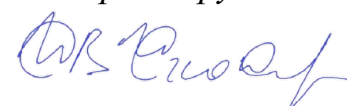


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Чехонин Иван Владимирович

Магнитно-резонансная релаксометрия в оценке глиом головного мозга

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Пронин Игорь Николаевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Пицхелаури Давид Ильич

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ РЕЛАКСОМЕТРИИ В НЕЙРООНКОЛОГИИ И ИЗУЧЕНИИ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Основы методики МР-релаксометрии	14
1.2 Ранние релаксометрические исследования опухолей головного мозга	16
1.3 МР-релаксометрия в дифференциальной диагностике опухолей головного мозга.....	18
1.4 МР-релаксометрия в оценке инфильтрации, плотноклеточности и молекулярно-генетического статуса глиом.....	23
1.5 МР-релаксометрия в оценке ответа глиом на терапию.....	28
1.6 Нативная и постконтрастная T1-релаксометрия.....	31
1.7 Изменения релаксометрических свойств головного мозга под влиянием лучевой терапии	34
1.8 Место МР-релаксометрии в современной нейрорентгенологии.....	36
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	39
2.1 Характеристика пациентов.....	39
2.2 Контрольная группа (здоровые добровольцы).....	39
2.3 Протокол МР-исследования.....	39
2.4 Постобработка данных МРТ	41
2.5 Выбор областей интереса в контрольной группе и в интактном веществе у пациентов с глиомами.....	42
2.6 Сегментация регионов глиом головного мозга.....	44

2.7	Предоперационное планирование у пациентов с глиальными опухолями. Интраоперационный выбор точек для биопсии.....	46
2.8	Морфологическое исследование	48
2.9	Статистический анализ результатов	49
Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЛАКСОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ И ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ.....		50
3.1	Регионарные различия интактного белого вещества головного мозга у здоровых добровольцев	50
3.2	Регионарные различия интактного серого вещества головного мозга у здоровых добровольцев	53
3.3	Связь релаксометрических показателей с возрастом.....	55
3.4	Межполушарная асимметрия релаксометрических показателей.....	56
3.5	Различия релаксометрических показателей вещества головного мозга здоровых добровольцев и пациентов с глиомами.....	58
Глава 4. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ РЕЛАКСОМЕТРИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА		64
4.1	Дифференцирование степеней злокачественности глиом	64
4.2	Дифференцирование IDH1-статуса глиом.....	67
4.3	Различия регионов глиом высокой степени злокачественности и отличия зоны отёка-инфильтрации от интактного вещества головного мозга.....	80
4.4	Взаимосвязь релаксометрических показателей с данными пролиферативной и антиапоптотической активности в глиальных опухолях	85
4.5	Взаимосвязь релаксометрических показателей в глиальных опухолях с данными диффузионных и перфузионных карт.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		93

ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
ПРИЛОЖЕНИЕ А	132
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	137
ПРИЛОЖЕНИЕ В	138
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	139
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	140
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	141
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.....	142
ПРИЛОЖЕНИЕ И	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На долю глиальных опухолей приходится до 80% злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС). Наиболее частыми внутримозговыми опухолями являются глиомы высокой степени злокачественности, соответствующие grade III и grade IV (глиобластома) по классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 года, которые составляют до 85% глиальных опухолей во взрослой популяции [26, 114, 126]. В настоящее время магнитно-резонансная (МР) диагностика данных опухолей имеет широкий спектр методик и включает в себя как стандартные структурные импульсные последовательности, так и методы диффузионной, перфузионной и метаболической визуализации, что в комплексе отражает значительный прогресс в предоперационном исследовании глиом, оценке прогнозов и изучении ответа опухоли на проводимую терапию [5, 16, 146]. Актуальным в настоящее время остается поиск технологий, непосредственно связанных с количественной визуализацией изменений МР-сигнала, вызванных ростом глиальных опухолей. Повышение эффективности визуализации глиом также связано с совершенствованием методов диагностики, направленных на выявление зон большей злокачественности, предсказание морфологических и молекулярно-генетических свойств опухолей. Визуальная интерпретация стандартных анатомических МР-изображений ассоциирована с субъективностью оценки, в связи с чем также возникает необходимость поиска количественных аналогов тканевых сигнальных характеристик. Количественная оценка в МР-томографии головного мозга имеет критическое значение и для развития алгоритмов машинного обучения [105].

Перспективы в решении актуальных задач нейрорентгенологии имеет МР-релаксометрия, которая представляет собой измерение времени релаксации тканей (а также скорости релаксации, являющейся обратной величиной). Возникшая достаточно давно, релаксометрия в настоящее время интенсивно изучается в ряде

областей лучевой диагностики [68, 87, 134]. К преимуществам метода относят количественный характер описания тканевых характеристик и возможность стандартизации в интерпретации результатов исследования. Принцип метода позволял выполнять первые исследования глиальных опухолей в 80-е годы XX века, однако такие недостатки, как длительность ранних релаксометрических протоколов, трудная воспроизводимость исследований и сложный процесс обработки, не позволили широко использовать методику, вследствие чего она на протяжении многих лет имела преимущественно фундаментальное значение. Появление более быстрых и воспроизводимых технологий релаксометрии, таких как метод «МР-отпечатков пальцев» (Magnetic Resonance fingerprinting) [99] и метод компиляции МР-изображений (Magnetic Resonance Image Compilation, MAGiC), а также создание программ для получения пространственных карт показателей релаксации и «синтеза» изображений на основании релаксационных показателей, позволили приблизить МР-релаксометрию к реалиям современной клиники. Таким образом, существующие в настоящее время методики МР-релаксометрии (в частности, импульсная последовательность MAGiC) позволяют за короткий промежуток времени получить карты времени T1 и T2, а также протонной плотности [30]. Применение современных нейронавигационных систем позволяет соотнести изменения данных показателей с морфологическими особенностями ткани с минимальной погрешностью [15]. МР-релаксометрия с помощью MAGiC может быть в значительной мере полезна при оценке глиом головного мозга, в частности, интерес представляет поиск патоморфологических и визуализационных коррелятов. Данная технология появилась в нашей стране недавно и пока не получила большого распространения.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на длительный период изучения МР-релаксометрии в диагностике глиальных опухолей головного мозга, она еще не является рутинно используемой в клинической практике, что послужило основанием для выполнения диссертационной работы.

Невысокая клиническая распространенность релаксометрического метода диагностики связана с неоднозначными результатами ранних исследований, например, в дифференцировании опухолей разной степени злокачественности [111]. В целом, увеличение времени релаксации ткани является универсальной реакцией на патологические изменения фактически любого генеза, что снижает специфичность выявленных изменений [33, 128]. Следует, однако, отметить, что в настоящее время увеличился арсенал нейропатоморфологического исследования, и суждение о морфологии опухоли является результатом не только визуальной оценки, но также и молекулярно-генетического тестирования [97, 98]. Одним из наиболее важных маркеров является мутация в гене изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1), ассоциированная с лучшими прогностическими показателями [3, 4, 40]. Работы, связанные с оценкой IDH1-статуса методом МР-релаксометрии [83, 86], относятся к 2020-2021 годам и отражают интерес к радиогеномике как к переднему краю мировой науки. Мы также сочли необходимым выполнить сравнение между глиомами разных степеней злокачественности по регионам опухолей (контрастируемая зона; зона, не накапливающая контрастный препарат; кистозно-некротическая часть). Сходные работы выполнялись на меньших выборках ($n=23-31$), в исследования включались пациенты не только с глиомами, но также с менингеальными, метастатическими и иными опухолями [24, 45, 113]. В более ранних исследованиях (1980-х годов) не было однозначных указаний на разделение различных областей интереса [21, 111]. Таким образом, выполнение исследования исключительно глиальных опухолей на более объемной выборке представляется оправданным.

Предпосылкой к сопоставлению данных МР-релаксометрии и нейропатоморфологии стала работа Cheng *et al.*, в которой была выявлена обратная корреляция между плотноклеточностью опухоли и интенсивностью МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, а также измеряемым коэффициентом диффузии, и прямая корреляция плотноклеточности с интенсивностью МР-сигнала на T1-взвешенных постконтрастных изображениях [37]. Работа Kinoshita *et al.* по поиску МР-

релаксометрических коррелятов более плотноклеточных участков, была опубликована в 2021 году [85]. Поиск релаксометрических предикторов пролиферативной и антиапоптотической активности у пациентов с глиальными опухолями ранее не проводился. Таким образом, диссертационная работа является одним из первых исследований в разработке данной темы.

Цель работы

Изучить регионы глиом головного мозга и вещества головного мозга с использованием МР-релаксометрии, сопоставить возможности МР-релаксометрии с данными морфологического исследования и традиционными методиками МР-визуализации глиальных опухолей.

Задачи исследования

1. Проанализировать релаксометрические характеристики вещества мозга (время T1, время T2, протонная плотность) в группе здоровых добровольцев.
2. Провести анализ релаксометрических характеристик визуально интактного по данным стандартных МР-изображений вещества мозга у пациентов с глиомами.
3. Провести сопоставление данных релаксометрических характеристик регионов глиальных опухолей со степенью злокачественности.
4. Оценить взаимосвязь между релаксометрическими характеристиками и молекулярно-генетическим статусом.
5. Оценить релаксометрические различия между зоной активного роста глиом высокой степени злокачественности, перифокальной зоной отёка-инфильтрации и визуально интактным белым веществом.
6. Провести сопоставление данных релаксометрических характеристик регионов глиом с морфологическими данными на основе поэтажной биопсии.

7. Провести сопоставление данных релаксометрических характеристик глиом с данными диффузионно-взвешенных и бесконтрастных перфузионных МР-исследований.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике на репрезентативной выборке пациентов с глиомами головного мозга и добровольцев без интракраниальных объемных образований применена технология МР-релаксометрии с помощью импульсной последовательности MAGiC. Впервые проведена оценка релаксометрических показателей с данными морфологического, в том числе молекулярно-генетического исследования. Также впервые использована корегистрация данных МР-релаксометрии и данных морфологического исследования с использованием интраоперационной нейронавигационной системы. Кроме того, впервые проведено сопоставление релаксометрических, диффузионных и перфузионных характеристик глиом, в особенности в участках отёка-инфильтрации.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы

1. Выделены направления и перспективы применения МР-релаксометрии в визуализации глиом головного мозга.
2. Результаты работы обеспечивают неинвазивную диагностику степеней злокачественности глиальных опухолей и предсказание молекулярно-генетического статуса.
3. Предоперационная визуализация зон большей пролиферативной активности в глиальных опухолях высокой степени злокачественности позволяет с высокой точностью планировать нейрохирургическое вмешательство, в том числе биопсию.

Методология и методы исследования

В рамках подготовки к проведению собственного исследования был проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, выделены основные направления применения МР-релаксометрии в диагностике глиом головного мозга. В исследование включено 72 пациента с глиомами и 40 здоровых добровольцев. Пациентам выполнялось МР-релаксометрическое исследование, диффузионно-взвешенная МРТ и МР-перфузия по методу маркирования артериальных спинов. Изучены показатели вещества головного мозга у всех здоровых добровольцев и у пациентов с глиомами возрастом не старше 60 лет. У пациентов с латерализованными глиомами проведено сравнение интактного белого вещества мозга на границе с опухолью и в контралатеральном полушарии. Проведено сравнение релаксометрических показателей между глиомами разных степеней злокачественности и разного молекулярно-генетического статуса, а также между различными регионами глиом. У 53 пациентов при помощи нейронавигационных систем проводилась колокализация данных релаксометрии и морфологии. Проведено сопоставление данных МР-релаксометрии с данными перфузии и диффузии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. МР-релаксометрия позволяет проводить дифференциальную диагностику между глиомами grade III и grade IV, а также grade II и grade IV на основании показателей неконтрастируемой зоны.
2. МР-релаксометрия позволяет проводить дифференциальную диагностику между IDH1-мутантными глиальными опухолями и опухолями IDH1-дикого типа.
3. МР-релаксометрия может быть использована как методика для поиска фокусов большей пролиферативной активности в глиальных опухолях высокой степени злокачественности.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: в определении целей и задач исследования; в анализе опубликованных ранее работ по теме диссертационного исследования и написании обзора литературы; в постобработке данных МРТ, выборе областей интереса; в участии в предоперационном планировании и интраоперационном сохранении точек в нейронавигационной системе; в анализе и научном обосновании полученных результатов, формулировке выводов; в самостоятельном написании текста диссертации и автореферата, а также в подготовке публикаций по теме диссертационной работы (обзоре опубликованных работ, представлении собственных наблюдений, сопоставлении данных литературы и собственных данных, оформлении статей).

Степень достоверности результатов исследования

Наличие репрезентативной выборки пациентов, спланированной в соответствии с целью и задачами исследования, детальный и всесторонний анализ рентгенологических и морфологических данных, адекватные методы статистической обработки материала, наличие сравнения результатов с данными литературы свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Полученные выводы и рекомендации сделаны на основе результатов исследования и полностью соответствуют целям и задачам.

Апробация результатов исследования

Апробация диссертационной работы проведена на расширенном заседании проблемной комиссии по рентгенологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол №3 от 2 марта 2022 года).

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на: XII международном конгрессе «Невский радиологический форум – 2021» (07-10 апреля 2021), European Congress of Radiology 2021 (3-7 марта 2021).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в практическую работу отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в виде: практического применения методики магнитно-резонансной релаксометрии в рамках протокола диагностики глиальных опухолей, комплексной оценки степени злокачественности и молекулярно-генетических подтипов глиом, оценки зон с наиболее активным ростом опухолевой ткани; предложения по дополнению подходов к предоперационной диагностике глиом в виде использования магнитно-резонансной релаксометрии на этапе планирования удаления опухоли или биопсии как вспомогательной методики для выявления фокусов с наибольшей опухолевой активностью.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 работ, из них – 1 статья в рецензируемом научном журнале, входящем в перечень ВАК Минобрнауки РФ / перечень Сеченовского Университета, 2 статьи – в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных базах данных (Scopus, PubMed), 2 – в виде тезисов докладов в сборниках международных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Диссертация изложена на 143 страницах, включает в себя 34 рисунка, 18 таблиц. Список литературы содержит 157 источников, из них 15 отечественных, 142 зарубежных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия, формуле специальности – область

медицинской науки о диагностике и лечении заболеваний органов и систем с помощью физических воздействий (электромагнитных и корпускулярных излучений и ультразвука). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1 и 3 паспорта специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Глава 1. ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ РЕЛАКСОМЕТРИИ В НЕЙРООНКОЛОГИИ И ИЗУЧЕНИИ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Основы методики МР-релаксометрии

Рутинное использование МР-релаксометрии в течение многих лет было затруднено в связи с длительностью и недостаточной воспроизводимостью исследования. Первые методики подразумевали получение множественных изображений различной T1- или T2-взвешенности и интеграцию интенсивностей МР-сигнала в теоретическую модель релаксации. Недостаточная эффективность технологии была связана с необходимостью повторных сканирований и возможностью одновременного картирования только одного параметра. Разработка новых более быстрых импульсных последовательностей позволила решить проблему клинической применимости МР-релаксометрии.

Методом выбора при картировании времени релаксации T1 изначально были последовательности семейства «инверсия-восстановление» и «насыщение-восстановление». Более быстрая последовательность Look и Locker в настоящее время несколько модифицирована, но по-прежнему является основой для T1-релаксометрии [46, 68, 106]. Другим способом ускорения метода T1-релаксометрии являются импульсные последовательности на основе градиентного эха с очищением с различными α -углами; возможно применение методик для уменьшения влияния T2-эффекта во время сканирования или постобработки [72]. Для измерения времени T2 изначально использовалась последовательность Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG), которая фактически представляет собой импульсную последовательность «мульти-спиновое эхо». С учетом нескольких значений времени эхо (TE, time of echo), а также различных интенсивностей сигнала, полученных при разных TE, могут быть рассчитаны значения T2 [107]. Возможна оптимизация времени сканирования при помощи импульсных последовательностей на основе свободной прецессии в стационарном состоянии

(steady-state free precession, SSFP) [46, 47]. Зависимость МР-сигнала на SSFP-изображениях как от времени T_1 , так и от времени T_2 представляет основу для одновременного измерения обоих показателей [93]. Новые импульсные последовательности позволяют проводить трехмерное картирование, в том числе на высокопольных МР-томографах [71, 93], а также картировать не только собственно показатели релаксации, но также и протонную плотность тканей [122]. Для определенности в нашей работе термин «релаксометрические показатели» будет употребляться также и для протонной плотности.

Помимо тканевых характеристик исследуемого объекта, МР-сигнал зависит от ряда внешних факторов, например, силы магнитного поля и характеристик импульсной последовательности. Тем не менее, зная используемую импульсную последовательность и релаксационные характеристики двух сравниваемых тканей, возможно подобрать рабочие характеристики импульсной последовательности так, чтобы контрастность тканей была максимальной. Данный подход нашел свое отражение в методе «синтетической» МРТ. «Синтетическая» МРТ по сути является производным релаксометрии. После получения релаксационных характеристик тканей (время T_1 , T_2 , T_2^*) исследуемого объекта значения времени релаксации подставляют в уравнение, описывающее импульсную последовательность с заданными значениями времени повторения (time of repetition, TR) и времени задержки (time of delay, TD), на основании чего генерируется МР-изображение, сходное с анатомической МРТ при использовании стандартных импульсных последовательностей с указанными временными характеристиками [127]. Клинические исследования показали высокое качество «синтетических» МР-изображений, за исключением T2-FLAIR, которые были более подвержены артефактам по сравнению со стандартными МР-томограммами [66, 140].

Метод «МР-отпечатков пальцев» («MR fingerprinting») отражает успехи в повышении скорости и точности МР-релаксометрии благодаря использованию мультипараметрической регистрации с использованием единичной импульсной последовательности и алгоритма сравнения полученного сигнала с базой данных

«симулированных эволюций» сигналов [29, 99]. Технология позволяет выполнить быстрое картирование тканевых характеристик за одно сканирование. Помимо времени T1 и T2 методика позволяет картировать протонную плотность тканей; существует также возможность создания карт кровотока [137]. MR fingerprinting в классическом варианте является двумерной методикой, однако существуют и 3D-последовательности [100].

Альтернативной технологией является количественное измерение времени релаксации и протонной плотности при помощи MAGiC (используемое производителем General Electric наименование метода количественного измерения времени релаксации и протонной плотности путем мультиэхо-регистрации после насыщения с восстановлением при помощи считывания на основе быстрого спинового эха – QRAPMASTER, quantification of relaxation times and proton density by multiecho acquisition of a saturation-recovery using turbo spin-echo readout) [67, 151]. Импульсная последовательность состоит из сатурационного модуля, применяемого к срезу n , за которым следует визуализационный модуль «мультиэхо», применяемый к срезу m для картирования времени T2. Изменение времени задержки между насыщением и регистрацией позволяет картировать время T1. Возможность регистрации радиочастотного поля B1 вместе с показателями релаксации позволяет регистрировать протонную плотность тканей [151]. Мультицентровое исследование показало, что синтетические изображения имели качество, в целом, сходное с таковым для традиционных МРТ [140].

1.2 Ранние релаксометрические исследования опухолей головного мозга

Наиболее ранние работы, посвященные диагностическим возможностям МР-метода в онкологии были выполнены именно с помощью релаксометрии. В исследовании R.Damadjan было выявлено повышение времени релаксации T1 и T2 в экспериментальных опухолях относительно здоровых тканей. Подобное изменение показателей релаксации в опухолевых тканях, вероятно, было связано с повышением подвижности молекул тканевой воды и снижением их

упорядоченности [43]. Hollis *et al.* также показали, что образцы опухолевых тканей мыши и человека в ряде случаев характеризуются более длинными значениями T1, чем нормальные ткани [74]. Определенные надежды на роль релаксометрии в количественном различении нормальных и опухолевых тканей были связаны с данными Goldsmith *et al.*, которыми был разработан так называемый «индекс злокачественности», отражавший сумму отношений T1 и T2 в патологически измененной ткани к T1 и T2 нормальной ткани, соответственно [64]. Также было предложено использование отношения T1 к T2 [103]. Первые релаксометрические исследования опухолей головного мозга проводились с использованием препаратов тканей. Chatel *et al.* определили, что T1 и T2 резецированных тканей опухолей (нейроэпителиальных, менингиом, метастатических опухолей) выше, чем биоптатов нормальной ткани мозга. Кроме того, авторы оценили влияние различных характеристик опухолевой ткани на ее релаксометрические показатели. При повышении плотноклеточности опухоли отмечалось увеличение времени T1. Повышение отложения коллагена в строме опухоли, сопровождавшееся снижением плотноклеточности, характеризовалось уменьшением T1. Наличие кист, зон некроза или отека сопровождалось удлинением времени релаксации. Авторы также указывали на пропорциональность изменения T1 и T2, однако для ряда олигодендроглиом было отмечено, что T2 увеличивалось в большей степени, чем T1. Процент митотических клеток в образце опухолевой ткани существенно не влиял на релаксометрические характеристики, что авторы объяснили как следствие небольшого процента пролиферирующих клеток в опухолевой популяции в целом [38]. Parrish *et al.* указывали также на наличие ряда тканевых факторов, которые могут повлиять на показатели релаксации, например, тканевую гетерогенность и наличие большого количества внеклеточной воды. Авторами не было выявлено однозначной корреляции между степенью злокачественности опухоли и собственно скоростью релаксации, однако при анализе математической модели спада намагниченности было получено косвенное различие релаксометрических характеристик опухолей разной степени злокачественности [118]. Об

относительной противоречивости данных релаксометрии сообщали и Eggleston *et al.*, которые показали, что удлинение времени релаксации возможно при патологических изменениях в тканях не только опухолевой природы [51].

В ранних работах МР-релаксометрия использовалась для изучения динамики проницаемости гематоэнцефалического барьера. Изначально данная методика использовалась для оценки влияния противоотечных средств на перифокальную зону. По данным Bell *et al.*, введение маннитола приводило к уменьшению значений T1 в области перитуморального отека, а также в самой ткани опухоли [27]. Andersen *et al.* одними из первых показали возможность применения значений времени T1 в мониторинге перитуморального отека с использованием подразделения этой области на более мелкие. Авторами также была выделена так называемая зона «суперотека» («superoedema»), которая определялась как 50% всей зоны отека с наибольшими значениями T1, что, по данным авторов, соответствовало области с наибольшей концентрацией воды. Выделение данной зоны имело клиническое значение, поскольку динамика времени T1 в ней отражала динамику свободной воды в ткани под влиянием терапии глюкокортикостероидами [19].

1.3 МР-релаксометрия в дифференциальной диагностике опухолей головного мозга

Несмотря на то, что релаксометрический метод дает весьма объемный массив количественных данных, часть их может фактически дублировать видимые глазом изменения интенсивности сигнала и, таким образом, не представлять существенной диагностической ценности в силу того, что интенсивность МР-сигнала по определению зависит от релаксометрических характеристик изучаемых тканей. Тем не менее, рядом исследовательских групп проводился анализ данных релаксометрии в нейроонкологии в контексте дифференциальной диагностики образований разной степени злокачественности. Первые работы по применению методов релаксометрии в дифференциальной диагностике опухолей головного

мозга человека *in vivo* были начаты в 1980-е годы. Araki *et al.* включили в исследование пациентов с астроцитомами (grade I-III), невриномами, метастатическими опухолями, а также менингиомами и липомами. Согласно выявленной тенденции, астроцитомы, метастатические опухоли и невриномы имели более длинное время T1, чем менингиомы, в то время как липомы закономерно характеризовались коротким временем T1. Авторы пришли к заключению о трудности в дифференциальной диагностике гистологических типов опухолей на основании исключительно лишь значений T1 вследствие чрезвычайной их вариабельности. Тем не менее, они отметили перспективу использования данной информации в качестве вспомогательной, с учетом, например, данных о возрасте пациента и локализации опухоли. Вместе с тем, помимо дифференциально-диагностического аспекта в отношении разных гистологических типов, был также сделан вывод о роли релаксометрии в диагностике внутри опухолей одного типа. Так, глиомы grade III характеризовались более высокими значениями T1, чем глиомы grade I. В свою очередь, менингиома с инвазией костей черепа имела большее время T1, чем неинвазивные менингиомы [21]. В ранней комплексной работе Vydder *et al.* было продемонстрировано более длинное время T1 в более злокачественных опухолях. Тем не менее, в этом исследовании шла речь не о различных степенях злокачественности в пределах одного гистологического типа опухоли, а о разных гистологических типах. Так, в менингиомах и невриномах (за исключением кистозного подтипа последней опухоли) время T1 было короче, чем в глиомах и интрацеребральных метастазах [35]. Значения T1 и показателей диффузии (средняя, аксиальная, радиальная диффузия) в ткани менингиомы были ниже, чем в ткани глиомы, притом ткань менингиомы характеризовалась большими значениями переноса намагниченности и фракционной анизотропии [121]. Вместе с тем, по данным Brady *et al.* увеличение T1 в опухолевой ткани не позволяло дифференцировать опухоли от иных патологических образований (абсцесс, лучевой некроз, послеоперационные изменения) [33]. В исследовании, проведенном Rinck *et al.*, в отличие от

вышеуказанных в данном разделе работ, изучались значения времени релаксации T2 различных опухолей. Была показана невозможность дифференцировать различные гистологические типы опухолей, а также дифференцировать опухолевые очаги от воспалительных очагов или очагов демиелинизации на основании данных времени T2. Авторы объясняют данный факт тем, что плотность сосудов, объем некротического компонента, а также клеточная плотность может быть вариабельной даже в пределах одного образования [128]. Newman *et al.* была получена тенденция к меньшим значениям T1 и T2 в ткани глиом grade I по сравнению с глиомами grade II, III, IV. Вместе с тем, отмечался значительный перекрест значений между разными опухолями, особенно касательно значений T2 и протонной плотности. Следует отметить, что в ходе работы не сопоставлялись области биопсии и области получения релаксометрических данных [111]. Показатели солидной части опухолей (за исключением значений асимметрии распределения T2) не отличались между глиомами высокой и низкой степеней злокачественности и по данным современной технологии MR-Fingerprinting [24]. В работе Komiyama *et al.* была предпринята попытка интегрированного учета времени T1 и T2 для диагностики опухолей головного мозга с использованием вышеупомянутого «индекса злокачественности», которая не увенчалась значительным успехом, поскольку индекс злокачественности был выше у ряда менее злокачественных опухолей, чем у более злокачественных. Отношение T1/T2 также не выявило различий между опухолями головного мозга по степени злокачественности [89]. В противоположность вышеописанным исследованиям, de Blank *et al.* продемонстрировали возможность дифференцировать глиомы низкой степени злокачественности и опухоли высокой степени злокачественности по данным T1 и T2 у пациентов из педиатрической когорты и молодых пациентов (среди четырех опухолей высокой степени злокачественности были включены один случай медуллобластомы и один случай атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли) [45].

Возможно совместное использование данных релаксометрии и других модальностей МР-томографии (диффузионно-тензорной МРТ, протонной МР-спектроскопии) с целью выявления ткань-специфичных коррелятов. В глиомах высокой степени злокачественности Wagnerowa *et al.* была выявлена характерная черта – плотная ткань без контрастного усиления, характеризующаяся обратной корреляцией значений средней диффузии и T2 (низкие значения средней диффузии, высокие значения T2), обратной корреляцией уровня N-ацетиласпартата и T2, а также прямой корреляцией уровня холина и T2. Авторы объясняли данное явление высокой плотностью опухолевых клеток, которые приводили к уменьшению внеклеточного пространства (и снижению средней диффузии) при росте объема воды внутриклеточного пространства (и повышению T2). Для глиом низкой степени злокачественности между средней диффузией и временем T2 была выявлена положительная корреляция, которая могла свидетельствовать об увеличении объема свободной воды и внеклеточных пространств. Корреляция T2 и уровня холина в зависимости от области интереса могла быть прямой (область активного роста опухоли, зона инфильтрации мозговой ткани) или обратной (зона инфильтрации отёка). В случае лимфом отмечалась прямая корреляция средней диффузии и T2, а также обратная корреляция уровня холина и T2 [148].

Важной особенностью в проведении дифференциальной диагностики опухолей головного мозга является изучение свойств перифокальной зоны, которая может быть представлена преимущественно зоной вазогенного отека (например, в случае метастазов или менингиомы) и зоной клеточной инфильтрации (в случае глиальных опухолей) [147]. Piper *et al.* было продемонстрировано отличие периферического отека глиом и менингиом по показателям фракционной анизотропии и T1. Зона отека вокруг менингиомы, как и ткань опухоли, характеризовалась большей степенью организации и, соответственно, меньшей степенью повреждения белого вещества по сравнению глиомой, что подтверждалось на основании более высоких значений T1 и низких значений фракционной анизотропии в глиомах [121]. Модификацией стандартной

релаксометрии является измерение константы спин-решетчатой релаксации в присутствии дополнительного радиочастотного импульса в поперечной плоскости ($T1\rho$), данная константа зависит от $T1$ и $T2$ и чувствительна к макромолекулярному окружению и pH ткани. Villanueva-Meyer *et al.* показали более низкие значения $T1\rho$ в глиальных опухолях по сравнению с метастазами, что объясняется присутствием макромолекул и закислением тканевой среды за счет инфильтрирующих клеток [147]. В некоторых работах был сделан акцент на изучение фракций тканевой воды. В диссертационной работе А.В. Петрайкина в перитуморальной зоне были выявлены быстро и медленно релаксирующие фракции воды (отражающие связанную и свободную воду, соответственно), притом их соотношение (с преобладанием медленно релаксирующей воды) отличалось от классического представления о соотношении внутриклеточного и внеклеточного водного компартментов. Автор объяснил данное отличие возможным увеличением внеклеточного пространства, в т.ч. на фоне разрывов клеточных мембран, а также потенциальным наличием слабосвязанной внутриклеточной воды [6]. В экспериментальной работе А. М. Туркина было показано влияние концентрации белка в растворе на его релаксометрические свойства [9].

В ряде работ проведен анализ как солидной ткани опухолей, так и перифокальной зоны. В исследовании Badve *et al.* средние значения $T2$ (по методу MR-fingerprinting) позволяли дифференцировать солидные участки высокодифференцированных глиом от метастазов [24]. В более раннем исследовании Oh *et al.* было показано, что значения $T2$ в области опухоли были выше для глиом (grade III и IV), чем для метастазов, что также позволило различать опухоли двух гистологических типов, в отличие от значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) [113]. Тем не менее, сравнение характеристик перифокальной ткани глиом и метастазов имело разные результаты в двух исследованиях. В области отека, непосредственно прилегающего к опухоли (до 1 см от края опухоли), значения $T2$ в группе менингиом или метастазов были выше, чем в глиомах по данным Oh *et al.* В области периферического отёка (свыше 1 см

от края) значения T2 для всех групп опухолей были сходными [113]. *Badve et al.* различий между перифокальной тканью глиом и метастазов получено не было. Имеющиеся разногласия, вероятно, могут быть связаны с составом групп опухолей, поскольку в последнее исследование были включены высокодифференцированные глиомы. Выявленные различия в микроструктуре перифокальной зоны глиобластом и метастазов согласуются с данными диффузионно-куртозисной МРТ [10]. При анализе значений перитуморальной области были найдены различия между временем T1 глиобластом и глиом низкой степени злокачественности [24]. Данный результат *Badve et al.* объясняют зависимостью времени T1 и T2 от плотности клеточного компонента опухоли, взаиморасположения клеток, содержания воды, содержания в опухолевой ткани липидов и белков [46].

1.4 МР-релаксометрия в оценке инфильтрации, плотноклеточности и молекулярно-генетического статуса глиом

Как было отмечено выше, определенные перспективы у МР-релаксометрии могут быть связаны с изучением областей опухолевой ткани с различной плотноклеточностью, поскольку сами глиомы могут иметь выраженную гетерогенность, ассоциированную с диффузной инфильтрацией. В работе *Chang et al.* была получена обратная корреляция между плотноклеточностью опухоли и интенсивностью МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, а также измеряемым коэффициентом диффузии, и прямая корреляция с интенсивностью МР-сигнала на T1-взвешенных постконтрастных изображениях. Таким образом, авторами была разработана система предсказания областей глиом с различной плотноклеточностью на основе результатов стандартной МР-томографии. Данное исследование может в дальнейшем было развито с применением релаксометрических модальностей, однако количество завершенных исследований невелико [37]. *Kinoshita et al.* продемонстрировали ассоциацию значений времени T1 1850-3200 мс с повышенной плотноклеточностью опухоли. С данными

пределами значений T1, а также со значениями T2 выше 115 мс, но ниже 225 мс, был связан более высокий уровень фиксации ^{11}C -метионина в глиомах [85].

Изначально в ранее упомянутом исследовании Oh *et al.* предполагалось выявление различий между примыкающей к опухоли и удаленной зонами отека в глиальных опухолях, что могло бы указывать на то, что часть отека является зоной инфильтрации. Тем не менее, указанной закономерности получить не удалось, что может быть объяснено возможным наличием инфильтративных изменений на всем протяжении отёка [113]. Вместе с тем, в работе Blystad *et al.* с помощью метода синтетической МРТ (MAGiC) была показана зональность области перитуморального отека у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности (grade III, grade IV). В качестве дополнительного метода исследования авторы использовали МР-перфузионное контрастное исследование указанной области (dynamic susceptibility contrast echo planar imaging). Было показано уменьшение скоростей релаксации R1, R2, небольшое увеличение протонной плотности и уменьшение относительного церебрального объемного кровотока (rCBV – relative cerebral blood volume) с увеличением дистанции от части опухоли, накапливавшей контрастное вещество. На протяжении первых 10 мм перитуморального отека релаксационные параметры отмечались гетерогенностью, что, вероятно, отражало инфильтративную неконтрастируемую часть опухоли. Авторы заключили, что количественный релаксометрический анализ перитуморального отека в глиомах отражает тканевые изменения, не детектируемые при нативных качественных МР-изображениях. Поведение релаксационных характеристик тканей позволило говорить о более коротком времени релаксации в непосредственной близости от опухолевой ткани, что могло отражать инвазию опухоли в ткань головного мозга [30]. В перифокальной зоне глиом высокой степени злокачественности было выявлено значимо большее увеличение скорости R1 на фоне введения контрастного препарата, что может отражать инфильтративный рост [31]. В работе Wagnerowa *et al.*, как и Oh *et al.*,

заклучили о возможности картирования T2 в дифференцировании вазогенного отека от зоны отека-инfiltrации [113, 148].

Следует отметить, что современные методы перфузионной нейровизуализации, в том числе описанные выше, позволяют выявить области, в которых неоангиогенез не начинается, а уже активно протекает, что, по сути, отражает уже последствие опухолевой инfiltrации, то есть морфологические, а не функционально-метаболические изменения. Возможно определение присутствия в тканях форм гемоглобина путем измерения значений времени релаксации T2*. Вследствие своей чувствительности к эффекту магнитной восприимчивости, значения T2* являются зависимыми от концентрации обладающего парамагнитными свойствами дезоксигемоглобина в изучаемой области. Значение T2* можно корректировать с учетом спин-спинового взаимодействия (что отражается показателем T2), таким образом, получается показатель T2' ($1/T2' = 1/T2* - 1/T2$) [18]. Значения T2' являются зависимыми от уровня насыщения гемоглобина кислородом, и при повышении экстракции тканями связанного с гемоглобином кислорода отмечается снижение сигнала на T2'-взвешенных изображениях. Таким образом, подобное МР-исследование не только направлено на изучение наличия измененных показателей гемодинамики, но и позволяет оценить реакцию ткани на приносимый в нее объем крови и указать на несоответствие потребности измененной патологическим процессом ткани имеющемуся кровотоку. Saitta *et al.* было показано, что средние значения T2' для глиом grade III и IV были ниже, чем значения указанного параметра для высокодифференцированных глиом grade II, однако различий между глиомами grade III и IV получено не было. В глиомах grade III и IV показана обратная взаимосвязь между значениями регионарного CBV и T2'. Таким образом, более высокое потребление кислорода в ткани более злокачественных опухолей выражалось в более низких значениях T2', что сочеталось с областями с высоким уровнем васкуляризации. Вместе с тем, было также показано, что низкие значения T2' могут отражать ранние изменения в фокусе анаплазии и предшествовать

неоангиогенезу в опухолевой ткани [130]. В исследовании Liu *et al.* была показана дифференциально-диагностическая значимость показателя скорости релаксации $R2^*$ для различения глиом низкой степени злокачественности, глиом высокой степени злокачественности, менингиом и интрацеребральных метастазов, притом наименьшая значимость различий была получена между метастазами и глиомами высокой степени злокачественности. Значения $R2^*$ позволяли отличать глиомы высокой и низкой степени злокачественности с высокой чувствительностью и специфичностью [96]. Таким образом, $T2'$ -релаксометрия может быть использована в качестве методики, дополнительной по отношению к перфузионным МР-изображениям, а в некоторых случаях и в качестве метода дифференциальной диагностики степени злокачественности образований и уточнения места проведения биопсии. Saitta *et al.* предполагают перспективность использования $T2'$ -картирования в планировании тактики и оценки эффективности лечения глиальных опухолей, например, в случае глиом, не характеризующихся накоплением контрастного препарата. Тем не менее, при оценке послеоперационных $T2'$ -изображений следует учитывать вероятность наличия геморрагических изменений [130].

