

Научно-исследовательский институт кардиологии –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

На правах рукописи

Санников Максим Юрьевич

**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ С ЭФФЕКТОМ ПЕРЕНОСА
НАМАГНИЧЕННОСТИ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ**

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Бородин Олег Юрьевич

Томск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Современная томографическая диагностика метастазов печени.....	14
1.2 Диагностика метастатического поражения печени с использованием магнитно-резонансной томографии	17
1.2.1 Бесконтрастная магнитно-резонансная томография очаговых образований печени с использованием диффузионных, T1- и T2-взвешенных изображений.....	18
1.2.2 Контрастная магнитно-резонансная томография с неспецифическим и гепатоспецифическим контрастным усилением в диагностике метастазов печени	19
1.3 Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с магнитно- резонансной и компьютерной томографией в диагностике очаговых изменений печени.....	21
1.4 Основные эффекты явления переноса намагниченности в магнитно- резонансной томографии при визуализации внутренних органов	23
1.4.1 Виды переноса насыщения химическим обменом (CEST).....	24
1.4.2 Перенос насыщения химическим обменом (CEST) аминных протонов.....	25
1.4.3 Перенос насыщения химическим обменом (CEST) гидроксильных протонов.....	26
1.4.4 Применение эффекта переноса намагниченности в клинической практике в гепатологии	27
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	30
2.1 Фантомное исследование разработки липоспецифической импульсной последовательности с переносом намагниченности:	

материалы и методы.....	30
2.2 Клиническое исследование диагностики метастатических поражений печени	31
2.2.1 Материал клинического исследования	32
2.2.2 Дизайн клинического исследования	33
2.2.3 Методы клинического исследования	34
2.3 Статистическая обработка.....	38
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
3.1 Фантомные исследования.....	40
3.2 Клинические исследования эффекта переноса намагниченности в диагностике очаговых образований печени	42
3.2.1 Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с неспецифическим контрастным усилением с использованием эффекта переноса намагниченности.....	44
3.2.2 Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с гепатоспецифическим контрастным усилением с использованием эффекта переноса намагниченности.....	55
3.2.3 Качественная оценка контрастного усиления с помощью гепатоспецифического контрастного препарата.....	64
3.2.4 Сравнительная оценка выявляемости метастатических очагов в печени между динамическим контрастным усилением и постконтрастными изображениями с эффектом переноса намагниченности при гепатоспецифическом и неспецифическом контрастном усилении	65
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ.....	69
4.1 Фантомные исследования.....	69
4.2 Исследование магнитно-резонансной томографии печени с неспецифическим контрастным усилением с метастатическим поражением паренхимы печени.....	71
4.3 Магнитно-резонансная томографии печени с гепатоспецифическим контрастным усилением в диагностике очаговых изменений паренхимы	74

4.4 Выявление метастатических образований печени в зависимости от размера с применением T1-взвешенных изображений с эффектом переноса намагниченности с контрастным усилением гепатоспецифическим и неспецифическими контрастными препаратами	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	77
ВЫВОДЫ	81
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	83
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	86

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Метастазы в печень обнаруживаются примерно у 25–50 % пациентов, умерших от рака, и тем самым печень находится на втором месте после регионарных лимфатических узлов по частоте поражения метастазами рака. Наряду с гематогенным распространением метастазов в печени при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), молочной железы, почек, лёгких и мочеполовой системы, печень подвергается прямой инвазии при злокачественных опухолях поджелудочной железы, желчных путей и желудка [38]. Томографические, радионуклидные и другие методы лучевой диагностики занимают важное место в обследовании больных с онкологическими заболеваниями пищеварительной системы [6; 28; 29; 30; 32; 31; 43].

За последние годы, благодаря внедрению в клиническую практику более совершенной диагностической аппаратуры и широкому применению различных контрастных препаратов большинство авторов установили значительно более высокую общую чувствительность комбинированной МРТ (магнитно-резонансная томография) с использованием диффузионно-взвешенных изображений и гепатоспецифического контрастирования по сравнению с КТ (компьютерная томография), наблюдая более высокую чувствительность, особенно в очагах размером менее 10 мм [25; 24; 1; 55; 78; 56; 101; 157; 160; 141; 71]. Несомненно, большой вклад в диагностике очаговых образований вносит применение гепатоспецифических контрастных препаратов на основе гадооксетовой (Gd-EOB-DTPA) или гадобеновой (Gd-BOPTA) кислот, со значительным повышением чувствительности и специфичности к многофазному исследованию [33; 2; 39; 17; 34; 45; 22; 47; 14; 15].

По данным мета-анализа сравнения гепатоспецифической фазы, полученной с помощью Gd-EOB-DTPA и Gd-BOPTA выявлено, что при МРТ печени с Gd-BOPTA при обнаружении метастазов получают сопоставимые диагностические

показатели, как с Gd-EOB-DTPA, в целом показывая высокую общую чувствительность и положительную прогностическую ценность [173; 143; 12]. Эти результаты подтвердили, что гепатоспецифическая фаза улучшает обнаружение метастазов в печени по сравнению с другими методами визуализации независимо от типа, используемого гепатотропного контрастного вещества.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов со злокачественным объемным образованием печени МРТ с применением гепатоспецифического контрастного препарата и с неспецифическим контрастным препаратом без получения артериальной, венозной и смешанной фаз относятся к группе C5 (наименьшая рекомендация и уровень достоверности доказательств) 2020 год [20]. Согласно этим рекомендациям наивысший уровень достоверности (A1) в диагностике очагов более 1 см определяется в случае четырехфазной компьютерной томографии (нативная, артериальная, венозная и отсроченная фазы) и динамической магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. В тоже время по Барселонской классификации стадирования рака печени (1999 год) к очень ранней стадии (BCLC 0) относится солитарная опухоль размером менее 2 см, поэтому по-прежнему остается актуальным поиск методов, улучшающих контрастность очагов размером от 1 см до 2 см на постконтрастных изображениях при МРТ исследовании печени при конвенциональном контрастном усилении.

Степень разработанности темы исследования

Известными возможностями улучшения контрастности очаговых изменений в тканях на МР-изображениях, являются T1- или T2-взвешенные импульсные последовательности с использованием техник жироподавления с эффектом переноса намагниченности [62; 44]. К сожалению, опубликованные данные о применении последовательностей с эффектом переноса намагниченности при магнитно-резонансных исследованиях паренхиматозных органов ограничиваются единичными исследованиями и не дают чётких рекомендаций по клиническому практическому использованию. Отсутствуют литературные данные о

возможности использования преднасыщающего импульса для подавления сигнала от жира, а также отсутствуют работы по исследованию эффекта переноса намагниченности при отрицательных значениях частоты смещения, с контрастным усилением и с получением T1-взвешенных изображений, так как обычно исследуется положительное значение частоты смещения с получением T2-взвешенных изображений [127; 95].

Нами предложена гипотеза, что разработка и применение короткого липоспецифического преднасыщающего импульса на основе переноса намагниченности позволит увеличить контрастность выявляемых очагов паренхимы печени на T1-взвешенных изображениях с контрастным усилением.

Таким образом, целью данной работы явилось исследование диагностических возможностей магнитно-резонансной томографии при использовании эффекта переноса намагниченности с применением короткого липоспецифического преднасыщающего импульса для выявления метастатических очагов в печени на постконтрастных изображениях.

Задачи исследования

1. Определить параметры короткого липоспецифического внерезонансного преднасыщающего импульса в фантомных экспериментах.
2. Провести оценку контрастности метастатических очагов в печени на постконтрастных T1-взвешенных изображениях с использованием переноса намагниченности в сравнении с динамическим неспецифическим контрастным усилением.
3. Провести оценку контрастности метастатических очагов в печени на постконтрастных и отсроченных T1-взвешенных изображениях с использованием переноса намагниченности в сравнении с динамическим гепатоспецифическим контрастным усилением.
4. Провести сравнительную оценку выявления метастатических очагов при динамическом контрастном усилении и на постконтрастных T1 – взвешенных изображениях с применением эффекта переноса намагниченности с

использованием неспецифических и гепатоспецифических контрастных препаратов.

5. Оценить возможности постконтрастных T1 – взвешенных изображений с применением эффекта переноса намагниченности в категоризации метастатических очагов по характеру васкуляризации.

Научная новизна

1. Впервые определены параметры липоспецифической импульсной последовательности с эффектом переноса намагниченности при отрицательной частоте смещения для диагностики очаговых образований печени на фоне контрастного усиления неспецифическими контрастными препаратами.

2. Впервые оценены возможности определения васкуляризации на постконтрастных T1ВИ с использованием короткого липоспецифического преднасыщающего импульса.

3. Впервые определена чувствительность импульсной последовательности с эффектом переноса намагниченности в оценке контрастирующего эффекта гепатоспецифического контрастного препарата в области метастатических изменений печени.

Теоретическая и практическая значимость

1. Определены параметры короткого липоспецифического внерезонансного преднасыщающего импульса для диагностики очаговых поражений паренхимы печени.

2. Показана возможность определения метастатических очаговых образований печени размером более 1 см на постконтрастных T1ВИ с использованием короткого липоспецифического преднасыщающего импульса.

3. Результаты работы внедрены в работу кабинета МРТ отделения лучевой диагностики ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» для диагностики и наблюдения очаговых изменений в печени до и на фоне специфического противоопухолевого лечения.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в рамках проспективного анализа результатов диагностики очаговых образований печени у пациентов, находившихся на лечении в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» с первичным злокачественным процессом различной локализации, у которых были выявлены метастазы в печени за период с 2015 по 2021 год.

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов с использованием инструментальных, аналитических и статистических методов.

На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная лучевой диагностике очагового поражения печени вторичного характера, в частности использование мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, включая не только динамическое контрастное усиление с гепатоспецифическими и неспецифическими контрастными препаратами, но и методы с визуализацией эндогенного контрастного вещества с использованием эффекта переноса намагниченности.

На втором – клинико-инструментальном этапе работы – была выполнена оценка диагностической эффективности последовательности с эффектом переноса намагниченности в сравнении с динамическим контрастным усилением гепатоспецифическими и неспецифическими контрастными препаратами.

Установленное при этом различное повышение контрастности в разные фазы динамического контрастного усиления и на постконтрастных изображениях с эффектом переноса намагниченности, а также возможность выявления очагов диаметром от 5 мм обосновывает третий – аналитико-статистический этап работы, который включал анализ результатов сравнения указанных методов, на основании которого определена роль последовательности с эффектом переноса намагниченности с получением T1-взвешенных изображений в диагностике метастатических образований печени.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанные параметры короткого липоспецифического внерезонансного преднасыщающего импульса (частота смещения -200 Hz, угол отклонения 600°) позволяют эффективно подавлять МР-сигнал от жиросодержащих макромолекул паренхимы печени, что обеспечивает повышение контрастности метастатических очагов на постконтрастных T1-взвешенных изображениях.

2. Применение T1-взвешенных изображений с эффектом переноса намагниченности позволяет не только выявлять, но и количественно категорировать метастазы по характеру васкуляризации (гипо-, изо- и гиперваскулярные) на основе расчета коэффициента контраста, что дает возможность оценивать ответ опухоли на специфическое противоопухолевое лечение.

3. Постконтрастные T1-взвешенные изображения с эффектом переноса намагниченности демонстрируют сопоставимую с динамическим контрастным усилением чувствительность в выявлении метастатических очагов размером более 10 мм, что позволяет использовать данную методику в качестве эффективной альтернативы стандартному протоколу динамического сканирования для динамического наблюдения за пациентами с метастатическим поражением печени.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность определена тем, что структура исследования соответствует поставленным цели и задачам, данные получены у достаточного количества (64 пациентов) верифицированных групп больных, использовались современные методы диагностики, статистического и математического анализа, позволившие решить поставленные в работе задачи. Основные результаты исследования опубликованы в тезисах и представлены на IX Невском радиологическом форуме 2017 (г. Санкт-Петербург, 2017); VI Съезде специалистов по лучевой диагностике

и лучевой терапии Сибирского федерального округа (г. Кемерово, 2020), XII международном конгрессе «Невский радиологический форум – 2021» (г. Санкт-Петербург, 2021), XIV международном конгрессе «Невский радиологический форум – 2023» (г. Санкт-Петербург, 2023).

Личный вклад

Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна и планирования исследования, проведении МР – исследований органов брюшной полости с динамическим контрастным усилением с применением внеклеточного и гепатоспецифического контрастных препаратов, обработке полученных изображений, статистическом анализе, аналитическом обзоре литературы, работе с историями болезни пациентов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, включая 3 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, основной части (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 20 рисунками и 21 таблицами. Библиографический указатель включает 178 источника (47 русскоязычных и 131 иностранных).

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Печень является распространенным органом метастазирования злокачественных опухолей, возникающих в отдаленных органах, вторично распространяющихся и растущих в печени. Желудочно-кишечные опухоли, такие как нейроэндокринные опухоли, колоректальный рак, опухоли пищевода и желудка, рак поджелудочной железы являются одними из наиболее распространенных источников метастатического поражения печени. При колоректальном раке (CRCs) метастатическое поражение печени встречается особенно часто. Приблизительно у 50 % пациентов метастатическое заболевание печени будет иметь место либо во время постановки диагноза колоректальный рак, либо в период наблюдения после хирургической резекции кишки. Несмотря на успехи в хирургии, целенаправленной биологической терапии и химиотерапии, показатели выживаемости пациентов с метастазами в печени все еще не высоки, причем значительная часть этих пациентов умирает именно из-за метастатического заболевания печени, а не первичной опухоли.

Наиболее распространенные пути метастазирования в печень осуществляются через портальную венозную и артериальную системы. Как только опухолевые клетки отделяются от своего первоначального участка, они попадают в сосудистую систему и проникают в паренхиму целевого органа и делятся. Менее распространенные пути метастазирования в печень осуществляются контактным путем и через лимфатическую систему [109].

Метастазы в печени обычно присутствуют в виде многоочаговых поражений, реже в виде одиночных узлов или сливных масс. Они не содержат функциональных гепатоцитов или желчных протоков и могут быть гиповаскулярными, гиперваскулярными или кистозными – в зависимости от тканевых компонентов первичной опухоли [90].

Карциномы толстой кишки, легких и желудка чаще всего встречаются с гиповаскулярными метастазами, тогда как почечно-клеточный рак, меланома, рак щитовидной железы и карциноидные опухоли чаще встречаются с гипervasкулярными метастазами. Метастазы рака легкого могут быть смешанной васкуляризации. Кистозные метастазы в печени в основном возникают из-за кистозных злокачественных опухолей, таких как рак яичников или цистаденокарцинома поджелудочной железы. Несмотря на солидный тип первичной опухоли в области паренхимы печени могут встречаться кистозные формы метастазов, в частности при опухоли желудочно-кишечной стромы (GIST), лейомиосаркомы, злокачественной меланомы или карциноида [123].

По характеру васкуляризации метастазов не только можно предполагать о локализации первичного образования, но и определять наличие ответа опухолевого поражения на специфическое системное лечение, а также прогрессирование заболевания. Так в своей работе L. Braga et al. оценивали ответ очагов вторичного поражения печени на системное лечение и прогрессирование с помощью определения васкуляризации очагов в печени на МРТ органов брюшной полости при динамическом контрастном усилении. Группы формировались на основе сосудистой васкуляризации очагов: если интенсивность очага в артериальную фазу контрастного усиления была выше или равна интенсивности интактной паренхиме печени, поджелудочной железы или коркового вещества почек, то пациента относили к группе с преимущественным наличием очагов гипervasкулярного характера, если напротив, то гиповаскулярного. По результатам исследования было достоверно показано, что при усилении васкуляризации на фоне специфического лечения и после него можно судить о прогрессировании заболевания. Данный вывод авторов является полезным в клинической практике, с помощью которого можно мониторировать противоопухолевое лечение и своевременно корректировать режимы плана лечения [64].

Однако встречается такой тип метастазов, которые относятся к изоваскулярным. Их интенсивность в артериальную и отсроченную фазы

контрастного усиления практически неотличимы от неизменной паренхимы печени. Такой тип метастазов могут демонстрировать первичные опухоли толстого кишечника, щитовидной железы и эндометрия. Но чаще всего такие метастазы встречаются у пациентов, проходящих химиотерапию [149]. Оценка изменений васкуляризации такого типа метастазом является камнем преткновения для определения тактики лечения пациента.

1.1 Современная томографическая диагностика метастазов печени

За последние десятилетия авторами были признаны наиболее распространенные семиотические признаки метастатического поражения печени в диагностике магнитно-резонансной и спиральной компьютерной томографии:

1. Периферическое усиление во время артериальной фазы признано характерным признаком метастазов в печени. Данный признак наблюдается при гипер- и гиповаскулярных метастазах. J.S. Yu et al. в качестве основной причины рассматривали увеличение функциональных артериопортальных шунтов вследствие повышенного синусоидального давления [170].

2. «Периферический участок низкой плотности» или «периферическое вымывание» наблюдается во время портальной венозной фазы или фазы равновесия при гипер- и гиповаскулярных метастазах. Он определяется как узел в печени с контрастированным периферическим ободком, гиподенсивным по отношению к центру поражения. Сообщается, что такой признак связан со злокачественными образованиями с чувствительностью 24,5 % и специфичностью 100 % (не только метастазами, но и гепатоцеллюлярной карциномой и холангиокарциномой). Однако этот специфический признак может встречаться и при ангиомиолипоме [52].

Многофазная КТ, известная как надежный метод выявления метастазов в печени, достигает чувствительности примерно 92 %. Большинство метастазов в печени являются гиповаскулярными и лучше всего визуализируются во время портальной венозной фазы (примерно с 60 сек после внутривенного введения

контрастного препарата). Тем не менее, характеристики усиления метастазов в печени являются различными, и вопрос преимущества добавления артериальной фазы – через 10–20 сек после начала инъекции или поздней артериальной фазы – через 25–30 сек после начала инъекции все еще спорный. В нескольких исследованиях последних лет сделан вывод о том, что добавление артериальной фазы к портальной венозной не дает дополнительной информации, особенно при оценке гиповаскулярных метастазов. Тем не менее, гипер- и гиповаскулярные метастазы могут проявлять усиление во время артериальной фазы в различных формах. В исследованиях Y. Honda et al. было обнаружено, что добавление поздней артериальной фазы между ранней артериальной и портальной венозной фаз, улучшило визуализацию метастатических очагов, особенно для поражений размером < 10 мм [27; 37; 103].

Метастазы в печени становятся менее заметными или даже полностью скрытыми в равновесной фазе (начинающейся приблизительно через 100 секунд после начала инъекции). Следовательно, фаза равновесия не добавляет дополнительной информации и в первую очередь не рекомендуется. Также сообщается, что неконтрастная компьютерная томография (NECT), отдельно или в комбинации, добавляет лишь небольшой прирост информации к контрастной компьютерной томографии (СЕСТ) или даже считается неадекватной [123]. Однако около 11 % метастазов в печени обызвествляются при первоначальном проявлении, и последующее получение изображений после химиоэмболизации может быть проблематичным без дополнительной неконтрастной компьютерной томографии NECT.

В различных исследованиях последних лет авторами изучались дополнительные возможности оптимизации получения КТ изображений, например, путем изменения концентрации йода. Выявилось, что более высокие концентрации йода (400 мг/мл) обеспечивают улучшение контрастирования печени и общего качества изображения [107]. В то же время известно, что контраст-индуцированная нефропатия (КИН) связана с общим количеством инъекций йода у пациентов с почечной недостаточностью. Одной из

возможностей снизить концентрацию йода и при этом добиться хорошей визуализации является снижение напряжения в трубке с дополнительным снижением дозы облучения. Недостатком является повышенный шум изображения и более низкое качество, который можно уменьшить итеративной реконструкцией необработанных данных – это сравнительно недавно разработанный алгоритм, который моделирует и уменьшает шум изображения и генерирует изображения с меньшим шумом, чем изображения, реконструированные с помощью фильтрации обратной проекции [118]. Таким образом, качество изображения может быть сохранено, несмотря на уменьшенную дозу [72; 67]. Однако некоторые исследователи пришли к выводу, что снижение дозы может в конечном итоге ухудшить обнаружение низкоконтрастных очагов и привести к снижению качества изображения [134].

Другим многообещающим методом является двухэнергетическая КТ (DECT). Два энергетических уровня (обычно 80 и 140 кВп) используются для создания дополнительных наборов данных. Каждая пара наборов данных получается в одной и той же точке, но доза облучения превышает дозу КТ с одной энергией (SECT), но не в два раза. В некоторых исследованиях не было обнаружено повышенного радиационного воздействия при сравнении DECT с SECT [158]. DECT обеспечивает еще большую экономию дозы облучения до $30,47 \pm 7,07 \%$, когда реальная неконтрастная КТ заменяется виртуальным неконтрастным сканированием в фазе портального венозного DECT. Еще одним преимуществом DECT является возможность генерировать йод-специфические изображения, которые генерируют карту, показывающую количество йода в каждом вокселе, что может улучшить обнаружение небольших поражений.

Что касается снижения дозы как центрального элемента современных исследований, Roessler и соавторы изучали потенциал контрастных веществ с высоким атомным номером, то есть гафния и вольфрама [146]. Они пришли к выводу, что как гафний, так и вольфрам являются кандидатами на SECT с уменьшенной дозой при неизменном качестве изображения.

Таким образом, можно заметить, что КТ доказала свою эффективность в выявлении метастазов в печени и подверглась дальнейшим инновациям.

1.2 Диагностика метастатического поражения печени с использованием магнитно-резонансной томографии

Превосходство МРТ над КТ в обнаружении очаговых поражений печени, особенно для небольших узлов, было доказано в нескольких исследованиях последних лет [164] и не вызывает сомнений в радиологическом сообществе. В особенности повысило диагностическую эффективность и точность использование гепатоспецифических контрастных веществ и диффузионно-взвешенной МРТ. Авторы оценивали диагностическую точность с контрастной МРТ (с гепатоспецифическим контрастным препаратом) по сравнению с СЕСТ (контрастная компьютерная томография) у пациентов, находящихся на лечении по поводу метастазов в печени. Было обнаружено, что МРТ значительно превосходит КТ (чувствительность 86,9–100 % против 51,8–84,6 %, специфичность 80,2–98,0 % против 77,2–98,0 %). Аналогичные результаты были также опубликованы в рандомизированном многоцентровом исследовании Zech et al., которые продемонстрировали превосходство контрастной МРТ с гадоксетовой кислотой над КТ с контрастным усилением и даже над МРТ с внеклеточным контрастом [172].

Кроме того, в нескольких работах последних лет была исследована чувствительность DWI для выявления метастазов в печени. Kim H.J., et al. сообщили о более высокой чувствительности DWI, чем КТ (79 % против 50 %) [112]. M. Bruegel et al. сравнили DW-EPI с задержкой дыхания с T2-TSE и обнаружили, что DW-EPI более чувствителен, чем неконтрастная МРТ, для очагов > 1 см (88–91 % и 45–62 %) и очагов < 1 см (85 % и 26 % – 44 % %) [66]. A.D. Hardie et al. даже не обнаружили существенной разницы в чувствительности DWI-MRI по сравнению с внеклеточной CE-MRI (66,3 % против 73,5 %) и пришли к выводу, что DWI является разумной альтернативой контрастной МРТ [96] в случае противопоказаний для применения контрастного вещества.

Инкрементальное значение благодаря комбинации DWI-MRI и CE-MRI было частью нескольких недавних исследований. Авторы обнаружили, что чувствительность для комбинированных последовательностей DWI-MRI и CE-MRI была значительно выше, чем для DWI-MRI или CE-MRI (95,5 % и 87,1 % и 90,6 %) [162; 92; 128].

1.2.1 Бесконтрастная магнитно-резонансная томография очаговых образований печени с использованием диффузионных, T1 и T2 взвешенных изображений

T1- и T2-взвешенные изображения играют важную роль в выявлении и характеристике метастазов в печени. Стандартными изображениями в настоящее время являются T1ВИ с быстрым градиентным эхом (SGE) (с или без подавления сигнала от жира) и T2ВИ с полуфурье-преобразованием одноразового турбо-спинового эха (HASTE).

Метастазы, как правило, определяются гипоинтенсивными в T1ВИ и изо- гиперинтенсивными в T2ВИ. Однако внутриузловое кровоизлияние, жир или отложение меди и гликогена могут вызвать появление гиперинтенсивных очагов в метастазах на последовательностях T1ВИ.

Симптом «мишени» виден на T2ВИ как гиперинтенсивный центр (отражающий некроз), окруженный менее интенсивным краем жизнеспособной опухоли, на T1ВИ как кольцо с низкой интенсивностью сигнала [136; 138; 58; 160; 104].

Диффузионно-взвешенные изображения применяются для количественного измерения диффузии молекул воды в биологических тканях, значение которой зависит от клеточных мембран, волокон и макромолекул. Высокая клеточность, например, опухоль, абсцесс, фиброз и цитотоксический отек приводят к ограничению диффузии, тогда как низкая клеточность и разрушенные клетки, некроз обычно не препятствуют диффузии. Предварительный диффузионный градиент обнуляет сигнал движущихся молекул воды, так что только неподвижные молекулы воды генерируют сигнал [59]. Чувствительность DWI

зависит от значения b-фактора: высокое значение b – высокая чувствительность, низкое значение b – низкая чувствительность. Диффузия количественно определяется измеряемым коэффициентом диффузии (ADC), которое рассчитывается для каждого вокселя [110; 26]. Низкие значения ADC показывают ограниченную диффузию, высокие значения ADC – свободную или беспрепятственную диффузию.

Коэффициент ADC (измеряемый коэффициент диффузии) исследовался как инструмент для характеристики поражения. ADC для метастазов широко варьируются в литературе между 0,94 и 2,87 и показывают значительное совпадение значений ADC гепатоцеллюлярной карциномы и даже доброкачественных гепатоцеллюлярных поражений. Поэтому характеристика очага должна всегда проводиться в сочетании со статической и контрастной динамической МРТ [102].

1.2.2 Контрастная магнитно-резонансная томография с неспецифическим и гепатоспецифическим контрастным усилением в диагностике метастазов печени

Хелаты гадолиния, используемые для МР-диагностики образований печени, имеют сходную фармакокинетику, попадают в печень через печеночную артерию и воротную вену и распределяются во внеклеточном интерстициальном пространстве. Хелаты гадолиния сокращают время релаксации T1 и T2 соседних водных протонов с преимущественным эффектом усиления сигнала на T1-взвешенных изображениях (и измеримых, но обычно не видимых потерь сигнала на T2 взвешенных изображениях).

Рекомендуемая доза хелатов гадолиния для визуализации печени составляет 0,1 ммоль/кг массы тела (0,2 мл/кг для всех 0,5 М хелатов гадолиния). Скорость болюсной инъекции составляет 2–3 мл/сек рекомендуются нативные T1-взвешенные последовательности с последующими динамическими T1-взвешенными 3D-GRE (трехмерное градиентное эхо) последовательностями с контрастным усилением.

Хелаты гадолиния обычно считаются очень безопасными контрастными веществами [86]. Однако следует обратить внимание на пациентов с почечной недостаточностью с уровнем креатинина < 30 мл/мин из-за риска нефрогенного фиброза.

Для гепатоспецифического контрастного усиления в настоящее время доступны следующие контрастные вещества: гадобенат димеглюмин (Gd-BOPTA; MultiHance®; Bracco, Милан, Италия) и гадоксетовая кислота (Gd-EOB-DTPA; Primovist®; Bayer-Schering, Берлин, Германия). Рекомендуемая доза для Gd-BOPTA составляет 0,1 ммоль/кг (0,2 мл/кг), для Gd-EOB-DTPA 0,025 ммоль/кг (0,1 мл/кг) [90]. Гадобенат димеглюмин и гадоксетовая кислота распределяются в сосудистом и экстраваскулярном пространстве во время артериальной, венозной и смешанной фазы и захватываются функционирующим гепатоцитом с помощью транспортера OATP1B1/B3 (мембранные белки переносчики) и выводятся из желчных канальцев через cMOAT (каналикулярный мультиспецифический переносчик органических анионов). Они объединяют преимущества динамических контрастных свойств внеклеточных контрастных препаратов с тканевой специфичностью гепатоспецифических контрастных препаратов, следовательно, рассматриваются как «комбинированные контрастные препараты». Время начала гепатобилиарной фазы зависит от контрастного вещества и рекомендуется через 60–120 мин для гадобената димеглюмина и 15–20 мин для гадоксетовой кислоты. 3–5 % гадобената димеглюмина и около 50 % гадоксетовой кислоты выводятся с желчью, оставшееся контрастной вещество выводится через почки.

Гепатобилиарные специфические контрастные вещества сокращают время релаксации T1, что приводит к увеличению интенсивности сигнала здоровой паренхимы печени на T1 – взвешенных изображениях в гепатобилиарной фазе. Последующее выделение в желчные канальцы позволяет визуализировать желчные пути (MR-холангиография). Отсутствие гепатоцитов и желчных протоков в метастазах печени делает их гипоинтенсивными в гепатобилиарной фазе к неизменной окружающей ткани.

