

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*

Ломовцева Карина Хусаиновна

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ  
СОЛИДНОЙ СТРУКТУРЫ: РОЛЬ ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ  
ИЗОБРАЖЕНИЙ И ГЕПАТОСПЕЦИФИЧЕСКИХ КОНТРАСТНЫХ  
СРЕДСТВ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

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

Москва – 2019

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ПРИМЕНЕНИЕ ГАДОКСЕТОВОЙ КИСЛОТЫ И ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ПРИ ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Контрастные препараты, применяемые при МРТ печени.....	12
1.2 Характеристика гадоксетовой кислоты.....	18
1.3 Характеристика солидных образований печени в гепатобилиарную фазу.....	20
1.4 Диффузионно-взвешенные изображения.....	29
1.5 Диффузионно-взвешенные изображения в выявлении и дифференциальной диагностике очаговой патологии печени.....	33
1.6 Проведение ДВИ после контрастной МРТ с гадоксетовой кислотой.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
ГЛАВА 3. СРАВНЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ КОНТРАСТНОЙ МРТ С ГАДОКСЕТОВОЙ КИСЛОТОЙ И ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СОЛИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ.....	55
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ГАДОКСЕТОВОЙ КИСЛОТЫ НА ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ, СРАВНЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МАКСИМАЛЬНЫХ $\gamma$ ФАКТОРАХ, ОЦЕНКИ ВЗАИМОСВЯЗИ ИКД С КЛЕТОЧНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ ОПУХОЛИ.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность изучаемой проблемы

В условиях роста онкологической заболеваемости [6, 152] проблема дифференциальной диагностики очаговых изменений печени не теряет своей актуальности [4, 18]. Первичный рак печени по частоте встречаемости занимает 6 место в мире среди всех злокачественных опухолей, а из-за неблагоприятного прогноза является второй основной причиной смерти от рака [152, 154]. Вторичные злокачественные опухоли печени встречаются чаще, чем первичные опухоли. Наиболее часто в печень метастазируют колоректальный рак, рака легкого, молочной железы, поджелудочной железы [4, 29]. Точная дифференциальная диагностика очаговых изменений печени является одним из ключевых моментов для проведения соответствующего лечения [28, 100]. Однако нередко при дифференциации доброкачественных и злокачественных солидных опухолей печени возникают диагностические сложности [146].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) занимает одну из ведущих позиций среди других методов визуализации при диагностике патологии печени [28]. Во многом это связано с хорошей контрастностью между патологическими изменениями и сохранной паренхимой печени, отсутствием дозовой нагрузки на пациента, применением специальных импульсных последовательностей и относительно безопасных парамагнитных контрастных средств [100]. Еще одним преимуществом МРТ можно назвать возможность применения гепатоспецифических контрастных веществ (ГСКВ) [13, 18, 100, 127]. На сегодняшний день гадоксетовая кислота (gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA) – единственный гепатотропный контрастный препарат, зарегистрированный в России.

Гадоксетовая кислота объединяет в себе все преимущества диагностической эффективности внеклеточных парамагнетиков и

дополнительные свойства, связанные с гепатотропностью. В этой связи Gd-ЕОВ-ДТРА имеет широкий спектр применения в клинической практике [24].

Несмотря на значительное количество работ, посвящённых изучению возможностей гадоксетовой кислоты в дифференциальной диагностике образований печени, в отечественной литературе они представлены в небольшом объеме [2, 10, 13, 14]. В работах подчеркивается важность и высокая эффективность применения гадоксетовой кислоты, однако не уточнены возможности ее применения непосредственно в группе солидных опухолей печени, не систематизированы данные о характере сигнала солидных опухолей печени в гепатобилиарную фазу (ГБФ).

Другим бесспорным преимуществом МРТ можно назвать возможность применения диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ). ДВИ позволяют проводить как количественный, так и качественный анализ изображения, что может давать дополнительную информацию при оценке опухолевых изменений. ДВИ отражают процесс движения молекул воды на клеточном уровне. В опухолях, где повышена клеточность, отмечается ограничение диффузии, и имеются более низкие значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). При исследовании опухолей различных локализаций было показано, что ИКД обратно коррелирует с их клеточной плотностью [40, 160]. В то же время, в ряде работ это положение не получило подтверждения [71, 157]. Мы не встретили подобных исследований в отношении образований печени, в связи с чем рассмотрение ИКД солидных опухолей печени во взаимосвязи с их клеточной плотностью представляется актуальной задачей.

С момента первого сообщения M.F. Muller и соавт. в 1994 году о возможности использования ИКД для характеристики патологических изменений печени [107], количественному анализу ДВИ было посвящено множество работ. В большей части исследований [1, 16, 23, 35, 46, 59, 80, 102, 114, 136, 137] среди доброкачественных образований преобладают кисты и гемангиомы, которые характеризуются высоким значением ИКД, и

дифференциальная диагностика которых, как правило, не вызывает сложностей. Исследования, посвящённые анализу солидных образований печени [93, 102, 112, 124, 132], представлены в меньшем объёме, а их результаты противоречивы. Таким образом, актуальность оценки возможностей количественного анализа ДВИ в дифференциальной диагностике солидных образований печени не вызывает сомнения. Кроме того, из-за различий в пороговых значениях ИКД между исследованиями, представляет большой интерес поиск количественных показателей, с помощью которых возможно было бы унифицировать результаты.

Наряду с количественной оценкой ИКД-карт возможен их качественный анализ. Несомненным преимуществом визуальной оценки изображений является простота метода [54] и отсутствие необходимости проведения измерений на специальной рабочей станции. Качественные характеристики некоторых образований печени на ИКД-карте выступают дифференциально-диагностическими признаками [116]. Однако на сегодняшний день роль качественного анализа ИКД-карт в дифференциальной диагностике образований печени солидной структуры не уточнена.

В научном сообществе нет единого мнения о том, какие  $b$  факторы оптимальны для ДВИ печени [39, 113]. Выбор  $b$  факторов носит достаточно произвольный характер и основывается на опыте рентгенолога, зависит от вида томографа, типа протокола исследования. В отношении выбора максимального  $b$  фактора исследователи также не пришли к единому знаменателю. Не изучены диагностические возможности ДВИ в дифференциальной диагностике солидных образований печени при различных максимальных значениях  $b$  фактора (600 с/мм<sup>2</sup>, 800 с/мм<sup>2</sup>, 1000 с/мм<sup>2</sup>).

Для получения ГБФ требуется относительно длительное временное окно после введения гадоксетовой кислоты. Проведение ДВИ после динамических фаз сканирования способствовало бы сокращению времени

исследования [128]. Как известно, парамагнитные контрастные препараты, основанные на хелатах гадолиния, главным образом влияют на время T1-релаксации. При высоких концентрациях контрастного вещества (КВ) процесс укорочения времени T2-релаксации может преобладать над укорочением времени T1-релаксации и оказывать существенное влияние на интенсивность сигнала, снижая её [15]. В имеющихся работах о влиянии гадоксетовой кислоты на ДВИ большая часть очаговой патологии печени представлена образованиями, которые не накапливают контрастный препарат в ГБФ. Вопрос о влиянии гадоксетовой кислоты на интенсивность сигнала и ИКД образований печени, накапливающих Gd-EOB-DTPA в ГБФ, остаётся открытым.

Таким образом, остаётся множество нерешённых вопросов, что и послужило основанием к выполнению данной работы.

### **Цель исследования**

Оптимизация дифференциальной диагностики образований печени солидной структуры с помощью ДВИ и контрастной МРТ с гадоксетовой кислотой.

### **Задачи исследования**

1. Уточнить возможности МРТ с гадоксетовой кислотой (динамических и гепатоспецифичной фаз) и ДВИ в дифференциальной диагностике солидных образований печени.
2. Оценить диагностическую ценность и целесообразность применения различных количественных показателей ДВИ.
3. Изучить влияние гадоксетовой кислоты на ДВИ.
4. Сравнить диагностические возможности ДВИ в дифференциальной диагностике солидных опухолей печени при b факторах 600 с/мм<sup>2</sup>, 800 с/мм<sup>2</sup>, 1000 с/мм<sup>2</sup>.

5. Изучить закономерность между клеточной плотностью солидных образований печени и ИКД.

### **Научная новизна**

На большом клиническом материале определена диагностическая ценность МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ в дифференциальной диагностике солидных образований печени, оценена роль ГБФ при дифференциальной диагностике гипervasкулярных солидных образований печени.

Впервые проведено сравнение возможностей качественного и количественного анализа ИКД-карт при дифференциальной диагностике образований печени солидной структуры.

Впервые оценена корреляция ИКД и клеточной плотности солидных образований печени.

Впервые оценены диагностические возможности ДВИ в дифференциальной диагностике солидных опухолей печени при различных  $b$  факторах ( $b = 600$  с/мм<sup>2</sup>,  $b = 800$  с/мм<sup>2</sup>,  $b = 1000$  с/мм<sup>2</sup>).

Впервые изучено влияние гадооксетовой кислоты на интенсивность сигнала солидных образований печени на ДВИ.

### **Практическая значимость**

На основании полученных данных дополнен дифференциально-диагностический алгоритм для солидных опухолей печени, оптимизирован протокол МР-исследования. В результате проведенного исследования была показана эффективность применения МРТ с гадооксетовой кислотой при дифференциальной диагностике солидных образований печени, определена роль качественного и количественного анализа ИКД-карт, оценены типы характера сигнала солидных опухолей в гепатоспецифическую фазу на 10 и 20 минутах.

### **Методология и методы исследования**

Представленная на защиту научно-исследовательская работа выполнена с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Методология диссертационной работы предусматривала разработку дизайна исследования, определение объема выборки для обеспечения ее репрезентативности, подбор математических и программных средств статистической обработки полученных данных. Для проведения исследовательской работы использованы современные диагностические и инструментальные методы обследования пациентов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Оценка характера сигнала солидного образования печени в ГБФ позволяет повысить диагностическую ценность контрастной МРТ.
2. Диагностические возможности визуального анализа ИКД-карт и количественного измерения ИКД равнозначны при дифференциальной диагностике солидных опухолей печени.
3. Характер сигнала солидных опухолей печени на ИКД-карте и в ГБФ отражает структурные особенности опухоли.
4. Гадоксетовая кислота способствует снижению на ДВИ интенсивности сигнала тканей, которые её накапливают в ГБФ. Гадоксетовая кислота не влияет на ИКД солидных опухолей печени.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Оптимизированные протоколы МР-исследований печени, дифференциально-диагностические признаки солидных образований печени при МРТ с гадоксетовой кислотой и ДВИ внедрены в диагностический процесс отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом УЗД ФГБУ "НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии при проведении магнитно-резонансных исследований, разработке задач исследования, сборе данных и их систематизации. Автор самостоятельно проанализировала и обработала полученные данные с использованием статистических программ, обобщила полученные результаты и сформулировала выводы.

### **Апробация работы**

Основные положения и материалы диссертации представлены в виде устного доклада на конференции молодых учёных «Актуальные аспекты диагностики и лечения в абдоминальной хирургии» 26 июня 2014 г., Москва; конгрессе Российской Ассоциации Радиологов 7 ноября 2014 г., Москва; международном конгрессе ECR 4 марта 2015 г., Вена; Невском радиологическом форуме 11 апреля 2015 г., Санкт-Петербург; на всероссийском национальном конгрессе «Радиология» 26 мая 2015 г., Москва; международном конгрессе ESGAR 10 июня 2015 г., Париж; международном конгрессе ECR 3 марта 2016 года, Вена; на всероссийском национальном конгрессе «Радиология» 26 мая 2016 г., Москва; на всероссийском научном конгрессе с международным участием: «Хирургия XXI Век: соединяя традиции и инновации», 7 июня 2016 г., Москва.

Апробация диссертационного исследования проведена на научной конференции кафедры лучевой диагностики Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 19 декабря 2018 г.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

По тематике, методам исследования (магнитно-резонансная томография), предложенным новым научным положениям представленная

диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 11 работ, из них 6 статей в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и включает введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 24 отечественных и 136 иностранных источников. Представленный материал иллюстрирован 38 рисунками и 17 таблицами.

## **ГЛАВА 1. ПРИМЕНЕНИЕ ГАДОКСЕТОВОЙ КИСЛОТЫ И ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ПРИ ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1 Контрастные препараты, применяемые при МРТ печени**

Несмотря на преобладающий скептицизм в отношении магнитно-резонансных контрастных средств (МРКС) на заре их развития, во многом связанный с достаточно хорошей контрастностью мягких тканей при нативной МРТ, парамагнитные контрастные препараты прочно вошли в клиническую практику [24, 45, 121]. В настоящее время около четверти магнитно-резонансных исследований (МР-исследований) в мире проводят с контрастными препаратами [45, 98]. Паттерны контрастирования патологических состояний по сей день являются важнейшими дифференциально-диагностическими критериями при анализе изображений [3, 4, 7, 9].

В отличие от рентгеноконтрастных препаратов, непосредственно ослабляющих рентгеновское излучение, МРКС изменяют свойства окружающих тканей [15, 19, 22]. В конце 1970-х гг. после зарождения концепции о том, что парамагнитные ионы влияют на времена релаксации протонов, приводя к лучшей визуализации тканей и органов, начался поиск оптимальных МРКС [45, 98]. Проводились исследования на животных с комплексами парамагнитных ионов таких металлов, как марганец ( $Mn^{2+}$ ), железо ( $Fe^{3+}$ ), гадолиний ( $Gd^{3+}$ ), медь ( $Cu^{2+}$ ), хром ( $Cr^{3+}$ ). Хелаты гадолиния оказались более эффективными в укорочении времени T1-релаксации, и, следовательно, в повышении контрастности. Впервые в 1983 г. контрастный препарат на основе гадолиния (гадопентетат димеглумина, Gd-DTPA, торговое название Магневист®) был введён добровольцу [92]. В 1988 г. после серии клинических испытаний он был одобрен для контрастной МРТ в США, Японии, Германии [98].

В дальнейшем были разработаны и одобрены другие внеклеточные гадолинийсодержащие контрастные препараты: гадотерат меглумина

(торговое название Дотарем<sup>®</sup>, 1989 г. в Европе), гадотеридол (торговое название Прохэнс<sup>®</sup>, 1992 г. в США), гадодамид (торговое название Омнискан<sup>®</sup>, 1993 г. в США), гадобутрол (торговое название Гадовист<sup>®</sup>, 1998 г. в Европе), гадоверсетамид (торговое название Оптимарк<sup>®</sup>, 1999 г. в США) [98, 122].

Стоит упомянуть о другой группе контрастных средств, которые не получили широкого применения в клинической практике, но навсегда остались в истории МРКС, применяемых при патологии печени. В начале 1980-х гг. шли исследования в направлении получения контрастных препаратов, влияющих на время T2-релаксацию - суперпарамагнитных частиц оксида железа (superparamagnetic iron oxide, SPIO). Понадобилось около 15 лет, чтоб первый контрастный препарат этого класса (ферумоксид, торговое название Ферридекс<sup>®</sup>, или Эндорем<sup>®</sup>) был одобрен для клинического использования [45]. Механизм действия SPIO основан на их поглощении клетками ретикулоэндотелиальной системы, в частности, макрофагами печени. За счёт укорочения времени T2-релаксации снижается интенсивность сигнала от структур, поглотивших КВ. Опухоли печени, в которых отсутствуют макрофаги, не накапливают контрастный препарат и сохраняют высокую интенсивность сигнала на T2-ВИ, в то время как неизменённая паренхима печени имеет низкий сигнал [149].

Ферукарботран (торговое название Резовист<sup>®</sup>) – другой представитель SPIO, который также разрабатывался для диагностики патологии печени. Ферукарботран имел преимущество перед его предшественником в виде возможности болюсного введения. Однако его применение не приводило к улучшенной диагностике очаговых изменений печени, таких как ГЦР, или метастазы [82, 109]. Из-за отсутствия клинического спроса, производство ферумоксида было приостановлено, а ферукарботран доступен в ограниченном числе стран [148].

Первое контрастное МР-исследование печени было проведено в 1984 г. в рамках исследования эффективности и безопасности гадопентетата

димергумина. В 1991 г. была опубликована работа о первом опыте применения гепатоспецифичного контрастного препарата, основанного на хелате  $Mn^{2+}$  (мангафодипир, торговое название Тесласкан<sup>®</sup>), который в настоящее время не используется [121]. Существенным недостатком препарата являлась невозможность получать динамические фазы. Во второй половине 1990-х гг. проводились клинические испытания с гепатоспецифическими контрастными препаратами, основанными на хелатах гадолия, которые не имели вышеуказанного недостатка [122]. В 1998 г. был одобрен для клинического применения гадобенат димергумина (торговое название Мультихэнс<sup>®</sup>), гепатотропный контрастный препарат, 3-5% которого выводится с желчью. Из-за низкой органотропности время ожидания максимального пика контрастирования паренхимы печени достигает 1-2 часов [98]. В последующие годы было показано, что при применении Мультихэнс<sup>®</sup> отмечается улучшенная контрастность образований головного мозга по сравнению с внеклеточными парамагнетиками, что связано со способностью КВ обратимо связываться с сывороточным альбумином. На сегодняшний день Мультихэнс<sup>®</sup> в большей степени рекомендуют для проведения контрастных исследований центральной нервной системы, нежели печени [27, 122].

Гадоксетовая кислота (торговое название Примовист<sup>®</sup>/Эовист<sup>®</sup>) разрабатывалась как высокогепатотропное КВ [98]. Первое упоминание о ней в научной литературе датируется 1991 г. [151], а в клиническую практику в Европе она была внедрена в 2005 г. [98]. Гадоксетовая кислота является производным гадопентетата димергумина. За счет присоединения к Gd-DTPA липофильного фрагмента – этоксибензильной группы – Примовист<sup>®</sup> поглощается гепатоцитами [24]. Около 50% гадоксетовой кислоты выводится из организма с желчью. Максимальный пик контрастирования паренхимы печени наступает через 10-20 мин. после введения КВ и длится около 2 часов [147]. Благодаря возможности получения динамических фаз гадоксетовая кислота объединяет в себе все преимущества диагностической

эффективности внеклеточных парамагнетиков и дополнительные свойства, связанные с гепатотропностью [24]. В этой связи Примовист<sup>®</sup> имеет широкий спектр применения в клинической практике [55, 57, 63].

MS-325 (торговое название Вазовист<sup>®</sup>/Аблавар<sup>®</sup>) – единственный доступный на фармацевтическом рынке гадолинийсодержащий МР-контрастный препарат, длительно циркулирующий в кровеносных сосудах. Более 96% КВ связывается с сывороточным альбумином, за счёт чего достигается высокая концентрация MS-325 в кровяном русле, которая практически неизменна в течение 60 мин. после введения КВ. Такая особенность фармакокинетики позволяет использовать контрастный препарат при исследованиях сосудов [27], в частности для диагностики венозных тромбозов [122]. В рутинной практике при исследовании печени данный контрастный препарат не используется, хотя некоторые авторы предлагают его применять в сочетании с гадоксетовой кислотой [31].

Гадолинийсодержащие контрастные препараты характеризуются меньшей частотой побочных реакций по сравнению с неионными йодсодержащими контрастными препаратами, применяемыми при рентгеновских исследованиях [98]. Хелатирование, как способ детоксикации иона гадолиния, способствует его связыванию и препятствует высвобождению *in vivo*. Химическая структура хелатора влияет на фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность контрастного вещества [27]. По структуре хелатного комплекса КВ делятся на линейные и макроциклические (табл.1). Последние в свою очередь являются более устойчивыми соединениями и высвобождение  $Gd^{3+}$  *in vivo* минимально.

В 2006 г. появились первые сообщения о взаимосвязи между введением гадолинийсодержащих МРКС и развитием нефрогенного системного фиброза (НСФ) у пациентов с хронической или острой тяжёлой почечной недостаточностью [98]. Впоследствии были выделены МРКС высокого риска развития НСФ (Омнискан<sup>®</sup>, Магневист<sup>®</sup>, Оптимарк<sup>®</sup>), которые

противопоказаны пациентам с хронической болезнью почек 4, 5 стадий, включая пациентов, находящихся на гемодиализе [17].

В последние годы появились публикации о накоплении гадолиния в зубчатом ядре мозжечка и в бледном шаре после неоднократного проведения контрастной МРТ у пациентов с нормальной функцией почек [73]. Степень повышения интенсивности сигнала от зубчатого ядра на бесконтрастных T1 взвешенных изображениях (T1 ВИ) коррелирует с количеством предыдущих введений гадолинийсодержащих МРКС [51]. Согласно исследованиям, такой побочный эффект возникает при применении линейных МРКС [74]. Клинические последствия данного феномена пока не ясны [98], тем не менее, при повторных исследованиях следует отдавать предпочтение макроциклическим контрастным препаратам [138].

Таким образом, из доступных в настоящее время МРКС большой клинический интерес при диагностике патологии печени представляют гепатоспецифические контрастные препараты. На сегодняшний день, гадоксетовая кислота – единственное гепатотропное КВ, зарегистрированное в России.

Таблица 1 – Характеристики гадолинийсодержащих МРКС [27, 98, 122]

<i>Распространение</i>		<i>Внеклеточное</i>					<i>Внеклеточное + внутриклеточное</i>		<i>В кровяном русле</i>	
<i>Акроним</i>		<b>Gd-DTPA</b>	<b>Gd-DOТА</b>	<b>Gd-HP-DO3A*</b>	<b>Gd-DTPA-ВМА</b>	<b>Gd-DO3A-Butrol</b>	<b>Gd-DTPA-ВМЕА</b>	<b>Gd-BOPTA*</b>	<b>Gd-EOB-DTPA</b>	<b>MS-325*</b>
<i>Международное название</i>		гадопентетат димеглумина	гадотерат меглумина	гадотеридол	гадодиамид	гадобутрол	гадоверсетамид	гадобенат димеглумина	гадоксетовая кислота	гадофосвесет тринатрия
<i>Торговое название</i>		Магневист®	Дотарем®	Прохэнс®	Омнискан®	Гадовист®	ОптиМАРК®	Мультихэнс®	Примовист®/ Эовист®	Вазовист®/Аблавар®
<i>Структура</i>		линейная	макро-циклическая	макро-циклическая	линейная	макро-циклическая	Линейная	линейная	линейная	линейная
		ионный	Ионный	неионный	неионный	неионный	неионный	ионный	ионный	ионный
<i>Концентрация (ммоль/мл)</i>		0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,5	0,25	0,25
<i>T1-релаксационная активность в плазме, 37°С)</i>	<i>1,5 T (л/ммоль*с)</i>	4,1	3,6	4,1	4,3	5,2	4,7	6,3	6,9	19
	<i>3 T (л/ммоль*с)</i>	3,7	3,5	3,7	4	5	4,5	5,5	6,2	9,9
<i>Связывание с белками плазмы</i>		нет	Нет	нет	нет	нет	Нет	слабое	слабое	сильное
<i>Экскреция</i>		почки	Почки	почки	почки	почки	Почки	95% почки, 4-6% печень	50% почки, 50% печень	79-94% почки, 5% печень
<i>Риск развития НСФ</i>		высокий	Низкий	низкий	высокий	низкий	Высокий	средний	средний	средний

\*не зарегистрированы в России

## 1.2 Характеристика гадоксетовой кислоты

Благодаря способности в небольшой степени связываться с белками крови (10%) T1-релаксационная активность гадоксетовой кислоты в плазме выше, чем внеклеточных МРКС (в частности, почти в 2 раза выше, чем у гадопентетата димеглумина). Такая особенность позволила снизить рекомендуемую клиническую дозу препарата до 0,025 ммоль/кг, что в 4 раза меньше дозы внеклеточных парамагнетиков [24, 141]. С одной стороны, это преимущество Gd-ЕОВ-ДТРА, с другой стороны, из-за меньшей вводимой дозы артериальная фаза, получаемая с помощью гадоксетовой кислоты, как правило, характеризуется меньшей контрастностью, чем при использовании внеклеточных парамагнетиков [127].

После внутривенного введения гадоксетовая кислота поступает во внеклеточное пространство, откуда она в равных частях экскретируется почками и проникает в гепатоциты [8, 127]. Движение КВ в клетки печени осуществляется двумя транспортными системами. Посредством транспортёров органических анионов OATP1B1, OATP1B3 (organic-anion-transporting polypeptide), расположенных на синусоидальной поверхности клетки, гадоксетовая кислота поглощается гепатоцитами. Далее она выделяется с помощью белков множественной лекарственной устойчивости MRP2 (multidrug resistance-associated protein), расположенных на канальцевой мембране гепатоцита, в желчные каналы. В меньшей степени происходит обратный отток КВ в перисинусоидальное пространство переносчиками MRP3/4 и ранее названными OATP1B/B3 (рис.1) [141].

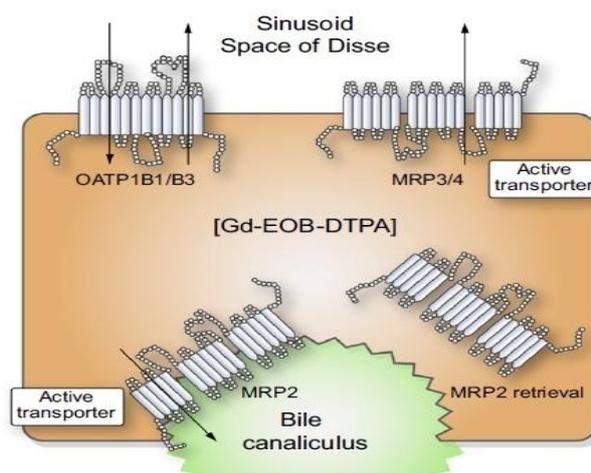


Рисунок 1 – Схематичное изображение транспорта гадооксетовой кислоты на клеточном уровне [141]

Многочисленные эндогенные вещества, в частности билирубин, и ряд лекарственных препаратов могут выступать конкурентами гадооксетовой кислоте за связь с транспортными переносчиками. Экскреция ГСКВ в желчные каналцы зависит от функциональной активности печени [57, 141].

Гадооксетовая кислота относится к линейным гадолинийсодержащим контрастным препаратам, которые обладают меньшей кинетической стабильностью по сравнению с макроциклическими МРКС [141]. Тем не менее, на сегодняшний день не зарегистрированы случаи НСФ после применения Gd-EOB-DTPA. В исследовании T.Lauenstein и соавт. ни у одного из пациентов с хронической почечной недостаточностью ( $\text{СКФ} \leq 59$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ ) не развился НСФ после контрастной МРТ с гадооксетовой кислотой [94]. Кроме того, учитывая двойной путь выведения ГСКВ из организма, существует мнение, что гадооксетовую кислоту предпочтительнее использовать у пациентов со сниженной функцией почек по сравнению с внеклеточными парамагнетиками [57, 127]. Также при применении Gd-EOB-DTPA не описаны случаи накопления КВ в структурах головного мозга [121].

Несмотря на то, что гадооксетовая кислота проникает внутрь клеток и временно находится внутри них, она не влияет на энергетический метаболизм и функцию гепатоцитов. Не наблюдается клинически значимых

изменений активности ферментов печени (аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы) [24].

Поступление ГСКВ в гепатоциты начинается уже через 1,5 минуты после его введения [147], поэтому в отсроченную, или в таком случае правильнее сказать транзиторную, фазу исследования в некоторых образованиях можно наблюдать эффект "псевдовывывания" контрастного вещества [50, 127]. Например, гемангиомы в транзиторную фазу могут быть гипоинтенсивными относительно окружающей паренхимы, накопившей контрастный препарат во внутри- и внеклеточном пространстве [32].

ГБФ наступает через 10-20 минут после введения гадоксетовой кислоты и характеризуется однородно повышенным сигналом от неизменённой паренхимы печени, при этом сосуды имеют сигнал низкой интенсивности. Контрастный препарат также визуализируется в просвете крупных желчевыводящих протоков, в желчном пузыре, может определяться в двенадцатиперстной кишке [57].

Знание принципов поступления гадоксетовой кислоты в гепатобилиарную систему и гистологических особенностей образований печени – необходимое условие в понимании получаемых изображений ГБФ [127]. Так, кисты и гемангиомы, которые не содержат гепатоциты, не будут накапливать контрастный препарат в ГБФ, и, соответственно, будут иметь гипоинтенсивный сигнал относительно окружающей паренхимы печени [57]. Рассмотрим особенности визуализации наиболее распространённых солидных образований печени в печёночно-специфическую фазу.

### **1.3. Характеристика солидных образований печени в гепатобилиарную фазу**

*Фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ)* – вторая по частоте встречаемости после гемангиомы доброкачественная опухоль печени. Распространенность в популяции около 0,9%. Чаще всего опухоль

выявляется у женщин (80–95%) 30-40 лет, хотя может встречаться в любом возрасте, в том числе у лиц мужского пола [101].

Этиология ФНГ до конца неизвестна. Взаимосвязь с приёмом оральных контрацептивов не доказана. Предполагают, что опухоль развивается как гиперпластическая реакция паренхимы в ответ на локальное увеличение кровотока в печени в результате врождённой, или приобретённой, аномальной ангиоархитектоники органа. ФНГ встречается при наследственной геморрагической телеангиэктазии (болезнь Рандю-Ослера-Вебера), синдроме Бадда-Киари, что свидетельствует в пользу вышеописанной теории [60, 101].

ФНГ содержит функционирующие гепатоциты и желчные каналцы, поэтому накапливает гадооксетовую кислоту в ГБФ, и имеет изоинтенсивный или гиперинтенсивный сигнал относительно окружающей паренхимы [2, 57]. Гиперинтенсивность сигнала объясняют наличием пролиферирующих желчных каналцев в опухоли, в которых задерживается контрастный препарат, приводя к повышенной интенсивности очага [57].

В большинстве случаев ФНГ равномерно накапливает контрастный препарат в ГБФ, центральный рубец имеет гипоинтенсивный сигнал [2]. Другими, более редкими, проявлениями ФНГ в ГБФ являются кольцевидный гиперинтенсивный ободок, неравномерные участки гипоинтенсивного сигнала, что связывают с гетерогенной экспрессией мембранных переносчиков в различных отделах опухоли, структурными особенностями опухоли (наличием обильного фиброзного компонента, выраженной жировой дистрофией гепатоцитов) [60, 143, 144].

В исследовании van Kessel и соавт. [143] 38% ФНГ (10 из 26) имели однородный гиперинтенсивный сигнал в ГБФ. В 15 % случаев (4 из 26) ФНГ имели неоднородный гиперинтенсивный сигнал с гипоинтенсивными зонами, хаотично расположенными в опухоли. В шести случаях (23%) ФНГ характеризовался кольцевидным накоплением контрастного препарата, при этом центральный отдел опухоли был гипоинтенсивным в ГБФ. Пять

образований (19%) имели изоинтенсивный сигнал с признаками масс-эффекта. В одном случае ФНГ имела гипоинтенсивный сигнал в ГБФ. Особенности контрастирования авторы связывают с гистологическими особенностями: с различным количеством и типом желчных протоков, вариабельностью объёма и распределения фиброзной ткани, разнородной степенью воспаления и васкуляризации в опухоли [143].

*Гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА)* – редкая доброкачественная опухоль печени, чаще встречающаяся у женщин репродуктивного возраста на фоне приёма оральных контрацептивов. Другими предрасполагающими факторами развития ГЦА являются приём андрогенных стероидов, гликогеноз I, III типов, сахарный диабет, семейный аденоматозный полипоз, некоторые лекарственные препараты [20, 145].