Радиогеномика является активно развивающейся ветвью нейроренгенологии. Определение молекулярно-генетического профиля диффузных глиальных опухолей головного мозга в настоящее время стало основополагающим этапом в установлении морфологического диагноза. Одним из наиболее распространенных и важных маркеров в клинической практике является мутация в гене изоцитратдегидрогеназы 1 – IDH1. В классификации ВОЗ 2016 года на IDH1-мутантные опухоли и опухоли дикого типа подразделяли диффузные астроцитомы, анапластические астроцитомы и глиобластомы. Олигодендроглиомы и анапластические олигодендроглиомы были включены в классификацию как IDH1-мутантные с наличием 1p/19q-ко-делеции [97]. Ряд авторов описывают и олигодендроглиомы дикого типа по IDH1 [116, 154]. В последней классификации ВОЗ 2021 года роль IDH1-мутации стала еще более решающей – при её отсутствии

опухоль классифицируется как глиобластома. Систематизирующее значение IDH1-мутационного статуса сочетается с данными о наличии антипролиферативными и антионкогенными свойствами IDH1-мутации и более благоприятного прогноза у пациентов с мутантными глиомами высокой степени злокачественности [3, 4, 40]. Таким образом, существенную важность для диагностики приобретает поиск нейровизуализационных предикторов молекулярно-генетического профиля глиом. Существуют данные по оценке IDH1-статуса на основании локализации опухоли, строения краевой зоны, типа отека, наличия контрастирования по данным структурной МРТ [48]. Одним из методов, наиболее близких к выявлению патофизиологии метаболизма IDH1-мутантных опухолей, является МР-спектроскопия, притом наряду с определением 2-гидроксиглутарата, ассоциированного с мутацией [138], в качестве маркера также предлагается сниженное соотношение «холин-креатин» [48]. Вместе с тем, даже физиологически специфичная методика МР-спектроскопии по 2-гидроксиглутарату имеет уровень ложноположительных значений в 21% [139]. Бесконтрастная МР-перфузия по методу маркирования артериальных спинов (arterial spin labeling, ASL) в исследовании Wang *et al.* показала более высокие значения кровотока в глиомах дикого типа, однако результат был получен при использовании относительных значений церебрального кровотока [150]. Отдельно следует упомянуть оценку МР-сигнала в глиальных опухолях по данным структурных изображений [82]. Среди визуализационных симптомов, широко используемых в диагностике IDH1-мутантных глиом, следует отметить признак «T2-FLAIR-несоответствия» (T2-FLAIR mismatch sign), отражающий высокий МР-сигнал на T2-взвешенных изображениях и пониженный МР-сигнал на T2-FLAIR-изображениях (за исключением гиперинтенсивного ободка) [2, 34, 92, 117]. Роль МР-релаксометрии в радиогеномике интенсивно изучается. Kinoshita *et al.* показали связь T2-FLAIR-несоответствия с высокими значениями T1 и T2 [86]. Продолжающиеся исследования должны выявить чувствительность и специфичность МР-релаксометрии в предсказании IDH1-статуса.

1.5 МР-релаксометрия в оценке ответа глиом на терапию

Построение релаксометрических карт может быть полезным при оценке ответа на противоопухолевую терапию, особенно антиангиогенную. Положительный рентгенологический эффект моноклональных антител к фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF, препарат бевацизумаб) был получен на основании исследования постконтрастных изображений [63]. Вместе с тем, данный препарат может приводить к уменьшению проницаемости опухолевых сосудов без собственно регресса опухоли, что называют термином «псевдоответ» (pseudoresponse) [78]. Более того, существует возможность прогрессии опухоли без накопления контрастного препарата. По мнению Hattingen *et al.*, предложенные в настоящее время критерии оценки ответа в нейроонкологии (Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO) [152], также имеют ряд недостатков, поскольку они опираются на субъективную оценку T2-взвешенных и FLAIR-изображений (прогрессия без контрастного усиления), а различение ткани опухоли и области отёка может быть затруднительным [70]. Необходимо отметить, что изменение объема T2-FLAIR гиперинтенсивной зоны не может служить достоверным маркером реакции глиальной опухоли на антиангиогенную терапию, поскольку не коррелирует с показателями выживаемости, несмотря на значимость изменений на фоне лечения [53]. Ellingson *et al.* выполнили отдельное исследование, посвященное T2-картированию участков глиом, не накапливавших контрастный препарат. Были определены значения T2 (между 125 и 250 мс), которые с чувствительностью более 90% и специфичностью более 65% могли дифференцировать неконтрастируемую часть опухоли от отёка и визуально интактного вещества мозга. Определенная по вышеуказанным критериям, область опухоли, не накапливающая контрастный препарат, а также изменение объема данной области на фоне антиангиогенной терапии могли служить предиктором выживаемости пациентов с впервые диагностированной или рецидивирующей глиобластомой. Так, посттерапевтический объем данной области в 32 см³ с чувствительностью 69% и

специфичностью 79% позволял идентифицировать пациентов с риском прогрессирования впервые диагностированной глиобластомы течение 6 месяцев после лучевой терапии (для прогрессирования в течение 9 месяцев чувствительность и специфичность составляли 70% и 90%, соответственно). В отношении рецидивов глиобластомы уменьшение объема неконтрастируемой опухоли более чем на 50% позволяло определить пациентов с риском прогрессии в течение 6 месяцев после начала терапии бевацизумабом с чувствительностью 70% и специфичностью 71% (для прогрессии в течение 9 месяцев чувствительность и специфичность составляли 83% и 67%). Авторы отмечают, что возможны неточности в подсчетах объемов не накапливающих контрастный препарат областей, поскольку некоторые участки могут содержать как опухолевую ткань, так и область отёка [55].

Для преодоления трудностей, связанных с недостаточной чувствительностью традиционной оценки постконтрастных и нативных МР-изображений, может использоваться метод количественной оценки и картирования релаксационных параметров ткани с дальнейшим вычитанием карт времени релаксации после и до терапии (дифференциальное количественное картирование T2, differential quantitative T2 mapping). Дифференциальное T2-картирование, основанное на вычитании двух карт значений T2, может быть полезным для диагностики ранних и небольших по объему участков прогрессии опухоли, невидимых при использовании стандартной МРТ. Ellingson *et al.* по T2-картам была показана тенденция, согласно которой пациенты с большей амплитудой снижения времени T2 в областях с исходно повышенными значениями на T2- и T2-FLAIR изображениях после первого этапа лечения бевацизумабом характеризовались большей продолжительностью безрецидивного периода и общей выживаемости. Была также показана обратная корреляция между временем T2 после начала терапии бевацизумабом и продолжительностью безрецидивного периода и общей выживаемости. Время релаксации T2 в области опухоли выше, чем 160 мс, после начала терапии сочеталось с более ранней прогрессией опухоли и меньшей

выживаемостью пациентов. Авторы работы отмечают, что изменения времени T2, в отличие от собственно его значений, имеют меньшую предиктивную ценность, поскольку, вероятно, изменение концентрации воды в ткани, сочетающееся с уменьшением отёка на фоне антиангиогенной терапии, далеко не всегда может отражать инвазивность опухоли [52]. Вместе с тем, Nattingen *et al.* показали, что снижение времени T2 в зоне опухоли, накапливающей контрастный препарат, менее чем на 26 мс при сравнении карт после начала терапии и до начала терапии бевацизумабом было ассоциировано с большей выживаемостью, в то время как изменения значений T2 в отёке и не накапливающей контрастный препарат ткани опухоли не позволяли судить об изменении выживаемости пациентов на фоне терапии. Кроме того, данное исследование показывает, что низкие значения T2 при прогрессии глиомы могут соответствовать прогрессии при сниженном числе сосудов с повышенной проницаемостью. Таким образом, для определения характера наличия или отсутствия ответа на антиангиогенную терапию целесообразно не только измерение абсолютных значений времени релаксации, но также и оценка изменений времени релаксации. Последнее более доступно при применении методов релаксометрии с выделением нескольких областей интереса в опухолевой и перифокальной ткани [70].

Важной задачей в настоящее время остается поиск методов более раннего дифференцирования истинной прогрессии и псевдопрогрессии глиом. Оба феномена проявляются накоплением контрастного препарата в краевой зоне удаленной опухоли на фоне химиотерапии и лучевой терапии. В случае псевдопрогрессии оно может быть связано с повреждением гематоэнцефалического барьера и воспалением [144]. Принципиальным является вопрос разграничения указанных зон в силу того, что существуют различные подходы к терапии указанных состояний, а ряд методов терапии одного состояния может быть неэффективным при другом [133, 143]. Belliveau *et al.* было показано, что в случае истинной прогрессии глиом отмечались более высокие значения R2* в контрастируемой части опухоли и большее соотношение между накапливающей

и неконтрастируемой частями опухоли (более 1,3). Соотношение по R2* между указанными областями в случае псевдопрогрессии составляло около 1. Кроме того, в случае псевдопрогрессии по периферии некротической части опухоли отмечался ободок повышения R2*. На небольшой выборке метод обладал большей диагностической способностью, чем использование ИКД [28].

1.6 Нативная и постконтрастная T1-релаксометрия

Измерение времени T1 может относиться как к нативным, так и к постконтрастным МР-изображениям. В оценке изменений T1 также могут использоваться количественные карты. Активно изучается вопрос, насколько релаксометрические карты T1 могут усилить диагностическую ценность стандартных изображений в оценке ответа глиом на терапию, особенно антиангиогенную. Субтракция T1-взвешенных изображений, использованная Ellingson *et al.*, имела прогностическую способность в отношении выживаемости пациентов на фоне антиангиогенной терапии [54]. Lescher *et al.* выполняли построение как дифференциальных релаксометрических карт (бесконтрастных серийных карт одного пациента в разные временные промежутки), так и субтракционных карт (сравнение постконтрастных и доконтрастных T1-карт) [94]. Применение же субтракции не T1-карт, а традиционных МР-изображений, по мнению авторов, влечет необходимость дополнительной поправки на эффекты, связанные с магнитным полем и магнитной катушкой. Кроме того, было подчеркнуто, что использование вычитаний интенсивности FLAIR-изображений может приводить к ошибкам, поскольку интенсивности сигнала на изображениях, полученные с помощью данной импульсной последовательности, являются зависимыми не только от T2, но и от T1. Для анализа Lescher *et al.* использовали результаты МР-исследований, выполненных в нескольких временных точках – до начала терапии, каждые 8 недель после начала терапии, в момент начала прогрессирования опухоли [101, 152]. Изменения T1 и T2 дополнительно сравнивали с субтракционными картами, соответствующими тем же временным

точкам. В ряде случаев прогрессирование опухоли было выявлено ранее по данным дифференциальных карт при сравнении с данными традиционной МРТ. Анализ дифференциальных карт T1-релаксометрии у нескольких пациентов показал удлинение времени T1, что позволило говорить о наличии признаков прогрессирования опухоли. С помощью субтракционных карт было показано, что в этих областях наблюдалось слабое накопление контрастного препарата. В дальнейшем, именно в областях с удлинением T1 отмечалось повышенное накопление контрастного препарата. Таким образом, авторами была на практике показана диагностическая ценность релаксометрических карт в ранней диагностике прогрессирования глиом. Применение субтракционных карт позволяет визуализировать постконтрастные изменения, невидимые при традиционной МРТ, то есть отражающие лишь незначительные изменения гематоэнцефалического барьера. Еще менее выраженные изменения иногда возможно выявить с помощью T2-релаксометрических карт, однако изменения времени T2 представляются менее специфичными. Следует отметить и потенциально возможную диссоциацию сроков пролонгации T1 и начала (возобновления) накопления контрастного препарата опухолевой тканью. В силу того, что молекулы МР-контрастных средств являются более крупными, чем молекулы воды, увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера вначале происходит именно для воды, а затем и для контрастного препарата. Таким образом, нативное увеличение T1 должно происходить раньше, чем усиление патологического контрастирования [94].

Müller *et al.* изучили паттерн облаковидного контрастного усиления (cloudy enhancement), которое может быть заметно в большей степени при использовании количественных T1-карт, чем стандартных постконтрастных изображений [109]. Был изучен паттерн контрастного усиления после хирургического вмешательства до начала лучевой терапии и регулярно через 6-недельные интервалы в течение химиотерапии и лучевой терапии у пациентов с глиобластомой и глиосаркомой. На субтракционных картах выявлялась зона облаковидного контрастирования, для

которой было характерно уменьшение T1 на 10-50%, в отличие от солидной зоны с уменьшением T1 более чем на 50%. Указанная зона отмечалась практически у всех пациентов до начала терапии и у всех пациентов после её начала. Зона облаковидного контрастного усиления локализовалась в области краевой зоны солидного контрастного усиления, видимой и на традиционных МР-изображениях. На традиционных МР-изображениях данная зона не выявлялась. Было выявлено сочетание снижения объема данной зоны с большим безрецидивным периодом. При сопоставлении данных релаксометрических и перфузионных карт было получено, что среднее значение CBV в области облаковидного накопления контрастного препарата было выше, чем во внешне неизменном белом веществе, что указывает на формирующуюся зону неоангиогенеза вокруг солидной части опухоли. Участок облаковидного контрастного усиления, по мнению авторов, может отражать области опухолевой инфильтрации. Действительно, в случае большого объема области облаковидного усиления, спустя около семи месяцев отучается увеличение солидной части опухоли. Важно учитывать, что данный феномен не являлся следствием отсроченного контрастного усиления, поскольку традиционные T1-взвешенные изображения, полученные после количественных, не выявили такового. Более того, подобный паттерн не может быть полностью объяснен диффузией молекул контрастного препарата в силу их большой массы.

Возможной точкой приложения МР-релаксометрии может быть не только сравнение постконтрастных релаксометрических карт с доконтрастными, но также и изучение временной динамики контрастирования. Kang *et al.* выполнили исследование, заключавшееся в изучении изменения релаксометрических показателей в интрацеребральных метастазах в разные сроки после введения контрастного препарата. Регистрировались характеристики опухолевой ткани через 1 минуту, 10 минут, 20 минут после введения контрастного препарата. В исследование были включены пациенты с метастазами аденокарциномы легкого, почечно-клеточного рака, аденокарциномы прямой кишки. Уже через одну минуту после введения контрастного препарата отмечалось повышение значений R1 и R2.

Среднее время R1 всей опухоли было выше через 10 минут с момента начала контрастного усиления по сравнению с R1 через 1 минуту. Среднее значение R1 для контрастируемой части опухоли было выше спустя 10 минут по сравнению с интервалом в 20 минут. Для скорости R2 разница отмечалась между интервалами в 10 и 20 минут для обеих частей опухоли. Измеряемый объем опухоли был также различным в зависимости от интервала времени, прошедшего с момента введения контрастного средства. С момента введения к 10-й и 20-й минуте отмечалось прогрессивное увеличение измеряемого объема опухоли по сравнению с 1-й минутой, однако различия между объемом на 10-й и 20-й минутах получено не было. При изучении динамики части опухоли, накапливающей контрастный препарат, также было отмечено прогрессирующее увеличение измеряемого объема, а разница была получена между всеми изучаемыми точками. Таким образом, в данной работе было показано, что данные отсроченного МР-сканирования могут отличаться от данных, полученных сразу после внутривенного контрастирования. Важным выводом является рекомендация авторов проводить МР-исследования как минимум через 5 минут после введения контрастного препарата с целью возможности достаточного отражения изменений показателей релаксации. Кроме того, определенный временной промежуток также необходим и для достоверного измерения объема опухолевой ткани [81].

1.7 Изменения релаксометрических свойств головного мозга под влиянием лучевой терапии

Лучевая терапия опухолей головного мозга, в частности глиом, может приводить не только к изменениям самой опухолевой ткани, но также и к нарушению функционирования структур головного мозга, вызывая, например, когнитивные изменения. Актуальным остается поиск методов, направленных на прояснение физических и физиологических изменений в ткани мозга, связанных с лучевой терапией [49]. Одними из первых на изменение релаксометрических показателей головного мозга под влиянием лучевой терапии указали Steen *et al.*

Было выявлено, что видимые на традиционных МР-изображениях изменения вещества головного мозга отмечаются при поглощенной дозе в 50 Гр. Вместе с тем, возможно развитие когнитивных и иных неврологических изменений, а также структурных изменений головного мозга, и при меньшей дозе облучения [79, 129]. Steen *et al.* изучили релаксометрические изменения головного мозга у детей с опухолями ЦНС на фоне конформной лучевой терапии в режиме обычного фракционирования. Для белого вещества поглощенная доза более чем в 20 Гр ассоциировалась с дозозависимым снижением T1. Для серого вещества головного мозга при дозах менее 60 Гр отсутствовали значимые изменения. Следует отметить, что изменения в T1 белого вещества как функция дозы облучения отмечались спустя 3 месяца с момента начала лучевой терапии. Наличие в плане лечения химиотерапии до начала облучения, а также стероидной терапии не влияло на изменения значений T1 белого вещества. Кроме того, на изменения T1 белого вещества не влиял и тип облучаемой опухоли (опухоль глиального или неглиального происхождения), а также факт использования контрастных препаратов [135].

Коллективом Lim *et al.* было выявлено увеличение скорости R1 в перифокальной зоне глиобластомы на фоне лучевой терапии, что, вероятно, было ассоциировано с аккумуляцией контрастного препарата вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера [20, 142, 155, 157] и могло превосходить уменьшение R1 (и увеличение T1) как следствие демиелинизации и отёка [95]. Авторы основывались на данных ряда исследований, посвященных отсроченному накоплению гадолиния в структурах головного мозга, которое может быть связано с диссоциацией гадолиния от макромолекул и последующей его аккумуляцией в веществе головного мозга, например, в зубчатом ядре мозжечка или бледном шаре [56, 124, 125]. В исследование включались пациенты, у которых на послеоперационных МР-изображениях отсутствовало накопление контрастного препарата. Значения R1 не изменились значительно в интактных областях головного мозга, таких как, бледный шар, таламусы, контралатеральное белое вещество.

После лучевой терапии отмечалось увеличение значений R1 в перифокальной зоне, притом в областях, облученных большей дозой, соотношение R1 до и после лучевой терапии было выше, чем в тех участках, которые облучали меньшими дозами. Кроме того, для области бледного шара в областях, облученных более высокой дозой излучения, отмечалась тенденция к повышению R1. При использовании режима гипофракционирования соотношение R1 до и после лучевой терапии было меньше, чем при использовании стандартного режима лучевой терапии. Авторы обратили внимание на возможность связи постлучевого повышения R1 с персистирующим накоплением гадолиния, которое не разрешается после восстановления гематоэнцефалического барьера [95]. Bontempi *et al.* в исследовании глиом низкой степени злокачественности выявили участки повышения T2 за пределами FLAIR-гиперинтенсивной зоны до начала протонной терапии, которые эволюционировали в сторону разрешения (снижение T2) или распространения FLAIR-гиперинтенсивности (повышение T2, что может быть следствием постлучевых изменений) после завершения лечения [32]. По данным исследований, МР-релаксометрия может быть использована для оценки постлучевых изменений в веществе опухоли или головного мозга, а также визуализации повреждения гематоэнцефалического барьера.

1.8 Место МР-релаксометрии в современной нейрорентгенологии

Релаксометрические методы диагностики опухолей центральной нервной системы были одними из первых в количественной МР-томографии. Безусловно, актуальным для исследователей остается вопрос, насколько картирование показателей релаксации и протонной плотности может предоставить больше информации по сравнению с традиционными изображениями, так как интенсивности МР-сигнала от тканей также зависят от релаксометрических показателей и в большом числе случаев может быть различены при визуальной оценке опытным рентгенологом. Действительно, физический и физиологический смысл релаксометрии не отличается от такого для традиционных МР-изображений,

в отличие, например, от диффузионных и перфузионных методов. Вместе с тем, при получении визуальных различий той или иной области на диффузионных и перфузионных картах необходимо количественное отображение видимых изменений. Похожий способ действия предлагает и релаксометрия. Достижение поставленных задач с её помощью возможно только при корректной постановке цели с учетом имеющихся возможностей. Недостаточно удовлетворительные результаты, которые были получены на ранних этапах при попытках использования релаксометрии для дифференциальной диагностики опухолей различных гистологических типов, могут быть объяснены схожестью релаксометрических проявлений различных патоморфологических процессов. Как правило, рентгенолог при анализе стандартных изображений использует не только понятия гипо-, изо- или гиперинтенсивности образования, но и его локализацию, гомогенность или гетерогенность структуры. Тем не менее, тонкие различия в интенсивностях сигнала, невидимые глазом, могут быть выявлены именно при использовании количественного отображения показателей, которые стоят в основе традиционного изображения. Более того, значимых результатов исследователям удалось добиться при включении в область проведения измерений зоны перифокального отёка, которая по своим патологическим свойствам отличается для глиом и метастазов или менингиом. МР-релаксометрия позволяет более объективно оценивать динамику опухолей на фоне терапии. Количественные значения, получаемые с помощью ее возможностей, могут использоваться и в настоящее время изучаются для проведения корреляций с выживаемостью пациентов и продолжительностью безрецидивного периода. Отдельные возможности в указанном плане открывает метод постконтрастной МР-релаксометрии, при применении которого возможна субтракция доконтрастных и постконтрастных карт головного мозга, что дает получение абсолютной величины изменений времени релаксации (как правило, T1) после контрастного усиления. Абсолютные величины, полученные с помощью последнего метода, можно будет также использовать для соотнесения с исходами терапии, а также для выявления

ранних рецидивов заболевания, то есть для большей объективизации измерений в нейроонкологии. Не менее перспективно и изучение возможностей релаксометрии в предсказании нейropатоморфологических свойств глиом на предоперационном этапе, например степени злокачественности, IDH1-статуса, плотноклеточности и пролиферативной активности. Целесообразно исследование совместного применения релаксометрических, диффузионных и перфузионных методов МР-томографии, которые будут отражать комплексный подход к анатомо-физиологическому изучению опухолей головного мозга в целом и глиом в частности.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика пациентов

В исследование были включены 72 пациента старше 18 лет (27 лет – 74 года, медиана 46 лет) с впервые выявленными супратенториальными глиальными опухолями, среди которых было 38 мужчин, 34 женщины. Всеми пациентами было дано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Половозрастная характеристика пациентов, краткие данные морфологического исследования приведены в приложении А.

При проведении исследования визуально интактного белого вещества в группе пациентов с глиомами в анализ был включен 41 пациент возрастом не старше 60 лет с унилатерально расположенными опухолями.

2.2 Контрольная группа (здоровые добровольцы)

В исследование были включены 40 пациентов в возрасте от 24 до 59 лет (медиана – 40 лет). Критерием исключения являлся выход возраста пациента за границы интервала 20–60 лет, а также наличие интракраниальных объемных образований. Допускалось включение в исследование пациентов с наличием в белом веществе полушарий большого мозга очагов, рентгенологическая картина которых с наибольшей степенью вероятности соответствовала проявлениям цереброваскулярного заболевания, однако не препятствовала проведению измерений в областях интереса в интактном белом веществе. Из 40 пациентов 37 были правшами (правая рука была доминантной), у 3 пациентов доминантной была левая рука. Перед проведением исследования всеми пациентами была подписана форма добровольного информированного согласия.

2.3 Протокол МР-исследования

Исследование было выполнено на МР-томографах GE Optima MR450w с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (General Electric) и GE Signa HDxt с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл (General Electric).

МР-исследование включало в себя получение стандартных структурных изображений, бесконтрастную перфузионную МРТ по методу ASL, диффузионно-взвешенные МР-изображения (diffusion-weighted imaging, DWI), МР-релаксометрическое исследование по технологии MAGiC (General Electric).

Протокол стандартных структурных МР-изображений (3,0 Тл) включал получение T1, T2-взвешенных изображений (ВИ), T2-FLAIR-изображений (аксиальные срезы толщиной 5,0 мм с интервалом 1 мм), а также постконтрастных T1-ВИ с вышеописанными характеристиками и FSPGR BRAVO с изотропным вокселем, толщиной среза 1,0 мм и интервалом 0 мм). Стандартная структурная МРТ была выполнена у всех пациентов, включенных в исследование.

Протокол получения релаксометрических карт и синтетических МР-изображений (МРТ 1,5 Тл) включал выполнение аксиальных срезов толщиной 4,0-5,0 мм с межсрезовым интервалом 1 мм, FOV (field-of-view) 240 мм, размер воксела – 0,8×1,1×5 мм, ETL (echo train length) 12, полоса частот 20,83 Гц, TR 4000-15000 мс, TE (echo time) минимальное 10,6-74,3 мс, TE максимальное 63,6-128 мс, eff TE 84,9 мс, TI (inversion time) 170, 670, 1840, 3840 мс. На основании полученных данных с помощью технологии MAGiC (General Electric) выполнялось автоматическое построение синтетических изображений и релаксометрических карт (карт времени T1, времени T2 и протонной плотности) [11-14]. Нативное релаксометрическое исследование было выполнено у всех пациентов, включенных в исследование.

Протокол ASL-перфузионного исследования (МРТ 1,5 и 3,0 Тл) включал восьмизаходное спиральное 3D-сканирование в режиме быстрого спинового эха (fast spin echo, FSE) с толщиной срезов 4,0 мм, FOV 240 мм, матрицей 128 x 128, ZIP (zero interpolation filling) 512; TR – 4717 мс, TE – 9,8 мс; NEX (number of excitations) 3; постмаркирующей задержкой 1525 мс; шириной полосы частот 976,6 Гц/пиксель [1]. ASL-перфузионное исследование было выполнено у всех пациентов с глиальными опухолями головного мозга, включенных в исследование.

Протокол DWI (МРТ 1,5 и 3,0 Тл) включал выполнение аксиальных срезов толщиной 5 мм, межсрезным интервалом 1 мм, FOV 239 мм, матрицей 128 x 128, TR 8000 мс, TE 73,1 мс. DWI были выполнены у 71 пациента с глиальными опухолями головного мозга, включенных в исследование.

2.4 Постобработка данных МРТ

Построение релаксометрических карт времени T1, времени T2, протонной плотности выполнялось при помощи программного обеспечения MAGiC. У пациентов с глиальными опухолями головного мозга было произведено посрезовое сохранение релаксометрических карт в формате DICOM (digital imaging and communications in medicine), при котором также сохранялось цветовое кодирование релаксометрических показателей. При помощи программного пакета MATLAB (MathWorks) было выполнено преобразование данных сохраненных изображений в формат NIfTI (neuroimaging informatics technology initiative) с привязкой цветового кодирования значений релаксометрических показателей к интенсивности МР-сигнала на сохраненных изображениях и получением релаксометрических карт. Данная трансформация была выполнена с целью последующей корегистрации данных релаксометрического МР-исследования, карт ИКД и церебрального кровотока (CBF), поскольку подобная корегистрация невозможна при применении программного обеспечения MAGiC.

Карты измеряемого ИКД и CBF получали при обработке DWI- и ASL-изображений при помощи рабочих станций аппаратов МРТ или с помощью рабочей станции Advantage Workstation (General Electric). Карты, полученные в формате DICOM, трансформировали в формат NIfTI.

МР-изображения пациента (релаксометрические карты, карты ИКД, карты CBF) были корегистрированы по отношению к серии FSPGR BRAVO с использованием программы ANTs (Advanced Normalization Tools) с последующим визуальным контролем [23]. При наличии погрешностей корегистрации области опухоли и прилежащих анатомических структур головного мозга, которые могли бы затруднить проведение измерений, выполнялась аффинная корегистрация

вышеописанных изображений с использованием программы 3D Slicer, в которой вручную расставлялись необходимые реперные точки (модули Fiducial Registration, Resample Image (BRAINS) [58, 59].

Измерения регионов визуально интактного вещества мозга в контрольной группе и группе пациентов с глиомами с целью сравнения данных групп производились при помощи программного обеспечения MAGiC непосредственно на релаксометрических картах.

2.5 Выбор областей интереса в контрольной группе и в интактном веществе у пациентов с глиомами

Осуществлялся выбор областей интереса в следующих анатомических структурах (в контрольной группе при возможности выбора симметричных областей интереса выбор осуществлялся билатерально; в группе пациентов с глиомами области выбирали области интереса контралатерально относительно опухоли): 1) колена мозолистого тела; 2) валик мозолистого тела; 3) белое вещество передних и нижних отделов лобной доли (на уровне передних рогов боковых желудочков); 4) кора передних отделов лобной доли (на том же уровне, нижняя лобная извилина); 5) кора прецентральной извилины; 6) белое вещество теменной доли (постцентральная извилина); 7) кора теменной доли (постцентральная извилина); 8) белое вещество височной доли; 9) кора височной доли; 10) гиппокамп; 11) кора островковой доли; 12) белое вещество затылочной доли; 13) кора затылочной доли; 14) хвостатое ядро; 15) скорлупа; 16) внутренняя капсула; 17) таламус (подушка); 18) черная субстанция; 19) белое вещество полушарий мозжечка; 20) кора полушария мозжечка; 21) средняя ножка мозжечка. В силу различного размера тех или иных участков вещества головного мозга (например, достаточно большая площадь белого вещества при относительно тонкой корковой области) площадь областей интереса была также различной и находилась в пределах от 5 до 50 мм². Выбор областей интереса осуществлялся на «синтетических» МР-изображениях (рисунок 1) и релаксометрических картах (рисунок 2) [14].

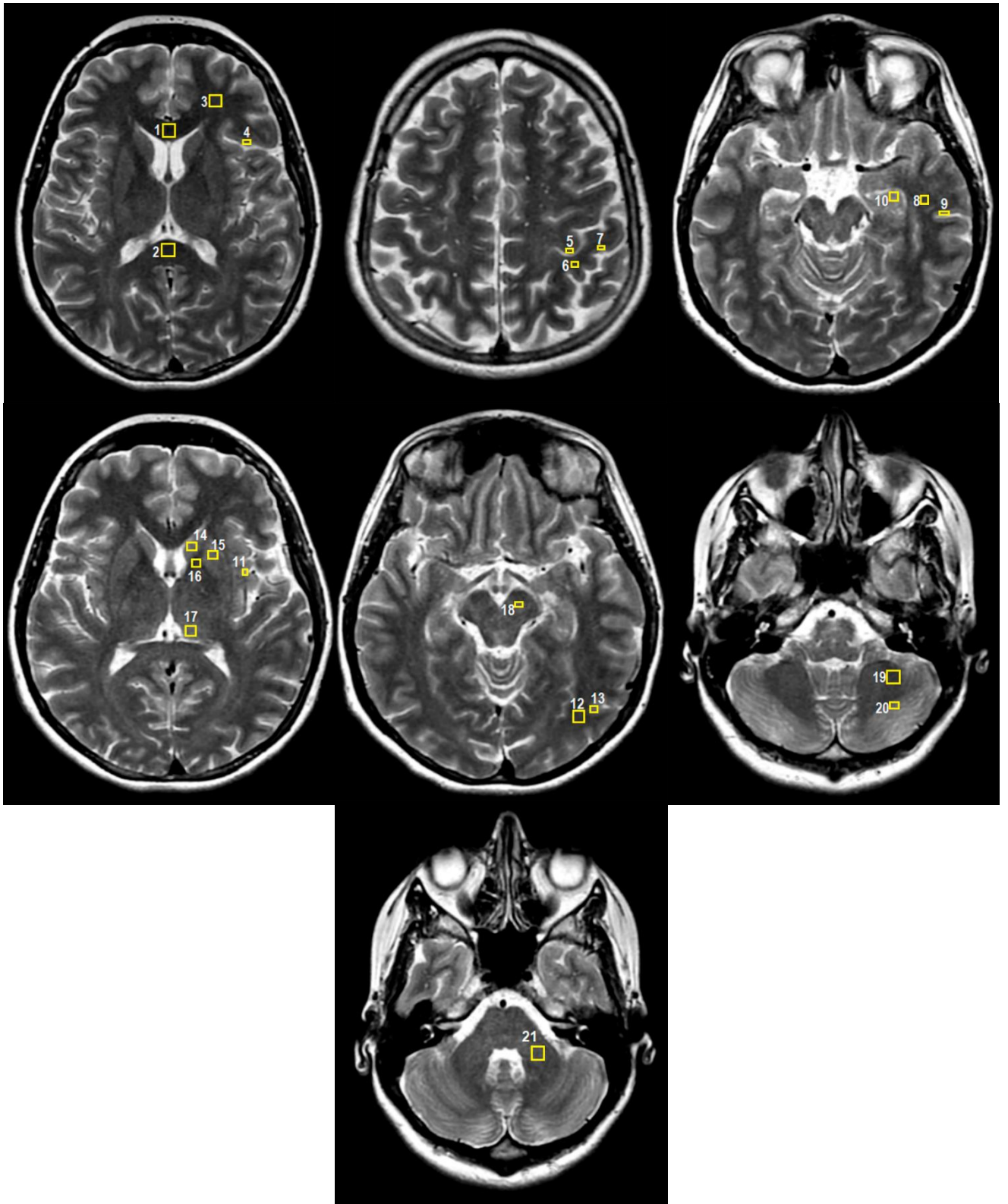


Рисунок 1 – Синтетические T2-взвешенные изображения. Области интереса, в которых производилось измерение релаксометрических показателей, выделены желтыми прямоугольниками. Номера областей интереса соответствуют номерам, указанным в тексте. Области интереса в парных структурах (например, полушариях большого мозга) на рисунке выделены только слева

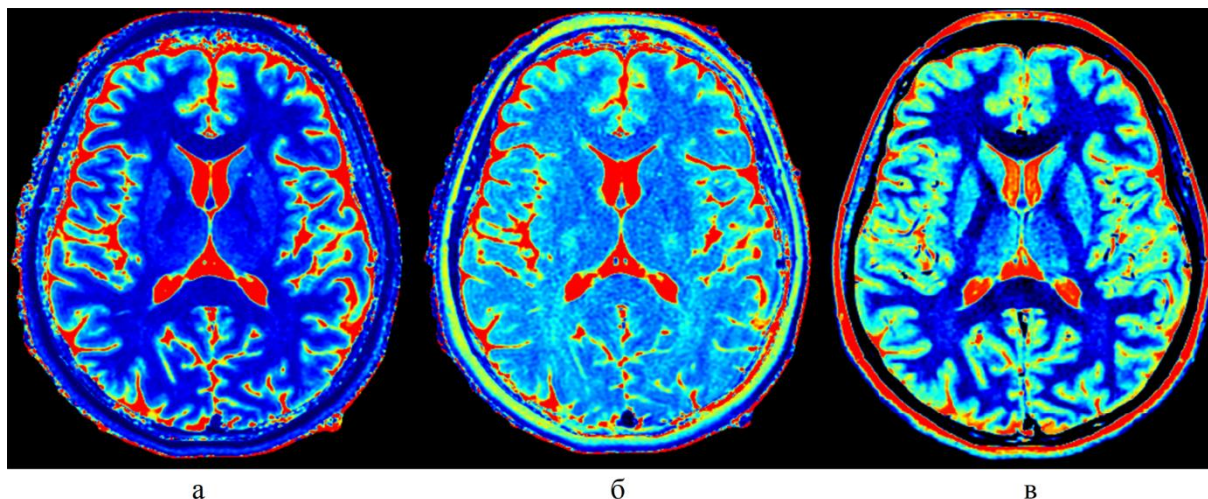


Рисунок 2 – Цветовые релаксометрические карты: а – карта T1; б – карта T2; в – карта протонной плотности

2.6 Сегментация регионов глиом головного мозга

В группе пациентов с глиальными опухолями сегментация областей интереса осуществлялась на 3D-серии FSPGR BRAVO, после чего расчеты проводились по вышеописанному полуавтоматическому методу на всех корегистрированных изображениях (релаксометрических картах, ИКД-картах, CBF-картах).

Сегментация регионов глиом головного мозга осуществлялась с использованием системы Cancer Imaging Phenomics Toolkit (CaPTk) [44], обученной на основе набора данных BRATS (Brain Tumor Image Segmentation Benchmark) [88, 105]. В качестве изображений для сегментации использовали стандартные T1-взвешенные изображения, T2-взвешенные изображения, изображения T2-FLAIR, постконтрастные T1-взвешенные изображения или изображения FSPGR BRAVO. Производили визуальный контроль результатов совмещения и, при необходимости, ручную правку при помощи программы ИТК-SNAP [156]. Выделяли следующие регионы: контрастируемая зона опухоли (в случае глиом высокой степени злокачественности трактовалась как зона активного роста опухоли) (1); кистозный или некротический компонент (2); зона опухоли, не накапливающая контрастный препарат (в случае глиом высокой степени злокачественности трактовалась как зона отёка-инфильтрации) (3). При отсутствии

накопления контрастного препарата опухоль сегментировали единым блоком (рисунок 3).