Аллергические реакции встречаются редко и сопоставимы с таковыми для внеклеточных контрастных препаратов. Следует уделить внимание пациентам с почечной недостаточностью с СКФ < 30 мл/мин из-за риска нефрогенного фиброза. Кроме того, не рекомендуется применение для пациентов с низким уровнем билирубина > 3 мг/дл, поскольку билирубин и гепатобилиарный контрастный препарат конкурируют за транспортер [123].

1.3 Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с магнитно-резонансной и компьютерной томографией в диагностике очаговых изменений печени

Несколькими исследованиями показано, что метастазы в печени имеют активное поглощение фтордезоксиглюкозы (ФДГ), меченной фтором-18, поэтому могут иметь диагностическую ценность в обнаружении и уточнения характеристики образований в печени на ФДГ ПЭТ и ФДГ ПЭТ/КТ. В 2002 году авторы заявляют о ФДГ ПЭТ, как о лучшем методе неинвазивной визуализации с чувствительностью выявления метастазов в печени 90 % по сравнению с УЗИ, КТ и МРТ (55 %, 72 % и 55 %) [114]. Однако А.М. Maffione et al. обнаружили немного более низкую чувствительность к ПЭТ ФДГ по сравнению с МРТ и КТ для каждого пациента (93 % против 100 % и 98 %) и для каждого повреждения (66 % против 89 % и 79 %) [126]. С. Maegerlein et al. сравнили чувствительность ФДГ ПЭТ/КТ с МРТ, DWI и внеклеточными контрастными веществами и показали, что МРТ значительно превосходит ФДГ ПЭТ/КТ [125].

Преимущества ПЭТ/КТ по сравнению с традиционными методами – это возможность выявления внепеченочных метастазов, например, в не увеличенных лимфатических узлах, что, по крайней мере, приводит к изменению тактики лечения у 25 % пациентов. Другим преимуществом является оценка ответа на специфическое лечение метастазов в печени, продемонстрированного уменьшенным поглощением ФДГ из-за сниженного метаболизма. При этом необходимо учитывать, что чувствительность ПЭТ/КТ снижается при

химиотерапии и, следовательно, не должна выполняться ранее, чем через месяц после последнего сеанса химиотерапии [91].

ПЭТ/МРТ является более новым гибридным методом для оценки метастазов в печени. Он сочетает в себе преимущества метаболической визуализации, полученной из ФДГ ПЭТ, с анатомической информацией и чувствительностью обнаружения очагов, полученных с помощью МРТ. Высокие диагностические показатели ПЭТ/МРТ по сравнению с ПЭТ, КТ и даже ПЭТ/КТ продемонстрированы в последних исследованиях [119]. Однако не было обнаружено значимого различия в точности выявления метастазов в печени между ПЭТ/МРТ и МРТ с гадооксевой кислотой. Тем не менее, ПЭТ/МРТ представляется очень многообещающим, ориентированным на будущее методом, позволяющим проводить оценку всего тела в сочетании с наиболее точным обнаружением дополнительных ПЭТ-негативных метастазов и, с другой стороны, выявлять ложные результаты, положительные для ПЭТ, такие как абсцессы или вторичные воспалительные процессы при помощи МРТ [152].

Различные методы визуализации доступны для обнаружения и характеристики метастазов в печени. Многофазная компьютерная томография доказала свою эффективность в обнаружении метастазов в печени и достигает чувствительности примерно 92 %. Она обеспечивает единовременное исследование грудной клетки, живота и таза в одном обследовании и подходит для первичной диагностики первой линии (например, для неoadъювантной химиотерапии) и визуализации наблюдения. Двухэнергетическая компьютерная томография позволяет генерировать виртуальные неконтрастные изображения или изображения, специфичные для йода, и демонстрировать дальнейший потенциал развития. Недостатки данного метода в обнаружении и характеристике очагов < 10 мм и в случае жировой дистрофии печени. На сегодняшний день магнитно-резонансная томография представляет наиболее точную методику выявления и оценки характеристик метастазов в печени. В частности, использование специфических для гепатоцитов контрастных веществ и применение DWI позволяет надежно оценить очаги < 10 мм и даже очаги без

четких диагностических признаков, обнаруженные при компьютерной томографии печени. Это подчеркивается «заявлением ESGAR о МР-томографии печени и клиническом использовании гепатоспецифических контрастных веществ», составленной группой экспертов в области томографической визуализации печени [137]. Кроме того, магнитно-резонансная томография рекомендуется в дополнение к компьютерной томографии в дооперационном периоде и предоставляет надежную оценку после неоадьювантной химиотерапии [123].

1.4 Основные эффекты явления переноса намагниченности в магнитно-резонансной томографии при визуализации внутренних органов

Перенос намагниченности был впервые предложен к применению в МРТ в качестве способа получения специфического контраста изображений, принципиально отличающегося от традиционно используемых типов контраста, основанных на различиях времён релаксации и плотности протонов в биологических тканях. Кросс-релаксационная модель переноса намагниченности была описана в 1978 г. Edzes Н. Т. и Samulski Е. Т. [81]. В 1989 Балабан и Вольф стали применять методику *in vivo* [99].

Наблюдение эффекта переноса намагниченности основано на радиочастотном облучении объекта при достаточно большой отстройке от резонанса, что позволяет получить частичное насыщение намагниченности связанных протонов при минимальном воздействии на намагниченность свободных протонов [9; 159]. Степень уменьшения интенсивности сигнала ткани может быть оценена при помощи опорного изображения, полученного при отсутствии радиочастотного насыщения.

В последние годы эффект переноса намагниченности получил развитие в исследованиях изучения CEST (передача насыщения химическим обменом). Этот метод приобрел и продолжает набирать популярность благодаря нескольким функциям. CEST позволяет оператору переключать контраст изображения с помощью включения и отключения импульса предварительного насыщения.

Поскольку химический обмен может быть довольно чувствительным к наличию контрастного агента, эффект CEST может использоваться для изображения важных физиологических параметров, таких как pH [178; 49; 51] и уровни метаболитов [50; 174].

1.4.1 Виды переноса насыщения химическим обменом (CEST)

В последнее десятилетие было предложено множество молекул, которые служили бы агентами CEST. Авторами были предложены как минимум две классификации. По природе растворенного вещества: диамагнитный CEST (diaCEST) и парамагнитный CEST (paraCEST). По виду экзогенного агента CEST: липосомы (lipoCEST) и наночастицы (молекулы, содержащие сотни обменных групп). CEST с использованием гиперполяризованных газов (hyperCEST). Недавно была введена альтернативная, более организованная классификация, основанная на типе обменных видов: протонный обмен (эндогенный и экзогенный diaCEST, некоторый paraCEST), молекулярный обмен (paraCEST и hyperCEST) и купельные (липосомы и hyperCEST) [163; 130].

Химические типы групп протонного обмена, которые могут действовать как агенты diaCEST, в основном ограничены группами $-NH$, $-NH^2$ или $-OH$ [69; 176]. Эти группы могут быть эндогенными (то есть присутствовать в ткани) или экзогенными (то есть введенными в качестве контрастного агента). Эндогенный контраст использует обмен протонов в молекулах белковых цепей и небольших пептидах, присутствующих в ткани (например, в клетках или матрице). Группам необходимо иметь длинное время T_2 -релаксации, чтобы ее можно было отличить от широкого макромолекулярного компонента в ткани. Химический сдвиг агентов diaCEST обычно находится в пределах 5 ppm от воды. Некоторые из первых исследований CEST были выполнены с использованием агентов diaCEST глюкозы и йопамидола, с предположением, что эти агенты могут представлять преимущества для изображений опухолей, причем исходные изображения выглядят весьма обнадеживающими [169; 133; 108].

Соединения ParaCEST обычно являются экзогенными, тогда как многие агенты diaCEST являются эндогенными. Мало того, что соединения paraCEST часто требуют инвазивной инъекции, они также связаны с потенциальной токсичностью [48]. Основными экзогенными агентами являются липосомы (lipoCEST) и наночастицы (молекулы, содержащие сотни обменных групп), гиперполяризованные газы (hyperCEST) [161].

Наиболее интересными и перспективными являются эндогенные контрастные вещества (diaCEST). Amide CEST – наиболее широко используемое изображение CEST на сегодняшний день, и оно имеет наиболее стабильное детектирование по сравнению с другими изображениями diaCEST *in vivo* при 3 Тл. Amide CEST также широко известен как передача амидных протонов (APT). Основными известными эндогенными агентами APT являются белки и пептиды ткани. Основными клиническими применениями для APT являются обнаружение рака и ишемического инсульта [178; 176].

В области опухоли концентрация белков повышается по сравнению с окружающими тканями, а увеличение внутриклеточных обменов приводит к увеличению уровня APT. APT продемонстрирован для классификации опухолей [175; 177; 155; 139; 153; 117], дифференциации опухоли от отека и разграничения прогрессирования опухоли от радиационного некроза [176]. Помимо опухолей головного мозга, APT также применялся в диагностике злокачественного поражения молочной железы [80; 79] и простаты [106; 68]. Расширение APT в других областях тела, хотя и многообещающее, осложняется проблемами движения.

1.4.2 Перенос насыщения химическим обменом (CEST) аминных протонов

Аминные группы могут быть найдены как в аминокислотах, так и в пептидах. Два важных эндогенных метаболита для CEST-визуализации с использованием аминных групп – глутамат и креатин. Глутамат является важным нейротрансмиттером, ответственным за возбуждающую передачу в центральной нервной системе [69]. МР-картография глутамата *in vivo* может предоставить

ценную информацию для неврологических исследований и нейродегенеративных заболеваний [53], таких как болезнь Альцгеймера [98]. Так же потенциальные области применения картирования глутамата применяются при визуализации ишемических нарушений головного мозга [69; 171], в спинном мозге в качестве биомаркера для неврологических нарушений и травм спинного мозга [115].

Креатин является продуктом фермента креатинкиназы (СК), который катализирует обратимое превращение креатина (Cr) в фосфокреатин (PCr) [97]. Фосфокреатин (PCr) потребляется при быстрой регенерации АТФ во время мышечного сокращения, что, следовательно, приводит к увеличению концентрации Cr, который можно использовать в качестве биомаркера для метаболизма мышц в нормальных и патологических условиях. Как правило, *in vivo* обнаружение Cr было возможно только с помощью МР-спектроскопии [111]. Сообщалось о высоком уровне Cr-CEST в скелетной мышце, показывающем повышение уровня креатина сразу после тренировки и снижение до нормального уровня в течение периода восстановления [116; 144]. Способность отображать мышечный энергетический метаболизм может быть полезна при изучении заболеваний миокарда [140].

1.4.3 Перенос насыщения химическим обменом (CEST) гидроксильных протонов

Группа гидроксила (-ОН) находится ближе всего к воде среди всех агентов diaCEST (эндогенные контрастные вещества) и характеризуется сравнительно высоким обменом. Использовались метаболиты с обменными гидроксильными протонами, такими как гликозаминогликан (Gag), мио-инозитол (MI) и глюкоза [168].

Гликозаминогликан является важной составляющей хряща. Его потеря и аномальное распределение могут быть использованы в качестве индикатора повреждения хряща и дегенерации, например, при остеоартрите [124; 121]. Что и продемонстрировали авторы при использовании картирования гликозаминогликана на МРТ с напряженностью магнитного поля 7Т [148].

1.4.4 Применение эффекта переноса намагниченности в клинической практике в гепатологии

Перенос намагниченности (МТ) предусматривает вид МР-контраста на основе биохимических свойств, обусловленных взаимодействием намагниченности между свободными протонами воды и протонами макромолекул [82; 167]. Перенос намагниченности осуществляется применением внерезонансного радиочастотного импульса, для селективного насыщения высокомолекулярных протонов [57; 94]. Насыщение этих протонов переданы объемными протонами воды через процесс кросс-релаксации и/или химического обмена. На основе полученного контраста М. Mahfouz et al. доказали повышение контрастного эффекта между гемангиомой и здоровой тканью печени, однако со злокачественными и метастатическими опухолями различия контраста не было достигнуто [127].

В последние десятилетия при изучении картирования кислотности образований доказано, что снижение внеклеточного рН (pHe) является характерным для большинства злокачественных опухолей [166]. РН микроокружения опухоли обычно кислый, в диапазоне от 6,5 до 6,9, тогда как рН нормальной ткани составляет приблизительно от 7,2 до 7,5 [87]. Внеклеточный ацидоз опухоли является результатом увеличения производства молочной кислоты высоким аэробным гликолизом [88] и плохой перфузией опухолевых клеток [105]. Эта результирующая кислотность может усилить агрессивность опухоли [83], метастазов [89], хромосомные перегруппировки [132] и ангиогенез [150]. Кроме того, низкий рН также приводит к резистентности к лучевой терапии и специфическим химиотерапевтическим средствам [63]. Кислотные опухоли более чувствительны к слабокислотным химиотерапиям, таким как эзомепразол, чем к химиотерапии с низкой базой, таким как доксорубин [145; 73]. Кроме того, показано, что модуляция опухолевого рН модели рака молочной железы у мышей снижает появление метастазов и улучшает выживаемость [142]. Учитывая связь кислотности со злокачественной опухолью, точное измерение рН опухоли

может в значительной степени способствовать определению злокачественности и прогнозированию терапевтической эффективности. В своем исследовании [75] авторы смоделировали опухоль в печени крысы и обнаружили снижение эффекта переноса намагниченности в опухоли.

Другие исследования эффекта переноса намагниченности связаны с обнаружением и стадированием цирротических изменений паренхимы печени [147; 76]. Цирроз представляет собой наиболее позднюю стадию фиброза печени, заболевание, при котором повторяющиеся травмы печени приводят к прогрессированию накопления внеклеточного матрикса, что в конечном итоге приводит к потере гепатоцитов и печеночной дисфункции [60]. Количество депонированного внеклеточного матрикса в цирротической печени примерно в шесть раз больше, чем в нормальной печени и качественно отличается от внеклеточного матрикса нормальной печени и состоит из большого количества коллагена, протеогликанов и других макромолекул [85; 84]. Гистологическая оценка фиброза также является неотъемлемо субъективным процессом и подвержена изменчивости выборки. Степень вариаций от интерпретации экспертами-гистопатологами может достигать 20 % [65]. Эти ограничения делают биопсию печени несколько субоптимальной для диагностики и продольного мониторинга у населения в целом. Необходима неинвазивная и количественная методика оценки фиброза печени и мониторинга прогрессирования заболевания или терапевтического вмешательства. Авторы сообщили, что спектроскопия PRESS-CEST предлагает перспективный новый метод одновременного измерения локальных уровней гликогена и липидов *in vivo* при 3Т. Исследование заключалось в создании искусственных фиброзных изменений путем введения крысам CCl_4 , результаты оказались положительными, но все же авторы утверждают, что требуется доработка импульсной последовательности и последующие пилотные испытания [61].

В ходе изучения литературы не было найдено работ на тему применения эффекта переноса намагниченности в качестве селективного подавления МР-сигнала от жиросодержащих соединений для улучшения контрастности

изображения, так же нет стандартизированного подхода и оптимизированной последовательности с эффектом переноса намагниченности для исследования печени.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Фантомное исследование разработки липоспецифической импульсной последовательности с переносом намагниченности: материалы и методы

Фантомные исследования проводились на высокопольном МР томографе Toshiba Titan Octave напряжённостью магнитного поля 1,5 тесла с амплитудой градиентной системы 30 мТ/м и скоростью изменения напряженности магнитного поля 50 мТ/(м×мс). Материалом фантомного исследования служили: дистиллированная вода, жиросодержащий фантом, содержащий в составе ненасыщенные жирные кислоты, имеющие $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ группу и гадолиний содержащее соединение (гадопентеновая кислота «Магневист», 0,1 ммоль/л, разведение – 1:400). Пробирки располагались рядами в центре квадратурной головной катушки ($n = 4$), по три пробирки с каждым веществом в ряду для увеличения количества измерений (рисунок 1).



Рисунок 1 – Расположение фантомов в квадратурной катушке (по 3 пробирки каждого вещества)

Параметры последовательности T1 TSE MTC: $\text{TR} = 650$, $\text{TE} = 20$, $\text{MX} = 256$, $\text{FOV} = 11$ см. Подбор параметров внерезонансного насыщающего импульса проводился в диапазоне для $\text{FA} = (0; 800)$ и $\text{Offset Freq} = (-1200; 1200)$, с шагом 100 для обоих параметров. Длительность программы составила 30 сек.

Измерение интенсивности проводили на консоли МР-томографа и заносили в таблицу Microsoft Excel-2016. Эффект переноса намагниченности оценивали с помощью коэффициента MTR (Magnetization Transfer Ratio – коэффициент переноса намагниченности) по формуле (1):

$$\text{MTR} = ((M_0 - M_T) / M_0) \times 100 \% \quad (1)$$

где M_0 – интенсивность без внерезонансного импульса;

M_T – интенсивность с внерезонансным импульсом.

2.2 Клиническое исследование диагностики метастатических поражений печени

Работа выполнялась на базе областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер» в соответствии с решением этического комитета № 150 от «16» ноября 2016 г. Всего при проспективном наблюдении нами были проанализированы изображения у 82 пациентов, которым было проведено 85 исследований МРТ органов брюшной полости.

Критерии включения больных в исследование:

- 1) онкологический анамнез;
- 2) морфологическая верификация первичного образования;
- 3) семиотические признаки метастатического поражения печени по данным мультипараметрического исследования.

Критерии исключения больных из исследования:

- 1) отсутствие одной из изучаемых последовательностей в протоколе сканирования;
- 2) отсутствие динамического контрастного усиления;
- 3) артефакты от движения и неоднородности магнитного поля в области интереса;
- 4) отсутствие морфологической верификации при наличии единичного очага в паренхиме печени.

2.2.1 Материал клинического исследования

Всего в наше исследование включено 67 исследований МРТ органов брюшной полости с динамическим контрастированием и с постконтрастными изображениями на основе переноса намагниченности, выполненных у 64 пациентов с метастатическим поражением печени, которые соответствовали критериям включения. У одной из пациенток было проведено дополнительно 3 повторных исследования, выполненных для оценки ответа на специфическое лечение. 18 МРТ исследований органов брюшной полости с неспецифическим контрастным усилением были исключены из-за артефактов в зоне интереса от движения и газа в кишечнике. В динамическом наблюдении и при первичном обращении пациентов было выполнено 85 исследований УЗИ, 136 исследований МРТ и 63 – КТ. Средний возраст общей группы пациентов, включенных в исследование, составил 60,31 ($\pm 11,4$) лет (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Пациенты	Количество	Пол, %	Возраст
Мужчины	36	42,4	60,1 ($\pm 12,8$)
Женщины	28	57,6	60,53 ($\pm 10,3$)

В соответствии с целями и задачами пациенты были подразделены на две группы. Первая клиническая группа (n = 49 пациентов, 52 исследования) с применением неспецифических гадолиний содержащих контрастных препаратов (таблица 2).

Таблица 2 – Краткая характеристика первой клинической группы

Локализация первичного образования	Количество пациентов (n = 49)
Рак органов желудочно-кишечного тракта	34
Рак органов мочеполовой системы	3
Рак органов дыхания	3
Метахронный рак	3
Рак молочной железы	4
Рак мягких тканей	2

Вторая клиническая группа (n = 15 пациентов, 15 исследований) с применением гепатоспецифического гадолиний содержащего контрастного препарата на основе гадоксетовой кислоты (таблица 3).

Таблица 3 – Краткая характеристика второй клинической группы

Локализация первичного образования	Количество пациентов (n = 15)
Рак органов желудочно-кишечного тракта	8
Рак органов мочеполовой системы	3
Рак молочной железы	4

2.2.2 Дизайн клинического исследования

Каждую клиническую группу мы разделили на подгруппы по васкуляризации очаговых образований с помощью анализа динамического контрастного усиления (рисунок 2) по методу, предложенному в работе L. Braga et al. [64].

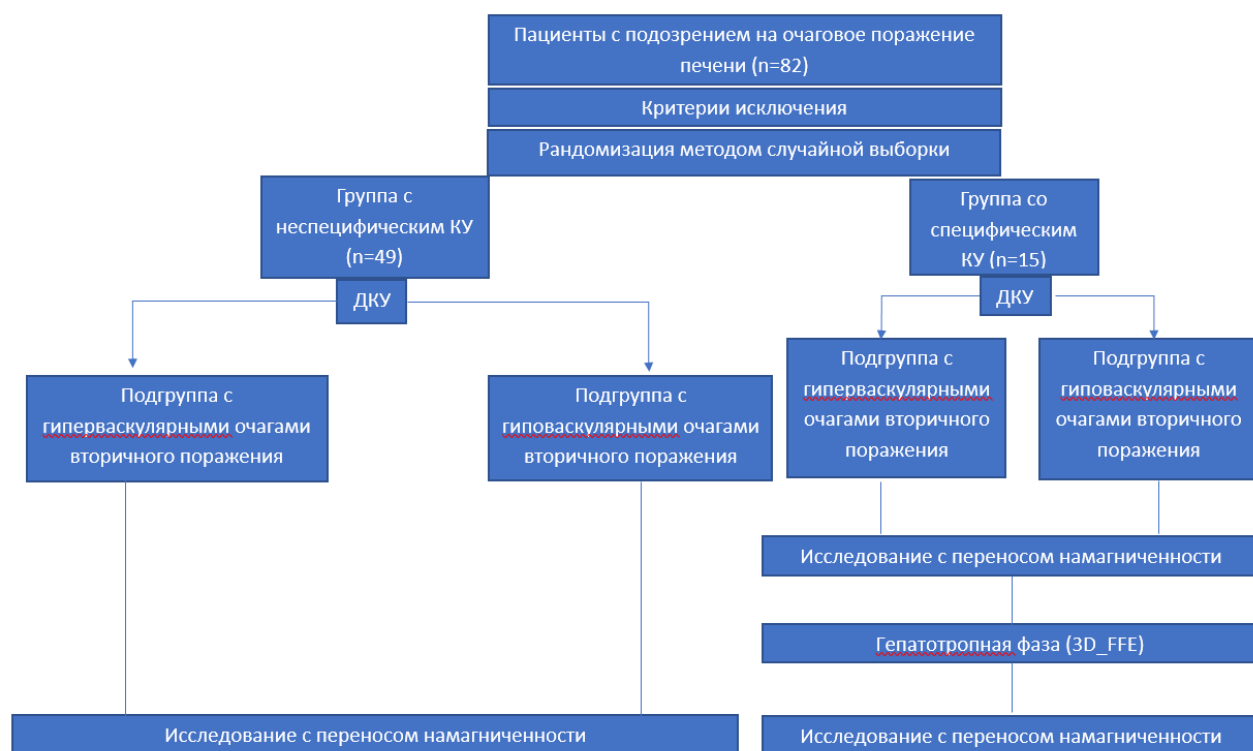


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Характер сосудистой васкуляризации очагов классифицировался следующим образом: если интенсивность очага в артериальную фазу

контрастного усиления была выше или равна интенсивности интактной паренхимы печени, поджелудочной железы или коркового вещества почек, то пациента относили к группе с преимущественным наличием очагов гиперваскулярного характера, если напротив, то гиповаскулярного [64].

2.2.3 Методы клинического исследования

Клинические исследования проводились на высокопольном МР томографе Toshiba Titan Octave напряжённостью магнитного поля 1,5 Тесла с амплитудой градиентной системы 30 мТ/м и скоростью изменения напряженности магнитного поля 50 мТ/(м×мс).

Протокол мультипараметрического сканирования органов брюшной полости с неспецифическим контрастным усилением включал в себя последовательности взвешенные по: T2SE во фронтальной и аксиальной плоскостях на задержке дыхания, T1 GR (FE_skip) в аксиальной плоскости на задержке дыхания, T2 SE FatSat в аксиальной плоскости на свободном дыхании, T1 GR (FE_dual) в фазе и противофазе в аксиальной плоскости на задержке дыхания, DWI в аксиальной плоскости на свободном дыхании с последующим автоматическим получением ADC-карты. Затем проводилось динамическое контрастное усиление с получением артериальной, венозной и смешанной фаз (T1 3DFFEGRE), экспериментальная последовательность с применением переноса намагниченности (T1 TSE MTC), постконтрастные последовательности (T1 3DFFEGRE во фронтальной плоскости и T1 GR (FE_skip) в аксиальной плоскости) (таблица 4).

Протокол сканирования с гепатоспецифическим контрастным усилением включал в себя следующие последовательности взвешенные: T2SE во фронтальной плоскости на задержке дыхания, T1 GR (FE_skip) в аксиальной плоскости на задержке дыхания, T1 GR (FE_dual) в фазе и противофазе в аксиальной плоскости на задержке дыхания, DWI в аксиальной плоскости на свободном дыхании с последующим автоматическим получением ADC-карты.

Таблица 4 – Протокол сканирования органов брюшной полости

Последовательность	Параметры			
	TR	TE	FatSat	толщина среза
T2 SE (аксиальная, фронтальная)	16000	78,0	–	6
T1 GR (FE_skip) (аксиальная)	143	4,0	+	6
T2 SE (аксиальная)	2750	60,0	+	6
T1 GR (FE_dual) (аксиальная)	148	2,4/4,8	–	6
DWI (SE/IR) (аксиальная)	7538	100	+	6
T1 3DFE GRE (аксиальная)	4,8	1,9	+	6
T1 TSE MTC (аксиальная)	420	10,0	–	4,5

Затем проводилось динамическое контрастное усиление с получением артериальной, венозной и смешанной фаз (T1 3DFE GRE), экспериментальная последовательность с применением переноса намагниченности (T1 TSE MTC), постконтрастные последовательности (T1 3DFE GRE во фронтальной плоскости и T1 GR (FE_skip) в аксиальной плоскости), T2SE в аксиальной плоскости на задержке дыхания, T2 SE FatSat в аксиальной плоскости на свободном дыхании. Гепатоспецифическую фазу оценивали на 12 минуте после введения контрастного препарата (динатриевая соль гадооксевой кислоты «Примовист», 0,25 ммоль/мл), с повторением постконтрастных последовательностей и последовательности с переносом намагниченности.

Зоны интереса были обозначены в нативную, артериальную, венозную, смешанную и гепатоспецифическую фазы, в постконтрастных изображениях с эффектом переноса намагниченности после внутривенного введения парамагнетика и в гепатоспецифическую фазу.

Обработка полученных данных осуществлялась на программе RadiAnt DICOM Viewer 4.2.1. В области метастатического очага обводилась зона интереса (ROI) не менее 0,3 см², и она выбиралась таким образом, чтоб исключить попадание некротических масс и кистозного компонента (рисунок 3). Полученные значения ROI нами вносились в таблицу Microsoft Excel-2016 для статистической обработки результатов.

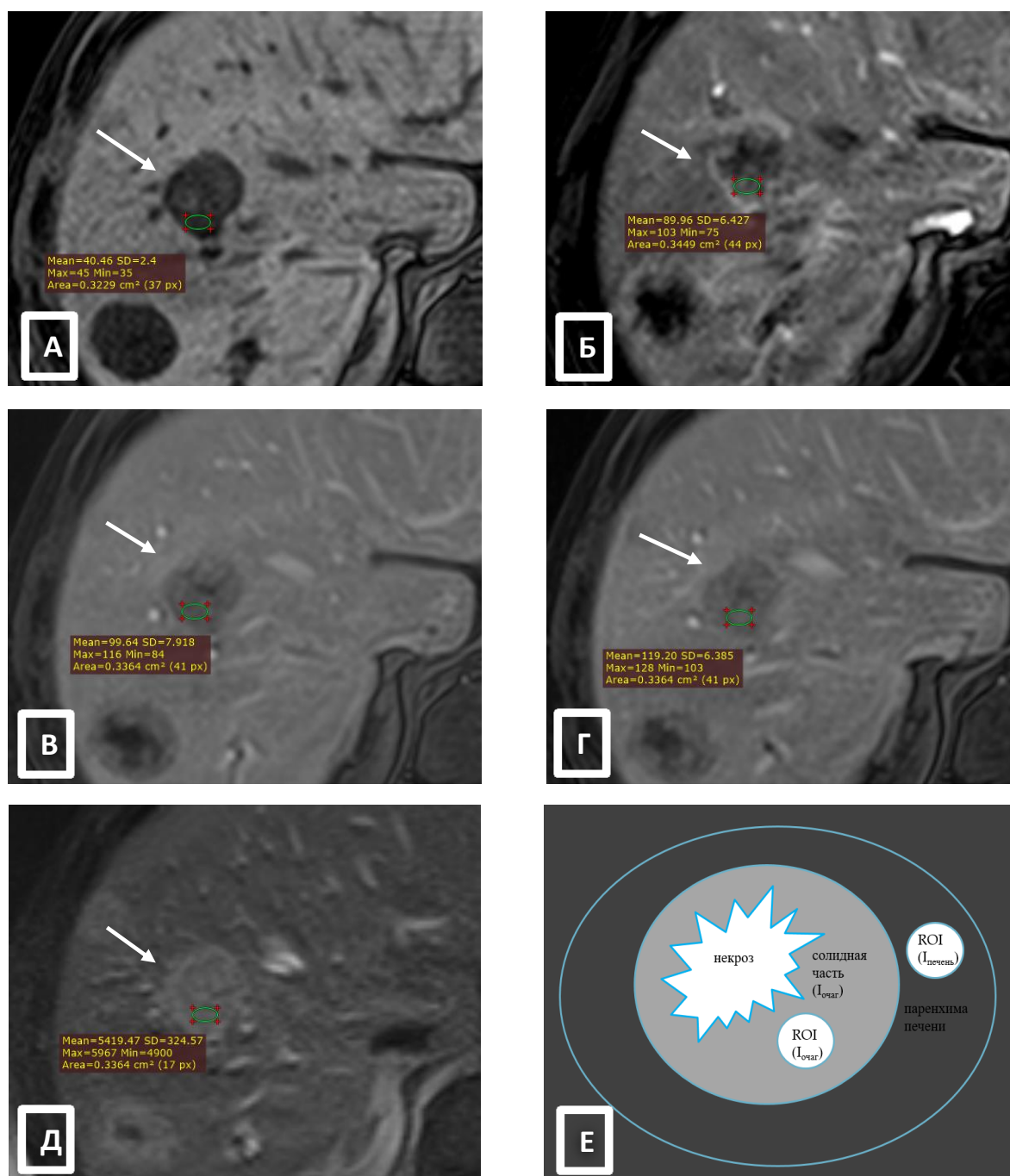


Рисунок 3 – Пример сбора данных интенсивности очагового образования печени.