В 20–30% случаев ГЦА осложняются кровоизлиянием и кровотечением [48, 145]. Другим, более редким, осложнением ГЦА является малигнизация опухоли: по данным систематического обзора частота составляет 4,2% [129].

В соответствии с генотипическими и фенотипическими особенностями опухоли выделяют 4 типа ГЦА [34]:

- воспалительный (40-55%);
- ассоциированный с инактивацией ядерного фактора гепатоцитов 1-альфа (HNF1 $\alpha$ ) (35-40%);
- $\beta$ -катенин активированный (10-15%);
- неклассифицируемый (10%).

Они имеют различный потенциал малигнизации и обладают характерными особенностями визуализации при МРТ [34, 95, 120, 140].

В ГБФ большинство ГЦА имеет гипоинтенсивный сигнал, что объясняется особенностями строения опухоли (отсутствием желчных канальцев) и сниженной экспрессией мембранных транспортёров КВ [11, 156]. Однако некоторые ГЦА, в частности воспалительного и  $\beta$ -катенин активированного типа, могут быть изо- или гиперинтенсивными в ГБФ из-за

сохранённой или повышенной экспрессии мембранных переносчиков [25, 53].

Дифференциальная диагностика ФНГ и ГЦА не всегда возможна с помощью контрастной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или МРТ с внеклеточными парамагнетиками [57]. Точная дифференциальная диагностика ФНГ от ГЦА необходима из-за различий в тактике ведения пациентов с данными образованиями. ФНГ, как правило, не требует хирургического лечения, в то время как пациентов с ГЦА обычно оперируют в связи с риском развития осложнений [101]. По данным систематического обзора и мета-анализа, изо- или гиперинтенсивный сигнал образования в ГБФ имеет высокую чувствительность (93,9%) и специфичность (95,3%) в постановке диагноза ФНГ при дифференциальной диагностике с ГЦА [130].

*Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)* – одна из наиболее распространённых в мире злокачественных опухолей, которая ежегодно диагностируется более чем у полумиллиона человек. Большая часть ГЦР развивается на фоне цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии, и все чаще в последнее время, на фоне неалкогольной жировой болезни печени. Развитие ГЦР имеет многоступенчатый характер, проходя этапы от диспластических узлов низкой и высокой степени дисплазии до раннего и типичного узла ГЦР [105]. В процессе гепатоканцерогенеза повышается артериальное кровоснабжение диспластического узла и, напротив, уменьшается портальный кровоток, что является одним из переломных моментов в процессе его перерождения в ГЦР [150].

На особенностях васкуляризации опухоли основана её диагностика с помощью томографических методов исследования. Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) [37] и Европейской ассоциации по изучению печени совместно с Европейской организацией исследования и лечения рака (EASL-EORTC) [52], диагноз ГЦР на фоне цирроза печени можно надёжно установить с помощью

четырёхфазной МСКТ, или динамической МРТ с внеклеточными парамагнетиками, если узел размером  $>1$  см имеет типичный характер контрастирования: гиперваскуляризация в артериальную фазу (wash in) и вымывание контрастного препарата в венозную или отсроченную фазы (wash out).

Многие авторы отмечают превосходство МРТ с гадооксетовой кислотой в диагностике ГЦР по сравнению с контрастной МСКТ и МРТ с внеклеточными парамагнетиками, особенно при размерах ГЦР  $\leq 2$  см [68, 111, 115, 139]. По данным Н.Д.Ким и соавт. [77] у пациентов, с выявленным солитарным узлом ГЦР при помощи контрастной МСКТ, в 16% случаев при МРТ с гадооксетовой кислотой выявляются дополнительные узлы.

ГЦР в большинстве случаев не накапливает КВ в ГБФ и имеет гипоинтенсивный сигнал по причине снижения или отсутствия экспрессии мембранных переносчиков в опухолевых клетках [97, 105]. Тем не менее, было установлено, что высоко- и умереннодифференцированный ГЦР может иметь изоинтенсивный или гиперинтенсивный сигнал в ГБФ [97]. В ГЦР, накапливающем контрастный препарат в ГБФ, имеется повышенная экспрессия мембранных переносчиков гадооксетовой кислоты, по сравнению с теми узлами ГЦР, которые его не накапливают. Кроме того, степень экспрессии данных транспортеров статистически значимо коррелирует со степенью интенсивности сигнала опухоли в ГБФ [85].

Интересно отметить, что ГЦР, накапливающий контрастный препарат в ГБФ, характеризуется более благоприятным прогнозом заболевания и длительным безрецидивным периодом после оперативного лечения, или трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) [43, 70]. В случае обнаружения гиперинтенсивного узла в ГБФ на фоне цирроза печени вспомогательными признаками ГЦР могут являться: наличие в ГБФ гипоинтенсивной капсулы, неоднородность за счет локального гипоинтенсивного участка в структуре опухоли [131], гиперваскуляризация в

артериальную фазу, слабое периферическое кольцо контрастного усиления в портальную и транзиторную фазы [57].

Чувствительность МРТ в выявлении ГЦР зависит от размеров узла. Так, при узлах размером  $> 2$  см, чувствительность МРТ с внеклеточными парамагнетиками может достигать 100% [90]. Однако при опухолях меньших размеров ( $\leq 2$  см) чувствительность метода снижается до 32-84% [38], что во многом связано с их атипичным контрастированием: гипervasкулярность в артериальную фазу без эффекта "wash out" в венозную или отсроченную фазы, гиповаскулярность в артериальную фазу [133].

По данным R.Golfieri и соавт. [55] при анализе динамических фаз сканирования совместно с ГБФ чувствительность МРТ в выявлении ранних узлов ГЦР ( $\leq 2$  см) повышается на 11%, а специфичность на 7%. Гипоинтенсивный сигнал в ГБФ является наиболее надёжным признаком злокачественности атипичных узлов на фоне цирроза печени [56]. Тем не менее, до сих пор нет единого мнения в отношении тактики ведения пациентов с атипичными гипоинтенсивными узлами, потому что они могут являться как ранними ГЦР, так и диспластическими узлами высокой степени дисплазии [105], и в таких случаях нередко рекомендуют тщательное динамическое наблюдение, либо биопсию [57]. При сочетании ГБФ с ДВИ повышается чувствительность и точность метода в выявлении атипичных узлов ГЦР размером  $\leq 2$  см [117].

При помощи МРТ с гадоксетовой кислотой возможно дифференцировать гипervasкулярный ГЦР от артериопортальных шунтов, которые помимо клиновидной или неправильной формы, могут иметь узловую форму, создавая диагностические сложности [104]. Также отмечают возможности МРТ с ГСКВ в предсказании микрососудистой инвазии ГЦР [78], диагностике резидуальной опухолевой ткани после ТАХЭ и радиочастотной аблации (РЧА) [69].

Несмотря на все признанные преимущества гадоксетовой кислоты, в настоящее время она не включена в рекомендации AASLD и EASL-EORTC

для диагностики ГЦР у пациентов с циррозом печени [37, 52]. В то же время Японское общество гепатологов (JSH) в своих рекомендациях отводит МРТ с гадоксетовой кислотой важную роль в диагностике ГЦР, особенно при нетипичной картине узла [91]. А в 2014 году в систему LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System - система описания и обработки данных исследований печени) были внесены дополнительные критерии злокачественности на основе сигнала очага в ГБФ. При этом согласно рекомендациям LI-RADS, оценивать вымывание контрастного препарата на фоне цирроза печени при применении гадоксетовой кислоты можно только в венозную фазу, потому что в транзиторную фазу, эффект "washout" может быть связан с повышением сигнала от окружающей паренхимы печени из-за внутриклеточного поглощения КВ, а не с истинным его вымыванием из очага [67].

При нарушенной функции печени на фоне цирроза печени класса по Чайлд-Пью В, С визуализация ГЦР в ГБФ может быть снижена и даже быть хуже, чем в отсроченную фазу при применении внеклеточного контрастного препарата [79].

*Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР)* – вторая по частоте встречаемости после ГЦР первичная злокачественная опухоль печени, которая составляет около 8% от всех злокачественных образований органа [2, 118]. ХЦР развивается из эпителия желчных протоков и может возникнуть на любом участке билиарного дерева. Соответственно, выделяют периферический или внутripечёночный ХЦР, ХЦР ворот печени (опухоль Клатскина) и внепечёночную холангиокарциному. По характеру роста вне зависимости от локализации ХЦР разделяют на три типа: экзофитный, перидуктальный-инфильтративный и внутripротоковый. Около 5-10% ХЦР являются внутripечёночными опухолями, большая часть которых характеризуется экзофитным ростом [12, 88]. Таким образом, периферическая внутripечёночная холангиокарцинома изначально представлена очаговым образованием печени, и в дальнейшем именно об этой форме ХЦР будет

идти речь. При других типах ХЦР инвазия паренхимы печени происходит уже при распространённых формах рака [118].

К факторам риска ХЦР относят первичный склерозирующий холангит, гепатолитиаз, кисты холедоха, некоторые паразитарные инфекции (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*) [12]. Из-за инфильтративного роста, распространения опухоли вдоль микрокапилляров, часто возникают внутрипечёночные метастазы [88]. В отличие от ГЦР, для лечения которого эффективны нехирургические методы (ТАХЭ, РЧА), для ХЦР единственным методом лечения остаётся резекция опухоли [75, 88]. МРТ с гадоксетовой кислотой обеспечивает более точной оценкой степени распространённости опухолевого процесса в печени за счёт чёткой визуализации границ ХЦР и выявления сателлитных метастазов, что помогает при планировании хирургического вмешательства [75].

В ГБФ ХЦР характеризуется гипоинтенсивным сигналом ввиду отсутствия в структуре опухоли гепатоцитов [118]. Описан мишеневидный паттерн контрастирования ХЦР в ГБФ, который проявляется гипоинтенсивным сигналом в периферическом отделе опухоли и относительно высокой интенсивностью сигнала в центральной части узла. Повышенную интенсивность сигнала в опухоли связывают с накоплением контрастного препарата во внеклеточном пространстве на фоне выраженного фиброзного компонента [72]. Известно, что так называемый «скиррозный тип» ХЦР, имеющий обильную фиброзную строму, характеризуется худшим прогнозом, чем ХЦР «нескиррозного типа». Степень интенсивности сигнала ХЦР в ГБФ может выступать прогностическим фактором заболевания [88].

*Метастазы* являются наиболее распространёнными злокачественными опухолями печени. К самым частым первичным источникам метастазов относят опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), молочной железы и лёгкого. Высокую частоту вторичного поражения печени объясняют, во-первых, механической или гемодинамической теорией: из-за двойного кровоснабжения (из воротной вены и печеночной артерии) увеличивается

вероятность попадания опухолевых клеток с кровью в орган. Во-вторых, согласно теории "семя и почва", в печени на клеточном уровне создаются благоприятные условия для роста определённых типов опухолей [29].

Метастазы не накапливают гадооксетовую кислоту в ГБФ и имеют гипоинтенсивный сигнал, что связано с отсутствием в них гепатоцитов и желчных протоков. За счёт хорошей контрастности между гипоинтенсивным очагом и гиперинтенсивной паренхимой печени отмечается отчётливая визуализация метастазов в ГБФ. Иногда можно увидеть узкий ободок гиперинтенсивного сигнала на границе метастаза и паренхимы печени, что объясняют компрессией желчных протоков и паренхимы печени вокруг очага [57]. Как и в ХЦР, в некоторых метастазах, например колоректального рака [83] и рака молочной железы (РМЖ) [62], можно наблюдать повышение интенсивности сигнала в центральном отделе в ГБФ, за счёт чего он приобретает вид мишени. Данное явление связывают с накоплением КВ во внеклеточном пространстве опухоли за счёт некроза или выраженной десмопластической реакции [62, 83]. При этом интенсивность сигнала метастазов в ГБФ не превышает интенсивность сигнала паренхимы печени [83].

Выявление метастатического очагового поражения печени и точная локализация очагов играют одну из ключевых ролей в определении тактики лечения онкологических пациентов [21]. Особенно это справедливо в отношении пациентов с колоректальным раком, у которых хирургическое лечение метастазов в печень способствует увеличению 5-летней выживаемости [89]. МРТ с гадооксетовой кислотой обладает большей чувствительностью и диагностической точностью в выявлении метастазов в печень по сравнению с контрастной МСКТ, МРТ с внеклеточными парамагнетиками, комбинированной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографией, в частности, при очагах малых размеров [47, 81, 110]. Кроме того, диагностические возможности МРТ с ГСКВ повышаются в сочетании с ДВИ [199]. Комбинация методик способствует

более точной дифференциальной диагностике метастазов от изменений в паренхиме, индуцированных химиотерапией [64].

Существует мнение, что МРТ с гадооксетовой кислотой экономически целесообразнее применять как начальный метод диагностики у пациентов с подозрением на метастазы колоректального рака (МКР), чем контрастную МСКТ или МРТ с внеклеточными парамагнетиками. Это связано с исключением необходимости прибегать к дополнительным методам визуализации, с оптимизацией предоперационного планирования и снижением частоты интраоперационных изменений [159].

Несмотря на имеющиеся достижения в исследовании возможностей гадооксетовой кислоты, в отечественной литературе имеется небольшое количество работ, изучающих возможности МРТ с ГСКВ в дифференциальной диагностике образований печени [2, 10, 13, 14]. Не уточнены возможности применения гадооксетовой кислоты непосредственно в группе солидных опухолей печени, не систематизированы данные о характере сигнала солидных опухолей печени в ГБФ.

#### **1.4. Диффузионно-взвешенные изображения**

ДВИ – бесконтрастная методика МРТ, которая отражает броуновское движение молекул воды. В биологических тканях движение молекул воды осуществляется во внутриклеточном, внеклеточном и внутрисосудистом пространствах и ограничено клеточными мембранами, макромолекулами, внутриклеточными органеллами [86].

С момента получения первых ДВИ головного мозга в 1986 году [96] они стали широко применяться в нейрорадиологии для диагностики и оценки различных патологических состояний головного мозга: острого нарушения кровоснабжения, опухолей, абсцессов, гематом [125].

Начиная с 1990-х гг., ДВИ все чаще стали применять для исследования экстракраниальной патологии, в том числе при заболеваниях печени. Это было связано с рядом технических достижений: появлением сверхбыстрых

импульсных последовательностей, многоканальных катушек, параллельного сбора информации, что привело к существенному снижению артефактов от движения, улучшению качества ДВИ [86].

В тканях с повышенной клеточностью, например, в опухолевых образованиях, отмечается ограничение диффузии молекул. И, напротив, в тканях, с меньшей клеточностью, или в тканях, где нарушена целостность клеточных мембран (например, в зоне некроза), диффузия молекул воды имеет более свободный характер [86, 119]. Ограничение диффузии отмечается также при цитотоксическом отёке из-за уменьшения объема внеклеточного пространства, а также в абсцессах из-за высокой вязкости содержимого [119]. Наряду с клеточностью в высоко васкуляризированных опухолях значительное влияние на сигнал на ДВИ может оказывать внутрисосудистый компонент, что связано с большей подвижностью молекул воды за счёт тока крови во внутрисосудистом пространстве по сравнению с внутри- и внеклеточным пространством [86].

Для получения ДВИ обычно используют спин-эхо эхо-планарную импульсную последовательность (single-shot spin-echo echo planar imaging - SSSE EPI) с подавлением сигнала от жира. Получаемые изображения являются одновременно взвешенными по T2 и по скорости диффузии [1, 39].

Сила диффузионной взвешенности может быть изменена путём изменения параметра импульсной последовательности – b фактора [96]. Параметр b фактор пропорционален амплитуде диффузионного градиента, его продолжительности и времени между парными градиентами, и измеряется в "с/мм<sup>2</sup>" [86]. Изображения, получаемые для каждого значения b фактора, можно оценить качественно, что и используется в клинической практике для выявления и характеристики очаговых поражений печени [39].

При  $b=0$  с/мм<sup>2</sup> отсутствует сила диффузионной взвешенности, следовательно, ДВИ будут аналогичны T2 взвешенным изображениям (T2 ВИ) [119]. При низких значениях b фактора (50-150 с/мм<sup>2</sup>) происходит подавление сигнала от быстро движущихся молекул воды, например,

расположенных в сосудах печени. В результате формируются так называемые изображения с "чёрной кровью" (black blood images) [86, 119]. Данные изображения считают информативными для выявления образований, особенно малых размеров (<1 см), локализующихся около мелких сосудов. С повышением  $b$  фактора происходит подавление перфузии. Высокие значения  $b$  фактора ( $>500$  с/мм<sup>2</sup>) дают информацию о степени диффузии, в связи с чем их используют для характеристики образований печени [39]. Так, ткани с повышенной клеточностью и ограничением диффузии молекул воды будут иметь повышенный сигнал на ДВИ при  $b > 500$  с/мм<sup>2</sup> [119]. В то время как интенсивность сигнала кист и зон некроза при увеличении  $b$  фактора будет значительно уменьшаться [135].

Количественный анализ ДВИ осуществляется с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) (единица измерения мм<sup>2</sup>/с). Вычисленные значения ИКД для каждого вокселя представлены в виде параметрической карты (ИКД-карта), которая, как правило, строится автоматически. Путем выделения зоны интереса (region of interest - ROI) на карте получают среднее значение ИКД [39]. Математически ИКД может быть вычислен по формуле [96]:

$$ИКД = (\ln(SI_1/SI_2))/(b_2 - b_1),$$

где  $b_1$  – меньший из двух  $b$  фактор,  $b_2$  – больший из двух  $b$  фактор,

$SI_1$  и  $SI_2$  – (signal intensity) интенсивность сигнала при соответствующих  $b$  факторах, полученная путем выделения ROI.

Интенсивность сигнала ткани на ДВИ зависит как от степени диффузии в ней, так и от её времени T2-релаксации, перфузии в микрокапиллярах. К примеру, образование может иметь высокую интенсивность сигнала при высоких значениях  $b$  фактора из-за длинного времени T2-релаксации, а не из-за истинного ограничения диффузии. Данный феномен называют эффектом T2 свечения, и он может наблюдаться в неизменном желчном пузыре, кистах и гемангиомах. Зоны с выраженным эффектом T2 свечения, в которых он превалирует над процессом ограничения диффузии, имеют высокую

интенсивность сигнала на ИКД-карте [135]. При истинном ограничении диффузии образование будет иметь низкую интенсивность сигнала на ИКД-карте [39, 119, 135].

ИКД – показатель, который, как уже было указано выше, отражает процесс движения молекул воды на клеточном уровне. Различные опухоли имеют различную клеточную структуру, что приводит к различным значениям ИКД. Было показано, что ИКД обратно коррелирует с клеточной плотностью таких опухолей, как рак лёгкого, предстательной железы [40, 160]. В то же время для опухолей молочной железы и олигодендроглиом это положение не получило подтверждения [71, 157]. Отсутствуют исследования по изучению взаимосвязи ИКД с клеточной плотностью опухолей печени, в связи с чем изучение данного вопроса представляет большой интерес.

До сих пор в научном сообществе нет единого мнения о том, какие  $b$  факторы оптимальны для ДВИ печени [39, 113]. Выбор  $b$  факторов носит достаточно произвольный характер и основывается на опыте рентгенолога, зависит от вида томографа, типа протокола исследования [39]. Одни авторы [39] считают целесообразным использовать минимум 3  $b$  фактора:  $0 \text{ с/мм}^2$ ,  $\leq 100 \text{ с/мм}^2$  и  $\geq 500 \text{ с/мм}^2$ . Применение дополнительных значений авторы рассматривают в контексте научного исследования, или когда преследуется цель точной оценки значения ИКД (например, для оценки степени цирроза печени), поскольку увеличение количества  $b$  факторов может уменьшить погрешность вычисления ИКД [39]. Другие авторы допускают применение в дифференциальной диагностике очаговых поражений печени двухфакторного метода вычисления ИКД [113].

Между исследованиями также различны комбинации значений  $b$  факторов, изучаются их диагностические возможности [30, 58, 113]. Полагают, что сочетание высоких значений  $b$  фактора с низкими значениями является наиболее оптимальной комбинацией. Низкие значения  $b$  фактора ( $100 \text{ с/мм}^2$ ) целесообразно использовать для повышения чувствительности выявления злокачественных очагов, в то время как высокие значения  $b$

фактора ( $800 \text{ с/мм}^2$ ) повышают специфичность методики. Противоречивы мнения в отношении максимального значения  $b$  фактора. Было показано, что ДВИ с максимальным значением  $b$  фактора =  $500 \text{ с/мм}^2$  не уступают ДВИ с  $b = 1000 \text{ с/мм}^2$  в дифференциальной диагностике очаговых образований печени [30]. В то же время, S. Goshima и соавт. [58] считают, что данные, полученные со средними значениями  $b$  факторов (около  $500 \text{ с/мм}^2$ ) могут быть ненадёжными в связи с тем, что отражают как диффузию, так и перфузию. Таким образом, актуальным является вопрос о возможностях ДВИ в дифференциальной диагностике образований печени при различных максимальных значениях  $b$  фактора ( $600, 800, 1000 \text{ с/мм}^2$ ).

### **1.5. ДВИ в выявлении и дифференциальной диагностике очаговой патологии печени**

Согласно данным литературы, ДВИ при малых значениях  $b$  фактора превосходят T2 ВИ в выявлении очаговых поражений печени, в особенности очагов малых размеров [36, 114]. Это объясняется подавлением сигнала от сосудов (black blood images), лучшим отношением "контраст-шум" (CNR) и, соответственно, лучшей видимостью очага на ДВИ [114]. В исследовании T.Parikh и соавт. [114] чувствительность ДВИ ( $b=50 \text{ с/мм}^2$ ) в выявлении образований печени составила  $87,7\%$ , T2 ВИ –  $70,1\%$  ( $p<0,001$ ). Обе методики были равнозначны в отношении дифференциальной диагностики очаговых поражений печени.

ДВИ могут выступать альтернативой МРТ [76] и МСКТ [49] с контрастным усилением для диагностики вторичного поражения печени. По данным S.Kenis и соавт. [76] ДВИ и МРТ с внеклеточными парамагнетиками обладают одинаковой чувствительностью в диагностике метастазов в печень ( $76\%$ ), но специфичность ДВИ ниже ( $98\%$  против  $93\%$ ). Также комбинация методик имеет большую чувствительность в выявлении ГЦР малых размеров ( $< 2 \text{ см}$ ) на фоне цирроза печени, чем контрастная МРТ без ДВИ [155].

ДВИ превосходят МСКТ с контрастным усилением в выявлении и дифференциальной диагностике очаговых поражений печени у пациентов с колоректальным раком, особенно очагов размером  $< 1$  см [49]. Также ДВИ имеют более высокие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с МСКТ с контрастным усилением в выявлении метастазов рака поджелудочной железы в печень [66].

Существует большое количество работ, посвящённых изучению роли количественного анализа ДВИ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований печени. Доброкачественные образования, как правило, имеют более высокие значения ИКД, чем злокачественные, с различной степенью перекрытия [1, 16, 23, 35, 46, 59, 80, 102, 114, 136, 137].

По данным литературы чувствительность и специфичность метода варьируют в пределах 63-100% и 77,3-100%, соответственно, при пороговых значениях ИКД  $1,47-1,63 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  [35, 46, 59, 80, 102, 114, 136, 137]. В исследовании К. Holzapfel и соавт. [65] чувствительность и специфичность ДВИ в дифференциальной диагностике образований печени размером  $< 1$  см составили 90,8% и 89,9%, соответственно, при пороговом значении ИКД =  $1,41 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  [65]. Стоит отметить, что в большей части работ [1, 16, 23, 35, 46, 59, 80, 102, 114, 136, 137] среди доброкачественных очаговых поражений преобладают "жидкостные образования" – кисты и гемангиомы, которые характеризуются высокими значениями ИКД.

Кисты имеют наибольшее значение ИКД, чем другие образования, по причине содержания большого количества жидкости, движение которой не ограничено внутри образования. Гемангиомы также имеют высокие значения ИКД, но более низкие, чем кисты. Стоит отметить, что гемангиомы не являются истинными жидкостными образованиями: они содержат эндотелий сосудов, фиброзные перегородки, которые в определенной степени ограничивают свободное движение молекул воды [102]. Для гемангиом с

большой скоростью кровотока характерны более высокие значения ИКД, по сравнению с гемангиомами с низкой скоростью кровотока [108].

В исследовании F.H.Miller и соавт. [102] после исключения кист и гемангиом из группы доброкачественных образований специфичность ДВИ при пороговом значении ИКД  $1,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  снизилась с 86,4% до 64,5%. По данным авторов [102] ИКД ФНГ, ГЦА, метастазов и ГЦР статистически значимо не различаются между собой. В других работах [124, 132] измерение ИКД также было неинформативно при дифференциальной диагностике солидных образований печени.

Тем не менее, существуют и противоположные результаты [93, 112]. Так, в исследовании M.R.Onur и соавт. [112] ИКД доброкачественных солидных образований печени были статистически значимо выше, чем ИКД злокачественных солидных очагов. Другая группа авторов [93] также считает, что ДВИ полезны в дифференциальной диагностике очаговых поражений печени, в том числе солидной структуры.

В работе F.Agnello и соавт. [26] были выявлены статистически значимые различия между ИКД ФНГ и ГЦА. Первая группа образований характеризовалась более высокими значениями, чем вторая. Оба типа образований имели ИКД ниже, чем окружающая паренхима печени. При сравнении ИКД между подтипами ГЦА достоверных различий выявлено не было. Чувствительность и специфичность количественного анализа ДВИ в дифференциальной диагностике ФНГ и ГЦА составили 70% и 76%, соответственно, при пороговом значении ИКД  $1,37 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ .

Различия в пороговых значениях ИКД [36, 59, 80, 136] связаны, прежде всего, с использованием различных  $b$  факторов. При низких значениях  $b$  фактора, как уже упоминалось выше, большой вклад в ИКД вносит перфузия в микрокапиллярах, в связи с чем, численные значения ИКД будут выше, чем при использовании более высоких значений  $b$  факторов. Также на различные пороговые значения ИКД могут повлиять различная техника сканирования, выборка пациентов [136]. Кроме того, значения ИКД зависят от локализации

образований. В левой доле печени ИКД как паренхимы, так и образований выше, чем в правой доле [126]. В частности, значения ИКД наибольшие во втором сегменте печени, что связано с воздействием сердечных сокращений [35]. Поиск количественных показателей, с помощью которых возможно было бы унифицировать результаты между различными исследованиями, представляется актуальной задачей.

ИКД-карта является графическим отображением вычисленных значений ИКД для каждого вокселя. Несомненным преимуществом визуальной оценки ИКД-карт является простота метода [54] и отсутствие необходимости проведения измерений на специальной рабочей станции. Качественные характеристики некоторых образований печени на ИКД-карте выступают дифференциально-диагностическими признаками [116]. По данным R. Girometti и соавт. [54], качественный анализ ДВИ превосходит количественный анализ в дифференциации метастазов. На сегодняшний день роль качественного анализа ИКД-карт при дифференциальной диагностике образований печени солидной структуры не изучалась.

Таким образом, спорными остаются вопросы о возможностях количественного анализа ДВИ в дифференциальной диагностике образований печени солидной структуры, не изучены диагностические возможности и целесообразность применения различных количественных показателей ДВИ (разность и отношение ИКД), не оценена роль качественного анализа ИКД-карт.

### **1.6. Проведение ДВИ после контрастной МРТ с гадоксетовой кислотой**

Как известно, парамагнитные контрастные препараты, основанные на хелатах гадолиния, относят к позитивным контрастным препаратам [15, 19]. Они главным образом влияют на время T1-релаксации, укорачивая его, что приводит к повышению интенсивности сигнала от структур, накопивших КВ. В меньшей степени гадолинийсодержащие МРКС укорачивают времена T2- и T2\*-релаксации. При высоких концентрациях КВ процесс укорочения

времени T2-релаксации может преобладать над укорочением времени T1-релаксации и способствовать уменьшению интенсивности сигнала [15].

Такие показатели, как отношение-сигнал-шум (SNR, signal-to-noise ratio) и CNR являются важными характеристиками магнитно-резонансных изображений. При низких значениях SNR и CNR изображения характеризуются неудовлетворительным качеством для анализа, ткани будут плохо или совсем неразличимы между собой [5]. В условиях высокой загруженности современных МР-сканеров, проведение ДВИ после введения МРКС между ранней и поздней отсроченными фазами (в случае внеклеточных МРКС), или между двумя ГБФ (в случае гадоксетовой кислоты) способствовало бы сокращению времени исследования.

Группой авторов [61] было предположено, что в зависимости от преобладающего эффекта МРКС на времена T1, или на T2-релаксации, будет изменяться SNR и CNR на ДВИ: укорочение времени T1-релаксации приведёт к увеличению интенсивности сигнала, и соответственно, к увеличению качества изображений, укорочение времени T2-релаксации приведет к снижению SNR и CNR изображений. Авторы показали, что интенсивность паренхиматозных органов на ДВИ снижается после введения внеклеточного МРКС, в связи с чем они рекомендуют проводить ДВИ брюшной полости до введения внеклеточного парамагнетика. Другие исследователи считают возможным проведение ДВИ печени после контрастирования внеклеточным МРКС [41]. По их данным, SNR, CNR, ИКД паренхимы и образований печени статистически значимо не различаются до и после контрастирования. Авторы отмечали тенденцию к уменьшению ИКД паренхимы и ИКД очагов после введения КВ [41].

Вопрос о возможности проведения ДВИ после контрастирования гадоксетовой кислотой представляется даже более актуальным: длительное временное окно между динамическими фазами и ГБФ, а также между двумя ГБФ (на 10 и 20 минутах) могло бы быть рационально использовано. В исследовании J.S.Choi и соавт. [42] SNR и ИКД паренхимы печени после

контрастного усиления гадоксетовой кислотой статистически достоверно снижались. SNR и ИКД образований печени до и после контрастирования статистически значимо не различались. CNR злокачественных образований на ДВИ при значении  $b=200$  с/мм<sup>2</sup> повышалось после контрастирования со статистической значимостью, что авторы связывают с ослаблением интенсивности сигнала от паренхимы печени. При других значениях  $b$  фактора (0, 400, 800 с/мм<sup>2</sup>) CNR статистически значимо не изменялось [42]. Схожие результаты были получены другими авторами [106], в исследовании которых ИКД и интенсивность сигнала паренхимы печени на ДВИ статистически достоверно уменьшались после контрастирования. В то же время K.D. Song и соавт. выявили снижение SNR паренхимы печени только при  $b=800$  с/мм<sup>2</sup> [128]. Снижение интенсивности сигнала паренхимы печени после контрастирования, вероятно, связано с накоплением гадоксетовой кислоты в гепатоцитах. Высокая концентрация ГСКВ приводит к преобладанию его влияния на время T2-релаксации. К. Saito и соавт. при изучении влияния гадоксетовой кислоты на визуализацию ГЦР на фоне цирроза печени не обнаружили статистически значимых изменений сигнала и ИКД паренхимы печени после контрастирования. Можно предположить, что накопление ГСКВ паренхимой печени при циррозе было снижено, в связи с чем вклад гадоксетовой кислоты в изменение сигнала и ИКД паренхимы печени был незначимым. По этой же причине, вероятно, многими авторами [33, 84, 123, 128] не выявлено статистически значимых различий между SNR, ИКД очаговых образований печени до и после контрастирования. В исследованиях большая часть очаговой патологии печени была представлена образованиями, которые не накапливают контрастный препарат в ГБФ (ГЦР, ХЦР, метастазы, кисты, гемангиомы). Лишь только в одной работе [33] была ФНГ в единичном наблюдении. Следовательно, влияние гадоксетовой кислоты на интенсивность сигнала и ИКД образований печени, которые накапливают контрастный препарат в

ГБФ, не изучено. В табл.2 отражены результаты исследований по влиянию гадоксетовой кислоты на ДВИ печени.

