P. et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 2000; 283 (16): 2122–2127.
<https://doi.org/10.1001/jama.283.16.2122>
5. Ogasawara K., Ogawa A., Yoshimoto T. Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion: a xenon-133 single-photon emission computed tomography study. *Stroke*. 2002; 33 (7): 1857–1862.
<https://doi.org/10.1161/01.str.0000019511.81583.a8>
6. Yonas H., Smith H.A., Durham S.R. et al. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J. Neurosurg.* 1993; 79 (4): 483–489.
<https://doi.org/10.3171/jns.1993.79.4.0483>
7. Abdulrauf S.I. Cerebral Revascularization: Techniques in Extracranial-to-Intracranial Bypass Surgery. Elsevier Health Sciences, 2010. 1194 p.
8. Vagal A.S., Leach J.L., Fernandez-Ulloa M., Zuccarello M. The Acetazolamide Challenge: Techniques and Applications in the Evaluation of Chronic Cerebral Ischemia. *Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30 (5): 876–884.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A1538>
9. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1990; 2 (2): 161–192.
10. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Реброва Н.В., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Зюбанова И.В. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016; 31 (1): 12–17.
<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-1-12-17>
Ripp T.M., Mordovin V.F., Ripp E.G., Rebrova N.V., Semke G.V., Pekarsky S.E., Falkovskaya A.Yu., Sitkova E.S., Lichikaki V.A., Zyubanova I.V. Comprehensive evaluation of cerebral vascular reserve parameters. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2016; 31 (1): 12–17. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-1-12-17> (In Russian)
11. McDonnell M.N., Berry N.M., Cutting M.A. et al. Transcranial Doppler ultrasound to assess cerebrovascular reactivity: reliability, reproducibility and effect of posture. *Peer J*. 2013; 1: e65. <https://doi.org/10.7717/peerj.65>