Динамическое контрастное усиление и последовательность с переносом
намагниченности

Примечание – А – нативная фаза; Б – артериальная фаза; В – венозная фаза; Г – смешанная фаза; Д – T1 TSE MTC; Е – схематическое расположение зоны интереса.

В полученной таблице для каждого очагового поражения печени, на каждой импульсной последовательности в режимах сканирования ДКУ (3D_FFE) и T1-TSE-MTC с расчётом коэффициента контраста (КК) по формуле (2):

$$КК = (I_{\text{очаг}} - I_{\text{печень}}) / I_{\text{печень}} \times 100 \% \quad (2)$$

где $I_{\text{очаг}}$ – интенсивность изображения солидной части очага вторичных изменений; $I_{\text{печень}}$ – интенсивность прилегающей паренхимы печени вокруг очага вторичных изменений после внутривенного контрастирования.

Интенсивность изображения зависит от получаемого эхо-сигнала от биологических тканей, является сложной функцией, зависящей от множества параметров релаксации протонов в ткани (протонной плотности, их T_1 и T_2 релаксации, микроокружения, вязкости, движения жидкостей и т. д.), а также от параметров используемой импульсной последовательности.

Для оценки васкуляризации метастатических очагов нами использована шкала из 3 категорий: гиповаскулярный, изоваскулярный, гипervasкулярный, так как часть метастазов по контрастности были идентичны окружающей интактной паренхиме печени. Для определения пороговых значений изоваскулярных метастазов в 1-ой клинической группе провели кластерный анализ значений коэффициента контраста (КК) с разделением на 3 категории.

Для оценки чувствительности выявления метастатических очагов в 1-й и 2-й группах на изображениях с переносом намагниченности относительно «золотого стандарта» диагностики – динамического контрастного усиления, было выполнено разделение очагов по размерам. По результатам каждого исследования ДКУ печени выделялось несколько очагов и делилось на группы в зависимости от размера: 1 – от 5 до 10 мм; 2 – от 10 до 20 мм. Выделенные очаги оценивали в каждой фазе динамического контрастного усиления и на постконтрастных изображениях с эффектом переноса намагниченности. Факт визуального выявления очаговых образований на изображениях с переносом намагниченности относительно результатов ДКУ в каждую фазу сканирования записывали в таблицу: 1 – если очаг четко визуализируется и 0 – если очаг не визуализировался.

Для качественной оценки контрастного усиления гепатоспецифическим контрастным препаратом мы провели ранговый анализ с использованием двух 3-точечных шкал в трех группах метастазов, разделенных по размерам: 5 мм, 5–10 мм и более 10 мм. Измерения проходили в импульсных последовательностях: ДКУ (3D_FFE), T1 TSE MTC на 3 минуте после в/в введения контрастного препарата, 3D_FFE на 12 минуте (гепатоспецифическая фаза) и T1 TSE MTC на 13 минуте после в/в контрастного препарата:

I) Вклад в определение метастатического поражения:

«1» – не позволил выявить признаки метастатического поражения;

«2» – улучшило выявление признаков метастатических очагов;

«3» – не могли быть выявлены признаки метастатических очагов без данной ИП.

II) Выявление очага в печени:

«1» – очаги в печени не выявлены;

«2» – сомнительное выявление очаговых изменений в печени;

«3» – очаговые изменения в печени выявлены достоверно, как монометодом.

Результаты ранжирования заносили в таблицу и усредняли для каждого пациента.

2.3 Статистическая обработка

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программ SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и MedCalc 12.1.14.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий нормальности Шапиро-Уилка (распределение считали нормальным при $p > 0,05$). При описании количественных показателей использовали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD) для нормально распределенных выборок, медиану (Me) и межквартильные интервалы (25-й и 75-й процентиль) для совокупностей, не подчинявшихся закону нормального распределения. Достоверность межгрупповых различий величин

оценивали при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Для определения различий между связанными группами использовали тест Фридмана. Для оценки различий зависимых совокупностей использовали парный критерий Вилкоксона. Для оценки выявляемости метастатических очагов применяли критерии Кохрена и Мак-Немара.

Для нахождения пороговых значений коэффициента контраста и сравнения диагностической эффективности исследуемых в работе методик определения васкуляризации проводили ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Показатель информативности диагностического теста получали путем определения площади под ROC-кривой – Area Under Curve (AUC). Сравнение площадей под ROC-кривыми было выполнено методом DeLong. Коэффициент площади под кривой, находящийся в интервале 0,9–1,0 – рассматривали как показатель наивысшей информативности диагностического метода; 0,8–0,9 – хорошей; 0,7–0,8 – приемлемой; 0,6–0,7 – слабой; 0,5–0,6 – чрезвычайно слабой.

В связи с отсутствием истинно отрицательных и ложно положительных результатов, диагностическая оценка выявления метастатических очагов на изображениях с переносом намагниченности проводилась только с расчетом чувствительности по формуле (3):

$$\text{Чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100 \%, \quad (3)$$

где ИП – количество истинно положительных результатов;

ЛО – количество ложноотрицательных результатов.

За ИП результат принималось отчетливая визуализация очага на трех из четырех фаз динамического контрастного усиления, ЛО результат – отсутствие или нечеткая визуализация очага на одной из фаз динамического контрастного усиления и на последовательности с эффектом переноса намагниченности.

Во всех процедурах статистического анализа изменения считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Фантомные исследования

По результатам фантомных исследований была определена зависимость коэффициента переноса намагниченности (MTR) от частоты смещения (offset frequency) при фиксировании угла отклонения на максимальном значении $FA = 800^\circ$ (рисунок 4).

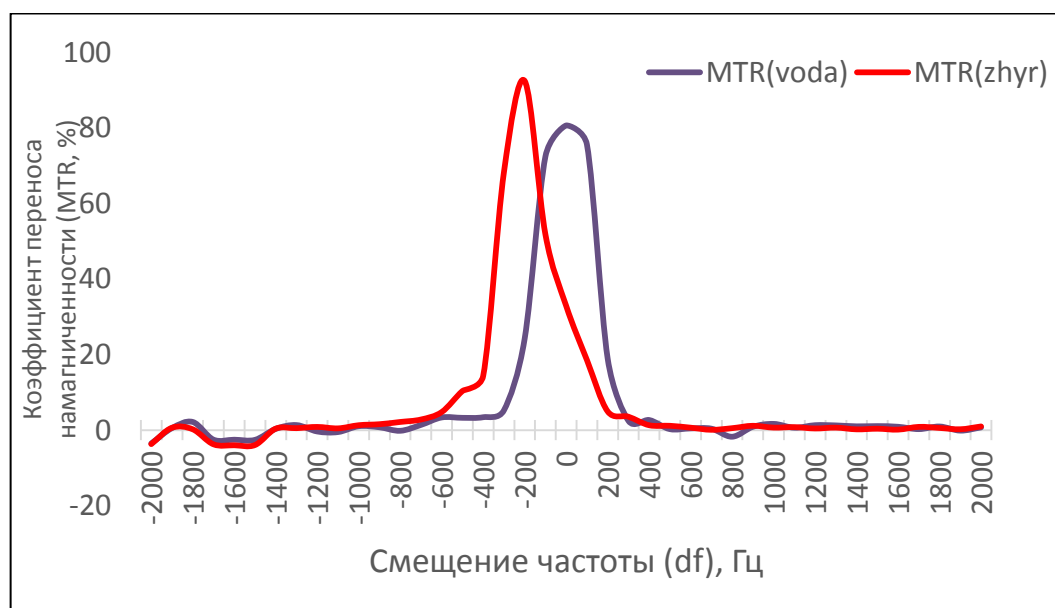


Рисунок 4 – Зависимость эффекта переноса намагниченности от частоты преднасыщающего импульса (при $FA = 800^\circ$)

При фиксированном максимальном значении угла отклонения $FA = 800$ во всем диапазоне смещений резонансной частоты (Offset freq или df) от -2000 Hz до +2000 Hz нами выявлен пик смещения частоты $df = -200$ Hz, при котором наблюдается наибольшее подавление сигнала от жиросодержащего фантома на T1-взвешенных изображениях (рисунок 5). Снижение интенсивности МР-сигнала объясняется изменением времени T2 релаксации и химическим обменом между пулом связанных протонов водорода жиросодержащих макромолекул и свободных протонов воды. В то же время возможным является прямое воздействие преднасыщающего импульса при частоте смещения $df = -200$ Hz на

протоны макромолекул жиросодержащих соединений, что вызывает снижение интенсивности на T1-взвешенных изображениях.

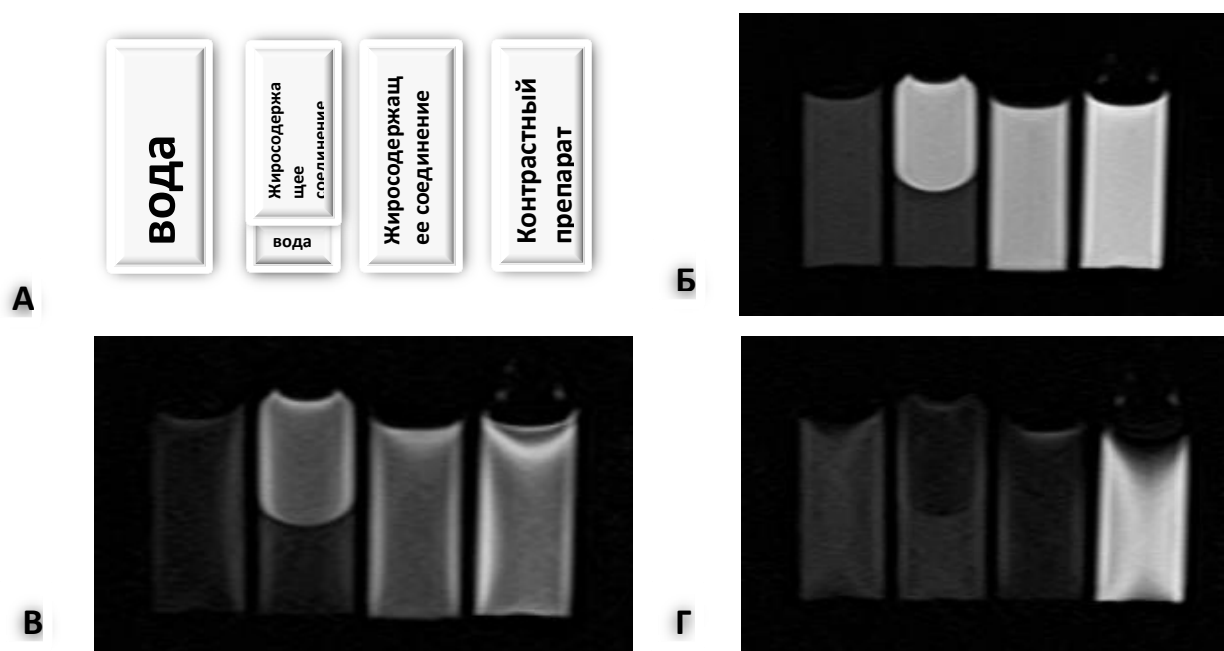


Рисунок 5 – T1-взвешенные изображения фантомов с эффектом переноса намагниченности

Примечание – а) схема расположения фантомов; б) T1 TSE без импульса переноса намагниченности; в) T1 TSE MTC с преднасыщающим импульсом переноса намагниченности ($df = -200$ Hz, $FA = 800^\circ$); г) T1 TSE MTC с преднасыщающим импульсом переноса намагниченности ($df = -200$ Hz, $FA = 600^\circ$).

Коэффициент переноса намагниченности зависит не только от частоты смещения (df), но и от амплитудной характеристики, задающей мощность воздействия импульса на протоны – от угла отклонения (FA). При фиксировании частоты отклонения $df = -200$ Hz и при изменении угла отклонения от 100° до 800° выявлена зависимость отношения переноса намагниченности (MTR) от угла отклонения (рисунок 6). Зависимость имеет нелинейный характер, с двумя выраженными пиками углов отклонения при значениях $FA = 200^\circ$ и $FA = 600^\circ$. Выявленные значения угла отклонения позволяют подавить сигнал от жиросодержащих макромолекул до 80 % в сравнении с водными фантомами с контрастным препаратом (рисунок 5 Г). Таким образом, полученные комбинации параметров угла отклонения ($FA = 600^\circ$) и частоты смещения ($df = -200$ Hz)

позволяют подавить сигнал от жиросодержащих молекул и могут быть исследованы в клинической части исследования для диагностики очаговых изменений печени относительно стандартного магнитно-резонансного томографического сканирования с ДКУ.

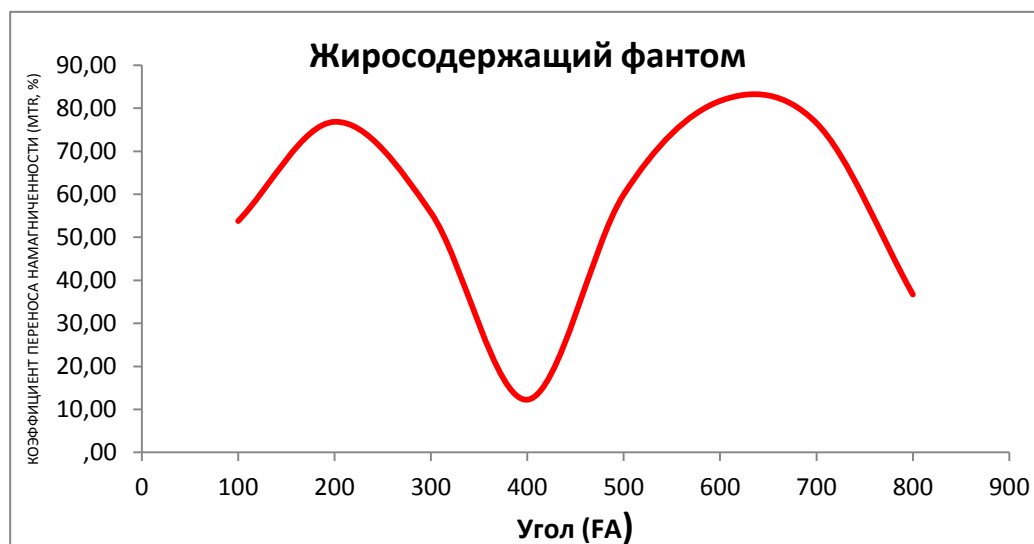


Рисунок 6 – Зависимость эффекта переноса намагниченности от угла отклонения (FA) преднасыщающего импульса с фиксированной частотой смещения (offset frequency) $df = -200$ Hz

3.2 Клинические исследования эффекта переноса намагниченности в диагностике очаговых образований печени

Дизайн клинического исследования проходил в два этапа. Согласно дизайну исследования, нами были составлены неоднородные по полу и возрасту группы пациентов в зависимости от типа контрастного препарата (неспецифический или гепатоспецифический), используемого для визуализации очаговых изменений печени, а также в зависимости от характера васкуляризации очагов в печени (по L. Braga et al. 2004). Итоговое распределение пациентов по группам представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение исследований с вторичными очаговыми изменениями в печени по васкуляризации (по L. Braga et al. 2004)

Группы	Подгруппы по васкуляризации	Количество исследований	%, абс
Неспецифический парамагнетик (n = 52, исследований)			
Группа 1 n = 52	Гиперваскулярные	14	27,14
	Гиповаскулярные	38	51,42
Гепатоспецифический контрастный препарат (n = 15, исследований)			
Группа 2 n = 15	Гиперваскулярные	5	7,14
	Гиповаскулярные	10	14,28

Всего в клиническом исследовании импульсной последовательности с эффектом переноса намагниченности ($df = -200$ Hz; $FA = 600^\circ$) выявлены и проанализированы 223 метастатических очагов в печени в 67 исследованиях: с неспецифическим контрастированием (n = 52) и с гепатоспецифическим контрастированием препаратом гадоксетовой кислоты (n = 15).

Распределение пациентов с вторичным поражением печени по локализации первичного образования выглядела следующим образом (таблица 6, таблица 7).

Таблица 6 – Распределение больных по локализации первичного образования в 1-й клинической группе

Локализация первичного образования	Количество пациентов (n = 49)
Гиповаскулярные (n = 35)	
Рак желудка	5
Рак кишечника	20*
Рак мочевого пузыря	1
Рак легкого	2
Рак поджелудочной железы	1
Рак шейки матки	2
Рак желчного пузыря	1
Метахронный рак: - рак сигмовидной кишки и кожи; - рак подвздошной кишки и кожи; - рак сигмовидной кишки и молочной железы	3
Гиперваскулярные (n = 15)	
Рак желудка	3
Рак кишечника	2*
Рак молочной железы	4

Продолжение таблицы 6

Локализация первичного образования	Количество пациентов (n = 49)
Рак пищевода	1
Меланома	1
Рак легкого	1
Саркома мягких тканей	1
Рак поджелудочной железы	1
GIST – тонкого кишечника	1

Таблица 7 – Распределение больных по локализации первичного образования в 2-й клинической группе

Локализация первичного образования	Количество пациентов (n = 15)
Гиповаскулярные (n = 10)	
Рак желудка	2
Рак кишечника	3
Рак молочной железы	4
Рак поджелудочной железы	1
Гиперваскулярные (n = 5)	
Рак почки	1
Рак мочевого пузыря	2
Рак желудка	1
GIST – тонкого кишечника	1
Примечание -* пациент с динамическим наблюдением указан в обеих подгруппах.	

3.2.1 Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с неспецифическим контрастным усилением с использованием эффекта переноса намагниченности

В 1-ой клинической группе с использованием неспецифического парамагнетика оценивались параметры контрастного усиления в каждую фазу динамического протокола сканирования и для каждого выявленного очага вторичных метастатических изменений более 1 см, как отношение интенсивности солидной части очага к фону в процентах (KK_NoK – до контрастирования, KK_art – в артериальную фазу, KK_ven – в порто-венозную фазу, KK_smesh – в смешанную фазу, KK_MTC – в постконтрастную фазу с использованием эффекта переноса намагниченности). Полученные коэффициенты в каждую фазу не

подчиняются нормальному закону распределения (критерий Шапиро-Уилка, $p > 0,05$) и были описаны с помощью медианы, первого и третьего квартилей.

При сравнении коэффициентов контрастности в каждую фазу динамического контрастного усиления (ДКУ) и в постконтрастную фазу с эффектом переноса намагниченности (T1-TSE-MTC) независимых подгрупп пациентов с гиперваскулярными и гиповаскулярными метастазами выявлено наличие статистически значимых различий коэффициентов контрастности при ДКУ в артериальную, венозную и смешанную фазы, а также на изображениях с эффектом переноса намагниченности (критерий Мэнна-Уитни, $p < 0,001$). В нативную фазу ДКУ статистически значимые различия между подгруппами пациентов с гипо- и гиперваскулярными очагами не выявлены ($p = 0,1602$) (таблица 8, рисунок 7).

Таблица 8 – Сравнение коэффициентов контраста гипер- и гиповаскулярных метастазов (критерий Мэнна-Уитни; $p < 0,05$)

Фазы контрастирования	Гиперваскулярные Me (Q_1 ; Q_3); $n = 47$	Гиповаскулярные Me (Q_1 ; Q_3); $n = 115$	Уровень значимости p
Бесконтрастная	-28,02 (-40,22; -14,03)	-37,43 (-43,24; -27,99)	$p = 0,1602$
Артериальная	48,79 (33,41; 65,53)	-29,15 (-42,76; -19,06)	$p < 0,0001$
Венозная	13,28 (0,19; 21,06)	-40,37 (-49,04; -22,91)	$p < 0,0001$
Смешанная	14,36 (-2,84; 25,19)	-30,33 (-43,45; -21,06)	$p < 0,0001$
МТС на 3 минуте после в/в	50,56 (37,25; 71,03)	31,86 (16,62; 44,44)	$p = 0,0008$

При неспецифическом контрастном усилении у пациентов с гиповаскулярными метастазами на изображениях ДКУ (рисунок 8 Б, В, Г) наблюдается слабое накопление парамагнетика по периферии и в области внутренних перегородок, не отличимое от контрастного усиления паренхимы печени, в то время как на изображении с эффектом переноса намагниченности, контрастное усиление выявлено по периферии метастатического очага с более интенсивным контрастирующим эффектом (рисунок 8 Д).

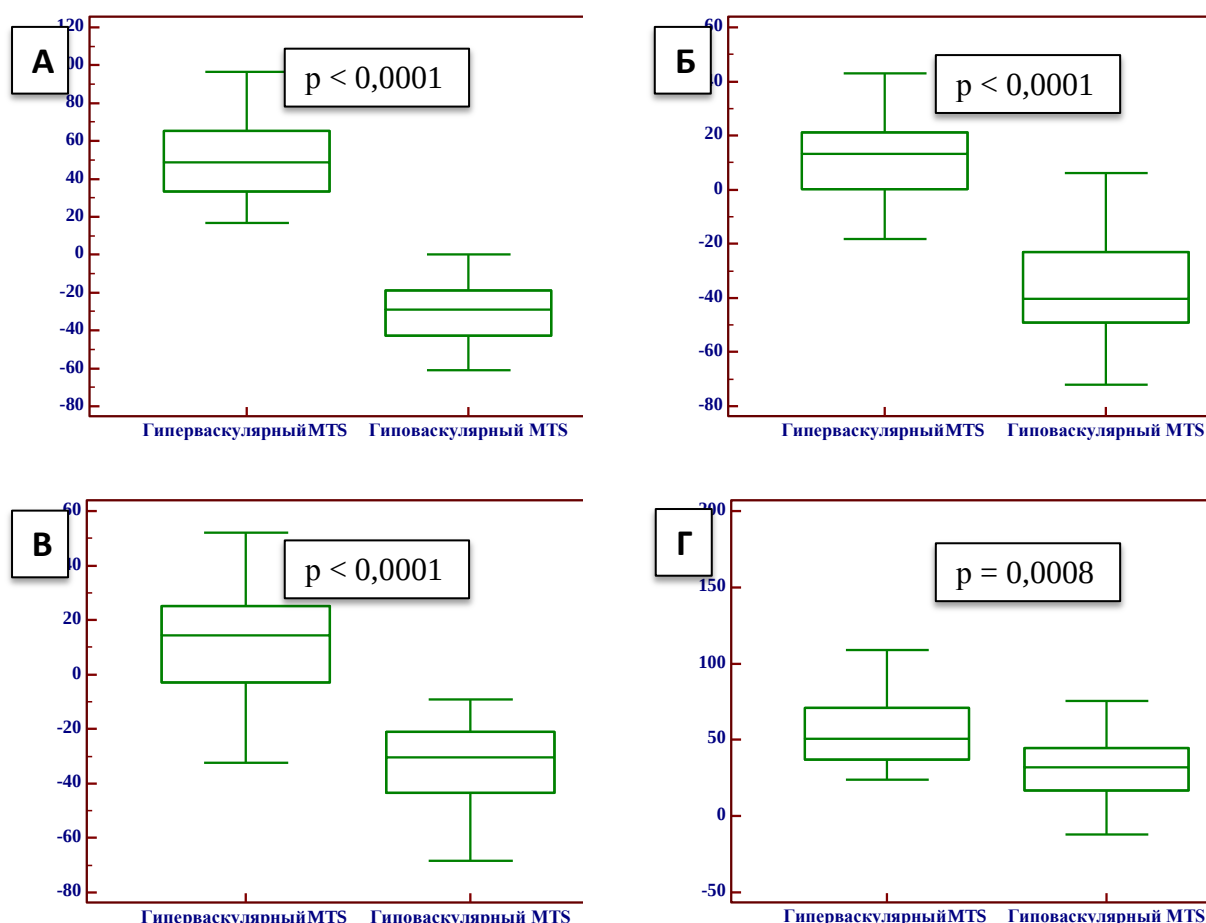


Рисунок 7 – Графики сравнения коэффициента контраста в различные фазы контрастного усиления между гипер- и гиповаскулярными метастазами

Примечание – А) КК_art – в артериальную фазу; Б) КК_ven – в порто-венозную фазу; В) КК_smesh – в смешанную фазу, Г) КК_MTC – постконтрастные изображения с эффектом переноса намагниченности.

При анализе коэффициентов контрастности в каждую фазу ДКУ и на постконтрастных T1-взвешенных изображениях с эффектом переноса намагниченности наблюдается низкое отрицательное значение коэффициентов контрастности во все фазы динамического контрастного усиления и высокое положительное значение на изображениях с эффектом переноса намагниченности (рисунок 9).

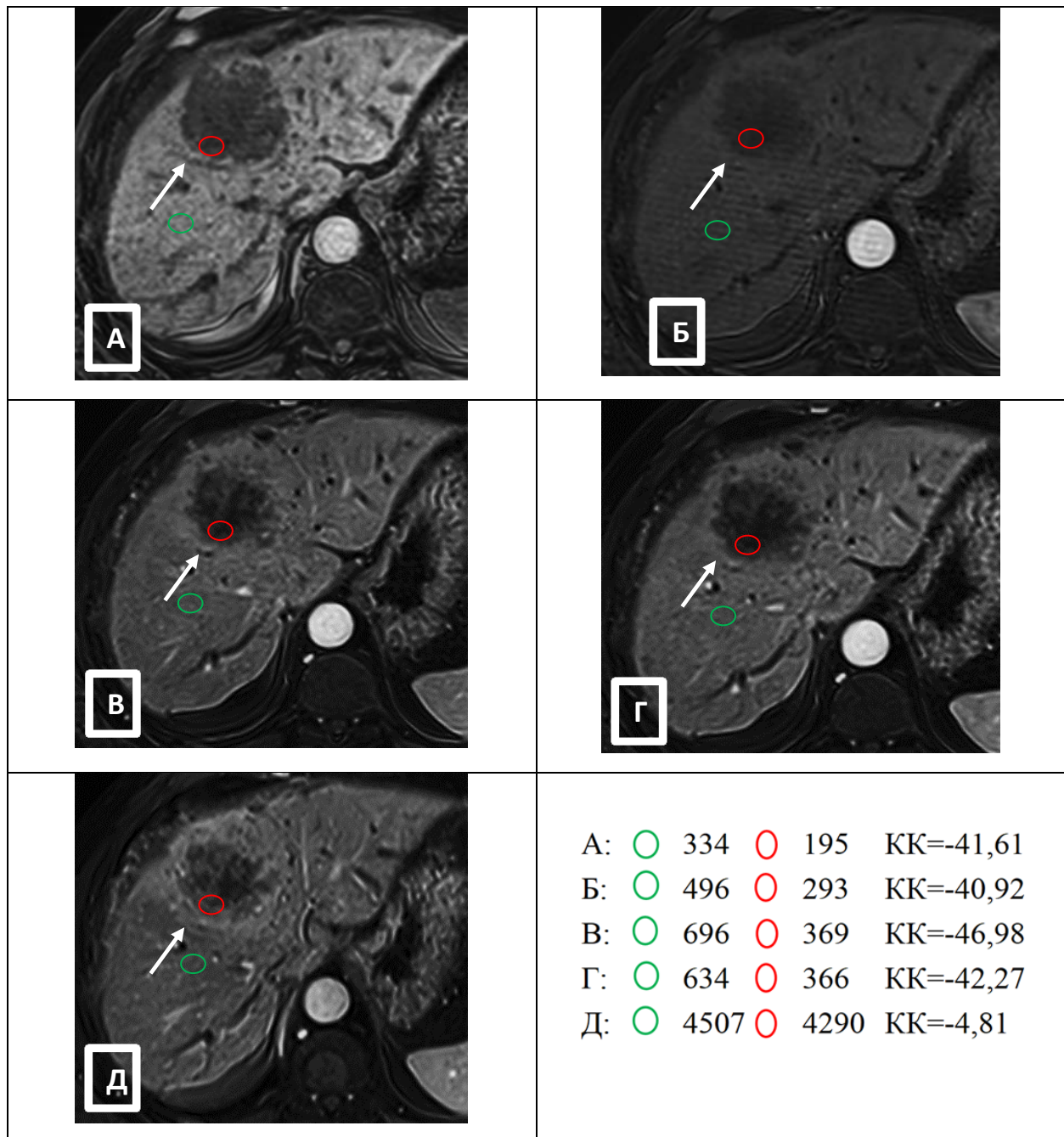


Рисунок 8 – Клинический пример пациента К., 55 л. Динамическое контрастное усиление и последовательность с переносом намагниченности. Метастазы рака желудка (стрелка)

Примечание – А – нативная фаза; Б – артериальная фаза; В – венозная фаза; Г – смешанная фаза; Д – T1 TSE MTC.