Таблица 2 – Влияние гадоксетой кислоты на ДВИ печени по данным литературы [33, 42, 84, 106, 123, 128]

<i>Параметры</i> <i>Авторы (год)</i>	<i>Время проведения ДВИ после введения КВ</i>	<i>Индукция магнитного поля, Тл</i>	<i>Особенности выборки</i>	<i>SNR очагов после введения КВ</i>	<i>CNR очагов после введения КВ</i>	<i>SNR печени после введения КВ</i>	<i>ИКД очагов после введения КВ</i>	<i>ИКД печени после введения КВ</i>
<i>J.S. Choi et al (2010)</i>	7 мин	3	нет фнг	не изменяется	увеличивается при $b=200\text{с/мм}^2$	снижается	не изменяется	снижается
<i>K. Saito et al (2010)</i>	4 мин. и 20 мин.	1,5	только гцр на фоне цирроза	не изменяется	не изменяется	не изменяется	не изменяется	не изменяется
<i>M. Benndorf et al (2012)</i>	10 мин	1,5	1 фнг	не изменяется	не изменяется	нет данных	не изменяется	нет данных
<i>A. Muhi et al (2012)</i>	после 20 мин.	1,5	нет фнг	не изменяется (SIR)	не изменяется (CIR)	снижается (SIR)	не изменяется	снижается
<i>S. Kinner et al (2012)</i>	после 15 мин.	1,5	только ГЦР на фоне цирроза	не изменяется	не изменяется	нет данных	не изменяется	нет данных
<i>K.D. Song et al (2012)</i>	после 5 мин.	3	очаги $\leq 2,5$ см, нет фнг	не изменяется	не изменяется	снижается при $b=800\text{ с/мм}^2$	не изменяется	нет данных

Примечание: SIR - signal intensity ratio (SI очага/SI скелетной мышцы; SI паренхимы печени/SI скелетной мышцы); CIR - contrast intensity ratio ((SI очага-SI паренхимы печени)/SI скелетной мышцы)

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика пациентов

В исследование включено 205 пациентов, которые проходили МРТ брюшной полости на амбулаторном или стационарных этапах в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ в период с января 2011 года по май 2017 года. Методом ретро- и проспективного анализа изучены истории болезни пациентов, амбулаторные карты, проведенные МРТ брюшной полости, результаты патоморфологического исследования. Критериями включения являлись наличие у пациента солидного образования печени, наличие в МР-исследовании ДВИ либо контрастной МРТ с гадооксетовой кислотой, включающей как динамические фазы, так и ГБФ. Под солидными образованиями печени подразумевались нежидкостные образования: ФНГ, аденома, ГЦР, ХЦР и др. К жидкостным образованиям печени были отнесены простые кисты, кистозные опухоли, а также гемангиомы. Пациенты с паразитарным поражением печени также не были включены в исследование.

Критериями исключения являлись невозможность верифицировать образование, невозможность оценки изображений из-за неудовлетворительного качества. Верификация образований (табл.3) осуществлялась на основе патоморфологического исследования (биопсия образования, либо анализ хирургически удалённого материала), типичной МР-картины, динамического наблюдения, данных анамнеза (наличие в анамнезе злокачественной опухоли, появление или рост очагов печени в динамике).

Таблица 3 – Критерии, по которым происходила верификация солидных образований печени

<i>Критерии</i>  <i>Тип поражения</i>	<i>Гистологическое исследование</i>		<i>Динамическое наблюдение</i>	<i>Типичная МР-картина</i>	<i>Анамнез (наличие злокачественной опухоли)</i>
	<i>Биопсия образования</i>	<i>Хирургически удалённый материал</i>			
<i>ФНГ (96)</i>	1	11	84		
<i>ГЦА (8)</i>		7	1		
<i>АМЛ (1)</i>		1			
<i>ГЦР (62)</i>	3	25		32	2
<i>ХЦР (46)</i>	4	29			13
<i>ГХЦР (1)</i>		1			
<i>Метастазы (191)</i>	21	62			108
<i>ГЭ (12)</i>	6	6			
<i>АС (2)</i>		2			
<i>Итого, количество очагов (419)</i>	35 (8,4%)	144 (34,3%)	85 (20,3%)	32 (7,6%)	123(29,4%)

Оценка очагов в динамике проводилась различными методами визуализации: ультразвуковым исследованием, МСКТ с контрастным усилением, контрастной или бесконтрастной МРТ. Типичная картина визуализации при лучевых методах исследования, со стабильностью очага по структуре и размеру в течение не менее 6 месяцев, расценивались как признак доброкачественности.

В 32 случаях для постановки диагноза ГЦР на фоне цирроза печени применяли основные критерии LI-RADS(2017) [50]: некольцевидное контрастирование очага в артериальную фазу, вымывание контрастного препарата в портальную фазу, наличие гиперконтрастной «капсулы» в портальную или транзиторную фазы.

Мужчин было 81 (39,5%), женщин 124 (60,5%) в возрасте от 18 до 83 лет (средний возраст  $52,46 \pm 13,9$ ). Контрастная МРТ с гадооксетовой кислотой была выполнена 133 пациентам (среди них 102 МРТ с ДВИ). При наличии у пациента нескольких контрастных МРТ с ГСКВ в работу включали только одно первичное исследование. Бесконтрастная МРТ с ДВИ была проведена

72 пациентам. Также, при наличии у пациента нескольких бесконтрастных МРТ с ДВИ в исследование включали только первичное исследование. Всего было проанализировано 174 МРТ с ДВИ (рис.2).

У пациентов с множественным характером образований печени анализировали три произвольных очага. Таким образом, было проанализировано 419 солидных опухолей печени.

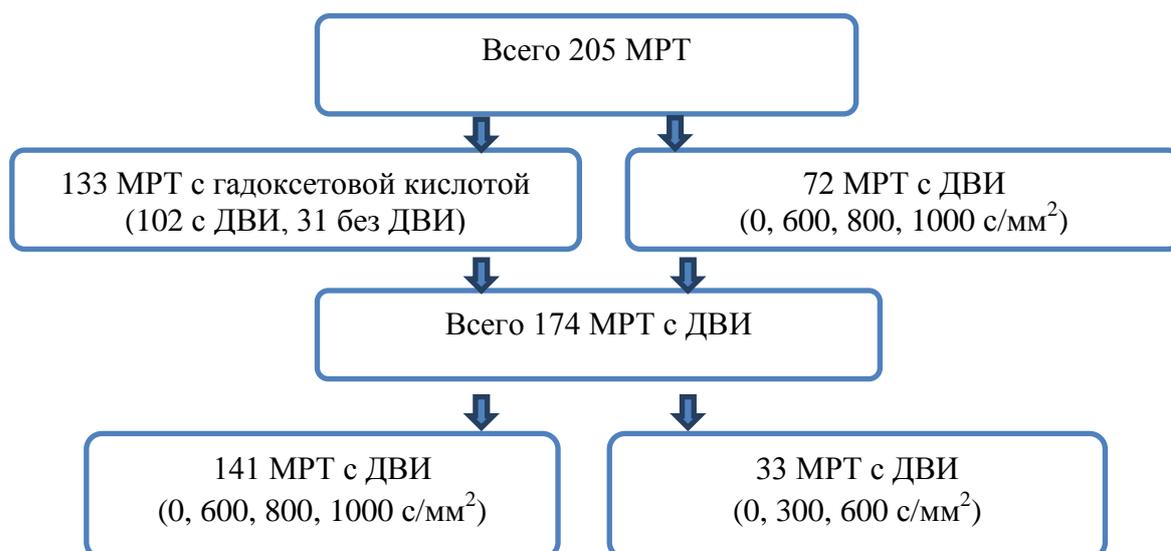


Рисунок 2 – Характеристика исследования

Среди образований (рис.3) преобладали злокачественные (314, 74,9%): метастазы (191), ГЦР (62), ХЦР (46), гемангиоэндотелиома (ГЭ) (12), ангиосаркома (АС) (2), гепатохолангиоцеллюлярный рак (ГХЦР) (1). Доброкачественные образования (105, 25,1%) были представлены ФНГ (96), ГЦА (8), ангиомиолипомой (АМЛ) (1).

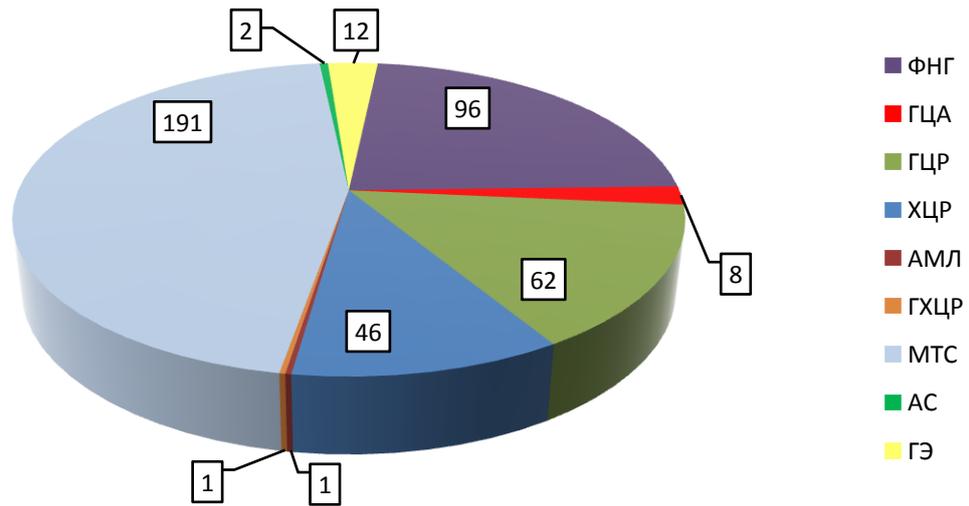


Рисунок 3 – Нозологический состав выборки

Наиболее частым источником метастазов в печень был колоректальный рак (118 из 191, 61,8%). Более редкими первичными опухолями являлись нейроэндокринная опухоль (НЭО) ЖКТ, поджелудочной железы (ПЖ) и лёгкого (29, 15,2%); РМЖ (14, 7,3%); протоковая аденокарцинома ПЖ (АК ПЖ) (11, 5,7%); рак желудка (5, 2,6%); рак большого дуоденального сосочка (5, 2,6%); рак лёгкого (3, 1,6%); меланома (3, 1,6%); гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) тощей кишки (3, 1,6%).

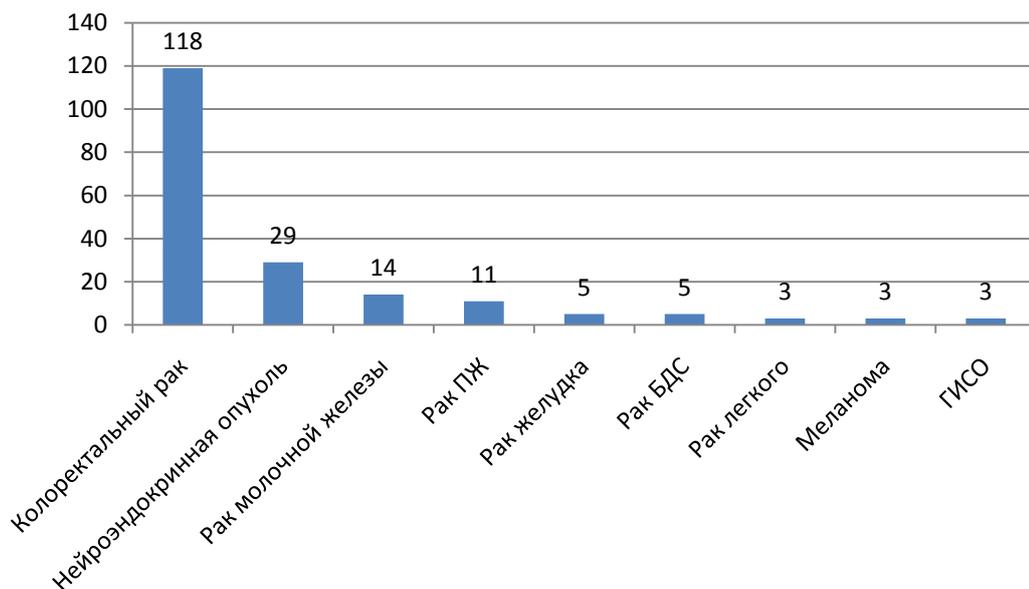


Рисунок 4 – Первичные источники метастазов в печень

## 2.2 Методика проведения МР-исследования

Все МР-исследования брюшной полости проводились на высокопольном магнитно-резонансном томографе Philips Achieva с индукцией магнитного поля 3 Тл, с применением 16-канальной катушки SENSE XL Torso.

Бесконтрастный протокол сканирования включал в себя следующие последовательности: *T1 TFE (Turbo field echo)* в аксиальной плоскости, *T2 TSE (Turbo spin echo)* в аксиальной плоскости, *T2 SPAIR (spectral attenuated inversion recovery)* в аксиальной плоскости, *T2 SPAIR* в сагиттальной плоскости, *T2 TSE* в корональной плоскости и ДВИ в аксиальной плоскости.

ДВИ получали с респираторной синхронизацией. В 33 ретроспективных исследованиях были использованы  $b$  факторы 0, 300, 600 с/мм<sup>2</sup>. ИКД-карта была автоматически построена со всеми тремя вышеуказанными  $b$  факторами, и с  $b$  факторами 0, 600 с/мм<sup>2</sup>. Проспективно в соответствии с поставленными задачами в 141 МР-исследовании применяли  $b$  факторы 0, 600, 800, 1000 с/мм<sup>2</sup>. ИКД-карты были автоматически построены со следующими  $b$  факторами: 0, 600 с/мм<sup>2</sup>; 0, 800 с/мм<sup>2</sup>; 0, 1000 с/мм<sup>2</sup>.

Во время введения ГСКВ пациент находился на деке томографа. Гадоксетовую кислоту вводили болюсно в кубитальную вену дозой 0,1 мл/кг массы тела, со скоростью 1-2 мл/с. Болюс контрастного препарата сопровождался болюсом физиологического раствора в объеме 20-25 мл с аналогичной скоростью.

При контрастной МРТ в дополнении к бесконтрастному протоколу применяли  $T1$  сверхбыстрые градиентные эхо последовательности (THRIVE) с подавлением сигнала от жировой ткани. С их помощью получали томограммы в нативную, в артериальную (через 20-25 с после введения контрастного препарата), в портальную венозную (через 40-60 с), в транзитную (через 140-180 с) фазы. ГБФ получали через 10 и 20 минут

после введения ГСКВ. Параметры сканирования применяемых импульсных последовательностей приведены в таблице 4.

При контрастной МРТ все T2 импульсные последовательности проводили после введения ГСКВ [134], во временных окнах между динамическими фазами и ГБФ.

ДВИ проводили до введения КВ у всех пациентов. Также у 55 пациентов с учётом поставленных задач ДВИ были выполнены до и после введения гадоксетовой кислоты (между двумя ГБФ). Среди них у 13 человек на начальном этапе исследования применяли  $b = 0, 300, 600$  с/мм<sup>2</sup>, в дальнейшем, в соответствии с задачей №4, у 42 человек ДВИ проводили с  $b = 0, 600, 800, 1000$  с/мм<sup>2</sup>.

Таблица 4 – Параметры импульсных последовательностей

<i>Параметры</i>	<i>T1 TFE</i>	<i>T2 TSE</i>	<i>T2 SPAIR</i>	<i>DWI</i>	<i>T1 THRIVE</i>
<i>Плоскость сканирования</i>	аксиальная	аксиальная/ корональная	аксиальная/ сагиттальная	аксиальная	аксиальная
<i>TR</i>	10	598/1032	671	1593	3
<i>TE</i>	2,3	80	100	55	1,4
<i>Угол отклонения</i>	15	90	90	85	10
<i>Расстояние между срезами, мм</i>	1	0	0,8	1	-1,5
<i>Толщина среза, мм</i>	7	5/3	5	7	3
<i>FOV</i>	375	359/419	418	375	375
<i>Размер матрицы</i>	220x207	256x170/ 280x243	232x164	124x100	252x198

Из 205 пациентов были выделены следующие исследуемые группы, сформированные согласно поставленным задачам. При этом один пациент мог входить в несколько исследуемых групп.

В *I* группу были включены 133 пациента с контрастной МРТ (102 с ДВИ, 31 без ДВИ).

Во *II группы* вошли 55 пациентов с контрастной МРТ и с ДВИ, проведенными до и после введения ГСКВ.

В *III группы* вошёл 141 пациент с ДВИ ( $b = 0, 600, 800, 1000 \text{ с/мм}^2$ ).

*IV группа* состояла из 30 пациентов, у которых на основе данных операционного материала была оценена клеточная плотность опухоли.

### **2.3. Методика количественной оценки диффузионно-взвешенной МРТ**

Во II и III исследуемых группах на ДВИ измеряли интенсивность сигнала образования, паренхимы печени, а также шум изображения. Во II исследуемой группе измеряли указанные показатели на ДВИ с  $b=0, 600, 800, 1000 \text{ с/мм}^2$  и  $b=0, 300, 600 \text{ с/мм}^2$  как до, так и после введения ГСКВ. В III исследуемой группе измерения проводили на ДВИ с  $b= 600, 800, 1000 \text{ с/мм}^2$ .

Интенсивность сигнала образования определяли путём установки ROI, включающего максимальную солидную часть очага без зон некроза, артефактов и крупных сосудистых структур (рис.5). В случае гетерогенности очага устанавливали три ROI в произвольных отделах солидной части образования с последующим вычислением среднего значения интенсивности сигнала. ROI паренхимы печени устанавливали рядом с очагом, также избегая артефактов и сосудов.

Шум изображения определяли как стандартное отклонение (SD) интенсивности сигнала, измеренной за пределами тела пациента, на том же срезе, где проводили измерения очага и паренхимы печени. Во всех случаях для измерения шума устанавливали ROI в верхний правый угол изображения.

На ДВИ с разными  $b$  факторами ROI имели одинаковую форму, площадь и локализацию на соответствующих срезах, что было достигнуто путём их копирования и вставкой.

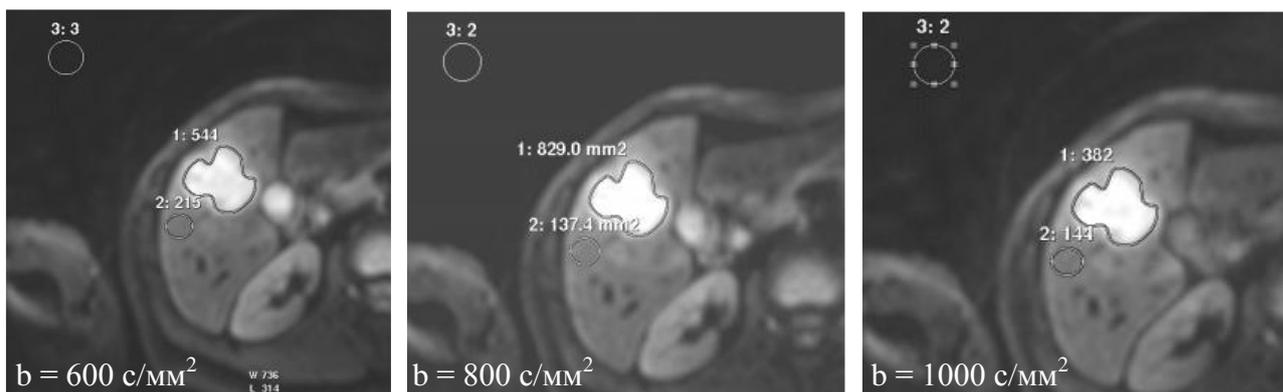


Рисунок 5 – Пример измерения интенсивности сигнала очага, паренхимы печени и шума

Учитывая, что интенсивность сигнала на МР-томограммах не является постоянной величиной, использовали относительные показатели:  $SNR$  образования и паренхимы печени,  $CNR$ . Вычисляли их по формулам:

$$SNR_{\text{очаг}} = SI(\text{очаг}) : \text{шум}(SD)$$

$$SNR_{\text{печень}} = SI(\text{печень}) : \text{шум}(SD)$$

$$CNR = (SI_{\text{очаг}} - SI_{\text{печень}}) : \text{шум}(SD)$$

ИКД образований и окружающей паренхимы печени измеряли на автоматически построенных ИКД-картах. ROI образования и паренхимы были скопированы с ДВИ и вставлены на ИКД-карту на соответствующем срезе (рис.6).

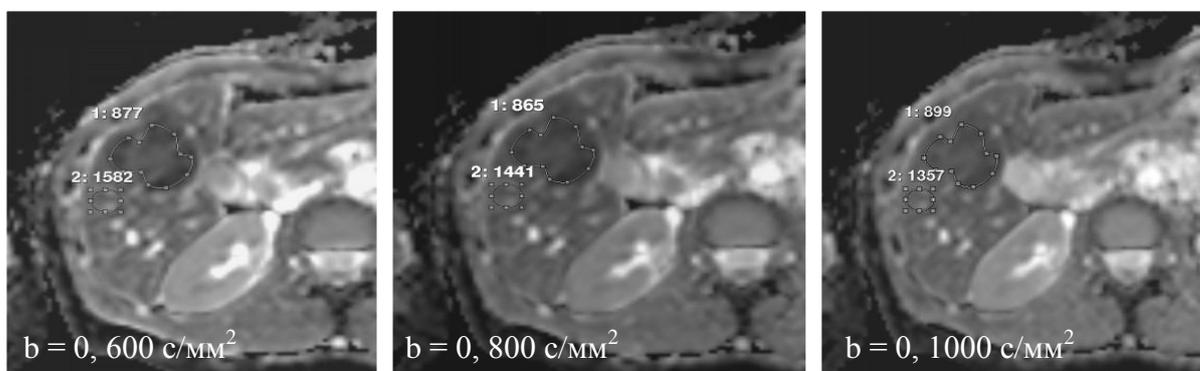


Рисунок 6 – Пример измерения ИКД очага и паренхимы печени на ИКД-картах

Определяли разность (рИКД) и отношение (оИКД) между ИКД очага и ИКД паренхимы печени по формулам:

$$pИКД = ИКД \text{ очага} - ИКД \text{ печени}$$

$$oИКД = ИКД \text{ очаг} : ИКД \text{ печени}$$

В I исследуемой группе из-за наличия ДВИ с разными b-факторами – 0, 600, 800, 1000 с/мм<sup>2</sup> и 0, 300, 600 с/мм<sup>2</sup>, для исследования диагностических возможностей ДВИ проводили измерения и анализировали ИКД карту с b=0, 600 с/мм<sup>2</sup>.

#### **2.4. Методика качественной оценки диффузионно-взвешенной МРТ**

В I, II и III исследуемых группах на ДВИ оценивали степень видимости (контрастности) образования по трёхбалльной шкале, где

- 1 – очаг не визуализировался на ДВИ,
- 2 – неудовлетворительная визуализация,
- 3 – хорошая визуализация очага.

В I исследуемой группе определяли характер сигнала опухоли на ИКД-карте относительно сигнала от окружающей паренхимы печени. В результате анализа нами были выделены и закодированы соответствующими цифрами для проведения статистического анализа следующие типы сигнала солидных образований печени на ИКД-карте:

- 1 – изоинтенсивный очаг относительно окружающей паренхимы печени;
- 2 – гиперинтенсивный очаг, или слабо гиперинтенсивный очаг;
- 3 – гипоинтенсивный очаг различной степени выраженности (слабо гипо-, резко гипоинтенсивный очаг);
- 4 - мишеневидная структура (изо- или гипоинтенсивный сигнал по периферии, гиперинтенсивный сигнал в центре);
- 5- неоднородная структура очага, имеющая включения как гипо-, изо-, или гиперинтенсивного сигнала.

## 2.5. Методика оценки контрастной МРТ

Контрастную МРТ оценивали путём визуального анализа.

Оценивали паттерны контрастирования солидных опухолей в динамические фазы сканирования и в ГБФ (на 10 и 20 минутах – ГБФ10, ГБФ20). Степень изменения интенсивности сигнала от образования определяли путём сравнения интенсивности сигнала очага и окружающей паренхимы печени.

Были выделены и закодированы соответствующими цифрами для статистического анализа следующие паттерны контрастирования солидных образований печени при динамическом контрастном усилении:

- 1) гипervasкулярный персистирующий тип, характеризующийся выраженным накоплением контрастного препарата в артериальную фазу без признаков его вымывания в последующие фазы;
- 2) гипervasкулярный тип с вымыванием контрастного препарата в портальную, или транзиторную фазы;
- 3) слабое постепенное накопление КВ с гипervasкулярным ободком в артериальную, или портальную фазы;
- 4) слабое постепенное накопление КВ без гипervasкулярного ободка;
- 5) накопление КВ практически отсутствует.

Также были выделены и закодированы соответствующими цифрами следующие паттерны контрастирования опухолей в ГБФ:

***I min*** – однородно изоинтенсивный очаг, изоинтенсивный очаг с центральным рубцом и/или линейными гипоинтенсивными зонами;

***II min*** – однородно гиперинтенсивный очаг, гиперинтенсивный очаг с центральным рубцом и/или линейными гипоинтенсивными зонами;

***III min*** – неоднородно изо- либо гиперинтенсивный очаг с гипоинтенсивными зонами;

***IV min*** – кольцевидное накопление контрастного препарата: гипер/изоинтенсивный сигнал по периферии, гипоинтенсивный сигнал в центре;

**V *mun*** – мишеневидная структура: гипоинтенсивный сигнал по периферии, гиперинтенсивный сигнал в центре (по сравнению с солидной частью опухоли); либо гипоинтенсивный сигнал по периферии, гиперинтенсивный сигнал вокруг зоны некроза, характеризующейся гипоинтенсивным сигналом;

**VI *mun*** – слабо гипоинтенсивный очаг; неоднородно гипоинтенсивный очаг с локальными зонами накопления контрастного вещества (изо- или гиперинтенсивные участки);

**VII *mun*** – гипоинтенсивный очаг (однородной/неоднородной структуры) без признаков накопления контрастного вещества.

## **2.6. Методика оценки клеточной плотности опухоли**

В IV исследуемой группе у 30 пациентов количественно оценивали клеточную плотность опухоли на микропрепаратах, окрашенных гематоксилин-эозином. Для каждого образования были взяты пять репрезентативных оцифрованных микроскопических изображений (с увеличением  $\times 400$ ). Количество клеток считали путём ручного выставления меток на их ядра в компьютерной программе ImageJ. За клеточность опухоли была принята сумма всех посчитанных опухолевых клеток. Общая проанализированная площадь опухоли составила  $0,0935 \text{ мм}^2$ . На рис.7 приведен пример микропрепарата с отмеченными вручную ядрами клеток опухоли.

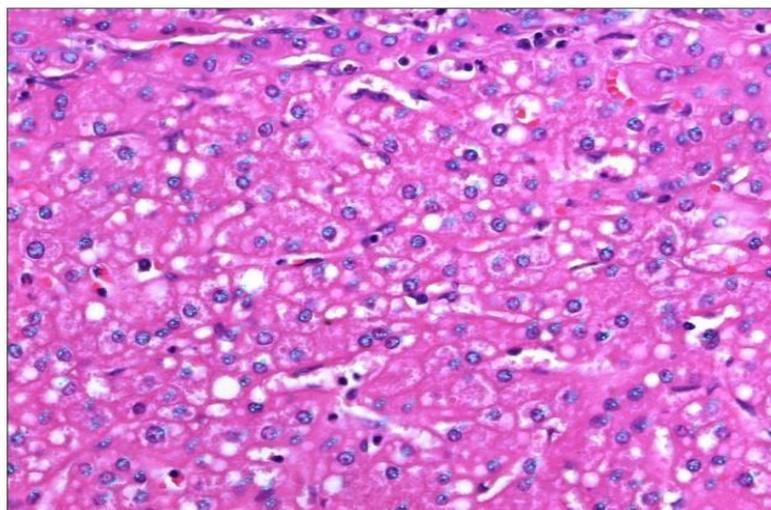


Рисунок 7 – Оцифрованное микроскопическое изображение опухоли печени (увеличение  $\times 400$ ). Точками голубого цвета отмечены ядра клеток опухоли

## 2.7. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», пакета прикладных программ «SPSS» версии 17.0, программы MedCalc версии 18.9.

Анализировали количественные и качественные параметры. Все полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики. Количественные показатели были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова.

Для количественных показателей были определены: среднее значение ( $M$ ), среднеквадратическое отклонение ( $\delta$ ), ошибка среднего ( $m$ ), медиана ( $Me$ ), 95% доверительный интервал. Качественные показатели были закодированы условными символами, их подсчёт представлен в абсолютных и относительных величинах(%).

В основу математической обработки материала были положены как параметрические методы ( $t$ -критерий Стьюдента (парный и непарный)) для нормально распределенных показателей, так и непараметрические методы ( $U$ -критерий Манна-Уитни, Уилкоксона, Фридмана), которые позволяют оценить степень различия даже при малой численности групп, и не

предполагают нормального распределения параметров. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), при малой частоте признаков в ячейке применяли поправку Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению «сетки 2x2», а также точный критерий Фишера.

Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$  (95%-й уровень значимости). Для определения степени корреляции использовали корреляционный анализ Пирсона ( $r$ ) с последующим установлением его значимости по критерию  $t$ . Сила корреляционной связи была: 1) сильная, когда коэффициент корреляции  $r > 0,70$ ; 2) средняя сила связи при  $0,50 < r < 0,69$ ; 3) умеренная  $0,30 < r < 0,49$ ; 4) слабая  $0,20 < r < 0,29$ ; 5) наиболее слабая  $r < 0,19$ .

Взаимосвязь между качественными признаками определяли с помощью критерия  $V$  Крамера ( $V$ ). Сила связи была: 1) очень сильная, когда  $0,8 \leq V \leq 1,0$ ; 2) сильная, при  $0,6 \leq V < 0,8$ ; 3) относительно сильная, если  $0,4 \leq V < 0,6$ ; 4) средняя, при  $0,2 \leq V < 0,4$ ; 5) слабая  $0,1 \leq V < 0,2$ ; 6) незначительная, если  $V < 0,1$ .

Коэффициент "лямбда" применяли для определения вероятности верного предсказания по качественным признакам принадлежности опухоли к доброкачественной или злокачественной группе.

ROC-анализ применялся для выявления показателей, выступающих в качестве прогностических факторов принадлежности солидной опухоли к злокачественной или доброкачественной группе. Принимали общепринятые критерии качества модели в зависимости от AUC (площадь под кривой): 0,9-1,0 – отличное; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – удовлетворительное; менее чем 0,6 – неудовлетворительное. Сравнение ROC-кривых проводили в программе MedCalc.

Пороговое значение (cut off) изучаемого показателя определяли равным значению данного параметра при максимальной чувствительности и специфичности. На основании полученного значения "cut off" рассчитывали

параметры диагностической значимости: чувствительность, специфичность, общая точность, положительная прогностическая значимость, отрицательная прогностическая значимость.