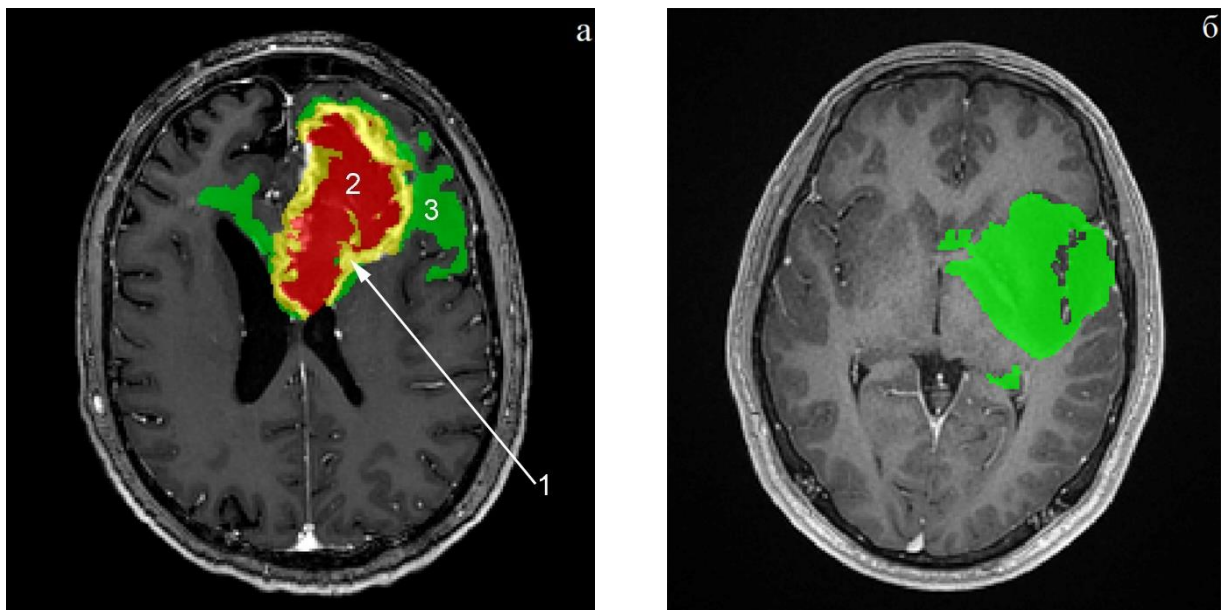


Рисунок 3 – Пример сегментации областей интереса в опухоли (режим FSPGR BRAVO после контрастного усиления). А – Глиобластома. Б – Диффузная глиома grade II. Желтым цветом выделена контрастируемая часть опухоли. Красным цветом выделена зона некроза. Зеленым цветом выделена неконтрастируемая часть опухоли (в пределах T2-FLAIR-гиперинтенсивной зоны). Цифровое обозначение зон интереса приведено в тексте

Для латерализованных опухолей также производили автоматическую сегментацию белого вещества в пределах 10 мм от видимой границы опухоли или перифокальной зоны и в симметричной зоне в белом веществе контралатерального полушария большого мозга – рисунок 4.

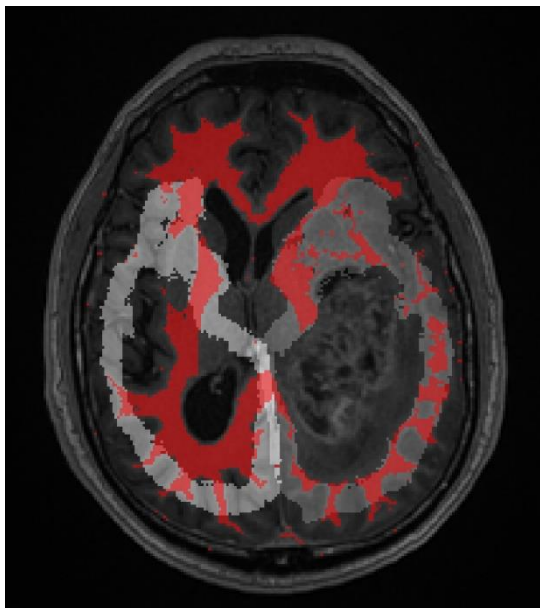


Рисунок 4 – Глиобластома. Пример построения области интереса по контуру опухоли (выделены серым цветом) и симметричной области (выделена белым цветом) в контралатеральном полушарии (режим FSPGR BRAVO после контрастного усиления). Измерения проводились в зоне пересечения данных областей и белого вещества (сегментация белого вещества выделена красным цветом)

2.7 Предоперационное планирование у пациентов с глиальными опухолями.

Интраоперационный выбор точек для биопсии

Всем пациентам было выполнено хирургическое вмешательство в объеме максимально возможного удаления опухоли, открытой или стереотаксической биопсии.

При выполнении открытого оперативного вмешательства у 53 пациентов выполняли пошаговую биопсию с применением нейронавигации. Интраоперационно применялись нейронавигационные системы Fiagon и Medtronic, в которые предварительно загружали постконтрастные изображения FSPGR BRAVO. В рамках предоперационного планирования осуществлялся выбор областей интереса на структурных МРТ, СBF-картах, картах ИКД, релаксометрических картах и постконтрастных изображениях FSPGR BRAVO (с помощью программы ITK-SNAP) [156]. С учетом вышеописанной методики

корегистрации МР-изображений удавалось добиться сходного расположения областей интереса.

У 28 пациентов при помощи нейронавигационной системы осуществляли выбор трех областей интереса в соответствии с данными предоперационного планирования без дополнительного их сохранения интраоперационно.

Локализация данных точек (рисунок 5):

1. Зона максимальной перфузии (CBF) и контрастирования, или область активного роста опухоли (в случае контрастируемых опухолей)
2. Неконтрастируемая T2-FLAIR-гиперинтенсивная часть опухоли – зона диффузного роста опухоли, или (в случае глиом высокой степени злокачественности) зона отека-инфильтрации
3. Неизмененное по данным T2-FLAIR белое вещество головного мозга по ходу хирургического доступа

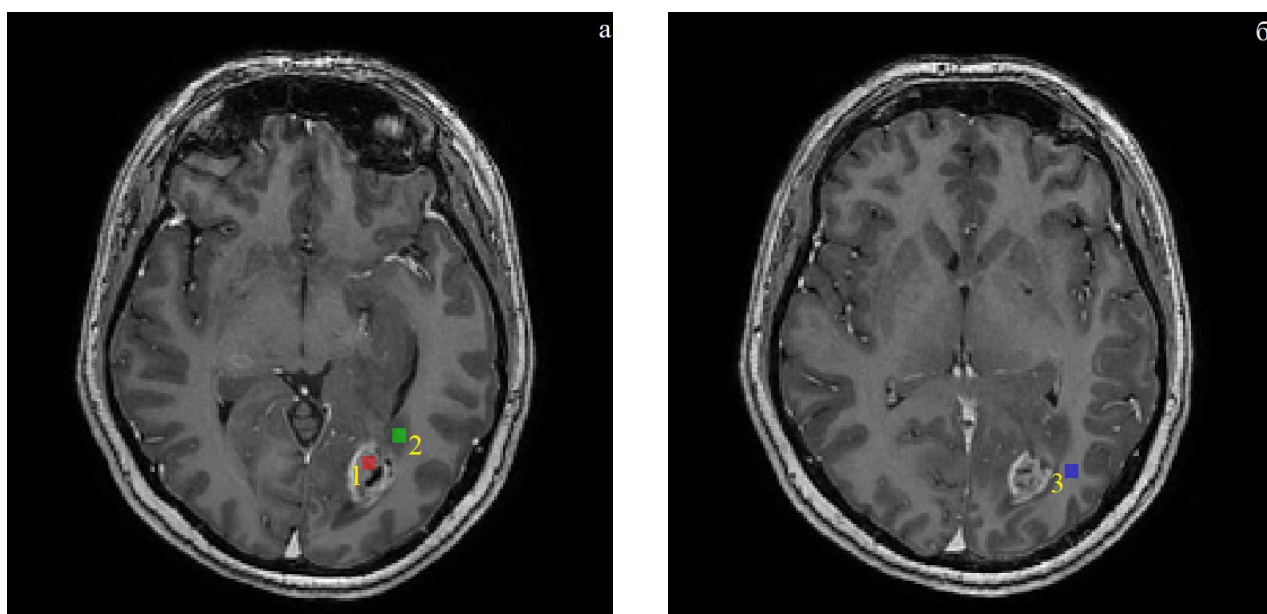


Рисунок 5 – Постконтрастные FSPGR BRAVO изображения. Глиобластома. Локализация точек биопсии по данным нейронавигации (сегментирование областей интереса в программе ИТК-SNAP). 1 – область активного роста опухоли; 2 – область перифокального отека-инфильтрации; 3 – визуально интактное белое вещество головного мозга по ходу хирургического доступа

У 25 пациентов при необходимости осуществляли интраоперационную коррекцию числа необходимых точек и, при необходимости, уточнение их локализации для повышения репрезентативности результатов. Таким образом, число областей интереса в данной группе составляло от 3 до 9. В момент получения образца ткани применялось сохранение локализации точки в нейронавигационной системе. В дальнейшем, данные точки конвертировали в формат сегментации в программе ITK-SNAP.

Область активного роста опухоли была выделена у 34 пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, всего было получено 49 тканевых образцов, которые были колокализованы с данными нейровизуализации. Диффузная неконтрастируемая зона была выделена у всех 53 пациентов, всего было получено 138 тканевых образцов. Область визуально неизменного белого вещества по ходу хирургического доступа была выделена у 40 пациентов, всего было получено 56 тканевых образцов.

2.8 Морфологическое исследование

После удаления опухолей морфологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей центральной нервной системы 2016 года [97]. Исследование включало определение степени злокачественности опухолей (grade), определение с помощью моноклональных антител в образцах тканей следующих маркеров: пролиферативный индекс Ki67 [22], уровень экспозиции антиапоптотического фактора Bcl-2 [123]. Выявление мутации R132H в гене IDH1 осуществлялось у 61 пациента (27 лет – 72 года, медиана 46 лет) методами ПЦР, секвенирования по Сэнгеру, или иммуногистохимическим методом при помощи моноклональных антител.

2.9 Статистический анализ результатов

Для анализа использовались средние по исследуемой области интереса значения релаксометрических показателей (времени релаксации T1, времени релаксации T2, протонной плотности), ИКД, СВФ.

Различия между областями интереса оценивали при помощи критерия Крускала-Уоллиса, при наличии которых проводили запланированные множественные сравнения. Сравнение между парами областей интереса осуществлялись с помощью критерия Манна-Уитни. При необходимости для определения чувствительности и специфичности методов нейровизуализации в дифференцировании между областями интереса проводился ROC-анализ.

Наличие корреляций между количественными данными нейровизуализации и морфологическими параметрами изучалось по методу Спирмена (при множественном тестировании применялась поправка Бонферрони). Статистические расчеты производились в программах Statistica, IBM SPSS.

Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЛАКСОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ И ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ

3.1 Регионарные различия интактного белого вещества головного мозга у здоровых добровольцев

В белом веществе показаны регионарные различия значений T1, T2 и протонной плотности ($p < 0,01$, критерий Крускала–Уоллиса) – рисунки 6, 7, 8. Абсолютные значения показателей приведены в приложении Б [14].

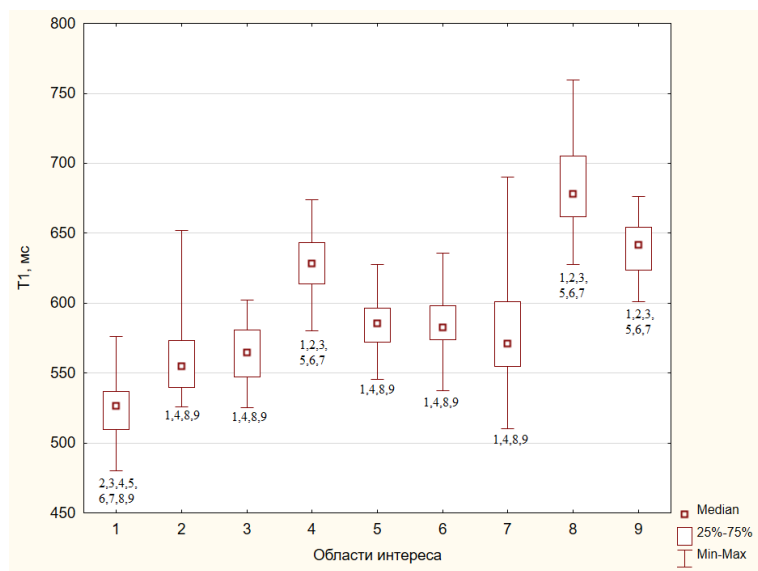


Рисунок 6 – Диаграмма времени релаксации T1 в различных отделах белого вещества головного мозга. Обозначения областей интереса: 1 – колено мозолистого тела; 2 – валик мозолистого тела; 3 – белое вещество передних и нижних отделов лобной доли; 4 – белое вещество теменной доли (постцентральная извилина); 5 – белое вещество височной доли; 6 – белое вещество затылочной доли; 7 – внутренняя капсула; 8 – средняя ножка мозжечка; 9 – белое вещество полушария мозжечка. Цифрами под каждым графиком обозначены те области, при сравнении с которыми выявлены значимые различия

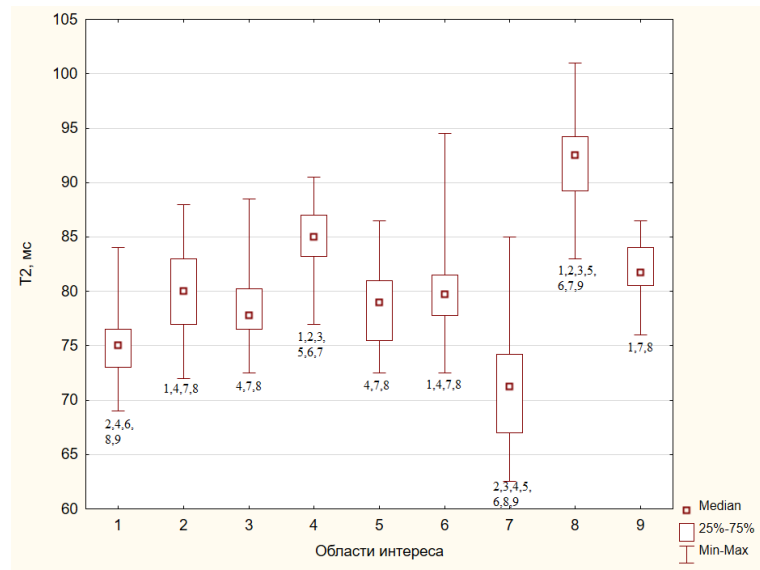


Рисунок 7 – Диаграмма времени релаксации T2 в различных отделах белого вещества головного мозга. Обозначения областей интереса такие же, как и на рисунке 6

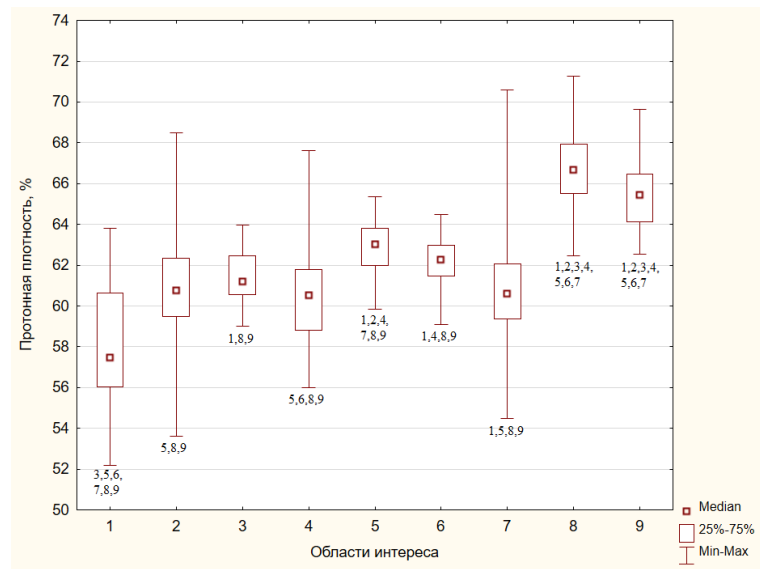


Рисунок 8 – Диаграмма значений протонной плотности в различных отделах белого вещества головного мозга. Обозначения областей интереса такие же, как и на рисунке 6

Была выявлена неоднородность релаксомерических показателей в веществе мозолистого тела. Количественное её выражение является более информативным по сравнению с визуальной оценкой интенсивности МР-сигнала. Время T1 и время T2 в колоне мозолистого тела имели значимо более низкие значения, чем в области валика мозолистого тела ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно). Выявленные различия

согласуются с результатами исследования Hofer *et al.* [73], которые выявили снижение плотности нервных волокон в направлении от колена мозолистого тела дорсально с последующим некоторым ее повышением в области валика мозолистого тела, которая, тем не менее, не достигает значений в области колена. Более плотное расположение нервных проводников приводит к уменьшению внеклеточного содержания воды и, как следствие, времени релаксации. Целесообразно также обратить внимание на более низкие значения T1 в колоне мозолистого тела при сравнении с другими областями интереса в белом веществе мозга, что также может быть связано с большей плотностью нервных волокон в нем. Области интереса в белом веществе полушарий большого мозга (лобная, височная, затылочная области) не имели, в целом, значимых различий T1 и T2, за исключением постцентральной извилины, где отмечались более высокие значения данных показателей, но не протонной плотности. В областях интереса в инфратенториальном белом веществе (полушарие мозжечка, средняя ножка мозжечка) регистрировались более высокие значения T1, чем в супратенториальных структурах (за исключением белого вещества постцентральной извилины). Наряду с этим значения T2 в белом веществе полушарий мозжечка были ниже таковых для средних ножек мозжечка. Внутренняя капсула характеризовалась более низкими значениями T2 при сравнении с иными участками белого вещества, за исключением колена мозолистого тела, что может быть связано с плотным паттерном расположения нервных волокон (значения T1 во внутренней капсуле были выше, чем в колоне мозолистого тела). Релаксометрические различия внутренней капсулы и мозолистого тела, помимо степени миелинизации, могут быть связаны с различиями фракций миелин-связанной и внеклеточной воды, а также ориентацией нервных волокон [14, 115, 131].

Абсолютные значения релаксометрических показателей различаются при сравнении наших результатов с данными других исследований. В нашей работе средние значения T1, T2, протонной плотности в белом веществе составили 594 и 80 мс, 62%, а в сером веществе – 899 и 85 мс, 79%. В работе G. Körzdörfer *et al.* [90]

при использовании технологии MR fingerprinting средние значения T1 и T2 в белом веществе составили 954 и 39 мс, а в сером – 1372 и 53 мс соответственно. Наилучшей аппроксимацией реальных релаксометрических показателей авторы считали импульсные последовательности на основе одиночных измерений методом спинного эха, которые, тем не менее, являются существенно более затратными по времени. Подобные исследования показывают для белого вещества значения T1 800–860 мс и T2 55–65 мс, для серого – T1 1000–1500 мс и T2 59–74 мс [90].

3.2 Регионарные различия интактного серого вещества головного мозга у здоровых добровольцев

Были выявлены регионарные различия и для релаксометрических показателей серого вещества головного мозга (значения $p < 0,01$, критерий Крускала–Уоллиса) – рисунки 9, 10, 11. Абсолютные значения показателей приведены в приложении В [14].

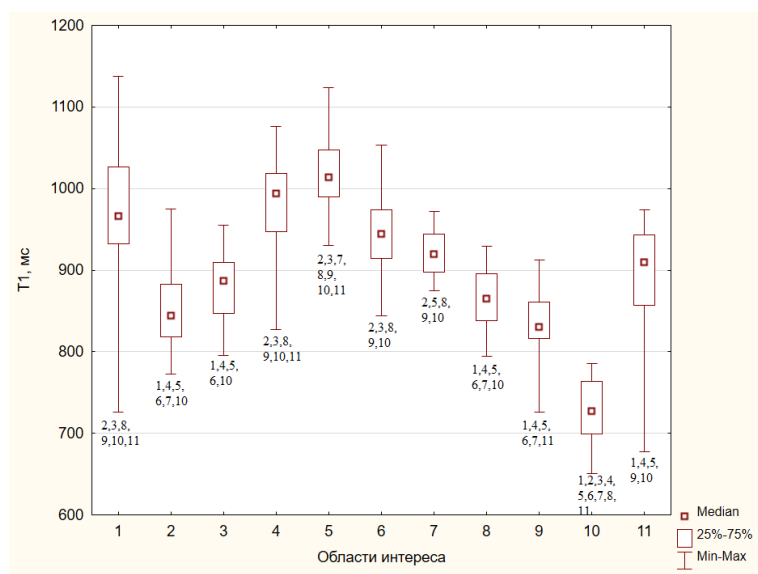


Рисунок 9 – Диаграмма времени релаксации T1 в различных отделах серого вещества головного мозга. Обозначения областей интереса: 1 – кора нижней лобной извилины; 2 – кора прецентральной извилины; 3 – кора теменной доли (постцентральной извилины); 4 – кора височной доли; 5 – кора островковой доли; 6 – кора затылочной доли; 7 – хвостатое ядро; 8 – скорлупа; 9 – таламус (подушка); 10 – черная субстанция; 11 – кора полушария мозжечка. Цифрами под каждым графиком обозначены те области, при сравнении с которыми выявлены значимые различия

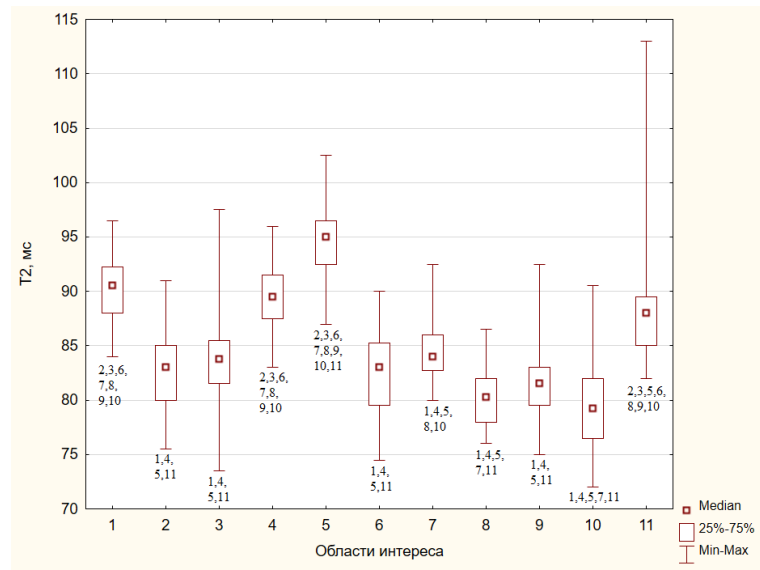


Рисунок 10 – Диаграмма времени релаксации T2 в различных отделах серого вещества головного мозга. Обозначения областей интереса такие же, как и на рисунке 9

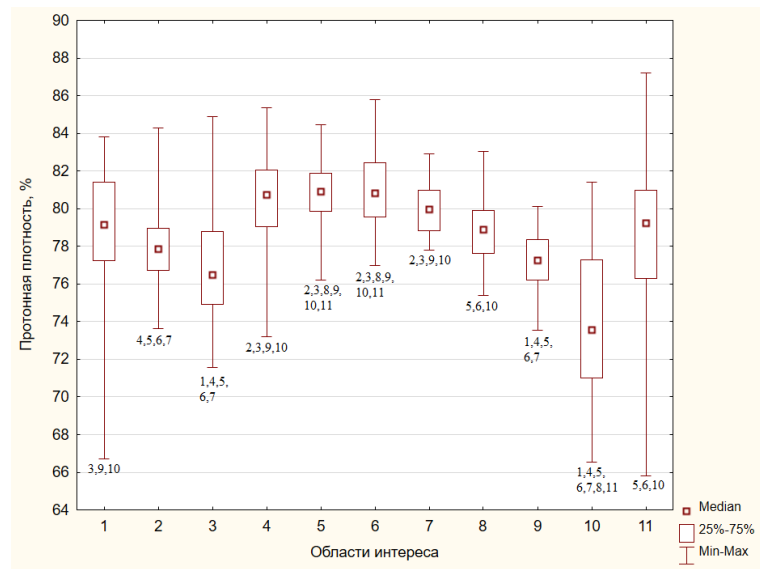


Рисунок 11 – Диаграмма значений протонной плотности в различных отделах серого вещества головного мозга. Обозначения областей интереса такие же, как и на рисунке 9

Значения времени T1 в прецентральной и постцентральной извилинах были наименьшими среди корковых областей. В данных областях и в сером веществе затылочных долей были наименьшие значения T2. По данным Carey *et al.* область пре- и постцентральной извилин, а также затылочная область характеризовались наибольшей степенью миелинизации среди зон коры полушарий большого мозга

и, соответственно, большей скоростью релаксации $R1$ и $R2^*$, которая обратно пропорциональна соответствующему времени релаксации [36]. Более низкие значения времени $T1$ в черной субстанции могут быть связаны с наличием нейромеланина в ее структуре [108].

3.3 Связь релаксометрических показателей с возрастом

Была показана связь значений времени $T1$ в белом веществе лобных долей ($R=0,39$, $p<0,05$), гиппокампов ($R= -0,53$; $p<0,001$; рисунок 12) и таламусов с возрастом (при аппроксимации линейной моделью взаимосвязи $T1$ с возрастом в таламических областях была получена значимая корреляция только по Пирсону ($R= -0,35$, $p<0,05$) но не по Спирмену) [14].

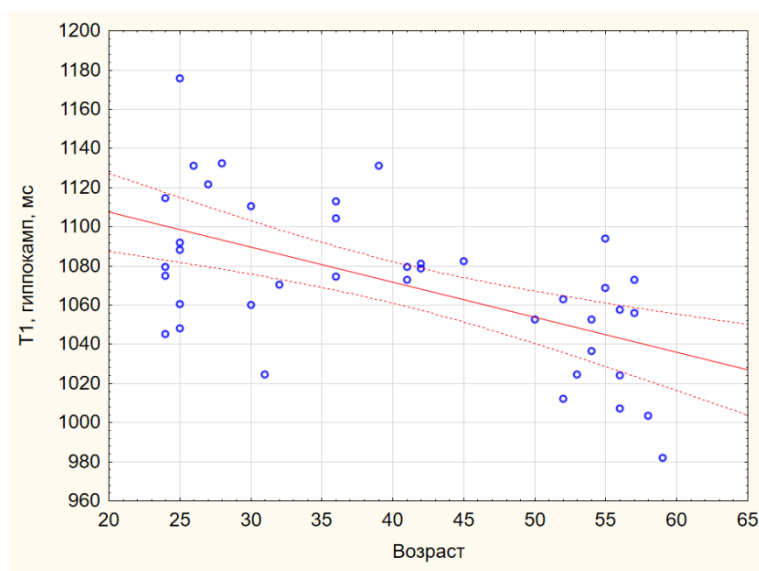


Рисунок 12 – Диаграмма взаимосвязи средних значений $T1$ вещества гиппокампов с возрастом

Выявлена связь с возрастом значений времени $T2$ в белом веществе лобных долей ($R=0,46$; $p<0,01$; рисунок 13).

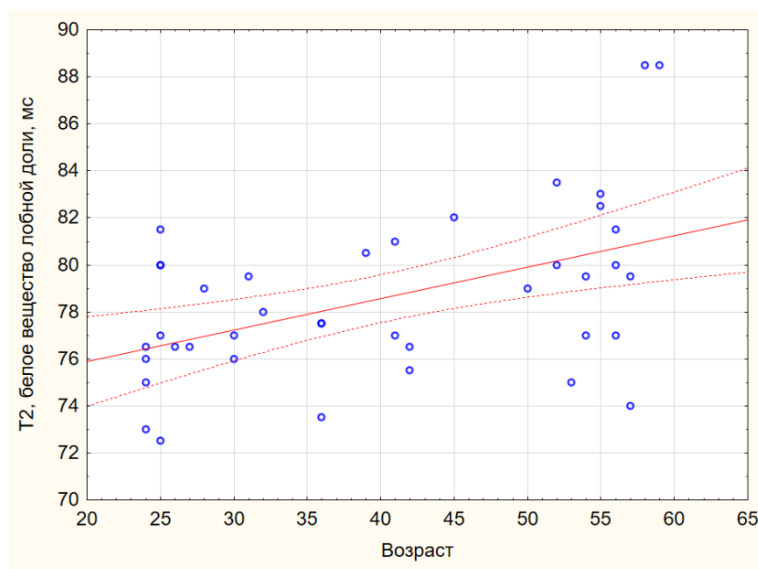


Рисунок 13 – Диаграмма взаимосвязи средних значений T2 белого вещества лобных долей с возрастом

Среди изученных непарных областей интереса отмечалось увеличение времени T2 в колоне мозолистого тела с возрастом ($R=0,38$; $p<0,05$). Возможно также наличие нелинейной зависимости между возрастом и релаксометрическими показателями.

Согласно исследованию Badve *et al.* [25], значения времени T1 и T2 в белом веществе лобных долей увеличивались с возрастом, а в височных и затылочных долях оставались относительно постоянными, что согласуется с результатами нашей работы. Возраст-зависимое увеличение времени релаксации может быть объяснено сокращением миелиновой фракции воды и повышением внутри- и внеклеточной ее фракции [115]. В свою очередь, снижение времени T1 и T2 в гиппокампальных областях может быть связано с возрастным накоплением железа, ускоряющего релаксацию тканевых протонов [76].

3.4 Межполушарная асимметрия релаксометрических показателей

Сравнение релаксометрических показателей между правой и левой сторонами, проведенное в группе пациентов с доминантной правой рукой, выявило ряд различий (Z adjusted, статистика Манна-Уитни), которые могут быть функциональными или морфологическими. Слева бóльшие значения имели

протонная плотность в белом веществе лобной доли ($p < 0,05$) и время T1 в хвостом ядре ($p < 0,05$). Справа время T2 было бóльшим в коре прецентральной извилины ($p < 0,01$), белом веществе теменной доли (постцентральной извилины) ($p < 0,001$), височной доли ($p < 0,01$), коре височной доли ($p < 0,05$), белом веществе затылочной доли ($p < 0,01$), средней ножке мозжечка ($p < 0,01$) [14]. Снижение времени T2 в кортикально-субкортикальных областях слева (рисунок 14) может быть связано с относительно большей степенью миелинизации (в т.ч. кортикальной) в функционально доминантном полушарии, что было также продемонстрировано в работе D.Carey *et al.* [36].

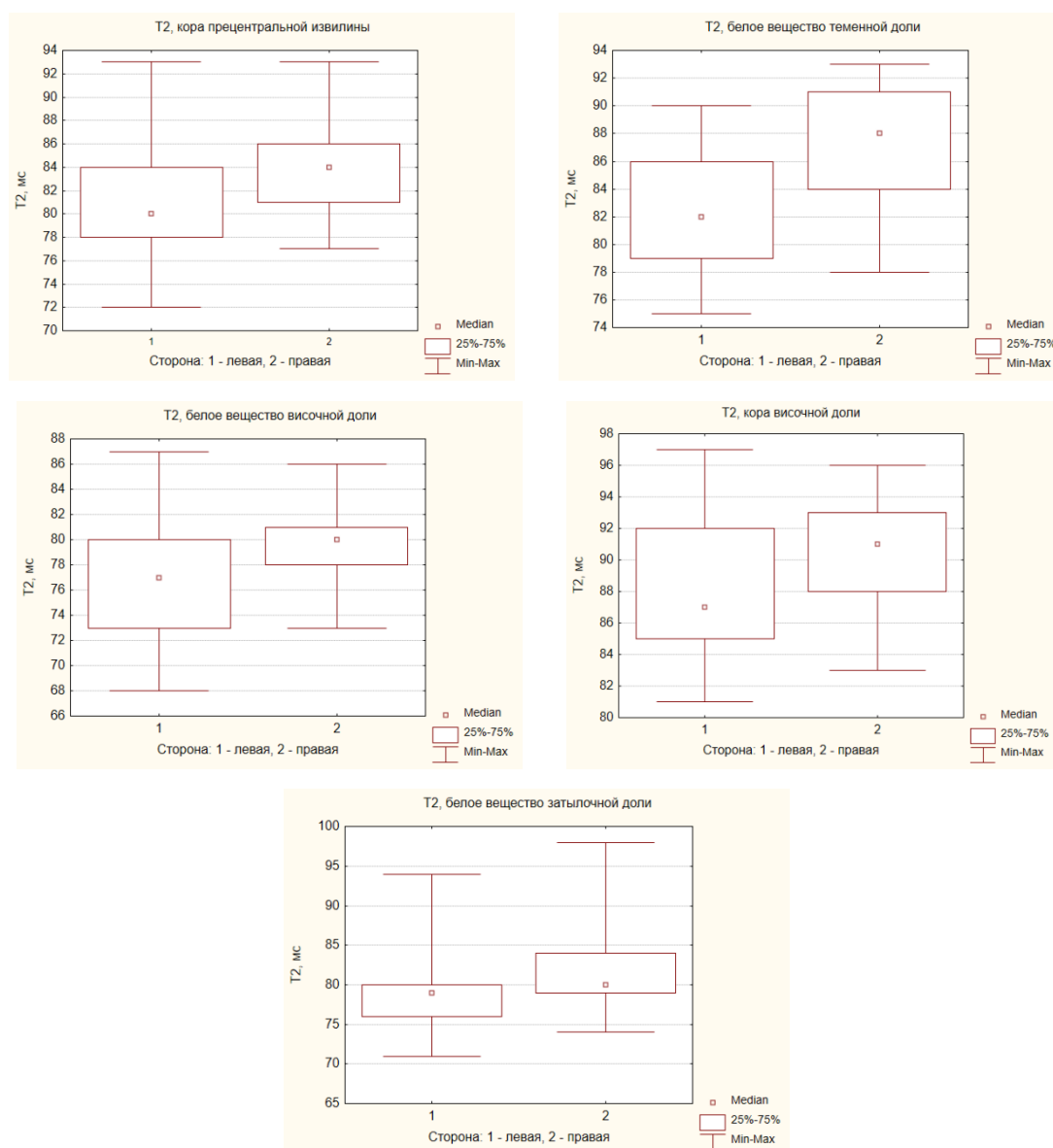


Рисунок 14 – Диаграммы различий времени T2 в областях интереса слева и справа

Проведенный анализ позволяет сделать заключение возможности МР-релаксометрии выявлять регионарные различия вещества головного мозга. Данные отличия могут быть связаны с различной плотностью нервных проводников, разной степенью миелинизации, локальным накоплением определенных веществ, влияющих на релаксационные свойства тканей (например, железа и нейромеланина). Кроме того, на релаксометрическом уровне были выявлены тонкие возрастные изменения вещества мозга. Найденные признаки межполушарной асимметрии вещества мозга могут иметь также функциональные причины. Найденные различия полезны и при изучении глиом, поскольку позволяют отличать изменения вещества мозга, связанные с воздействием опухоли или масс-эффектом, от исключительно регионарных различий. Таким образом, МР-релаксометрия представляется нам перспективным научным методом изучения тонких особенностей вещества головного мозга, имеющих как структурно-анатомическую, так и метаболическую основу [14].

3.5 Различия релаксометрических показателей вещества головного мозга здоровых добровольцев и пациентов с глиомами

Был выявлен ряд значимых различий релаксометрических показателей при сравнении визуально интактного вещества контралатерального полушария по отношению к опухоли (приложения Г, Д) и усредненных значений для левого и правого полушарий у здоровых добровольцев.

Значения T1 в группе пациентов с глиомами были выше в области коры нижней лобной извилины ($p < 0,001$, Z adjusted, статистика Манна-Уитни), белого вещества постцентральной извилины ($p < 0,05$), коры постцентральной извилины ($p < 0,05$), коры височной доли ($p < 0,001$), средних ножек мозжечка ($p < 0,001$), коры мозжечка ($p < 0,001$) – рисунок 15.

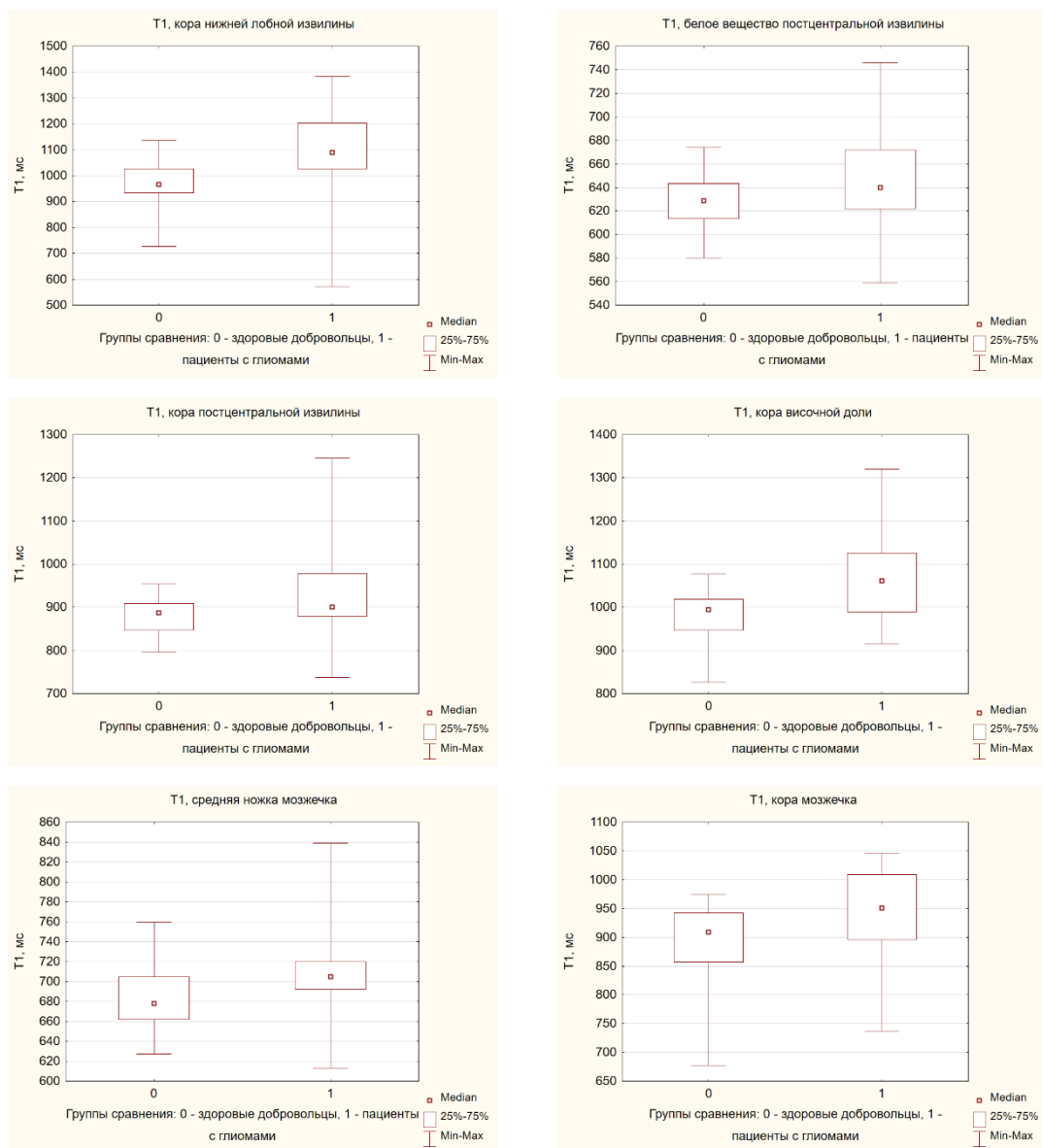


Рисунок 15 – Диаграммы различий времени T1 в областях интереса в вещества головного мозга здоровых добровольцев и пациентов с глиомами

Значения T2 в группе пациентов с глиомами были выше в области белого вещества передних и нижних отделов лобной доли ($p < 0,05$), коры нижней лобной извилины ($p < 0,001$), коры постцентральной извилины ($p < 0,01$), коры височной доли ($p < 0,01$), коры островковой доли ($p < 0,01$), белого вещества ($p < 0,05$) и коры затылочной доли ($p < 0,01$), черной субстанции ($p < 0,01$), средних ножек мозжечка ($p < 0,05$). В области белого вещества постцентральной извилины значения T2 были более высокими в контрольной группе ($p = 0,01$) – рисунок 16.