- – интенсивность солидной части метастатического очага;
- – интенсивность интактной паренхимы печени.

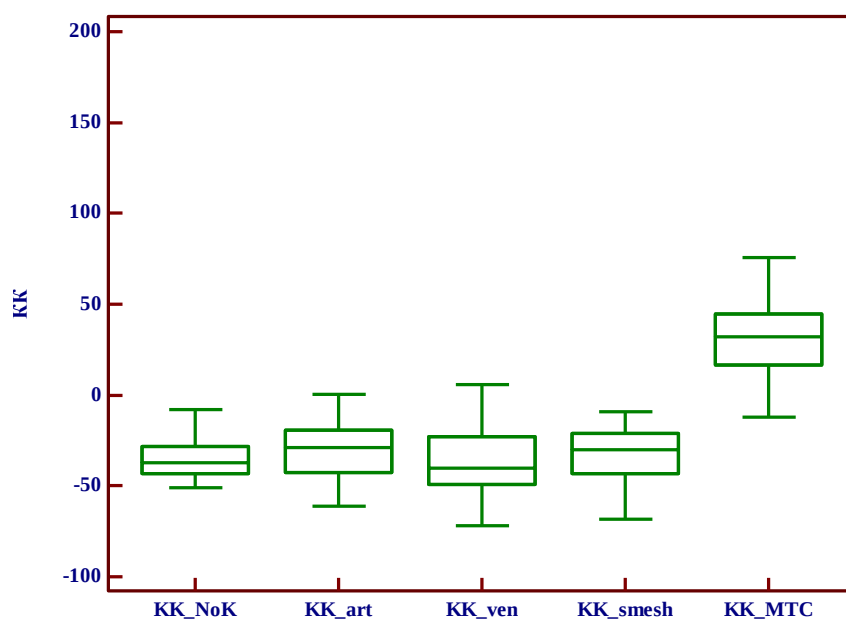


Рисунок 9 – Динамическое контрастное усиление при неспецифическом контрастировании у пациентов с гиповаскулярными метастазами (KK – коэффициент контраста)

Примечание – KK_NoK – в нативную фазу; KK_art – в артериальную фазу; KK_ven – в венозную фазу; KK_smesh – в смешанную фазу; KK_MTC – на постконтрастных изображениях с эффектом переноса намагниченности.

При парном сравнении коэффициента контраста на изображениях с эффектом переноса намагниченности с остальными фазами контрастного усиления выявлены статистически значимые различия ($p < 0,0001$) (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение контрастности гиповаскулярных метастазов при ДКУ и постконтрастной фазой с эффектом переноса намагниченности

Фазы контрастирования	Me	(Q25 %; Q75 %)	Различия с KK_MTC
Бесконтрасная	-37,425	(-43,242; -27,996)	$p < 0,0001$
Артериальная	-29,148	(-42,763; -19,061)	$p < 0,0001$
Венозная	-40,365	(-49,042; -22,911)	$p < 0,0001$
Смешанная	-30,329	(-43,457; -21,063)	$p < 0,0001$
МТС на 3 минуте после в/в	31,855	(16,626; 44,444)	–

При неспецифическом контрастном усилении у пациентов с гиперваскулярными метастазами на изображениях динамического контрастного

усиления (T1-3D_FFE) (рисунок 10 Б, В, Г) наблюдается высокоинтенсивное накопление парамагнетика по периферии очага. На изображении с эффектом переноса намагниченности на фоне подавленного МР-сигнала от интактной ткани печени контрастные очаги визуализируются еще более отчетливо по амплитуде не только по периферии, но также отмечается контрастное усиление в области центральных отделов метастазов (рисунок 10 Д).

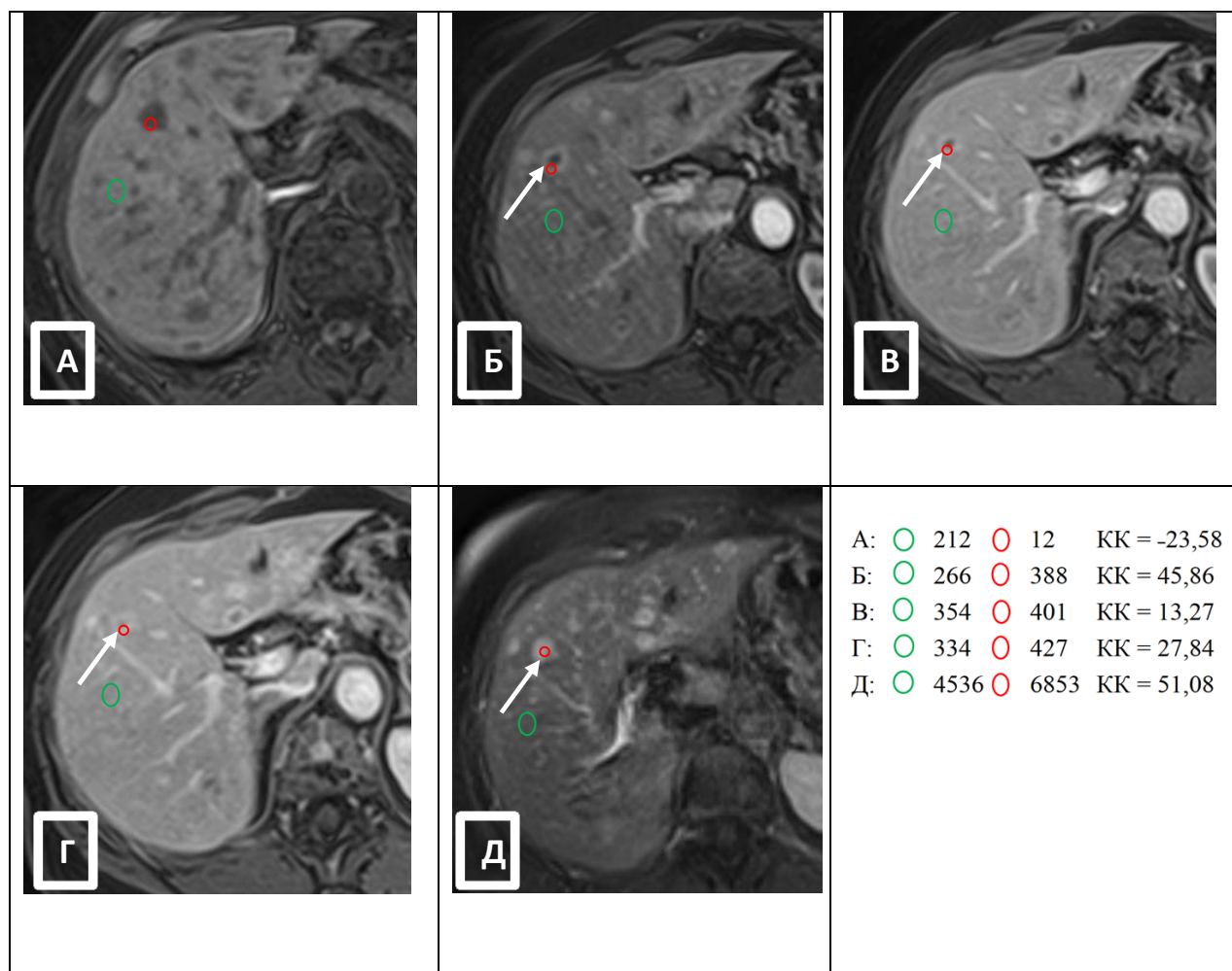


Рисунок 10 – Клинический пример пациентки Ж., 61 лет. Метастазы рака молочной железы в печень. Неспецифическое динамическое контрастное усиление гипervasкулярных очагов печени и постконтрастное T1-взвешенное исследование с эффектом переноса намагниченности

Примечание – А – нативная фаза; Б – артериальная фаза; В – венозная фаза; Г – смешанная фаза; Д – T1 TSE MTC. ○ – интенсивность солидной части метастатического очага; ○ – интенсивность интактной паренхимы печени.

Высокое значение коэффициентов контрастности в подгруппе с гиперваскулярными метастазами определяется в артериальную фазу динамического контрастного усиления и на постконтрастных изображениях с эффектом переноса намагниченности (рисунок 11).

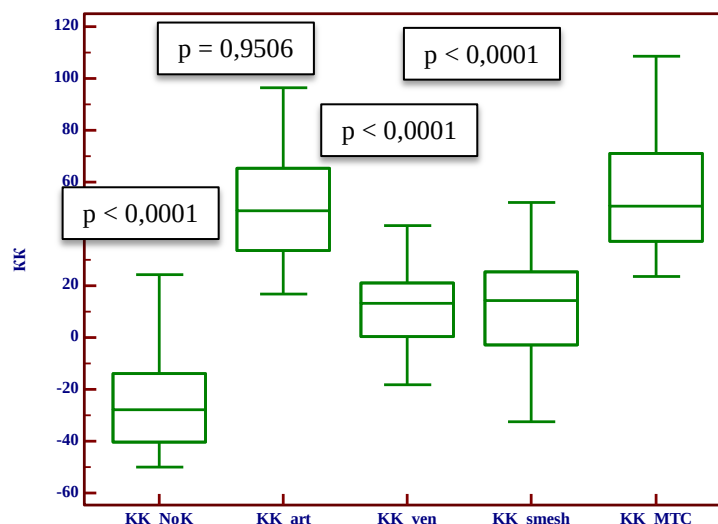


Рисунок 11 – Динамическое контрастное усиление при неспецифическом контрастировании у пациентов с гиперваскулярными метастазами

Примечание – KK_NoK – коэффициент контраста в нативную фазу; KK_art – коэффициент контраста в артериальную фазу; KK_ven – коэффициент контраста в венозную фазу; KK_smesh – коэффициент контраста в смешанную фазу; KK_MTC – коэффициент контраста на постконтрастных изображениях с эффектом переноса намагниченности.

При парном сравнении коэффициента контраста на изображениях с эффектом переноса намагниченности (KK_MTC) с остальными группами (таблица 10) выявлены статистически значимые различия с нативной, венозной и смешанной фазами динамического контрастного усиления ($p < 0,0001$), а с артериальной фазой динамического контрастного усиления различий не выявлено ($p = 0,95$).

По данным отсроченного изображения с переносом намагниченности можно обоснованно предположить является ли очаг гипо- или гиперваскулярным без выполнения динамического протокола сканирования. При выполнении ROC-

анализа определено пороговое значение коэффициента контрастности $KK = 1,4$; позволяющее дифференцировать характер васкуляризации очага: при значении $KK < 1,4$ очаги относятся к гиповаскулярным, а при большем или равном значении – к гиперваскулярным (чувствительность = 100; специфичность = 21,7; рисунок 12).

Таблица 10 – Значения медианы и квартилей (KK) для гиперваскулярных метастазов

Фазы контрастирования	Me	(Q25 %; Q75 %)	Различия с KK_MTC
Бесконтрасная	-28,021	(-40,227; -14,035)	$p < 0,0001$
Артериальная	48,789	(33,412; 65,533)	$p = 0,9506$
Венозная	13,277	(0,196; 21,066)	$p < 0,0001$
Смешанная	14,359	(-2,847; 25,195)	$p < 0,0001$
МТС на 3 минуте после в/в	50,563	(37,259; 71,036)	–

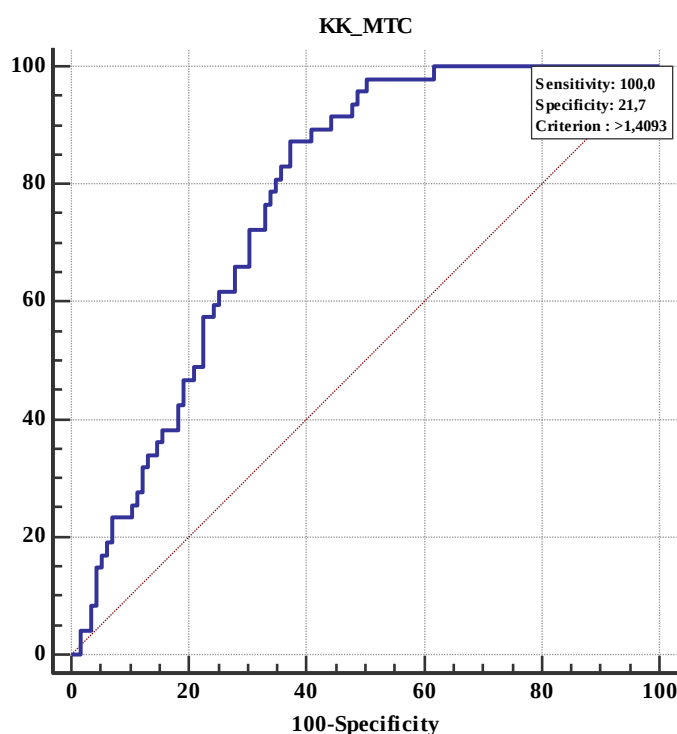


Рисунок 12 – ROC-анализ дифференциальной диагностики характера васкуляризации очаговых изменений в печени: $AUC = 0,774$, $p < 0,0001$

Все пациенты, включенные в исследование, проходили лучевую и химиотерапию направленные, прежде всего, на первичное объемное образование.

В группах с гиповаскулярными метастазами отмечается использование препарата Бевацизумаб (Bevacizumabum), который селективно связывается и ингибирует биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов.

При ретроспективном анализе динамики изменения коэффициента контрастности (КК %) у этих пациентов с метастатическим поражением печени на фоне химиотерапии было отмечено снижение коэффициента контраста (КК) от очагов вторичного поражения печени. В представленном клиническом примере (рисунок 13) пациентки с гиперваскулярными метастазами паренхимы печени, коэффициент контраста очагов на изображениях с эффектом переноса намагниченности с 2015 году достигал значения 107 % (пороговые значения (56,73; 77,3)). На фоне 13 курсов Иматинибом (Imatinib, АрСиАй СИНТЕЗ, ЗАО (Россия)) (2015–2016 гг) мы наблюдали снижение васкуляризации и значения коэффициента контраста до 32 % (пороговые значения (24,57; 39,39)) от ранее выявленных очагов, с переходом его в «серую зону». Еще через год (2017 год) значение коэффициента контраста снизилось до 14 % (пороговые значения (-19,20; 7,9)) и находилось на границе между группами гиповаскулярных и изоваскулярных метастазов. Так же проведено 9 курсов сунитинибом (Натива ООО, Россия) в 2018 году. В 2020 году коэффициент контраста начал расти до 75 %, так же было отмечено появление новых очагов вторичного поражения печени.

Для наглядной оценки динамики реакции очага на специфическое лечение все очаги, входящие в группу с неспецифическим контрастным усилением, по значению коэффициента контраста (КК) с помощью кластерного анализа были разделены на три подгруппы: гиповаскулярные, изоваскулярные (переходные) и гиперваскулярные (рисунок 14). В каждой подгруппе определены интервалы пороговых значений коэффициента контраста (КК), по которым можно определять наличие или отсутствие ответа на лечение вторичных очаговых образований паренхимы печени (таблица 11).

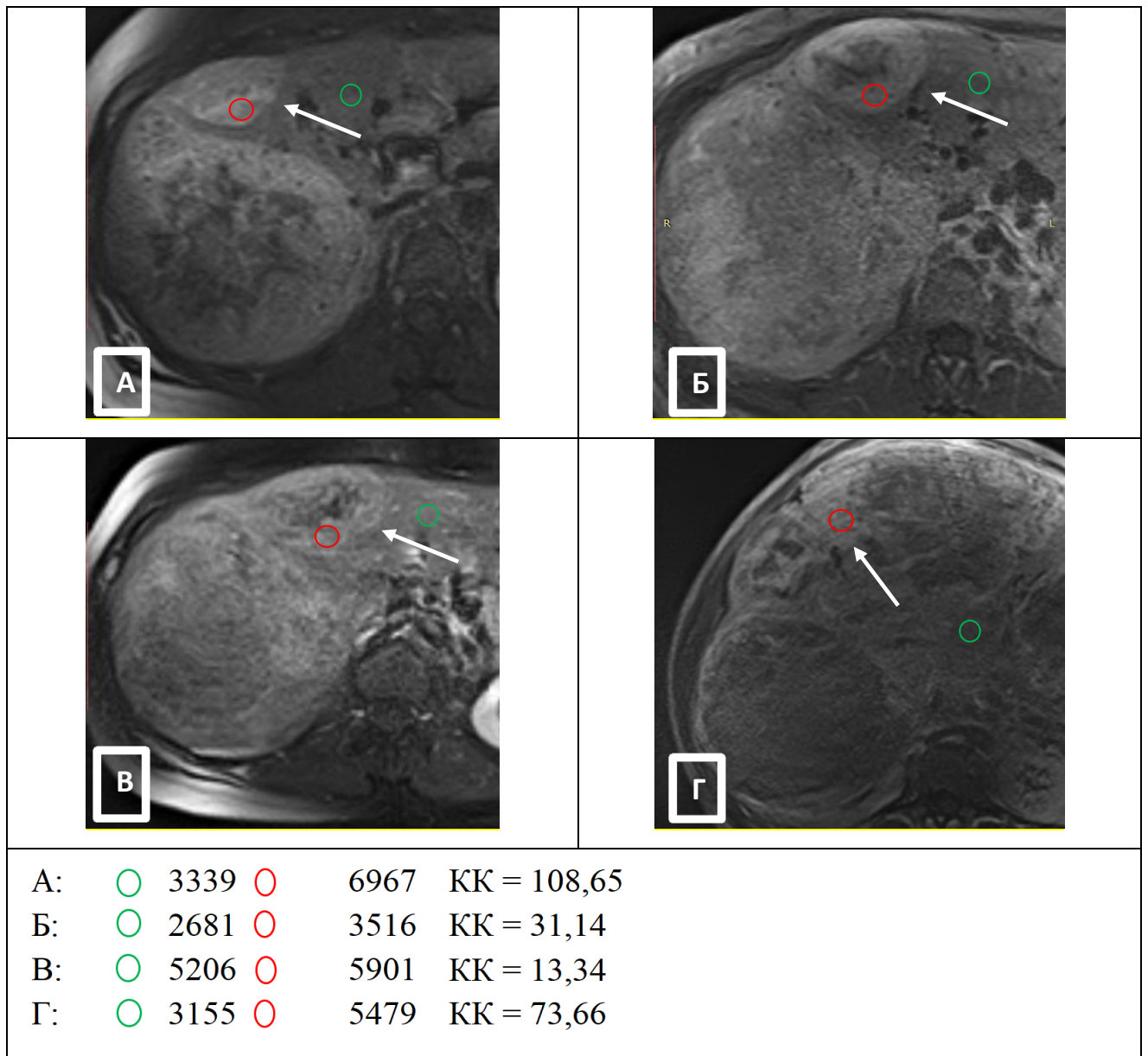


Рисунок 13 – Клинический пример: пациентка К., 51 г. Метастазы рака желудка (GIST) в печень (стрелка). На изображениях с переносом намагниченности на фоне неспецифического контрастного усиления в динамике наблюдается снижение контрастности очагов на фоне лечения

Примечание – ○ – интенсивность солидной части метастатического очага;
○ – интенсивность интактной паренхимы печени.

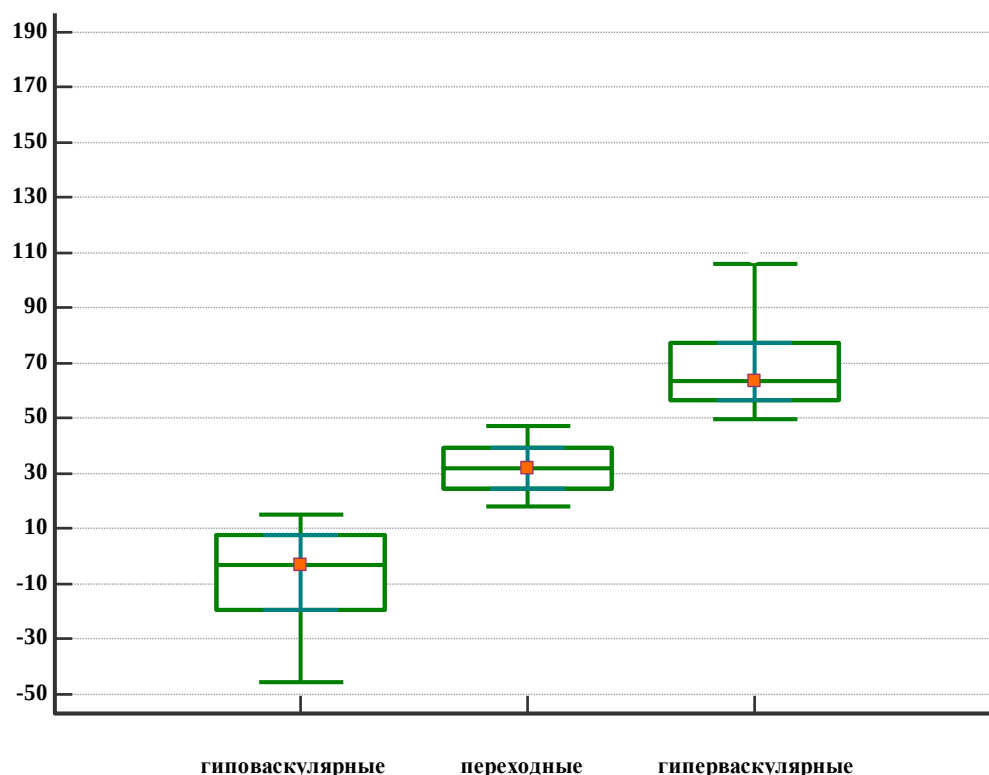


Рисунок 14 – Диаграммы значений коэффициента контраста на T1 взвешенных изображениях с эффектом переноса намагниченности для гипо-, изо- и гиперваскулярных метастазов

Таблица 11 – Классификация метастазов по васкуляризации очагов в печени с помощью коэффициента контраста (КК) на T1-взвешенных изображениях с переносом намагниченности (T1 TSE MTC)

Категория васкуляризации	Me	(Q25; Q75)
Гиповаскулярный (n = 47)	-3,22	(-19,20; 7,9)
Изоваскулярный (n = 78)	32,14	(24,57; 39,39)
Гиперваскулярный (n = 63)	63,82	(56,73; 77,3)

Для выполнения ROC-анализа из выборки были удалены изоваскулярные метастазы. Для нашей модели классификации метастазов по васкулярности определено пороговое значение коэффициента контрастности $KK = 49,62$, позволяющее дифференцировать характер васкуляризации очага: при значении $KK < 49,62$ очаги относятся к изоваскулярным, а при большем или равном значении – к гиперваскулярным (чувствительность = 60,8; специфичность = 100; рисунок 15).

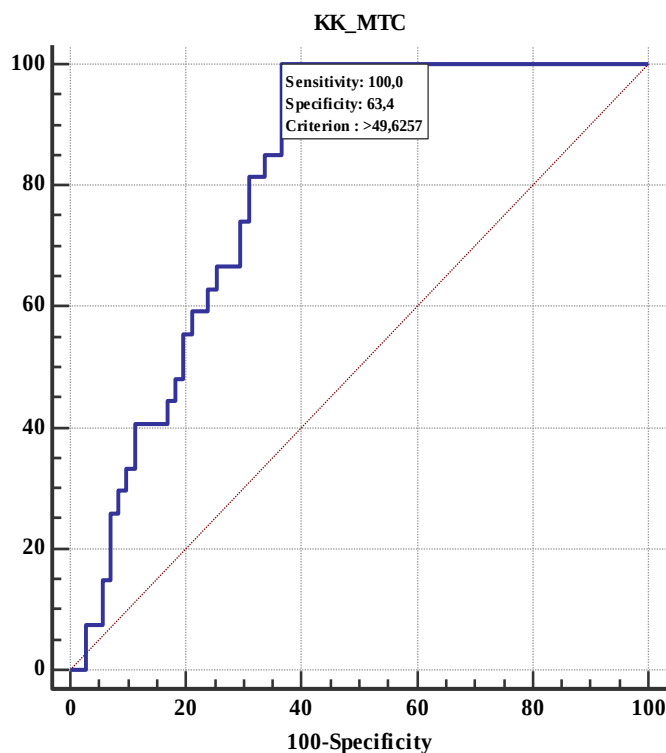


Рисунок 15 – ROC-анализ дифференциальной диагностики характера васкуляризации очаговых изменений в печени после проведения кластеризации:

$$AUC = 0,805, p < 0,0001$$

При сравнении площади под кривой (AUC) двух независимых ROC-кривых статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,576$).

3.2.2 Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с гепатоспецифическим контрастным усилением с использованием эффекта переноса намагниченности

В группе 2 с использованием гепатоспецифического парамагнетика оценивались параметры контрастного усиления в каждую фазу динамического протокола сканирования и в гепатоспецифическую фазу. Для каждого выявленного очага вторичных метастатических изменений рассчитывалось отношение интенсивности очага к фону в процентах (КК – коэффициент контраста): КК_NoK – до контрастирования, КК_art – в артериальную фазу, КК_ven – в порто-венозную фазу, КК_smesh – в смешанную фазу, КК_MTC_1 – в постконтрастную фазу с использованием эффекта переноса намагниченности (2

минута), КК_гер – гепатоспецифическая фаза (12 минута); КК_МТС_2 – постконтрастное с эффектом переноса намагниченности в гепатоспецифическую фазу (13 минута). Полученные коэффициенты в каждую фазу не подчинялись нормальному закону распределения (критерий Шапиро-Уилка; $p > 0,05$) и были описаны с помощью медианы, первого и третьего квартилей.

При сравнении коэффициентов контрастности в каждую фазу динамического контрастного усиления (ДКУ), в постконтрастную фазу на 2 минуте после внутривенного введения контрастного препарата и в гепатоспецифическую фазу без и с эффектом переноса намагниченности (T1-TSE-МТС) независимых подгрупп пациентов с гипervasкулярными и гиповаскулярными метастазами выявлено наличие статистически значимых различий коэффициентов контрастности при ДКУ в артериальную, венозную и смешанную фазы, а также на изображениях в гепатоспецифическую фазу без эффекта переноса намагниченности (критерий Мэнна-Уитни; $p < 0,02$). На изображениях с эффектом переноса намагниченности статистически значимых различий между гипер- и гиповаскулярными очагами не выявлены ($p > 0,05$) (таблица 12, рисунок 16).