12. Fisher J.A., Mikulis D.J. Cerebrovascular Reactivity: Purpose, Optimizing Methods, and Limitations to Interpretation – A Personal 20-Year Odyssey of (Re) searching. *Frontiers Physiol.* 2021; 12: 629651. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.629651>
13. Burley C.V., Francis S.T., Thomas K.N. et al. Contrasting Measures of Cerebrovascular Reactivity Between MRI and Doppler: A Cross-Sectional Study of Younger and Older Healthy Individuals. *Frontiers Physiol.* 2021; 12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.656746>
14. Powers W.J., Press G.A., Grubb R.L. et al. The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106 (1): 27–34. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-1-27>
15. Powers W.J. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann. Neurol.* 1991; 29(3): 231–240. <https://doi.org/10.1002/ana.410290302>
16. Dirnagl U., Pulsinelli W. Autoregulation of cerebral blood flow in experimental focal brain ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1990; 10 (3): 327–336. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1990.61>
17. Zaharchuk G., Mandeville J.B., Bogdanov A.A. et al. Cerebrovascular dynamics of autoregulation and hypoperfusion. An MRI study of CBF and changes in total and microvascular cerebral blood volume during hemorrhagic hypotension. *Stroke.* 1999; 30 (10): 2197–2204. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.10.2197>
18. Schumann P., Touzani O., Young A.R. et al. Evaluation of the ratio of cerebral blood flow to cerebral blood volume as an index of local cerebral perfusion pressure. *Brain: J. Neurol.* 1998; 121 (7): 1369–1379. <https://doi.org/10.1093/brain/121.7.1369>
19. Derdeyn C.P., Videen T.O., Yundt K.D. et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited. *Brain.* 2002; 125 (3): 595–607. <https://doi.org/10.1093/brain/awf047>
20. Kataoka H., Miyamoto S., Ogasawara K. et al. Results of Prospective Cohort Study on Symptomatic Cerebrovascular Occlusive Disease Showing Mild Hemodynamic Compromise [Japanese Extracranial-Intracranial Bypass Trial (JET)-2 Study]. *Neurol. Med.-Chir.* 2015; 55 (6): 460–468. <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2014-0424>
21. Buxton R.B. Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging. 2nd ed. Cambridge university press, 2009. 470 p.
22. Asghar M.S., Hansen A.E., Pedersen S. et al. Pharmacological modulation of the BOLD response: a study of acetazolamide and glyceryl trinitrate in humans. *J. Mag. Res. Imaging.* 2011; 34 (4): 921–927. <https://doi.org/10.1002/jmri.22659>
23. Fierstra J., Sobczyk O., Battisti-Charbonney A. et al. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? *J. Physiol.* 2013; 591 (23): 5809–5821. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.259150>
24. Thie A., Carvajal-Lizano M., Schlichting U. et al. Multimodal tests of cerebrovascular reactivity in migraine: a transcranial Doppler study. *J. Neurol.* 1992; 239 (6): 338–342. <https://doi.org/10.1007/bf00867591>
25. Yoon S., Zuccarello M., Rapoport R.M. pCO₂ and pH regulation of cerebral blood flow. *Front. Physiol.* 2012; 3: 365. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00365>
26. Battisti-Charbonney A., Fisher J., Duffin J. The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans. *J. Physiol.* 2011; 589 (12): 3039–3048. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.206052>
27. Mandell D., Han J.S., Poulblanc J. et al. Mapping Cerebrovascular Reactivity Using Blood Oxygen Level-Dependent MRI in Patients With Arterial Steno-occlusive Disease Comparison With Arterial Spin Labeling MRI. *Stroke; J. Cerebral. Cir.* 2008; 39: 2021–2028. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.506709>
28. Ferré J.C., Bannier E., Raoult H. et al. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: Techniques and clinical use. *Diagn. and Intervent. Imaging.* 2013; 94 (12): 1211–1223. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.06.010>
29. Liu P., De Vis J.B., Lu H. Cerebrovascular reactivity (CVR) MRI with CO₂ challenge: A technical review. *NeuroImage.* 2019; 187: 104–115. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.03.047>
30. Choi H.J., Sohn C.H., You S.H. et al. Can Arterial Spin-Labeling with Multiple Postlabeling Delays Predict Cerebrovascular Reserve? *Am. J. Neuroradiol.* 2018; 39 (1): 84–90. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5439>
31. Su P., Mao D., Liu P. et al. Multiparametric estimation of brain hemodynamics with MR fingerprinting ASL. *Mag. Reson. Med.* 2017; 78 (5): 1812–1823. <https://doi.org/10.1002/mrm.26587>
32. Donahue M.J., Faraco C.C., Strother M.K. et al. Bolus arrival time and cerebral blood flow responses to hypercarbia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 34 (7): 1243–1252. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.81>
33. Ferreira H., Ramalho J. Basic Principles of Phase Contrast Magnetic Resonance Angiography (PC MRA) and MRV. In: Vascular Imaging of the Central Nervous System: Physical Principles, Clinical Applications, and Emerging Techniques, 1st ed. Somerset, USA: John Wiley & Sons, 2013: 137–144. <https://doi.org/10.1002/9781118434550.ch8>
34. Taneja K., Liu P., Xu C. et al. Quantitative Cerebrovascular Reactivity in Normal Aging: Comparison Between Phase-Contrast and Arterial Spin Labeling MRI. *Front. Neurol.* 2020; 11: 758. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00758>
35. Leung J., Behpour A., Sokol N. et al. Assessment of intracranial blood flow velocities using a computer controlled vasoactive stimulus: a comparison between phase contrast magnetic resonance angiography and transcranial Doppler ultrasonography. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2013; 38 (3): 733–738. <https://doi.org/10.1002/jmri.23911>
36. Geurts L.J., Bhogal A.A., Siero J.C.W. et al. Vascular reactivity in small cerebral perforating arteries with 7T phase contrast MRI – A proof of concept study. *Neuroimage.* 2018; 172: 470–477. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.055>
37. Nighoghossian N., Berthezene Y., Meyer R. et al. Assessment of cerebrovascular reactivity by dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *J. Neurol. Sci.* 1997; 149 (2): 171–176. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(97\)05393-8](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(97)05393-8)
38. Lu H., Liu P., Yezhuvath U. et al. MRI Mapping of Cerebrovascular Reactivity via Gas Inhalation Challenges. *J. Vis. Exp.* 2014; 94: 52306. <https://doi.org/10.3791/52306>
39. Lajoie I., Tancredi F.B., Hoge R.D. Regional Reproducibility of BOLD Calibration Parameter M, OEF and Resting-State CMRO₂ Measurements with QUO2