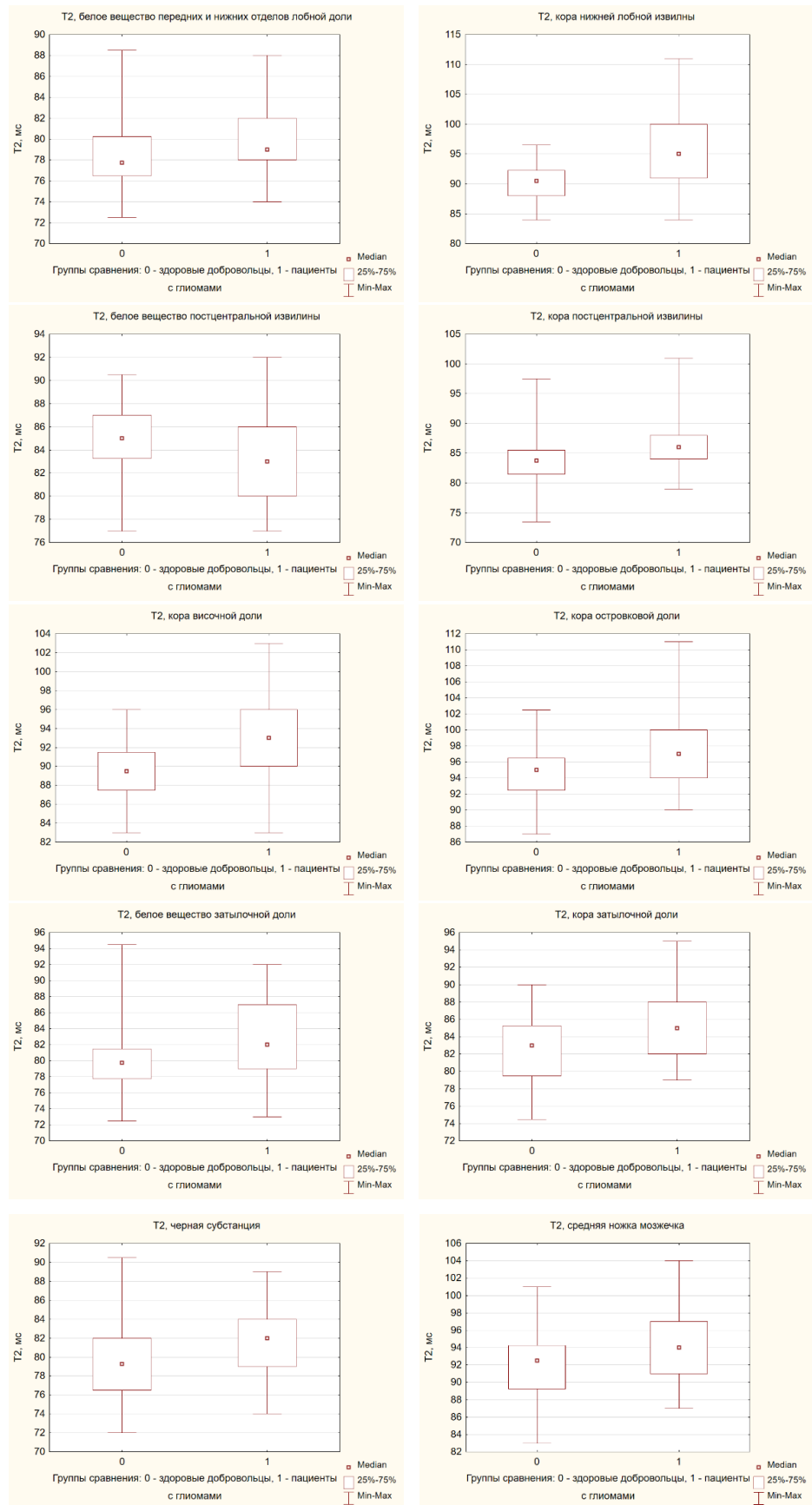


Рисунок 16 – Диаграммы различий времени T2 в областях интереса в веществе головного мозга здоровых добровольцев и пациентов с глиомами

Значения протонной плотности в группе пациентов с глиомами были выше в области коры нижней лобной извилины ($p < 0,001$), белого вещества постцентральной извилины ($p < 0,01$), коры височной доли ($p < 0,001$), коры мозжечка ($p < 0,001$). В области коры прецентральной извилины в контрольной группе были выявлены более высокие значения протонной плотности по сравнению с группой пациентов с глиомами ($p < 0,01$) – рисунок 17.

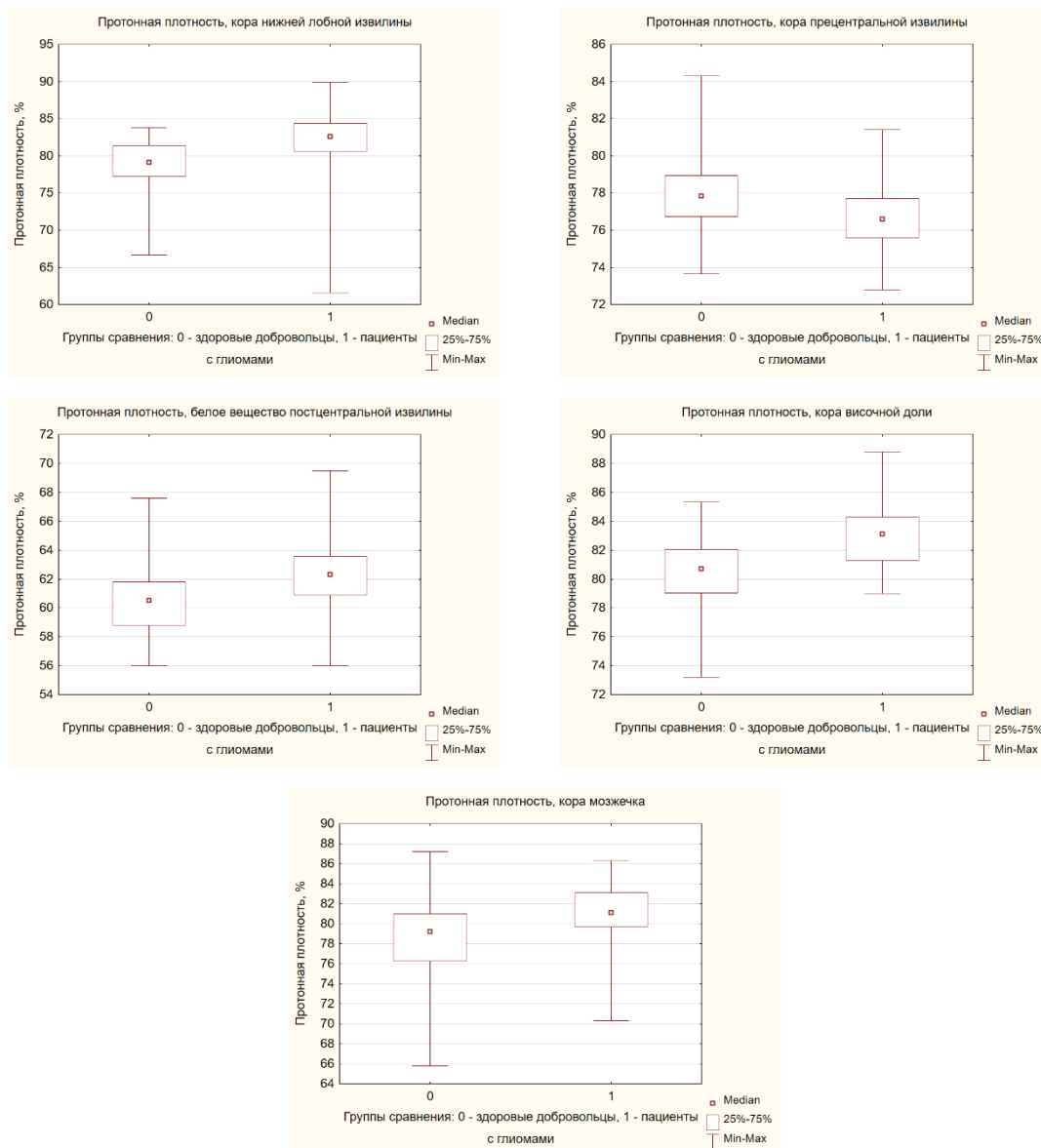


Рисунок 17 – Диаграммы различий протонной плотности в областях интереса в веществе головного мозга здоровых добровольцев и пациентов с глиомами

При сравнении усредненных значений количественных показателей визуально неизмененного белого вещества в пределах 10 мм от видимой границы

опухоли или перифокальной зоны ($T1$ 690 ± 57 мс, $T2$ $86 \pm 4,6$ мс, протонная плотность $67 \pm 2,4\%$) и симметричной зоны в белом веществе контралатерального полушария большого мозга (696 ± 64 мс, $86 \pm 4,5$ мс, протонная плотность $67 \pm 2,4\%$) статистически значимых различий выявлено не было. Как было отмечено ранее, результаты измерений времени $T1$ по методу MAGiC, в целом, ниже, чем по методу MR Fingerprinting, а значения $T2$ – наоборот, выше [24, 45, 90].

Одной из отличительных особенностей выявленных различий релаксометрических показателей между супратенториальными регионами вещества мозга пациентов с глиомами и здоровыми добровольцами является преобладание различий в корковых областях, в то время как различия белого вещества, например, для значений времени $T2$ выявлены в передних и нижних отделах лобной доли, в затылочной доле. Кроме того, обращает внимание наличие пересечений в разбросах минимальных и максимальных значений между группами, что подчеркивает выраженную вариабельность значений релаксометрических показателей между пациентами. Вместе с тем, ряд исследований продемонстрировали изменение именно серого вещества головного мозга на отдалении от опухоли, например компенсаторное увеличение его объема как проявление пластичности мозга [17, 77]. Существуют также объяснения увеличению времени $T2$ в черной субстанции у пациентов с глиальными опухолями. Как правило, при нейродегенеративных изменениях, например, болезни Паркинсона, наблюдается обратный процесс в виде ускорения релаксации, что вероятно, ассоциировано с накоплением железа в нейронах [50]. Ряд генов, в том числе участвующих в гомеостазе железа (например, фактора 1α , индуцируемого гипоксией), характеризуются противоположными паттернами экспрессии при данных патологических состояниях [104]. Таким образом, могут иметься различия и в факторах, влияющих на релаксационные свойства мозгового вещества.

В ряде работ были показаны более высокие значения ИКД в визуально интактном белом веществе контралатерально относительно глиом по сравнению со

здоровыми добровольцами [75, 80]. В связи с невозможностью морфологического исследования интактного вещества мозга, достоверную патофизиологическую причину данных, а также полученных нами результатов, установить затруднительно. Высказываются предположения относительно возможного наличия скрытого отёка или клеточной инфильтрации, однако факт увеличения ИКД в интактном веществе у пациентов с менингиомами не позволяет исключить наличие реакции вещества мозга на оказываемый образованием масс-эффект. Наряду с этим, отсутствие отличий между ипсилатеральным опухолью и симметричным контралатеральным белым веществом может свидетельствовать о наличии сходной реакции мозгового вещества обоих полушарий.

Глава 4. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ РЕЛАКСОМЕТРИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

4.1 Дифференцирование степеней злокачественности глиом

Средние значения показателей T1, T2 и протонной плотности в регионах глиом разных степеней злокачественности приведены в приложении Е. Глиомы разных степеней злокачественности не отличались по значениям изученных показателей в контрастируемой и кистозно-некротической зонах. В области, не накапливавшей контрастный препарат, было показано значимое различие релаксометрических показателей (T1, T2, протонной плотности, $p < 0,001$, критерий Крускала-Уоллиса) – рисунок 18 [12].

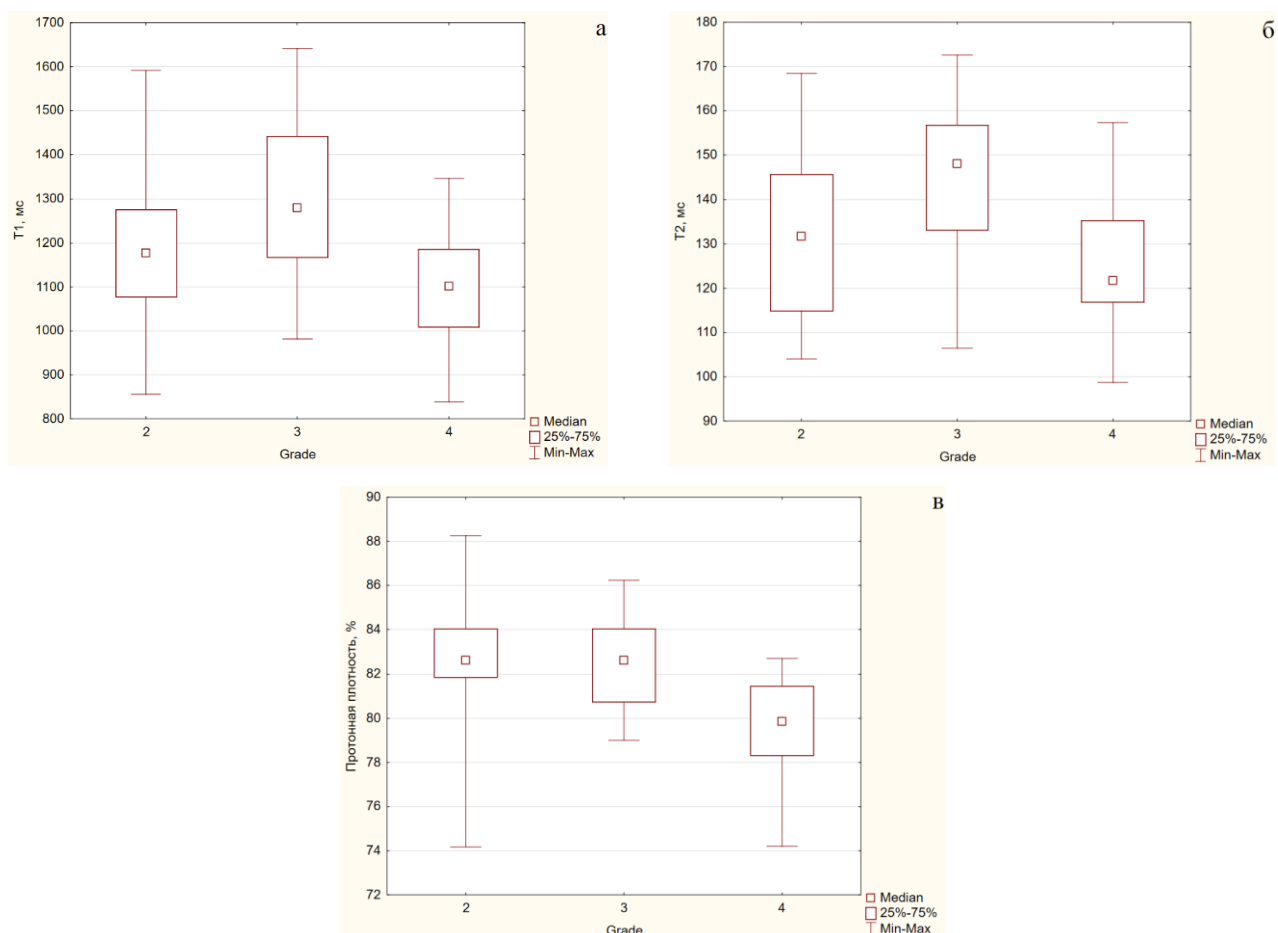


Рисунок 18 – Диаграммы. Значения времени релаксации T1 (а), времени релаксации T2 (б), протонной плотности (в) в областях глиом grade II, grade III, grade IV, не накапливающих контрастный препарат

При проведении множественных сравнений показатели T1 и T2 различались только между grade III и grade IV ($p < 0,001$). Показатели протонной плотности различались не только между grade III и grade IV ($p < 0,001$) но также и между grade II и grade IV ($p < 0,001$) [12].

Был проведен ROC-анализ для выявления пороговых значений, позволяющих дифференцировать глиомы разных grade на основании различий неконтрастируемых зон. Значения показателей ROC-анализа приведены в таблицах 1, 2 и на рисунке 19 [12].

Таблица 1 – Значения показателей ROC-анализа, полученные при сравнении значений T1, T2, протонной плотности в неконтрастируемых зонах между глиомами grade III и grade IV

Параметр	T1	T2	Протонная плотность
Пороговое значение	1189,59 мс	133,02 мс	80,88%
Чувствительность	0,739	0,783	0,696
Специфичность	0,839	0,742	0,677
AUC (area under ROC curve)	0,844	0,808	0,825

Таблица 2 – Значения показателей ROC-анализа, полученные при сравнении значений протонной плотности в неконтрастируемых зонах между глиомами grade II и grade IV

Параметр	Протонная плотность
Пороговое значение	81,82%
Чувствительность	0,778
Специфичность	0,871
AUC (area under ROC curve)	0,826

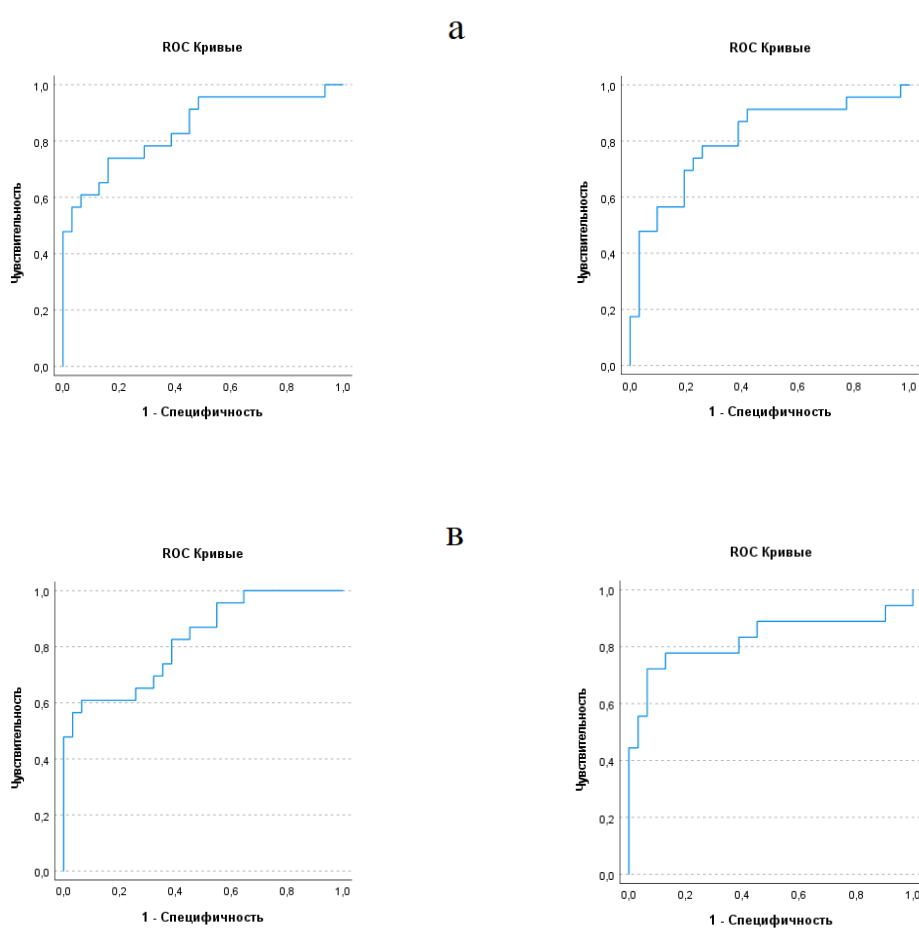


Рисунок 19 – ROC-кривые. Сравнение времени T1 (а), времени T2 (б), протонной плотности (в) в областях глиом grade III и grade IV, не накапливающих контрастный препарат. Сравнение протонной плотности в областях глиом grade II и grade IV, не накапливающих контрастный препарат (г)

Следует обратить внимание на наименьшие значения релаксометрических показателей в неконтрастируемой зоне глиом Grade IV, что может свидетельствовать о наличии большей выраженности клеточной инфильтрации и, следовательно, меньшем объеме тканевой воды.

При сравнении с данными коллектива Vadve *et al.* в нашей работе отмечаются меньшие значения T1 в солидной части глиобластом (1298 ± 185 мс против 1639 ± 247 мс), значения T2 были, в целом, сходными (137 ± 18 мс против 138 ± 22 мс) [24]. В перифокальной зоне глиобластом нами были выявлены меньшие значения T1 (1104 ± 107 мс против 1578 ± 331 мс) и T2 (126 ± 14 мс против 140 ± 27 мс). Возможен вклад методик проведения исследования (MAGiC в нашей работе, MR

Fingerprinting в работе Badve *et al.*) в полученные различия результатов. В работе de Blank *et al.* опухоли высокой степени злокачественности также характеризовались большими значениями T1 в солидной и перифокальной зонах опухолей высокой степени злокачественности (1863 ± 70 мс и 1581 ± 476 мс), но меньшими значениями T2 в данных зонах (91 ± 13 мс, 102 ± 84 мс), что может быть связано с гетерогенностью группы (наличием не только глиобластом), молодым возрастом пациентов, использованием методики, отличной от нашей [45]. В более ранней работе Araki *et al.* гетерогенность времени T1 в астроцитомах была более выраженной, а сами значения – меньшими (от 661 до 1048 мс) [21]. Сравнение количественных показателей в глиомах низкой степени злокачественности между нашей работой и исследованием Badve *et al.* представляется затруднительным, поскольку зарубежными авторами была использована несколько другая методика сегментации зон интереса в опухоли. Наряду с этим, значения T1 в неконтрастируемой зоне глиом низкой степени злокачественности в нашей работе сходны со значениями T1 в перифокальной зоне в исследовании de Blank *et al.* (1216 ± 196 мс против 1154 ± 253 мс), в то время как значения T2 в той же зоне в нашей работе были выше (134 ± 19 мс против 52 ± 30 мс). В целом, следует заключить о возможности возникновения различий между релаксометрическими показателями в ряде случаев при использовании разных методик.

4.2 Дифференцирование IDH1-статуса глиом

Среди 61 пациента, у которых проводился анализ статуса IDH1, было выявлено 29 IDH1-мутатных опухолей (10 grade II, 17 grade III, 2 grade IV), 32 опухоли дикого типа (4 grade II, 4 grade III, 24 grade IV). Средние значения показателей T1, T2 и протонной плотности в регионах IDH1-мутантных глиом и глиом дикого типа приведены в приложении Ж. Глиомы разного IDH1-статуса не отличались по значениям изученных показателей в контрастируемой и кистозно-некротической зонах. Для неконтрастируемой части опухоли были выявлены значимые различия всех релаксометрических показателей (T1, T2, протонной

плотности) между группами IDH1-мутантных опухолей и опухолей дикого типа ($p < 0,001$, Z adjusted, статистика Манна-Уитни) – рисунок 20 [12].

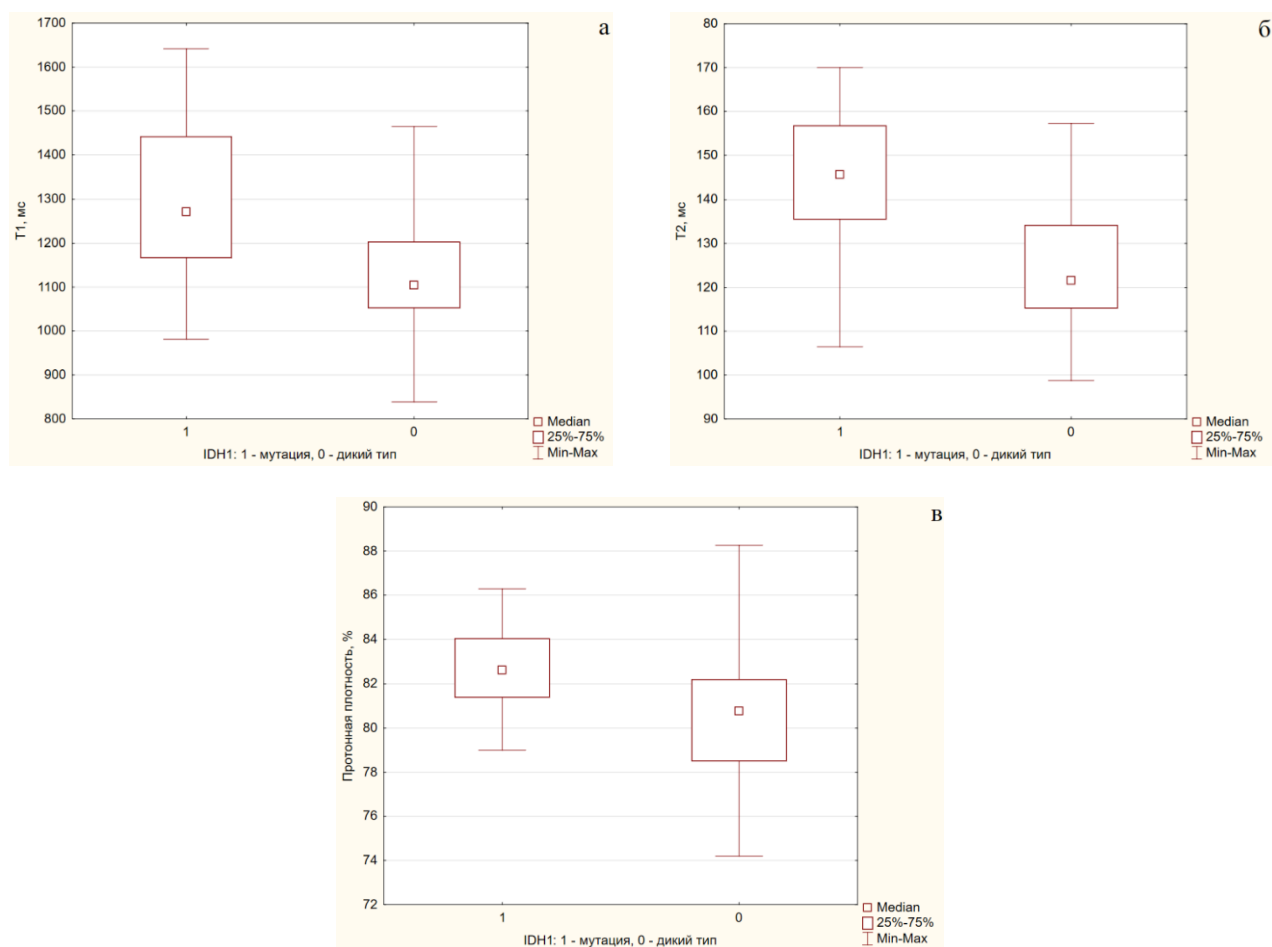


Рисунок 20 – Диаграммы. Значения времени релаксации T1 (а), времени релаксации T2 (б), протонной плотности (в) в областях IDH1-мутантных глиом и глиом дикого типа, не накапливающих контрастный препарат

Также был проведен ROC-анализ для выявления пороговых значений, позволяющих дифференцировать IDH1-мутантные глиомы и глиомы дикого типа. Значения показателей ROC-анализа приведены в таблице 3 и на рисунке 21 [12].

Таблица 3 – Значения показателей ROC-анализа, полученные при сравнении значений T1, T2, протонной плотности между IDH1-мутантными опухолями и опухолями дикого типа (область, не накапливающая контрастный препарат)

Параметр	T1	T2	Протонная плотность
Пороговое значение	1185,83 мс	135,31 мс	81,82 %
Чувствительность	0,724	0,759	0,724
Специфичность	0,687	0,781	0,719
AUC (area under ROC curve)	0,79	0,827	0,774

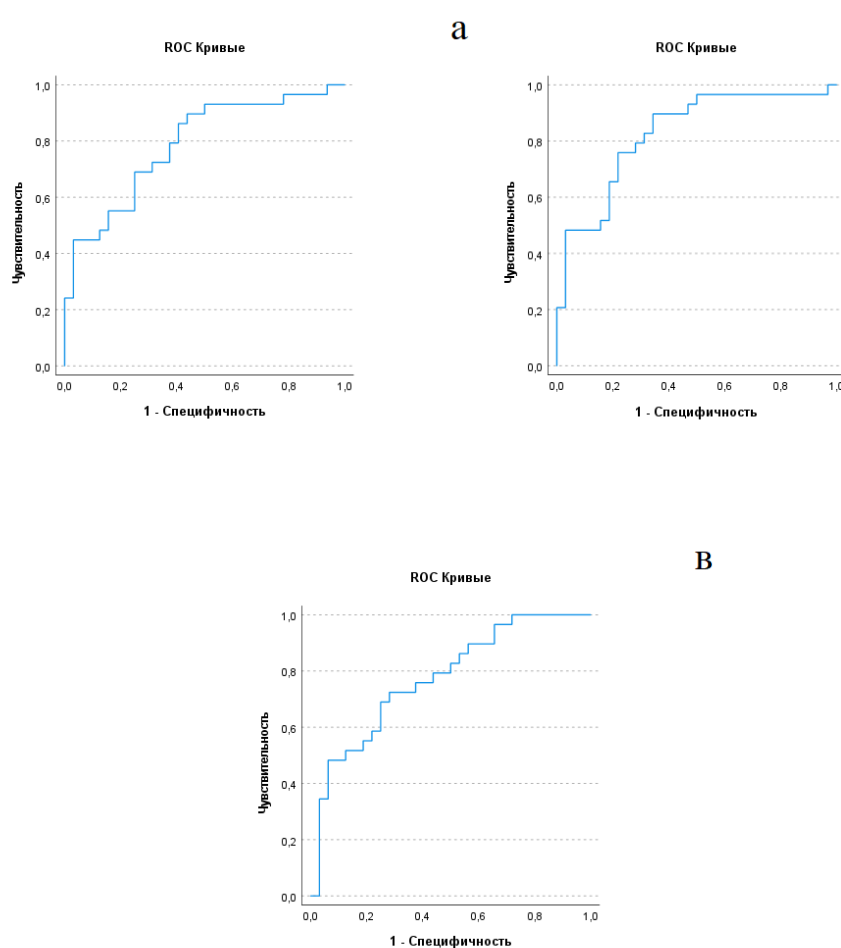


Рисунок 21 – ROC-кривые. Сравнение времени T1 (а), времени T2 (б), протонной плотности (в) в областях IDH1 мутантных глиом и глиом дикого типа, не накапливающих контрастный препарат

Следует отметить, что более высокие значения T1 и T2 в IDH1-мутантных опухолях могут быть физической основой для T2-FLAIR несоответствия, при котором T2-гиперинтенсивности соответствует невысокий МР-сигнал на T2-FLAIR-изображениях. Вместе с тем, данный визуализационный признак имеет невысокую чувствительность (около 42-51%) [84]. Использование количественных значений показателей релаксации может повысить диагностическую точность предсказания наличия или отсутствия данной мутации в глиальных опухолях. В ряде IDH1-мутантных опухолей признак T2-FLAIR-несоответствия не наблюдается. Например, в работе Kinoshita *et al.* из 4 пациентов с IDH1-мутантными глиомами данный симптом выявлялся лишь у одного пациента и сочетался с чрезвычайно высокими значениями T1 (более 2000 мс) и T2 (200-600 мс). В нашей выборке также встречались мутантные глиомы как с наличием, так и с отсутствием T2-FLAIR-несоответствия, а приведенные значения количественных показателей представляют собой усредненные значения по выборке в целом. Необходимо обратить внимание на преобладание в нашей выборке среди глиом дикого типа по IDH1 глиобластом, в то время как IDH1-мутантные глиомы представлены преимущественно grade III и grade II. Таким образом, при проведении дифференцирования глиом одновременно имеются два фактора. Возможен вклад IDH1-статуса в вышеописанные различия между степенями злокачественности глиом.

Диагностические возможности метода MAGiC при совместном использовании с ASL-перфузией возможно продемонстрировать на следующих клинических примерах.

Клинический пример №1

Пациент А., мужчина 36 лет, поступил в НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в связи с развившимся генерализованным судорожным приступом. В неврологическом статусе – координаторные нарушения (мимопадание при выполнении пальценосовой пробы).

Протокол МРТ включал стандартные структурные МР-изображения до и после контрастного усиления, бесконтрастное МР-релаксометрическое исследование по технологии MAGiC, бесконтрастное перфузионное МР-исследование по технологии ASL и был идентичен для всех клинических примеров. Выявлено диффузное внутримозговое объемное образование в правой височно-островковой области на границе с областью подкорковых ядер справа без признаков патологического контрастирования. Данные МР-изображений и параметрических карт приведены на рисунке 22.

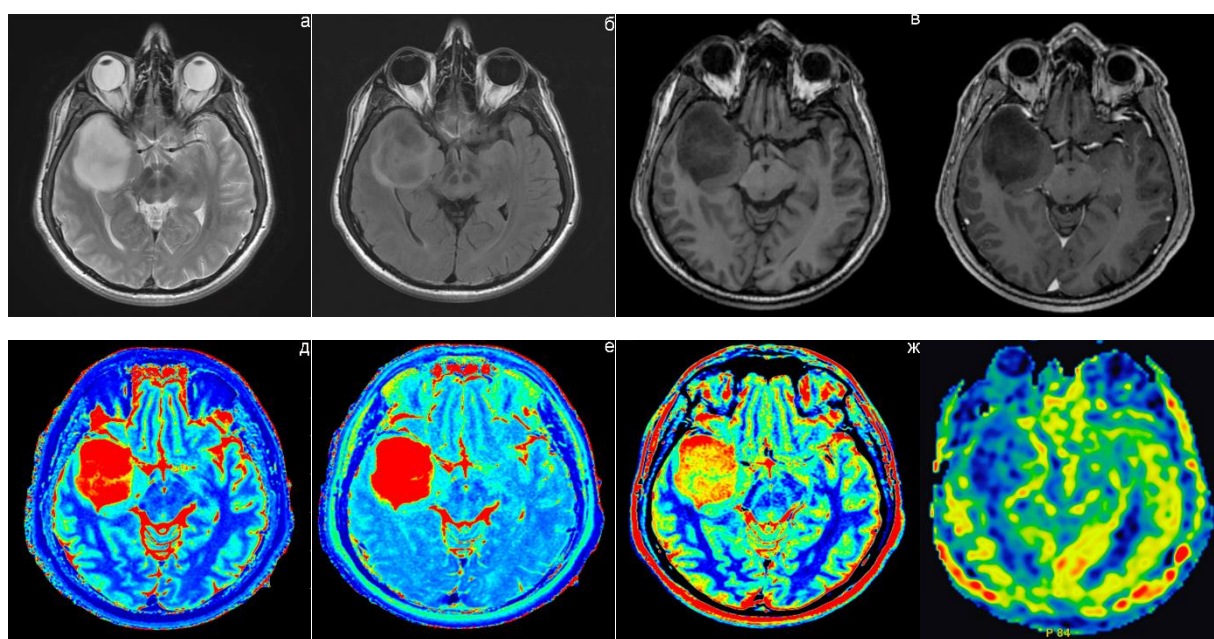


Рисунок 22 – МР-изображения и параметрические карты, клинический пример №1. а – режим Т2, б – режим Т2-FLAIR, в – режим FSPGR BRAVO до контрастного усиления, г – режим FSPGR BRAVO после контрастного усиления, д – карта времени Т1, е – карта времени Т2, ж – карта протонной плотности, з – карта кровотока

Средние значения релаксометрических показателей, а также кровотока в ткани опухоли приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Значения T1, T2, протонной плотности, СВФ в областях интереса у пациентов с глиальными опухолями в клинических примерах 1 и 2

Показатели	Клинический пример 1	Клинический пример 2
T1, мс	1591,76	1225,9
T2, мс	164,53	113,07
Протонная плотность, %	86,28	82,47
Кровоток, мл/100г/мин	31,75	42,79

Проведено микрохирургическое удаления образования. По данным морфологического исследования опухоль была классифицирована как диффузная астроцитома, grade II (критерии ВОЗ 2016 года) с фокально повышенной пролиферативной активностью (индекс Ki-67 до 6-8%). Молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР в режиме реального времени и секвенирования по Сэнгеру выявило мутацию в кодоне 132 гена IDH1 типа R132H.