*Чувствительность* метода ( $Se$ ) – вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни; рассчитывали по формуле:

$$Se = \frac{ИП}{(ИП + ЛО)} \times 100\%$$

*Специфичность* ( $Sr$ ) – величина, характеризующая уверенность в исключении заболевания после исследования, в тех случаях, когда его действительно нет; рассчитывали по формуле:

$$Sr = \frac{ИО}{ИО + ЛП} \times 100\%$$

*Положительная прогностическая значимость* результата (вероятность наличия заболевания при положительном результате теста):

$$PPV = \frac{ИП}{(ИП + ЛП)} \times 100\%$$

*Отрицательная прогностическая значимость* результата (вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста):

$$NPV = \frac{ИО}{(ИО + ЛО)} \times 100\%$$

*Общая точность* отражает долю правильных результатов теста (истинно положительных и истинно отрицательных) в общем количестве полученных результатов:

$$\text{Точность} = \frac{(ИП + ИО)}{(ИП + ИО + ЛП + ЛО)} \times 100\%$$

Где, ИП – истинно положительные, ИО – истинно отрицательные, ЛП – ложно положительные, ЛО – ложно отрицательные результаты.

### **ГЛАВА 3. СРАВНЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ КОНТРАСТНОЙ МРТ С ГАДОКСЕТОВОЙ КИСЛОТОЙ И ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СОЛИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

В I исследуемой группе, у 133 пациентов, которым была выполнена МРТ брюшной полости с гепатоспецифическим контрастным препаратом, было проанализировано 261 солидное очаговое образование печени размером от 5 мм до 160 мм (средний размер 35,8 мм±29,3 мм). Наиболее часто очаги располагались в правой доле печени (171; 65,5%), в левой доле определялось 29,9% очагов (78); 10 очагов (3,8%) имели центральную локализацию, находясь в обеих долях печени. В 0,8% случаев (2 очага) опухоль располагалась в I сегменте печени.

Контрастирование ФНГ при динамическом сканировании имело достаточно характерные признаки и проявлялось описанным нами ранее 1 типом (98,7% всех случаев). В одном случае (1,3%) ФНГ имела слабо гипоинтенсивный сигнал в транзиторную фазу, что было расценено как вымывание контрастного препарата (табл.5).

ГЦА в одном наблюдении (14,2%) имела гипervasкулярный персистирующий тип накопления контрастного препарата, в трех случаях (42,9%) определялись признаки вымывания КВ в венозную фазу, и в трех случаях (42,9%) накопление контрастного препарата практически отсутствовало.

ГЦР в 96% случаев (47 из 49) демонстрировал типичную картину: гипervasкулярность в артериальную фазу и вымывание КВ в портальную фазу. В одном наблюдении (2%) не было выявлено признаков вымывания КВ (2%), в одном случае (2%) отсутствовали признаки накопления КВ за счёт выраженного некроза в опухоли и зон кровоизлияния.

ХЦР имел вариабельную картину и характеризовался четырьмя типами контрастирования в динамические фазы: 1 и 2 типы были представлены в

единичных наблюдениях (по 5,9%), 3 тип встретился в десяти случаях (58,8%), 4 тип – в пяти (29,4%).

Таблица 5 – Паттерны контрастирования солидных образований печени в динамические фазы

<i>Тип</i>	1	2	3	4	5
<i>Нозология (число очагов)</i>					
<b>ФНГ (79)</b>	78 (98,7%)	1 (1,3%)	-	-	-
<b>ГЦА (7)</b>	1 (14,2%)	3 (42,9%)	-	-	3 (42,9%)
<b>ГЦР (49)</b>	1 (2%)	47 (96%)	-	-	1 (2%)
<b>ХЦР (17)</b>	1 (5,9%)	1 (5,9%)	10 (58,8%)	5 (29,4%)	-
<b>ГХЦР (1)</b>	-	-	1 (100%)	-	-
<b>Метастазы (97)</b>	8 (8,2%)	14 (14,4%)	63 (65%)	12 (12,4%)	-
<b>ГЭ (9)</b>	-	-	9 (100%)	-	-
<b>АС (2)</b>	2 (100%)	-	-	-	-
<b>Доброкачественные образования (86)</b>	79 (91,8%)	4 (4,7%)	-	-	3 (3,5%)
<b>Злокачественные образования (175)</b>	12 (6,9%)	62 (35,4%)	83 (47,4%)	17 (9,7%)	1 (0,6%)
<b>Всего (261)</b>	91	66	83	17	4

В группе метастазов также отмечалась гетерогенность: в 8 случаях (8,2%; метастазы НЭО и ГИСО) определялся 1 тип контрастирования в динамические фазы, у 14 очагов (14,4%; метастазы НЭО и меланомы) – 2 тип, у 63 очагов (65%; МКР, метастазы РМЖ и рака легкого) – 3 тип, у 12 очагов (12,4% случаев; МКР и метастазы рака ПЖ) – 4 тип.

В ГХЦР отмечался гипervasкулярный ободок в артериальную фазу; накопление контрастного препарата было слабое, постепенное, наиболее выраженное в транзитную фазу. Схожую картину наблюдали и в гемангиоэндотелиоме (100% случаев).

Два очага ангиосаркомы характеризовалась гиперваскулярным персистирующим типом контрастирования, без признаков вымывания контрастного вещества (100% случаев).

Доброкачественные и злокачественные солидные образования печени статистически значимо различались между собой по типам контрастирования в динамические фазы ( $p < 0,01$ ): для злокачественных солидных образований печени были характерны 2, 3 и 4 типы контрастирования, доброкачественные солидные образования печени наиболее часто характеризовались 1 типом контрастирования. Группы образований статистически значимо не различались между собой по 5 типу контрастирования ( $p = 0,07$ ).

Распределение нозологических групп по паттернам контрастирования в ГБФ20 отражено в табл.6. Как видно из таблицы, ФНГ в большинстве случаев (29 из 79; 36,7%) характеризовались IV типом контрастирования в ГБФ20: кольцевидное накопление контрастного препарата с гипоинтенсивным центральным отделом (рис.8). Также для ФНГ были характерны I (27,8%), II (14%), III (21,5%) типы контрастирования в ГБФ20 (рис.8).

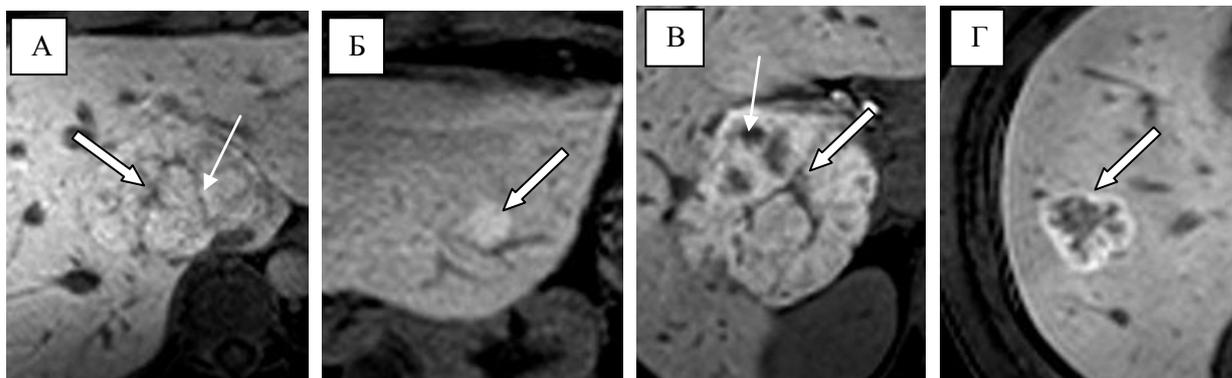


Рисунок 8 – Паттерны контрастирования ФНГ в ГБФ20. А – ФНГ изоинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени, визуализируется гипоинтенсивный центральный рубец (стрелка), линейные гипоинтенсивные зоны (тонкая стрелка). Б – ФНГ гиперинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени (стрелка). В – ФНГ имеет гиперинтенсивный сигнал, определяется центральный рубец (стрелка) и участки, не накопившие ГСКВ (тонкая стрелка). Г – ФНГ кольцевидно накопила ГСКВ (стрелка)

Таблица 6 – Паттерны контрастирования солидных образований печени в ГБФ20

<i>Нозология (число очагов) Тип</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>V</i>	<i>VI</i>	<i>VII</i>
<i>ФНГ (79)</i>	22 (27,8%)	11 (14%)	17 (21,5%)	29 (36,7%)	-	-	-
<i>ГЦА (7)</i>	-	-	1 (14,3%)	-	-	-	6 (85,7%)
<i>ГЦР (49)</i>	1 (2%)	-	1 (2%)	-	-	10 (20,4%)	37 (75,6%)
<i>ХЦР (17)</i>	-	-	-	-	5 (29,4%)	-	12 (70,6%)
<i>ГХЦР (1)</i>	-	-	-	-	1 (100%)	-	-
<i>Метастазы (97)</i>	-	-	-	-	14 (14,4%)	-	83 (85,6%)
<i>ГЭ (9)</i>	-	-	-	-	-	-	9 (100%)
<i>АС (2)</i>	-	-	-	-	-	-	2 (100%)
<i>Доброка- чественные (86)</i>	22 (25,6%)	11 (12,8%)	18 (20,9%)	29 (33,7%)	-	-	6 (7%)
<i>Злока- чественные (175)</i>	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)	-	20 (11,4%)	10 (5,7%)	143 (81,7%)
<i>Всего (261)</i>	23	11	19	29	20	10	149

Центральный рубец определялся в 49 из 79 случаев ФНГ (62%). При этом рубец встречался чаще со статистической значимостью ( $p < 0,01$ ) при размерах опухоли  $> 2$  см (36), чем при размерах опухоли  $\leq 2$  см (13): 73,5% против 26,5%. Центральный рубец в ГБФ во всех случаях был гипоинтенсивным. В транзиторную фазу в 24,5% случаев (12 из 49) рубец был изоинтенсивным; в 75,5% случаев (37 из 49) – гипоинтенсивным относительно остальной части опухоли. Стоит обратить внимание, что при применении внеклеточных МРКС, центральный рубец чаще характеризуется изо-, либо гиперинтенсивным сигналом в отсроченную фазу за счёт накопления в нём КВ. При применении ГСКВ мы не наблюдаем этого феномена из-за внутриклеточного накопления КВ опухолью, что приводит к более яркому сигналу от "основной" ткани опухоли, чем от её фиброзных структур.

ГЦА наиболее часто не накапливали ГСКВ в ГБФ20 (6 из 7 случаев, 85,7%). В одном наблюдении (воспалительный тип ГЦА) отмечалось неравномерное накопление гадоксетовой кислоты в ГБФ20 с гипоинтенсивными участками (рис.9).

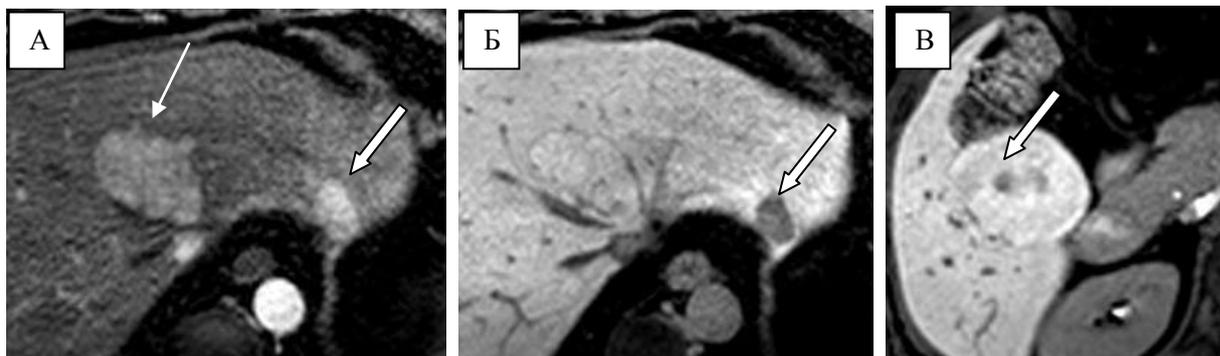


Рисунок 9 – Паттерны контрастирования ГЦА в ГБФ (Б, В). А – артериальная фаза, визуализируется ГЦА II сегмента печени, гиперинтенсивная относительно окружающей паренхимы печени (стрелка), также определяется ФНГ сегмента IVa (тонкая стрелка). Б – эта же пациентка, ГБФ20, отсутствуют признаки накопления ГСКВ в ГЦА (стрелка). В – ГБФ20, ГЦА неравномерно накопила контрастный препарат, сигнал от опухоли изо-, слабо гиперинтенсивный относительно паренхимы печени, определяются гипоинтенсивные зоны, не накопившие контрастный препарат (стрелка)

ГЦР в 75,6% случаев (37 из 49) характеризовался гипоинтенсивным сигналом в ГБФ (рис.10 а). В 20,4% (10 из 49) отмечалось неравномерное локальное накопление контрастного препарата (рис.10 б), либо опухоль имела слабо гипоинтенсивный сигнал. В единичных наблюдениях ГЦР имел изо- или гиперинтенсивный сигнал в ГБФ20 (рис.10 в, г).

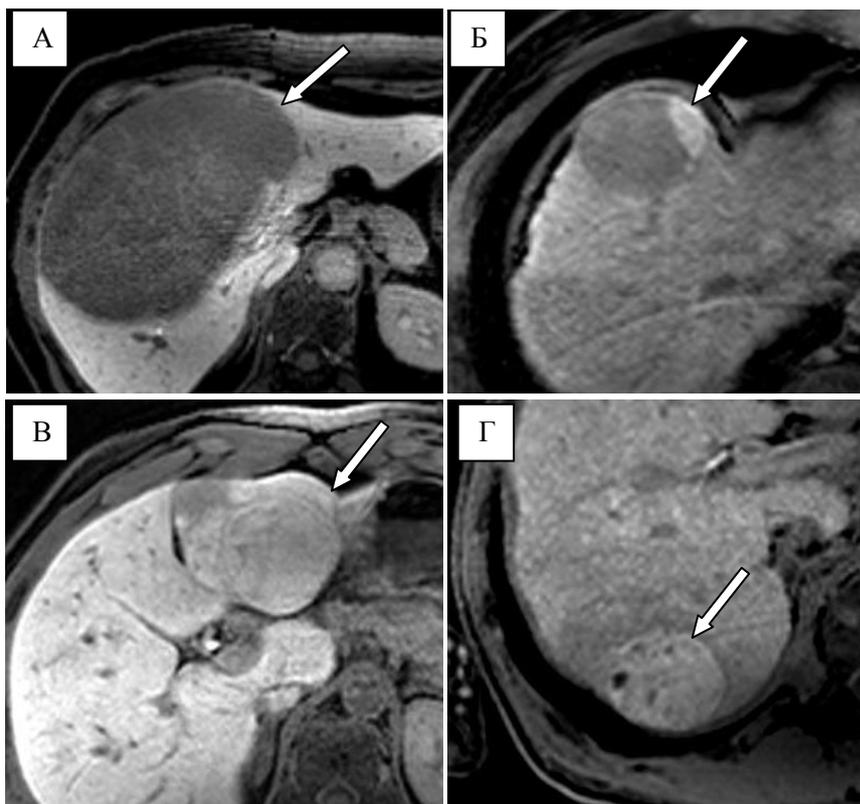


Рисунок 10 – Паттерны контрастирования ГЦР в ГБФ. А – ГБФ20, ГЦР гипоинтенсивен относительно окружающей паренхимы печени (стрелка). Б – ГБФ20, в ГЦР определяется локальное накопление ГСКВ по периферии (стрелка). В – ГБФ20, ГЦР изоинтенсивен относительно окружающей паренхимы печени (стрелка). Г – ГБФ20, ГЦР имеет гиперинтенсивный сигнал с гипоинтенсивными участками (стрелка)

ХЦР в 70,6% случаев имел гипоинтенсивный сигнал в ГБФ20 (рис.11 а). В остальных случаях в ХЦР определялись признаки слабого накопления ГСКВ в центральном отделе (рис.11 б), что связано не с истинным внутриклеточным накоплением КВ, а с задержкой гадоксетовой кислоты в опухоли на фоне выраженной фиброзной стромы. При этом в ГБФ20 этот феномен был менее выражен, чем в ГБФ10.

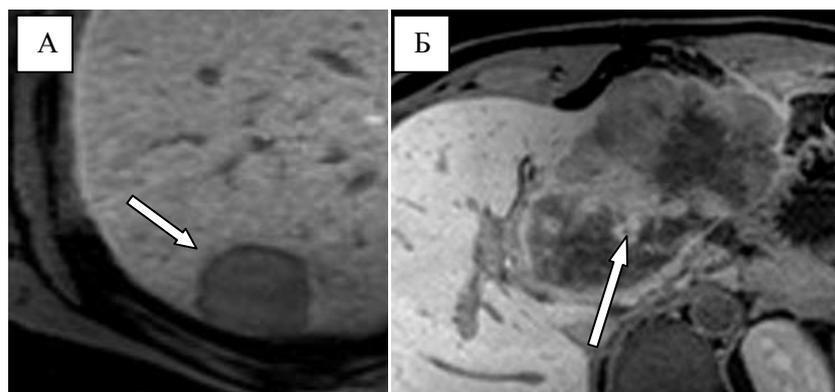


Рисунок 11 – Паттерны контрастирования ХЦР в ГБФ. А – ГБФ20, ХЦР имеет гипоинтенсивный сигнал относительно окружающей паренхимы печени (стрелка). Б – ГБФ20, в центральном отделе опухоли вокруг зоны некроза определяется изо-, слабо гипоинтенсивный сигнал (стрелка) относительно окружающей паренхимы печени, за счет накопления ГСКВ во внеклеточном пространстве

ГХЦР был представлен в единичном наблюдении и имел V тип контрастирования в ГБФ20 (рис.12).



Рисунок 12 – ГХЦР в ГБФ20. Определяется слабое накопление ГСКВ в опухоли, проявляющееся слабо гипоинтенсивным сигналом относительно окружающей паренхимы печени (стрелка)

Метастазы имели V тип контрастирования в ГБФ20 в 14,4% случаев (рис.13 а), среди них – МКР, метастазы НЭО лёгкого, РМЖ. В то же время, большая часть метастазов (85,6%) характеризовалась гипоинтенсивным сигналом в ГБФ20 (рис.13 б).

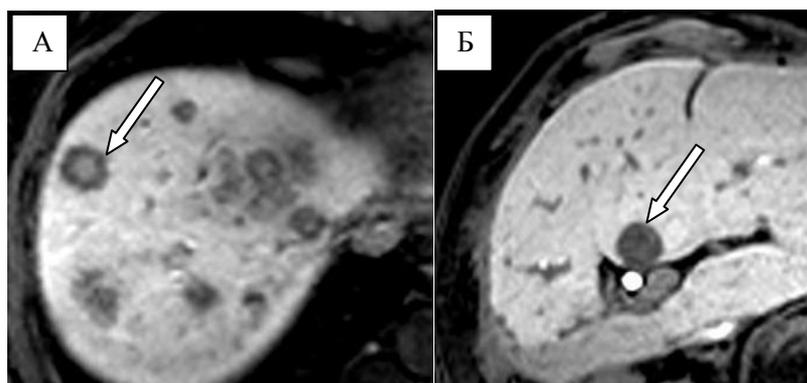


Рисунок 13 – Паттерны контрастирования метастазов в ГБФ. А – ГБФ20, отмечается накопление ГСКВ в центральном отделе МКР (стрелка). Б – ГБФ20, отсутствует накопление ГСКВ в колоректальном метастазе (стрелка)

В гемангиоэндотелиоме и ангиосаркоме отсутствовали признаки накопления ГСКВ в ГБФ (рис.14).

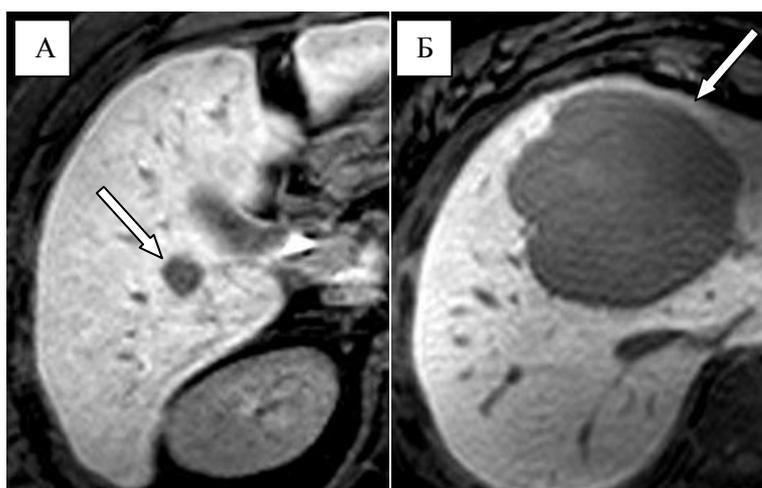


Рисунок 14 – Гемангиоэндотелиома (А) и ангиосаркома (Б) в ГБФ. А – ГБФ20, гемангиоэндотелиома гипоинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени (стрелка). Б – ГБФ20, в ангиосаркоме отсутствуют признаки накопления ГСКВ (стрелка)

Доброкачественные солидные образования печени наиболее часто характеризовались следующими паттернами контрастирования в ГБФ20 (для всех  $p < 0,01$ ): I, II, III и IV типами. Злокачественные солидные опухоли наиболее часто имели V ( $p < 0,01$ ), VI ( $p = 0,025$ ), VII ( $p < 0,01$ ) типы характера сигнала.

При сравнении паттернов контрастирования в ГБФ10 и ГБФ20 не было выявлено статистически значимых различий ( $p = 0,102$ ). Только в трёх случаях

паттерн контрастирования в ГБФ10 отличался от паттерна контрастирования в ГБФ20: два МКР характеризовались V типом контрастирования в ГБФ10, а через 10 мин. определялось вымывание ГСКВ из центрального отдела опухоли, в связи с чем в ГБФ20 был определен VII тип контрастирования. В одном случае ФНГ в ГБФ10 была отнесена ко II типу, а в ГБФ20 к III типу за счет появления гипоинтенсивных зон в структуре опухоли. Было отмечено, что гипоинтенсивные зоны при III паттерне контрастирования и центральный рубец в ФНГ более четкие в ГБФ20, чем в ГБФ10. Также в одном случае при IV паттерне центральный отдел ФНГ был изоинтенсивен относительно окружающей паренхимы печени, а периферическая часть гиперинтенсивна, в то время как в ГБФ20 отмечался гипоинтенсивный сигнал в центре. Аналогичные признаки "вымывания" контрастного препарата из опухоли в ГБФ20 были отмечены при V паттерне в ХЦР, ГХЦР, МКР: часть опухоли вокруг зоны некроза имела более гиперинтенсивный сигнал в ГБФ10 по сравнению с интенсивностью сигнала в ГБФ20. И, напротив, в 1 случае ГЦР, который имел гиперинтенсивный сигнал с гипоинтенсивными зонами в ГБФ20, в ГБФ10 характеризовался менее выраженным гиперинтенсивным сигналом. Из вышесказанного можно сделать вывод, что когда имеет место внутриклеточное накопление ГСКВ, интенсивность сигнала равнозначна в ГБФ10 и ГБФ20, либо выше в ГБФ20. Если накопление контрастного вещества происходит во внеклеточном пространстве опухоли, интенсивность сигнала от данных зон может снижаться в ГБФ20.

В 13 случаях нами были отмечены изменения паренхимы печени вокруг солидных образований. В шести случаях (3 метастаза НЭО, 3 МКР) паренхима во все фазы (артериальную, портальную, транзиторную, ГБФ10 и ГБФ20) была слабо гиперинтенсивна вокруг очагов, что вероятно, связано с компрессией прилежащей паренхимы (рис.15). В 7 случаях (1 ХЦР, 1 гемангиоэндотелиома, 1 метастаз рака легкого, 1 ФНГ, 3 МКР) вокруг очагов в ГБФ окружающая паренхима печени имела слабо гипоинтенсивный сигнал по сравнению с паренхимой в других отделах органа (рис.16, 17). Она же

имела слабо гиперинтенсивный сигнал в артериальную фазу (4 случая), слабо гиперинтенсивный сигнал на ДВИ (6 случаев), слабо гипоинтенсивный сигнал на ИКД-карте (4 случая). Такие особенности визуализации, вероятно, можно объяснить локальными ишемическими изменениями паренхимы печени за счет компрессии опухолью ветвей воротной вены, и соответственно, функциональными нарушениями гепатоцитов. Этим же можно объяснить артериальную гиперперфузию, имеющую, вероятно, компенсаторный характер.

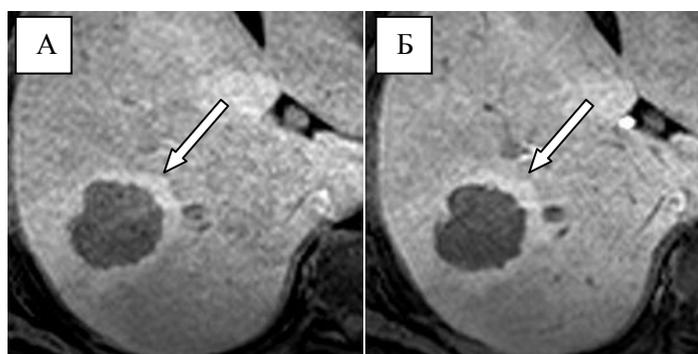


Рисунок 15 – Метастаз НЭО в ГБФ. А – ГБФ10, вокруг очага визуализируется гиперинтенсивный ободок (стрелка). Б – ГБФ20, очаг приобрел более гипоинтенсивный сигнал, сохраняется гиперинтенсивный ободок вокруг метастаза (стрелка)

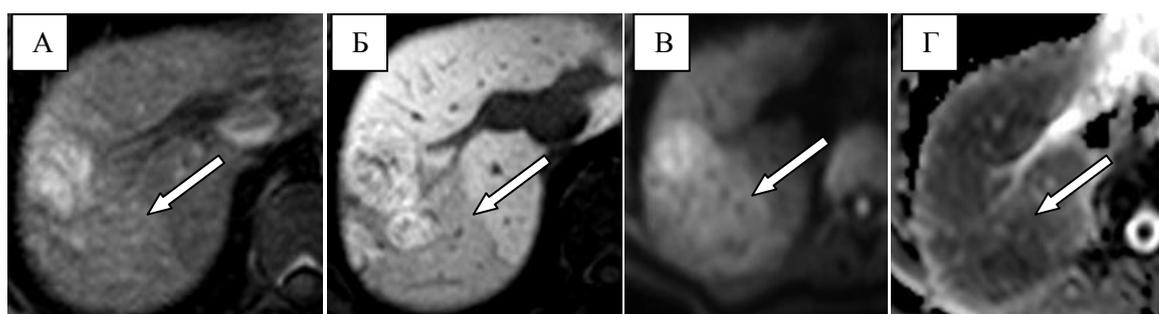


Рисунок 16 – Изменение сигнала паренхимы печени около ФНГ. А – артериальная фаза, определяется клиновидной формы зона гиперперфузии на уровне опухоли (стрелка). Б – ГБФ20, эта же зона имеет гипоинтенсивный сигнал относительно паренхимы печени в других отделах органа (стрелка). В – ДВИ ( $b = 600 \text{ с/мм}^2$ ), участок изменённой паренхимы имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка). Г – ИКД-карта, участок изменённой паренхимы имеет изоинтенсивный сигнал (стрелка)

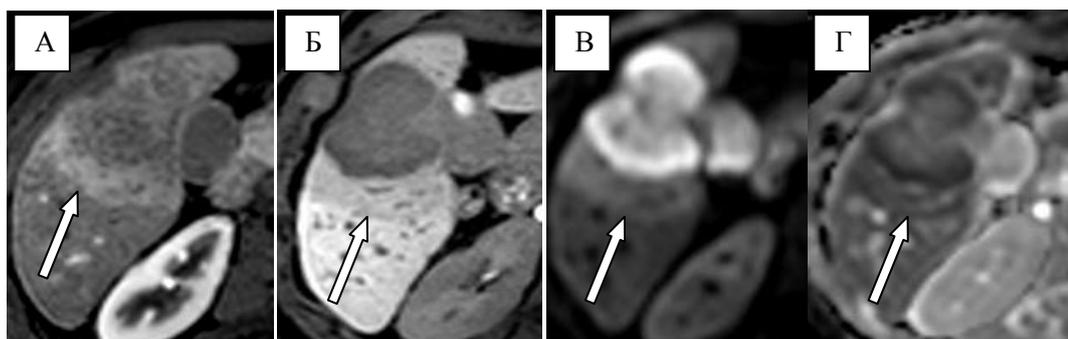


Рисунок 17 – Изменение сигнала паренхимы печени около ХЦР. А – артериальная фаза, определяется зона гиперперфузии вокруг опухоли (стрелка). Б – ГДФ20, эта же зона имеет гипоинтенсивный сигнал относительно паренхимы печени в других отделах органа (стрелка). В – ДВИ ( $b = 600 \text{ с/мм}^2$ ), участок изменённой паренхимы имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка). Г – ИКД-карта, участок изменённой паренхимы имеет слабо гипоинтенсивный сигнал (стрелка)

Среди 133 пациентов 102-м были выполнены ДВИ, у которых было проанализировано 202 солидных очаговых образования. 5 очагов (2,5%) не визуализировались на ДВИ при всех  $b$  факторах, на ИКД-карте они имели изоинтенсивный сигнал. Среди них было 4 ФНГ, 1 ГЦА. Их размер составлял от 5 до 26 мм (средний размер  $15,2 \pm 7,7$  мм). В правой доле располагалось 2 очага (40%), в левой доле – 3 очага (60%). Также 3 очага (1,5%) (2 ФНГ, 1 ГЦА) дифференцировались только на ДВИ с  $b$  фактором  $0 \text{ с/мм}^2$ , на ИКД-карте они имели изоинтенсивный сигнал относительно окружающей паренхимы печени. 15 очагов (7,4%) характеризовались неудовлетворительной видимостью на ДВИ: их контрастность по сравнению с паренхимой печени не позволяла однозначно высказаться о наличии либо отсутствии очага, в связи с чем требовался дополнительный просмотр других импульсных последовательностей. Среди очагов были: 6 ФНГ, 5 ГЦР, 2 ХЦР, 1 МКР, 1 метастаз рака ПЖ. Их размер составлял от 6 до 34 мм (средний размер  $17,9 \pm 8,5$  мм). В правой доле располагалось 6 очагов (40%), в левой доле – 9 очагов (60%). Удовлетворительную визуализацию (контрастность) на ДВИ имели 179 солидных очагов (88,6%).

Из вышесказанного можно сделать вывод, что первичные солидные опухоли печени чаще, чем вторичные опухоли, могут не визуализироваться на ДВИ, либо иметь неудовлетворительную визуализацию. Также стоит обратить внимание на то, что визуализация солидных опухолей печени в левой доле хуже, чем в правой доле.

Солидные очаговые образования печени на ДВИ в 93,5% случаев (189 из 202) имели гиперинтенсивный сигнал различной степени выраженности при всех в факторах. 4 очага (2%) (2 ГЦР, 2 ГЦА) имели гипоинтенсивный сигнал на ДВИ, 1 ГЦР (0,5%) был гипоинтенсивным с гиперинтенсивным ободком.

В табл.7 представлены данные о характере сигнала солидных опухолей на ИКД-карте.