- MRI. *PLoS One*. 2016; 11 (9): e0163071. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163071>
40. Hare H.V., Germuska M., Kelly M.E., Bulte D.P. Comparison of CO₂ in Air Versus Carbogen for the Measurement of Cerebrovascular Reactivity with Magnetic Resonance Imaging. *J. Cerebral. Blood Flow Metab.* 2013; 33 (11): 1799–1805. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.131>
41. Wise R.G., Pattinson K.T., Bulte D.P. et al. Dynamic Forcing of End-Tidal Carbon Dioxide and Oxygen Applied to Functional Magnetic Resonance Imaging: *J. Cerebral. Blood Flow Metab.* 2007; 27 (8): 1521–1532. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600465>
42. Nunn J.F., Hill D.W. Respiratory dead space and arterial to end-tidal CO₂ tension difference in anesthetized man. *J. App. Physiol.* 1960; 15 (3): 383–389.
43. McSwain S.D., Hamel D.S., Smith P.B. et al. End-tidal and arterial carbon dioxide measurements correlate across all levels of physiologic dead space. *Respir. Care.* 2010; 55 (3): 288–293
44. Liu P., Welch B.G., Li Y. et al. Multiparametric imaging of brain hemodynamics and function using gas-inhalation MRI. *NeuroImage.* 2017; 146: 715–723. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.063>
45. Tancredi F.B., Lajoie I., Hoge R.D. A simple breathing circuit allowing precise control of inspiratory gases for experimental respiratory manipulations. *BMC Res. Notes.* 2014; 7 (1): 235. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-235>
46. Driver I., Blockley N., Fisher J. et al. The change in cerebrovascular reactivity between 3 T and 7 T measured using graded hypercapnia. *NeuroImage.* 2010; 51 (1): 274–279. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.113>
47. Poubanc J., Crawley A.P., Sobczyk O. et al. Measuring Cerebrovascular Reactivity: The Dynamic Response to a Step Hypercapnic Stimulus: *J. Cerebral Blood Flow Metab.* 2015; 35 (11): 1746–1756. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.114>
48. Leoni R.F., Oliveira I.A.F., Pontes-Neto O.M. et al. Cerebral blood flow and vasoreactivity in aging: an arterial spin labeling study. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 2017; 50 (4). <https://doi.org/10.1590/1414-431x20175670>
49. Blockley N.P., Harkin J.W., Bulte D.P. Rapid cerebrovascular reactivity mapping: Enabling vascular reactivity information to be routinely acquired. *NeuroImage.* 2017; 159: 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.048>
50. Fisher J.A., Sobczyk O., Crawley A. et al. Assessing cerebrovascular reactivity by the pattern of response to progressive hypercapnia. *Human Brain Mapping.* 2017; 38 (7): 3415–3427. <https://doi.org/10.1002/hbm.23598>
51. Spano V.R., Mandell D.M., Poubanc J. et al. CO₂ Blood Oxygen Level–dependent MR Mapping of Cerebrovascular Reserve in a Clinical Population: Safety, Tolerability, and Technical Feasibility. *Radiology.* 2013; 266 (2): 592–598. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112795>
52. Moreton F.C., Dani K.A., Goutcher C. et al. Respiratory challenge MRI: Practical aspects. *NeuroImage: Clin.* 2016; 11: 667–677. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.05.003>
53. Thomas B.P., Liu P., Park D.C. et al. Cerebrovascular Reactivity in the Brain White Matter: Magnitude, Temporal Characteristics, and Age Effects: *J. Cerebral. Blood Flow Metab.* 2013. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.194>
54. Pinto J., Bright M.G., Bulte D.P., Figueiredo P. Cerebrovascular Reactivity Mapping Without Gas Challenges: A Methodological Guide. *Front. Physiol.* 2020; 11: 608475. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.608475>
55. Pillai J.J., Mikulis D.J. Cerebrovascular Reactivity Mapping: An Evolving Standard for Clinical Functional Imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2015; 36 (1): 7–13. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3941>
56. Bright M.G., Murphy K. Reliable quantification of BOLD fMRI cerebrovascular reactivity despite poor breath-hold performance. *NeuroImage.* 2013; 83: 559–568. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.007>
57. Tancredi F.B., Hoge R.D. Comparison of cerebral vascular reactivity measures obtained using breath-holding and CO₂ inhalation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013; 33 (7): 1066–1074. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.48>
58. Halani S., Kwinta J.B., Golestani A.M. et al. Comparing cerebrovascular reactivity measured using BOLD and cerebral blood flow MRI: The effect of basal vascular tension on vasodilatory and vasoconstrictive reactivity. *NeuroImage.* 2015; 110: 110–123. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.050>
59. Liu P., Li Y., Pinho M. et al. Cerebrovascular reactivity mapping without gas challenges. *NeuroImage.* 2017; 146: 320–326. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.054>
60. Taneja K., Lu H., Welch B.G. et al. Evaluation of cerebrovascular reserve in patients with cerebrovascular diseases using resting-state MRI: A feasibility study. *Magn. Reson. Imaging.* 2019; 59: 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.03.003>
61. Kim H.J., Kim T.W., Ryu S.Y. et al. Acetazolamide-challenged perfusion magnetic resonance imaging for assessment of cerebrovascular reserve capacity in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis: comparison with technetium-99m-hexamethylpropyleneamine oxime single-photon emission computed tomography. *Clin. Imaging.* 2011; 35 (6): 413–420. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2011.03.001>
62. Grandin C.B., Bol A., Smith A.M. et al. Absolute CBF and CBV measurements by MRI bolus tracking before and after acetazolamide challenge: repeatability and comparison with PET in humans. *NeuroImage.* 2005; 26 (2): 525–535. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.028>
63. Ma J., Mehrkens J.H., Holtmannspoeetter M. et al. Perfusion MRI before and after acetazolamide administration for assessment of cerebrovascular reserve capacity in patients with symptomatic internal carotid artery (ICA) occlusion: comparison with ^{99m}Tc-ECD SPECT. *Neuroradiology.* 2007; 49 (4): 317–326. <https://doi.org/10.1007/s00234-006-0193-x>
64. Fisher J.A., Venkatraghavan L., Mikulis D.J. Magnetic Resonance Imaging–Based Cerebrovascular Reactivity and Hemodynamic Reserve. *Stroke.* 2018; 49 (8): 2011–2018. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021012>
65. Gupta A., Chazen J.L., Hartman M. et al. Cerebrovascular Reserve and Stroke Risk in Patients with Carotid Stenosis or Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke; J. Cerebral. Circ.* 2012; 43 (11): 2884–2891. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.663716>
66. Goode S.D., Altaf N., Munshi S. et al. Impaired Cerebrovascular Reactivity Predicts Recurrent Symptoms in Patients with Carotid Artery Occlusion: A Hypercapnia BOLD fMRI Study. *Am. J. Neuroradiol.* 2016; 37 (5): 904–909. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4739>