Клинический пример №2

Пациент М., женщина 57 лет, поступила в НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в связи с приступом утраты речи, за которым последовала утрата сознания. В неврологическом статусе – без признаков изменений.

Выявлено диффузное внутримозговое объемное образование в левой височной доле без признаков патологического контрастирования. Данные МР-изображений и параметрических карт приведены на рисунке 23. Средние значения релаксометрических показателей, а также кровотока в ткани опухоли приведены в таблице 4.

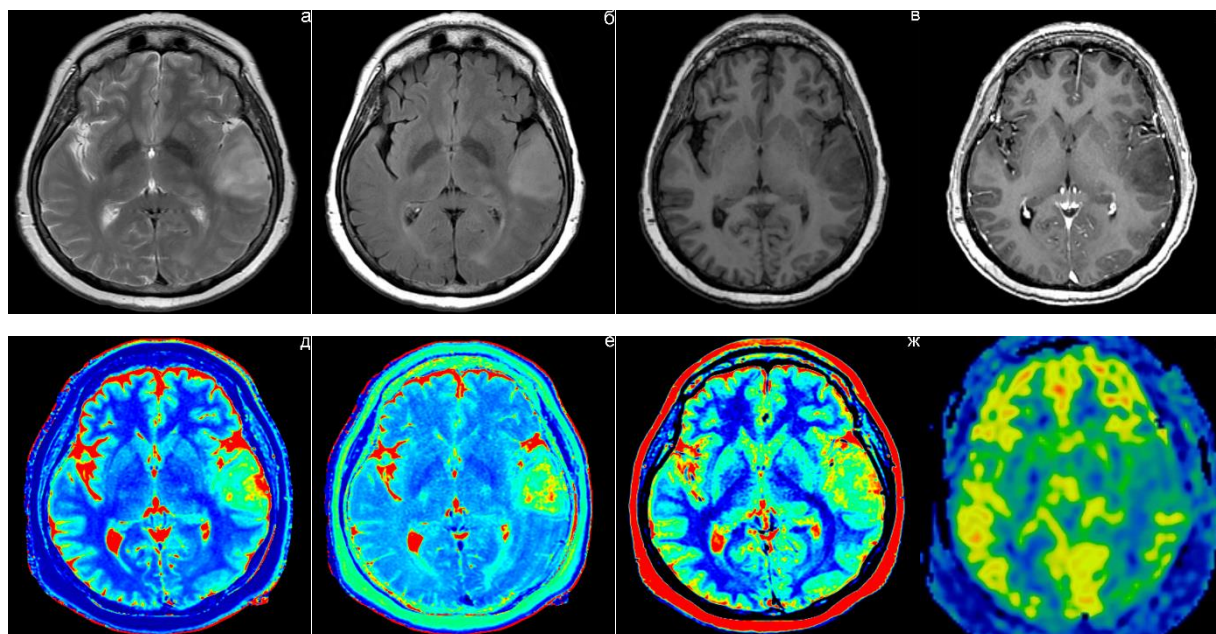


Рисунок 23 – МР-изображения и параметрические карты, клинический пример №2. Обозначение режимов и картированных показателей аналогично рисунку 22

Проведено микрохирургическое удаления образования (операция с пробуждением), в связи с нарастанием афазии сохранен фрагмент опухоли в дорсальных отделах. По данным морфологического исследования опухоль была классифицирована как диффузная астроцитома, grade II. Значения индекса Ki-67 составляли до 5%. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру не выявило мутацию в кодоне 132 гена IDH1 типа R132H.

Клинический пример №3

Пациент Л., мужчина 33 лет, поступил в НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с жалобами на двоение, головную боль и эпизоды головокружения.

Выявлено диффузное внутримозговое объемное образование левой лобной доли с распространением на мозолистое тело и правую лобную долю, накапливавшее контрастный препарат за счет дорсальных отделов; в дорсальных отделах отмечался кистозный компонент. Образование тесно граничило с областью базальных ядер слева. Данные МР-изображений и параметрических карт

приведены на рисунке 24. Измерение релаксометрических показателей, протонной плотности, кровотока осуществлялось в области, накапливавшей контрастный препарат, а также в диффузной неконтрастируемой зоне. Средние значения вышеописанных показателей приведены в таблице 5.

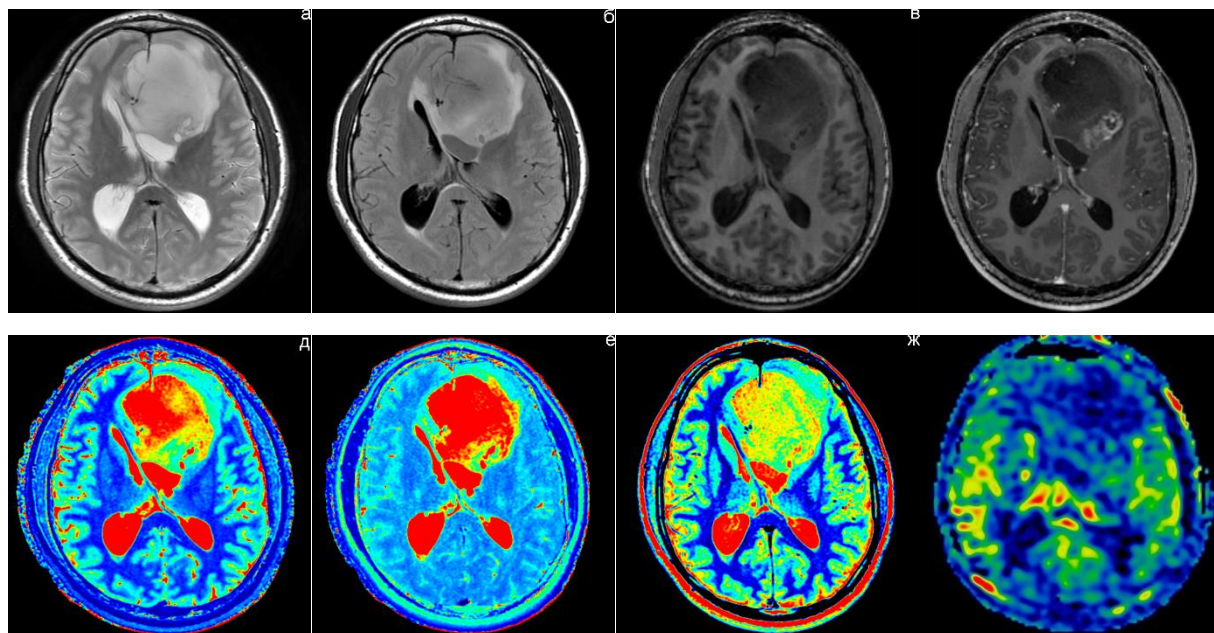


Рисунок 24 – МР-изображения и параметрические карты, клинический пример №3. Обозначение режимов и картированных показателей аналогично рисунку 22

Таблица 5 – Значения T1, T2, протонной плотности, СВФ в областях интереса (зона контрастного усиления (КУ), диффузная зона без признаков КУ) у пациентов с глиальными опухолями в клинических примерах 3, 4, 5

Показатели	Клинический пример №3		Клинический пример №4		Клинический пример №5	
	Зона КУ	Зона без КУ	Зона КУ	Зона без КУ	Зона КУ	Зона без КУ
T1, мс	1302,29	1352,4	1153,79	1279,65	1296,25	1278,82
T2, мс	139,5	156,8	106,86	127,78	161,37	147,2
Протонная плотность, %	82,2	81,38	82,44	82,82	83,8	80,82
Кровоток, мл/100г/мин	23,9	21,5	75,71	42,48	33,97	43,29

Было проведено микрохирургическое удаление опухоли. Интраоперационно отмечена инфильтрация опухолью колена мозолистого тела, стенки переднего рога левого бокового желудочка. По данным морфологического исследования опухоль была классифицирована как анапластическая астроцитома, grade III (критерии ВОЗ 2016 года). Значения индекса Ki-67 фокально составляли до 8-9%. Молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР в режиме реального времени выявило мутацию в кодоне 132 гена IDH1 типа R132H.

Клинический пример №4

Пациент Н., мужчина 36 лет, поступил в НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с жалобами на парестезии в правых руке и ноге, неприятные обонятельные и вкусовые ощущения.

Выявлено диффузное внутримозговое объемное образование левой височно-островковой области и левой лобной области с участками накопления контрастного препарата в левой височной доле. Данные МР-изображений и параметрических карт приведены на рисунке 25. Измерение релаксометрических показателей, протонной плотности, кровотока осуществлялось в области, накапливавшей контрастный препарат, а также диффузной неконтрастируемой зоне. Средние значения вышеописанных показателей приведены в таблице 5.

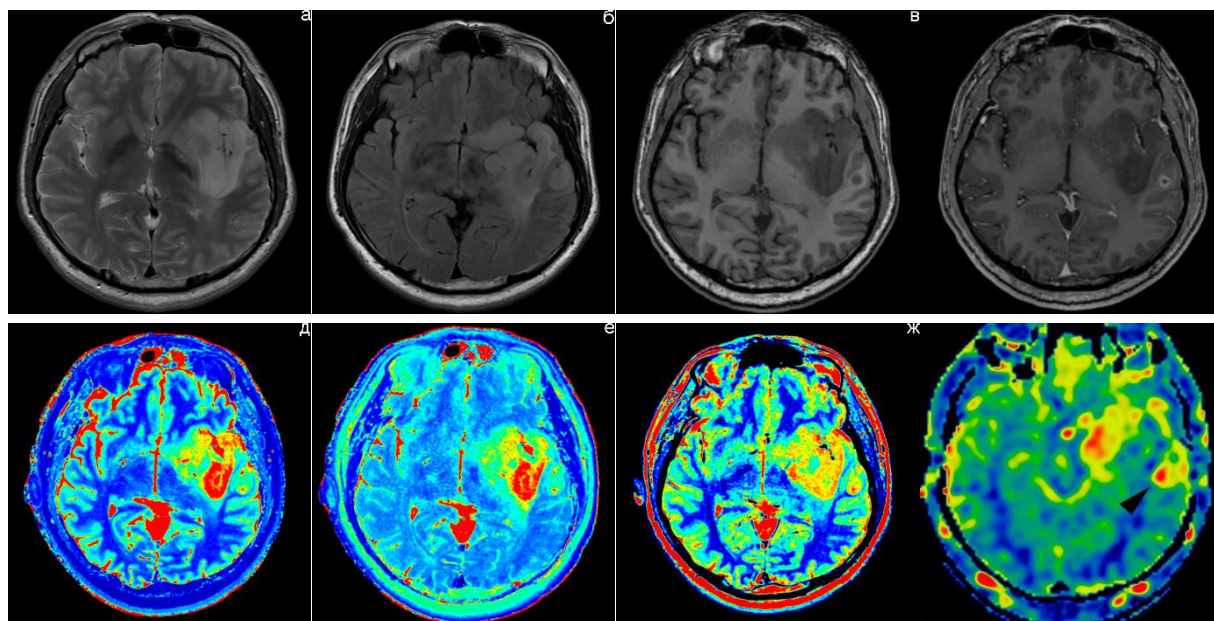


Рисунок 25 – МР-изображения и параметрические карты, клинический пример №4. Обозначение режимов и картированных показателей аналогично рисунку 22. На рисунке 1з стрелкой обозначен участок наибольшей перфузии в контрастируемой части опухоли

Было проведено микрохирургическое удаление опухоли (операция с пробуждением). На границе с областью базальных ядер опухоль удалена до зоны инфильтрации. По данным морфологического исследования опухоль была классифицирована как анапластическая астроцитома, grade III. Значения индекса Ki-67 фокально составляли до 8-9%. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру не выявило мутацию в кодоне 132 гена IDH1 типа R132H.

Клинический пример №5

Пациент У., мужчина 33 лет, поступил в НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в связи с эпизодом потери сознания.

Выявлено диффузное внутримозговое объемное образование левой лобной доли с распространением на мозолистое тело и правую лобную долю с участками накопления контрастного препарата. Данные МР-изображений и параметрических карт приведены на рисунке 26. Измерение релаксометрических показателей,

протонной плотности, кровотока осуществлялось в области, накапливавшей контрастный препарат, а также диффузной неконтрастируемой зоне. Средние значения вышеописанных показателей приведены в таблице 5.

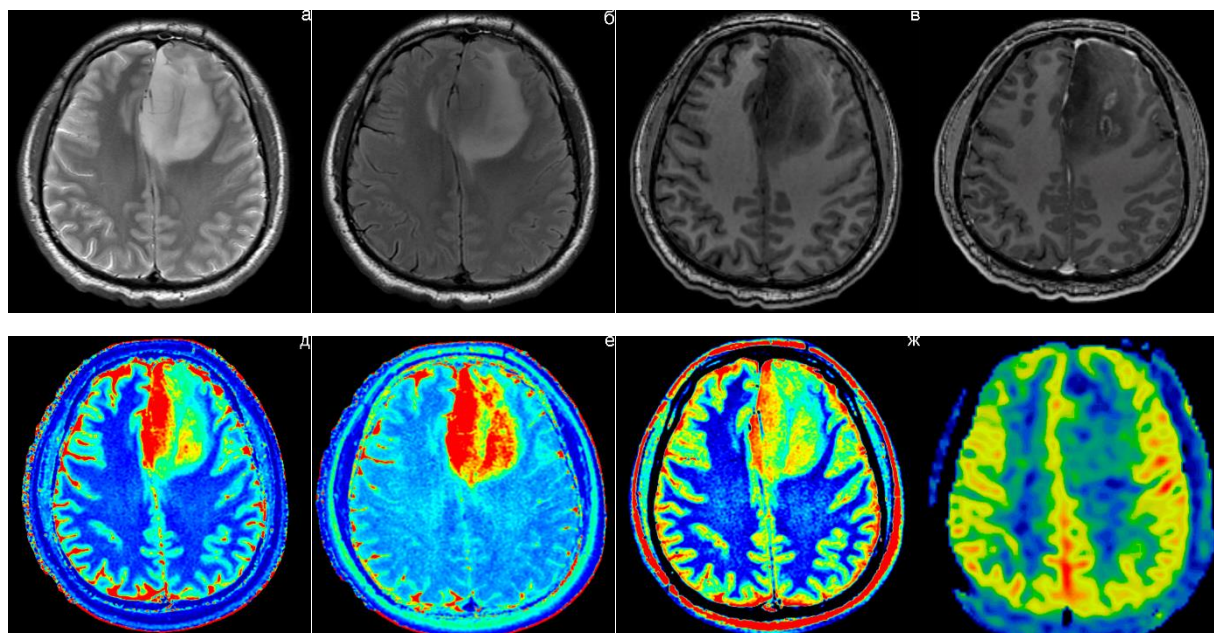


Рисунок 26 – МР-изображения и параметрические карты, клинический пример №5. Обозначение режимов и картированных показателей аналогично рисунку 22

Было проведено микрохирургическое удаление опухоли. В области мозолистого тела оставлен фрагмент образования в связи с близким прохождением передних мозговых артерий. По данным морфологического исследования опухоль была классифицирована как анапластическая астроцитома, grade III. Значения индекса Ki-67 фокально составляли до 8-9%. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру не выявило мутацию в кодоне 132 гена IDH1 типа R132H.

Были продемонстрированы как клинические примеры, которые относятся к классическим представлениям о нейровизуализационной картине IDH1-мутантных глиом и глиом дикого типа, так и случаи, отличающиеся от традиционных представлений. В клиническом примере №1 (IDH1-мутантная диффузная астроцитома, grade II) в опухоли отмечаются более высокие значения показателей релаксации и протонной плотности, чем в примере №2 (диффузная астроцитома

дикого типа, grade II). Кровоток, напротив, несколько выше в клиническом примере №2, однако в данном случае затруднительно говорить о существенном его повышении. Таким образом, в данной паре случаев более информативным представляется метод картирования времени релаксации и протонной плотности. Вместе с вышеописанным отличием количественных показателей следует обратить внимание и на визуальную оценку МР-сигнала. В клиническом примере №1 МР-сигнал от опухолевой ткани в режиме T2 высокий с участками снижения в режиме T2-FLAIR, за исключением периферической каймы, гиперинтенсивной в режиме T2-FLAIR. Данный признак известен как «несоответствие T2-FLAIR» («T2-FLAIR mismatch sign») и считается маркером IDH1-мутантных глиом [34, 119]. Четкое биологическое обоснование данного симптома не представлено в литературе, однако по данным Foltyn *et al.* IDH1-мутантные глиомы демонстрируют более выраженную диффузию и меньший кровоток, чем глиомы дикого типа. Различие объясняется авторами неодинаковой плотноклеточностью в опухолях разного молекулярно-генетического статуса [61]. Разными авторами приводятся высокие показатели его специфичности (до 100%) при невысокой чувствительности (32-42%) [65, 117]. Имеются указания на связь симптома с релаксационными характеристиками глиом, а именно высокими значениями времени T1 и T2, в то время как опухоли дикого типа имеют относительно низкие значения данных показателей [83, 86]. В примерах №1 и №2 подобная закономерность подтверждается. Более высокие значения протонной плотности в опухоли с наличием IDH1-мутации также могут свидетельствовать о большей гидратации патологической ткани. При сопоставлении абсолютных значений релаксометрических показателей со значениями в аналогичных работах встречаются существенные различия [83], которые могут быть обусловлены различной техникой измерения и постобработки данных.

Степени злокачественности опухолей в наших наблюдениях приведены в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года. В настоящее время имеется тенденция к повышению grade при отсутствии IDH1-мутации. Так, Hasselblatt *et al.*

установили, что значительная часть диффузных астроцитом дикого типа по IDH1 и IDH2, имеющих визуальные морфологические признаки low-grade, в т.ч. невысокий пролиферативный индекс, при расширенном молекулярно-генетическом исследовании имели характеристики глиобластом (амплификация рецептора EGFR, мутация промотора TERT, потеря 10-й хромосомы, появление дополнительной копии 7-й хромосомы) даже при отсутствии типичных нейрорентгенологической картины и нейропатоморфологических признаков [69, 136]. В нашей работе диффузная астроцитома grade II дикого типа (пример №2) характеризовалась пролиферативной активностью более низкой, чем IDH1-мутантная диффузная астроцитома grade II (пример №1), что может свидетельствовать в пользу причин различий релаксометрических показателей, отличных от понятий плотноклеточности и пролиферативной активности.

Более сложными для интерпретации представляются клинические примеры №3, 4 и 5, в которых представлены глиальные опухоли grade III (анапластические астроцитомы) согласно классификации ВОЗ 2016 года. В примере №3 (анапластическая астроцитома, IDH1-мутантная) показатели T1 и T2 умеренно выше, чем в примере №4 (анапластическая астроцитома дикого типа) при отсутствии существенных различий протонной плотности в контрастируемых зонах и наличии несколько большей протонной плотности в диффузной неконтрастируемой зоне глиомы дикого типа. Средний кровоток в контрастируемой части опухоли был заметно выше в клиническом примере №4. Таким образом, возможно наблюдать как релаксометрические различия (более выражены по показателю T2), так и различия по данным ASL-перфузии, что подтверждает данные ранее приведенных исследований [83, 86, 150]. Вместе с тем, при сравнении примеров №3 и №5 (анапластическая астроцитома дикого типа) в контрастируемых участках существенных различий показателя T1 не наблюдается, а значения времени T2 и протонной плотности выше в контрастируемой части глиомы дикого типа, что, в целом, противоречит представлению о большей плотноклеточности глиом дикого типа. В диффузной неконтрастируемой зоне

значения релаксометрических показателей и протонной плотности IDH1-мутантной глиомы были несколько более высокими. Кровоток в зависимости от области интереса был выше в опухоли дикого типа приблизительно на 10-22 мл/100г/мин, что не представляется значимым различием. Таким образом, перфузионные и релаксометрические различия между анапластическими астроцитомами с IDH1-мутацией и дикого типа в клинических примерах №3 и №5 представляются менее очевидными. При визуальной оценке данных опухолей в обоих случаях обращает внимание высокий МР-сигнал на T2-ВИ с относительным понижением в режиме T2-FLAIR. Вместе с тем, от классического «несоответствия T2-FLAIR» картина отличается невыраженным периферическим кольцом повышенного сигнала в режимах T2 и FLAIR. Следует отметить не только высокие значения показателей T1 и T2 в описанном случае анапластической астроцитомы дикого типа, но также и встречавшиеся в нашей практике низкие релаксометрические показатели в контрастируемой и неконтрастируемой зонах IDH1 мутантной анапластической астроцитомы (T1 1049,3 и 981,3 мс; T2 104,42 и 106,35 мс) при невысоком кровотоке (32,17 и 34,95 мл/100г/мин). Таким образом, наряду с классическим представлением о релаксационных и перфузионных характеристиках диффузных глиальных опухолей различного IDH1-статуса следует принимать во внимание наличие вариантов с нетипичными характеристиками.

4.3 Различия регионов глиом высокой степени злокачественности и отличия зоны отёка-инфильтрации от интактного вещества головного мозга

В сравнение включены средние значения по следующим зонам интереса глиом высокой степени злокачественности: зона активного роста опухоли, перифокальная зона (зона отёка-инфильтрации), а также визуально интактное белое вещество головного мозга по периферии опухоли. Средние значения показателей T1, T2 и протонной плотности в вышеописанных регионах приведены в таблице 6. Диаграммы значений представлены на рисунке 27.

Таблица 6 – Средние значения T1, T2, протонной плотности (ПП) и стандартные отклонения от средних значений в регионах глиом головного мозга и визуально интактном белом веществе головного мозга по периферии опухоли

	T1, мс	T1, σ	T2, мс	T2, σ	ПП, %	ПП, σ
Зона активного роста опухоли (n=42)	1282,61	166,88	136,46	18,38	83,46	2,43
Зона отёка-инфильтрации (n=42)	1133,1	124,26	129,34	15,02	80,18	2,34
Визуально интактное белое вещество (n=30)	714,18	57,89	87,02	4,86	67,9	2,37

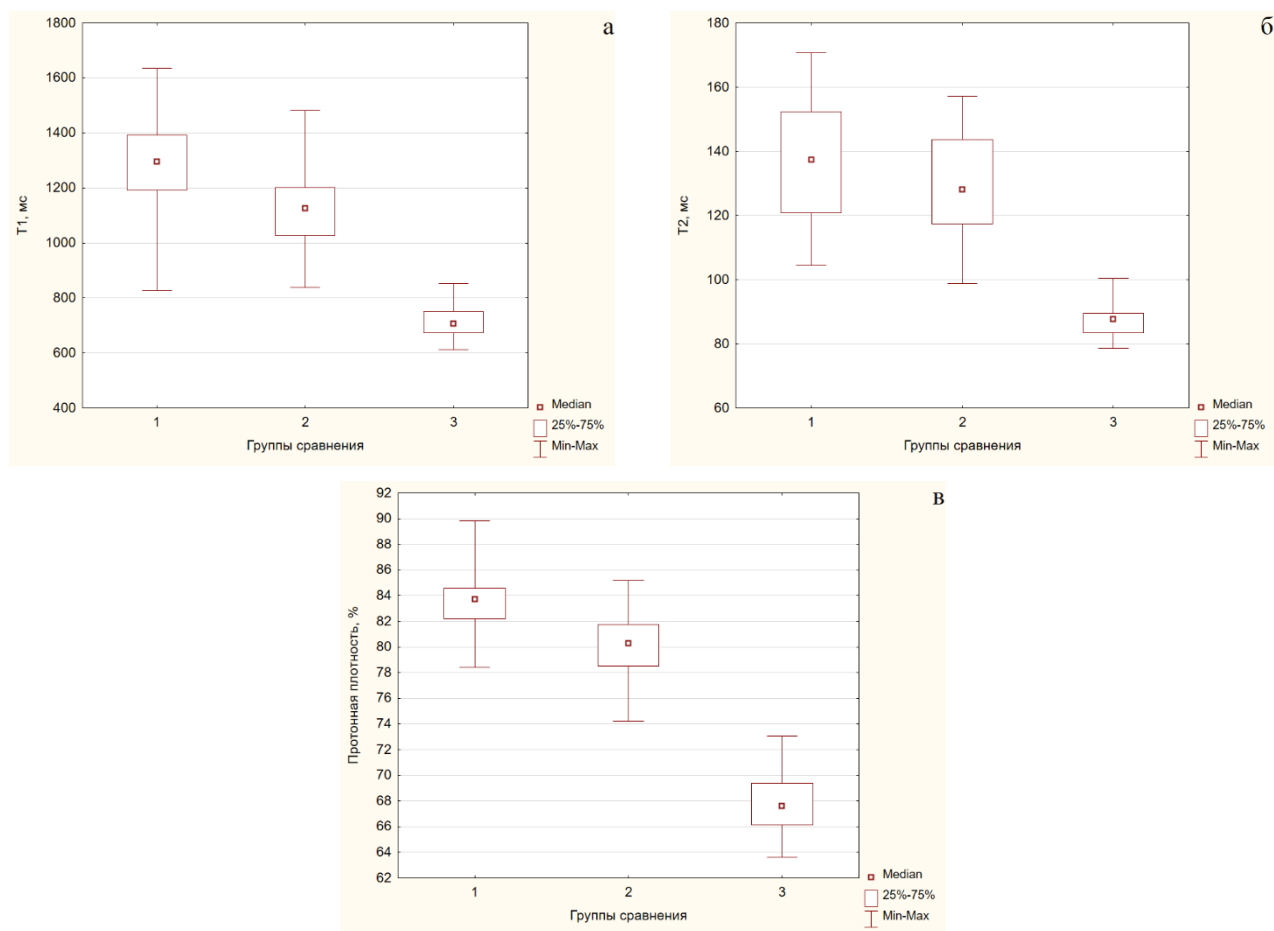


Рисунок 27 – Значения T1 (а), T2 (б), протонной плотности (в) в зоне активного роста опухоли глиом высокой степени злокачественности (1), перифокальной зоне отёка-инфильтрации (2), визуально интактном белом веществе по периферии опухоли (3)

Были выявлены различия всех релаксометрических показателей (T1, T2, протонная плотность) между группами сравнения ($p < 0,001$, критерий Крускала-Уоллиса). При проведении множественных сравнений значения времени T1 и протонной плотности различались между всеми тремя зонами, включенными в анализ ($p < 0,01$ при сравнении между зоной активного роста опухоли и зоной отёка-инфильтрации; $p < 0,001$ при сравнении между каждой из выделенных зон опухоли и визуально интактным белым веществом); значения T2 различались между каждой из выделенных зон опухоли и визуально интактным белым веществом ($p < 0,001$), однако различий между зоной активного роста опухоли и зоной отёка-инфильтрации не выявлено [11].

Значения показателей ROC-анализа, полученные при сравнении релаксометрических показателей между зоной активного роста опухоли и перифокальной зоной отека-инфильтрации приведены в таблице 7, ROC-кривые приведены на рисунке 28.

Таблица 7 – Значения показателей ROC-анализа, полученные при сравнении значений T1 и протонной плотности между зоной активного роста опухоли и перифокальной зоной отека-инфильтрации

Параметр	T1	Протонная плотность
Пороговое значение	1217,86 мс	82,02%
Чувствительность	0,738	0,81
Специфичность	0,81	0,833
AUC (area under ROC curve)	0,789	0,844

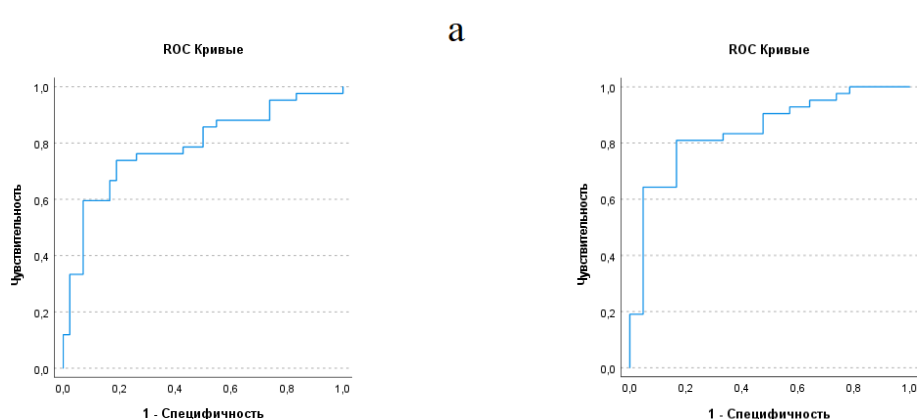


Рисунок 28 – ROC-кривые. Сравнение времени T1 (а), протонной плотности (б) между зоной активного роста опухоли и перифокальной зоной отека-инфильтрации глиом высокой степени злокачественности

Значения показателей ROC-анализа, полученные при сравнении релаксометрических показателей между перифокальной зоной отека-инфильтрации и визуально интактным белым веществом приведены в таблице 8, ROC-кривые приведены на рисунке 29.

Таблица 8 – Значения показателей ROC-анализа, полученные при сравнении значений T1, T2 и протонной плотности между перифокальной зоной отека-инфильтрации и визуально интактным белым веществом по периферии опухоли

Параметр	T1	T2	Протонная плотность
Пороговое значение	832,1 мс	97,5 мс	73,64%
Чувствительность	1	1	1
Специфичность	0,967	0,967	1
AUC (area under ROC curve)	0,999	0,999	1

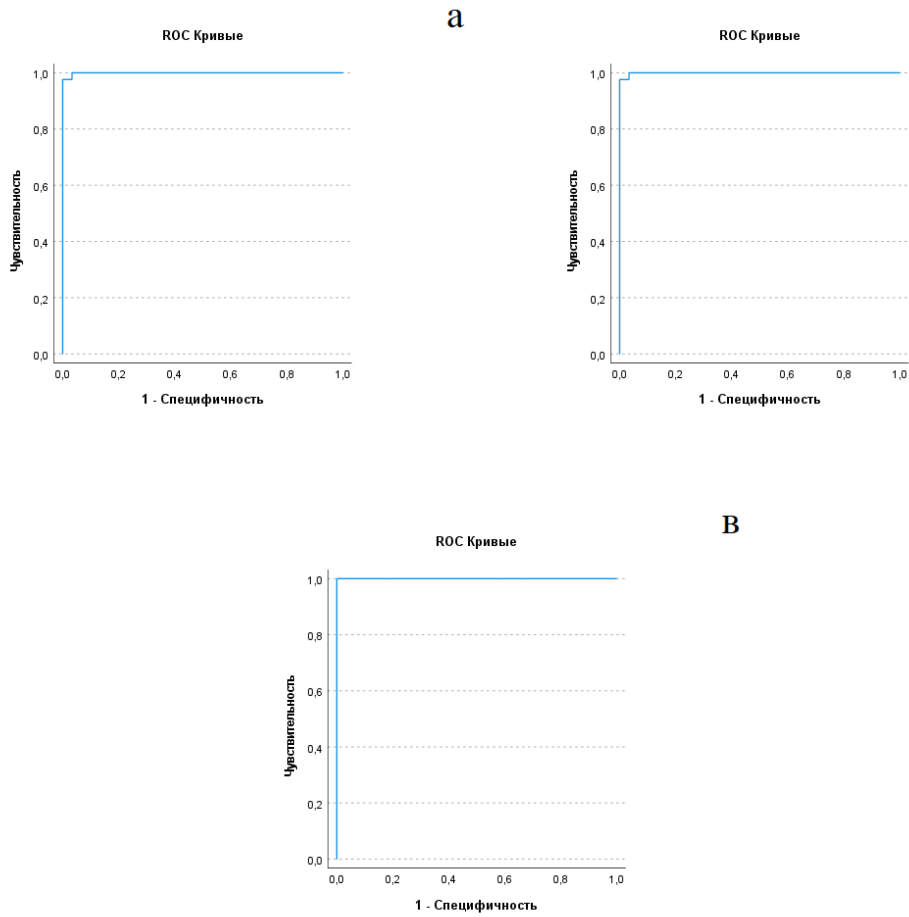


Рисунок 29 – ROC-кривые. Сравнение времени T1 (а), времени T2 (б), протонной плотности (в) между перифокальной зоной отека-инfiltrации глиом высокой степени злокачественности и визуально интактным белым веществом по периферии опухоли

Таким образом, имеющиеся различия между зоной активного роста опухоли и зоной отёка-инfiltrации позволяют дифференцировать их по значения T1 и протонной плотности до введения контрастного препарата. Кроме того, полученные пороговые значения показателей релаксации для дифференцирования между перифокальной зоной отёка-инfiltrации и перитуморальным белым веществом могут быть использованы в качестве референсных при затрудненной визуальной оценке контура опухоли [11, 39].

4.4 Взаимосвязь релаксометрических показателей с данными пролиферативной и антиапоптотической активности в глиальных опухолях

Из 53 пациентов, у которых была применена интраоперационная нейронавигация, в ходе морфологического исследования у 26 случаях была выявлена глиобластома (grade IV), в 17 случаях – глиомы grade III, в 10 случаях – глиомы grade II.

Корреляционный анализ проводился между релаксометрическими показателями (время T1, T2, протонная плотность), ИКД, СВФ с одной стороны и пролиферативного индекса Ki-67, уровня экспозиции Vcl-2 с другой стороны. Анализ проводился отдельно для каждой из областей интереса: области активного роста опухоли, диффузной неконтрастируемой зоны, области визуально неизмененного белого вещества по ходу хирургического доступа (приложение И).

В области активного роста опухоли выявлены следующие значения коэффициента корреляции Спирмена с индексом Ki-67: для T1 $R = -0,36$ ($p = 0,012$), для T2 $R = -0,37$ ($p = 0,0098$) – 49 точек, для ИКД $R = -0,33$ ($p = 0,02$, 48 точек), для СВФ $R = 0,35$ ($p = 0,014$, 49 точек). В подгруппе глиобластом следует отметить коэффициент корреляции для T1, $R = -0,39$ ($p = 0,019$, 36 точек). С учетом того, что были проведены множественные сравнения, необходимо указать на уровень значимости $p = 0,01$ для 5 сравнений при применении поправки Бонферрони. С учетом поправки значимыми являются только показатели корреляции для T2 и Ki-67. Тем не менее, все полученные значения статистических показателей заслуживают внимания, поскольку отражают имеющиеся патофизиологические закономерности [11]. Выявленная тенденция соотносится с данными Chang *et al.*, которые предполагают, что в более плотноклеточных участках менее выражен вазогенный отёк, что приводит к снижению значений T2 [37], а также с результатом об обратной корреляции диффузионных показателей и Ki-67 по данным диффузионно-куртозисной МРТ, объясненными уменьшением выраженности межклеточных пространств при повышении плотности опухолевых клеток [7].

А.С. Тоноян и соавт. также продемонстрировали снижение диффузионных показателей по мере увеличения степени анаплазии глиальных опухолей [8]. Диаграммы взаимосвязи между количественными МР-данными и индексом Ki-67 приведены на рисунке 30.