Таблица 12 – Сравнение коэффициентов контраста гипер- и гиповаскулярных метастазов (критерий Мэнна-Уитни; $p < 0,05$)

Фазы контрастирования	Гипervasкулярные Me ($Q_1; Q_3$); n = 14	Гиповаскулярные Me ($Q_1; Q_3$); n = 47	Уровень значимости, p
Бесконтрасная	-49,31 (-50,98; -40,38)	-43,59 (-50,16; -36,23)	$p = 0,2743$
Артериальная	58,34 (46,1; 80,82)	-35,87 (-41,53; -28,28)	$p < 0,0001$
Венозная	-0,34 (-12,15; 16,83)	-38,92 (-45,89; -33,27)	$p < 0,0001$
Смешанная	-7,05 (-17,89; 9,09)	-36,84 (-41,67; -30,78)	$p < 0,0001$
МТС на 3 минуте после в/в	-17,22 (-22,98; -12)	-34,02 (-42,14; -6,08)	$p = 0,0733$
Гепатотропная фаза	-63,24 (-66,03; -54,16)	-55,61 (-59,63; -49,08)	$p = 0,0188$
МТС на 13 минуте после в/в	-36,97 (-42,44; -16,62)	-45,81 (-50,78; -24,07)	$p = 0,0627$

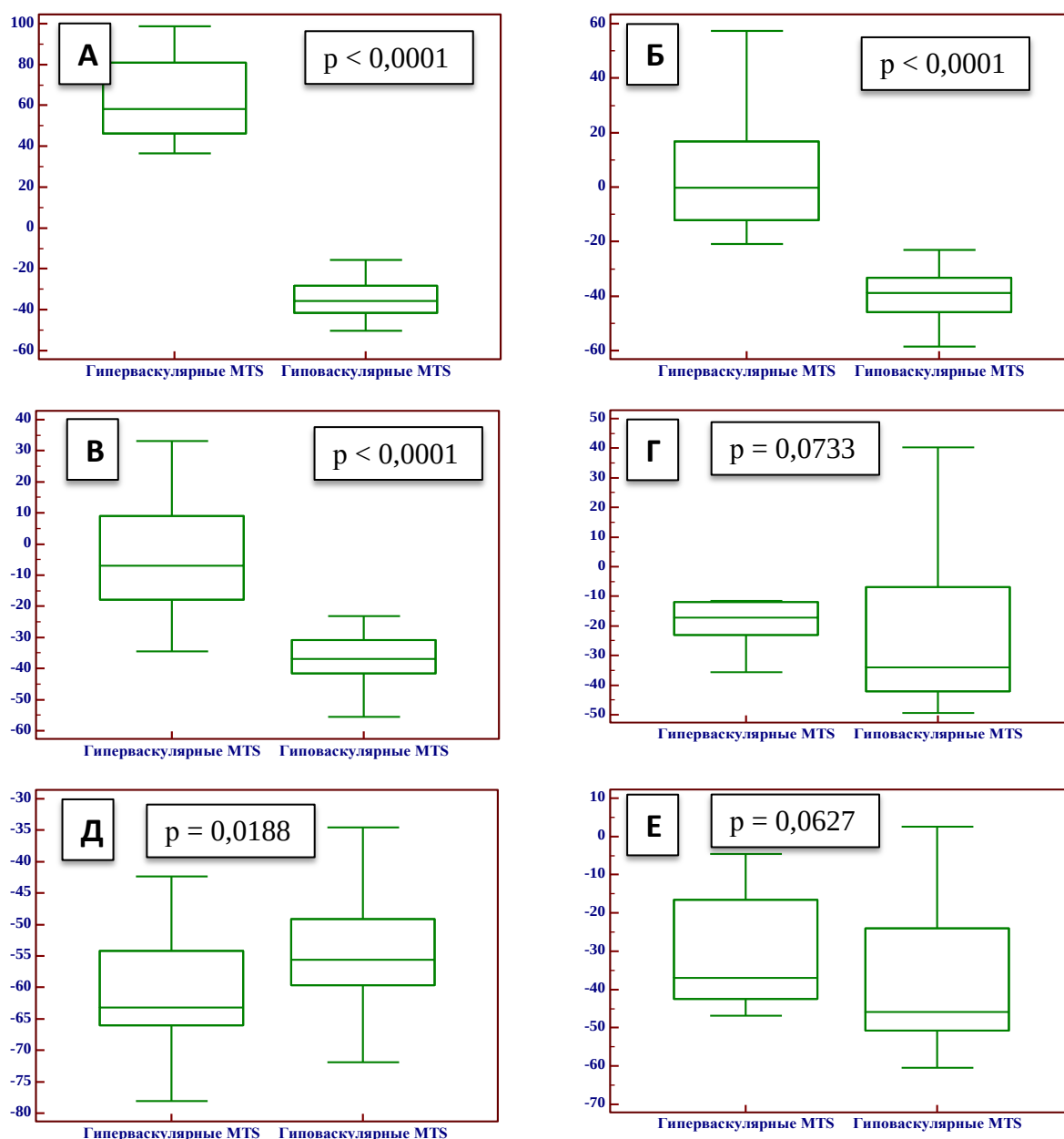


Рисунок 16 – Графики сравнения коэффициента контраста (КК) в различные фазы контрастного усиления между гипер- и гиповаскулярными метастазами

Примечание - А) Артериальная фаза; Б) Порто-венозная фаза; В) Смешанная фаза; Г) Постконтрастная фаза с использованием эффекта переноса намагниченности; Д) Гепатоспецифическая фаза; Е) Постконтрастное с эффектом переноса намагниченности в гепатоспецифическую фазу.

При гепатоспецифическом контрастном усилении у пациентов с гиперваскулярными метастазами на изображениях динамического контрастного усиления (T1-3D_FFE) (рисунок 17 Б, В, Г) наблюдается высокоинтенсивное накопление парамагнетика по периферии очага.

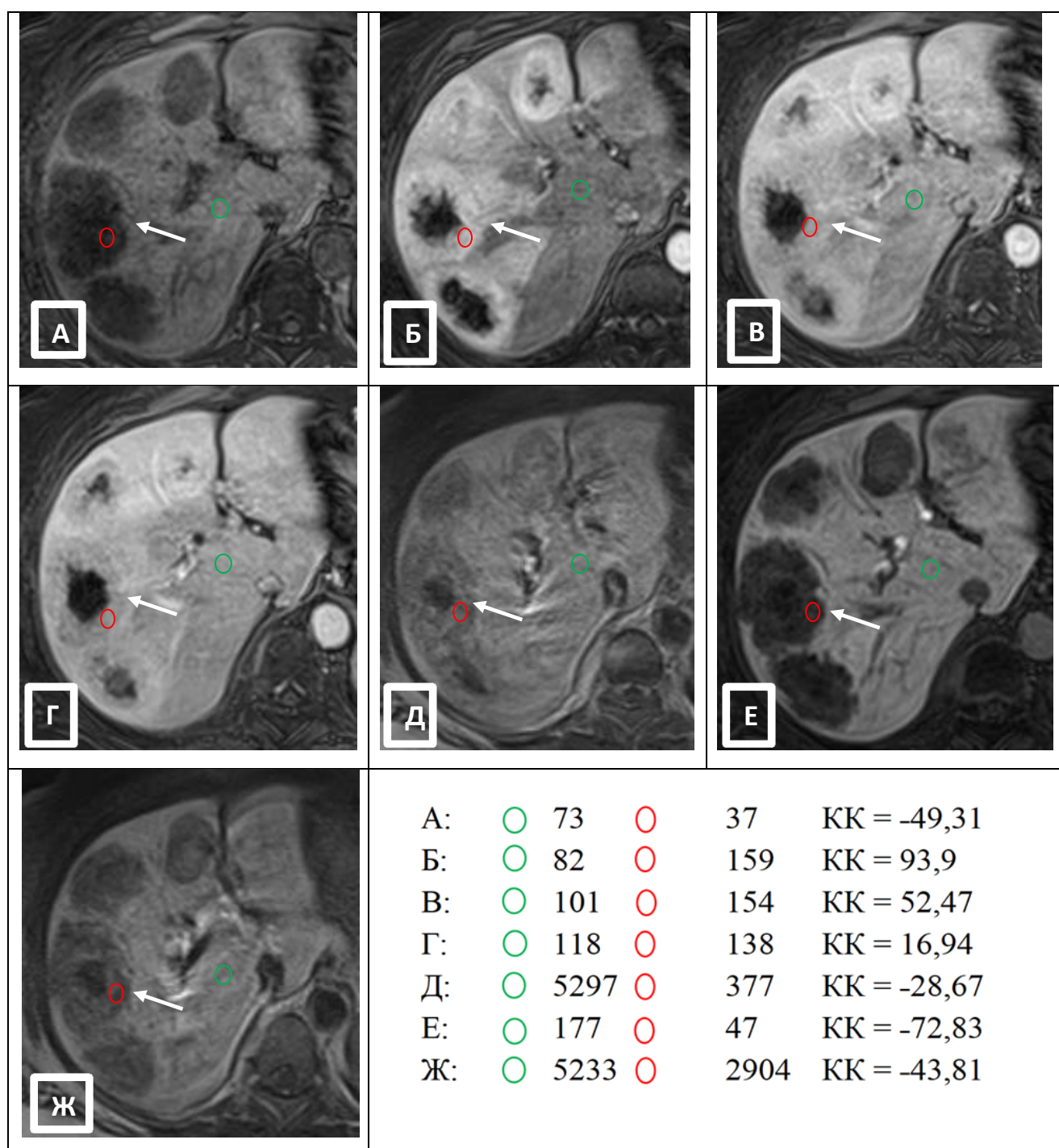


Рисунок 17 – Клинический пример пациента Н., 69 л. Динамическое контрастное усиление и последовательность с эффектом переноса намагниченности.

Метастазы рака почки в печень (стрелка)

Примечание - А – нативная фаза; Б – артериальная фаза; В – венозная фаза; Г – смешанная фаза; Д – T1 TSE MTC; Е – гепатоспецифическая фаза; Ж – T1 TSE MTC в гепатоспецифическую фазу: ○ – интенсивность солидной части метастатического очага; ○ – интенсивность интактной паренхимы печени.

На изображении с эффектом переноса намагниченности, на фоне увеличения амплитуды контрастного усиления паренхимы печени, гиперваскулярные очаги выглядят гипоинтенсивными (рисунок 17Д). В гепатоспецифическую фазу на изображениях T1-3D_FFE и T1 с эффектом переноса намагниченности наблюдается вымывание парамагнетика (рисунок 17 Е, Ж). На изображениях с эффектом переноса намагниченности в гепатоспецифическую фазу сохраняется детекция контрастного вещества в очагах (рисунок 17 Д, Ж).

Наибольшее положительное значение коэффициентов контрастности наблюдается в артериальную фазу динамического контрастного усиления, с последующим уменьшением (рисунок 18).

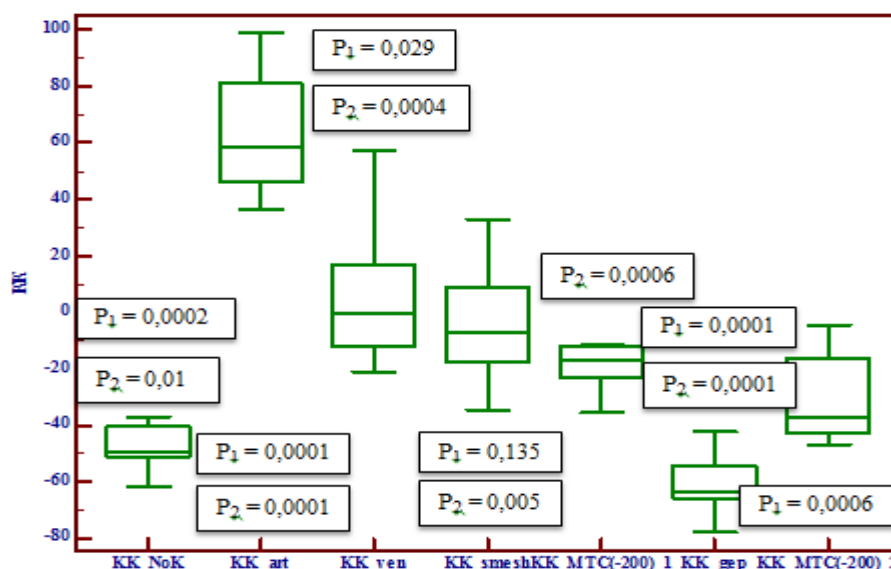


Рисунок 18 – Динамическое контрастное усиление при гепатоспецифическом контрастировании у пациентов с гиперваскулярными метастазами (КК – коэффициент контраста)

Примечание - KK_NoK – нативная фаза; KK_art – артериальная фаза; KK_ven – венозная фаза; KK_smesh – смешанная фаза; KK_MTC_1 – постконтрастное с эффектом переноса намагниченности; KK_ger – гепатоспецифическую фазу; KK_MTC_2 – изображения с эффектом переноса намагниченности в гепатоспецифическую фазу. P_1 отличия от KK_MTC_1 – 2 минута, P_2 отличия от KK_MTC_2 – 12 минута.

На изображениях с эффектом переноса намагниченности в гепатоспецифическую фазу наблюдается снижение контрастности очагов за счет увеличения коэффициента контраста в отрицательных значениях относительно отсроченной гепатоспецифической фазы сканирования T1-3D-FFE.

Выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) визуализации гиперваскулярных метастатических очагов при парном сравнении между коэффициентом контраста постконтрастных T1-взвешенных изображений с эффектом переноса намагниченности (KK_MTC_1) с фазами динамического контрастного усиления (нативная, артериальная, венозная и гепатоспецифическая), а также с T1-взвешенными изображениями с эффектом переноса намагниченности в гепатоспецифическую фазу (KK_MTC_2). В тоже время различий со смешанной фазой ДКУ не было выявлено (таблица 13).

Таблица 13 – Значения медианы и квартилей для гиперваскулярных метастазов

Фазы контрастирования	Me (n = 14)	(Q25 %; Q75 %)	Различия с KK_MTC_1, p	Различия с KK_MTC_2, p
Бесконтрасная	-49,31	(-50,98; -40,38)	0,0002	0,01
Артериальная	58,34	(46,1; 80,82)	0,0001	0,0001
Венозная	-0,34	(-12,15; 16,83)	0,029	0,0004
Смешанная	-7,05	(-17,89; 9,09)	0,135	0,005
МТС на 3 минуте после в/в	-17,22	(-22,98; -12)	-	0,0006
Гепатотропная фаза	-63,24	(-66,03; -54,16)	0,0001	0,0001
МТС на 13 минуте после в/в	-36,97	(-42,44; -16,62)	0,0006	-

При парном сравнении T1-взвешанных изображений с эффектом переноса намагниченности в гепатоспецифическую фазу (KK_MTC_2) с остальными изображениями исследуемых последовательностей выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) (таблица 13).

При гепатоспецифическом контрастном усилении (рисунок 19 Б, В, Г) у пациентов с гиповаскулярными метастазами на изображениях динамического контрастного усиления (T1-3D_FFE) наблюдается слабое накопление парамагнетика по периферии очагов. На изображениях с эффектом переноса

намагниченности наблюдается высоко интенсивное контрастное усиление от внутренней части очага, как в постконтрастную фазу, так и увеличивающееся контрастное усиление в более позднюю фазу.

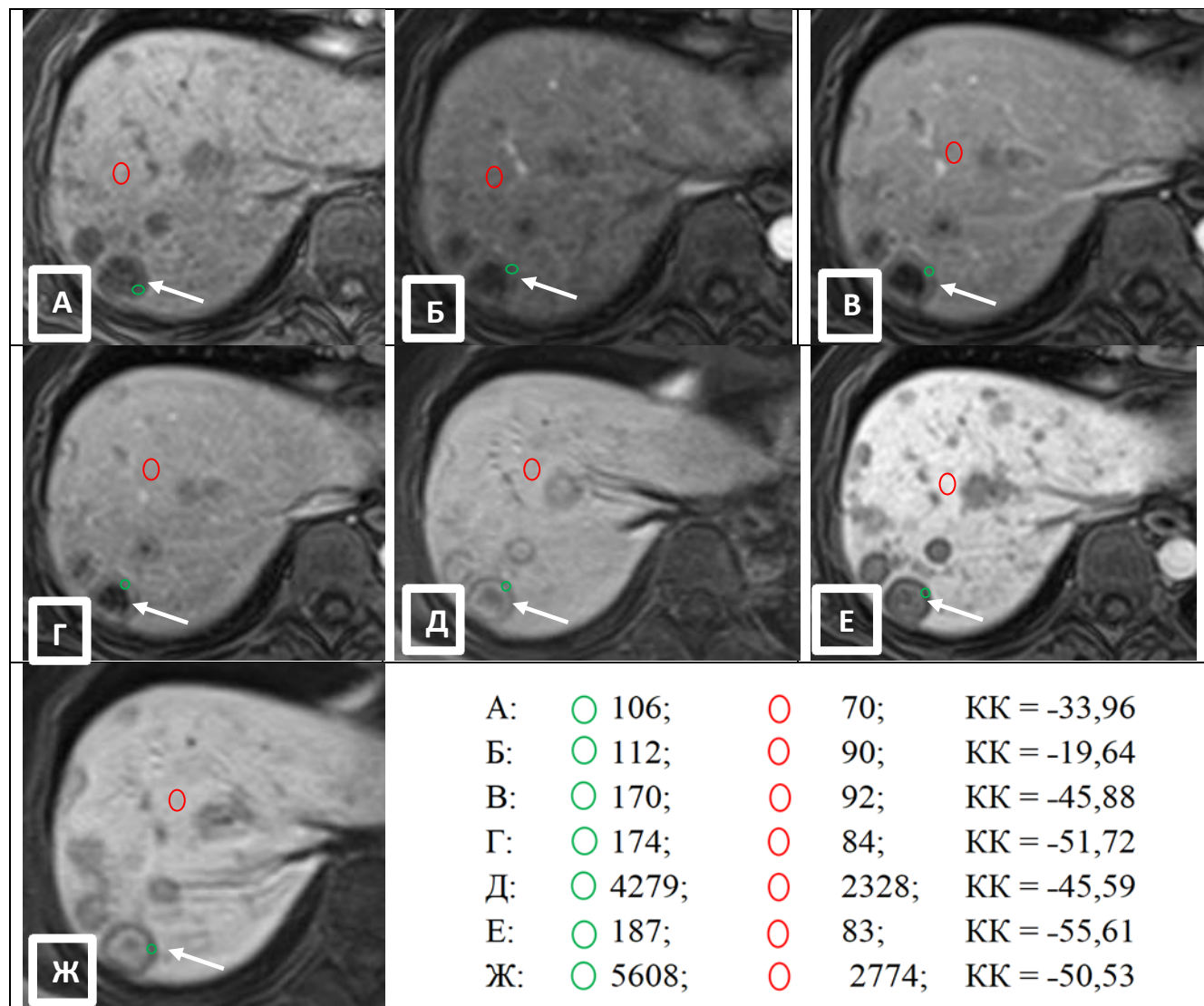


Рисунок 19 – Клинический пример пациента Н., 35 л. Динамическое контрастное усиление и последовательность с эффектом переноса намагниченности.

Метастазы рака молочной железы в печень (стрелка)

Примечание - А – нативная фаза; Б – артериальная фаза; В – венозная фаза; Г – смешанная фаза; Д – T1 TSE MTC; Е – гепатоспецифическая фаза; Ж – T1 TSE MTC в гепатоспецифическую фазу.

○ – интенсивность солидной части метастатического очага;

○ – интенсивность интактной паренхимы печени.

При ДКУ гиповаскулярных метастатических очагов с гепатоспецифическим контрастным усилением определяется отрицательная контрастность периферических отделов метастазов со значимым снижением коэффициента контраста ($p < 0,05$) по модулю на постконтрастных T1-взвешенных изображениях с эффектом переноса намагниченности, в том числе в гепатоспецифическую фазу (рисунок 20).

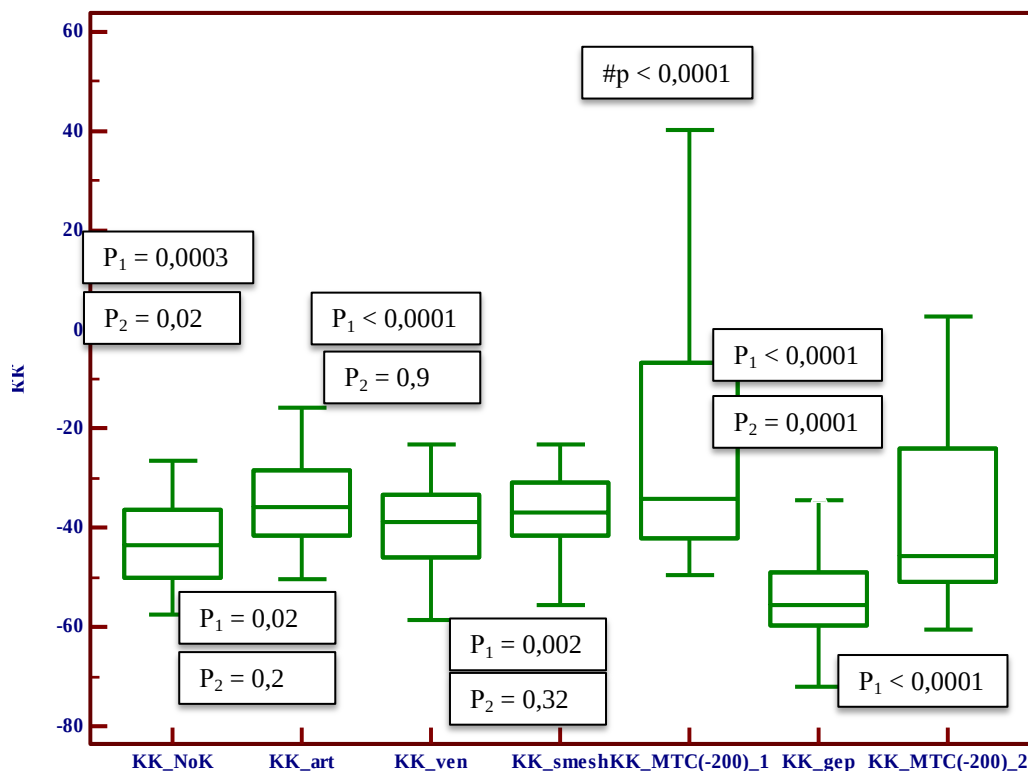


Рисунок 20 – Динамическое контрастное усиление при гепатоспецифическом контрастировании у пациентов с гиповаскулярными метастазами

Примечание - КК – коэффициент контраста, %; KK_NoK – нативная фаза; KK_art – артериальная фаза; KK_ven – венозная фаза; KK_smesh – смешанная фаза; KK_MTC_1 – постконтрастное с эффектом переноса намагниченности; KK_gep – гепатоспецифическая фаза; KK_MTC_2 – изображения с эффектом переноса намагниченности в гепатоспецифическую фазу.

P_1 отличия от KK_MTC_1 – 2 минута;

P_2 отличия от KK_MTC_2 – 12 минута.

При парном сравнении коэффициента контраста на постконтрастных изображениях с эффектом переноса намагниченности (КК_МТС_1) с группами нативная, артериальная, венозная, смешанная и гепатоспецифическая фазы динамического контрастного усиления, изображениями с эффектом переноса намагниченности в гепатоспецифическую фазу (КК_МТС_2) (таблица 14) выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,02$).

Таблица 14 – Значения медианы и квартилей для гиповаскулярных метастазов

Фазы контрастирования	Me, % (n = 47)	(Q25 %; Q75 %)	Различия с КК_МТС_1, p	Различия с КК_МТС_2, p
Бесконтрасная	-43,59	(-50,16; -36,23)	0,0003	0,2
Артериальная	-35,87	(-41,53; -28,28)	0,02	0,2
Венозная	-38,92	(-45,89; -33,27)	< 0,0001	0,9
Смешанная	-36,84	(-41,67; -30,78)	0,002	0,32
МТС на 3 минуте после в/в	-34,02	(-42,14; -6,08)	-	< 0,0001
Гепатотропная фаза	-55,61	(-59,63; -49,08)	< 0,0001	0,0001
МТС на 13 минуте после в/в	-45,81	(-50,78; -24,07)	< 0,0001	-

При парном сравнении коэффициента контраста на изображениях с эффектом переноса намагниченности в гепатоспецифическую фазу (КК_МТС_2) с гепатоспецифической фазой динамического контрастного усиления и постконтрастными изображениями с эффектом переноса намагниченности (КК_МТС_1) выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,02$), а с артериальной, венозной и смешанной фазами динамического контрастного усиления статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,9$).

Наибольшая контрастность наружных отделов очагов по модулю наблюдается в гепатоспецифическую фазу на T1-взвешенных изображениях (3D-FFE), как в подгруппе с гиповаскулярными метастазами, так и в подгруппе с гипervasкулярными очагами вторичного поражения.

3.2.3 Качественная оценка контрастного усиления с помощью гепатоспецифического контрастного препарата

Для качественной оценки эффективности контрастного усиления гепатоспецифическим препаратом в режимах ДКУ (3DFFE) и с эффектом переноса намагниченности создано 3 группы по размерам очагов: 5 мм, 5–10 мм и 10 мм и более (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнение рангового анализа визуализации метастатических очагов на изображениях гепатоспецифической фазы, динамического контрастного усиления и с переносом намагниченности на 3 и 12 минуте в зависимости от размера очага (тест Фридмана; $p < 0,05$)

Фазы контрастного усиления	Ранг	Me, %	(Q25 %; Q75 %)	Отличие от переменной n
Размер очагов до 5 мм ($p < 0,05$) (n = 13)				
1) ГСФ – после 12 минуты в/в	3,57	3,0	(2,5; 3,0)	(2), (3), (4)
2) ДКУ	2,96	2,5	(1,5; 3,0)	(1), (3), (4)
3) Перенос намагниченности – после 13 минуты в/в	2,00	1,5	(1,0; 2,0)	(1), (2), (4)
4) Перенос намагниченности – после 2 минуты в/в	1,46	1,0	(1,0; 1,62)	(1), (2), (3)
Размер очагов 5–10 мм ($p < 0,05$) (n = 18)				
1) 3D_FFE – после 12 минуты в/в	3,27	2,5	(2,5; 2,5)	(2),(3),(4)
2) ДКУ (3D_FFE)	2,77	2,5	(2,5; 2,5)	(1),(4)
3) T1 TSE MTC – после 13 минуты в/в	2,47	2,5	(1,5; 2,5)	(1),(4)
Фазы контрастного усиления	Ранг	Me, %	(Q25 %; Q75 %)	Отличие от переменной n
4) T1 TSE MTC – после 2 минуты в/в	1,47	1,5	(1,0; 2,0)	(1),(2),(3)
Размер очагов 10 мм и более ($p < 0,05$) (n = 36)				
1) T1 3D_FFE – после 12 минуты в/в	2,5	2,5	(2,5; 2,5)	-
2) ДКУ (T1 3D_FFE)	2,5	2,5	(2,5; 2,5)	-
3) T1 TSE MTC – после 13 минуты в/в	2,5	2,5	(2,5; 2,5)	-
4) T1 TSE MTC – после 2 минуты в/в	2,5	2,5	(2,5; 2,5)	-

В каждой группе использовали две трех точечные шкалы, отражающие вклад в постановку диагноза и способность выявлять метастатический процесс.

Вклад в постановку диагноза оценивали наличием семиотических признаков в очагах, указывающих на метастатическое поражение паренхимы печени. Наличие или отсутствие очагового поражения с соответствующими семиотическими признаками в выбранных последовательностях заносили в таблицы. Затем ранги усредняли для каждого пациента и заносили в таблицу для последующей статистической обработки. При использовании теста Фридмана в группах по размерам очагов до 5 мм и 5–10 мм наибольший вклад в постановку диагноза и выявляемость достигается в гепатоспецифическую фазу и при ДКУ ($p < 0,05$). При очагах 10 мм и более определен равнозначный вклад в постановку диагноза и выявляемость у всех используемых последовательностей.

3.2.4 Сравнительная оценка выявляемости метастатических очагов в печени между динамическим контрастным усилением и постконтрастными изображениями с эффектом переноса намагниченности при гепатоспецифическом и неспецифическом контрастном усилении

Для оценки выявляемости очагов между неспецифическим динамическим контрастным усилением и постконтрастными изображениями с эффектом переноса намагниченности создано 2 группы по размерам очагов: от 5 мм до 10 мм и 10 мм и до 20 мм. Были рассчитаны показатели статистического различия для каждой фазы динамического контрастного усиления и постконтрастных изображений с эффектом переноса намагниченности с помощью критерия Кохрена (таблица 16). При использовании критерия Кохрена выявлены различия в группе очагов размером от 5 мм до 10 мм между постконтрастными изображениями с эффектом переноса намагниченности и всеми фаза динамического контрастного усиления. Чувствительность выявления очагов на постконтрастных изображениях с эффектом переноса намагниченности равна 47,66 %. При попарном сравнении с помощью критерия Мак-Немара определены статистически значимые различия ($p < 0,0001$) (таблица 17).

Таблица 16 – Сравнение выявления метастатических очагов на изображениях динамического контрастного усиление (ДКУ) и с переносом намагниченности для очагов размером от 5 мм до 10 мм (Критерий Кохрена, $p < 0,05$)

Фазы контрастного усиления	Оценка (n = 107)		%
	0 – очаг не виден	1 – очаг есть	
3DFFE_NO	2	105	98,13
3DFFE_art	1	106	99,07
3DFFE_VEN	2	105	98,13
3DFFE_SMESH	2	105	98,13
MTC	56	51	47,66

Таблица 17 – Сравнение выявления метастатических очагов на изображениях динамического контрастного усиление (ДКУ) и с переносом намагниченности для очагов размером от 5 мм до 10 мм (Мак-Немара, $p < 0,05$)

Фазы контрастного усиления	Уровень значимости при парном сравнении с МТС
3DFFE_NO	$p < 0,0001$
3DFFE_art	$p < 0,0001$
3DFFE_VEN	$p < 0,0001$
3DFFE_SMESH	$p < 0,0001$

В группе очагов размером от 10 мм до 20 мм между постконтрастными изображениями с эффектом переноса намагниченности и всеми фазами динамического контрастного усиления статистически значимых различий не выявлено ($p < 0,0001$) (таблица 18).