Таблица 7 – Характеристика сигнала солидных образований печени на ИКД-карте

<i>Нозология</i>	<i>Тип сигнала</i>				
	1	2	3	4	5
<i>ФНГ</i> (68)	61 (89,7%)	3 (4,4%)	4 (5,9%)	-	-
<i>ГЦА</i> (6)	4 (66,6%)	-	1 (16,7%)	1 (16,7%)	-
<i>ГЦР</i> (36)	18 (50%)	3 (8,3%)	10 (27,8%)	-	5 (13,9%)
<i>ХЦР</i> (14)	3 (21,5%)	-	2 (14,2%)	9 (64,3%)	-
<i>Метастазы</i> (72)	13 (18%)	3 (4,2%)	32 (44,4%)	22 (30,6%)	2 (2,8%)
<i>ГЭ</i> (6)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	-	3 (50%)	-
<i>Доброкачественные образования</i> (74)	65 (87,8%)	3 (4 %)	5 (6,8%)	1 (1,4%)	-
<i>Злокачественные образования</i> (128)	36 (28,1%)	7 (5,4%)	44 (34,4%)	34 (26,6%)	7 (5,5%)
<i>Всего</i> (202)	101	10	49	35	7

ФНГ в 89,7% случаев на ИКД-карте имела изоинтенсивный сигнал относительно окружающей паренхимы печени, при этом рубец имел гиперинтенсивный сигнал. В 4,4% и 5,9% случаев ФНГ характеризовалась гипер- и гипоинтенсивным сигналом, соответственно (рис.18).

ГЦА в 66,6% случаев характеризовалась изоинтенсивным сигналом, в равном соотношении (по 16,7 % случаев) встретился гипоинтенсивный сигнал и мишеневидная структура (рис.19). При этом мишеневидная структура была связана с внутриопухолевым кровоизлиянием.

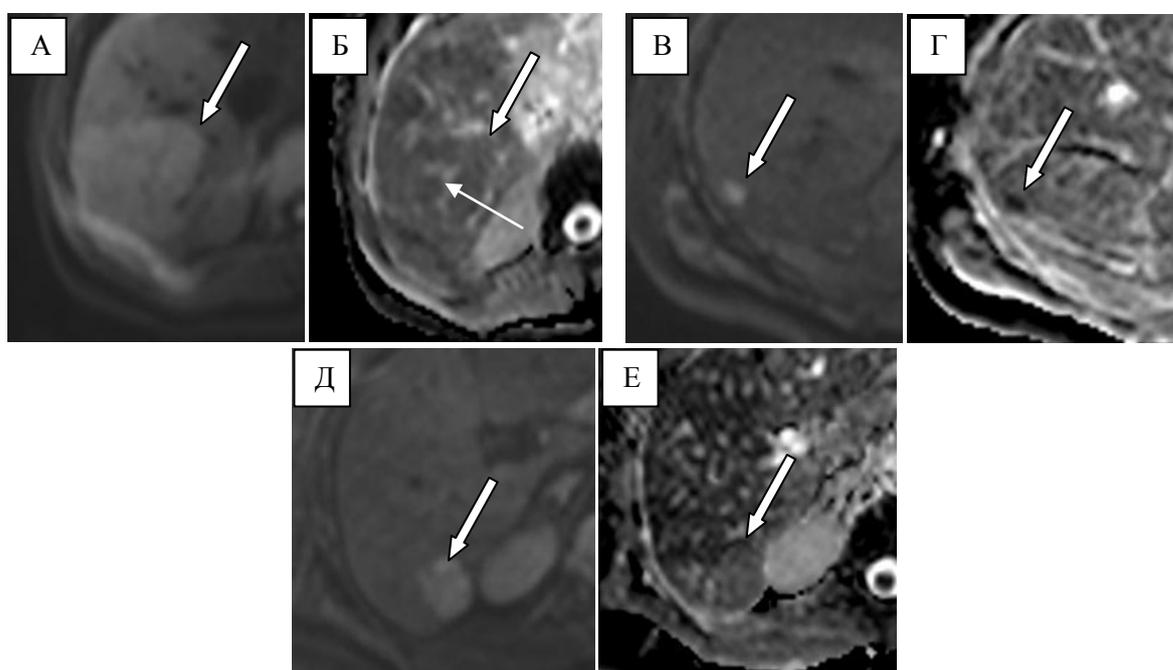


Рисунок 18 – Характер сигнала ФНГ на ДВИ ( $b=600 \text{ с/мм}^2$ ). А, Б – ФНГ VII сегмента печени, на ДВИ (А) ФНГ имеет слабо гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (Б) опухоль изоинтенсивна окружающей паренхиме печени, центральный рубец имеет гиперинтенсивный сигнал (тонкая стрелка). В, Г – ФНГ VI сегмента печени, (В) на ДВИ ФНГ имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (Г) гипоинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени (стрелка). Д, Е – ФНГ VI сегмента печени, на ДВИ (Д) ФНГ имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (Е) слабо гиперинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени (стрелка)

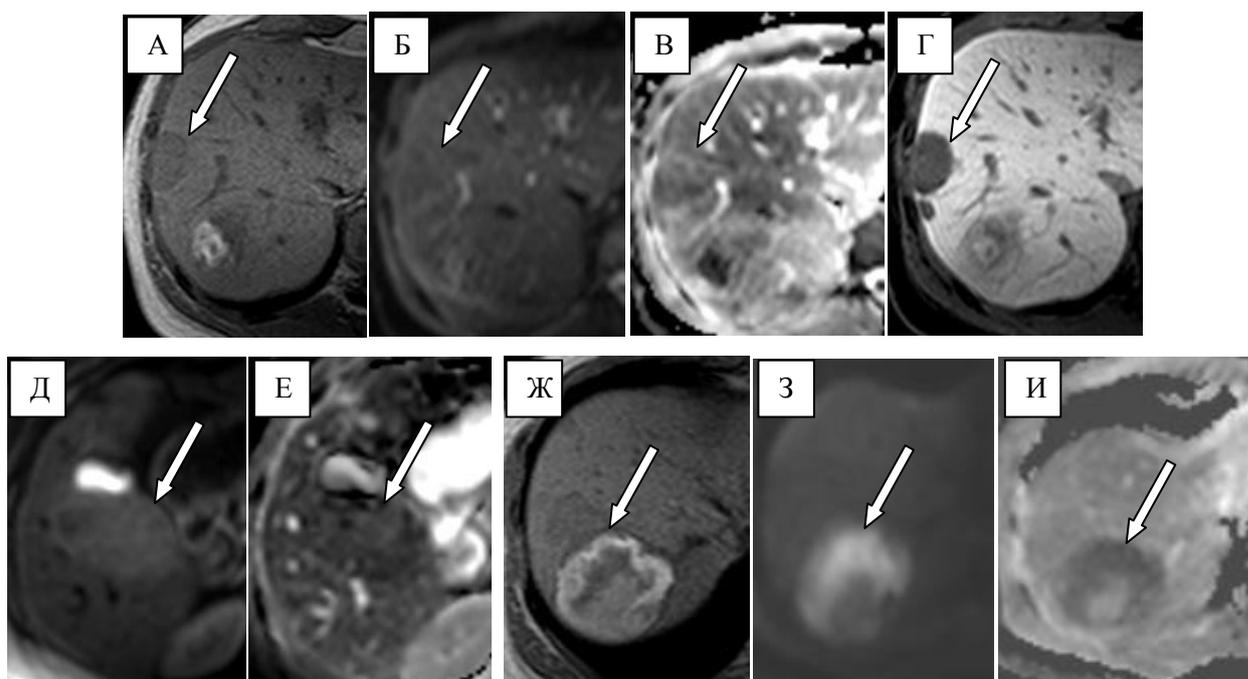


Рисунок 19 – Характер сигнала ГЦА на ДВИ ( $b=600 \text{ с/мм}^2$ ). А, Б, В, Г – ГЦА VIII сегмента печени на T1 ВИ (А) имеет слабо гипоинтенсивный сигнал (стрелка), на ДВИ (Б) ГЦА не визуализируется; на ИКД-карте (В) изоинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени (стрелка), в ГБФ (Г) в опухоли отсутствует накопление ГСКВ (стрелка). Д, Е – ГЦА V сегмента печени, на ДВИ (Д) ГЦА имеет слабо гиперинтенсивный сигнал (стрелка); на ИКД-карте (Е) опухоль слабо гипоинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени (стрелка). Ж, З, И – ГЦА 7 сегмента печени с признаками кровоизлияния, на T1 ВИ (Ж) ГЦА гиперинтенсивна за счет продуктов распада гемоглобина (стрелка); на ДВИ (З) ГЦА имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка); на ИКД-карте (И) опухоль имеет мишеневидную структуру (стрелка): гипоинтенсивный сигнал по периферии, гиперинтенсивный сигнал в центре

ГЦР в половине случаев (50%) имел изоинтенсивный сигнал, далее наиболее часто встречался гипоинтенсивный сигнал (27,8%). В 13,9% случаев ГЦР характеризовался неоднородной структурой, имея одновременно гипо-, гипер-, изоинтенсивный сигнал. В трёх случаях (8,3%) отмечался гиперинтенсивный сигнал (рис.20).

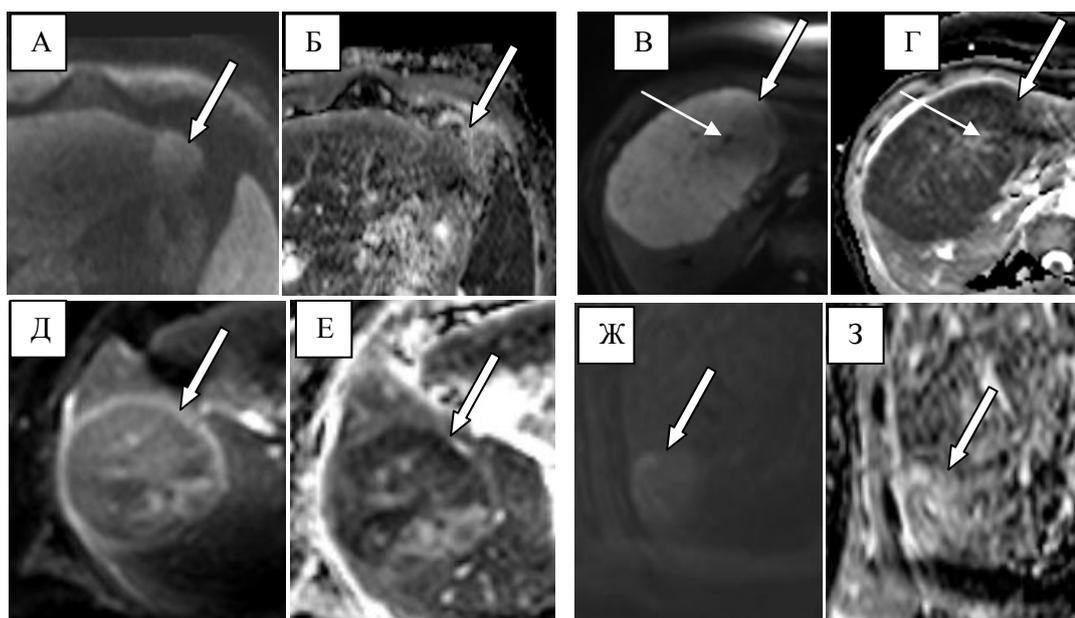


Рисунок 20 – Характер сигнала ГЦР на ДВИ ( $b=600 \text{ с/мм}^2$ ). А, Б – ГЦР II сегмента печени, на ДВИ (А) ГЦР имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (Б) опухоль изоинтенсивна окружающей паренхиме печени. В, Г – ГЦР правой доли печени, на ДВИ ГЦР (В) имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), определяется гипоинтенсивный сигнал от сосудов (тонкая стрелка); на ИКД-карте (Г) ГЦР гипоинтенсивен относительно окружающей паренхимы печени (стрелка), сосуды имеют гиперинтенсивный сигнал (тонкая стрелка). Д, Е – ГЦР V, VI сегментов печени, на ДВИ (Д) ГЦР имеет неоднородно гиперинтенсивный сигнал с гиперинтенсивным ободком (стрелка), на ИКД-карте (Е) имеет неоднородный сигнал с гипо- и гиперинтенсивными зонами (стрелка). Ж, З – ГЦР VII сегмента печени, на ДВИ (Ж) ГЦР имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (З) опухоль гиперинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени (стрелка)

Для ХЦР наиболее часто встречающимся типом характера сигнала на ИКД-карте был 4 тип (мишеневидная структура) – 64,3% случаев. Изо- и гипоинтенсивный сигнал встретились в 21,5%, 14,2% случаев, соответственно (рис.21).

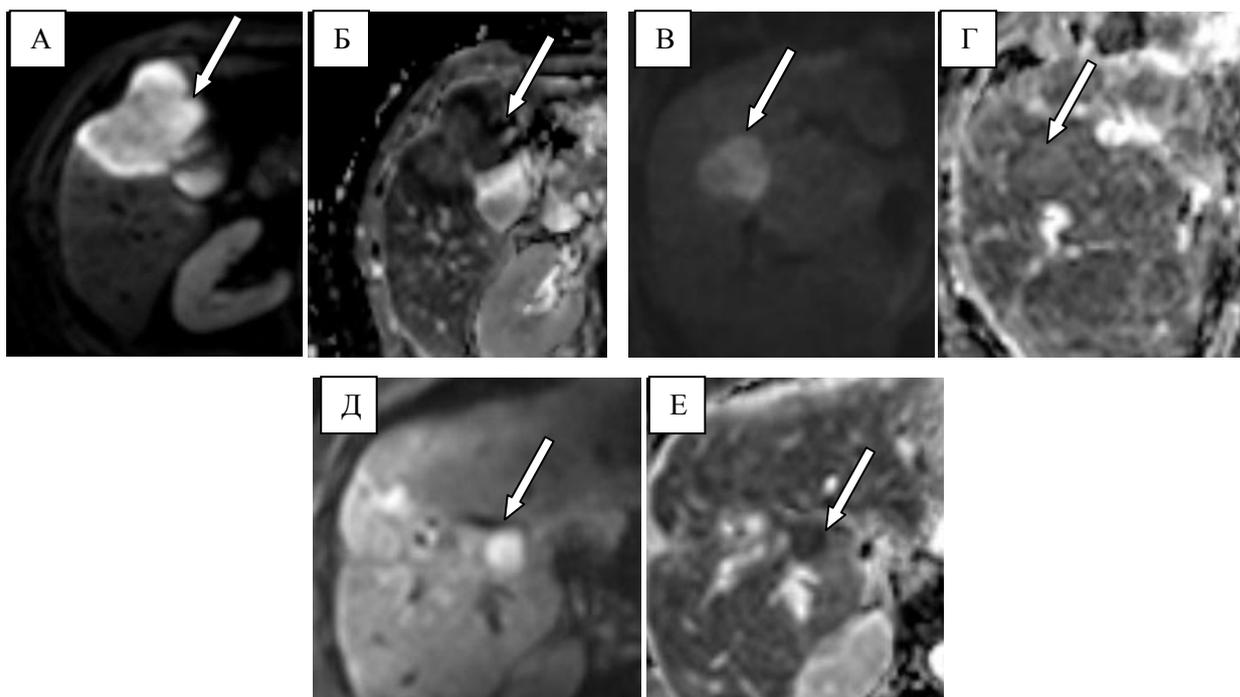


Рисунок 21 – Характер сигнала ХЦР на ДВИ ( $b=600 \text{ с/мм}^2$ ). А, Б – ХЦР IV, V сегментов печени, на ДВИ (А) ХЦР имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (Б) опухоль (стрелка) имеет мишеневидную структуру: гипоинтенсивный сигнал по периферии, гиперинтенсивный сигнал в центре. В, Г – ХЦР правой доли печени, на ДВИ (В) ХЦР имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (Г) опухоль изоинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени (стрелка). Д, Е – ХЦР правой доли печени, на ДВИ (Д) ХЦР имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (Е) опухоль гипоинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени (стрелка)

Для метастазов были характерны все типы характера сигнала на ИКД-карте (рис. 22). Изоинтенсивный сигнал (18%) имели МКР, метастазы НЭО, метастазы АК ПЖ. Те же нозологические группы, а также метастазы меланомы и РМЖ обладали гипоинтенсивным сигналом (44,4%). Метастазы ГИСО характеризовались гиперинтенсивным сигналом (4,2% случаев). Мишеневидная структура на ИКД-карте встретила при МКР, метастазах РМЖ и рака лёгкого (30,6%). Неоднородную структуру с участками различной степени интенсивности сигнала имели метастазы НЭО (2,8%).

ГЭ в половине случаев (50%) характеризовались мишеневидной структурой, в трети случаев (33,3%) обладали изоинтенсивным сигналом на ИКД-карте. Один очаг (16,7%) имел гиперинтенсивный сигнал.

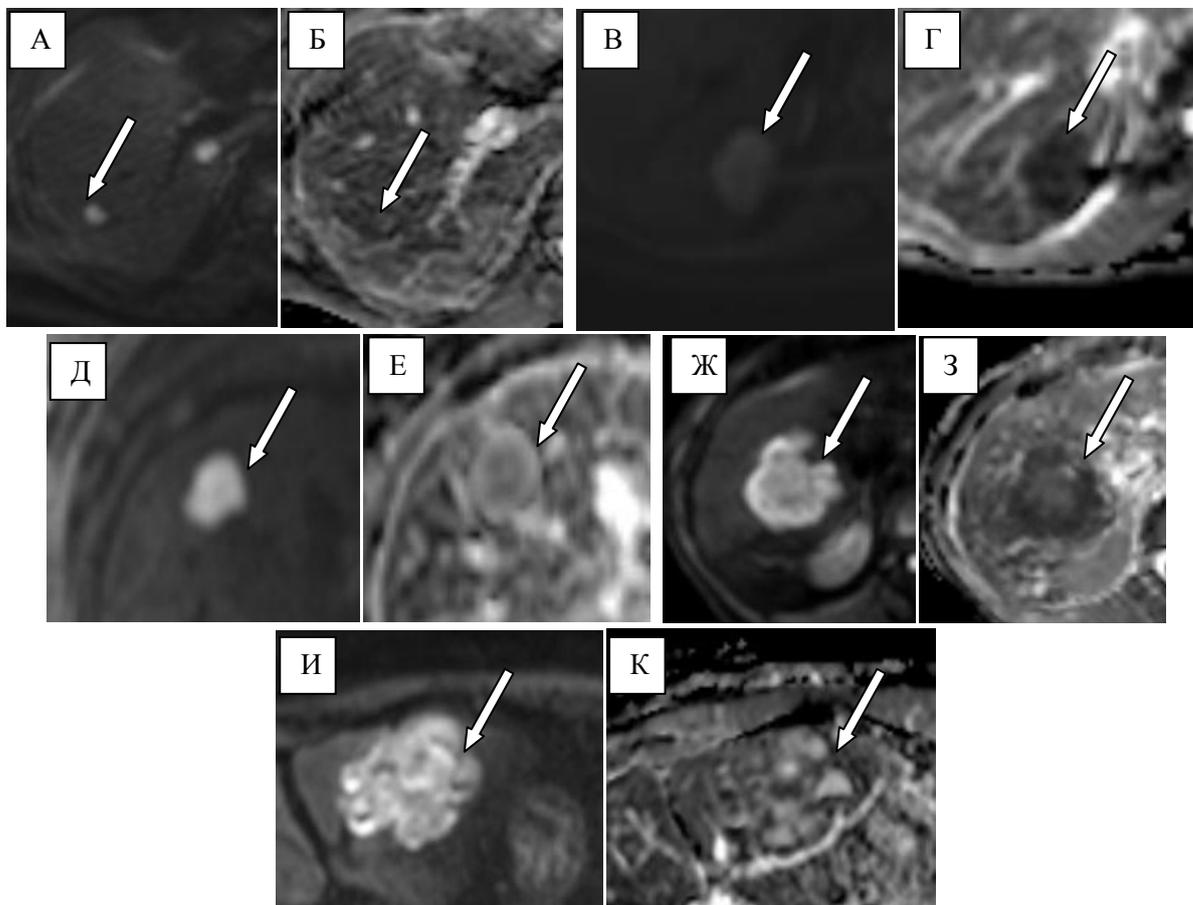


Рисунок 22 – Характер сигнала метастазов на ДВИ ( $b=600 \text{ с/мм}^2$ ). А, Б – метастаз НЭО, на ДВИ (А) имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (Б) опухоль (стрелка) изоинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени. В, Г – МКР VII сегмента печени, на ДВИ (В) имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (Г) гипоинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени (стрелка). Д, Е – метастаз ГИСО, на ДВИ (Д) имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (Е) опухоль гиперинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени (стрелка). Ж, З – МКР V, VII сегментов печени, на ДВИ (Ж) имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (З) опухоль имеет мишеневидную структуру (стрелка): гипоинтенсивный сигнал по периферии, гиперинтенсивный сигнал в центре. И, К – метастаз НЭО, на ДВИ (И) имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (К) опухоль неоднородной интенсивности сигнала: изо-, гиперинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени (стрелка)

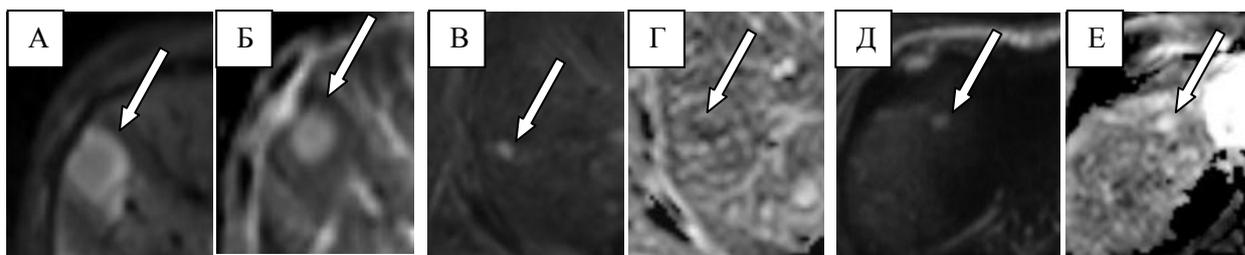


Рисунок 23 – Характер сигнала гемангиоэндотелиомы на ДВИ ( $b=600 \text{ с/мм}^2$ ). А, Б – опухоль на ДВИ (А) имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (Б) опухоль (стрелка) имеет мишеневидную структуру: гипоинтенсивный сигнал по периферии, гиперинтенсивный сигнал в центре. В, Г – опухоль на ДВИ (В) имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (Г) изоинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени (стрелка). Д, Е – опухоль на ДВИ (Д) имеет гиперинтенсивный сигнал (стрелка), на ИКД-карте (Е) гиперинтенсивна относительно окружающей паренхимы печени (стрелка)

Изоинтенсивный сигнал на ИКД-карте чаще встречался при доброкачественных опухолях, чем при злокачественных со статистической значимостью ( $p < 0,001$ ). Для злокачественных солидных опухолей были более характерны гипоинтенсивный сигнал ( $p < 0,001$ ), мишеневидный паттерн ( $p < 0,001$ ) и гетерогенный сигнал опухоли на ИКД-карте ( $p = 0,041$ ). Доброкачественные и злокачественные солидные опухоли статистически значимо не различались по гиперинтенсивному сигналу на ИКД-карте ( $p = 0,509$ ).

На основании вычисленного коэффициента "лямбда" было установлено, что знание характера сигнала опухоли на ИКД-карте улучшает прогнозирование её принадлежности к доброкачественным или злокачественным солидным опухолям на 39,2%, к отдельным нозологическим единицам также на 39,2%; знание паттерна контрастирования в динамические фазы – на 80,2% и 64,6%, соответственно; знание сигнала в ГБФ20 на 90,7% и 54,3%, соответственно. Сила взаимосвязи принадлежности опухоли к доброкачественной или злокачественной группе с её сигналом на ИКД-карте была расценена как относительно сильная (коэффициент  $V$  Крамера 0,587), с сигналом в динамические фазы и ГБФ20

как очень сильная ( $V = 0,861$  и  $0,931$ , соответственно). Все вышеописанные результаты были статистически достоверными ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, можно заключить, что при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных солидных образований печени решающее значение имеют паттерны контрастирования опухоли в динамические фазы и ГБФ. При нозологической характеристике опухоли паттерн контрастирования в динамические фазы более надежный признак, чем характер сигнала опухоли в ГБФ.

Средние значения ИКД солидных образований печени представлены на рис.24. Среднее значение ИКД ФНГ было статистически значимо выше, чем соответствующее значение ИКД ГЦА, ГЦР, ХЦР, МКР, метастазов НЭО, меланомы, РМЖ, АК ПЖ ( $p < 0,05$ ). Не было выявлено статистически достоверных различий между средним значением ИКД ФНГ и ИКД метастазов ГИСО, рака легкого, ГЭ ( $p > 0,05$ ). Среднее значение ИКД ГЦА статистически значимо было ниже, чем среднее значение ИКД ГИСО ( $p < 0,05$ ). Других статистически значимых различий между средним значением ИКД ГЦА и ИКД злокачественных нозологических групп выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

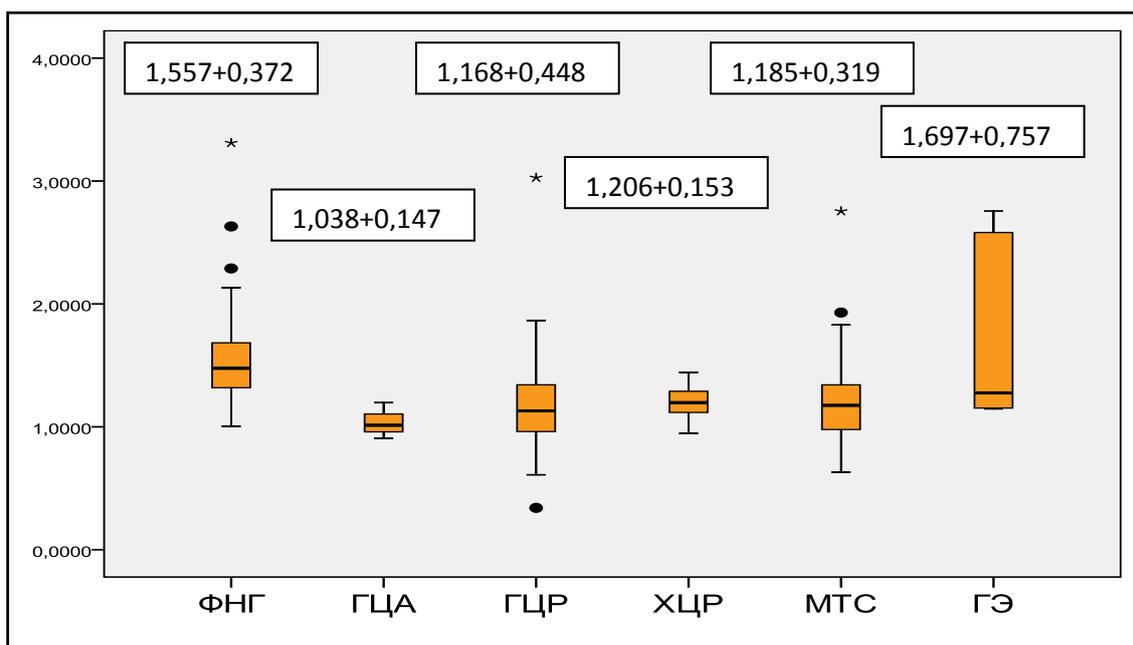


Рисунок 24 – Распределение ИКД среди нозологических групп.

Примечание: приведены средние значения ИКД±стандартное отклонение ( $\times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{с}$ )

В группе злокачественных солидных опухолей наибольшим средним значением ИКД обладали метастазы ГИСО ( $1,756 \pm 0,219 \times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{с}$ ). Оно было статистически значимо выше, чем среднее значение ИКД ГЦР, ХЦР, МКР, метастазов НЭО, РМЖ, меланомы, АК ПЖ ( $p < 0,05$ ). Наименьшим средним значением ИКД обладали метастазы РМЖ. Оно статистически значимо было ниже, чем среднее значение ИКД ХЦР, МКР, ГЭ ( $p < 0,05$ ). Также были выявлены статистически значимые различия между средними значениями ИКД метастазов НЭО и ИКД ГЭ ( $p < 0,05$ ). В целом, доброкачественные солидные образования печени характеризовались более высокими средними значениями ИКД, чем злокачественные солидные опухоли со статистической значимостью ( $p < 0,001$ ). Среднее значение ИКД доброкачественных солидных опухолей составило  $(1,533 \pm 0,38) \times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{с}$ , злокачественных солидных опухолей  $(1,207 \pm 0,387) \times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{с}$ .

Средние значения рИКД и оИКД были также статистически значимо различны между группами злокачественных и доброкачественных солидных опухолей. Их средние значения были следующими: рИКД =  $(-0,167 \pm 0,298) \times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{с}$ , оИКД =  $(0,88 \pm 0,194) \times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{с}$  в группе злокачественных солидных опухолей; рИКД =  $(0,051 \pm 0,221) \times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{с}$ , оИКД =  $(1,045 \pm 0,145) \times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{с}$  в группе доброкачественных солидных опухолей. Распределение ИКД, рИКД, оИКД среди злокачественных и доброкачественных солидных образований печени отражено на рис.25.

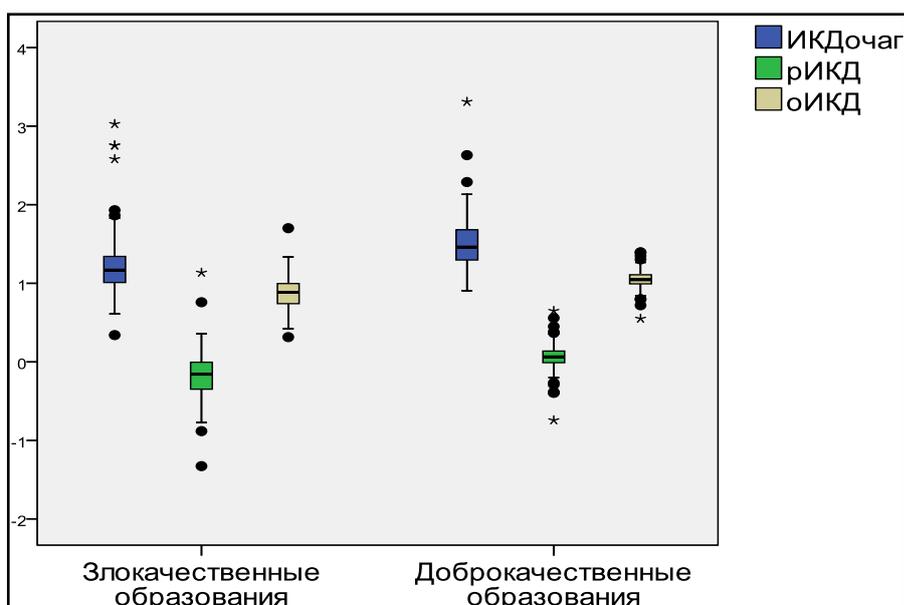


Рисунок 25 – Распределение ИКД, оИКД, рИКД среди злокачественных и доброкачественных солидных образований печени

Средние значения рИКД и оИКД ФНГ статистически значимо были выше, чем средние значения рИКД и оИКД ГЦА, ГЦР, ХЦР, МКР, метастазов НЭО, меланомы, РМЖ. Не было выявлено статистически значимых различий между средними значениями рИКД, оИКД ФНГ и ИКД метастазов ГИСО, АК ПЖ, ГЭ. Среднее значение рИКД ФНГ статистически значимо не отличалось от данного показателя метастаза рака легкого ( $p > 0,05$ ), в то же время среднее значение оИКД ФНГ статистически значимо было ниже оИКД метастаза рака лёгкого ( $p < 0,05$ ). Средние значения рИКД, оИКД ГЦА статистически значимо не отличались от средних значений рИКД и оИКД всех нозологий в злокачественной группе ( $p > 0,05$ ).