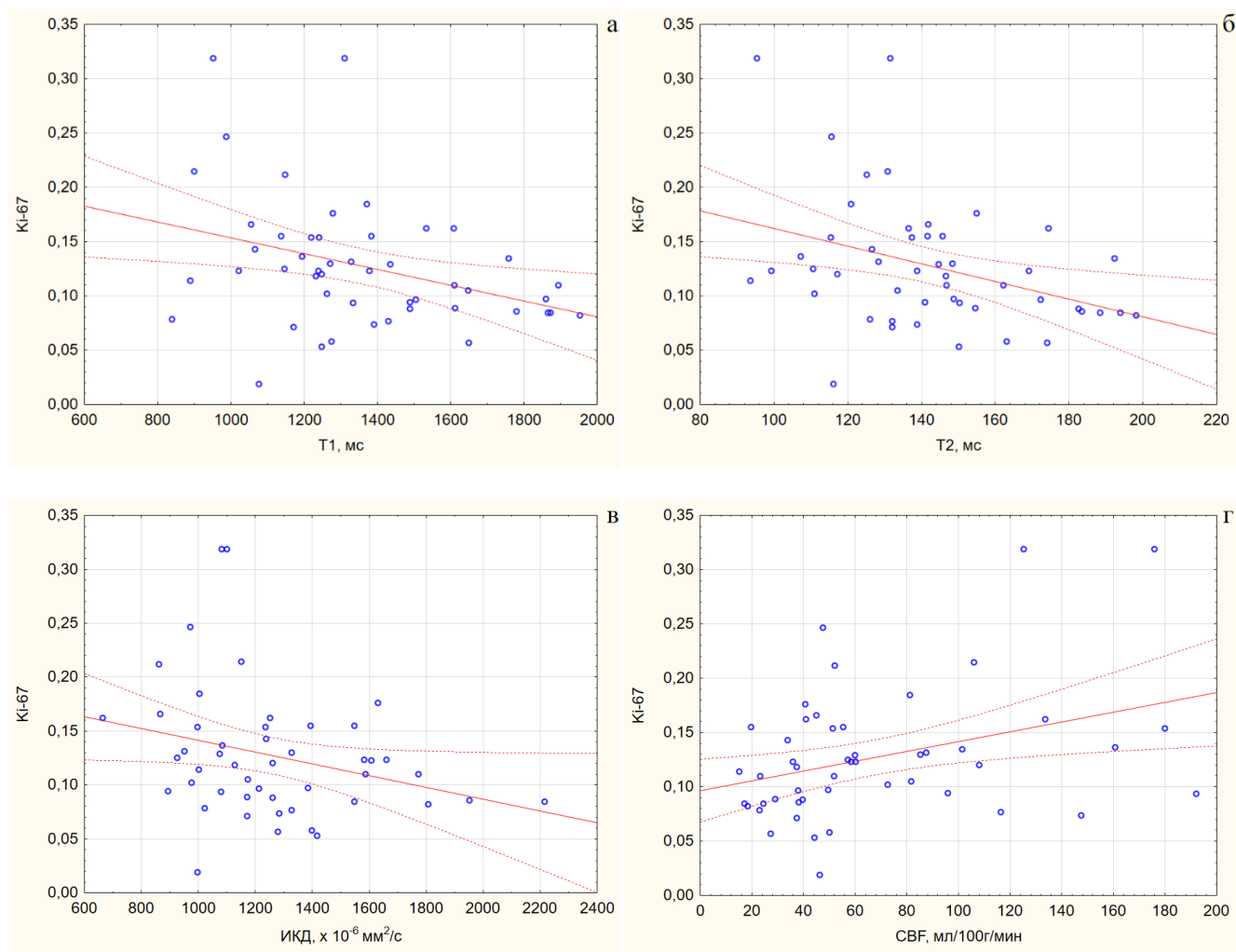


Рисунок 30 – Диаграмма взаимосвязи времени релаксации T1 (а), T2 (б), протонной плотности (в), CBF (г) и пролиферативного индекса Ki-67 в зоне активного роста опухоли

Поскольку значение индекса пролиферативной активности Ki-67 в 10% является критическим в определении прогноза при глиальных опухолях [141], точки в зоне активного роста глиом были поделены на две группы: со значениями индекса Ki-67 ниже 10% (n=18) и значениями индекса Ki-67 10% и более (n=31).

Между двумя группами точек были получены значимые различия (критерий Манна-Уитни) времени T1 ($p<0,01$), времени T2 ($p<0,01$) и протонной плотности ($p<0,05$), а также CBF ($p<0,05$) – рисунок 31.

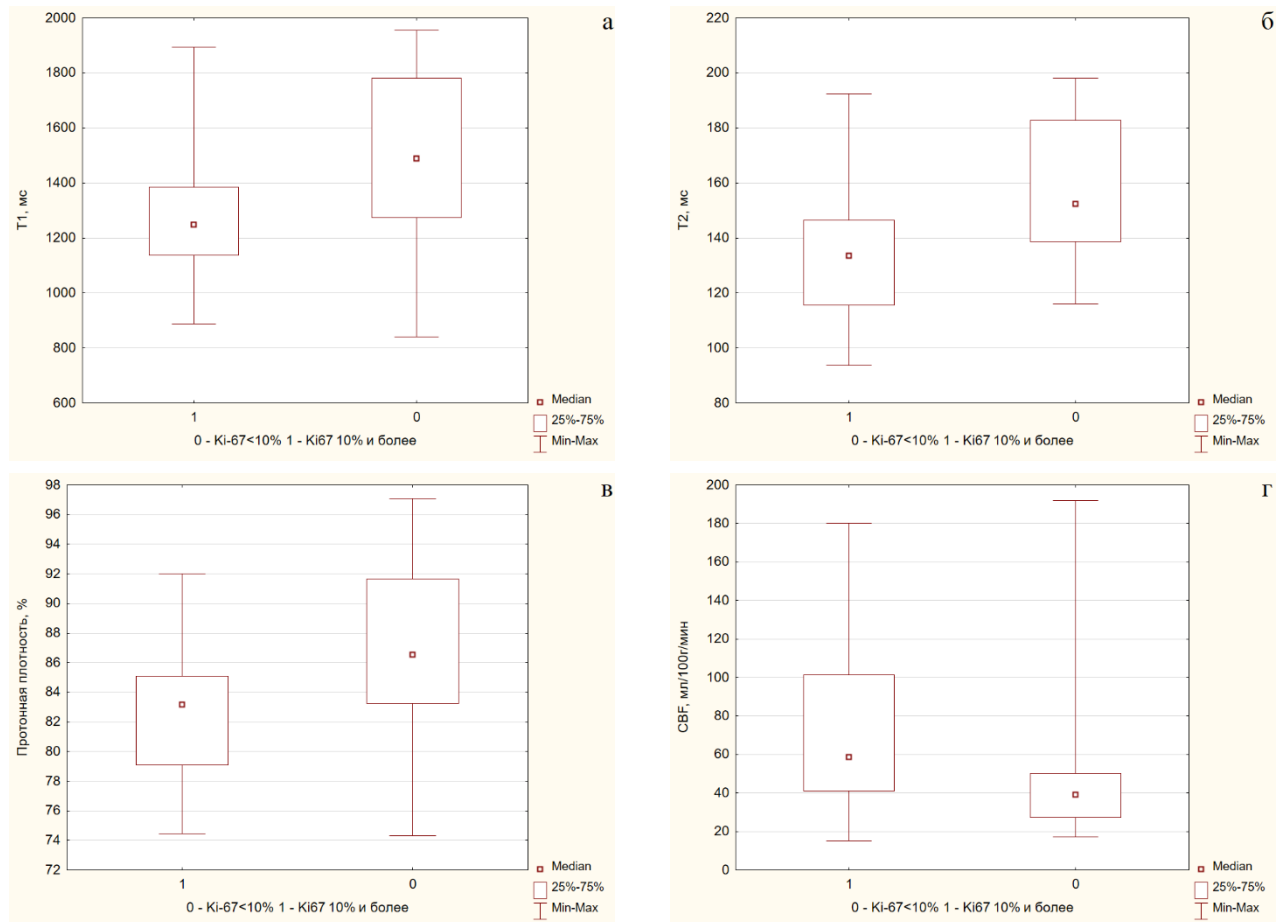


Рисунок 31 – Значения времени релаксации T1 (а), времени релаксации T2 (б), протонной плотности (в), CBF (г) в зоне активного роста глиом головного мозга. 0 – участки с индексом Ki-67 < 10%, 1 – участки с индексом Ki-67 10% и более

Средние значения показателей приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Средние значения T1, T2, протонной плотности (ПП), CBF в зоне активного роста глиом в участках с индексом Ki-67<10% и индексом Ki-67≥10%

	T1, мс	T1, σ	T2, мс	T2, σ	ПП, %	ПП, σ	CBF, мл/100г/мин	CBF, σ
Ki-67 <10%	1491,56	307,27	158,12	24,93	86,52	5,7	57,54	48,63
Ki-67 ≥10%	1282,24	245,4	133,68	23,02	82,58	4,26	73,78	44,2

Значения показателей ROC-анализа, полученные при сравнении МР-показателей между участками с индексом Ki-67<10% и индексом Ki-67≥10%, приведены в таблице 10, ROC-кривые приведены на рисунке 32.

Таблица 10 – Значения показателей ROC-анализа, полученные при сравнении значений T1, T2, протонной плотности, CBF между участками с индексом Ki-67 <10% и индексом Ki-67 ≥10% в зоне активного роста глиом головного мозга

Параметр	T1	T2	Протонная плотность	CBF
Пороговое значение	1331,62 мс	148,58 мс	84,62%	50,82 мл/100г/мин
Чувствительность	0,722	0,667	0,667	0,677
Специфичность	0,677	0,839	0,71	0,778
AUC (area under ROC curve)	0,722	0,767	0,708	0,676

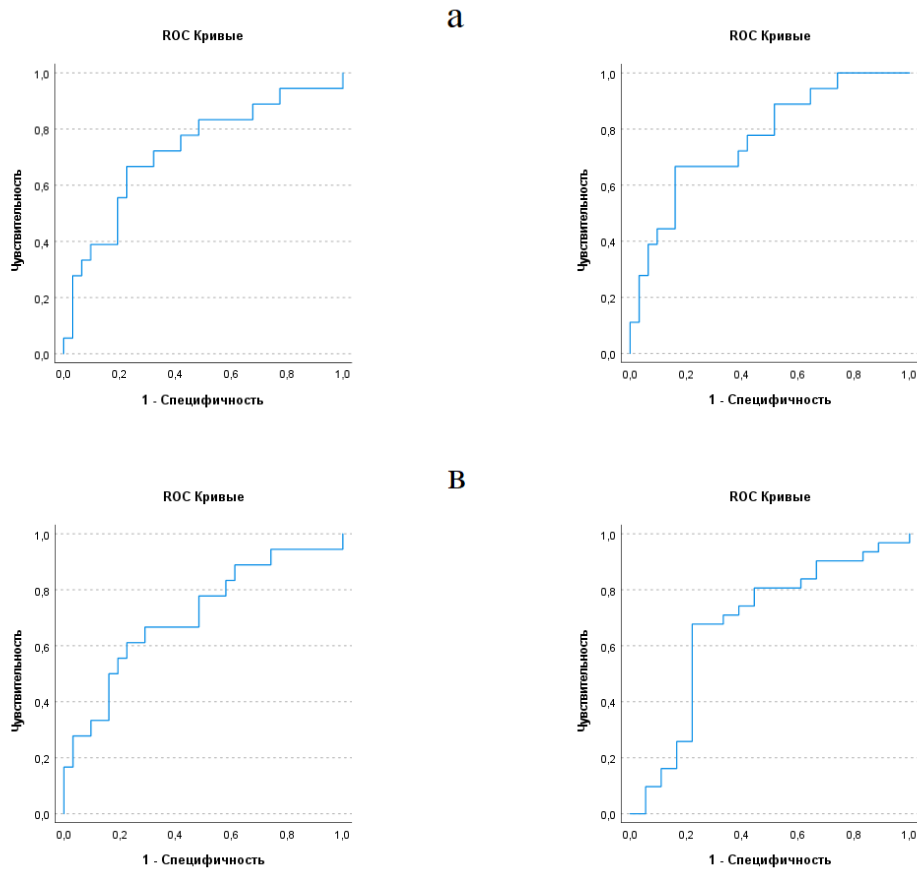


Рисунок 32 – ROC-кривые. Сравнение времени T1 (а), времени T2 (б), протонной плотности (в), CBF (г) между участками с индексом Ki-67 < 10% и индексом Ki-67 ≥ 10% в зоне активного роста глиом головного мозга

В диффузной неконтрастируемой зоне значимой корреляции нейровизуализационных данных с индексом Ki-67 не получено. Для общей выборки (grade II, III, IV) не было выявлено корреляционной взаимосвязи между релаксометрическими показателями и уровнем экспозиции Vcl-2 (138 точек). В силу достаточного количества выделенных областей интереса по данным нейровизуализации, для которых были получены морфологические данные, был проведен анализ корреляций нейровизуализационных данных с уровнем Vcl-2 с по подгруппам (grade). В группе grade II для протонной плотности $R = -0,34$ ($p=0,027$, 42 точки). В группе grade III для T2 $R=0,27$ ($p=0,043$, 55 точек), для ИКД $R=0,33$ ($p=0,015$, 54 точки). Данные взаимоотношения представляются разнонаправленными. В литературе отсутствуют данные о связи

релаксометрических и иных визуализационных показателей с активностью антиапоптотического фактора Vcl-2. Кроме того, клинические данные о взаимоотношении активности Vcl-2 с выживаемостью пациентов также противоречивы [60, 102].

Значимые корреляционные взаимодействия визуализационных показателей с данными морфологического исследования в визуально интактном белом веществе по ходу хирургического доступа не выявлены.

4.5 Взаимосвязь релаксометрических показателей в глиальных опухолях с данными диффузионных и перфузионных карт

В кистозном и некротическом компоненте (n=43) выявлена прямая корреляция ИКД и времени T1 ($R=0,69$; $p<0,001$), времени T2 ($R=0,77$; $p<0,001$), протонной плотности ($R=0,68$; $p<0,001$). В неконтрастируемой части опухоли (n=71) продемонстрирована прямая корреляция ИКД и времени T1 ($R=0,73$; $p<0,001$), времени T2 ($R=0,83$; $p<0,001$), протонной плотности ($R=0,54$; $p<0,001$) – рисунок 33.

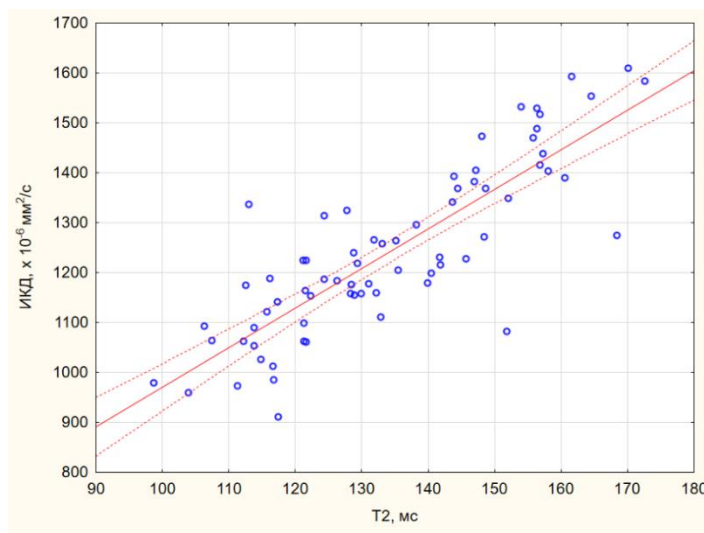


Рисунок 33 – Диаграмма взаимосвязи между T2 и ИКД в части опухоли, не накапливающей контрастный препарат

В контрастируемой части опухоли (n=49) обнаружена прямая корреляция ИКД и времени T1 ($R=0,54$; $p<0,001$), времени T2 ($R=0,63$; $p<0,001$).

В кистозном и некротическом компоненте (n=44) выявлена обратная корреляция CBF и времени T2 ($R = -0,46$; $p < 0,01$), протонной плотности ($R = -0,31$; $p = 0,043$, незначима при применении поправки Бонферрони). В неконтрастируемой части опухоли (n=72) показана прямая корреляция CBF и протонной плотности, однако её выраженность была слабая ($R = 0,28$; $p = 0,019$). В контрастируемой части опухоли (n=50) убедительных корреляций CBF и релаксометрических показателей не выявлено.

В вышеописанный анализ были включены усредненные данные по каждой из областей интереса. С учетом наличия гетерогенности показателей в каждой из них, дополнительно был проведен анализ релаксометрических и перфузионных показателей в контрастируемой зоне опухоли (49 точек) и зоне, не накапливающей контрастный препарат (138 точек), из которых производился забор образцов для морфологического исследования. Статистически значимая обратная корреляция была выявлена в области активного роста опухоли между временем T2 и CBF ($R = -0,45$; $p = 0,0013$) – рисунок 34 [11].

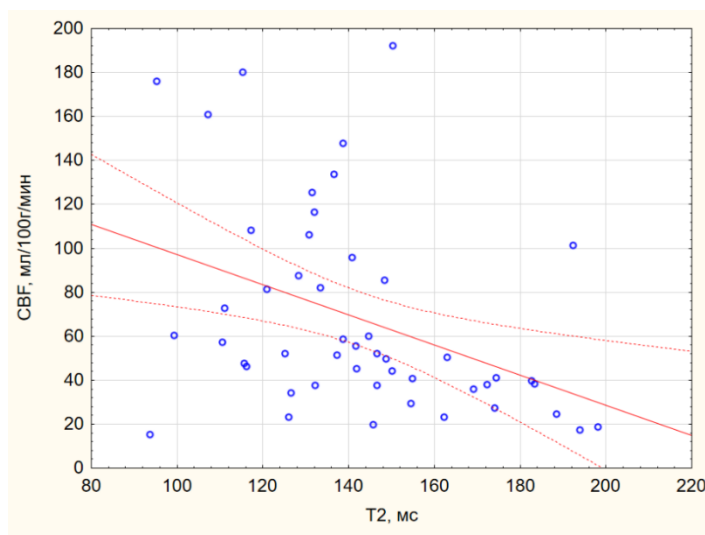


Рисунок 34 – Диаграмма взаимосвязи значений кровотока (CBF) и времени T2 в зоне активного роста опухоли

В диффузной неконтрастируемой зоне убедительных признаков корреляционной взаимосвязи релаксометрических и перфузионных показателей выявлено не было. Вместе с тем, в подгруппе grade III (55 точек) отмечалась

тенденция к обратной корреляции времени T2 и СВФ, незначимая при коррекции на множественные тестирования ($R = -0,28$; $p = 0,04$). В подгруппе пациентов с глиобластомой (41 точка) определялась прямая корреляция протонной плотности с СВФ в неконтрастируемой зоне ($R = 0,5$; $p < 0,001$).

Участки повышенного кровотока в зоне активного роста опухоли могут соответствовать регионам с высокой тканевой анаплазией, поэтому снижение количества тканевой воды и, соответственно, времени T2, представляются нам отражающими реальные патофизиологические изменения в опухолевой ткани. Сходная, однако не столь значимая тенденция, была продемонстрирована и для неконтрастируемой ткани в глиомах grade III. Наряду с этим, данные о направленности корреляции протонной плотности и СВФ в перифокальной зоне глиобластом отличаются от найденной закономерности для зоны активного роста. В работе Blystad *et al.* было показано снижение как протонной плотности, так и СВФ по направлению от центра опухоли к периферии [30]. В нашей работе выбор точек для проведения измерений не являлся линейным, поэтому проведение сравнения с результатами зарубежного коллектива авторов затруднительно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глиальные опухоли являются наиболее частыми первичными интрацеребральными опухолями, составляя до 50% всех первичных опухолей ЦНС и до 80% злокачественных опухолей ЦНС [26, 114, 126]. Термин «злокачественности» глиом с течением времени эволюционировал от описания морфологической картины, например, полиморфизма строения клеток и ядер, цитологической атипии, плотности расположения клеток, наличия некротических изменений, ангиогенеза до сочетания визуальной оценки с методами молекулярной и генетической диагностики, что позволяет добиваться большей однозначности результатов между исследователями [91, 120]. Классическое морфологическое представление о степенях злокачественности (grade) глиом сохраняется и в наши дни. Так, глиомы низкой степени злокачественности (low grade) включают глиомы grade I, которые не имеют признаков атипии, анаплазии, митотической активности, микроваскулярной пролиферации, некроза, и глиомы grade II, которые имеют только признаки атипии [62]. Глиомы высокой степени злокачественности также имеют повышенную митотическую активность (grade III), в случае наиболее злокачественных глиом сочетающуюся с микроваскулярной пролиферацией и наличием некрозов (grade IV) [91]. Вместе с визуальной оценкой морфологии глиом все большее значение принимает молекулярно-генетический метод, роль которого стала фактически решающей в классификациях ВОЗ 2016 и 2021 годов [97, 98]. В классификации диффузных глиом основным признаком является наличие или отсутствие мутации в гене IDH1. Если по данным классификации 2016 года диффузная астроцитома, анапластическая астроцитома и глиобластома могли быть как IDH1-мутантные, так и дикого типа, то по данным последней классификации 2021 года при отсутствии IDH1-мутации опухоль классифицируется как глиобластома. Классификация по наличию IDH1-мутации является, прежде всего, важной для прогнозирования течения заболевания, поскольку существует информация о большей выживаемости пациентов с IDH1-мутантными глиомами grade IV, выявленными впервые [154].

К актуальным задачам нейрорентгенологии относят поиск возможностей предсказания степеней злокачественности глиом, молекулярно-генетического статуса, пролиферативного потенциала глиальных опухолей с помощью визуализационных маркеров. Интерес для современной клинической науки представляет количественное измерение изменений физических свойств тканей, связанных с тем или иным изменением сигнала на МР-изображениях. МР-релаксометрия является методом, направленным на количественное картирование времени и скорости релаксации тканей, изменение которых ассоциировано с ростом глиальных опухолей. Быстрые импульсные последовательности (например, использованная в работе технология MAGiC) подходят для интеграции релаксометрии в клинический протокол МР-исследования. Применимость МР-релаксометрии в анализе инфильтративной природы глиальных опухолей остается предметом дискуссии. Одним из потенциальных контраргументов является возможность визуальной оценки параметров интенсивности МР-сигнала по данным стандартных изображений разной взвешенности, получение которых является зависимым от релаксометрических показателей. Наряду с этим, визуальное изучение интенсивности сигнала сопряжено с рядом трудностей, в том числе с субъективностью методики и необходимостью одинаковых подходов к оценке изображений в динамике. Именно поэтому в качестве одной из основных задач настоящей работы был выделен поиск количественных МР-релаксометрических особенностей, ассоциированных с глиальными опухолями.

Необходимость проведения настоящего исследования была связана с имеющимися противоречиями в диагностических возможностях МР-релаксометрии по существующим в литературе данным. Наибольший разброс имеющихся результатов связан с дифференцированием степеней злокачественности глиом. В ранних работах говорилось о меньших значениях T1 в глиомах низкой степени злокачественности (grade I) [21, 111]. В современной работе Badve *et al.* не было выявлено разницы между солидными участками глиом низкой и высокой степеней злокачественности, что было объяснено сходным

глиальным их происхождением (в отличие от глиом и метастазов, где авторы предположили различное тканевое содержание липидов, белков и иных макромолекул, парамагнитных веществ [24]). Напротив, de Blank *et al.* показали различие солидных участков глиом низкой степени злокачественности и опухолей высокой степени злокачественности, притом значения T1 и T2 были выше в более злокачественных опухолях [45], что, в целом подтверждает ранее полученные данные для солидного компонента опухоли [21].

Обобщить и унифицировать диагностическую роль стандартной МРТ головного мозга призваны методы машинного обучения, которые показали определенные успехи в дифференцировании глиом низкой и высокой степеней злокачественности [41], а также глиомы grade III и IV [110]. Стандартные режимы МРТ головного мозга до и после контрастного усиления не могут позволить однозначно судить о степени злокачественности опухоли, поскольку, например, существуют злокачественные глиомы без признаков накопления контрастного препарата [132] и глиомы низкой степени злокачественности, накапливающие контрастный препарат [145, 153]. В настоящее время происходит трансформация представления о степени злокачественности опухоли в сторону преобладания молекулярно-генетического метода диагностики. С учетом изменений в морфологических классификациях опухолей головного мозга развиваются новые направления в лучевой диагностике. К первостепенным задачам нейрорентгенологии относится поиск методов неинвазивной оценки IDH1-статуса глиом головного мозга. Специфичный симптом «T2-FLAIR-несоответствия» имеет недостаток в виде невысокой чувствительности [117]. МР-релаксометрия, особенно с учетом скорости исследования и простоты выполнения протокола, представляется одним из перспективных методов в диагностике молекулярно-генетического статуса глиом. Выполненные зарубежными коллективами релаксометрические исследования глиом головного мозга являются немногочисленными опубликованы в 2020-2021 годы, то есть относятся к переднему краю науки. По имеющимся данным, время релаксации T1 и время

релаксации T2 в IDH1-мутантных опухолях имеют большие значения по сравнению с опухолями дикого типа [83, 84].

Для большего приближения нейровизуализации к предсказанию нейropатоморфологических данных требуется оценка рентгенологических данных как предикторов морфологических маркеров. Имеющиеся в литературе данные о роли МР-релаксометрии в решении данной задачи многочисленны, разрознены и в некоторых случаях противоречивы. На ранних этапах не было выявлено разницы между пролиферативной активностью в глиомах и их релаксометрическими свойствами [38]. В сравнительно недавних исследованиях была показана связь плотноклеточности глиом не только с данными стандартных МРТ [37], но и с МР-релаксометрическими данными [86]. Современные исследования по поиску коррелятов МР-релаксометрии с пролиферативной и антиапоптотической активностью в глиомах отсутствуют. Необходимость повышения точности сопоставления данных МРТ и точек получения гистологических образцов требует использования нейронавигационных систем.

Таким образом, мы предположили возможность предсказания морфологических свойств глиальных опухолей головного мозга, а именно степени злокачественности, IDH1-статуса, пролиферативной и антиапоптотической активности, с помощью МР-релаксометрии. Кроме того, целесообразным являлось изучение релаксометрических свойств головного мозга у пациентов с глиальными опухолями в сравнении со здоровыми добровольцами.

Целью настоящей работы было изучить регионы глиом головного мозга и вещества головного мозга с использованием МР-релаксометрии, сопоставить возможности МР-релаксометрии с данными морфологического исследования и традиционными методиками МР-визуализации глиальных опухолей.

Для достижения цели работы проведено исследование вещества головного мозга у здоровых добровольцев и пациентов с глиальными опухолями головного мозга по методу MAGiC, изучение возможностей дифференцирования степеней

злокачественности глиом и IDH1-статуса на основании показателей времени релаксации и протонной плотности, сравнение количественных показателей между областями интереса глиом, а также с окружающим веществом головного мозга, поиск корреляций показателей релаксации, протонной плотности с нейropатоморфологическими маркерами (пролиферативный индекс Ki-67, антиапоптотический индекс Vcl-2), данными диффузионной и перфузионной МРТ.

Группа исследования включала 72 пациента с впервые выявленными супратенториальными глиальными опухолями, проходившими обследование и лечение в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России с 2018 по 2021 гг. Протокол МР-сканирования в группе исследования включал стандартное структурное МР-исследование, МР-релаксометрическое исследование по технологии MAGiC, ASL-перфузионное исследование (у всех 72 пациентов), DWI – у 71 пациента. Всем пациентам в группе исследования было выполнено хирургическое вмешательство в объеме максимально возможного удаления опухоли, открытой или стереотаксической биопсии.

Контрольная группа включала 40 пациентов без интракраниальных объемных образований, обследование которых было проведено в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в 2018-2019 гг. Протокол МР-сканирования в контрольной группе включал стандартное структурное МР-исследование и МР-релаксометрическое исследование по технологии MAGiC.

В контрольной группе и группе пациентов с глиомами выбирали области интереса площадью от 5 до 50 мм² в белом (9 областей) и сером (11 областей) веществе головного мозга. В контрольной группе для парных областей интереса осуществлялся расчёт средних значений показателей. В группе пациентов с глиомами анализ визуально интактного белого вещества проводился у 41 пациента возрастом не старше 60 лет с односторонним распространением опухолей на контралатеральной стороне относительно опухоли. Кроме того, в группе пациентов с глиомами сегментировали белое вещество в пределах 10 мм от

видимой границы опухоли и в симметричной зоне в белом веществе контралатерального полушария большого мозга.

Среди 72 пациентов группы исследования у 18 были выявлены глиальные опухоли grade II, у 23 пациентов – grade III, у 31 пациента – grade IV. У 61 пациента проводился анализ IDH1-статуса. Было выявлено 29 IDH1-мутатных опухолей (10 grade II, 17 grade III, 2 grade IV), 32 опухоли дикого типа (4 grade II, 4 grade III, 24 grade IV).

Для сравнения опухолей разных степеней злокачественности и различного IDH1-статуса сегментировали следующие области интереса: зона опухоли, накапливающая контрастный препарат; кистозный или некротический компонент; неконтрастируемая зона опухоли. Осуществляли сравнение релаксометрических показателей и протонной плотности между контрастируемой и неконтрастируемой областями глиом, а также между неконтрастируемой областью и визуально интактным белым веществом мозга в пределах 1 см от границы опухоли.

При выполнении открытого оперативного вмешательства у 53 пациентов выполняли пошаговую биопсию с применением нейронавигационных систем для выбора точек в следующих областях: контрастируемая область (область активного роста опухоли) – 49 точек у 34 пациентов, неконтрастируемой зоне диффузного роста опухоли, или отёка-инфильтрации – 138 точек у 53 пациентов, а также в неизменном по данным T2-FLAIR белом веществе головного мозга по ходу хирургического доступа – 56 точек у 40 пациентов.

Статистический анализ производился в программах Statistica, IBM SPSS. Использовали средние значения показателей (время T1, время T2, протонная плотность, ИКД, CBF) по областям интереса. Статистический анализ осуществлялся с применением непараметрических методов (критерии Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, множественные апостериорные сравнения с помощью соответствующего непараметрического критерия в IBM SPSS, критерий

Спирмена). Для определения чувствительности и специфичности проводился ROC-анализ.

При анализе показателей релаксации и протонной плотности выявлен ряд регионарных и межполушарных различий для белого и серого вещества здоровых добровольцев, показаны корреляции релаксометрических показателей с возрастом пациентов, что может иметь физиологическую основу в виде различных степеней миелинизации (в т.ч. кортикальной), гидратации миелина и плотности расположения нервных волокон. Кроме того, были продемонстрированы различия между белым и серым веществом пациентов с глиомами и здоровых добровольцев, которые могут быть связаны с изменением тонкой структуры организации вещества мозга. В целом, за исключением единичных областей, измеренные значения релаксометрических показателей были выше в группе пациентов с опухолями. Тем не менее, значения времени релаксации и протонной плотности значимо не отличались между белым веществом по периферии опухоли и симметричным белым веществом контралатерального полушария, что может отражать наличие общих процессов вовлечения мозгового вещества не только непосредственно вблизи опухоли. Таким образом, релаксометрические показатели позволяют визуализировать тонкие изменения интактного вещества головного мозга, как физиологические, так и патофизиологические.

На основании результатов исследования выявлена диагностическая способность всех релаксометрических показателей в дифференцировании между глиомами grade III и grade IV. Более низкие значения времени T1, T2 и протонной плотности в неконтрастируемой части опухоли (ниже 1189,59 мс (чувствительность 0,739; специфичность 0,839; AUC 0,844), 133,02 мс (чувствительность 0,783; специфичность 0,742; AUC 0,808), 80,88% (чувствительность 0,696; специфичность 0,677; AUC 0,825), соответственно) свидетельствовали в пользу глиобластомы. С учетом наличия инфильтрации зоны отёка опухолевыми клетками, возможна меньшая гидратация перитуморальной зоны глиобластомы. Протонная плотность также позволяла дифференцировать

неконтрастируемые зоны глиобластом и опухолей grade II (значения менее 81,82% (чувствительность 0,778; специфичность 0,871; AUC 0,826) свидетельствовали в пользу глиобластомы). Дифференцирование глиом grade II и grade IV является важным, поскольку часть глиом низкой степени злокачественности (в т.ч. в нашей выборке) имеет фокусы патологического контрастирования и, соответственно, при визуальной оценке может быть интерпретирована как глиомы высокой степени злокачественности. Незначимая тенденция к большим релаксометрическим показателям в глиомах grade III по сравнению с grade II может быть объяснена сосуществованием процессов отёка и инфильтрации и некоторым увеличением вазогенного отёка при усилении тканевой анаплазии.

Важным результатом исследования является выявление значимых релаксометрических различий в неконтрастируемой зоне IDH1-мутантных опухолей и опухолей дикого типа. IDH1-мутантные опухоли имели большие значения времени T1, времени T2, протонной плотности (пороговые значения для дифференцирования составляли 1185,83 мс (чувствительность 0,724; специфичность 0,687; AUC 0,79), 135,31 мс (чувствительность 0,759; специфичность 0,781; AUC 0,827), 81,82% (чувствительность 0,724; специфичность 0,719; AUC 0,774), соответственно). Наличие указанной мутации влечет за собой накопление 2-гидроксиглутарата в опухоли. Несмотря на имеющуюся туморогенность данного метаболита, в мутантных глиомах отмечается угнетение сигнального пути PI3K/Akt, что может приводить к усилению апоптоза опухолевых клеток и большей выживаемости пациентов [42, 83]. Неинвазивное предсказание наличия или отсутствия данной мутации в опухолевой ткани может быть важным диагностическим шагом, с учетом имеющихся данных о прогностической ценности молекулярно-генетического профиля опухоли [97]. Приведенные клинические примеры позволили продемонстрировать совместную применимость MAGiC и ASL-перфузии в неинвазивной оценке IDH1-статуса и случаи взаимного дополнения данных методов.

В ходе исследования были выявлены большие значения времени T1, времени T2 и протонной плотности в неконтрастируемой зоне опухоли по сравнению с визуально интактным белым веществом по её периферии. Характеристики количественного дифференцирования неконтрастируемой зоны опухоли и интактного белого вещества по ходу хирургического доступа представляют возможность не только для визуального и качественного, но и количественного различения данных зон на основании релаксометрических изображений с использованием соответствующих пороговых значений (T1 832,1 мс (чувствительность 1; специфичность 0,967; AUC 0,999), время T2 97,5 мс (чувствительность 1; специфичность 0,967; AUC 0,999), протонная плотность 73,64% (чувствительность 1; специфичность 1; AUC 1), соответственно). Также в зоне активного роста опухоли были выявлены большие показатели времени T1 и протонной плотности по сравнению с неконтрастируемой (пороговые значения составляли 1217,86 мс (чувствительность 0,738; специфичность 0,81; AUC 0,789) и 82,02% (чувствительность 0,81; специфичность 0,833; AUC 0,844), соответственно). Существуют данные относительно более высокой перфузии в зоне активного роста опухоли, однако значения кровотока, в отличие от релаксометрических показателей в нашей работе, не отличались между перифокальной зоной отека-инфильтрации и веществом головного мозга по данным литературы, что, вероятно, может быть связано с отсутствием активного ангиогенеза в зоне отека-инфильтрации [57].

Для поиска корреляций между данными нейрпатоморфологии и МР-релаксометрии применялось сопоставление точек получения биоптатов и данных МРТ с помощью нейронавигационных систем. Получены сходные по абсолютному значению коэффициенты корреляции Спирмена для индекса Ki-67 и данных времени T1 ($R = -0,36$, $p = 0,012$, для подгруппы глиом grade IV $R = -0,39$, $p = 0,019$), времени T2 ($R = -0,37$, $p = 0,0098$), ИКД ($R = -0,33$, $p = 0,02$), CBF ($R = 0,35$, $p = 0,014$).

При проведении поправок на множественные тесты к скорректированному критическому значению $p = 0,01$ приближались только показатели корреляции

только для T2 и Ki-67. Мы считаем необходимым указать на наличие потенциальной физической и физиологической основы для вышеописанных взаимосвязей. В нашем исследовании показатели релаксации и индекс пролиферативной активности Ki67 характеризовались тенденцией к обратной корреляции. В свою очередь, в исследовании Chang *et al.* была продемонстрирована обратная корреляция между интенсивностью МР-сигнала на T2-FLAIR-изображениях и плотноклеточностью глиальных опухолей [37]. Авторы работы предполагают, что в более плотноклеточных участках менее выражено явление вазогенного отёка, в то время как участки патологической ткани, содержащие большее количество тканевой воды, имеют более высокое время T2 и, соответственно, являются более гиперинтенсивными на T2-взвешенных изображениях. Заслуживает внимание и тенденция к корреляции между опухолевым кровотоком и индексом Ki67. Сходные значения коэффициента корреляции относительного кровотока и индекса Ki67 в глиальных опухолях были получены в работе Wang и Dong [149]. Нельзя исключить возможность несовпадения областей наибольшей перфузии и максимальной клеточной пролиферации. Разнонаправленность тенденций взаимосвязи индекса антиапоптотической активности Bcl-2 в неконтрастируемой зоне глиом grade II с протонной плотностью ($R = -0,34$, $p = 0,027$) и временем T2 ($R = 0,27$, $p = 0,043$) не находит однозначного объяснения в существующей литературе.

Были выявлены различия времени T1 ($p < 0,01$), времени T2 ($p < 0,01$), протонной плотности ($p < 0,05$) и CBF ($p < 0,05$) между участками зоны активного роста глиом высокой степени злокачественности со значениями индекса Ki-67 ниже 10% и значениями индекса Ki-67 10% и более. Показатели T1, T2 и протонной плотности ниже 1331,62 мс (чувствительность 0,722; специфичность 0,677; AUC 0,722), 148,58 мс (чувствительность 0,667; специфичность 0,839; AUC 0,767), 84,62% (чувствительность 0,667; специфичность 0,71; AUC 0,708), соответственно, в сочетании с повышением кровотока выше 50,82 мл/100г/мин (чувствительность

0,677; специфичность 0,778; AUC 0,676) свидетельствовали о более высокой пролиферативной активности.

При анализе крупных сегментированных зон интереса была выявлена прямая корреляция между ИКД и показателями T1, T2, а также – протонной плотностью, во всех изученных зонах (кистозный и некротический компонент, контрастируемая и неконтрастируемая части опухоли). Корреляции релаксометрических показателей с данными МР-перфузии (CBF) в кистозном и некротическом компоненте были отрицательными для времени T2 ($R = -0,46$; $p < 0,01$) и протонной плотности ($R = -0,31$; $p = 0,043$, незначима при применении поправки Бонферрони). В неконтрастируемой части опухоли выявлена прямая корреляция CBF и протонной плотности, однако её выраженность была слабая ($R = 0,28$; $p = 0,019$). В контрастируемой зоне при анализе крупных зон интереса не было выявлено корреляций данных перфузии и релаксометрии. Вместе с тем, статистически значимая обратная корреляция времени T2 и CBF в данной зоне была продемонстрирована при анализе фокальных зон интереса, полученных в части исследования с применением нейронавигационных систем ($R = -0,45$; $p = 0,0013$). Также отмечались тенденция к обратной корреляции времени T2 и CBF в неконтрастируемой зоне, незначимая при коррекции на множественные сравнения ($R = -0,28$; $p = 0,04$), и значимая прямая корреляция протонной плотности с CBF в данном регионе ($R = 0,5$; $p < 0,001$).