Таблица 18 – Сравнение выявления метастатических очагов на изображениях динамического контрастного усиление (ДКУ) и с переносом намагниченности для очагов размером от 10 мм до 20 мм (Критерий Кохрена, $p < 0,05$)

Фазы контрастного усиления	Оценка (n = 125)		%
	0 – очаг не виден	1 – очаг есть	
3DFFE_NO	0	125	100
3DFFE_art	0	125	100
3DFFE_VEN	0	125	100
3DFFE_SMESH	0	125	100
MTC	0	125	100

Для оценки выявляемости очагов на изображениях со специфическим динамическим контрастным усилением в сравнении с постконтрастными изображениями с эффектом переноса намагниченности, в том числе в гепатоспецифическую фазу (на 12-ой минуте после в/в введения контрастного препарата) осуществлялась аналогичным образом. Результаты статистического анализа представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Сравнение выявления метастатических очагов на изображениях гепатоспецифической фазы (ГСФ), динамического контрастного усиления (ДКУ) и с переносом намагниченности на 3 и 12 минуте для очагов размером от 5 мм до 10 мм (Критерий Кохрена; $p < 0,05$)

Фазы контрастного усиления	Оценка (n = 24)		%
	0 – очаг не виден	1 – очаг есть	
3DFFE_NO	0	24	100
3DFFE_art	7	17	70,83
3DFFE_VEN	5	19	79,17
3DFFE_SMESH	9	15	62,5
MTC на 3 минуте после в/в	10	14	58,33
3DFFE гепатотропная фаза	0	24	100
MTC на 13 минуте после в/в	0	24	100

При использовании критериев Кохрена и Мак-Немара (таблица 19, таблица 20) выявлены различия в группе очагов размером от 5 мм до 10 мм между постконтрастными изображениями с эффектом переноса намагниченности на 3-й минуте после внутривенного введения, нативной и гепатоспецифической фазами контрастного усиления, а также с постконтрастными изображениями с эффектом переноса намагниченности на 13-й минуте после внутривенного введения. Чувствительность выявления очагов на постконтрастных изображениях с эффектом переноса намагниченности равна на 3-й минуте 58,33 % и на 13-й минуте 100 %.

В группе очагов размером от 10 мм и до 20 мм между постконтрастными изображениями с эффектом переноса намагниченности и всеми фазами динамического контрастного усиления статистически значимых различий не выявлено ($p < 0,0001$) (таблица 21).

Таблица 20 – Сравнение выявления метастатических очагов (размер от 5 мм до 10 мм) на изображениях гепатоспецифической фазы (ГСФ), динамического контрастного усиления (ДКУ) и с переносом намагниченности на 3 и 12 минуте (Мак-Немара; $p < 0,05$)

Фазы контрастного усиления	Уровень значимости при парном сравнении	
	МТС на 3 минуте	МТС на 13 минуте
3DFFE_NO	$p = 0,0020$	-
3DFFE_art	$p = 0,5078$	$p = 0,0156$
3DFFE_VEN	$p = 0,1797$	$p = 0,0625$
3DFFE_SMESH	$p = 1,0000$	$p = 0,0039$
МТС на 3 минуте после в/в	-	$p = 0,0020$
3DFFE гепатотропная фаза	$p = 0,0020$	-
МТС на 13 минуте после в/в	$p = 0,0020$	-

Таблица 21 – Сравнение выявления метастатических очагов на изображениях гепатоспецифической фазы (ГСФ), динамического контрастного усиления (ДКУ) и с переносом намагниченности на 3 и 12 минуте для очагов размером от 10 мм до 20 мм (Критерий Кохрена; $p < 0,05$)

Фазы контрастного усиления	Оценка (n = 24)		%
	0 – очаг не виден	1 – очаг есть	
3DFFE_бесконтрасная	0	42	100
3DFFE_артериальная	0	42	100
3DFFE_венозная	0	42	100
Фазы контрастного усиления	Оценка (n = 24)		%
	0 – очаг не виден	1 – очаг есть	
3DFFE_смешанная	0	42	100
МТС на 3 минуте после в/в	0	42	100
3DFFE гепатотропная фаза	0	42	100
МТС на 13 минуте после в/в	0	42	100

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

4.1 Фантомные исследования

Исследования возможности подавления жировой ткани на T2-взвешенных изображениях с использованием импульса с эффектом переноса намагниченности широко известны в литературе и полученные нами результаты фантомных исследований согласуются с ними [131]. В нашем исследовании при использовании короткого преднасыщающего импульса со смещением частоты $df = -200$ Hz удалось добиться наибольшего подавления МР-сигнала от жиросодержащих фантомов при углах поворота (FA) 200 и 600 градусов. В отличие от исследования М. Miyazaki и F. Kojima нами использовались T1-взвешенные изображения на основе быстрого спинного эха.

У многих авторов неоднократно была показана большая длительность сканирования протоколов с эффектом переноса намагниченности в области печени, что затрудняет его использование в клинической практике. Для получения одного двухмерного среза T1-взвешанного изображения без контрастного усиления необходимо до 13 секунд [147]. Для оценки же диффузных изменений паренхимы печени на T2 – взвешенных изображениях с эффектом переноса намагниченности продолжительность сканирования всей печени составит около 5 минут [76]. В наших исследованиях мы используем короткий преднасыщающий импульс, что позволяет сократить время сбора данных без потери качества полученного изображения и на одной задержке дыхания (15 секунд) количество срезов составляет 6. В случае увеличения количества преднасыщающих импульсов происходит значительное повышение времени сканирования 1 среза и затруднение выполнения исследования на задержке дыхания.

Широко известно, что изменение угла отклонения преднасыщающего импульса позволяет изменять мощность импульса [135; 156]. В нашей работе мы определили циклический характер зависимости интенсивности жироподавления, а

также выявили наиболее оптимальный угол отклонения для равномерного селективного подавления сигнала от липидсодержащих тканей $FA = 600^\circ$ для частоты смещения $df = -200\text{Hz}$.

Разработанные нами параметры преднасыщающего импульса охватывают своим воздействием не только протоны H , связанные с углеродом, но и соединенные с другими группами $-OH$ и $-NH^2$, что создает возможность подавлять сигнал одновременно от гликогена и эндогенных липидсодержащих макромолекул нормальной ткани печени [74; 100; 165; 23].

Использование преднасыщающего импульса с эффектом переноса намагниченности позволяет оценивать содержание липидных макромолекул по значениям коэффициента переноса намагниченности, что может использоваться у пациентов со стеатозом печени в динамике наблюдения [122; 70; 54]. Избыток липидсодержащих макромолекул в гепатоцитах печени являются фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, что также является важным в оценке состояния паренхимы печени в целом [154].

В нашем исследовании было отмечено повышение контрастности очагов вторичных изменений на фоне стеатоза печени и данная находка подтверждает, что при использовании эффекта переноса намагниченности происходит подавление эндогенных жиросодержащих соединений паренхимы печени внутри гепатоцитов.

Контрастность этих же очагов на изображениях динамического контрастного усиления с эффектом жироподавления снижена относительно последовательности с эффектом переноса намагниченности, что говорит о подавлении не всего спектра жиросодержащих соединений при использовании стандартной методики жироподавления на основе частотного смещения.

4.2 Исследование магнитно-резонансной томографии печени с неспецифическим контрастным усилением с метастатическим поражением паренхимы печени

Изучение эффекта переноса намагниченности в МР-диагностике печени рассматривалось довольно широко, но по-прежнему направленно на количественную детекцию очаговых изменений паренхимы печени, а работ по исследованию качественных характеристик очагов в печени достаточно мало. Большинство работ, посвященных эффекту переноса намагниченности (T1ВИ и T2ВИ соответственно) направлены на диагностику и стадирование диффузных изменений печени [147]. Различные авторы используют последовательности с импульсом переноса намагниченности, как правило, в качестве дополнительного исследования, что в свою очередь значительно увеличивает продолжительность всего протокола сканирования органов гепатодуоденальной области, в среднем на 16 минут [76]. Использование короткого преднасыщающего импульса в нашей работе позволяет сократить время последовательности с эффектом переноса намагниченности до 2,5 минут.

По результатам нашего исследования удалось отдельно оценить визуализацию гипо- и гипervasкулярных очаговых образований печени с неспецифическим и гепатоспецифическим контрастным усилением. При неспецифическом динамическом контрастном усилении все гипervasкулярные очаги наиболее четко визуализировались в артериальную фазу, а на последующих фазах динамической серии контрастность очагов к неизменной паренхиме печени значительно снижалась ($p < 0,05$). В постконтрастной фазе после динамического протокола сканирования контрастность метастатических очагов в режиме переноса намагниченности оставалась высокой и положительной, а по характеру контрастности значимо не отличалась от артериальной фазы ($p > 0,05$). В тоже время на изображениях с переносом намагниченности более половины метастатических очагов имели большую контрастность в сравнении с артериальной фазой. На постконтрастных T1-взвешенных изображениях с

переносом намагниченности лучше оценивалась внутренняя структура очагов, а также границы очагов в сравнении с портовенозной, равновесной или с постконтрастной фазами, выполненных со стандартным жироподавлением

В группе гиповаскулярных метастазов неоднократно авторами выявлялись низкие значения коэффициента контрастности во все фазы динамического контрастного усиления [77; 173]. Наблюдаемая низкая контрастность при динамическом контрастном усилении подтверждается в нашем исследовании, так как гиповаскулярные метастатические очаги слабо накапливают парамагнетик. Значимое повышение контрастности очагов удалось достигнуть только с помощью последовательности с эффектом переноса намагниченности ($p < 0,05$). Выявленный эффект свидетельствует о высокой чувствительности полученных T1-взвешенных изображений с эффектом переноса намагниченности к оценке накопления парамагнитного контрастного препарата в малых концентрациях, чего не удалось достичь на обычных T1ВИ (3D FFE) со стандартным жироподавлением.

В нашей работе удалось выявить возможность оценки васкуляризации очагов с помощью последовательности с эффектом переноса намагниченности, что может быть полезным не только в предположении локализации первичного опухолевого процесса, но и в оценке ответа на специфическое лечение. Так гипervasкулярные метастазы в печени, чаще всего вызываемые нейроэндокринными опухолями, почечно-клеточной карциномой, меланомой или карциномой щитовидной железы, имеют раннее усиление в артериальной фазе, в то время как гиповаскулярные метастазы в основном происходят из злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, рака груди и легких, и они демонстрируют более медленное и менее интенсивное усиление в фазе воротной вены [151]. В своей работе F. Sobhani et al. исследовали возможность оценки раннего ответа опухоли на специфическое лечение с помощью метрических критериев RECIST, mRECIST и EASL, а также функциональные показатели в виде коэффициента усиления в артериальную и венозную фазы динамического контрастного усиления и измеряемый

коэффициент диффузии (ADC). В результате исследования ответа опухоли на лечение показатели mRECIST и EASL не отвечали критериям частичного ответа. В тоже время КУ в венозную фазу имел статистически значимые отличия и снижался до 32 %. В нашем исследовании определение васкуляризации было схожим, но вместо коэффициента усиления мы исследовали коэффициент контрастности метастатического очага относительно окружающей паренхимы печени не только в каждую фазу динамического контрастного усиления, но и на постконтрастных изображениях с эффектом переноса намагниченности.

На основе полученных результатов нами выявлена возможность определения васкуляризации с помощью обычной постконтрастной последовательности с эффектом переноса намагниченности. Благодаря этому, наряду со стандартными метрическими критериями оценки ответа эффективности лечения (RECIST), модифицированный RECIST (mRECIST), RECIST 1.1 и рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) можно добавить коэффициент контраста, измеренный на изображениях с эффектом переноса намагниченности, как метод функциональной визуализации, к которой так же относятся диффузионно-взвешенная визуализация (DWI), карты измеряемого коэффициента диффузии (ADC), динамическое усиление контраста (DCE-MRI) и перфузионная КТ.

Ответные изменения в области метастатических очагов после выполненной терапии (радио- или химиотерапии, частотной или температурной абляции, химиоэмболизации) достаточно сложно оценить в ранние сроки после лечения. Изменения внутри очагов не всегда сопровождаются изменением размера очагового поражения. В настоящее время растет количество информации о том, что измерение фактической опухолевой активности не всегда может быть связано с размером опухоли, а точная оценка ответа на лечение может варьироваться в зависимости от терапевтического метода [120]. Проведенный кластерный анализ в нашем исследовании показывает наличие двух групп метастазов, в которых с помощью последовательности с эффектом переноса намагниченности можно оценить динамику лечения, а также сформировать переходную, так называемую

«серую зону», где происходит переход категории васкуляризации очага между гипо- и гипervasкулярными изменениями. Доказательством этого является динамическое наблюдение гипervasкулярных метастазов на фоне специфического лечения в нашем исследовании за последние 5 лет. Отсутствие статистических различий между классической моделью определения васкуляризации очаговых образований печени и моделью с применением эффекта переноса намагниченности показывает, что полученные нами пороговые значения васкуляризации вторичных очаговых образований печени позволяют без динамического контрастного усиления установить изменения в очаге на микрососудистом уровне.

4.3 Магнитно-резонансная томографии печени с гепатоспецифическим контрастным усилением в диагностике очаговых изменений паренхимы

Использование гепатоспецифического контрастного усиления по мнению многих авторов обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью в диагностике очаговых изменений в печени с размерами очагов менее 1 см [137, 18; 19; 16; 40; 41; 11; 33; 8; 46; 2; 13; 11; 35; 36; 42; 5; 7; 4; 3]. При размерах очагов от 1 до 2 см наблюдается одинаковая диагностическая точность относительно результатов МРТ печени с неспецифическим контрастированием, а при размере более 2 см результаты диагностики сопоставимы с диагностикой методами КТ с контрастированием [123]. В нашем исследовании на T1-взвешенных изображениях при использовании короткого преднасыщающего импульса и с применением гепатоспецифического контрастного препарата выявлена визуализация наличия парамагнетика в области метастатических очагов в отсроченную фазу на 12 минуте, что проявляется низкой контрастностью очага к окружающей ткани ($p > 0,05$), тогда как в режиме T1 (3D FFE) со стандартным жироподавлением метастатические очаги имеют высокую отрицательную контрастность относительно окружающей печеночной ткани ($p < 0,05$). Выявленный феномен свидетельствует о высокой чувствительности

разработанного нами протокола сканирования с использованием эффекта переноса намагниченности к низким концентрациям парамагнетика, что вызывает низкую контрастность очагов в гепатоспецифическую фазу на 12 минуте. Поэтому при использовании препарата гадоксетовой кислоты необходимо значительно больше времени для достижения гепатоспецифической фазы при получении T1-взвешенных изображений с эффектом переноса намагниченности, определение которой не входило в задачи настоящего исследования и будет нами в дальнейшем исследоваться.

В ходе анализа изображений, полученных при динамическом контрастном усилении нельзя не обратить внимание на выраженные артефакты в артериальную фазу, так называемые «артефакты тяжёлого дыхательного движения», описанного как острые респираторные нарушения. В результате чего не удастся адекватно оценить характер накопления парамагнетика [93]. С другой стороны, для визуализации метастазов печени достаточно гепатоспецифической фазы и стандартных импульсных последовательностей, взвешенных по T2 и T1, DWI [113]. Сокращение времени протокола сканирования позволит решить такие вопросы как сокращения времени ожидания процедуры МРТ больных онкологического профиля, для которых выявление метастатического поражения печени на ранних стадиях играет важную роль в ходе дальнейшей тактики лечения.

4.4 Выявление метастатических образований печени в зависимости от размера с применением T1-взвешенных изображений с эффектом переноса намагниченности с контрастным усилением гепатоспецифическим и неспецифическими контрастными препаратами

Обнаружение метастазов в печени на ранней стадии имеет решающее значение для улучшения выживаемости, поскольку облегчает отбор пациентов, которым будет полезна операция на печени. Среди различных методов визуализации, таких как КТ (компьютерная томография), ПЭТ (позитронно-

эмиссионная томография) в сочетании с КТ и ультразвуковым исследованием (УЗИ), МРТ (магнитно-резонансная томография) имеет преимущество в обнаружении метастатического рака благодаря превосходному мягкотканому контрасту, инновационным методам и использованию специфичных для гепатоцитов контрастных веществ [129]. К очень ранней стадии метастатического рака печени по Барселонской системе стадирования относятся очаги менее 2 см и согласно полученным результатам нашего исследования при использовании гепатоспецифического и неспецифических контрастных препаратов статистически значимых отличий в выявлении очагов от 1 см между динамическими контрастными фазами и T1ВИ с эффектом переноса намагниченности не выявлено. Это говорит о том, что для динамического наблюдения изменения размеров метастатических очагов и появления новых достаточно использование постконтрастных T1-взвешенных изображений с эффектом переноса намагниченности. Сокращение протокола сканирования позволит увеличить пропускную способность магнитно-резонансного томографа 1-2 пациентов в час, сократит время ожидания пациента в очереди что является не маловажным фактором, сократит количество используемых расходных материалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Томографические методы лучевой диагностики занимают важное место в обследовании больных с метастатическим поражением паренхимы печени, которое является наиболее распространенным осложнением первичных онкологических заболеваний.

Большой вклад в диагностике очаговых образований вносит применение гепатоспецифических контрастных препаратов на основе гадоксетовой (Gd-EOB-DTPA) или гадобеновой (Gd-BOPTA) кислот, гепатоспецифическая фаза которых показывает сопоставимые высокие диагностические показатели.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов со злокачественным объемным образованием печени [20] МРТ с применением гепатоспецифического контрастного препарата и с неспецифическим контрастным препаратом без получения артериальной, венозной и смешанной фаз относятся к группе C5 (наименьшая рекомендация и уровень достоверности доказательств). Однако после пересмотра данных клинических рекомендаций от 2022 года вышеупомянутый метод диагностики перешел в группу A1 (наивысшая рекомендация и уровень достоверности доказательств) и стоит наравне с четырехфазной компьютерной томографией (нативная, артериальная, венозная и отсроченная фазы) и динамической магнитно-резонансной томографией с внутривенным контрастированием [21]. В тоже время по Барселонской классификации стадирования злокачественного поражения печени к очень ранней стадии (BCLC 0) относится солитарная опухоль размером менее 2 см, поэтому по-прежнему остается актуальным поиск методов, улучшающих контрастность очагов размером от 1 до 2 см на постконтрастных изображениях при МРТ исследовании печени при конвенциональном контрастном усилении.

Одной из методик повышения контрастности очаговых изменений в тканях на МР-изображениях, являются T1- или T2-взвешенные импульсные последовательности с использованием техник жироподавления с эффектом переноса намагниченности [62; 44]. К сожалению, опубликованные данные о

применении последовательностей с эффектом переноса намагниченности при магнитно-резонансных исследованиях паренхиматозных органов ограничиваются единичными исследованиями с получением T2-взвешенных изображений, без чётких рекомендаций по клиническому практическому использованию [127; 95].

Цель настоящей диссертационной работы - оценить диагностические возможности выявления метастатических очагов на постконтрастных изображениях при использовании эффекта переноса намагниченности с применением короткого липоспецифического преднасыщающего импульса.

В соответствии с поставленной целью наше исследование состояло из трех этапов: разработка преднасыщающего импульса с переносом намагниченности для подавления сигнала от жиросодержащих соединений печени, оценка контрастности метастатических очагов в печени с использованием неспецифических и гепатоспецифических контрастных препаратов, а также оценка чувствительности выявляемости метастазов в зависимости от их размера.

На первом этапе определились параметры преднасыщающего импульса для подавления МР-сигнала от жиросодержащих соединений для увеличения контрастности метастатических образований в печени на фоне статического контрастного усиления. Для этого было проведено фантомное исследование с последующим изменением параметров частоты смещения и угла отклонения преднасыщающего импульса, по результатам которого они составили -200 Гц и 600°.

Вторым этапом настоящей работы проводилась оценка контрастности метастатических очагов в печени на изображениях с эффектом переноса намагниченности с применением неспецифических и гепатоспецифического контрастного усиления в сравнении с фазами динамического контрастирования. Для этого больные были разделены на группы по применению контрастного препарата: с использованием гепатоспецифических и неспецифических контрастных препаратов. Далее каждая группа была разделена подгруппы по характеру васкуляризации методом L. Braga [64]: на гипervasкулярные и гиповаскулярные. Для количественной оценки контрастности метастаза для

каждого очага в общей выборке был рассчитан коэффициент контраста (КК), как разницу интенсивностей солидной части очага и паренхимы печени, отнесенная к интенсивности от паренхимы печени, выраженная в процентах.

В группе с гепатоспецифическим контрастным усилением различий между гипо- и гиперваскулярными метастатическими очагами на постконтрастных и отсроченных изображениях с эффектом переноса намагниченности не выявлено ($p = 0,07$ и $p = 0,06$ соответственно).

При сравнении коэффициентов контраста (КК) в подгруппах с неспецифическим контрастным усилением, имеющих гипо- и гиперваскулярные метастатические очаги, выявлены значимые различия на постконтрастных изображениях ($p < 0,05$). В подгруппе с гиперваскулярными очагами выявленный КК в артериальную фазу и на постконтрастных изображениях с применением эффекта переноса намагниченности не имели статистических отличий ($p > 0,05$). В подгруппе с гиповаскулярными метастатическими очагами на всех фазах динамического контрастного усиления КК был значимо ниже, чем на постконтрастных изображениях с эффектом переноса намагниченности ($p < 0,05$). Необходимо обратить внимание, что в обеих подгруппах выявленные очаги на изображениях с эффектом переноса намагниченности визуализировались более отчетливо и хорошо дифференцированы от окружающей паренхимы.

В тоже время в группе с неспецифическим контрастным усилением проведен кластерный анализ, в результате которого удалось выделить «серую» зону, названный нами изоваскулярной. В изоваскулярной зоне можно наблюдать переход коэффициента контрастности метастатического очага от гиперваскулярного в гиповаскулярный на фоне специфического лечения, что позволяет нам делать выводы о возможности оценки характера ответа опухоли и о возможности использования показателя контрастности очага на изображениях с переносом намагниченности для корректировки проводимой терапии на ряду со стандартными метрическими критериями оценки ответа эффективности лечения (RECIST, mRECIST, RECIST 1.1 и EASL). При использовании ROC-анализа метода определения васкулярности очага относительно интенсивности интактной

паренхимы печени (по L. Braga) и сформированных подгрупп с помощью кластерного анализа с выделением гипер-, изо- и гиповаскулярных очагов статистически значимых отличий разделения на гипер- и гиповаскулярные очаги не выявлено ($p = 0,58$).

Третьим этапом настоящего исследования проводилась оценка выявления метастатических очагов в зависимости от их размера на изображениях с эффектом переноса намагниченности в сравнении с динамическим гепато- и неспецифическим контрастным усилением. Для этого очаги, определяемые хотя бы на одной из фаз динамического контрастного усиления были разделены на две группы: 5–10 мм и 10–20 мм. Согласно полученным результатам в группе очагов размером 10–20 мм различий в выявлении очагов между фазами динамического контрастного усиления и постконтрастными T1-взвешенными изображениями с эффектом переноса намагниченности статистически не выявлено ($p > 0,05$), а при размере 5–10 мм наблюдается значимое снижение выявления вторичных очаговых изменений в случае использования постконтрастных T1-взвешенных изображений с переносом намагниченности ($p < 0,05$).

На основании всего вышеизложенного можно сделать заключение, что постконтрастные T1-взвешенные изображения с эффектом переноса намагниченности при неспецифическом контрастном усилении позволяют более точно категоризовать метастатические очаговые образования по характеру васкуляризации, благодаря использованию промежуточной (изоваскулярной) категории с определением пороговых значений коэффициента контраста между категориями. Выявление очаговых образований печени вторичного характера на изображениях с эффектом переноса намагниченности размером 10–20 мм соответствует выявлению очагов при динамическом гепато- и неспецифическом контрастном усилении. Внедрение в клиническую практику полученных пороговых значений степени васкуляризации позволит проводить МР-исследования органов брюшной полости без динамического контрастного усиления при наблюдении пациентов, проходящих специальное противоопухолевое лечение.

ВЫВОДЫ

1. Короткий внерезонансный преднасыщающий импульс с $FA = 600^\circ$ и частотой смещения $= -200$ Hz позволяет получить липоспецифическое насыщение протонов и подавить интенсивность МР-сигнала жиросодержащих соединений на T1 – взвешенных изображениях печени.

2. Гиповаскулярные метастатические очаги на постконтрастных T1-взвешенных изображениях с эффектом переноса намагниченности имеют значительно более высокую контрастность, чем на 3D T1-взвешенных изображениях с жироподавлением во все фазы неспецифического динамического контрастного усиления ($p < 0,0001$). Гиперваскулярные метастазы незначимо различаются в артериальную фазу ($p > 0,9$) и значимо выше, чем в венозную и смешанную фазы ($p < 0,0001$).

3. При гепатоспецифическом контрастировании в постконтрастной фазе выявлено значимое снижение контрастности по модулю для гиповаскулярных метастатических очагов в сравнении со всем фазам контрастного усиления и в гепатоспецифическую фазу ($p < 0,05$). Для гиперваскулярных метастазов значимое снижение контрастности по модулю в сравнении с артериальной и гепатоспецифической фазами ($p < 0,05$), повышено по модулю относительно венозной фазы ($p < 0,03$), не различаются по контрастности со смешанной фазой ($p > 0,13$).

4. В отсроченную фазу на 12 минуте отмечается значимое снижение контрастности метастатических очагов на изображениях с переносом намагниченности в сравнении с артериальной и гепатоспецифической фазами ($p < 0,001$), а также повышение контрастности по модулю относительно венозной и смешанной фаз ($p < 0,005$).

5. Максимальная чувствительность (100 %) выявления метастатических очагов выявлена при размере очага более 10 мм при динамическом контрастном исследовании и на T1-взвешенных изображениях с эффектом переноса

намагниченности на фоне неспецифического или гепатоспецифического контрастного усиления, а также в гепатоспецифическую фазу.

6. В группе больных с очагами менее 10 мм отмечается более низкая чувствительность выявления метастазов в постконтрастной фазе с переносом намагниченности по сравнению с гепатоспецифической фазой. На 13 минуте чувствительность выявления метастазов между данными фазами не различается и составляет 100 %.

7. Диагностическая эффективность предложенной модели количественной оценки васкуляризации метастатических очагов (гипо-, изо- и гиперваскулярные) на основе коэффициента контраста (КК), рассчитанного на постконтрастных T1-взвешенных изображениях с эффектом переноса намагниченности, статистически эквивалентна таковой при классическом динамическом контрастном усилении с использованием неспецифических препаратов (площади под ROC-кривыми: $p = 0,576$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для повышения контрастности вторичных очаговых изменений на T1-взвешенных изображениях с неспецифическим контрастным усилением необходимо использовать последовательность с эффектом переноса намагниченности с параметрами преднасыщающего импульса: частота смещения -200 Hz и угол отклонения 600° .

Для категоризации очагов по васкуляризации необходимо использовать липоспецифическую последовательность с эффектом переноса намагниченности на 2 минуте после внутривенного введения неспецифического контрастного препарата в рекомендованной дозировке с расчетом коэффициента контраста, где при значении: $KK = -3,22$ (-19,2; 7,9) – для гиповаскулярных очагов; $KK = 32,14$ (24,57; 39,39) – для переходных очагов; $KK = 63,82$ (56,73; 77,3) – для гипervasкулярных очагов.

Нецелесообразно использование последовательности с эффектом переноса намагниченности у пациентов с диффузным поражением печени по типу стеатоза, так как приводит к чрезмерно высокому значению коэффициента контраста, который выходит за рамки полученной категоризации. Так же артефакты от неадекватной задержки дыхания и газа в кишечнике приводят к неоднородному наложению преднасыщающего импульса переноса намагниченности, в следствии чего подавление МР-сигнала от жиросодержащих соединений будет неравномерным.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДКУ – динамическое контрастное усиление

ВИ – взвешенные изображения

КИН – контраст-индуцированная нефропатия

КТ – компьютерная томография

КУ – контрастное усиление

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

3D-GRE – трехмерное градиентное эхо

ADC – измеряемый коэффициент диффузии

APT – передача амидных протонов

CECT – контрастная компьютерная томография

CE-MRI – контрастная магнитно-резонансная томография

CEST – передача насыщения химическим обменом

CRCs – колоректальный рак

DECT – двухэнергетическая компьютерная томография

DW-EPI – диффузионно-взвешенные эхо-планарные изображения

DWI – диффузионно-взвешенные изображения

ESGAR – европейское общество радиологии желудочно-кишечного тракта и брюшной полости

FA – угол отклонения

FatSat – (Fat Saturation) подавление сигнала от жировой ткани

FFE – быстрое градиентное эхо

GIST – опухоль желудочно-кишечной стромы

HADP – печеночная артериальная доминантная фаза

HASTE – Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo (Т2ВИ с полуфурье-преобразованием одноразового турбо-спинового эха)

LAT – поздняя артериальная фаза

MTC – изображение переноса намагниченности (Magnetization Transfer Imaging)

MT – перенос намагниченности

MTR – коэффициент переноса намагниченности (Magnetization Transfer Ratio)

NECT – неконтрастная компьютерная томография

pH – водородный показатель

PRESS – спектроскопия с точечным разрешением (Point Resolved Spectroscopy)

PVP – портальная венозная фаза

ROI – область интереса (region of interest)

SECT – одноэнергетическая компьютерная томография

SGE – быстрое градиентное эхо

T1- ρ – T1-релаксация во вращающемся кадре с использованием постоянного радиочастотного поля

TSE – Turbo Spin Echo

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акчурина, Э. Д. Диффузионно-взвешенные изображения в комплексной лучевой диагностике очаговых поражений печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13 / Э. Д. Акчурина. – Москва, 2015. – 24 с.
2. Ахметбаева, А. К. Опыт применения гепатоспецифического контрастного средства примовист (гадоксетовая кислота) в дифференциальной диагностике очаговой патологии печени / А. К. Ахметбаева, С. В. Автушко, А. А. Янченко, А. Б. Ахметбаева // Наука о жизни и здоровье. – 2015. – № 1-2. – С. 9–11. – ISSN: 1995-5871.
3. Багненко, С. С. Возможности магнитно-резонансной томографии с использованием диффузионно-взвешенных изображений в диагностике очаговых поражений печени / С. С. Багненко, И. С. Железняк, И. В. Бойков [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 338, № 11. – С. 40-44. – ISSN: 0026-9050.
4. Багненко, С. С. Количественная оценка динамики накопления парамагнитных контрастирующих препаратов очаговыми поражениями печени / С. С. Багненко, Г. Е. Труфанов. // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 171–179. – DOI: 10.20538/1682-0363-2012-1-171-178.
5. Багненко, С. С. Количественная оценка изменений интенсивности сигнала при нативном магнитно-резонансном исследовании пациентов с очаговыми поражениями печени / С. С. Багненко, И. С. Железняк, И. В. Бойков [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 57-64. – ISSN: 1608-4101.
6. Багненко, С. С. Магнитно-резонансная томография в диагностике очаговых поражений печени / С. С. Багненко, Г. Е. Труфанов, И. С. Железняк // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 64-69. – DOI: 10.16931/1995-5464.2016364-69.
7. Багненко, С. С. Методика количественного анализа динамики накопления контрастирующего препарата (в сосудистые фазы сканирования) при

многофазной магнитно-резонансной томографии пациентов с опухолевыми и опухолеподобными поражениями печени / С. С. Багненко, Г. Е. Труфанов, М. В. Резванцев, Ю. Н. Савченков // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 1. – С. 182-187. – ISSN: 1682-7392.