В группе злокачественных солидных опухолей наиболее высокие средние значения рИКД и оИКД имели метастазы ГИСО, они были статистически значимо выше, чем средние значения рИКД и оИКД ХЦР, МКР, метастазов НЭО, РМЖ. Средние значения рИКД и оИКД метастазов ГИСО были также выше средних значений рИКД и оИКД ГЦР, но статистическая значимость различий была выявлена только для рИКД. Наиболее низкие средние значения рИКД и оИКД имели метастазы РМЖ, которые статистически достоверно отличались от средних значений рИКД,

оИКД ГЦР, ХЦР, ГЭ. Также были выявлены статистически значимые различия между средними значениями рИКД, оИКД МКР и соответствующими показателями ГЦР, ХЦР.

Из вышесказанного следует, что в целом, различия между нозологическими группами по количественным показателям ИКД, рИКД и оИКД были аналогичны.

По данным ROC-анализа предсказательная способность модели была хорошая для всех трёх количественных показателей (рис.26). Однако наибольшая площадь под кривой определялась для ИКД очага ( $AUC=0,798$ ) по сравнению с рИКД и оИКД ( $AUC=0,760$  и  $0,774$ , соответственно). В то же время статистически значимых различий между ROC-кривыми выявлено не было ( $p>0,05$ ). В дальнейшем мы рассчитывали диагностические показатели для ИКД очага.

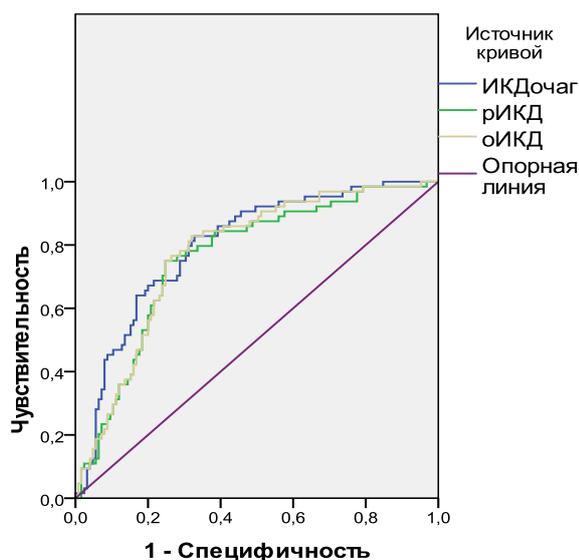


Рисунок 26 – ROC кривые для ИКД очага, оИКД, рИКД

По данным ROC-анализа пороговое значение ИКД составило  $1,25 \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с, при котором чувствительность и специфичность были 86,9% и 68%, соответственно. Пороговое значение рИКД было равно  $-0,004 \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с (чувствительность 78,7%, специфичность 75,8%), оИКД =  $0,967 \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с (чувствительность 86,9%, специфичность 68,7%). Рассчитанные диагностические показатели количественного анализа ДВИ при пороговом значении ИКД =  $1,25 \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с для нашей выборки составили:

чувствительность 88,4%, специфичность 56,4%, точность 72,5%, положительная прогностическая значимость 67,2%, отрицательная прогностическая значимость 82,8%.

Также нами был проведен ROC-анализ для характера сигнала опухоли на ИКД-карте, в динамические фазы и в ГБФ (рис.27). Показатели для ГБФ10 и ГБФ20 были идентичными. Было установлено, что качество модели для характера сигнала опухоли на ИКД-карте является очень хорошим ( $AUC = 0,819$ ), для характера сигнала опухоли в динамические фазы и ГБФ – отличным ( $AUC = 0,911$  и  $0,954$ , соответственно).

Не было выявлено статистически значимых различий между ROC-кривыми для ИКД опухоли и характера сигнала на ИКД-карте ( $p = 0,6887$ ). В то же время эти кривые статистически значимо отличались от ROC-кривых для характера сигнала опухоли в динамические фазы и в ГБФ ( $p < 0,0001$ ). Последние в свою очередь также статистически значимо различались между собой ( $p = 0,0189$ ).

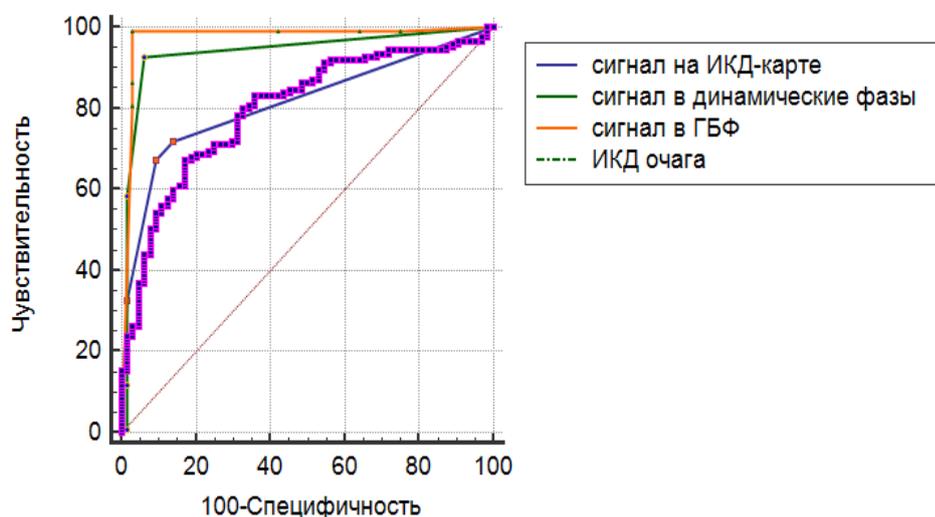


Рисунок 27 – ROC-кривые для характера сигнала солидной опухоли на ИКД-карте, в динамические фазы и ГБФ, для ИКД опухоли

На основании данных ROC-анализа были рассчитаны показатели диагностической эффективности для всех параметров. При условии, что изоинтенсивный сигнал на ИКД-карте характерен только для

доброкачественных солидных опухолей, а все другие типы характера сигнала – для злокачественных, чувствительность методики составила 71,8%, специфичность 87,8%, точность 77,7%, положительная прогностическая значимость 91%, отрицательная прогностическая значимость 64,4%. При условии, что персистирующий тип контрастирования в динамические фазы характерен только для доброкачественных солидных опухолей, а все остальные типы – для злокачественных солидных опухолей, было установлено, что чувствительность методики составляет 93,1%, специфичность 91,8%, точность 92,7%, положительная прогностическая значимость 95,9%, отрицательная прогностическая значимость 86,7%. Те же параметры были рассчитаны и для характера сигнала опухоли в ГБФ: 98,9%, 94,1%, 97,3%, 97,2%, 97,6%, соответственно (при условии, что для доброкачественных солидных опухолей характерны I-IV типы, а для злокачественных – только V-VII типы характера сигнала в ГБФ).

Учитывая тот факт, что дифференциальная диагностика опухолей печени малых размеров ( $\leq 2$  см) представляется еще более сложной, 202 солидных образования печени, для которых определяли диагностические показатели ДВИ и контрастной МРТ, были разделены по размерам:  $\leq 2$  см и  $> 2$  см. Всего было 80 образований  $\leq 2$  см (53 (66,3%) злокачественных, 27 (33,7%) доброкачественных). Среди 122 образований  $> 2$  см было 75 злокачественных (61,5%), 47 доброкачественных (38,5%). Для данных групп были также изучены диагностические возможности качественных и количественных параметров. Полученные данные отражены в табл.8. Из таблицы следует, что по данным ROC-анализа ИКД, рИКД, оИКД очага и паттерны контрастирования солидных образований в динамические фазы и в ГБФ имеют равнозначные диагностические возможности для опухолей размером  $\leq 2$  см и  $> 2$  см.

Таблица 8 – ROC-анализ. Площадь под кривой для параметров ДВИ и контрастной МРТ с гадоксетовой кислотой при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных солидных образований печени размером  $>2$  см и  $\leq 2$  см

	<i>ИКДочаг</i>	<i>рИКД</i>	<i>оИКД</i>	<i>Сигнал на ИКД-карте</i>	<i>Сигнал в динамические фазы</i>	<i>Сигнал в ГБФ</i>
<i>&gt;2 см</i>	0,794	0,750	0,761	0,869	0,894	0,936
<i>≤2 см</i>	0,802	0,771	0,792	0,740	0,936	0,980
<i>P</i>	0,906	0,791	0,677	0,0156*	0,3489	0,1748

Примечание: \* - статистически значимые различия

Для характера сигнала опухоли на ИКД-карте были выявлены статистически значимые различия: качество модели для образований печени  $> 2$  см было "очень хорошее", для опухолей  $\leq 2$  см – "хорошее". Возможно, это связано с тем, что крупные злокачественные опухоли часто имеют зону некроза, за счет чего они приобретают на ИКД-карте вид мишени, по которому их проще дифференцировать.

В дальнейшем мы посчитали необходимым определить диагностическую ценность ИКД опухоли, характера сигнала опухоли на ИКД-карте и в ГБФ при дифференциальной диагностике гиперваскулярных солидных образований печени: с персистирующим типом контрастирования и с признаками вымывания КВ (табл. 9).

Таблица 9 – ROC-анализ. Площадь под кривой для ДВИ и характера сигнала опухоли в ГБФ при дифференциальной диагностике гиперваскулярных солидных образований печени

	<i>Гиперваскулярный персистирующий тип</i>		<i>Гиперваскулярный тип с вымыванием КВ</i>	
	<i>AUC</i>	<i>Качество модели</i>	<i>AUC</i>	<i>Качество модели</i>
<i>ИКД очага</i>	0,594	неудовлетворительное	0,643	удовлетворительное
<i>Сигнал на ИКД-карте</i>	0,699	удовлетворительное	0,656	удовлетворительное
<i>Сигнал в ГБФ</i>	0,915	отличное	0,706	хорошее

При пороговом значении ИКД опухоли  $1,285 \times 10^{-3}$  с/мм<sup>2</sup> чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая значимость количественного анализа ДВИ при дифференциации солидных опухолей печени с гипervasкулярным персистирующим типом контрастирования составляют: 50%, 89,6%, 84,4%, 41,7%, 92,3%, соответственно. Эти же показатели для характера сигнала опухоли на ИКД-карте (при условии, что изоинтенсивный сигнал – только для доброкачественных солидных опухолей) составляют 44,4%, 78,3%, 73,9%, 23,5%, 90,4%, соответственно; для характера сигнала опухоли в ГБФ (если I-IV типы только для доброкачественных солидных опухолей) 91,7%, 100 %, 98,9%, 100%, 98,7%, соответственно.

Таким образом, характер сигнала опухоли в ГБФ имеет высокие диагностические показатели, по сравнению с ДВИ, при дифференциальной диагностике гипervasкулярных образований печени с персистирующим типом контрастирования. На рис.28 приведен пример, когда при дифференциальной диагностике метастаза ГИСО от ФНГ решающую роль имеет ГБФ. МРТ с гадооксетовой кислотой была выполнена с целью точной предоперационной оценки локализации и количества метастазов.

При пороговом значении ИКД опухоли  $1,285 \times 10^{-3}$  с/мм<sup>2</sup> чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая значимость количественного анализа ДВИ при дифференциальной диагностике гипervasкулярных солидных образований печени с вымыванием КВ составляют: 81,4%, 33,3%, 78,2%, 11,1%, 94,6%, соответственно. Эти же показатели для характера сигнала опухоли на ИКД-карте составляют 55,5%, 75%, 57,1%, 96,1%, 13%, соответственно. А для сигнала опухоли в ГБФ 98,4%, 50 %, 95,4%, 96,8%, 66,7%, соответственно.

Как видно из табл.9, так и из рассчитанных диагностических показателей, диагностическая ценность ГБФ снижается при дифференциальной диагностике гипervasкулярных солидных опухолей с

признаками вымывания КВ: специфичность снижается до 50%, отрицательная прогностическая значимость до 66,7%.

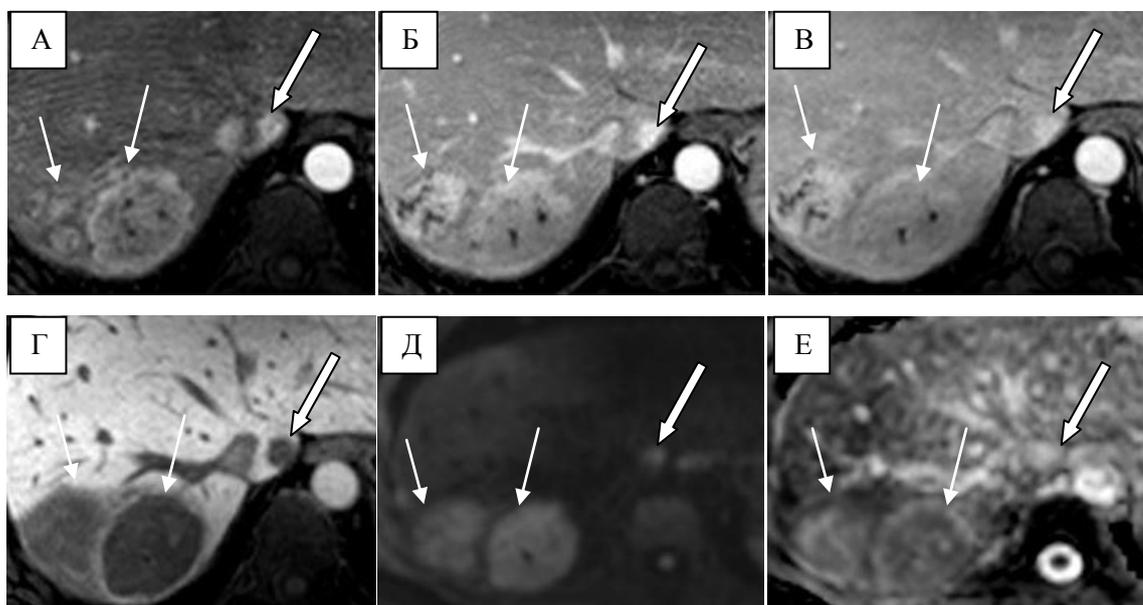


Рисунок 28 – Метастазы ГИСО тощей кишки в печень. А – артериальная фаза, в I сегменте визуализируется достаточно однородное гиперваскулярное образование (стрелка), которое сохраняет гиперинтенсивный сигнал в портальную (Б) и транзиторную (В) фазы (стрелка). Без данных о его характере сигнала в ГБФ невозможно однозначно провести дифференциальный диагноз с доброкачественной опухолью (ФНГ). На этом же уровне (А-В), в VII сегменте дифференцируются две гиперваскулярные опухоли неоднородной структуры (тонкие стрелки), злокачественную природу которых можно предположить уже по динамическим фазам контрастирования. Г – ГБФ20, во всех выявленных опухолях отсутствует накопление ГСКВ, что свидетельствует в пользу их единой природы (метастазы ГИСО). Д – ДВИ ( $b=600 \text{ с/мм}^2$ ), образования гиперинтенсивны относительно паренхимы печени и на ИКД-карте (Е) имеют гиперинтенсивный сигнал

Нами были проанализированы протоколы исследований пациентов и рассчитаны фактические диагностические показатели. Было выявлено, что при дифференциальной диагностике 261 доброкачественных и злокачественных солидных опухолей печени чувствительность, специфичность и точность МРТ с гадооксетовой кислотой, составили 97,1%, 98,8% и 97,7%, соответственно. Положительная прогностическая значимость

и отрицательная прогностическая значимость составили 99,4% и 94,4%, соответственно. Кроме того, нами были рассчитаны диагностические показатели и для отдельных нозологических групп (табл.10).

Таблица 10 – Диагностические показатели МРТ с гадоксетовой кислотой при дифференциальной диагностике определенной нозологической единицы, рассчитанные на основании данных протоколов исследования

	<i>Чувствительность</i>	<i>Специфичность</i>	<i>Точность</i>
<b><i>ФНГ (79)</i></b>	97,5%	100%	99,2%
<b><i>ГЦА (7)</i></b>	42,9%	98,8%	97,3%
<b><i>ГЦР (49)</i></b>	93,9%	99,5%	98,4%
<b><i>ХЦР (17)</i></b>	58,8%	98,8%	96,2%
<b><i>Метастазы (97)</i></b>	97,9%	98,8%	98,5%
<b><i>АС (2)</i></b>	100%	100%	100%
<b><i>ГЭ (9)</i></b>	100%	100%	100%

### ***Обсуждение полученных результатов***

Дифференциальная диагностика солидных образований печени нередко представляет собой сложную задачу, в решении которой важную роль занимает МРТ.

Многими авторами подчеркивается положительный вклад ГБФ в дифференциально-диагностический алгоритм для очаговых поражений печени. Результаты проведенного нами исследования не противоречат данным литературы.

Было установлено, что ГБФ обладает более высокими диагностическими показателями, чем динамические фазы и ДВИ при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных солидных образований печени.

В нашем исследовании доброкачественные солидные опухоли в подавляющем большинстве случаев были представлены ФНГ. По нашим данным, они характеризуются в ГБФ однородным изо- или гиперинтенсивным сигналом, неравномерным изо- или гиперинтенсивным сигналом с гипоинтенсивными зонами, кольцевидным накоплением КВ. В результате такой особенности визуализации характер сигнала опухоли в ГБФ имеет высокие диагностические показатели при дифференциальной диагностике ФНГ от гиперваскулярных злокачественных солидных опухолей с персистирующим типом контрастирования.

Интересно отметить, что в исследовании C.S. van Kessel и соавт. ФНГ в единичном наблюдении имела слабо гипоинтенсивный сигнал в ГБФ [143]. А по данным других авторов [158], в 10-12% случаев ФНГ не накапливали контрастный препарат в ГБФ. В нашем исследовании ни одна ФНГ не имела гипоинтенсивный сигнал в ГБФ. Возможно, из-за изоинтенсивного кольцевидного ободка в ГБФ сигнал от ФНГ был расценен авторами, как гипоинтенсивный. На рис.29 представлены МР-изображения ФНГ с обширной центральной фиброзной зоной, за счёт чего опухоль характеризовалась слабо гипоинтенсивным сигналом в транзитную фазу. В связи с такой неклассической картиной на предоперационном этапе опухоль была расценена как ГЦА.

ГЦА являлись другими представителями доброкачественных солидных опухолей в нашей работе и характеризовались, преимущественно, гипоинтенсивным сигналом в ГБФ. Нам встретились две ГЦА, которые накапливали контрастный препарат в ГБФ. Одна была воспалительного типа, другая –  $\beta$ -катенин активированная, с признаками трансформации в пределах опухоли в очаг высокодифференцированного ГЦР, поэтому при статистической обработке данных она была отнесена к ГЦР. Эти примеры подтверждают данные литературы, согласно которым,  $\beta$ -катенин активированные и воспалительные ГЦА могут накапливать ГСКВ в ГБФ. При анализе результатов протоколов МР-исследований (табл.10) отмечались

низкие показатели чувствительности при диагностике ГЦА, что, вероятно, связано с гетерогенностью нозологии по морфологическим, иммуногистохимическим и молекулярным данным, и как следствие, вариабельной картиной при лучевых методах исследования.

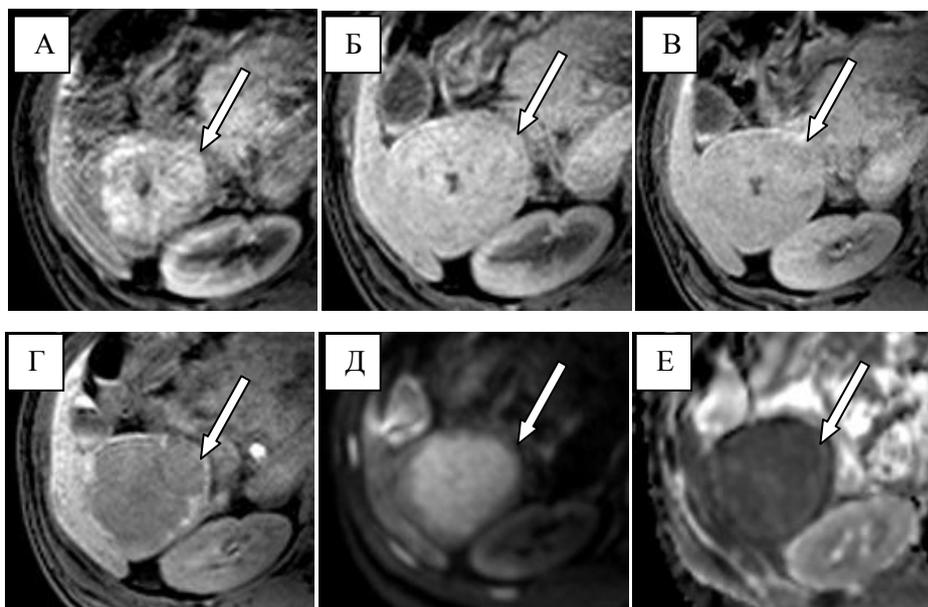


Рисунок 29 – ФНГ. А – артериальная фаза, визуализируется ФНГ 5 сегмента печени, накопившая контрастный препарат в центральном отделе (стрелка). Б – портальная фаза, опухоль изоинтенсивна относительно паренхимы печени (стрелка). В – транзиторная фаза, определяется слабое вымывание КВ в центральном отделе опухоли (стрелка). Г – ГБФ20, отмечается кольцевидное накопление КВ в виде узкого слабо гиперинтенсивного ободка (стрелка). Д – ДВИ ( $b=600 \text{ с/мм}^2$ ), опухоль гиперинтенсивна в центральном отделе (стрелка). Е – ИКД-карта, ФНГ изоинтенсивна относительно паренхимы печени (стрелка).

Стоит обратить внимание, что все другие доброкачественные солидные опухоли печени, которые не были представлены в исследуемой группе, например, ангиомиолиптома, не будут накапливать контрастный препарат в ГБФ, что объясняется отсутствием в их структуре гепатоцитов.

Среди злокачественных опухолей в нашем исследовании преобладали метастазы, которые чаще всего характеризуются отсутствием накопления ГСКВ в ГБФ. В то же время для МКР (10), метастазов РМЖ (3) и НЭО (1)

был отмечен мишеневидный паттерн: накопление контрастного препарата во внеклеточном пространстве в зоне некроза или вокруг неё.

ГЦР чаще всего не накапливает ГСКВ в ГБФ, но в высоко и умеренно дифференцированной опухоли может отмечаться накопление КВ, что было подтверждено в нашем исследовании. Из-за схожей картины ГЦР и ГЦА в ГБФ, применение гадоксетовой кислоты для дифференциации двух нозологий не представляется целесообразным. Об этом же говорят рассчитанная нами низкая специфичность (50%) и отрицательная прогностическая значимость (66,7%) для характера сигнала опухоли в ГБФ при дифференциальной диагностике гиперваскулярных образований печени с вымыванием КВ.

ХЦР, как и метастазы, наиболее часто характеризуется гипоинтенсивным сигналом в ГБФ, также для ХЦР характерен мишеневидный паттерн с накоплением контрастного препарата во внеклеточном пространстве в центральном отделе опухоли. Стоит отметить, что на ИКД-карте, ХЦР также очень часто характеризовались мишеневидной структурой. Такая особенность визуализации является одной из отличительных черт ХЦР от ГЦР. В нашем исследовании мы не встретили ГЦР, которые бы характеризовались мишеневидной структурой на ГЦА.

В то же время ХЦР иногда сложно дифференцировать с вторичными опухолями печени, в частности, с МКР, потому что они имеют схожий характер контрастирования в динамические фазы (кольцевидное накопление КВ), мишеневидную структуру на ИКД-карте и в ГБФ. В первую очередь стоит обращать внимание на анамнез пациента и на наличие, либо отсутствие, сопутствующей патологии толстой кишки. По данным анализа протоколов МР-исследований (табл.10) при диагностике ХЦР, как и при ГЦА, возникали диагностические сложности (чувствительность 58,8%). Приводим пример ХЦР, который на дооперационном этапе был принят за ГЦА (рис.30).

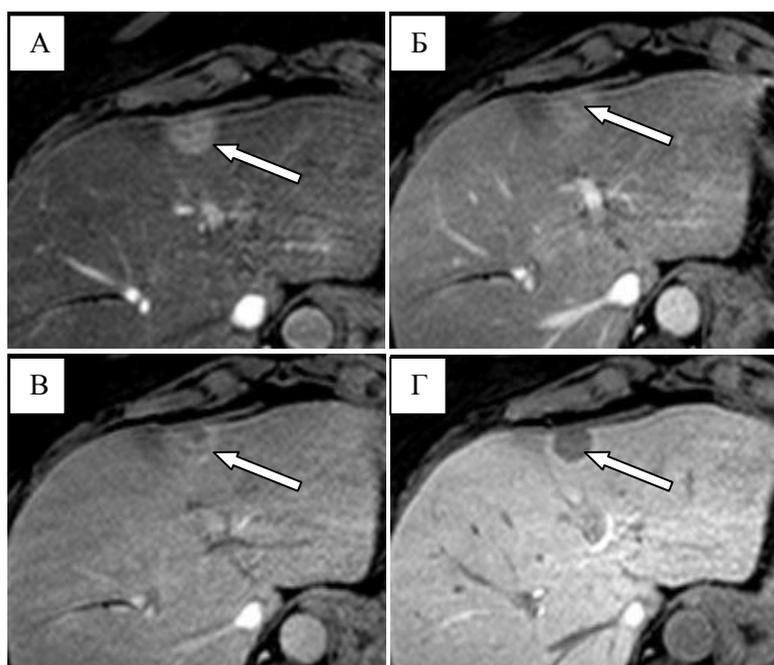


Рисунок 30 – ХЦР левой доли печени. А – артериальная фаза, на границе SII-III определяется гиперваскулярное образование (стрелка). Б – в портальную фазу отмечается локальное вымывание контрастного препарата из опухоли (стрелка). В – транзиторная фаза, в опухоли сохраняются зоны накопления контрастного препарата и локальные зоны его вымывания (стрелка). Г – ГБФ20, отсутствует накопление контрастного препарата в опухоли (стрелка).

ГЭ и АС являются редкими сосудистыми опухолями, но освещение их паттернов контрастирования при МРТ с гадоксетовой кислотой, на наш взгляд, необходимо. Отсутствие гепатоцитов в структуре ГЭ и АС приводит к гипоинтенсивному сигналу опухоли в ГБФ.

Вопрос о роли количественного анализа ДВИ в дифференциальной диагностике солидных образований печени остаётся спорным. По данным К. Sandraseragan и соавт. [124] нет статистически значимых различий между ИКД доброкачественных и злокачественных солидных опухолей. Схожие результаты были получены и в другой работе [132], где среднее значение оИКД доброкачественных солидных опухолей ( $1,1005 \pm 0,3783 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) статистически значимо не отличалось от данного показателя злокачественных солидных опухолей ( $1,0890 \pm 0,4975 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ). В двух других работах [93, 112], напротив, были выявлены статистически значимые различия между средними значениями ИКД доброкачественных и

злокачественных солидных опухолей печени ( $1,97 \pm 0,64 \times 10^{-3}$  против  $1,37 \pm 0,38 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с). В работе M.R. Onur и соавт. [112], по данным ROC-анализа пороговое значение ИКД для дифференциации солидных опухолей печени при таких же b факторах, что и в нашем исследовании (0, 600 с/мм<sup>2</sup>), составило  $1,33 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. Пороговому значению соответствовали чувствительность и специфичность – 53% и 79,1%, соответственно. Как и в нашем исследовании, качество модели было хорошее (AUC = 0,764).

По нашим данным, средние значения ИКД доброкачественных солидных опухолей ( $(1,533 \pm 0,38) \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с) выше, чем средние значения ИКД злокачественных солидных опухолей ( $(1,207 \pm 0,387) \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с) со статистической значимостью ( $p < 0,05$ ). Пороговое значение ИКД для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных солидных опухолей составило  $1,25 \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с, которому по данным ROC-анализа соответствовали чувствительность 86,9%, специфичность 68%.

Вычисленные нами параметры рИКД и оИКД не имели статистически значимых преимуществ перед ИКД опухоли при дифференциальной диагностике солидных образований печени. Распределение значений ИКД, рИКД и оИКД между нозологическими группами было схоже.

Несмотря на полученные статистически значимые различия ИКД, рИКД и оИКД между доброкачественными и злокачественными солидными опухолями, значения ИКД значительно перекрываются между собой. Это объясняет более низкие диагностические показатели ДВИ по сравнению с паттернами контрастирования опухолей печени в динамические фазы и ГБФ. По этой же причине, на наш взгляд, некоторыми авторами не были обнаружены статистически значимые различия между ИКД доброкачественных и злокачественных солидных опухолей.

Нами были исключены из исследования жидкостные образования печени, которые характеризуются высоким сигналом на ИКД-карте. Справедливости ради, нужно отметить, что гемангиомы не являются

истинными жидкостными образованиями, однако они имеют характерную МР-картину на ДВИ, поэтому не были включены в исследование.

В группе доброкачественных опухолей ФНГ имела более высокие значения ИКД, рИКД, оИКД, чем ГЦА со статистической значимостью. На ИКД-карте ФНГ чаще всего характеризовался изоинтенсивным сигналом. В исследовании F. Agnello и соавт. среднее значение ИКД ФНГ было также статистически значимо выше, чем среднее значение ИКД ГЦА. Однако в их исследовании ФНГ характеризовались более низкими значениями ИКД, чем ИКД окружающей паренхимы печени [26].

ИКД злокачественных опухолей имели широкий диапазон значений, которые перекрывались со значениями доброкачественных солидных опухолей. Статистически значимые различия были выявлены только со средними значениями ИКД ФНГ, но не с ИКД ГЦА. При отдельном рассмотрении групп метастазов, в зависимости от первичного источника, средние значения ИКД некоторых из них (метастазы ГИСО) статистически значимо не отличались от ИКД ФНГ.

Вариации значений ИКД метастазов могут быть обусловлены как морфологическими особенностями опухоли, так и эффектами после проведенного химиотерапевтического лечения. Метастазы гипervasкулярных опухолей за счёт повышенной перфузии могут иметь более высокие значения ИКД, чем метастазы гиповаскулярных опухолей.

Интересно отметить, что диагностические возможности количественного анализа ДВИ и качественной характеристики ИКД-карт были равнозначны. Это говорит о том, что в рутинной практике для дифференциальной диагностики солидных опухолей печени достаточно применение визуального анализа ИКД-карт с определением типа характера сигнала опухоли.

Хотелось подчеркнуть, что в нашем исследовании гепатоцитсодержащие опухоли печени (ФНГ, ГЦА, ГЦР) в ряде случаев не визуализировались на ДВИ, либо имели неудовлетворительную степень контрастности. В то время как вторичные опухоли печени имели хорошую контрастность на ДВИ

практически во всех случаях. Такое явление, вероятно, можно объяснить близким строением гепатоцитсодержащих опухолей с паренхимой печени, схожими свойствами диффузии молекул воды. Вторичные опухоли печени, ХЦР имеют иное клеточное происхождение. Вероятно, поэтому ДВИ имеют высокую диагностическую ценность в выявлении метастазов.