Действительно, участки повышенного кровотока соответствуют регионам с высокой тканевой анаплазией, поэтому снижение количества тканевой воды и, соответственно, времени T2, представляются нам отражающими реальные патофизиологические изменения в активно растущей солидной опухолевой ткани. Следует подчеркнуть, что данная закономерность соблюдалась только при анализе небольших, фокальных зон интереса, но не средних значений по всему объему контрастируемой зоны. Возможным объяснением данного факта является выраженная гетерогенность строения опухолевых регионов и присутствие, например, в контрастируемом «ядре» опухоли участков как с высокой, так и с

низкой перфузией. В свою очередь, выбор более компактных зон для анализа позволял уменьшить отклонение от среднего значения и, несмотря на небольшой размер фокуса, сделать анализ более достоверным. Меньшая однозначность данных о взаимосвязи релаксометрических и перфузионных показателей наблюдается при анализе зоны опухоли, не накапливающей контрастный препарат. Следует учитывать, что использованная нами в ходе работы импульсная последовательность позволяет визуализировать релаксометрические показатели без разделения на тканевые компартменты (например, показатели T2 для воды тканевой фракции и воды, ассоциированной с миелином) [112].

Таким образом, следует заключить о наличии у метода МР-релаксометрии возможностей для неинвазивной оценки степени злокачественности глиом головного мозга и молекулярно-генетического статуса, дифференцировании различных зон в глиомах. Имеющиеся взаимосвязи данных метода с морфологическими параметрами могут быть полезны на этапе комплексной предоперационной МР-диагностики. МР-релаксометрия, имеющая отличную физическую основу по сравнению с диффузионно-взвешенной и перфузионной МРТ, представляется важным дополнением к современному диагностическому протоколу обследования пациентов с глиальными опухолями.

ВЫВОДЫ

1. МР-релаксометрия позволяет выявлять регионарные и возрастные изменения вещества головного мозга, а также межполушарную асимметрию.

2. Релаксометрические показатели визуально интактного по данным стандартных МР-изображений белого и серого вещества головного мозга значимо различаются при сравнении пациентов с глиомами и здоровых добровольцев ($p < 0,05$). Белое вещество в пределах 10 мм от границы глиальной опухоли значимо не отличается от белого вещества контралатерального (интактного) полушария по данным показателей МР-релаксометрии.

3. Значения времени релаксации T1 и T2 являются более высокими в неконтрастируемой зоне глиом grade III при сравнении с grade IV ($p < 0,001$), при этом релаксометрические показатели позволяют проводить дифференциальную диагностику глиом grade III и grade IV. Значения протонной плотности являются более высокими в неконтрастируемой зоне глиом grade II при сравнении с grade IV ($p < 0,001$), что позволяет проводить дифференциальную диагностику.

4. Значения времени релаксации T1, времени релаксации T2, протонной плотности являются более высокими в неконтрастируемой зоне IDH1-мутантных глиом при сравнении с глиомами дикого типа ($p < 0,001$), при этом релаксометрические показатели позволяют проводить дифференциальную диагностику глиом с различным IDH1-статусом на основании диффузной неконтрастируемой зоны.

5. Значения T1 и протонной плотности в зоне активного роста глиом высокой степени злокачественности значимо выше, чем в перифокальной зоне отёка-инфильтрации ($p < 0,01$), при этом возможно количественное дифференцирование между данными зонами. Значения T1, T2, протонной плотности в перифокальной зоне отёка-инфильтрации выше, чем в белом веществе по периферии глиом ($p < 0,001$), при этом возможно их количественное дифференцирование.

6. Существует тенденция к обратной взаимосвязи между значениями времени релаксации T1, T2 и пролиферативного индекса Ki-67 в зоне активного роста глиальных опухолей ($R = -0,36$ и $-0,37$, $p < 0,05$), при этом релаксометрические показатели позволяют дифференцировать участки с пролиферативным индексом $Ki-67 < 10\%$ и $Ki-67 \geq 10\%$ ($p < 0,01$). Тенденция к взаимосвязи релаксометрических показателей с данными уровня экспозиции маркера Vcl-2 в неконтрастируемой зоне глиом разнонаправлена – имеется тенденция к прямой взаимосвязи для времени T2 в глиомах grade III ($R = 0,27$, $p < 0,05$), обратной – для протонной плотности в глиомах grade II ($R = -0,34$, $p < 0,05$).

7. Существует прямая взаимосвязь между измеряемым коэффициентом диффузии и релаксометрическими показателями: в кистозном и некротическом компоненте опухоли – с временем T1, временем T2, протонной плотностью ($R = 0,68-0,77$, $p < 0,001$); в неконтрастируемой части опухоли – с временем T1, временем T2, протонной плотностью ($R = 0,54-0,83$, $p < 0,001$); в контрастируемой зоне опухоли с временем T1 ($R = 0,54$; $p < 0,001$) и временем T2 ($R = 0,63$; $p < 0,001$). Существует обратная взаимосвязь между временем T2 и кровотоком в зоне активного роста глиальных опухолей ($R = -0,45$; $p < 0,01$), кистозном и некротическом компоненте ($R = -0,46$; $p < 0,01$), прямая взаимосвязь между протонной плотностью и кровотоком в перифокальной зоне глиобластом ($R = 0,5$; $p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения предоперационной дифференциальной диагностики между глиомами grade II и grade IV, grade III и grade IV целесообразно включение МР-релаксометрии в базовый протокол МР-томографии.

2. Для получения неинвазивных предикторов IDH1-статуса глиальной опухоли целесообразно применение МР-релаксометрии в рамках базового протокола МР-томографии.

3. При анализе релаксометрических карт целесообразно исследование не только средних значений релаксометрических показателей по всей опухоли или крупным регионам, но также и выделение отдельных фокусов, например участков, в которых более низкие значения времени T1, T2, протонной плотности (ниже 1331,62 мс, 148,58 мс, 84,62%, соответственно) сочетаются с повышением кровотока (выше 50,82 мл/100г/мин) на перфузионных картах. Данный подход позволяет предположить наличие участков с большей пролиферативной активностью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

КУ – контрастное усиление

МР – магнитно-резонансный, магнитно-резонансная

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПП – протонная плотность

ЦНС – центральная нервная система

ANTs – advanced normalization tools – передовые инструменты для нормализации (программное обеспечение для регистрации медицинских изображений)

ASL – arterial spin labeling – маркирование артериальных спинов

BRATS – brain tumor image segmentation benchmark – тестирование производительности алгоритмов сегментации опухолей головного мозга по данным визуализации

CaPTk – cancer imaging phenomics toolkit – инструментарий исследования визуализационного фенотипа (феномики) опухолей

CBF – cerebral blood flow – церебральный кровоток

CBV – cerebral blood volume – объемный церебральный кровоток

CPMG – Carr-Purcell-Meiboom-Gill – название импульсной последовательности (аббревиатура фамилий авторов)

DICOM – digital imaging and communications in medicine – медицинский отраслевой формат изображений и передачи данных

DWI – diffusion-weighted imaging – диффузионно-взвешенные изображения

ETL – echo train length – длина полосы эхо

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery – импульсная последовательность «инверсия-восстановление» с подавлением сигнала от жидкости

FOV – field-of-view – поле зрения

FSE – fast spin echo – быстрое спиновое эхо

FSPGR BRAVO – fast spoiled gradient echo brain volume – импульсная последовательность «быстрое градиентное эхо с очищением» с возможностью мультипланарной реконструкции

IDH – изоцитратдегидрогеназа (isocitrate dehydrogenase)

MAGiC – magnetic resonance image compilation – метод компиляции МР-изображений

NEX – number of excitations – число возбуждений

NifTI – neuroimaging informatics technology initiative – инициатива в области технологии нейровизуализационной информатики (формат изображений)

RANO – response assessment in neuro-oncology – критерии оценки ответа в нейроонкологии

rCBV – relative cerebral blood volume – относительный церебральный объемный кровоток

SSFP – steady-state free precession – свободная прецессия в стационарном состоянии

TE –time of echo – время эхо

TD – time of delay – время задержки

TI – inversion time – время инверсии

TR – repetition time – время повторения

VEGF – vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов

ZIP – zero interpolation filling – интерполяция посредством заполнения нулевыми значениями

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баталов, А. И. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом / А. И. Баталов, Н. Е. Захарова, Э. Л. Погосбекян, Л. М. Фадеева, С. А. Горяйнов, А. А. Баев, Е. И. Шульц, Д. М. Челушкин, А. А. Потапов, И. Н. Пронин // Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. – 2018. – №6. – С. 15-22.
2. Беляев, А. Ю. Феномен «несоответствия» режимов T2 и T2-FLAIR как нейровизуализационный биомаркер генетического профиля анапластических астроцитом / А. Ю. Беляев, Д. Ю. Усачев, И. Н. Пронин, А. И. Баталов, Р. М. Афандиев, С. Г. Галстян // Медицинская визуализация. – 2021. – Т.25, № 1. – С. 147-158.
3. Демяшкин, Г. А. IDH1- и IDH2-мутации в глиальных опухолях головного мозга — новый антионкогенный механизм / Г. А. Демяшкин, П. В. Никитин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 4. – С. 134-139.
4. Демяшкин, Г. А. Роль мутации гена IDH-1 в развитии астроцитом головного мозга и моделирование антионкогенной внутриклеточной защиты / Г. А. Демяшкин, П. В. Никитин, Е. Г. Чмутин, Б. С. Дшилкашиев // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2017. № 9. – С. 34-42.
5. Захарова, Н. Е. Современные стандарты МРТ-диагностики опухолевых поражений головного мозга / Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин, А. И. Баталов, Е. И. Шульц, А. Н. Тюрина, А. А. Баев, Л. М. Фадеева // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2020. – Т. 84, № 3. – С. 102-112.
6. Петряйкин, А.В. Изучение биофизических основ отека головного мозга методом магнитно-резонансной томографии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19, 03.00.02 / Петряйкин Алексей Владимирович. – М., 1996. – 140 с.
7. Тоноян, А. С. Корреляция диффузионно-куртозисной МРТ с пролиферативной активностью глиом головного мозга / А. С. Тоноян, И. Н. Пронин, Д. И. Пицхелаури, Л. В. Шишкина, Л. М. Фадеева, Э. Л. Погосбекян,

Н. Е. Захарова, Е. И. Шульц, Н. В. Хачанова, В. Н. Корниенко, А. А. Потапов // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2015. – Т. 79, № 6. – С. 5-14.

8. Тоноян, А. С. Диффузионно-куртозисная МРТ в диагностике злокачественности глиом головного мозга / А. С. Тоноян, И. Н. Пронин, Д. И. Пицхелаури, Н. В. Хачанова, Л. М. Фадеева, Э. Л. Погосбекян, Н. Е. Захарова, А. А. Потапов, Е. И. Шульц, А. Е. Быканов, Ю. Г. Яковленко, В. Н. Корниенко // Медицинская визуализация. – 2015. № 1. – С. 7-18.

9. Туркин, А.М. Диагностика опухолей головного мозга с помощью МР-томографии в поле сверхнизкой напряженности: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.28, 14.00.19 / Туркин Александр Мирович. – М., 1990. – 139 с.

10. Туркин, А. М. Диффузионная куртозисная МРТ в оценке перитуморального отека глиобластом и метастазов в головной мозг / А. М. Туркин, Э. Л. Погосбекян, А. С. Тоноян, Е. И. Шульц, И. И. Максимов, М. Б. Долгушин, Н. В. Хачанова, Л. М. Фадеева, Т. В. Мельникова-Пицхелаури, Д. И. Пицхелаури, И. Н. Пронин, В. Н. Корниенко // Медицинская визуализация. – 2017. № 4. – С. 97-112.

11. Чехонин, И. В. Магнитно-резонансная релаксометрия в оценке субрегионов глиом головного мозга высокой степени злокачественности – нейровизуализационные и морфологические корреляты / И. В. Чехонин, А. И. Баталов, Н. Е. Захарова, Э. Л. Погосбекян, П. В. Никитин, А. Е. Быканов, Д. И. Пицхелаури, И. Н. Пронин // Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. – 2021. – Т. 80, № 4. – С. 41-48.

12. Чехонин, И. В. Магнитно-резонансная релаксометрия и диффузионно-взвешенная МРТ в оценке степеней злокачественности и IDH1-статуса глиальных опухолей головного мозга / И. В. Чехонин, Э. Л. Погосбекян, П. В. Никитин, А. И. Баталов, А. Е. Быканов, С. А. Маряшев, Д. И. Пицхелаури, Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин // Russian Electronic Journal of Radiology (REJR) – Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 21-31.

13. Чехонин, И. В. Сигнальные характеристики вещества головного мозга по данным стандартных и синтетических магнитно-резонансных изображений / И. В. Чехонин, А. М. Шевченко, Л. М. Фадеева, Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. № 1(S). – С. 41-42.
14. Чехонин, И. В. Магнитно-резонансная релаксометрия в исследовании вещества головного мозга: возможности метода MAGiC / И. В. Чехонин, А. М. Шевченко, Л. М. Фадеева, Е. И. Шульц, А. И. Баталов, Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин // Радиология - практика. – 2020. – Т. 80, № 2. – С. 20-36.
15. Шурхай, В. А. Применение безрамной системы интраоперационной электромагнитной навигации при транскраниальных и эндоскопических нейрохирургических вмешательствах / В. А. Шурхай, С. А. Горяйнов, М. А. Кутин, С. А. Еолчиян, Д. Н. Капитанов, Д. В. Фомичев, П. Л. Калинин, А. Н. Шкарубо, Д. Н. Копачев, А. Г. Меликян, М. В. Нерсисян, А. М. Шкатова, А. Н. Коновалов, А. А. Потапов // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2017. – Т. 81, № 5. – С. 5-16.
16. Abdalla, G. Glioma surveillance imaging: current strategies, shortcomings, challenges and outlook / G. Abdalla, A. Hammam, M. Anjari, D. F. D'Arco, D. S. Bisdas // BJR Open. – 2020. – Vol. 2, № 1. – P. 20200009.
17. Almairac, F. Contralesional macrostructural plasticity of the insular cortex in patients with glioma: A VBM study / F. Almairac, H. Duffau, G. Herbet // Neurology. – 2018. – Vol. 91, № 20. – P. e1902-e1908.
18. An, H. Quantitative measurements of cerebral blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging / H. An, W. Lin // J Cereb Blood Flow Metab. – 2000. – Vol. 20, № 8. – P. 1225-36.
19. Andersen, C. Resorption of peritumoural oedema in cerebral gliomas during dexamethasone treatment evaluated by NMR relaxation time imaging / C. Andersen, J. C. Haselgrove, S. Doenstrup, J. Astrup, C. Gyldensted // Acta Neurochir (Wien). – 1993. – Vol. 122, № 3-4. – P. 218-24.

20. Appelboom, G. Stereotactic modulation of blood-brain barrier permeability to enhance drug delivery / G. Appelboom, A. Detappe, M. LoPresti, S. Kunjachan, S. Mitrasinovic, S. Goldman, S. D. Chang, O. Tillement // *Neuro Oncol.* – 2016. – Vol. 18, № 12. – P. 1601-1609.
21. Araki, T. Magnetic resonance imaging of brain tumors: measurement of T1. Work in progress / T. Araki, T. Inouye, H. Suzuki, T. Machida, M. Iio // *Radiology.* – 1984. – Vol. 150, № 1. – P. 95-8.
22. Armocida, D. Is Ki-67 index overexpression in IDH wild type glioblastoma a predictor of shorter Progression Free survival? A clinical and Molecular analytic investigation / D. Armocida, A. Frati, M. Salvati, A. Santoro, A. Pesce // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2020. – Vol. 198. – P. 106126.
23. Avants, B.B. ANTs – Advanced Normalization Tools [Электронный ресурс] / B. B. Avants, N. J. Tustison, H. J. Johnson, G. Song, P. A. Cook, J. T. Duda, B. M. Kandel // Режим доступа: <http://stnava.github.io/ANTs> (дата обращения: 01.05.2021).
24. Badve, C. MR Fingerprinting of Adult Brain Tumors: Initial Experience / C. Badve, A. Yu, S. Dastmalchian, M. Rogers, D. Ma, Y. Jiang, S. Margevicius, S. Pahwa, Z. Lu, M. Schluchter, J. Sunshine, M. Griswold, A. Sloan, V. Gulani // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2017. – Vol. 38, № 3. – P. 492-499.
25. Badve, C. Simultaneous T1 and T2 Brain Relaxometry in Asymptomatic Volunteers using Magnetic Resonance Fingerprinting / C. Badve, A. Yu, M. Rogers, D. Ma, Y. Liu, M. Schluchter, J. Sunshine, M. Griswold, V. Gulani // *Tomography.* – 2015. – Vol. 1, № 2. – P. 136-144.
26. Barnholtz-Sloan, J. S. Epidemiology of Brain Tumors / J. S. Barnholtz-Sloan, Q. T. Ostrom, D. Cote // *Neurol Clin.* – 2018. – Vol. 36, № 3. – P. 395-419.
27. Bell, B. A. Brain water measured by magnetic resonance imaging. Correlation with direct estimation and changes after mannitol and dexamethasone / B. A. Bell, M. A. Smith, D. M. Kean, C. N. McGhee, H. L. MacDonald, J. D. Miller,

G. H. Barnett, J. L. Tocher, R. H. Douglas, J. J. Best // *Lancet*. – 1987. – Vol. 1, № 8524. – P. 66-9.

28. Belliveau, J. G. Apparent transverse relaxation (R_2^*) on MRI as a method to differentiate treatment effect (pseudoprogression) versus progressive disease in chemoradiation for malignant glioma / J. G. Belliveau, G. S. Bauman, D. Macdonald, M. Macdonald, L. M. Klassen, R. S. Menon // *J Med Imaging Radiat Oncol*. – 2018. – Vol. 62, № 2. – P. 224-231.

29. Bipin Mehta, B. Magnetic resonance fingerprinting: a technical review / B. Bipin Mehta, S. Coppo, D. Frances McGivney, J. Ian Hamilton, Y. Chen, Y. Jiang, D. Ma, N. Seiberlich, V. Gulani, M. Alan Griswold // *Magn Reson Med*. – 2019. – Vol. 81, № 1. – P. 25-46.

30. Blystad, I. Quantitative MRI for analysis of peritumoral edema in malignant gliomas / I. Blystad, J. B. M. Warntjes, O. Smedby, P. Lundberg, E. M. Larsson, A. Tisell // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. e0177135.

31. Blystad, I. Quantitative MRI using relaxometry in malignant gliomas detects contrast enhancement in peritumoral oedema / I. Blystad, J. B. M. Warntjes, Ö. Smedby, P. Lundberg, E. M. Larsson, A. Tisell // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 17986.

32. Bontempi, P. Quantitative Multicomponent T2 Relaxation Showed Greater Sensitivity Than Flair Imaging to Detect Subtle Alterations at the Periphery of Lower Grade Gliomas / P. Bontempi, U. Rozzanigo, D. Amelio, D. Scartoni, M. Amichetti, P. Farace // *Front Oncol*. – 2021. – Vol. 11. – P. 651137.

33. Brady, T. J. Preliminary clinical results of proton (^1H) imaging of cranial neoplasms: in vivo measurements of T1 and mobile proton density / T. J. Brady, F. S. Buonanno, I. L. Pykett, P. F. New, K. R. Davis, G. M. Pohost, J. P. Kistler // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 1983. – Vol. 4, № 3. – P. 225-8.

34. Broen, M. P. G. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study / M. P. G. Broen, M. Smits, M. M. J. Wijnenga, H. J. Dubbink, M. Anten, O. Schijns,

J. Beckervordersandforth, A. A. Postma, M. J. van den Bent // *Neuro Oncol.* – 2018. – Vol. 20, № 10. – P. 1393-1399.

35. Bydder, G. M. Clinical NMR imaging of the brain: 140 cases / G. M. Bydder, R. E. Steiner, I. R. Young, A. S. Hall, D. J. Thomas, J. Marshall, C. A. Pallis, N. J. Legg // *AJR Am J Roentgenol.* – 1982. – Vol. 139, № 2. – P. 215-36.

36. Carey, D. Quantitative MRI provides markers of intra-, inter-regional, and age-related differences in young adult cortical microstructure / D. Carey, F. Caprini, M. Allen, A. Lutti, N. Weiskopf, G. Rees, M. F. Callaghan, F. Dick // *Neuroimage.* – 2018. – Vol. 182. – P. 429-440.

37. Chang, P. D. A Multiparametric Model for Mapping Cellularity in Glioblastoma Using Radiographically Localized Biopsies / P. D. Chang, H. R. Malone, S. G. Bowden, D. S. Chow, B. J. A. Gill, T. H. Ung, J. Samanamud, Z. K. Englander, A. M. Sonabend, S. A. Sheth, G. M. McKhann, 2nd, M. B. Sisti, L. H. Schwartz, A. Lignelli, J. Grinband, J. N. Bruce, P. Canoll // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2017. – Vol. 38, № 5. – P. 890-898.

38. Chatel, M. T1 and T2 proton nuclear magnetic resonance (N.M.R.) relaxation times in vitro and human intracranial tumours. Results from 98 patients / M. Chatel, F. Darcel, J. de Certaines, L. Benoist, A. M. Bernard // *J Neurooncol.* – 1986. – Vol. 3, № 4. – P. 315-21.

39. Chekhonin, I. Combination of magnetic resonance relaxometry and ASL perfusion in assessment of high-grade glioma subregions and surrounding brain tissue / I. Chekhonin, A. Batalov, Tyurina A., E. Pogosbekian, P. Nikitin, A. Bykanov, N. Zakharova, D. Pitskhelauri, I. N. Pronin // *The ECR 2021 Book of Abstracts. Insights Imaging.* – 2021. – Vol. 75, № 12 (Suppl 2). – P. 270.

40. Cheng, H. B. IDH1 mutation is associated with improved overall survival in patients with glioblastoma: a meta-analysis / H. B. Cheng, W. Yue, C. Xie, R. Y. Zhang, S. S. Hu, Z. Wang // *Tumour Biol.* – 2013. – Vol. 34, № 6. – P. 3555-9.

41. Cho, H. H. Classification of the glioma grading using radiomics analysis / H. H. Cho, S. H. Lee, J. Kim, H. Park // *PeerJ.* – 2018. – Vol. 6. – P. e5982.

42. Cohen, A. L. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas / A. L. Cohen, S. L. Holmen, H. Colman // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 345.
43. Damadian, R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance / R. Damadian // *Science.* – 1971. – Vol. 171, № 3976. – P. 1151-3.
44. Davatzikos, C. CBICA – Center for Biomedical Image Computing & Analytics. Cancer Imaging Phenomics Toolkit (CaPTk) [Электронный ресурс] / C. Davatzikos, D. Kontos, R. Verma, Y. Fan, R. T. Shinohara, A. Gastounioti, S. Bakas, S. Pati, S. Rathore, A. Singh, P. Ngo, D. Bounias, A. Getka, J. Minock, G. Murphy, S. M. Ha, A. Bhattarai, A. Wolf, H. Li, R. Kalarot, P. Sridharan, S. Bakas, M. Bergman, C. Sako, S. P. Thakur, A. F. Kazerooni, H. Akbari, A. Sotiras, O. H. Maghsoudi, R. Chitalia. // Режим доступа: <https://cbica.github.io/CaPTk> (дата обращения: 01.05.2021).
45. de Blank, P. Magnetic Resonance Fingerprinting to Characterize Childhood and Young Adult Brain Tumors / P. de Blank, C. Badve, D. R. Gold, D. Stearns, J. Sunshine, S. Dastmalchian, K. Tomei, A. E. Sloan, J. S. Barnholtz-Sloan, A. Lane, M. Griswold, V. Gulani, D. Ma // *Pediatr Neurosurg.* – 2019. – Vol. 54, № 5. – P. 310-318.
46. Deoni, S. C. High-resolution T1 and T2 mapping of the brain in a clinically acceptable time with DESPOT1 and DESPOT2 / S. C. Deoni, T. M. Peters, B. K. Rutt // *Magn Reson Med.* – 2005. – Vol. 53, № 1. – P. 237-41.
47. Deoni, S. C. Quantitative relaxometry of the brain / S. C. Deoni // *Top Magn Reson Imaging.* – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 101-13.
48. Ding, H. Prediction of IDH Status Through MRI Features and Enlightened Reflection on the Delineation of Target Volume in Low-Grade Gliomas / H. Ding, Y. Huang, Z. Li, S. Li, Q. Chen, C. Xie, Y. Zhong // *Technol Cancer Res Treat.* – 2019. – Vol. 18. – P. 1533033819877167.
49. Durand, T. Cognitive outcome after radiotherapy in brain tumor / T. Durand, M. O. Bernier, I. Leger, H. Taillia, G. Noel, D. Psimaras, D. Ricard // *Curr Opin Oncol.* – 2015. – Vol. 27, № 6. – P. 510-5.

50. Egger, K. T2* Relaxometry in Patients with Parkinson's Disease : Use of an Automated Atlas-based Approach / K. Egger, F. Amtage, S. Yang, M. Obmann, R. Schwarzwald, L. Köstering, I. Mader, J. Koenigsdorf, C. Weiller, C. P. Kaller, H. Urbach // Clin Neuroradiol. – 2018. – Vol. 28, № 1. – P. 63-67.

51. Eggleston, J. C. Nuclear magnetic resonance investigations of human neoplastic and abnormal nonneoplastic tissues / J. C. Eggleston, L. A. Saryan, D. P. Hollis // Cancer Res. – 1975. – Vol. 35, № 5. – P. 1326-32.

52. Ellingson, B. M. Quantification of edema reduction using differential quantitative T2 (DQT2) relaxometry mapping in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab / B. M. Ellingson, T. F. Cloughesy, A. Lai, P. L. Nghiemphu, S. Lalezari, T. Zaw, K. Motevalibashinaeini, P. S. Mischel, W. B. Pope // J Neurooncol. – 2012. – Vol. 106, № 1. – P. 111-9.

53. Ellingson, B. M. Quantification of Nonenhancing Tumor Burden in Gliomas Using Effective T2 Maps Derived from Dual-Echo Turbo Spin-Echo MRI / B. M. Ellingson, A. Lai, H. N. Nguyen, P. L. Nghiemphu, W. B. Pope, T. F. Cloughesy // Clin Cancer Res. – 2015. – Vol. 21, № 19. – P. 4373-83.

54. Ellingson, B. M. Quantitative volumetric analysis of conventional MRI response in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab / B. M. Ellingson, T. F. Cloughesy, A. Lai, P. L. Nghiemphu, P. S. Mischel, W. B. Pope // Neuro Oncol. – 2011. – Vol. 13, № 4. – P. 401-9.

55. Ellingson, B. M. Recurrent glioblastoma treated with bevacizumab: contrast-enhanced T1-weighted subtraction maps improve tumor delineation and aid prediction of survival in a multicenter clinical trial / B. M. Ellingson, H. J. Kim, D. C. Woodworth, W. B. Pope, J. N. Cloughesy, R. J. Harris, A. Lai, P. L. Nghiemphu, T. F. Cloughesy // Radiology. – 2014. – Vol. 271, № 1. – P. 200-10.

56. Errante, Y. Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function,

suggesting dechelation / Y. Errante, V. Cirimele, C. A. Mallio, V. Di Lazzaro, B. B. Zobel, C. C. Quattrocchi // *Invest Radiol.* – 2014. – Vol. 49, № 10. – P. 685-90.

57. Fathi Kazerooni, A. Characterization of active and infiltrative tumorous subregions from normal tissue in brain gliomas using multiparametric MRI / A. Fathi Kazerooni, M. Nabil, M. Zeinali Zadeh, K. Firouznia, F. Azmoudeh-Ardalan, A. F. Frangi, C. Davatzikos, H. Saligheh Rad // *J Magn Reson Imaging.* – 2018. – Vol. 48, № 4. – P. 938-950.

58. Fedorov, A. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network / A. Fedorov, R. Beichel, J. Kalpathy-Cramer, J. Finet, J. C. Fillion-Robin, S. Pujol, C. Bauer, D. Jennings, F. Fennessy, M. Sonka, J. Buatti, S. Aylward, J. V. Miller, S. Pieper, R. Kikinis // *Magn Reson Imaging.* – 2012. – Vol. 30, № 9. – P. 1323-41.

59. Fedorov, A. 3D Slicer image computing platform. [Электронный ресурс] / A. Fedorov, R. Beichel, J. Kalpathy-Cramer, J. Finet, J. C. Fillion-Robin, S. Pujol, C. Bauer, D. Jennings, F. Fennessy, M. Sonka, J. Buatti, S. Aylward, J. V. Miller, S. Pieper, R. Kikinis. // Режим доступа: <https://www.slicer.org> (дата обращения: 01.05.2021).

60. Fels, C. Bcl-2 expression in higher-grade human glioma: a clinical and experimental study / C. Fels, C. Schäfer, B. Hüppe, H. Bahn, V. Heidecke, C. M. Kramm, C. Lautenschläger, N. G. Rainov // *J Neurooncol.* – 2000. – Vol. 48, № 3. – P. 207-16.

61. Foltyn, M. T2/FLAIR-mismatch sign for noninvasive detection of IDH-mutant 1p/19q non-codeleted gliomas: validity and pathophysiology / M. Foltyn, K. N. Nieto Taborda, U. Neuberger, G. Brugnara, A. Reinhardt, D. Stichel, S. Heiland, C. Herold-Mende, A. Unterberg, J. Debus, A. von Deimling, W. Wick, M. Bendszus, P. Kickingereder // *Neurooncol Adv.* – 2020. – Vol. 2, № 1. – P. vdaa004.

62. Forst, D. A. Low-grade gliomas / D. A. Forst, B. V. Nahed, J. S. Loeffler, T. T. Batchelor // *Oncologist.* – 2014. – Vol. 19, № 4. – P. 403-13.

63. Friedman, H. S. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma / H. S. Friedman, M. D. Prados, P. Y. Wen, T. Mikkelsen, D. Schiff, L. E. Abrey, W. K. Yung, N. Paleologos, M. K. Nicholas, R. Jensen,

J. Vredenburgh, J. Huang, M. Zheng, T. Cloughesy // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 28. – P. 4733-40.

64. Goldsmith, M. NMR in cancer. XI. Application of the NMR malignancy index to human gastro-intestinal tumors / M. Goldsmith, J. Koutcher, R. Damadian // *Cancer.* – 1978. – Vol. 41, № 1. – P. 183-91.

65. Goyal, A. The T2-FLAIR-mismatch sign as an imaging biomarker for IDH and 1p/19q status in diffuse low-grade gliomas: a systematic review with a Bayesian approach to evaluation of diagnostic test performance / A. Goyal, Y. U. Yolcu, A. Goyal, P. Kerezoudis, D. A. Brown, C. S. Graffeo, S. Goncalves, T. C. Burns, I. F. Parney // *Neurosurg Focus.* – 2019. – Vol. 47, № 6. – P. E13.

66. Granberg, T. Clinical Feasibility of Synthetic MRI in Multiple Sclerosis: A Diagnostic and Volumetric Validation Study / T. Granberg, M. Uppman, F. Hashim, C. Cananau, L. E. Nordin, S. Shams, J. Berglund, Y. Forslin, P. Aspelin, S. Fredrikson, M. Kristoffersen-Wiberg // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 1023-9.

67. Hagiwara, A. SyMRI of the Brain: Rapid Quantification of Relaxation Rates and Proton Density, With Synthetic MRI, Automatic Brain Segmentation, and Myelin Measurement / A. Hagiwara, M. Warntjes, M. Hori, C. Andica, M. Nakazawa, K. K. Kumamaru, O. Abe, S. Aoki // *Invest Radiol.* – 2017. – Vol. 52, № 10. – P. 647-657.

68. Hamilton-Craig, C. R. T1 Mapping for Myocardial Fibrosis by Cardiac Magnetic Resonance Relaxometry-A Comprehensive Technical Review / C. R. Hamilton-Craig, M. W. Strudwick, G. J. Galloway // *Front Cardiovasc Med.* – 2016. – Vol. 3. – P. 49.

69. Hasselblatt, M. Diffuse Astrocytoma, IDH-Wildtype: A Dissolving Diagnosis / M. Hasselblatt, M. Jaber, D. Reuss, O. Grauer, A. Bibo, S. Terwey, U. Schick, H. Ebel, T. Niederstadt, W. Stummer, A. von Deimling, W. Paulus // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2018. – Vol. 77, № 6. – P. 422-425.

70. Hattingen, E. Quantitative T2 mapping of recurrent glioblastoma under bevacizumab improves monitoring for non-enhancing tumor progression and predicts

overall survival / E. Hattingen, A. Jurcoane, K. Daneshvar, U. Pilatus, M. Mittelbronn, J. P. Steinbach, O. Bahr // *Neuro Oncol.* – 2013. – Vol. 15, № 10. – P. 1395-404.

71. Heule, R. Triple-echo steady-state T2 relaxometry of the human brain at high to ultra-high fields / R. Heule, P. Bär, C. Mirkes, K. Scheffler, S. Trattng, O. Bieri // *NMR Biomed.* – 2014. – Vol. 27, № 9. – P. 1037-45.

72. Heule, R. Variable flip angle T1 mapping in the human brain with reduced T2 sensitivity using fast radiofrequency-spoiled gradient echo imaging / R. Heule, C. Ganter, O. Bieri // *Magn Reson Med.* – 2016. – Vol. 75, № 4. – P. 1413-22.

73. Hofer, S. Single-shot T1 mapping of the corpus callosum: a rapid characterization of fiber bundle anatomy / S. Hofer, X. Wang, V. Roeloffs, J. Frahm // *Front Neuroanat.* – 2015. – Vol. 9. – P. 57.

74. Hollis, D. P. Nuclear magnetic resonance studies of several experimental and human malignant tumors / D. P. Hollis, J. S. Economou, L. C. Parks, J. C. Eggleston, L. A. Saryan, J. L. Czeister // *Cancer Res.* – 1973. – Vol. 33, № 9. – P. 2156-60.

75. Horváth, A. Increased diffusion in the normal appearing white matter of brain tumor patients: is this just tumor infiltration? / A. Horváth, G. Perlaki, A. Tóth, G. Orsi, S. Nagy, T. Dóczi, Z. Horváth, P. Bogner // *J Neurooncol.* – 2016. – Vol. 127, № 1. – P. 83-90.

76. House, M. J. Quantitative MR imaging R2 relaxometry in elderly participants reporting memory loss / M. J. House, T. G. St Pierre, J. K. Foster, R. N. Martins, R. Clarnette // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 430-9.

77. Hu, G. Restructuring of contralateral gray matter volume associated with cognition in patients with unilateral temporal lobe glioma before and after surgery / G. Hu, X. Hu, K. Yang, D. Liu, C. Xue, Y. Liu, C. Xiao, Y. Zou, H. Liu, J. Chen // *Hum Brain Mapp.* – 2020. – Vol. 41, № 7. – P. 1786-1796.

78. Hygino da Cruz, Jr., L. C. Pseudoprogession and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma / L. C. Hygino da Cruz, Jr., I. Rodriguez, R. C. Domingues, E. L. Gasparetto, A. G. Sorensen // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2011. – Vol. 32, № 11. – P. 1978-85.

79. Jacob, J. Cognitive impairment and morphological changes after radiation therapy in brain tumors: A review / J. Jacob, T. Durand, L. Feuvret, J. J. Mazon, J. Y. Delattre, K. Hoang-Xuan, D. Psimaras, H. Douzane, M. Ribeiro, L. Capelle, A. Carpentier, D. Ricard, P. Maingon // *Radiother Oncol.* – 2018. – Vol. 128, № 2. – P. 221-228.

80. Kallenberg, K. Abnormalities in the normal appearing white matter of the cerebral hemisphere contralateral to a malignant brain tumor detected by diffusion tensor imaging / K. Kallenberg, T. Goldmann, J. Menke, H. Strik, H. C. Bock, A. Mohr, J. H. Buhk, J. Frahm, P. Dechent, M. Knauth // *Folia Neuropathol.* – 2014. – Vol. 52, № 3. – P. 226-33.

81. Kang, K. M. Application of Synthetic MRI for Direct Measurement of Magnetic Resonance Relaxation Time and Tumor Volume at Multiple Time Points after Contrast Administration: Preliminary Results in Patients with Brain Metastasis / K. M. Kang, S. H. Choi, M. Hwang, R. E. Yoo, T. J. Yun, J. H. Kim, C. H. Sohn // *Korean J Radiol.* – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 783-791.

82. Kapsalaki, E. Z. The Role of the T2-FLAIR Mismatch Sign as an Imaging Marker of IDH Status in a Mixed Population of Low- and High-Grade Gliomas / E. Z. Kapsalaki, A. G. Brotis, A. Tsikrika, C. Tzerefos, T. Paschalis, E. Dardiotis, K. N. Fountas // *Brain Sci.* – 2020. – Vol. 10, № 11. – P. 874.

83. Kern, M. T2 mapping of molecular subtypes of WHO grade II/III gliomas / M. Kern, T. A. Auer, T. Picht, M. Misch, E. Wiener // *BMC Neurol.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 8.

84. Kinoshita M. Reverse Engineering Glioma Radiomics to Conventional Neuroimaging / M. Kinoshita, Y. Kanemura, Y. Narita, H. Kishima // *Neurol Med Chir (Tokyo).* – 2021. – Vol.61, №9. – P.505-514.