8. Байзахов, Р. К. Лучевая диагностика очаговых изменений в печени / Р. К. Байзахов, Б. С. Кокымбаев // Вестник современных исследований. – 2019. – № 3.7. – С. 16-23.

9. Богачев, Ю. В. Улучшение контраста магнитно-резонансных изображений методом переноса ядерной намагниченности / Ю. В. Богачев, Я. Ю. Марченко, А. Н. Наумова [и др.] // Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ». – 2013. – № 6. – С. 19.

10. Бусько Е. А., Козубова К. В., Багненко С. С., Карачун А. М., Буровик И. А., Гончарова А. Б., Шевкунов Л. Н. Сравнительный анализ эффективности КТ и контрастно-усиленного УЗИ в диагностике метастазов колоректального рака в печени // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 22-32. – DOI: 10.16931/1995-5464.2022-1-22-32.

11. Вараксина, А. В. Гепатоспецифичность контрастного препарата Примовист в дифференциальной диагностике очаговых заболеваний печени и желчных путей / А. В. Вараксина, П. И. Давыденко, Г. Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 91-109.

12. Гусейнова Л. С. Возможности МСКТ и МРТ в определении лечебной тактики при метастазах колоректального рака в печень: проспективное исследование / Гусейнова Л. С., Каннер Д. Ю., Швейкин А. О., Лившиц М. В., Москалец М. В., Воронов Д. О., Бахтиозин Р. Ф. // Лучевая диагностика и терапия. – 2024. – Т. 15, № 2. – С. 77-84. – DOI: 10.22328/2079-5343-2024-15-2-77-84.

13. Давыденко, П. И. Современные принципы дифференциальной диагностики метастатического поражения печени по данным томографических методов исследований (лекция) / П. И. Давыденко, Г. Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 36-39.

14. Кармазановский, Г. Г. Диагностическая эффективность нового магнитно-резонансного контрастного средства Примовист (гадоксетовая кислота) при выявлении первичных и вторичных опухолей печени / Г. Г. Кармазановский, Н. Л. Шимановский // Медицинская визуализация. – 2007. – № 6. – С. 135-143. – ISSN: 1607-0763.

15. Кармазановский, Г. Г. Новая технология визуализации желчевыделительной системы с помощью гепатотропного магнитно-резонансного контрастного средства гадоксетата динатрия / Г. Г. Кармазановский, Н. Л. Шимановский // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, № 4. – С. 69-72.

16. Кармазановский, Г. Г. Преимущества использования высококонтрастных средств в МСКТ / Г. Г. Кармазановский // Медицинская визуализация. – 2013. – № 4. – С. 128-133. – ISSN: 1607-0763.

17. Кармазановский, Г. Г. Применение гадоксетовой кислоты (Примовист) для диагностики очаговых заболеваний печени: имеющиеся достижения и возможности дальнейшего улучшения протокола полного обследования печени с помощью МРТ / Г. Г. Кармазановский, Н. Л. Шимановский // Медицинская визуализация. – 2011. – № 5. – С. 133-142. – ISSN: 1607-0763.

18. Кармазановский, Г. Г. Роль МСКТ и МРТ в диагностике очаговых заболеваний печени / Г. Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 91-110. – DOI: 10.16931/1995-5464.2019491-110.

19. Кармазановский, Г. Г. Томографические исследования с контрастным усилением как реальный инструмент получения объективной информации в условиях строжайшей экономии / Г. Г. Кармазановский // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – № 1. – С. 5-12.

20. Клинические рекомендации: рак печени (гепатоцеллюлярный) / одобрено Научным советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2020.

21. Клинические рекомендации: рак печени (гепатоцеллюлярный) / одобрено Научным советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2022.

22. Котляров, П. М. Магнитно-резонансная томография печени с гепатотропными парамагнетиками в выявлении очаговой патологии печени и определении ее природы / П. М. Котляров, Н. И. Сергеев, В. А. Солодкий, Н. Л. Шимановский // Медицинская визуализация. – 2011. – № 2. – С. 26-33. – ISSN: 1607-0763.

23. Куприянов, Д. А. Метод кросс-релаксационной спектроскопии в магнитно-резонансной томографии головного мозга : автореф. дис. ... канд. ф.-м. наук / Куприянов Денис Алексеевич. – Москва, 2001. – 18 с.

24. Ломовцева, К. Х. Возможности применения магнитно-резонансной томографии с гепатоспецифичным контрастным препаратом / К. Х. Ломовцева, Г. Г. Кармазановский // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 213-221. – ISSN: 0023-2149.

25. Ломовцева, К. Х. Диффузионно-взвешенные изображения при очаговой патологии печени: обзор литературы / К. Х. Ломовцева, Г. Г. Кармазановский // Медицинская визуализация. – 2015. – № 6. – С. 50-60. – ISSN: 1607-0763.

26. Ломовцева, К. Х. Количественный анализ диффузионно-взвешенных изображений очаговых поражений печени. Какой показатель наиболее полезен в дифференциальной диагностике? / К. Х. Ломовцева, Н. А. Карельская, Г. Г. Кармазановский, В. А. Вишневский // Медицинская визуализация. – 2014. – № 5. – С. 20-33.

27. Лукьянченко, А. Б. Метастатическое поражение печени: многоликие проявления / А. Б. Лукьянченко, Б. М. Медведева // Медицинская визуализация. – 2006. – № 2. – С. 10-18.

28. Лукьянченко, А. Б. Результативность применения гадоксетовой кислоты в выявлении рецидивной гепатоцеллюлярной карциномы при синхронных злокачественных опухолях / А. Б. Лукьянченко, Б. М. Медведева, К.

А. Романова, Г. Г. Кармазановский // Медицинская визуализация. – 2019. – Т. 4. – С. 50. – DOI: 10.24835/1607-0763-2019-4-50-56.

29. Лукьянченко, А. Б. Современная тактика распознавания новообразований печени / А. Б. Лукьянченко, Б. М. Медведева. – Москва : Практическая медицина, 2015. – 115 с.

30. Лукьянченко, А. Б. Современные подходы к диагностике и лечению гепатоцеллюлярного рака / А. Б. Лукьянченко, Б. М. Медведева, М. А. Шабанов [и др.] // Медицинская визуализация. – 2013. – № 4. – С. 36-53.

31. Медведева, Б. М. Возможности применения магнитно-резонансной томографии в уточненной диагностике гепатоцеллюлярного рака / Б. М. Медведева, А. Б. Лукьянченко // Фарматека. – 2012. – № S1. – С. 23-25.

32. Медведева, Б. М. Эффективный алгоритм диагностики – ключ к оценке распространенности опухоли печени и эффекта лечения / Б. М. Медведева, К. А. Романова // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4-S1. – С. 125-127.

33. Панфилова, Е. А. Современные возможности лучевой диагностики метастатического поражения печени / Е. А. Панфилова, П. И. Давыденко, А. В. Чжао, Г. Г. Кармазановский // Медицинская визуализация. – 2011. – № 6. – С. 38-42. – ISSN: 1607-0763.

34. Ратников, В. А. Магнитно-резонансная томография гепатобилиарной системы с применением Примовиста: современное состояние проблемы / В. А. Ратников, С. В. Кузнецов, Т. В. Савельева [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2010. – № 1. – С. 53-63.

35. Ратников, В. А. Магнитно-резонансная томография с применением гадоксетовой кислоты: новые возможности диагностики заболеваний гепатобилиарной системы / В. А. Ратников, И. А. Бакушкин, С. К. Скульский [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 4. – С. 85-95.

36. Ратников, В. А. Метастатическое поражение печени при колоректальном раке: стратегия комплексной лучевой диагностики / В. А. Ратников, Т. В. Савельева, В. А. Кащенко [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2011. – № 4 (2). – С. 5-16.

37. Романова, К. А. Результаты применения рентгеноконтрастного вещества йопамидол у больных с метастазами колоректального рака в печени / К. А. Романова, И. В. Сагайдак, А. Н. Поляков, Е. С. Колобанова // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2019. – Т. 2, № 2. – С. 45-49. – DOI: 10.37174/2587-7593-2019-2-2-45-49.

38. Руммени, Э. Й. Магнитно-резонансная томография тела : руководство : перевод с английского / Эрнст Й. Руммени, Петер Раймер, Вальтер Хайндель ; под общей редакцией Г. Г. Кармазановского. – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 847 с.

39. Скипенко, Т. О. Лучевая диагностика метастазов колоректального рака в печень и иммуногистохимические характеристики после лекарственной терапии / Т. О. Скипенко, Е. М. Пальцева, М. И. Секачева, А. Л. Беджанян // Современная онкология. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 55-59.

40. Смирнова А. Д., Кармазановский Г. Г., Кондратьев Е. В., Карельская Н. А., Галкин В. Н., Попов А. Ю., Калинин Д. В. Радиомика и радиогеномика при внутripеченочной холангиокарциноме // Research'n Practical Medicine Journal. – 2024. – Т. 11, № 1. – С. 54-69. – DOI: 10.17709/2410-1893-2024-11-1-5.

41. Стук, М. В. Компьютерная томография с контрастным усилением – необходимый минимум в диагностике объемных образований брюшной полости и забрюшинного пространства / М. В. Стук, Я. А. Осокин, Е. В. Кондратьев [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Т. 97, № 1. – С. 40-47. – DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-1-41-47.

42. Черкасов, М. Ф. Новообразования печени: диагностика и методы медицинской визуализации / М. Ф. Черкасов, А. В. Дмитриев, С. Г. Меликова // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 93-99. – DOI: 10.16931/1995-5464.2016493-99.

43. Чернов, В. И. Радионуклидная диагностика для практических врачей / В. И. Чернов, Ю. Б. Лишманов, С. И. Сазонова [и др.] ; под редакцией Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. – Томск : STT, 2004. – 394 с.

44. Чижиков, В. И. Практикум по магнитному резонансу / В. И. Чижиков. – Санкт-Петербург : Издательство Санкт-Петербургского университета, 2009. – 254 с.
45. Шимановский, Н. Л. Диагностика заболеваний и функции гепатобилиарной системы с помощью гадоксетовой кислоты (Примовист®) / Н. Л. Шимановский // Медицинский алфавит. – 2013. – Т. 3, № 23. – С. 47-52.
46. Щекотуров, И. О. Лучевые методы диагностики очаговых образований печени / И. О. Щекотуров, Р. Ф. Бахтиозин, Н. С. Серова, М. Ю. Шантаревич // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 194-207.
47. Ягудина, Р. И. Фармакоэкономическое исследование применения различных контрастных средств для лучевой диагностики очаговых поражений печени / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, И. Ю. Зинчук [и др.] // Медицинская визуализация. – 2010. – № 3. – С. 118-128.
48. Abozeid S. M., Snyder E. M., Tittiris T. Y., et al. Inner-sphere and outer-sphere water interactions in Co(II) paraCEST agents // *Inorganic Chemistry*. – 2018. – Vol. 57, No. 4. – P. 2085-2095. – DOI: 10.1021/acs.inorgchem.7b02977.
49. Aime S. Paramagnetic lanthanide(III) complexes as pH-sensitive chemical exchange saturation transfer (CEST) contrast agents for MRI applications / Amoroso, M., Augustin, S., Moosmang, S., & Gashaw, I // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2002. – Vol. 47, No. 4. – P. 639-648. – DOI: 10.1002/mrm.10106.
50. Aime, S. A paramagnetic MRI-CEST agent responsive to lactate concentration / S. Aime, D. D. Castelli, E. Terreno // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – Vol. 124, № 32. – P. 9364-9365. – DOI: 10.1021/ja0264044.
51. Aime, S. Novel pHreporter MRI contrast agents / S. Aime, D. D. Castelli, E. Terreno // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2002. – Vol. 41, № 22. – P. 4334-4336. – DOI: 10.1002/1521-3773(20021115)41:22<4334::AID-ANIE4334>3.0.CO;2-1.

52. Alessandrino F., Millo N., Yee E. U., Mortelé K. J. The “peripheral washout sign” in focal hepatic lesions: not always an MRI sign of malignancy / Alessandrino F., Millo N., Yee E. U., Mortelé K. J. // *Clinical Imaging*. – 2015. – Vol. 39, No. 5. – P. 923-927. – DOI: 10.1016/j.clinimag.2015.04.005.

53. Ametamey S. M., Human PET studies of metabotropic glutamate receptor subtype 5 with 11C-ABP688 / Ametamey S. M., Treyer V., Streffer J., Wyss M. T., Schmidt M., Blagoev M., Hintermann S., Auberson Y., Gasparini F., Fischer U. C., Buck A. // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2007. – Vol. 48, No. 2. – P. 247-252.

54. Amoroso M. Non-invasive biomarkers prognostic of decompensation events in NASH cirrhosis: a systematic literature review / Amoroso M., Augustin S., Moosmang S., Gashaw I. // *Journal of Molecular Medicine*. – 2024. – Vol. 102, No. 7. – P. 841-858. – DOI: 10.1007/s00109-024-02448-2.

55. Asato N. Comparison of gadoxetic acid-enhanced dynamic MR imaging and contrast-enhanced computed tomography for preoperative evaluation of colorectal liver metastases / Asato N., Tsurusaki M., Sofue K., Hieda Y., Katsube T., Kitajima K., Murakami T. // *Japanese Journal of Radiology*. – 2017. – Vol. 35, No. 4. – P. 197-205. – DOI: 10.1007/s11604-017-0622-2.

56. Asmundo L. To contrast or not to contrast? Evaluating the diagnostic accuracy of hepatobiliary contrast agents in liver FDG-PET/MR: a prospective study / Asmundo L., Furtado F., Delaney F., Amirkasra M., Hajati A., Abdar Esfahani S., Kambadakone A., Blaszkowsky L., Clark J., Ryan D., Catalano O. A. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2025. – Vol. 52, No. 12. – P. 4582-4590. – DOI: 10.1007/s00259-025-07333-9.

57. Balaban, R. S. Magnetization transfer contrast in magnetic resonance imaging / R. S. Balaban, T. L. Ceckler // *Magnetic resonance quarterly*. – 1992. – Vol. 8, № 2. – P. 116-137.

58. Balci N. C. Comparative evaluation of diffusion-weighted MRI and 18F-FDG PET-CT for detection and volumetric assessment of colorectal cancer liver metastases / Balci N. C., Iuppa G., Ansari A. K., Hajj C., Khan A., Barajas-Gamboa J.

S., Ansari H. A. // Journal of Radiation Research and Imaging. – 2026. – Vol. 3, No. 1. – P. 14-22.

59. Barral M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in colorectal cancer / Barral M., Eveno C., Hoeffel C., Boudiaf M., Bazeries P., Foucher R., Pocard M., Dohan A., Soyer P. // Journal of Visceral Surgery. – 2016. – Vol. 153, No. 5. – P. 361-369. – DOI: 10.1016/j.jvisc Surg.2016.08.004.

60. Bataller, R. Liver fibrosis / R. Bataller, D. A. Brenner // The Journal of clinical investigation. – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. 209-218. – DOI: 10.1172/JCI24282.

61. Bawden, S. J. Simultaneously measuring glycogen and lipid levels using localized CEST spectroscopy at 3T / Bawden S. J., Mougin O., Hunter K., Marciani L., Gowland P. // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2007. – Vol. 104. – P. 4359-4364.

62. Berry I. A multicenter measurement of magnetization transfer ratio in normal white matter / Berry I., Barker G. J., Barkhof F., Campi A., Dousset V., Franconi J. M., Gass A., Schreiber W., Miller D. H., Tofts P. S. // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 1999. – Vol. 9, No. 3. – P. 441-446. – DOI: 10.1002/(SICI)1522-2586(199903)9:3<441::AID-JMRI12>3.0.CO;2-R.

63. Bix G. Endorepellin in vivo: targeting the tumor vasculature and retarding cancer growth and metabolism / Bix G., Castello R., Burrows M., Zoeller J. J., Weech M., Iozzo R. A., Cardi C., Thakur M. L., Barker C. A., Camphausen K., Iozzo R. V. // Journal of the National Cancer Institute. – 2006. – Vol. 98, No. 22. – P. 1634-1646. – DOI: 10.1093/jnci/djj441.

64. Braga L. Does hypervascularity of liver metastases as detected on MRI predict disease progression in breast cancer patients? / Braga L., Semelka R. C., Pietrobon R., Martin D., de Barros N., Guller U. // AJR Am J Roentgenol. – 2004. – Vol. 182, No. 5. – P. 1207-1213. – DOI: 10.2214/ajr.182.5.1821207.

65. Bravo, A. A. Liver biopsy / A. A. Bravo, S. G. Sheth, S. Chopra // New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 344, № 7. – P. 495-500. – DOI: 10.1056/NEJM200102153440706.

66. Bruegel, M. Hepatic metastases: use of diffusion-weighted echo-planar imaging / M. Bruegel, E. J. Rummeny // *Abdominal imaging*. – 2010. – Vol. 35, № 4. – P. 454-461. – DOI: 10.1007/s00261-009-9541-8.

67. Buls N. Contrast agent and radiation dose reduction in abdominal CT by a combination of low tube voltage and advanced image reconstruction algorithms / Buls N., Van Gompel G., Van Cauteren T., Nieboer K., Willekens I., Verfaillie G., Evans P., Macholl S., Newton B., de Mey J. // *European Radiology*. – 2015. – Vol. 25, No. 4. – P. 1023-1031. – DOI: 10.1007/s00330-014-3510-5.

68. Cai K. Characterizing prostate tumor mouse xenografts with CEST and MT-MRI and redox scanning / Cai K., Xu H. N., Singh A., Haris M., Reddy R., Li L. Z. // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2013. – Vol. 765. – P. 39-45. – DOI: 10.1007/978-1-4614-4989-8_6.

69. Cai K. Magnetic resonance imaging of glutamate / Cai K., Haris M., Singh A., Kogan F., Greenberg J. H., Hariharan H., Detre J. A., Reddy R. // *Nature Medicine*. – 2012. – Vol. 18, No. 2. – P. 302-306. – DOI: 10.1038/nm.2615.

70. Caussy, C. Magnetic resonancebased biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / C. Caussy, L. Johansson // *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. – 2020. – Vol. 3, № 4. – P. e00134. – DOI: 10.1002/edm2.134.

71. Charoenchue P. Diagnostic performance of abbreviated non-contrast liver MRI for detecting synchronous colorectal liver metastases / Charoenchue P., Rajchakom K., Amantakul A., Pojchamarnwiputh S., Thanaphakpaisarn C., Na Chiangmai W., Lertsiriladakul T. // *PLOS ONE*. – 2026. – Vol. 21, No. 5. – P. e0348972. – DOI: 10.1371/journal.pone.0348972.

72. Chen C. Y. Lowering radiation dose during dedicated colorectal cancer MDCT: comparison of low tube voltage and sinogram-affirmed iterative reconstruction at 80 kVp versus blended dual-energy images in a population of patients with low body mass index / Hsu J. S., Jaw T. S., Kuo Y. T., Wu D. C., Lee C. H., Shih M. C. P., Tsai T. H., Kuo C. H., Chen Y. T., Yang L. H., Liu G. C. // *Abdominal Imaging*. – 2015. – Vol. 40, No. 7. – P. 2867-2876. – DOI: 10.1007/s00261-015-0412-1.

73. Chen L. Q. Evaluations of extracellular pH within in vivo tumors using acidoCEST MRI / Chen L. Q., Howison C. M., Jeffery J. J., Robey I. F., Kuo P. H., Pagel M. D. // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2014. – Vol. 72, No. 5. – P. 1408-1417. – DOI: 10.1002/mrm.25053.

74. Chen L. Separating fast and slow exchange transfer and magnetization transfer using off-resonance variable-delay multiple-pulse (VDMP) MRI / Chen L., Xu X., Zeng H., Chan K. W. Y., Yadav N., Cai S., Schunke K. J., Faraday N., van Zijl P. C. M., Xu J. // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2018. – Vol. 80, No. 4. – P. 1568-1576. – DOI: 10.1002/mrm.27111.

75. Chen M. Extracellular pH is a biomarker enabling detection of breast cancer and liver cancer using CEST MRI / Chen M., Chen C., Shen Z., Zhang X., Chen Y., Lin F., Ma X., Zhuang C., Mao Y., Gan H., Chen P., Zong X., Wu R. // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, No. 28. – P. 45759-45767. – DOI: 10.18632/oncotarget.17404.

76. Chen S. Z. Chemical exchange saturation transfer (CEST) MR technique for in-vivo liver imaging at 3.0 tesla / Chen S. Z., Yuan J., Deng M., Wei J., Zhou J., Wang Y. X. J. // *European Radiology*. – 2016. – Vol. 26, No. 6. – P. 1792-1800. – DOI: 10.1007/s00330-015-3972-0.

77. Choi J. Y. Detection of hepatic hypovascular metastases: 3D gradient echo MRI using a hepatobiliary contrast agent / Choi J. Y., Choi J. S., Kim M. J., Lim J. S., Park M. S., Kim J. H., Chung Y. E. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2010. – Vol. 31, No. 3. – P. 571-578. – DOI: 10.1002/jmri.22076.

78. Choi S. H. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis / Choi S. H., Kim S. Y., Park S. H., Kim K. W., Lee J. Y., Lee S. S., Lee M. G. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2018. – Vol. 47, No. 5. – P. 1237-1250. – DOI: 10.1002/jmri.25852.

79. Donahue M. J. Assessment of lymphatic impairment and interstitial protein accumulation in patients with breast cancer treatment-related lymphedema using CEST MRI / Donahue M. J., Donahue P. C. M., Rane S., Thompson C. R., Strother M. K.,

Scott A. O., Smith S. A. // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2016. – Vol. 75, No. 1. – P. 345-355. – DOI: 10.1002/mrm.25649.

80. Dula A. N. Amide Proton Transfer Imaging of the Breast at 3 T: Establishing Reproducibility and Possible Feasibility Assessing Chemotherapy Response / Dula A. N., Arlinghaus L. R., Dortch R. D., Dewey B. E., Whisenant J. G., Ayers G. D., Yankeelov T. E., Smith S. A. // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2012. – Vol. 70, No. 1. – P. 216-224. – DOI: 10.1002/mrm.24450.

81. Edzes, H. T. The measurement of cross-relaxation effects in the proton NMR spin-lattice relaxation of water in biological systems: hydrated collagen and muscle / H. T. Edzes, E. T. Samulski // *Journal of Magnetic Resonance*. – 1978. – Vol. 31, № 2. – P. 207-229. – DOI: 10.1016/0022-2364(78)90185-3.

82. Eng, J. Quantitative ¹H magnetization transfer imaging in vivo / J. Eng, T. L. Ceckler, R. S. Balaban // *Magnetic resonance in medicine*. – 1991. – Vol. 17, № 2. – P. 304-314. – DOI: 10.1002/mrm.1910170203.

83. Estrella V. Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion / Estrella V., Chen T., Lloyd M., Wojtkowiak J., Cornnell H. H., Ibrahim-Hashim A., Bailey K., Balagurunathan Y., Rothberg J. M., Sloane B. F., Johnson J., Gatenby R. A., Gillies R. J. // *Cancer Research*. – 2013. – Vol. 73, No. 5. – P. 1524-1535. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2796.

84. Faria S. C. MR Imaging of Liver Fibrosis: Current State of the Art / Faria S. C., Ganesan K., Mwangi I., Shieh-morteza M., Viamonte B., Mazhar S., Peterson M., Kono Y., Santillan C., Casola G., Sirlin C. B. // *RadioGraphics*. – 2009. – Vol. 29, No. 6. – P. 1615-1635. – DOI: 10.1148/rg.296095512.

85. Friedman, S. L. Hepatic fibrosis—overview / S. L. Friedman // *Toxicology*. – 2008. – Vol. 254, № 3. – P. 120-129. – DOI: 10.1016/j.tox.2008.06.013.

86. Gandhi S. N. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how / Gandhi S. N., Brown M. A., Wong J. G., Aguirre D. A., Sirlin C. B. // *RadioGraphics*. – 2006. – Vol. 26, No. 6. – P. 1621-1636. – DOI: 10.1148/rg.266065014.

87. Gatenby R. A. Acid-mediated tumor invasion: a multidisciplinary study / Gatenby R. A., Gawlinski E. T., Gmitro A. F., Kaylor B., Gillies R. J. // *Cancer*

Research. – 2006. – Vol. 66, No. 10. – P. 5216-5223. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4193.

88. Gatenby, R. A. Why do cancers have high aerobic glycolysis? / R. A. Gatenby, R. J. Gillies // *Nature reviews cancer*. – 2004. – Vol. 4, № 11. – P. 891-899. – DOI: 10.1038/nrc1478.

89. Gillies, R. J. Hypoxia and adaptive landscapes in the evolution of carcinogenesis / R. J. Gillies, R. A. Gatenby // *Cancer and Metastasis Reviews*. – 2007. – Vol. 26, № 2. – P. 311-317. – DOI: 10.1007/s10555-007-9065-z.

90. Giuga M. An update on clinical applications of hepatospecific contrast media in magnetic resonance imaging of liver parenchyma / Giuga M., De Gaetano A. M., Guerra A., Infante A., Iezzi R., Spinelli I., Siciliano M., Grieco A., Rapaccini G. L., Gasbarrini A., Pompili M., Bonomo L. // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2016. – Vol. 20, No. 12. – P. 2515-2525.

91. Glazer E. S. Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases / Glazer E. S., Beaty K., Abdalla E. K., Vauthey J. N., Curley S. A. // *Archives of Surgery*. – 2010. – Vol. 145, No. 4. – P. 340-345. – DOI: 10.1001/archsurg.2010.41.

92. Görgec B. Added Value of Liver MRI in Patients Eligible for Surgical Resection or Ablation of Colorectal Liver Metastases Based on CT: A Systematic Review and Meta-Analysis / Görgec B., Verpalen I. M., Sijberden J. P., Abu Hilal M., Bipat S., Verhoef C., Swijnenburg R. J., Besselink M. G., Stoker J. // *Annals of Surgery Open*. – 2024. – Vol. 5, No. 1. – P. e401. – DOI: 10.1097/AS9.0000000000000401.

93. Granata V. Qualitative assessment of EOB-GD-DTPA and Gd-BT-DO3A MR contrast studies in HCC patients and colorectal liver metastases / Granata V., Fusco R., Maio F., Avallone A., Nasti G., Palaia R., Albino V., Grassi R., Izzo F., Petrillo A. // *Infectious Agents and Cancer*. – 2019. – Vol. 14. – P. 40. – DOI: 10.1186/s13027-019-0264-3.

94. Hajnal J. V. Design and implementation of magnetization transfer pulse sequences for clinical use / Hajnal J. V., Baudouin C. J., Oatridge A., Young I. R.,

Bydder G. M. // Journal of Computer Assisted Tomography. – 1992. – Vol. 16, No. 1. – P. 7-18. – DOI: 10.1097/00004728-199201000-00003.

95. Halavaara J. Magnetic Resonance Imaging of Focal Liver Lesions: Characterization with the Spin Lock Technique and Detectability with Tissue-Specific Contrast Agents : diss. ... PhD / J. Halavaara. – Helsinki : University of Helsinki, 2002. – 120 c.

96. Hardie A. D. Diagnosis of liver metastases: value of diffusion-weighted MRI compared with gadolinium-enhanced MRI / Hardie A. D., Naik M., Hecht E. M., Chandarana H., Mannelli L., Babb J. S., Taouli B. // European Radiology. – 2010. – Vol. 20, No. 6. – P. 1431-1441. – DOI: 10.1007/s00330-009-1695-9.