67. Papassin J., Heck O., Condamine E. et al. Impaired cerebrovascular reactivity is associated with recurrent stroke in patients with severe intracranial arterial stenosis: A C02 BOLD fMRI study. *J. Neuroradiol.* 2021; 48 (5): 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.04.005>
68. Mandell D.M., Han J.S., Poublanc J. et al. Quantitative Measurement of Cerebrovascular Reactivity by Blood Oxygen Level-Dependent MR Imaging in Patients with Intracranial Stenosis: Preoperative Cerebrovascular Reactivity Predicts the Effect of Extracranial-Intracranial Bypass Surgery. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32 (4): 721–727. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2365>
69. Sebök M., van Niftrik C.H.B., Winkhofer S. et al. Mapping Cerebrovascular Reactivity Impairment in Patients With Symptomatic Unilateral Carotid Artery Disease. *J. Am. Heart Assoc.: Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis.* 2021; 10 (12): e020792. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.020792>
70. Kaczmarz S., Göttler J., Petr J. et al. Hemodynamic impairments within individual watershed areas in asymptomatic carotid artery stenosis by multimodal MRI. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2021; 41 (2): 380–396. <https://doi.org/10.1177/0271678X20912364>
71. Sobczyk O., Sam K., Mandell D.M. et al. Cerebrovascular Reactivity Assays Collateral Function in Carotid Stenosis. *Front. Physiol.* 2020; 11: 1031. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01031>
72. Smeeing D.P.J., Hendrikse J., Petersen E.T. et al. Arterial Spin Labeling and Blood Oxygen Level-Dependent MRI Cerebrovascular Reactivity in Cerebrovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2016; 42 (3–4): 288–307. <https://doi.org/10.1159/000446081>
73. Sleight E., Stringer M.S., Marshall I. et al. Cerebrovascular Reactivity Measurement Using Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review. *Front. Physiol.* 2021; 12: 643468. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.643468>
74. Sobczyk O., Sayin E.S., Sam K. et al. The Reproducibility of Cerebrovascular Reactivity Across MRI Scanners. *Front. Physiol.* 2021; 12: 668662. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.668662>
75. Sobczyk O., Battisti-Charbonney A., Poublanc J. et al. Assessing cerebrovascular reactivity abnormality by comparison to a reference atlas. *J. Cerebral. Blood Flow Metab.* 2015; 35 (2): 213–220. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.184>

Для корреспонденции*: Никогосова Анаит Карэновна – 117342 Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10. Тел.: +7-926-538-16-80. E-mail: gazanchyan.anait@gmail.com

Никогосова Анаит Карэновна – научный сотрудник, врач-рентгенолог ФГБУ “Федеральный центр мозга и нейротехнологий” ФМБА России, Научно-исследовательский центр радиологии и клинической физиологии, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4517-1351>

Лелюк Светлана Эдуардовна – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8428-8037>

Лелюк Владимир Геннадьевич – доктор мед. наук, профессор, руководитель НИЦ радиологии и клинической физиологии ФГБУ “Федеральный центр мозга и нейротехнологий” ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>

Contact*: Anait K. Nikogosova – 1-10, Ostrivytanova str., Moscow 117513, Russian Federation. Phone: +7-926-538-16-80. E-mail: gazanchyan.anait@gmail.com

Anait K. Nikogosova – researcher, radiologist of Federal State Budgetary Institution “Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies” of the Federal Medical Biological Agency (FCBRN FMBA), Scientific and research center of radiology and clinical physiology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4517-1351>

Svetlana E. Lelyuk – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Ultrasound Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8428-8037>

Vladimir G. Lelyuk – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific and research center of radiology and clinical physiology, Federal center for brain and neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>