В проведённом исследовании был ряд ограничений. Мы не детализировали характер гипervasкуляризации опухоли в артериальную фазу, который, как известно, может быть однородным, неоднородным, мозаичным и др. Также мы не выявляли среди пациентов с метастазами тех, кто проходил химиотерапию. Соответственно, высокие показатели ИКД метастазов могли быть обусловлены проводимым лечением. Но, на наш взгляд, наша выборка в целом является отражением ежедневно встречаемых в рутинной практике клинических случаев.

Рекомендуемое время проведения ГБФ – 20 минут после введения ГСКВ – относительно длительная временная задержка, удлиняющая время всего МР-исследования. С одной стороны, это может отрицательно сказываться на пропускной способности МР-томографа, с другой стороны длительное пребывание пациента в неподвижной позе во время исследования может доставлять ему дискомфорт. При сокращении времени задержки получения ГБФ, в первую очередь, не должна снижаться диагностическая ценность исследования. По данным C.S. van Kessel и соавт. характерный паттерн контрастирования опухоли в ГБФ проявляется уже на 5 минуте после введения ГСКВ, и сохраняется прежним на 10 и 20 минутах [142]. Согласно нашим полученным данным, характеристика солидных опухолей в ГБФ10 и ГБФ20 равнозначна. При дифференциации солидных опухолей печени типы характера сигнала опухолей в ГБФ10 и ГБФ20 имеют одинаковые диагностические возможности.

В нашем исследовании все анализируемые солидные опухоли хорошо визуализировались как в ГБФ10, так и в ГБФ20. Но в ряде работ было

показано, что в ГБФ20 могут выявляться дополнительные очаговые изменения печени [103, 142].

Таким образом, когда перед рентгенологом стоит определенная задача – нозологическая идентификация солидного очага – при нормальной функции печени достаточно проведение ГБФ на 10 мин. после введения КВ. Интересно отметить, что по данным литературы, проведение ГБФ на 10 минуте также является наиболее эффективным и практичным для выявления ГЦР на фоне цирроза печени класса по Чайлд-Пью А, В, в то время как для класса по Чайлд-Пью С необходимо удлинять время проведения ГБФ до 15-25 минут [153].

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ГАДОКСЕТОВОЙ КИСЛОТЫ НА ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ, СРАВНЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МАКСИМАЛЬНЫХ b ФАКТОРАХ, ОЦЕНКИ ВЗАИМОСВЯЗИ ИКД С КЛЕТОЧНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ ОПУХОЛИ

### 4.1. Влияние гадоксетовой кислоты на диффузионно-взвешенные изображения солидных образований печени

Для оценки влияния гадоксетовой кислоты на ДВИ у 55 пациентов было проанализировано 96 солидных очаговых образований печени. 20 очагов были проанализированы на ДВИ с b-факторами 0, 300, 600 с/мм<sup>2</sup>, остальные 76 очагов на ДВИ с b-факторами 0, 600, 800, 1000 с/мм<sup>2</sup>. Всего было 43 доброкачественных солидных образования (44,8%): 40 ФНГ, 3 ГЦА; 53 злокачественных солидных образования (55,2%): 22 ГЦР, 6 ХЦР, 25 метастазов.

Средние значения SNR солидных образований и паренхимы печени на ДВИ до и после контрастирования, приведены в табл. 11. Среднее значение SNR ФНГ до введения гадоксетовой кислоты уменьшалось с увеличением b фактора: от  $518,47 \pm 339,39$  при b факторе 0 с/мм<sup>2</sup> до  $166,82 \pm 120,97$  при b факторе 1000 с/мм<sup>2</sup>. После введения гадоксетовой кислоты отмечалась такая же закономерность: среднее значение SNR ФНГ при b факторе 0 с/мм<sup>2</sup> составило  $342,87 \pm 243,91$ , при b факторе 1000 с/мм<sup>2</sup> –  $99,45 \pm 68,51$ . При этом SNR ФНГ статистически значимо уменьшалось после введения гадоксетовой кислоты при всех b факторах: в среднем на 33,8%, 49%, 41,5%, 44,2%, 40,4% при b = 0, b = 300, b = 600, b = 800, b = 1000 с/мм<sup>2</sup>, соответственно. Схожие результаты были получены для SNR паренхимы печени. При увеличении b фактора среднее значение SNR паренхимы печени уменьшалось до контрастирования: с  $289,89 \pm 174,76$  при b= 0 с/мм<sup>2</sup> до  $110,22 \pm 74,03$  при b= 1000 с/мм<sup>2</sup>; после контрастирования: с  $224,28 \pm 170,74$  при b= 0 с/мм<sup>2</sup> до  $87,13 \pm 109,74$  при b= 1000 с/мм<sup>2</sup>. Также после введения гадоксетовой кислоты статистически значимо уменьшалось среднее значение SNR паренхимы

печени при всех  $b$  факторах: в среднем на 22,6%, 36,7%, 17,2%, 31,2%, 20,9% при  $b = 0$ ,  $b = 300$ ,  $b = 600$ ,  $b = 800$ ,  $b = 1000$  с/мм<sup>2</sup>, соответственно.

Таблица 11 – SNR солидных очаговых образований и паренхимы печени до и после введения ГСКВ

$b$ фактор	Критерии Нозология	Количество очагов	До введения ГСКВ	После введения ГСКВ	$P$
$b = 0$ с/мм <sup>2</sup>	Печень	96	289,89 $\pm$ 174,76	224,28 $\pm$ 170,74	<0,001*
	ФНГ	40	518,47 $\pm$ 339,39	342,87 $\pm$ 243,91	0,006*
	ГЦА	3	534,6 $\pm$ 595,23	444,4 $\pm$ 449,07	0,285
	ГЦР	22	459,61 $\pm$ 306,78	346,44 $\pm$ 219,29	0,082
	ХЦР	6	1074,5 $\pm$ 1123,06	716,33 $\pm$ 569,56	0,249
	Метастазы	25	684,71 $\pm$ 413,39	707,3 $\pm$ 514,84	0,812
$b = 300$ с/мм <sup>2</sup>	Печень	20	226,85 $\pm$ 129,03	143,44 $\pm$ 87,62	0,008*
	ФНГ	9	389,85 $\pm$ 242,77	198,7 $\pm$ 106,45	0,008*
	ГЦА	2	594,65 $\pm$ 662,87	560,43 $\pm$ 586,43	0,655
	ГЦР	7	289,41 $\pm$ 239,62	171,43 $\pm$ 29,5	0,866
	ХЦР	1	287,5	150,09	-
	Метастазы	1	449,33	297,02	-
$b = 600$ с/мм <sup>2</sup>	Печень	96	145,82 $\pm$ 82,05	120,7 $\pm$ 127,9	<0,001*
	ФНГ	40	246,4 $\pm$ 151,1	144,2 $\pm$ 85,93	<0,001*
	ГЦА	3	434,49 $\pm$ 298,42	275,20 $\pm$ 292,33	0,109
	ГЦР	22	281,74 $\pm$ 222,1	219,28 $\pm$ 154,96	0,158
	ХЦР	6	483,41 $\pm$ 483,46	367,65 $\pm$ 273,46	0,345
	Метастазы	25	345,14 $\pm$ 168,32	327,24 $\pm$ 316,86	0,77
$b = 800$ с/мм <sup>2</sup>	Печень	76	128,43 $\pm$ 94,5	88,27 $\pm$ 69,5	<0,001*
	ФНГ	31	209,03 $\pm$ 152,49	116,59 $\pm$ 70,41	0,001*
	ГЦА	1	396,5	124,27	-
	ГЦР	15	269,78 $\pm$ 228,05	212,72 $\pm$ 161,7	0,1
	ХЦР	5	832,88 $\pm$ 1211,37	322,15 $\pm$ 191,79	0,686
	Метастазы	24	280,36 $\pm$ 199,64	264,41 $\pm$ 261,51	0,777
$b = 1000$ с/мм <sup>2</sup>	Печень	76	110,22 $\pm$ 74,03	87,13 $\pm$ 109,74	<0,001*
	ФНГ	31	166,82 $\pm$ 120,97	99,45 $\pm$ 68,51	0,002*
	ГЦА	1	483	90,17	-
	ГЦР	15	210,89 $\pm$ 201,22	177,12 $\pm$ 105,58	0,363
	ХЦР	5	505,08 $\pm$ 653,32	274,9 $\pm$ 195,09	0,686
	Метастазы	24	256,89 $\pm$ 151,39	203,76 $\pm$ 156,49	0,081

Примечание: Приведены средние значения SNR $\pm$ стандартное отклонение

\* - статистически значимые различия

Уменьшение средних значений SNR на ДВИ с увеличением  $b$  фактора было отмечено и для злокачественных солидных опухолей (ГЦР, метастазы), как до, так и после введения гадоксетовой кислоты. Для ХЦР и ГЦА такая закономерность четко не прослеживалась, но отмечалась тенденция к

уменьшению среднего значения SNR образований с увеличением  $b$  фактора. Вероятно, это связано с небольшим числом наблюдений. Статистически значимых различий между SNR ГЦА, ГЦР, ХЦР, метастазов до и после контрастирования при всех значениях  $b$  фактора выявлено не было.

При анализе CNR солидных образований печени на ДВИ (табл.12) прослеживалась тенденция уменьшения средних значений CNR доброкачественных и злокачественных солидных опухолей печени с увеличением  $b$  фактора как до, так и после введения гадоксетовой кислоты. Было установлено, что поле контрастирования среднее значение CNR ФНГ статистически значимо уменьшалось при всех  $b$  факторах. В среднем CNR ФНГ уменьшилось на 37,6%, 59,1%, 41,5%, 44,22%, 40,4% при  $b$  факторах 0,  $b = 300$ ,  $b = 600$ ,  $b = 800$ ,  $b = 1000$  с/мм<sup>2</sup>, соответственно. Статистически достоверных изменений в средних значениях CNR других солидных образований печени после контрастирования не определялось.

Наши результаты схожи с результатами других авторов [42, 106, 128], по данным которых после введения гадоксетовой кислоты SNR и CNR опухолей печени на ДВИ статистически значимо не изменяются, а интенсивность сигнала паренхимы печени статистически достоверно снижается. Однако, в их работах отсутствовала, либо была представлена в единичном наблюдении, ФНГ. Снижение SNR и CNR ФНГ так же, как и SNR печени, вероятно, связано с внутриклеточным накоплением гадоксетовой кислоты в опухоли. За счет высокой концентрации ГСКВ в опухоли, под его влиянием происходит укорочение времени T2-релаксации, и соответственно, уменьшение интенсивности сигнала.

В одной из работ [42] было отмечено статистически достоверное повышение CNR метастазов на ДВИ с  $b = 200$  с/мм<sup>2</sup> после контрастирования. Мы не получили каких-либо статистически значимых изменений средних значений CNR метастазов после введения гадоксетовой кислоты. А при некоторых  $b$  факторах, наоборот, отмечалась тенденция к снижению показателей CNR метастазов.

Таблица 12 – CNR очаговых образований печени до и после введения ГСКВ

<i>b</i> фактор	Критерии Нозология	Количество очагов	До введения ГСКВ	После введения ГСКВ	<i>P</i>
$b = 0$ с/мм <sup>2</sup>	ФНГ	40	227,85±188,77	142,21±118,78	0,004*
	ГЦА	3	208,58±343,73	188,51±276,92	0,593
	ГЦР	22	171,77±206,01	155,02±173,96	0,249
	ХЦР	6	704,7±1020,6	482,02±511,4	0,463
	Метастазы	25	425,36±313,32	469,33±399,8	0,503
$b = 300$ с/мм <sup>2</sup>	ФНГ	9	149,79±142,42	61,23±40,06	0,008*
	ГЦА	2	333,87±411,72	320,61±386,20	0,655
	ГЦР	7	86,6±99,97	46,55±53,98	0,499
	ХЦР	1	48,08	25,86	-
	Метастазы	1	283,62	225,4	-
$b = 600$ с/мм <sup>2</sup>	ФНГ	40	102,56±87,87	67,89±60,96	0,016*
	ГЦА	3	225,13±227,56	162,9±231,23	0,109
	ГЦР	22	136,67±156,81	116,09±114,81	0,211
	ХЦР	6	307,44±441,27	244,54±267,02	0,753
	Метастазы	25	222,56±132,8	219,94±243,03	0,135
$b = 800$ с/мм <sup>2</sup>	ФНГ	31	93,26±75,51	50,1±38,72	0,001*
	ГЦА	1	128	31,55	-
	ГЦР	15	139,48±195,6	108,54±123,67	0,191
	ХЦР	5	607,43±1028,88	222,29±179,96	0,686
	Метастазы	24	171,27±132,81	181,14±206,09	0,81
$b = 1000$ с/мм <sup>2</sup>	ФНГ	31	66,76±52,8	40,68±34,58	0,005*
	ГЦА	1	124,33	16,33	-
	ГЦР	15	98,89±187,92	56,91±110,57	0,125
	ХЦР	5	356,27±569,51	188±186,39	0,686
	Метастазы	24	153,05±130,08	101,6±203,24	0,086

Примечание: приведены средние значения CNR±стандартное отклонение

\* - статистически значимые различия

При визуальной оценке степени контрастности солидных образований печени на ДВИ до и после контрастирования, были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,014$ ). До введения гадоксетовой кислоты контрастность солидных опухолей печени на ДВИ была выше, чем после введения ГСКВ (средний ранг = 1,53 против 1,47). При этом все изменения в контрастности солидных опухолей печени были выявлены для ФНГ. При визуальной оценке интенсивности сигнала других солидных опухолей,

изменений выявлено не было. Приводим пример изменения интенсивности сигнала ФНГ на ДВИ до и после введения гадоксетовой кислоты на рис.31.

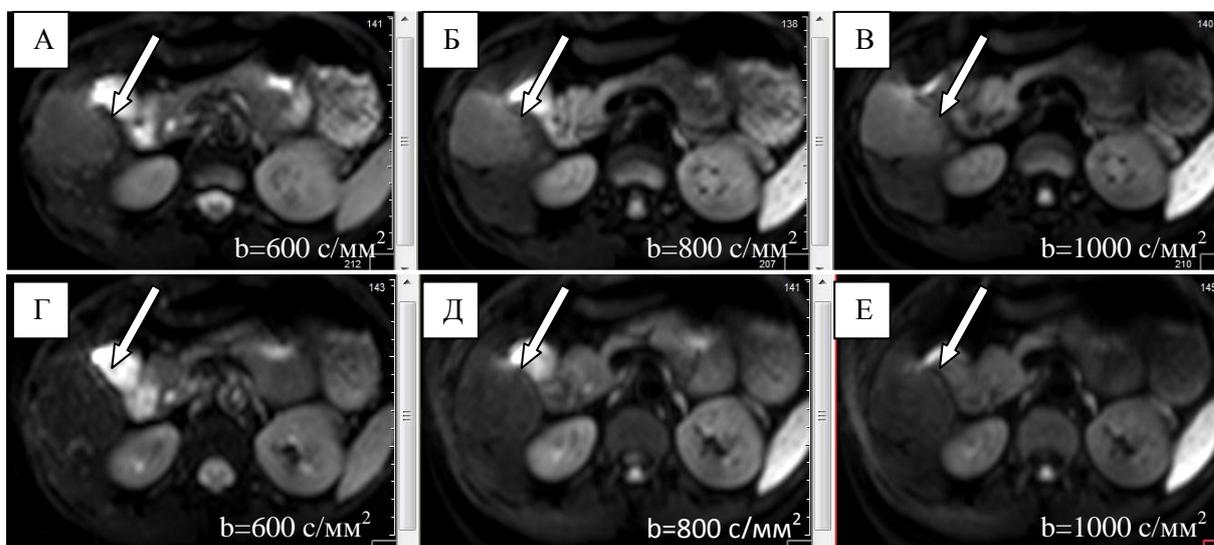


Рисунок 31 – ФНГ V сегмента печени на ДВИ до и после введения гадоксетовой кислоты. На доконтрастном исследовании (А, Б, В) ФНГ хорошо дифференцируется за счёт гиперинтенсивного сигнала (стрелка). После контрастирования (Г, Д, Е) интенсивность опухоли значительно снизилась (стрелка)

Средние значения ИКД солидных образований и паренхимы печени до и после контрастирования приведены в табл.13. Статистически достоверных различий в ИКД очаговых образований печени до и после введения ГСКВ выявлено не было. Среднее значение ИКД паренхимы печени после контрастирования статистически значимо увеличивалось на 8,5%, 4,4%, 4,5% на ИКД-картах с b факторами 0, 600  $\text{с}/\text{мм}^2$ ; 0, 800  $\text{с}/\text{мм}^2$ ; 0, 1000  $\text{с}/\text{мм}^2$ , соответственно. Среднее значение ИКД паренхимы печени на ИКД-карте с b факторами 0, 300, 600  $\text{с}/\text{мм}^2$  было выше после контрастирования ( $1,368 \pm 0,218 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ), чем до введения гадоксетовой кислоты ( $1,34 \pm 0,176 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ), однако статистически значимых различий выявлено не было ( $p=0,292$ ). Возможно, на результат повлияло относительно небольшое число наблюдений (20).

Таблица 13 – ИКД солидных образований и паренхимы печени до и после введения ГСКВ

<i>b</i> фактор	Критерии	Количество очагов	До введения ГСКВ	После введения ГСКВ	<i>P</i>
	Нозология				
<i>b</i> = 0, 600 с/мм <sup>2</sup>	Печень	76	1,403±0,316	1,522±0,366	<0,001*
	ФНГ	31	1,569±0,406	1,577±0,241	0,872
	ГЦА	1	0,975	1,0482	-
	ГЦР	15	1,1329±0,334	1,245±0,317	0,088
	ХЦР	5	1,2531±0,174	1,247±0,111	0,893
	Метастазы	24	1,2632±0,376	1,494±0,625	0,004*
	Доброкачественные	32	1,531±0,452	1,561±0,255	0,432
	Злокачественные	44	1,218±0,344	1,381±0,509	0,001*
<i>b</i> = 0, 800 с/мм <sup>2</sup>	Печень	76	1,278±0,295	1,334±0,294	0,007*
	ФНГ	31	1,4447±0,3982	1,4372±0,27	0,888
	ГЦА	1	0,8603	0,9156	-
	ГЦР	15	1,0616±0,303	1,1427±0,376	0,394
	ХЦР	5	1,2139±0,178	1,176±0,155	0,225
	Метастазы	24	1,246±0,503	1,363±0,496	0,145
	Доброкачественные	32	1,417±0,422	1,421±0,281	0,477
	Злокачественные	44	1,179±0,419	1,267±0,437	0,141
<i>b</i> = 0, 1000 с/мм <sup>2</sup>	Печень	76	1,202±0,32	1,256±0,257	0,005*
	ФНГ	31	1,3913±0,414	1,3439±0,2032	0,479
	ГЦА	1	0,8147	0,9372	-
	ГЦР	15	1,0406±0,328	1,204±0,388	0,156
	ХЦР	5	1,2235±0,219	1,1893±0,25	0,686
	Метастазы	24	1,134±0,412	1,128±0,258	0,944
	Доброкачественные	32	1,364±0,436	1,331±0,212	0,622
	Злокачественные	44	1,112±0,366	1,161±0,303	0,377
<i>b</i> = 0, 300, 600 с/мм <sup>2</sup>	Печень	20	1,34±0,176	1,368±0,218	0,292
	ФНГ	9	1,4112±0,1313	1,4476±0,1391	0,441
	ГЦА	2	1,0733±0,1587	1,1043±0,0015	0,655
	ГЦР	7	1,4104±0,321	1,245±0,292	0,176
	ХЦР	1	1,199	1,1483	-
	Метастазы	1	1,223	1,262	-
	Доброкачественные	11	1,351±0,187	1,385±0,186	0,438
	Злокачественные	9	1,366±0,291	1,236±0,255	0,115

Примечание: приведены средние значения ИКД±стандартное отклонение( $\times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с)

\* - статистически значимые различия

По данным зарубежных коллег [42, 106], напротив, после введения ГСКВ определяется статистически значимое уменьшение ИКД паренхимы

печени. Можно предположить, что такие противоречивые результаты связаны с применением различных  $b$  факторов для построения ИКД-карт.

Средние значения ИКД доброкачественных солидных образований печени статистически значимо были выше средних показателей ИКД злокачественных солидных опухолей как до, так и после введения ГСКВ на ИКД картах с  $b = 0, 600 \text{ с/м}^2$ ;  $0, 800 \text{ с/м}^2$ ;  $0, 1000 \text{ с/м}^2$  ( $p < 0,05$ ). При  $b = 0, 300, 600 \text{ с/мм}^2$  статистической достоверности выявлено не было ( $p > 0,05$ ), что, возможно, связано с малым числом очагов в выборке (11 доброкачественных, 9 злокачественных опухолей). В этой связи в дальнейшем в ROC-анализ мы включили данные, полученные на ИКД-картах с  $b = 0, 600 \text{ с/м}^2$ ;  $b = 0, 800 \text{ с/м}^2$ ;  $b = 0, 1000 \text{ с/м}^2$ .

В результате проведенного ROC-анализа было выявлено, что площадь под кривой для ИКД очага при всех значениях  $b$  факторов была выше до контрастирования, чем после контрастирования (табл.14). Тем не менее, статистически значимых различий между ROC-кривыми до и после введения гадоксетовой кислоты выявлено не было.

Таблица 14 – ROC-анализ. Площадь под кривой, пороговые значения ИКД очага при различных  $b$  факторах до и после контрастирования гадоксетовой кислотой

<i>Критерии</i> <i>Параметр</i>	<i>До введения ГСКВ</i>				<i>После введения ГСКВ</i>				<i>Сравнение ROC-кривых (p)</i>
	<i>AUC</i>	<i>Пороговое значение *10<sup>-3</sup> мм<sup>2</sup>/с</i>	<i>Se, %</i>	<i>Sp, %</i>	<i>AUC</i>	<i>Пороговое значение, *10<sup>-3</sup> мм<sup>2</sup>/с</i>	<i>Se, %</i>	<i>Sp, %</i>	
<i>ИКД (0, 600)</i>	0,797	1,299	81,3	65,9	0,724	1,396	81,3	65,9	0,1387
<i>ИКД (0, 800)</i>	0,730	1,235	75	59,1	0,690	1,283	75	59,1	0,4882
<i>ИКД (0, 1000)</i>	0,746	1,154	81,3	61,4	0,720	1,225	75	70,5	0,6586

Таким образом, можно сделать вывод, что возможности количественного анализа ДВИ при дифференциальной диагностике солидных опухолей печени после введения гадоксетовой кислоты статистически значимо не изменяются.

По данным литературы, введение гадоксетовой кислоты не влияет на интенсивность сигнала опухолей печени на ДВИ [33, 84, 123, 128]. В нашем исследовании, в отличие от имеющихся работ, мы провели анализ влияния гадоксетовой кислоты на ФНГ, которая накапливает контрастный препарат в ГБФ, и выявили статистически значимое снижение интенсивности сигнала ФНГ после контрастирования. По нашим данным, под влиянием гадоксетовой кислоты интенсивность сигнала структур на ДВИ, накапливающих её в ГБФ (ФНГ, паренхима печени) статистически достоверно снижается. На наш взгляд, это очень важный вывод, о котором нужно помнить при проведении ДВИ после введения гадоксетовой кислоты. Как мы знаем, ГЦР и ГЦА в редких случаях могут накапливать ГСКВ в ГБФ, что может отразиться на интенсивности их сигнала на ДВИ после контрастирования гадоксетовой кислотой. Кроме того, данные опухоли сами по себе могут обладать плохой контрастностью на ДВИ, а после введения ГСКВ их контрастность может снижаться еще больше. Конечно, такие случаи встречаются относительно редко, а для выявления опухолей печени применяют комплекс импульсных последовательностей, поэтому в рутинной практике, на наш взгляд, допустимо проводить ДВИ после введения гадоксетовой кислоты.

По нашим данным, ИКД солидных опухолей печени статистически значимо не изменяется после введения ГСКВ, и на диагностические возможности количественного анализа ДВИ при дифференциальной диагностике солидных образований печени гадоксетовая кислота статистически значимо не влияет.

Таким образом, ДВИ возможно проводить после введения ГСКВ. Однако необходимо помнить, что после контрастирования гадоксетовой кислотой может снижаться интенсивность сигнала на ДВИ опухолей, которые её накапливают в ГБФ.

## 4.2. Результаты сравнения диагностических возможностей ДВИ при различных максимальных $b$ факторах

Для решения поставленной задачи было проанализировано 141 МРТ с ДВИ ( $b = 0, 600, 800, 1000 \text{ с/мм}^2$ ). Всего было проанализировано 272 солидных образования печени: 60 доброкачественных (22, 1%) и 212 злокачественных (77,9%) опухолей. Доброкачественные солидные опухоли в этой исследуемой группе были представлены 58 ФНГ, 1 ГЦА и 1 ангиомиолипомой. Среди злокачественных солидных опухолей были 31 ГЦР, 30 ХЦР, 148 метастазов, 3 гемангиоэндотелиомы.

При анализе SNR и CNR солидных образований печени на ДВИ с  $b$  факторами 600  $\text{с/мм}^2$ , 800  $\text{с/мм}^2$ , 1000  $\text{с/мм}^2$  было установлено, что средние значения SNR и CNR солидных опухолей на ДВИ с  $b=600 \text{ с/мм}^2$  выше, чем на ДВИ с  $b=800 \text{ с/мм}^2$  и 1000  $\text{с/мм}^2$ , со статистической значимостью (рис.32).

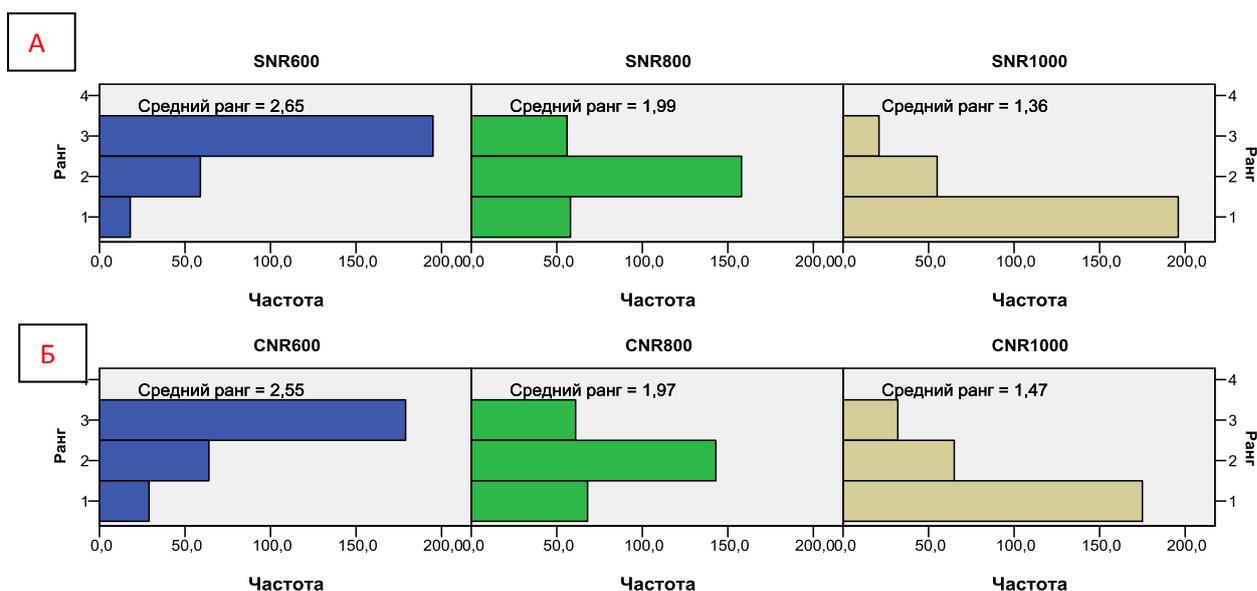


Рисунок 32 – Ранговый анализ для связанных выборок

Примечание: показаны статистически значимые отличия между средними величинами SNR (А), CNR (Б) солидных опухолей печени на ДВИ с  $b$  факторами 600  $\text{с/мм}^2$ , 800  $\text{с/мм}^2$ , 1000  $\text{с/мм}^2$ .

Средние значения SNR и CNR как доброкачественных, так и злокачественных солидных опухолей статистически достоверно уменьшались с увеличением  $b$  фактора (табл.15).

Таблица 15 – SNR и CNR солидных образований печени при  $b$  факторах 600 с/мм<sup>2</sup>, 800 с/мм<sup>2</sup>, 1000 с/мм<sup>2</sup>

<i>Показатели</i> / <i>Параметры</i>	$b = 600 \text{ с/мм}^2$	$b = 800 \text{ с/мм}^2$	$b = 1000 \text{ с/мм}^2$	$P$
<i>SNR (доброкачественные солидные опухоли)</i>	0,244±0,147	0,206±0,134	0,172±0,115	<0,001
<i>SNR (злокачественные солидные опухоли)</i>	0,357±0,294	0,324±0,302	0,287±0,253	<0,001
<i>SNR (все образования)</i>	332,47±272,68	298,29±283,08	261,5±253,78	<0,001
<i>CNR (доброкачественные солидные опухоли)</i>	0,1036±0,093	0,083±0,072	0,066±0,059	<0,001
<i>CNR (злокачественные солидные опухоли)</i>	0,216±0,198	0,196±0,182	0,174±0,163	<0,001
<i>CNR (все образования)</i>	191,04±200,89	171,2±231,56	149,95±194,48	<0,001

Примечание: приведены средние значения SNR, CNR±стандартное отклонение

При визуальной оценке степени контрастности солидных опухолей печени на ДВИ при  $b$  факторах 600 с/мм<sup>2</sup>, 800 с/мм<sup>2</sup>, 1000 с/мм<sup>2</sup> не было выявлено статистически значимых различий для  $b = 600 \text{ с/мм}^2$  и  $800 \text{ с/мм}^2$  ( $p = 0,157$ ), в то же время контрастность солидных опухолей печени при  $b = 1000 \text{ с/мм}^2$  была ниже, чем при  $b = 600 \text{ с/мм}^2$  и  $800 \text{ с/мм}^2$ , со статистической значимостью ( $p = 0,011$  и  $0,034$ ). Как видно на рис.33 при  $b = 1000 \text{ с/мм}^2$  повышается зернистость изображения, контрастность ХЦР снижается.



Рисунок 33 – ХЦР на ДВИ с  $b=600 \text{ с/мм}^2$  (А),  $b=800 \text{ с/мм}^2$  (Б),  $b=1000 \text{ с/мм}^2$  (В) с/мм<sup>2</sup>. С увеличением  $b$  фактора степень контрастности ХЦР (стрелка) становится ниже.

Доброкачественные солидные образования печени имели более высокие средние значения ИКД, чем злокачественные солидные опухоли,

при всех  $b$  факторах, со статистической значимостью ( $p < 0,001$ ).  
 Распределение ИКД между группами отражено на рис.34.