85. Kinoshita, M. Magnetic Resonance Relaxometry for Tumor Cell Density Imaging for Glioma: An Exploratory Study via (11)C-Methionine PET and Its Validation via Stereotactic Tissue Sampling / M. Kinoshita, M. Uchikoshi, S. Tateishi, S. Miyazaki, M. Sakai, T. Ozaki, K. Asai, Y. Fujita, T. Matsushashi, Y. Kanemura, E. Shimosegawa, J.

Hatazawa, S. I. Nakatsuka, H. Kishima, K. Nakanishi // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, №16. – P. 4067.

86. Kinoshita, M. T(2)-FLAIR Mismatch Sign Is Caused by Long T(1) and T(2) of IDH-mutant, 1p19q Non-codeleted Astrocytoma / M. Kinoshita, M. Uchikoshi, M. Sakai, Y. Kanemura, H. Kishima, K. Nakanishi // *Magn Reson Med Sci*. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 119-123.

87. Kobayashi, H. Modern approaches to noninvasive diagnosis of malignant transformation of endometriosis / H. Kobayashi, Y. Yamada, N. Kawahara, K. Ogawa, C. Yoshimoto // *Oncol Lett*. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 1196-1202.

88. Kofler, F. BraTS Toolkit: Translating BraTS Brain Tumor Segmentation Algorithms Into Clinical and Scientific Practice / F. Kofler, C. Berger, D. Waldmannstetter, J. Lipkova, I. Ezhov, G. Tetteh, J. Kirschke, C. Zimmer, B. Wiestler, B. H. Menze // *Front Neurosci*. – 2020. – Vol. 14. – P. 125.

89. Komiyama, M. MR imaging: possibility of tissue characterization of brain tumors using T1 and T2 values / M. Komiyama, H. Yagura, M. Baba, T. Yasui, A. Hakuba, S. Nishimura, Y. Inoue // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 1987. – Vol. 8, № 1. – P. 65-70.

90. Korzdorfer, G. Reproducibility and Repeatability of MR Fingerprinting Relaxometry in the Human Brain / G. Korzdorfer, R. Kirsch, K. Liu, J. Pfeuffer, B. Hensel, Y. Jiang, D. Ma, M. Gratz, P. Bar, W. Bogner, E. Springer, P. Lima Cardoso, L. Umutlu, S. Trattinig, M. Griswold, V. Gulani, M. Nittka // *Radiology*. – 2019. – Vol. 292, № 2. – P. 429-437.

91. Kros, J. M. Grading of gliomas: the road from eminence to evidence / J. M. Kros // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 2011. – Vol. 70, № 2. – P. 101-9.

92. Lasocki, A. Conventional MRI features of adult diffuse glioma molecular subtypes: a systematic review / A. Lasocki, M. Anjari, S. Örs Kokurcan, S. C. Thust // *Neuroradiology*. – 2021. – Vol. 63, № 3. – P. 353-362.

93. Leroi, L. Simultaneous proton density, T(1) , T(2) , and flip-angle mapping of the brain at 7 T using multiparametric 3D SSFP imaging and parallel-transmission

universal pulses / L. Leroi, V. Gras, N. Boulant, M. Ripart, E. Poirion, M. D. Santin, R. Valabregue, F. Mauconduit, L. Hertz-Pannier, D. Le Bihan, L. de Rochefort, A. Vignaud // *Magn Reson Med.* – 2020. – Vol. 84, № 6. – P. 3286-3299.

94. Lescher, S. Quantitative T1 and T2 mapping in recurrent glioblastomas under bevacizumab: earlier detection of tumor progression compared to conventional MRI / S. Lescher, A. Jurcoane, A. Veit, O. Bahr, R. Deichmann, E. Hattingen // *Neuroradiology.* – 2015. – Vol. 57, № 1. – P. 11-20.

95. Lim, W. H. Does radiation therapy increase gadolinium accumulation in the brain?: Quantitative analysis of T1 shortening using R1 relaxometry in glioblastoma multiforme patients / W. H. Lim, S. H. Choi, R. E. Yoo, K. M. Kang, T. J. Yun, J. H. Kim, C. H. Sohn // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 2. – P. e0192838.

96. Liu, Z. Using R2* values to evaluate brain tumours on magnetic resonance imaging: preliminary results / Z. Liu, H. Liao, J. Yin, Y. Li // *Eur Radiol.* – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 693-702.

97. Louis, D. N. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D. N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger, A. von Deimling, D. Figarella-Branger, W. K. Cavenee, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, P. Kleihues, D. W. Ellison // *Acta Neuropathol.* – 2016. – Vol. 131, № 6. – P. 803-20.

98. Louis, D. N. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D. N. Louis, A. Perry, P. Wesseling, D. J. Brat, I. A. Cree, D. Figarella-Branger, C. Hawkins, H. K. Ng, S. M. Pfister, G. Reifenberger, R. Soffietti, A. von Deimling, D. W. Ellison // *Neuro Oncol.* – 2021. – Vol. 23, № 8. – P. 1231-1251.

99. Ma, D. Fast 3D magnetic resonance fingerprinting for a whole-brain coverage / D. Ma, Y. Jiang, Y. Chen, D. McGivney, B. Mehta, V. Gulani, M. Griswold // *Magn Reson Med.* – 2018. – Vol. 79, № 4. – P. 2190-2197.

100. Ma, D. Magnetic resonance fingerprinting / D. Ma, V. Gulani, N. Seiberlich, K. Liu, J. L. Sunshine, J. L. Duerk, M. A. Griswold // *Nature.* – 2013. – Vol. 495, № 7440. – P. 187-92.

101. Macdonald, D. R. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma / D. R. Macdonald, T. L. Cascino, S. C. Schold, Jr., J. G. Cairncross // *J Clin Oncol.* – 1990. – Vol. 8, № 7. – P. 1277-80.
102. McDonald, F.E. The prognostic influence of bcl-2 in malignant glioma / F. E. McDonald, J. W. Ironside, A. Gregor, B. Wyatt, M. Stewart, R. Rye, J. Adams, H. W. Potts // *Br J Cancer.* – 2002. – Vol. 86, № 12. – P. 1899-904.
103. Medina, D. Nuclear magnetic resonance studies on human breast dysplasias and neoplasms / D. Medina, C. F. Hazlewood, G. G. Cleveland, D. C. Chang, H. J. Spjut, R. Moyers // *J Natl Cancer Inst.* – 1975. – Vol. 54, № 4. – P. 813-8.
104. Mencke, P. Bidirectional Relation Between Parkinson's Disease and Glioblastoma Multiforme / P. Mencke, Z. Hanss, I. Boussaad, P. E. Sugier, A. Elbaz, R. Krüger // *Front Neurol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 898.
105. Menze, B. H. The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS) / B. H. Menze, A. Jakab, S. Bauer, J. Kalpathy-Cramer, K. Farahani, J. Kirby, Y. Burren, N. Porz, J. Slotboom, R. Wiest, L. Lanczi, E. Gerstner, M. A. Weber, T. Arbel, B. B. Avants, N. Ayache, P. Buendia, D. L. Collins, N. Cordier, J. J. Corso, A. Criminisi, T. Das, H. Delingette, Ç. Demiralp, C. R. Durst, M. Dojat, S. Doyle, J. Festa, F. Forbes, E. Geremia, B. Glocker, P. Golland, X. Guo, A. Hamamci, K. M. Iftekharuddin, R. Jena, N. M. John, E. Konukoglu, D. Lashkari, J. A. Mariz, R. Meier, S. Pereira, D. Precup, S. J. Price, T. R. Raviv, S. M. Reza, M. Ryan, D. Sarikaya, L. Schwartz, H. C. Shin, J. Shotton, C. A. Silva, N. Sousa, N. K. Subbanna, G. Szekely, T. J. Taylor, O. M. Thomas, N. J. Tustison, G. Unal, F. Vasseur, M. Wintermark, D. H. Ye, L. Zhao, B. Zhao, D. Zikic, M. Prastawa, M. Reyes, K. Van Leemput // *IEEE Trans Med Imaging.* – 2015. – Vol. 34, № 10. – P. 1993-2024.
106. Messroghli, D.R. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart / D. R. Messroghli, A. Radjenovic, S. Kozerke, D. M. Higgins, M. U. Sivananthan, J. P. Ridgway // *Magn Reson Med.* – 2004. – Vol. 52, № 1. – P. 141-6.

107. Milford, D. Mono-Exponential Fitting in T2-Relaxometry: Relevance of Offset and First Echo / D. Milford, N. Rosbach, M. Bendszus, S. Heiland // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 12. – P. e0145255.
108. Moon, W. J. A Comparison of Substantia Nigra T1 Hyperintensity in Parkinson's Disease Dementia, Alzheimer's Disease and Age-Matched Controls: Volumetric Analysis of Neuromelanin Imaging / W. J. Moon, J. Y. Park, W. S. Yun, J. Y. Jeon, Y. S. Moon, H. Kim, K. C. Kwak, J. M. Lee, S. H. Han // Korean J Radiol. – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 633-40.
109. Muller, A. Quantitative T1-mapping detects cloudy-enhancing tumor compartments predicting outcome of patients with glioblastoma / A. Muller, A. Jurcoane, S. Kebir, P. Ditter, F. Schrader, U. Herrlinger, T. Tzaridis, B. Madler, H. H. Schild, M. Glas, E. Hattingen // Cancer Med. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 89-99.
110. Nakamoto, T. Prediction of malignant glioma grades using contrast-enhanced T1-weighted and T2-weighted magnetic resonance images based on a radiomic analysis / T. Nakamoto, W. Takahashi, A. Haga, S. Takahashi, S. Kiryu, K. Nawa, T. Ohta, S. Ozaki, Y. Nozawa, S. Tanaka, A. Mukasa, K. Nakagawa // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 19411.
111. Newman, S. T1, T2 and proton density measurements in the grading of cerebral gliomas / S. Newman, V. M. Haughton, Z. Yetkin, R. Breger, L. F. Czervionke, A. L. Williams, K. C. Ho, R. A. Papke, A. A. Rimm, M. E. Fischer, G. A. Meyer, R. Asleson // European Radiology. – 1993. – Vol. 3, № 1. – P. 49-52.
112. Nilsson, M. Imaging brain tumour microstructure / M. Nilsson, E. Englund, F. Szczepankiewicz, D. van Westen, P. C. Sundgren // Neuroimage. – 2018. – Vol. 182. – P. 232-250.
113. Oh, J. Quantitative apparent diffusion coefficients and T2 relaxation times in characterizing contrast enhancing brain tumors and regions of peritumoral edema / J. Oh, S. Cha, A. H. Aiken, E. T. Han, J. C. Crane, J. A. Stainsby, G. A. Wright, W. P. Dillon, S. J. Nelson // J Magn Reson Imaging. – 2005. – Vol. 21, № 6. – P. 701-8.

114. Ostrom, Q. T. Epidemiology of Intracranial Gliomas / Q. T. Ostrom, H. Gittleman, L. Stetson, S. Virk, J. S. Barnholtz-Sloan // *Prog Neurol Surg.* – 2018. – Vol. 30. – P. 1-11.
115. Papadaki, E. Age-related deep white matter changes in myelin and water content: A T2 relaxometry study / E. Papadaki, E. Kavroulakis, G. Kalaitzakis, D. Karageorgou, D. Makrakis, T. G. Maris, P. G. Simos // *J Magn Reson Imaging.* – 2019. – Vol. 50, № 5. – P. 1393-1404.
116. Pappula, A. L. A Genome-Wide Profiling of Glioma Patients with an IDH1 Mutation Using the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer Database / A. L. Pappula, S. Rasheed, G. Mirzaei, R. C. Petreaca, R. A. Bouley // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13, № 17.
117. Park, S. I. The T2-FLAIR mismatch sign as a predictor of IDH-mutant, 1p/19q-noncodeleted lower-grade gliomas: a systematic review and diagnostic meta-analysis / S. I. Park, C. H. Suh, J. P. Guenette, R. Y. Huang, H. S. Kim // *Eur Radiol.* – 2021. – Vol. 31, № 7. – P. 5289-5299.
118. Parrish, R. G. Proton relaxation rates of water in brain and brain tumors / R. G. Parrish, R. J. Kurland, W. W. Janese, L. Bakay // *Science.* – 1974. – Vol. 183, № 4123. – P. 438-9.
119. Patel, S. H. T2-FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project / S. H. Patel, L. M. Poisson, D. J. Brat, Y. Zhou, L. Cooper, M. Snuderl, C. Thomas, A. M. Franceschi, B. Griffith, A. E. Flanders, J. G. Golfinos, A. S. Chi, R. Jain // *Clin Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23, № 20. – P. 6078-6085.
120. Perry, A. Histologic classification of gliomas / A. Perry, P. Wesseling // *Handb Clin Neurol.* – 2016. – Vol. 134. – P. 71-95.
121. Piper, R. J. Imaging signatures of meningioma and low-grade glioma: a diffusion tensor, magnetization transfer and quantitative longitudinal relaxation time MRI study / R. J. Piper, S. Mikhael, J. M. Wardlaw, D. H. Laidlaw, I. R. Whittle, M. E. Bastin // *Magn Reson Imaging.* – 2016. – Vol. 34, № 4. – P. 596-602.

122. Pirkl, C. M. Accelerated 3D whole-brain T1, T2, and proton density mapping: feasibility for clinical glioma MR imaging / C. M. Pirkl, L. Nunez-Gonzalez, F. Kofler, S. Endt, L. Grundl, M. Golbabae, P. A. Gómez, M. Cencini, G. Buonincontri, R. F. Schulte, M. Smits, B. Wiestler, B. H. Menze, M. I. Menzel, J. A. Hernandez-Tamames // *Neuroradiology*. – 2021. – Vol. 63, № 11. – P. 1831-1851.

123. Qiu, B. Expression and correlation of Bcl-2 with pathological grades in human glioma stem cells / B. Qiu, Y. Wang, J. Tao, Y. Wang // *Oncol Rep*. – 2012. – Vol. 28, № 1. – P. 155-60.

124. Ramalho, J. High Signal Intensity in Globus Pallidus and Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Evaluation of Two Linear Gadolinium-based Contrast Agents / J. Ramalho, M. Castillo, M. AlObaidy, R. H. Nunes, M. Ramalho, B. M. Dale, R. C. Semelka // *Radiology*. – 2015. – Vol. 276, № 3. – P. 836-44.

125. Ramalho, J. Signal intensity change on unenhanced T1-weighted images in dentate nucleus following gadobenate dimeglumine in patients with and without previous multiple administrations of gadodiamide / J. Ramalho, R. C. Semelka, M. AlObaidy, M. Ramalho, R. H. Nunes, M. Castillo // *Eur Radiol*. – 2016. – Vol. 26, № 11. – P. 4080-4088.

126. Rasmussen, B. K. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry / B. K. Rasmussen, S. Hansen, R. J. Laursen, M. Kosteljanetz, H. Schultz, B. M. Nørgård, R. Guldberg, K. O. Gradel // *J Neurooncol*. – 2017. – Vol. 135, № 3. – P. 571-579.

127. Riederer, S.J. Automated MR image synthesis: feasibility studies / S. J. Riederer, S. A. Suddarth, S. A. Bobman, J. N. Lee, H. Z. Wang, J. R. MacFall // *Radiology*. – 1984. – Vol. 153, № 1. – P. 203-6.

128. Rinck, P. A. Brain tumors: detection and typing by use of CPMG sequences and in vivo T2 measurements / P. A. Rinck, S. Meindl, H. P. Higer, E. U. Bieler, P. Pfannenstiel // *Radiology*. – 1985. – Vol. 157, № 1. – P. 103-6.

129. Saad, S. Neurocognitive Deficits After Radiation Therapy for Brain Malignancies / S. Saad, T. J. Wang // *Am J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 38, № 6. – P. 634-40.
130. Saitta, L. Signal intensity in T2' magnetic resonance imaging is related to brain glioma grade / L. Saitta, O. Heese, A. F. Forster, J. Matschke, S. Siemonsen, L. Castellan, M. Westphal, J. Fiehler, E. Goebell // *Eur Radiol.* – 2011. – Vol. 21, № 5. – P. 1068-76.
131. Schyboll, F. Fibre-orientation dependent $R(1)(=1/T(1))$ relaxation in the brain: The role of susceptibility induced spin-lattice relaxation in the myelin water compartment / F. Schyboll, U. Jaekel, F. Petruccione, H. Neeb // *J Magn Reson.* – 2019. – Vol. 300. – P. 135-141.
132. Scott, J. N. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study / J. N. Scott, P. M. Brasher, R. J. Sevick, N. B. Rewcastle, P. A. Forsyth // *Neurology.* – 2002. – Vol. 59, № 6. – P. 947-9.
133. Shah, A. H. Discriminating radiation necrosis from tumor progression in gliomas: a systematic review what is the best imaging modality? / A. H. Shah, B. Snelling, A. Bregy, P. R. Patel, D. Tememe, R. Bhatia, E. Sklar, R. J. Komotar // *J Neurooncol.* – 2013. – Vol. 112, № 2. – P. 141-52.
134. Siddiqui, N. Advanced MR Imaging Techniques for Pancreas Imaging / N. Siddiqui, C. L. Vendrami, A. Chatterjee, F. H. Miller // *Magn Reson Imaging Clin N Am.* – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 323-344.
135. Steen, R. G. Effect of ionizing radiation on the human brain: white matter and gray matter T1 in pediatric brain tumor patients treated with conformal radiation therapy / R. G. Steen, B. S. M. Koury, C. I. Granja, X. Xiong, S. Wu, J. O. Glass, R. K. Mulhern, L. E. Kun, T. E. Merchant // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2001. – Vol. 49, № 1. – P. 79-91.
136. Stichel, D. Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDHwt astrocytoma to glioblastoma / D. Stichel, A.

Ebrahimi, D. Reuss, D. Schrimpf, T. Ono, M. Shirahata, G. Reifenberger, M. Weller, D. Hänggi, W. Wick, C. Herold-Mende, M. Westphal, S. Brandner, S. M. Pfister, D. Capper, F. Sahm, A. von Deimling // *Acta Neuropathologica*. – 2018. – Vol. 136, № 5. – P. 793-803.

137. Su, P. Multiparametric estimation of brain hemodynamics with MR fingerprinting ASL / P. Su, D. Mao, P. Liu, Y. Li, M. C. Pinho, B. G. Welch, H. Lu // *Magn Reson Med*. – 2017. – Vol. 78, № 5. – P. 1812-1823.

138. Suh, C. H. 2-Hydroxyglutarate MR spectroscopy for prediction of isocitrate dehydrogenase mutant glioma: a systemic review and meta-analysis using individual patient data / C. H. Suh, H. S. Kim, S. C. Jung, C. G. Choi, S. J. Kim // *Neuro Oncol*. – 2018. – Vol. 20, № 12. – P. 1573-1583.

139. Suh, C. H. False-Positive Measurement at 2-Hydroxyglutarate MR Spectroscopy in Isocitrate Dehydrogenase Wild-Type Glioblastoma: A Multifactorial Analysis / C. H. Suh, H. S. Kim, W. Paik, C. Choi, K. H. Ryu, D. Kim, D. C. Woo, J. E. Park, S. C. Jung, C. G. Choi, S. J. Kim // *Radiology*. – 2019. – Vol. 291, № 3. – P. 752-762.

140. Tanenbaum, L. N. Synthetic MRI for Clinical Neuroimaging: Results of the Magnetic Resonance Image Compilation (MAGiC) Prospective, Multicenter, Multireader Trial / L. N. Tanenbaum, A. J. Tsiouris, A. N. Johnson, T. P. Naidich, M. C. DeLano, E. R. Melhem, P. Quarterman, S. X. Parameswaran, A. Shankaranarayanan, M. Goyen, A. S. Field // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2017. – Vol. 38, № 6. – P. 1103-1110.

141. Expression of Ki-67 in Low-Grade and High-Grade Astrocytomas. A Literature Review. / C. B. Tavares, F. C. S. A. G. C. Braga, E.B. Sousa, J. N. P. O. Brito // *J Bras Neurocirurg*. – 2016. – Vol. 27, № 3. – P. 225-230.

142. Teng, F. Blood-tumor barrier opening changes in brain metastases from pre to one-month post radiation therapy / F. Teng, C. I. Tsien, T. S. Lawrence, Y. Cao // *Radiother Oncol*. – 2017. – Vol. 125, № 1. – P. 89-93.

143. Thompson, E. M. The paradoxical effect of bevacizumab in the therapy of malignant gliomas / E. M. Thompson, E. P. Frenkel, E. A. Neuwelt // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76, № 1. – P. 87-93.
144. Tran, D. K. Treatment-related brain tumor imaging changes: So-called "pseudoprogression" vs. tumor progression: Review and future research opportunities / D. K. Tran, R. L. Jensen // *Surg Neurol Int*. – 2013. – Vol. 4, № Suppl 3. – P. S129-35.
145. Upadhyay, N. Conventional MRI evaluation of gliomas / N. Upadhyay, A. D. Waldman // *Br J Radiol*. – 2011. – Vol. 84 Spec No 2, № Spec Iss 2. – P. S107-11.
146. Verburg, N. State-of-the-art imaging for glioma surgery / N. Verburg, P. C. de Witt Hamer // *Neurosurg Rev*. – 2020.10.1007/s10143-020-01337-9.
147. Villanueva-Meyer, J. E. Differentiation of brain tumor-related edema based on 3D T1rho imaging / J. E. Villanueva-Meyer, R. F. Barajas, Jr., M. C. Mabray, W. Chen, A. Shankaranarayanan, P. Koon, I. J. Barani, T. Tihan, S. Cha // *Eur J Radiol*. – 2017. – Vol. 91. – P. 88-92.
148. Wagnerova, D. Quantitative MR imaging and spectroscopy of brain tumours: a step forward? / D. Wagnerova, V. Herynek, A. Malucelli, M. Dezortova, J. Vymazal, D. Urgosik, M. Syrucek, F. Jiru, A. Skoch, R. Bartos, M. Sames, M. Hajek // *Eur Radiol*. – 2012. – Vol. 22, № 11. – P. 2307-18.
149. Wang, C. Ki-67 labeling index and the grading of cerebral gliomas by using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging and three-dimensional arterial spin labeling magnetic resonance imaging / C. Wang, H. Dong // *Acta Radiol*. – 2020. – Vol. 61, № 8. – P. 1057-1063.
150. Wang, N. Arterial Spin Labeling for Glioma Grade Discrimination: Correlations with IDH1 Genotype and 1p/19q Status / N. Wang, S. Y. Xie, H. M. Liu, G. Q. Chen, W. D. Zhang // *Transl Oncol*. – 2019. – Vol. 12, № 5. – P. 749-756.
151. Warntjes, J. B. Rapid magnetic resonance quantification on the brain: Optimization for clinical usage / J. B. Warntjes, O. D. Leinhard, J. West, P. Lundberg // *Magn Reson Med*. – 2008. – Vol. 60, № 2. – P. 320-9.

152. Wen, P. Y. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group / P. Y. Wen, D. R. Macdonald, D. A. Reardon, T. F. Cloughesy, A. G. Sorensen, E. Galanis, J. Degroot, W. Wick, M. R. Gilbert, A. B. Lassman, C. Tsien, T. Mikkelsen, E. T. Wong, M. C. Chamberlain, R. Stupp, K. R. Lamborn, M. A. Vogelbaum, M. J. van den Bent, S. M. Chang // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 11. – P. 1963-72.

153. White, M. L. Can tumor contrast enhancement be used as a criterion for differentiating tumor grades of oligodendrogliomas? / M. L. White, Y. Zhang, P. Kirby, T. C. Ryken // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 784-90.

154. Yan, H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas / H. Yan, D. W. Parsons, G. Jin, R. McLendon, B. A. Rasheed, W. Yuan, I. Kos, I. Batinic-Haberle, S. Jones, G. J. Riggins, H. Friedman, A. Friedman, D. Reardon, J. Herndon, K. W. Kinzler, V. E. Velculescu, B. Vogelstein, D. D. Bigner // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360, № 8. – P. 765-73.

155. Yoshida, Y. X-ray irradiation induces disruption of the blood-brain barrier with localized changes in claudin-5 and activation of microglia in the mouse brain / Y. Yoshida, Y. Sejimo, M. Kurachi, Y. Ishizaki, T. Nakano, A. Takahashi // *Neurochem Int.* – 2018. – Vol. 119. – P. 199-206.

156. Yushkevich, P. A. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability / P. A. Yushkevich, J. Piven, H. C. Hazlett, R. G. Smith, S. Ho, J. C. Gee, G. Gerig // *Neuroimage.* – 2006. – Vol. 31, № 3. – P. 1116-28.

157. Zhou, K. Radiation induces progenitor cell death, microglia activation, and blood-brain barrier damage in the juvenile rat cerebellum / K. Zhou, M. Bostrom, C. J. Ek, T. Li, C. Xie, Y. Xu, Y. Sun, K. Blomgren, C. Zhu // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 46181.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование, и данных морфологического исследования опухолей

Возраст	Пол	Морфологическое заключение	Grade	Мутация IDH1
36	М	Диффузная астроцитома	II	Выявлена
37	Ж	Диффузная астроцитома	II	Выявлена
34	Ж	Анапластическая астроцитома	III	–
53	Ж	Анапластическая астроцитома	III	Выявлена
62	М	Глиобластома	IV	Выявлена
35	М	Анапластическая астроцитома	III	Выявлена
49	М	Мозговая ткань и зона вставания глиобластомы	IV	Не выявлена
51	М	Глиобластома	IV	Не выявлена
36	М	Анапластическая астроцитома	III	–
49	М	Глиобластома	IV	Не выявлена
72	М	Глиобластома	IV	–
62	М	Глиобластома	IV	Не выявлена
42	Ж	Анапластическая олигодендроглиома	III	Не выявлена
43	Ж	Анапластическая астроцитома	III	Выявлена
40	М	Глиобластома	IV	Не выявлена

Продолжение таблицы А.1

Возраст	Пол	Морфологическое заключение	Grade	Мутация IDH1
70	Ж	Диффузная астроцитома	II	Не выявлена
56	Ж	Диффузная анапластическая глиома	III	Не выявлена
65	Ж	Глиобластома	IV	–
68	Ж	Глиобластома	IV	Не выявлена
69	Ж	Глиобластома	IV	–
46	М	Глиобластома	IV	Не выявлена
56	Ж	Анапластическая олигодендроглиома	III	Выявлена
55	М	Анапластическая астроцитома	III	Выявлена
74	Ж	Краевая область диффузной глиомы	II	–
47	М	Диффузная глиома	II	–
53	М	Глиобластома	IV	Не выявлена
32	М	Диффузная астроцитома	II	Выявлена
34	М	Анапластическая астроцитома	III	Выявлена
52	Ж	Олигодендроглиома	II	Не выявлена
36	Ж	Олигодендроглиома	II	Выявлена
32	Ж	Анапластическая астроцитома	III	Выявлена
64	М	Глиобластома	IV	–
35	М	Олигодендроглиома	II	Выявлена
37	М	Глиобластома	IV	Выявлена

Продолжение таблицы А.1

Возраст	Пол	Морфологическое заключение	Grade	Мутация IDH1
45	Ж	Олигодендроглиома и зона вставания	II	Выявлена
40	Ж	Анапластическая астроцитома	III	Выявлена
33	М	Анапластическая астроцитома	III	Выявлена
47	Ж	High-Grade астроцитарная глиома	IV	Не выявлена
38	М	Диффузная астроцитома	II	–
57	Ж	Диффузная астроцитома	II	Не выявлена
42	Ж	Глиобластома	IV	Не выявлена
36	М	Анапластическая астроцитома	III	Не выявлена
41	М	Диффузная астроцитома	II	Выявлена
43	Ж	Глиобластома	IV	Не выявлена
60	М	Глиобластома	IV	–
67	М	Глиобластома	IV	Не выявлена
55	М	Глиобластома	IV	Не выявлена
49	М	Анапластическая олигодендроглиома	III	Выявлена
36	М	Анапластическая олигодендроглиома	III	Выявлена
35	Ж	Глиобластома	IV	Не выявлена
46	Ж	Глиобластома	IV	Не выявлена

Продолжение таблицы А.1

Возраст	Пол	Морфологическое заключение	Grade	Мутация IDH1
58	М	Глиобластома	IV	Не выявлена
72	Ж	Глиобластома	IV	Не выявлена
48	М	Анапластическая олигодендроглиома	III	Выявлена
30	Ж	Глиобластома	IV	Не выявлена
29	М	Диффузная астроцитома	II	Выявлена
50	М	Перитуморальная область диффузной глиомы	II	–
30	Ж	Плеоморфная ксантоастроцитома	II	Не выявлена
54	М	Глиобластома	IV	Не выявлена
27	Ж	Олигодендроглиома и мозговая ткань	II	Выявлена
40	М	Анапластическая олигодендроглиома	III	Выявлена
53	Ж	Глиобластома	IV	Не выявлена
46	Ж	Глиобластома	IV	Не выявлена
33	М	Анапластическая астроцитома	III	Не выявлена
62	Ж	Анапластическая олигодендроглиома	III	Выявлена
46	Ж	Глиобластома	IV	Не выявлена
67	Ж	Глиобластома	IV	Не выявлена
45	Ж	Анапластическая астроцитома	III	Выявлена
36	Ж	Олигодендроглиома	II	Выявлена

Продолжение таблицы А.1

Возраст	Пол	Морфологическое заключение	Grade	Мутация IDH1
66	М	Анапластическая олигодендроглиома	III	Выявлена
46	М	Глиобластома	IV	Не выявлена
42	М	Анапластическая олигодендроглиома	III	Выявлена

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Средние значения показателей T1, T2, протонной плотности (ПП) и стандартные отклонения от средних в регионах белого вещества здоровых добровольцев (n=40)

	T1, мс	T1, σ	T2, мс	T2, σ	ПП, %	ПП, σ
Колено мозолистого тела	523,13	22,87	75,38	3,38	57,75	2,98
Валик мозолистого тела	563,85	32,95	80,2	3,72	60,8	2,84
Белое вещество передних и нижних отделов лобной доли	563,95	20,25	78,59	3,58	61,35	1,25
Белое вещество постцентральной извилины	629,16	23,85	84,89	3,05	60,47	2,26
Белое вещество височной доли	584,68	20,69	78,48	3,44	62,9	1,29
Белое вещество затылочной доли	585,84	18,7	80,2	4,38	62,34	1,11
Внутренняя капсула	577,54	40,35	71,53	4,92	61,33	3,34
Средняя ножка мозжечка	681,91	32,35	91,66	3,89	66,85	1,83
Белое вещество полушария мозжечка	639,64	20,03	81,74	2,38	65,47	1,71

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В.1 – Средние значения показателей T1, T2, протонной плотности (ПП) и стандартные отклонения от средних в регионах серого вещества здоровых добровольцев (n=40)

	T1, мс	T1, σ	T2, мс	T2, σ	ПП, %	ПП, σ
Кора нижней лобной извилины	970,85	70,71	90,25	3,07	79,14	3,04
Кора прецентральной извилины	852,31	48,4	82,38	3,39	77,89	2,16
Кора постцентральной извилины	880,9	40,51	83,46	3,81	76,95	2,86
Кора височной доли	977,26	58,33	89,36	2,98	80,2	2,79
Кора островковой доли	1015,03	46,25	94,68	3,43	80,83	1,77
Кора затылочной доли	945,35	42,67	82,41	3,8	81,05	2,05
Хвостатое ядро	921,61	27,59	84,31	2,4	79,9	1,35
Скорлупа	866,2	36,51	80,08	2,79	78,86	1,5
Таламус (подушка)	836,08	38,07	81,69	2,93	77,25	1,5
Черная субстанция	726,19	37,4	79,44	4,2	74,09	3,93
Кора полушария мозжечка	898,55	58,85	88,18	5,1	78,7	3,82

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица Г.1 – Средние значения показателей T1, T2, протонной плотности (ПП) и стандартные отклонения от средних в регионах белого вещества, контралатерального относительно опухоли, у пациентов с глиомами (n=41)

	T1, мс	T1, σ	T2, мс	T2, σ	ПП, %	ПП, σ
Колено мозолистого тела	523,88	35,94	76,78	4,06	56,62	2,51
Валик мозолистого тела	570,07	38,93	82,07	4,91	61,15	2,59
Белое вещество передних и нижних отделов лобной доли	567	32,37	80,05	3,39	61,11	1,91
Белое вещество постцентральной извилины	649,07	41,89	83	3,7	62,33	2,95
Белое вещество височной доли	578,32	29,77	79,61	4,65	62,29	1,83
Белое вещество затылочной доли	586,22	32,1	82,46	5,51	62,13	1,79
Внутренняя капсула	578,88	53,83	69,93	4,31	62,05	5,49
Средняя ножка мозжечка	709,1	37,3	94,41	4,52	67,38	2,52
Белое вещество полушария мозжечка	648,17	36,24	81,49	5,15	66,15	3,01

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Таблица Д.1 – Средние значения показателей T1, T2, протонной плотности (ПП) и стандартные отклонения от средних в регионах серого вещества, контралатерального относительно опухоли, у пациентов с глиомами (n=41)

	T1, мс	T1, σ	T2, мс	T2, σ	ПП, %	ПП, σ
Кора нижней лобной извилины	1101,78	142,97	95,66	6,29	82,25	4,45
Кора прецентральной извилины	837,44	76,22	82,51	3,79	76,58	1,76
Кора постцентральной извилины	939,34	114,84	86,2	4,67	76,74	3,72
Кора височной доли	1069,9	102,29	92,85	4,87	83,08	2,5
Кора островковой доли	1051,46	87,8	100,1	7,11	81,46	2,35
Кора затылочной доли	977,29	94,98	97,76	4,78	81,1	3,15
Хвостатое ядро	916,56	34,99	85,46	4,01	79,98	1,46
Скорлупа	857,61	46,8	84,66	3,75	79,05	1,65
Таламус (подушка)	829,17	58,57	79,68	3,21	76,55	2,99
Черная субстанция	725,07	38,16	81,3	3,99	72,83	3,32
Кора полушария мозжечка	947,02	70,15	81,95	3,65	81,04	2,97

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Таблица Е.1 – Средние значения показателей T1, T2, протонной плотности (ПП) и стандартные отклонения от средних в регионах глиом головного мозга grade II, grade III, grade IV

	T1, мс	T1, σ	T2, мс	T2, σ	ПП, %	ПП, σ
Зона, накапливающая контрастный препарат						
Grade II (n=6)	1160,67	281,16	128,04	34,21	84,22	5,18
Grade III (n=11)	1240,13	96,3	135,08	20,61	83,56	2,55
Grade IV (n=31)	1297,69	184,58	136,95	17,86	83,42	2,43
Кистозно-некротический компонент						
Grade II	–	–	–	–	–	–
Grade III (n=12)	1508,34	203,76	157,28	26,53	86,95	4,45
Grade IV (n=30)	1504,69	256,55	161,77	21,03	87,92	3,42
Зона, не накапливающая контрастный препарат						
Grade II (n=18)	1216,34	195,64	134,07	19,35	82,44	3,17
Grade III (n=23)	1310,27	174,69	145,45	16,33	82,43	2,08
Grade IV (n=31)	1103,79	106,57	126,45	13,78	79,59	2,17

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Таблица Ж.1 – Средние значения показателей T1, T2, протонной плотности (ПП) и стандартных отклонений от средних в регионах IDH1-мутантных глиом головного мозга и глиом дикого типа

	T1, мс	T1, σ	T2, мс	T2, σ	ПП, %	ПП, σ
Зона, накапливающая контрастный препарат						
IDH1-мутантн. (n=11)	1264,62	166,83	142,2	24,26	83,41	2,69
IDH1-дикий тип (n=29)	1256,88	170,45	132,28	18	83,89	2,57
Кистозно-некротический компонент						
IDH1-мутантн. (n=11)	1488,04	189,96	158,89	24,16	87,21	4,72
IDH1-дикий тип (n=26)	1502,72	245,38	159,77	21,71	87,62	3,04
Зона, не накапливающая контрастный препарат						
IDH1-мутантн. (n=29)	1299,99	175,57	145,53	15,46	82,72	2,01
IDH1-дикий тип (n=32)	1127,17	126,29	125,68	14,1	80,47	2,6

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Таблица И.1 – Средние значения показателей T1, T2, протонной плотности (ПП), ИКД, СВФ и стандартных отклонений от средних в регионах глиом, в которых выполнялась биопсия (область активного роста опухоли (регион 1), диффузная неконтрастируемая зона (регион 2), область визуально неизмененного белого вещества по ходу хирургического доступа (регион 3))

	Регион 1 (n=49)	Регион 2 (n=138)	Регион 3 (n=56)
T1, мс	1359,14	1259,95	871,96
T1, σ	285,43	293,07	245,42
T2, мс	142,66	136,02	93,73
T2, σ	26,32	34,69	14,13
ПП, %	84,03	82,71	72,24
ПП, σ	5,15	5,82	7,49
ИКД, $\times 10^{-6}$ мм ² /с	1261,29	1253,61	955,74
ИКД, σ	311,16	335,42	187,62
СВФ, мл/100г/мин	67,81	41,18	41,59
СВФ, σ	46,06	18,78	17,63
Ki-67, %	12,7	7,0	3,38
Ki-67, σ	5,95	4,49	4,95
Vcl-2, %	9,6	6,3	2,5
Vcl-2, σ	5,03	4,2	3,56