97. Haris M. Exchange rates of creatine kinase metabolites: feasibility of imaging creatine by chemical exchange saturation transfer MRI / Haris M., Nanga R. P. R., Singh A., Cai K., Kogan F., Hariharan H., Reddy R. // NMR in Biomedicine. – 2012. – Vol. 25, No. 11. – P. 1305-1309. – DOI: 10.1002/nbm.2792.

98. Haris M. Imaging of glutamate neurotransmitter alterations in Alzheimer's disease / Haris M., Nath K., Cai K., Singh A., Crescenzi R., Kogan F., Verma G., Reddy S., Hariharan H., Melhem E. R., Reddy R. // NMR in Biomedicine. – 2013. – Vol. 26, No. 4. – P. 386-391. – DOI: 10.1002/nbm.2875.

99. Henkelman, R. M. Magnetization transfer in MRI: a review / R. M. Henkelman, G. J. Stanisz, S. J. Graham // NMR in Biomedicine. – 2001. – Vol. 14, № 2. – P. 57-64. – DOI: 10.1002/nbm.683.

100. Heo H. Y. Amide proton transfer imaging in stroke / Heo H. Y., Tee Y. K., Harston G., Leigh R., Chappell M. A. // NMR in Biomedicine. – 2023. – Vol. 36, No. 6. – P. e4734. – DOI: 10.1002/nbm.4734

101. Heo S. Performance of simulated abbreviated liver MRI combined with CT for liver metastasis screening in rectal cancer staging / Heo S., Kim H. Y., Kim S., Choi S., Jang J. K., Lim S. B., Park I. J., Kim S. Y., Park S. H. // European Radiology. – 2026. – Vol. 36, No. 1. – P. 666-675. – DOI: 10.1007/s00330-025-11876-8.

102. Holzapfel K. Characterization of small (≤ 10 mm) focal liver lesions: value of respiratory-triggered echo-planar diffusion-weighted MR imaging / Holzapfel K.,

Bruegel M., Eiber M., Ganter C., Schuster T., Heinrich P., Rummeny E. J., Gaa J. // *European Journal of Radiology*. – 2010. – Vol. 76, No. 1. – P. 89-95. – DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.05.014.

103. Honda Y. Re-evaluation of detectability of liver metastases by contrast-enhanced CT: added value of hepatic arterial phase imaging / Honda Y., Higaki T., Higashihori H., Monzen Y., Tatsugami F., Date S., Awai K. // *Japanese Journal of Radiology*. – 2014. – Vol. 32, No. 8. – P. 467-475. – DOI: 10.1007/s11604-014-0331-z.

104. Huang X., Ma W., Lu S., Cui Y., Qin Z., Tan W., Huang L., Yuan J. Optimized DWI-based virtual MR elastography for diagnosis and therapeutic monitoring of focal liver lesions / Huang X., Ma W., Lu S., Cui Y., Qin Z., Tan W., Huang L., Yuan J. // *European Journal of Radiology*. – 2025. – Vol. 191. – P. 112285. – DOI: 10.1016/j.ejrad.2025.112285.

105. Ibrahim Hashim A. Imaging pH and metastasis / Ibrahim Hashim A., Zhang X., Wojtkowiak J. W., Martinez G. V., Gillies R. J. // *NMR in Biomedicine*. – 2011. – Vol. 24, No. 6. – P. 582-591. – DOI: 10.1002/nbm.1644.

106. Jia G. Amide proton transfer MR imaging of prostate cancer: a preliminary study / Jia G., Abaza R., Williams J. D., Zynger D. L., Zhou J., Shah Z. K., Patel M., Sammet S., Wei L., Bahnson R. R., Knopp M. V. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2011. – Vol. 33, No. 3. – P. 647-654. – DOI: 10.1002/jmri.22480.

107. Jo B. G. Comparison of enhancement and image quality: different iodine concentrations for liver on 128-slice multidetector computed tomography in the same chronic liver disease patients / Jo B. G., Song Y. G., Shim S. G., Kim Y. W. // *Korean Journal of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 31, No. 3. – P. 461-469. – DOI: 10.3904/kjim.2014.210.

108. Jones, K. M. Clinical applications of chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI / K. M. Jones, A. C. Pollard, M. D. Pagel // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2018. – Vol. 47, № 1. – P. 11-27. – DOI: 10.1002/jmri.25838.

109. Karaosmanoglu A. D., Onur M. R., Ozmen M. N., Akata D., Karcaaltincaba M. Magnetic Resonance Imaging of Liver Metastasis / Karaosmanoglu A. D., Onur M.

R., Ozmen M. N., Akata D., Karcaaltincaba M. // *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI*. – 2016. – Vol. 37, No. 6. – P. 533-548. – DOI: 10.1053/j.sult.2016.08.005.

110. Kele, P. G. Diffusion weighted imaging in the liver / P. G. Kele, E. J. van der Jagt // *World journal of gastroenterology: WJG*. – 2010. – Vol. 16, № 13. – P. 1567. – DOI: 10.3748/wjg.v16.i13.1567.

111. Kemp, G. J. Absolute quantification of phosphorus metabolite concentrations in human muscle in vivo by ³¹P MRS: a quantitative review / G. J. Kemp, M. Meyerspeer, E. Moser // *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance in Vivo*. – 2007. – Vol. 20, № 6. – P. 555-565. – DOI: 10.1002/nbm.1192.

112. Kim H. J. Incremental value of liver MR imaging in patients with potentially curable colorectal hepatic metastasis detected at CT: a prospective comparison of diffusion-weighted imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging, and a combination of both MR techniques / Kim H. J., Lee S. S., Byun J. H., Kim J. C., Yu C. S., Park S. H., Kim A. Y., Ha H. K. // *Radiology*. – 2015. – Vol. 274, No. 3. – P. 712-722. – DOI: 10.1148/radiol.14140390.

113. Kim J. W. Abbreviated Gadoxetic Acid-enhanced MRI with Second-Shot Arterial Phase Imaging for Liver Metastasis Evaluation / Kim J. W., Lee C. H., Park Y. S., Lee J., Kim K. A. // *Radiology: Imaging Cancer*. – 2019. – Vol. 1, No. 1. – P. e190006. – DOI: 10.1148/rycan.2019190006.

114. Kinkel K. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis / Kinkel K., Lu Y., Both M., Warren R. S., Thoeni R. F. // *Radiology*. – 2002. – Vol. 224, No. 3. – P. 748-756. – DOI: 10.1148/radiol.2243011362.

115. Kogan F. Imaging of glutamate in the spinal cord using GluCEST / Kogan F., Singh A., Debrosse C., Haris M., Cai K., Nanga R. P., Elliott M., Hariharan H., Reddy R. // *NeuroImage*. – 2013. – Vol. 77. – P. 262-267. – DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.072.

116. Kogan, F. Chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging: description of technique and potential clinical applications / F. Kogan, H. Hariharan, R. Reddy // *Current radiology reports*. – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 102-114. – DOI: 10.1007/s40134-013-0010-3.

117. Kong L. Amide Proton Transfer-Weighted MRI and Diffusion-Weighted Imaging in Bladder Cancer: A Complementary Tool to the VI-RADS / Kong L., Wen Z., Cai Q., Lin Y., Chen Y., Cao W., Li M., Qian L., Chen J., Guo Y., Wang H. // *Academic Radiology*. – 2024. – Vol. 31, No. 2. – P. 564-571. – DOI: 10.1016/j.acra.2023.09.005.

118. Kuo Y. Comparison of image quality from filtered back projection, statistical iterative reconstruction, and model-based iterative reconstruction algorithms in abdominal computed tomography / Lin Y. Y., Lee R. C., Lin C. J., Chiou Y. Y., Guo W. Y. // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, No. 31. – P. e4456. – DOI: 10.1097/MD.00000000000004456.

119. Lee D. H. Colorectal Cancer Liver Metastases: Diagnostic Performance and Prognostic Value of PET/MR Imaging / Lee D. H., Lee J. M., Hur B. Y., Joo I., Yi N. J., Suh K. S., Kang K. W., Han J. K. // *Radiology*. – 2016. – Vol. 280, No. 3. – P. 782-792. – DOI: 10.1148/radiol.2016151975.

120. Lewis H. L. Functional hepatic imaging as a biomarker of primary and secondary tumor response to loco-regional therapies / Lewis H. L., Ghasabeh M. A., Khoshpouri P., Kamel I. R., Pawlik T. M. // *Surgical Oncology*. – 2017. – Vol. 26, No. 4. – P. 411-422. – DOI: 10.1016/j.suronc.2017.08.004.

121. Li X. Cartilage in anterior cruciate ligament-reconstructed knees: MR imaging T1ρ and T2—initial experience with 1-year follow-up / Li X., Kuo D., Theologis A., Carballido-Gamio J., Stehling C., Link T. M., Ma C. B., Majumdar S. // *Radiology*. – 2011. – Vol. 258, No. 2. – P. 505-514. – DOI: 10.1148/radiol.10101006.

122. Lin Y. Amide proton transfer-weighted MRI for predicting histological grade of hepatocellular carcinoma: comparison with diffusion-weighted imaging / Lin Y., Luo X., Yu L., Zhang Y., Zhou J., Jiang Y., Zhang C., Zhang J., Li C., Chen M. //

Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2019. – Vol. 9, No. 10. – P. 1641-1651. – DOI: 10.21037/qims.2019.08.07.

123. Lincke, T. Liver metastases: Detection and staging / T. Lincke, C. J. Zech // European journal of radiology. – 2017. – Vol. 97. – P. 76-82. – DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.10.016.

124. Ling W. Assessment of glycosaminoglycan concentration in vivo by chemical exchange-dependent saturation transfer (gagCEST) / Ling W., Regatte R. R., Navon G., Jerschow A. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2008. – Vol. 105, No. 7. – P. 2266-2270. – DOI: 10.1073/pnas.0707666105.

125. Maegerlein C. Detection of liver metastases in patients with adenocarcinomas of the gastrointestinal tract: comparison of (18)F-FDG PET/CT and MR imaging / Maegerlein C., Fingerle A. A., Souvatzoglou M., Rummeny E. J., Holzapfel K. // Abdominal Imaging. – 2015. – Vol. 40, No. 5. – P. 1213-1222. – DOI: 10.1007/s00261-014-0283-x.

126. Maffione A. M. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review / Maffione A. M., Lopci E., Bluemel C., Giammarile F., Herrmann K., Rubello D. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2015. – Vol. 42, No. 1. – P. 152-163. – DOI: 10.1007/s00259-014-2930-4.

127. Mahfouz, M. Magnetization Transfer Magnetic Resonance Imaging of Hepatic Tumors / M. Mahfouz, I. Zaky, M. Maher // Change. – 2000. – Vol. 2. – P. 12.

128. Maino C. Liver metastases: The role of magnetic resonance imaging / Maino C., Vernuccio F., Cannella R., Cortese F., Franco P. N., Gaetani C., Giannini V., Inchingolo R., Ippolito D., Defeudis A., Pilato G., Tore D., Faletti R., Gatti M. // World Journal of Gastroenterology. – 2023. – Vol. 29, No. 36. – P. 5180-5197. – DOI: 10.3748/wjg.v29.i36.5180.

129. Mao Y. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for colorectal liver metastasis: A systematic review and meta-analysis / Mao Y., Chen B.,

Wang H., Zhang Y., Yi X., Liao W., Zhao L. // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10, No. 1. – P. 1969. – DOI: 10.1038/s41598-020-58855-1.

130. McMahon, M. T. Cellular and Molecular Imaging using Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) / M. T. McMahon, A. A. Gilad // Topics in magnetic resonance imaging: TMRI. – 2016. – Vol. 25, № 5. – P. 197. – DOI: 10.1097/RMR.0000000000000105.

131. Miyazaki, M. Method and system for magnetic resonance imaging : pat. 5557202 USA / M. Miyazaki, F. Kojima. – 1996.

132. Morita T. Clastogenicity of low pH to various cultured mammalian cells / Morita T., Nagaki T., Fukuda I., Okumura K. // Mutation Research. – 1992. – Vol. 268, No. 2. – P. 297-305. – DOI: 10.1016/0027-5107(92)90235-t.

133. Müller-Lutz A. Pilot study of Iopamidol-based quantitative pH imaging on a clinical 3T MR scanner / Müller-Lutz A., Khalil N., Schmitt B., Jellus V., Pentang G., Oeltzschner G., Antoch G., Lanzman R. S., Wittsack H. J. // Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine. – 2014. – Vol. 27, No. 6. – P. 477-485. – DOI: 10.1007/s10334-014-0433-8.

134. Nakamoto A. Diagnostic performance of reduced-dose CT with a hybrid iterative reconstruction algorithm for the detection of hypervascular liver lesions: a phantom study / Nakamoto A., Tanaka Y., Juri H., Nakai G., Yoshikawa S., Narumi Y. // European Radiology. – 2017. – Vol. 27, No. 7. – P. 2995-3003. – DOI: 10.1007/s00330-016-4687-6.

135. Nakane T. Visualization of neuromelanin in the Substantia nigra and locus ceruleus at 1.5T using a 3D-gradient echo sequence with magnetization transfer contrast / Nakane T., Nihashi T., Kawai H., Naganawa S. // Magnetic Resonance in Medical Sciences. – 2008. – Vol. 7, No. 4. – P. 205-210. – DOI: 10.2463/mrms.7.205.

136. Namasivayam, S. Imaging of liver metastases: MRI / S. Namasivayam, D. R. Martin, S. Saini // Cancer Imaging. – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 2. – DOI: 10.1102/1470-7330.2007.0002.

137. Neri E. ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents / Neri E., Bali M. A., Ba-Ssalamah A., Boraschi P.,

Brancatelli G., Caseiro Alves F., Grazioli L., Helmberger T., Lee J. M., Manfredi R., Martì-Bonmatì L., Matos C., Merkle E. M., Op De Beeck B., Schima W., Skehan S., Vilgrain V., Zech C., Bartolozzi C. // *European Radiology*. – 2016. – Vol. 26, No. 4. – P. 921-931. – DOI: 10.1007/s00330-015-3900-3.

138. Ozaki K. Liver Metastases: Correlation between Imaging Features and Pathomolecular Environments / Ozaki K., Higuchi S., Kimura H., Gabata T. // *RadioGraphics*. – 2022. – Vol. 42, No. 7. – P. 1994-2013. – DOI: 10.1148/rg.220056.

139. Park J. E. Histogram Analysis of Amide Proton Transfer Imaging to Identify Contrast-enhancing Low-Grade Brain Tumor That Mimics High-Grade Tumor: Increased Accuracy of MR Perfusion / Park J. E., Kim H. S., Park K. J., Choi C. G., Kim S. J. // *Radiology*. – 2015. – Vol. 277, No. 1. – P. 151-161. – DOI: 10.1148/radiol.2015142347.

140. Pumphrey A. Advanced cardiac chemical exchange saturation transfer (cardioCEST) MRI for in vivo cell tracking and metabolic imaging / Pumphrey A., Yang Z., Ye S., Powell D. K., Thalman S., Watt D. S., Abdel-Latif A., Unrine J., Thompson K., Fornwalt B., Ferrauto G., Vandsburger M. // *NMR in Biomedicine*. – 2016. – Vol. 29, No. 1. – P. 74-83. – DOI: 10.1002/nbm.3451.

141. Qiu Q. S. Diagnostic Performance of Contrast Enhanced CT Alone or in Combination with (Non-)Enhanced MRI for Colorectal Liver Metastasis / Qiu Q. S., Zhu K., Wang J. H., Chen X. S., Wang W. T., Dong S. Y., Sun W., Rao S. X. // *Academic Radiology*. – 2023. – Vol. 30, No. 9. – P. 1856-1865. – DOI: 10.1016/j.acra.2022.11.011.

142. Raghunand N. Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. II. pH-dependent partition coefficients predict importance of ion trapping on pharmacokinetics of weakly basic chemotherapeutic agents / Raghunand N., Mahoney B. P., Gillies R. J. // *Biochemical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 66, No. 7. – P. 1219-1229. – DOI: 10.1016/s0006-2952(03)00468-4.

143. Renzulli M. Imaging of Colorectal Liver Metastases: New Developments and Pending Issues / Renzulli M., Clemente A., Ierardi A. M., Pettinari I., Tovoli F.,

Brocchi S., Peta G., Cappabianca S., Carrafiello G., Golfieri R. // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12, No. 1. – P. 151. – DOI: 10.3390/cancers12010151.

144. Rerich E. Relaxation-compensated CEST-MRI at 7 T for mapping of creatine content and pH--preliminary application in human muscle tissue in vivo / Rerich E., Zaiss M., Korzowski A., Ladd M. E., Bachert P. // *NMR in Biomedicine*. – 2015. – Vol. 28, No. 11. – P. 1402-1412. – DOI: 10.1002/nbm.3367.

145. Robey I. F. Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases / Robey I. F., Baggett B. K., Kirkpatrick N. D., Roe D. J., Dosescu J., Sloane B. F., Ibrahim Hashim A., Morse D. L., Raghunand N., Gatenby R. A., Gillies R. J. // *Cancer Research*. – 2009. – Vol. 69, No. 6. – P. 2260-2268. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5575.

146. Roessler A. C., Hupfer M., Kolditz D., Jost G., Pietsch H., Kalender W. A. High Atomic Number Contrast Media Offer Potential for Radiation Dose Reduction in Contrast-Enhanced Computed Tomography / Roessler A. C., Hupfer M., Kolditz D., Jost G., Pietsch H., Kalender W. A. // *Investigative Radiology*. – 2016. – Vol. 51, No. 4. – P. 249-254. – DOI: 10.1097/RLI.0000000000000232.

147. Rosenkrantz A. B. Magnetization transfer contrast-prepared MR imaging of the liver: inability to distinguish healthy from cirrhotic liver / Rosenkrantz A. B., Storey P., Gilet A. G., Niver B. E., Babb J. S., Hajdu C. H., Lee V. S. // *Radiology*. – 2012. – Vol. 262, No. 1. – P. 136-143. – DOI: 10.1148/radiol.11111043.

148. Schmitt B. Cartilage quality assessment by using glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer and ²³Na MR imaging at 7 T / Schmitt B., Zbyn S., Stelzeneder D., Jellus V., Paul D., Lauer L., Bachert P., Trattnig S. // *Radiology*. – 2011. – Vol. 260, No. 1. – P. 257-264. – DOI: 10.1148/radiol.11101841.

149. Semelka, R. C. Contrast agents for MR imaging of the liver / R. C. Semelka, T. K. G. Helmberger // *Radiology*. – 2001. – Vol. 218, № 1. – P. 27-38. – DOI: 10.1148/radiology.218.1.r01ja2427.

150. Shi Q., Le X., Wang B., Abbruzzese J. L., Xiong Q., He Y., Xie K. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by acidosis in human

cancer cells / Shi Q., Le X., Wang B., Abbruzzese J. L., Xiong Q., He Y., Xie K. // *Oncogene*. – 2001. – Vol. 20, No. 28. – P. 3751-3756. – DOI: 10.1038/sj.onc.1204500.

151. Sobhani F. Hypo-Vascular Liver Metastases Treated with Transarterial chemoembolization: Assessment of Early Response by Volumetric Contrast-Enhanced and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging / Sobhani F., Xu C., Murano E., Pan L., Rastegar N., Kamel I. R. // *Translational Oncology*. – 2016. – Vol. 9, No. 4. – P. 287-294. – DOI: 10.1016/j.tranon.2016.03.005.

152. Tan G. J. S. FDG PET/CT in the liver: lesions mimicking malignancies / Berlangieri S. U., Lee S. T., Scott A. M. // *Abdominal Imaging*. – 2014. – Vol. 39, No. 1. – P. 18;7-195. – DOI: 10.1007/s00261-013-0043-3.

153. Tanaka F. A Combination of Amide Proton Transfer, Tumor Blood Flow, and Apparent Diffusion Coefficient Histogram Analysis Is Useful for Differentiating Malignant from Benign Intracranial Tumors in Young Patients: A Preliminary Study / Maeda M., Nakayama R., Inoue K., Kishi S., Kogue R., Umino M., Kitano Y., Obara M., Sakuma H. // *Diagnostics (Basel)*. – 2024. – Vol. 14, No. 12. – P. 1236. – DOI: 10.3390/diagnostics14121236.

154. Tobari M. The characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease without cirrhosis / Tobari M., Hashimoto E., Taniai M., Kodama K., Kogiso T., Tokushige K., Yamamoto M., Takayoshi N., Satoshi K., Tatsuo A. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 35, No. 5. – P. 862-869. – DOI: 10.1111/jgh.14867.

155. Togao O. Amide proton transfer imaging of adult diffuse gliomas: correlation with histopathological grades / Togao O., Yoshiura T., Keupp J., Hiwatashi A., Yamashita K., Kikuchi K., Suzuki Y., Suzuki S. O., Iwaki T., Hata N., Mizoguchi M., Yoshimoto K., Sagiya K., Takahashi M., Honda H. // *Neuro-Oncology*. – 2013. – Vol. 16, No. 3. – P. 441-448. – DOI: 10.1093/neuonc/not158.

156. Trujillo P. Neuromelanin-sensitive MRI as a promising biomarker of catecholamine function / Trujillo P., Aumann M. A., Claassen D. O. // *Brain*. – 2024. – Vol. 147, No. 2. – P. 337-351. – DOI: 10.1093/brain/awad300.

157. Tsurusaki M., Sofue K., Murakami T., Tanigawa N. Evidence for imaging-based diagnosis of liver metastases from colorectal cancer / Tsurusaki M., Sofue K., Murakami T., Tanigawa N. // *Journal of Gastroenterology*. – 2025. – Vol. 60, No. 12. – P. 1471-1480. – DOI: 10.1007/s00535-025-02292-2.

158. Uhrig, M. Advanced abdominal imaging with dual energy CT is feasible without increasing radiation dose / M. Uhrig, D. Simons, H. P. Schlemmer // *Cancer Imaging*. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 1-1. – DOI: 10.1186/1470-7330-15-S1-P1.

159. Vainio, H. Carcinogenicity evaluations and ongoing studies: the IARC databases / H. Vainio, M. Coleman, J. Wilbourn // *Environmental health perspectives*. – 1991. – Vol. 96. – P. 5-9. – DOI: 10.1289/ehp.91965.

160. van der Reijdt D. J. Colorectal liver metastases on gadoxetic acid-enhanced MRI: Typical characteristics decrease after chemotherapy / van der Reijdt D. J., Soykan E. A., Heeres B. C., Lambregts D. M. J., Vollebergh M. A., Kuhlmann K. F. D., Kok N. F. M., Snaebjornsson P., Beets-Tan R. G. H., Maas M., Klompenhouwer E. G. // *Clinical Imaging*. – 2025. – Vol. 119. – P. 110417. – DOI: 10.1016/j.clinimag.2025.110417.

161. Van Zijl, P. C. M. Chemical exchange saturation transfer (CEST): what is in a name and what isn't? / P. C. M. Van Zijl, N. N. Yadav // *Magnetic resonance in medicine*. – 2011. – Vol. 65, № 4. – P. 927-948. – DOI: 10.1002/mrm.22761.

162. Vilgrain V. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoxetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases / Vilgrain V., Esvan M., Ronot M., Caumont-Prim A., Aubé C., Chatellier G. // *European Radiology*. – 2016. – Vol. 26, No. 12. – P. 4595-4615. – DOI: 10.1007/s00330-016-4250-5.

163. Vinogradov, E. CEST: from basic principles to applications, challenges and opportunities / E. Vinogradov, A. D. Sherry, R. E. Lenkinski // *Journal of magnetic resonance*. – 2013. – Vol. 229. – P. 155-172. – DOI: 10.1016/j.jmr.2012.11.024.

164. Vreugdenburg T. D. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis / Vreugdenburg T. D., Ma N., Duncan J. K., Riitano D., Cameron A. L., Maddern G. J. // *International*

Journal of Colorectal Disease. – 2016. – Vol. 31, No. 11. – P. 1739-1749. – DOI: 10.1007/s00384-016-2664-9.

165. Wang K. Creatine mapping of the brain at 3T by CEST MRI / Wang K., Huang J., Ju L., Xu S., Gullapalli R. P., Liang Y., Rogers J., Li Y., van Zijl P. C. M., Weiss R. G., Chan K. W. Y., Xu J. // Magnetic Resonance in Medicine. – 2024. – Vol. 91, No. 1. – P. 51-60. – DOI: 10.1002/mrm.29876.

166. Webb B. A. Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression / Webb B. A., Chimenti M., Jacobson M. P., Barber D. L. // Nature Reviews Cancer. – 2011. – Vol. 11, No. 9. – P. 671-677. – DOI: 10.1038/nrc3110.

167. Wolff, S. D. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo / S. D. Wolff, R. S. Balaban // Magnetic resonance in medicine. – 1989. – Vol. 10, № 1. – P. 135-144. – DOI: 10.1002/mrm.1910100113.

168. Wu B. An overview of CEST MRI for non-MR physicists / Wu B., Warnock G., Zaiss M., Lin C., Chen M., Zhou Z., Mu L., Nanz D., Tuura R., Delso G. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Physics. – 2016. – Vol. 3, No. 1. – P. 19. – DOI: 10.1186/s40658-016-0155-2.

169. Xu X. Dynamic Glucose-Enhanced (DGE) MRI: Translation to Human Scanning and First Results in Glioma Patients / Xu X., Yadav N. N., Knutsson L., Hua J., Kalyani R., Hall E., Laterra J., Blakeley J., Strowd R., Pomper M., Barker P., Chan K., Liu G., McMahon M. T., Stevens R. D., van Zijl P. C. M // Tomography. – 2015. – Vol. 1, No. 2. – P. 105-114. – DOI: 10.18383/j.tom.2015.00175.

170. Yu, J. S. Hepatic metastases: perilesional enhancement on dynamic MRI / J. S. Yu, N. M. Rofsky // American Journal of Roentgenology. – 2006. – Vol. 186, № 4. – P. 1051-1058. – DOI: 10.2214/AJR.04.1698.

171. Zaiss M. Inverse Z-spectrum analysis for spillover-, MT-, and T1 -corrected steady-state pulsed CEST-MRI--application to pH-weighted MRI of acute stroke / Zaiss M., Xu J., Goerke S., Khan I. S., Singer R. J., Gore J. C., Gochberg D. F., Bachert P. // NMR in Biomedicine. – 2014. – Vol. 27, No. 3. – P. 240-252. – DOI: 10.1002/nbm.3054.

172. Zech C. J. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases / Zech C. J., Korpraphong P., Huppertz A., Denecke T., Kim M. J., Tanomkiat W., Jonas E., Ba-Ssalamah A., VALUE study group. // *British Journal of Surgery*. – 2014. – Vol. 101, No. 6. – P. 613-621. – DOI: 10.1002/bjs.9465.

173. Zhang L. Detection of liver metastases on gadobenate dimeglumine-enhanced MRI: systematic review, meta-analysis, and similarities with gadoxetate-enhanced MRI / Zhang L., Yu X., Huo L., Lu L., Pan X., Jia N., Fan X., Morana G., Grazioli L., Schneider G. // *European Radiology*. – 2019. – Vol. 29, No. 10. – P. 5205-5216. – DOI: 10.1007/s00330-019-06110-1.

174. Zhang, S. A paramagnetic CEST agent for imaging glucose by MRI / S. Zhang, R. Trokowski, A. D. Sherry // *Journal of the American Chemical Society*. – 2003. – Vol. 125, № 50. – P. 15288-15289. – DOI: 10.1021/ja038345f.

175. Zhao X. Three-dimensional turbo-spin-echo amide proton transfer MR imaging at 3-Tesla and its application to high-grade human brain tumors / Zhao X., Wen Z., Zhang G., Huang F., Lu S., Wang X., Hu S., Chen M., Zhou J. // *Molecular Imaging and Biology*. – 2013. – Vol. 15, No. 1. – P. 114-122. – DOI: 10.1007/s11307-012-0563-1.

176. Zhou J. Differentiation between glioma and radiation necrosis using molecular magnetic resonance imaging of endogenous proteins and peptides / Zhou J., Tryggestad E., Wen Z., Lal B., Zhou T., Grossman R., Wang S., Yan K., Fu D. X., Ford E., Tyler B., Blakeley J., Laterra J., van Zijl P. C. M. // *Nature Medicine*. – 2011. – Vol. 17, No. 1. – P. 130-134. – DOI: 10.1038/nm.2268.

177. Zhou J. Three-dimensional amide proton transfer MR imaging of gliomas: Initial experience and comparison with gadolinium enhancement / Zhou J., Zhu H., Lim M., Blair L., Quinones-Hinojosa A., Messina S. A., Eberhart C. G., Pomper M. G., Laterra J., Barker P. B., van Zijl P. C. M., Blakeley J. O. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2013. – Vol. 38, No. 5. – P. 1119-1128. – DOI: 10.1002/jmri.24067.

178. Zhou J., Payen J. F., Wilson D. A., Traystman R. J., van Zijl P. C. M. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI / Zhou J., Payen J. F., Wilson D. A., Traystman R. J., van Zijl P. C. M. // *Nature Medicine*. – 2003. – Vol. 9, No. 8. – P. 1085-1090. – DOI: 10.1038/nm907.