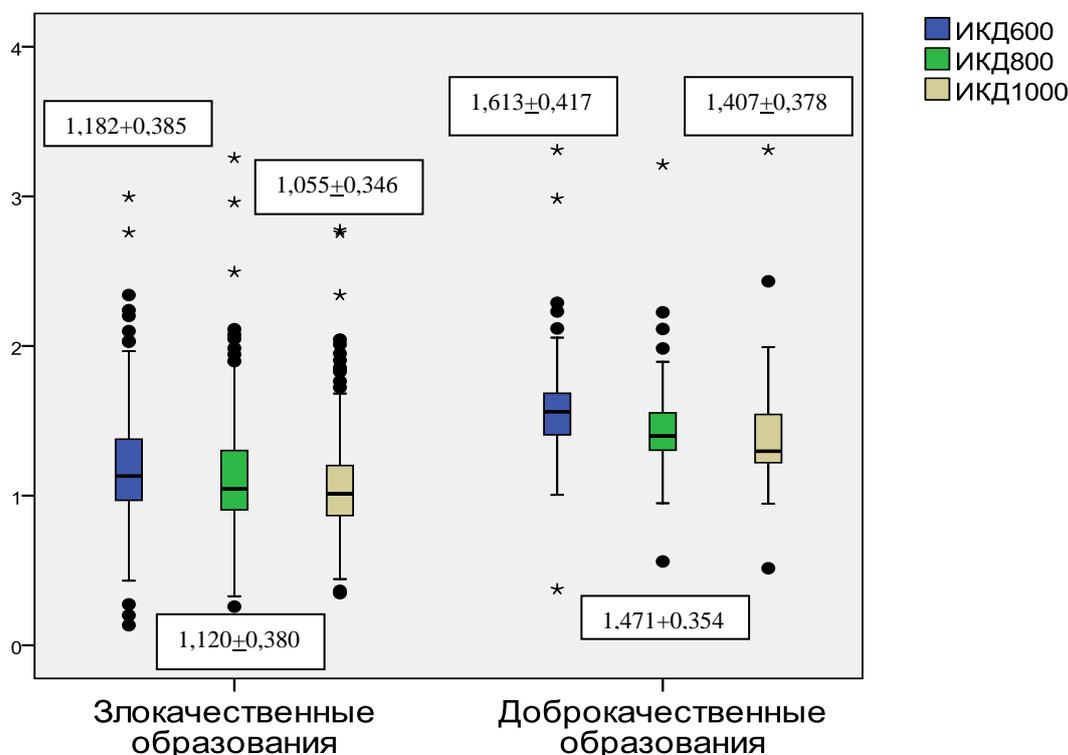


Рисунок 34 – ИКД злокачественных и доброкачественных солидных опухолей печени при  $b$  факторах  $600 \text{ с/мм}^2$ ,  $800 \text{ с/мм}^2$ ,  $1000 \text{ с/мм}^2$   
 Примечание: приведены средние значения ИКД ± стандартное отклонение ( $\times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{с}$ )

С целью сравнения диагностических возможностей количественного анализа ДВИ при  $b = 0, 600 \text{ с/мм}^2$ ;  $b = 0, 800 \text{ с/мм}^2$ ,  $b = 0, 1000 \text{ с/мм}^2$  был проведен ROC анализ, в который мы также включили предварительно вычисленные рИКД и оИКД для всех значений  $b$  фактора. Как и в ранее изложенных результатах (глава 3), качество модели для рИКД и оИКД при всех значениях  $b$  факторов было ниже, чем качество модели для ИКД очага. При  $b = 0, 800 \text{ с/мм}^2$  и  $b = 0, 1000 \text{ с/мм}^2$  различия были статистически достоверными ( $p < 0,05$ ). В то же время статистически значимых различий между ROC кривыми для ИКД очага при различных  $b$  факторах выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Таким образом, при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных солидных образований печени

количественный анализ ДВИ при  $b = 0, 600 \text{ с/мм}^2$  не уступает таковому при  $b = 0, 800 \text{ с/мм}^2$  и  $b = 0, 1000 \text{ с/мм}^2$ . ROC кривые, площадь под кривой для всех показателей и пороговые значения для ИКД солидных опухолей приведены на рис.35 и в табл.16, 17, соответственно.

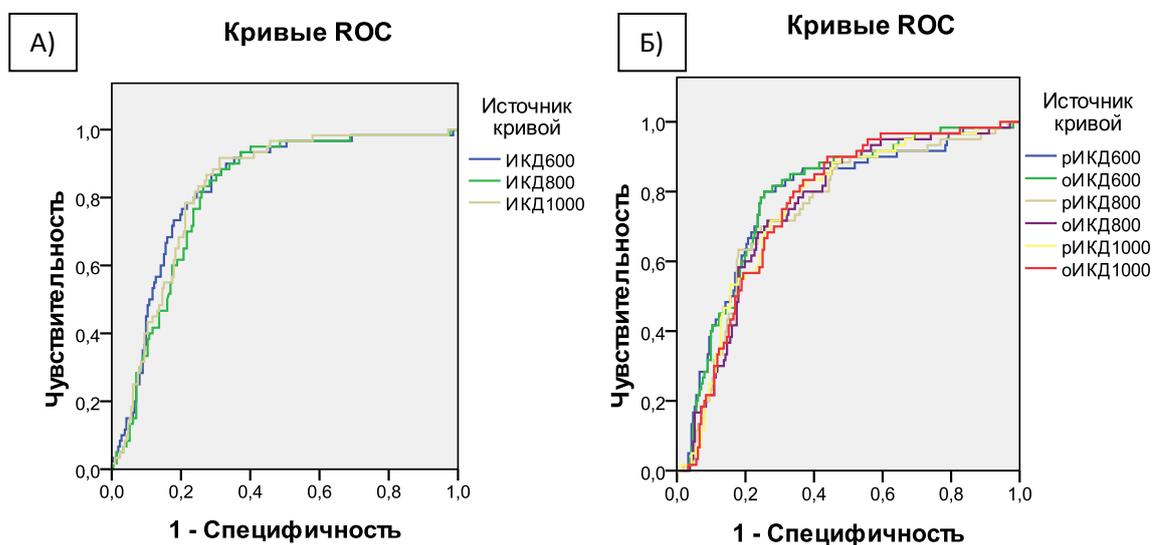


Рисунок 35 – ROC кривые для ИКД (А), оИКД, рИКД (Б) при  $b = 0, 600 \text{ с/мм}^2$ ;  $b = 0, 800 \text{ с/мм}^2$ ;  $b = 0, 1000 \text{ с/мм}^2$

Таблица 16 – ROC анализ. Площадь под кривой для показателей (ИКД, рИКД, оИКД) при  $b = 0, 600 \text{ с/мм}^2$ ;  $b = 0, 800 \text{ с/мм}^2$ ;  $b = 0, 1000 \text{ с/мм}^2$

Параметр	ИКД 0, 600	ИКД 0, 800	ИКД 0, 1000	рИКД 0, 600	оИКД 0, 600	рИКД 0, 800	оИКД 0, 800	рИКД 0, 1000	оИКД 0, 1000
Площадь под кривой	0,832	0,813	0,826	0,780	0,788	0,748	0,756	0,759	0,762

Таблица 17 – ROC анализ. Пороговые значения для ИКД опухоли при  $b = 0, 600 \text{ с/мм}^2$ ;  $b = 0, 800 \text{ с/мм}^2$ ;  $b = 0, 1000 \text{ с/мм}^2$

	Пороговое значение ИКД, $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	Se, %	Sp, %
$b=0, 600 \text{ с/мм}^2$	1,367	80,7	74,4
$b=0, 800 \text{ с/мм}^2$	1,282	80,7	73
$b=0, 1000 \text{ с/мм}^2$	1,200	80,7	74,9

Как видно из табл.17 пороговое значение ИКД снижается при увеличении  $b$  фактора. Это объясняется снижением влияния перфузии на ИКД за счёт её подавления при высоких значениях  $b$  фактора.

При качественном анализе ИКД-карт ( $b = 0, 600 \text{ с/мм}^2$ ;  $b = 0, 800 \text{ с/мм}^2$ ,  $b = 0, 1000 \text{ с/мм}^2$ ) не было выявлено статистически значимых различий в характере сигнала солидных опухолей печени ( $p = 0,897$ ).

Также с помощью t-критерия мы сравнили рИКД и оИКД между исследованиями с  $b = 600 \text{ с/мм}^2$ ,  $b = 800 \text{ с/мм}^2$  и  $b = 1000 \text{ с/мм}^2$ . Во всех парах сравнения были выявлены статистически значимые различия, кроме пары оИКД(800) и оИКД(1000). Таким образом, наша гипотеза о возможности применения рИКД или оИКД с целью унификации результатов между различными исследованиями не получила подтверждения. Так же, как и в главе 3, было установлено, что применение рИКД и оИКД вместо ИКД очага не позволяет повысить диагностическую ценность количественного анализа ДВИ. В то же время, наши предварительные результаты говорили об обратном. Возможно, это связано с применением большего количества  $b$  факторов для построения ИКД-карт ( $0, 300, 600 \text{ с/мм}^2$ ) и, как следствие, более точным измерением ИКД, рИКД, оИКД. С другой стороны, рИКД и оИКД должны быть универсальными и не зависеть от количества и значений  $b$  факторов, однако на практике это не получило подтверждения.

Подводя итог проведенному исследованию, можно заключить, что при дифференциальной диагностике образований печени солидной структуры в качестве максимального значения  $b$  фактора можно применять  $b=600 \text{ с/мм}^2$ , без потери диагностической информации. При этом SNR и CNR солидных образований печени выше на ДВИ при  $b=600 \text{ с/мм}^2$ , чем при  $b = 800 \text{ с/мм}^2$  и  $b = 1000 \text{ с/мм}^2$ , со статистической значимостью. При  $b = 1000 \text{ с/мм}^2$  отмечается статистически значимое снижение степени контрастности солидных опухолей печени при визуальном анализе, в этой связи мы не рекомендуем применять это значение в качестве максимального  $b$  фактора. Применение таких количественных параметров, как рИКД и оИКД, не повышает диагностическую ценность количественного анализа ДВИ и не позволяет унифицировать результаты между исследованиями с различными  $b$  факторами.

### 4.3. Результаты оценки взаимосвязи ИКД и клеточной плотности опухоли

Для оценки взаимосвязи ИКД и клеточной плотности опухоли было проанализировано 30 солидных образований печени: 10 (33%) доброкачественных и 20 (67%) злокачественных опухолей. Среди доброкачественных солидных опухолей было 8 ФНГ и 2 ГЦА, среди злокачественных – 10 ГЦР, 10 МКР.

По данным корреляционного анализа Пирсона коэффициент корреляции составил  $-0,468$  ( $p=0,009$ ), из чего можно сделать вывод, что сила корреляционной связи между ИКД и клеточной плотностью опухоли умеренная, а направление – обратное (чем меньше количество клеток на единицу площади опухоли, тем больше ИКД, и наоборот).

Доброкачественные солидные опухоли печени характеризовались меньшей клеточной плотностью и большим значением ИКД по сравнению с теми же показателями злокачественных солидных опухолей. Выявленные изменения были статистически значимыми (для клеточной плотности  $p<0,001$ ; для ИКД  $p=0,018$ ). Распределение клеточной плотности и ИКД среди групп злокачественных и доброкачественных солидных опухолей отражено на рис.36, 37. На рис.38 представлены оцифрованные микроскопические изображения (x400) доброкачественных и злокачественных солидных образований печени.

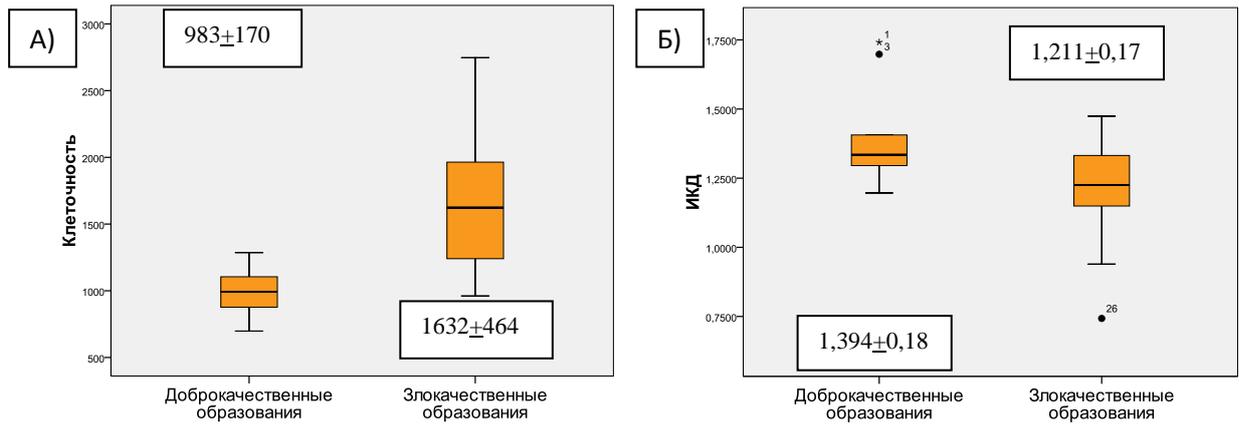


Рисунок 36 – Клеточная плотность (А) и ИКД (Б) доброкачественных и злокачественных солидных опухолей

Примечание: А) приведены средние значения количества клеток на  $0,0935 \text{ мм}^2 \pm \text{стандартное отклонение}$ ; Б) средние значения ИКД  $\pm \text{стандартное отклонение}$  ( $\cdot 10^{-3} \text{ м}^2/\text{с}$ )

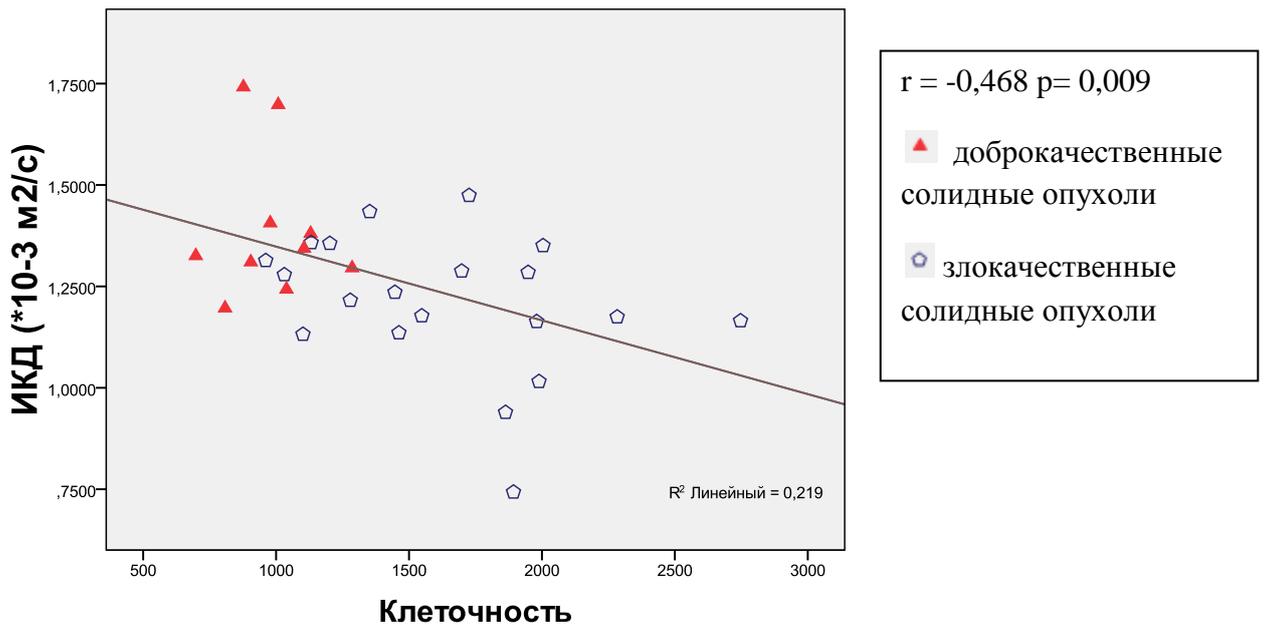


Рисунок 37 – Распределение ИКД доброкачественных и злокачественных солидных опухолей печени относительно их клеточной плотности

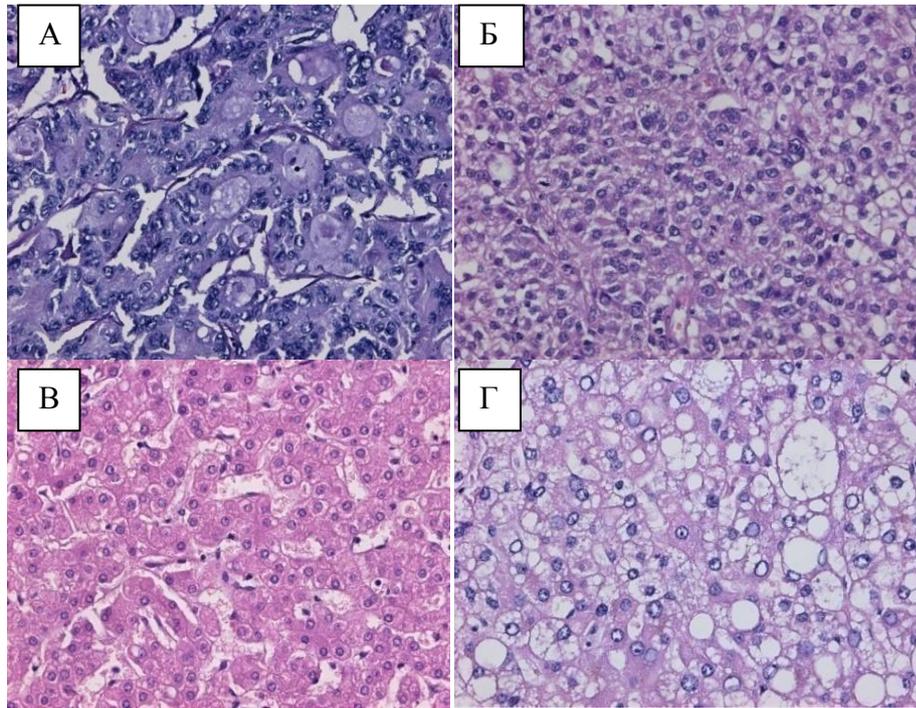


Рисунок 38 – Микропрепараты солидных опухолей печени. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 400$ . *А – МКР. Б – ГЦР. В – ФНГ. Г – ГЦА*

Таким образом, ИКД отражает структурные особенности солидных опухолей печени на клеточном уровне. На наш взгляд, это очень важное заключение для понимания отображения различных солидных опухолей на ДВИ. Предполагая структуру опухоли, мы предполагаем её природу. Кроме того, такая специфика ДВИ открывает возможности в предсказании степени злокачественности опухолей и в оценке проводимого лечения [44, 87].

## Заключение

С ростом онкологической заболеваемости возрастает необходимость тщательного обследования пациентов. Дифференциальная диагностика солидных образований печени имеет большое значение для определения тактики лечения пациентов. В решении данной проблемы МРТ зарекомендовала себя как высокоинформативный метод. Многообразие импульсных последовательностей и основанных на них методик МРТ открывает большие возможности в характеристике очаговых изменений печени.

Применение гепатоспецифических контрастных средств является уникальным преимуществом МРТ, способствующим получению сведений, как о характере кровоснабжения опухоли, так и дополнительную информацию о её структурных особенностях. Образования, содержащие функционирующие гепатоциты с сохранённой или повышенной экспрессией мембранных переносчиков ГСКВ, накапливают контрастный препарат и имеют изоинтенсивный, или гиперинтенсивный сигнал в ГБФ. Несмотря на значительное количество работ, посвящённых изучению возможностей гадоксетовой кислоты в дифференциальной диагностике образований печени, в отечественной литературе они представлены в небольшом объеме. Не уточнены возможности применения ГСКВ непосредственно в группе солидных опухолей печени, не систематизированы данные о характере сигнала солидных опухолей печени в ГБФ.

ДВИ – бесконтрастная методика МРТ, изучению возможностей которой в дифференциальной диагностике образований печени посвящено большое количество работ. Многими авторами подчёркивалась роль количественного анализа ДВИ в характеристике очаговых изменений печени, и было показано, что доброкачественные опухоли печени имеют более высокие значения ИКД, чем злокачественные. Однако данные о роли количественного анализа ДВИ в дифференциальной диагностике солидных опухолей печени противоречивы.

ДВИ отражают процесс движения молекул воды на клеточном уровне. В ряде работ была выявлена обратная корреляция ИКД опухолей различной локализации с их клеточной плотностью. Однако не во всех исследованиях это положение получило подтверждение. Стоит отметить, что мы не встретили подобных исследований в отношении образований печени.

В научном сообществе нет единого мнения о том, какие  $b$  факторы оптимальны для ДВИ печени. Выбор  $b$  факторов носит достаточно произвольный характер и основывается на опыте рентгенолога, зависит от вида томографа, типа протокола исследования. Нет единого мнения и в отношении максимального  $b$  фактора для диагностики патологии печени. Как правило, применяемые параметры носят эмпирический характер и не несут за собой научно обоснованные данные.

Получение ГБФ с помощью гадоксетовой кислоты требует относительно длительного временного окна после введения контрастного препарата. Ряд авторов рекомендуют проводить ДВИ в промежутке между ГБФ. Однако в имеющихся работах отсутствуют данные о влиянии гадоксетовой кислоты на интенсивность сигнала и ИКД образований печени, накапливающих ГСКВ в ГБФ.

Все вышперечисленное и послужило основанием к выполнению настоящей работы.

Исследование было выполнено с целью оптимизации дифференциальной диагностики образований печени солидной структуры с помощью ДВИ и контрастной МРТ с гадоксетовой кислотой.

Для реализации поставленной цели нами были определены возможности ДВИ, МРТ с гадоксетовой кислотой (динамических и гепатоспецифичной фаз) в дифференциальной диагностике солидных образований печени. Кроме того, нами были оценены диагностическая ценность и целесообразность применения различных количественных показателей ДВИ для дифференциальной диагностики солидных образований печени. Было исследовано влияние гадоксетовой кислоты на

ДВИ. Сравнены диагностические возможности ДВИ при  $b$  факторах 600 с/мм<sup>2</sup>, 800 с/мм<sup>2</sup>, 1000 с/мм<sup>2</sup>. Изучена закономерность между клеточной плотностью солидных образований печени и ИКД.

Работа основана на ретро- и проспективном изучении МР-исследований солидных опухолей печени, анамнеза, морфологических данных 205 пациентов, которые проходили обследование в Институте хирургии им. А.В. Вишневского в период с января 2011 года по май 2017 года. Пациентам были выполнены контрастная МРТ брюшной полости с гадооксетовой кислотой, включающая динамические фазы и ГБФ, либо бесконтрастная МРТ брюшной полости с ДВИ. Критериями исключения являлись невозможность верифицировать образование, невозможность оценки изображений из-за неудовлетворительного качества. Верификация образований осуществлялась на основе патоморфологического исследования, типичной МР-картины, динамического наблюдения, данных анамнеза.

Контрастная МРТ с гадооксетовой кислотой была выполнена 133 пациентам (среди них 102 МРТ с ДВИ). Бесконтрастная МРТ с ДВИ была проведена 72 пациентам. Всего было проанализировано 174 МРТ с ДВИ.

У пациентов с множественным характером образований печени анализировали три произвольных очага. Таким образом, было проанализировано 419 очагов.

Согласно поставленным задачам, были выделены 4 исследуемые группы. В I группу вошли 133 пациентов, которым была выполнена контрастная МРТ с гадооксетовой кислотой. Среди них 102 пациентам также проводились ДВИ. В данной исследуемой группе оценивали паттерны контрастирования солидных образований печени в динамические фазы, в ГБФ10 и ГБФ20, характер сигнала опухолей на ИКД-карте. Также измеряли ИКД очага и определяли такие количественные параметры, как рИКД и оИКД, соответствующие разности и отношению ИКД опухоли и ИКД окружающей паренхимы печени.

Во II исследуемой группе, куда вошли 55 пациентов, ДВИ проводили как до, так и после введения гадооксетовой кислоты (между двумя ГБФ). Было проанализировано 96 солидных образований печени: 20 образований на ДВИ с b факторами 0, 300, 600 с/мм<sup>2</sup>, 76 – на ДВИ с b факторами 0, 600, 800, 1000 с/мм<sup>2</sup>. Сравнивали ДВИ до и после введения ГСКВ, измеряя SNR и CNR образований, SNR паренхимы печени при всех значениях b факторов, ИКД образований и паренхимы печени.

В III исследуемой группе был 141 пациент, которым проводились ДВИ с b факторами 0, 600, 800, 1000 с/мм<sup>2</sup>. Было проанализировано 272 солидных образования печени: 60 доброкачественных (22, 1%) и 212 злокачественных (77,9%). Сравнивали SNR и CNR солидных образований на ДВИ при различных b факторах, ИКД, оИКД, рИКД на ИКД-картах с b факторами 0, 600 с/мм<sup>2</sup>; 0,800 с/мм<sup>2</sup>; 0,1000 с/мм<sup>2</sup>.

В IV исследуемую группу вошли 30 пациентов, у которых количественно оценивали клеточную плотность опухоли на микропрепаратах. Определяли ИКД опухоли (b = 0, 600 с/мм<sup>2</sup>), с дальнейшим вычислением коэффициента корреляции между ИКД и клеточной плотностью опухоли.

Доброкачественные и злокачественные солидные образования печени статистически значимо различались между собой по типам контрастирования в динамические фазы (p<0,01). Для злокачественных солидных образований печени были более характерны вымывание контрастного препарата в венозную фазу (35,4%), слабое накопление КВ с периферическим контрастным усилением в артериальную фазу (47,4%), и без него (9,7%). Доброкачественные солидные образования печени наиболее часто характеризовались персистирующим типом контрастирования: гиперваскулярностью в артериальную фазу без признаков его вымывания в последующие фазы (91,8%).

Были выявлены статистически значимые различия между характером визуализации доброкачественных и злокачественных солидных опухолей

печени в ГБФ ( $p < 0,05$ ). Доброкачественные солидные опухоли наиболее часто характеризовались следующими паттернами контрастирования в ГБФ20: изоинтенсивным сигналом без/с центральным рубцом и линейными гипоинтенсивными зонами (25,6%), гиперинтенсивным сигналом без/с центральным рубцом и линейными гипоинтенсивными зонами (12,8%), неоднородным изо- либо гиперинтенсивным сигналом с хаотичными гипоинтенсивными участками (20,9%), мишеневидным паттерном с гипер/изоинтенсивным сигналом по периферии, гипоинтенсивным сигналом в центре (33,7%). Злокачественные солидные опухоли наиболее часто характеризовались отсутствием накопления контрастного вещества в ГБФ20 (81,7%); мишеневидным паттерном с гипоинтенсивным сигналом по периферии, гиперинтенсивным (по сравнению с солидной частью опухоли) сигналом в центре или вокруг зоны некроза, имеющей гипоинтенсивный сигнал (11,4%); слабо гипоинтенсивным сигналом, или неоднородно гипоинтенсивным сигналом с локальными зонами накопления КВ (5,7%).

При сравнении паттернов контрастирования в ГБФ10 и ГБФ20 не было выявлено статистически значимых различий ( $p = 0,102$ ). Согласно нашим полученным данным, диагностические показатели характера сигнала солидных образований в ГБФ10 и ГБФ20 при дифференциации их доброкачественной или злокачественной природы одинаковы.

ДВИ были включены в МР-исследования 102-х пациентов, которым были выполнены контрастные МРТ. Было проанализировано 202 солидных образования печени на ДВИ. Среди доброкачественных опухолей 8 (6 ФНГ, 2 ГЦА) не визуализировались на ДВИ: 3 очага дифференцировались только на ДВИ с  $b$  фактором 0 с/мм<sup>2</sup>, 5 очагов не визуализировались на ДВИ при всех  $b$  факторах, на ИКД-карте они имели изоинтенсивный сигнал. Также для 15 очагов (7,4%) потребовался дополнительный просмотр других импульсных последовательностей с целью однозначного высказывания о наличии очага на ДВИ. Среди них преобладали первичные опухоли печени (6 ФНГ, 5 ГЦР, 2 ХЦР), вторичные опухоли печени были представлены 1 МКР и 1

метастазом рака ПЖ. 179 солидных образований (88,6%) хорошо визуализировались на ДВИ.

Среди 194 солидных образований печени, которые визуализировались на ДВИ, гиперинтенсивный сигнал различной степени выраженности при всех b-факторах имели 189 очага. Гипоинтенсивный сигнал на ДВИ встретился в 2 случаях ГЦР и в 2 случаях ГЦА. Также в 1 случае ГЦР имел гипоинтенсивный сигнал с гиперинтенсивным ободком.

Для доброкачественных солидных опухолей печени был более характерен изоинтенсивный сигнал на ИКД-карте ( $p < 0,001$ ). Злокачественные солидные опухоли печени чаще, чем доброкачественные солидные опухоли, демонстрировали гипоинтенсивный сигнал, мишеневидный паттерн (гипо- или изоинтенсивный сигнал по периферии, гиперинтенсивный сигнал в центре) и гетерогенный сигнал ( $p < 0,001$ ). Доброкачественные и злокачественные солидные опухоли статистически значимо не различались по гиперинтенсивному сигналу на ИКД-карте ( $p = 0,509$ ).

Было установлено, что знание сигнала очага на ИКД-карте улучшает прогнозирование его принадлежности к доброкачественным или злокачественным опухолям на 39,2%, к отдельным нозологическим единицам также на 39,2%; знание сигнала в динамические фазы – на 80,2% и 64,6%, соответственно; знание сигнала в ГБФ20 на 90,7% и 54,3%, соответственно. Наибольшая сила взаимосвязи доброкачественной или злокачественной природы очага определялась с его характером сигнала в динамические фазы и ГБФ20 ( $V = 0,861$  и  $0,931$ , соответственно), чем с сигналом на ИКД-карте ( $V = 0,587$ ).

В результате проведенного количественного анализа ДВИ было установлено, что доброкачественные солидные образования печени характеризовались более высокими средними значениями ИКД, чем злокачественные солидные опухоли со статистической значимостью ( $p < 0,001$ ). Среднее значение ИКД доброкачественных солидных опухолей

составило  $(1,533 \pm 0,38) \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с, злокачественных солидных опухолей  $(1,207 \pm 0,387) \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с. Средние значения рИКД и оИКД были также статистически значимо различны между группами злокачественных и доброкачественных солидных опухолей. Их средние значения были следующими: рИКД =  $(-0,167 \pm 0,298) \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с, оИКД =  $(0,88 \pm 0,194) \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с в группе злокачественных опухолей; рИКД =  $(0,051 \pm 0,221) \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с, оИКД =  $(1,045 \pm 0,145) \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с в группе доброкачественных опухолей.

По данным ROC-анализа пороговое значение ИКД солидных опухолей печени составило  $1,25 \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с, при котором чувствительность и специфичность равны 86,9% и 68%, соответственно. Пороговое значение рИКД было равно  $-0,004 \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с (чувствительность 78,7%, специфичность 75,8%), оИКД =  $0,967 \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с (чувствительность 86,9%, специфичность 68,7%). Не было выявлено статистически значимых различий между ROC-кривыми для всех трёх количественных параметров (AUC для ИКД очага = 0,798, AUC для рИКД и оИКД = 0,760 и 0,774, соответственно). В связи с чем, дальнейший расчёт диагностических показателей проводился только для ИКД очага. При пороговом значении ИКД =  $1,25 \times 10^{-3}$  м<sup>2</sup>/с чувствительность количественного анализа ДВИ при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных солидных опухолей печени для нашей выборки составила 88,4%, специфичность 56,4%, точность 72,5%, положительная прогностическая значимость 67,2%, отрицательная прогностическая значимость 82,8%. Не было выявлено статистически значимых различий между ROC-кривыми для ИКД очага и характера сигнала на ИКД-карте ( $p = 0,6887$ ). В то же время данные ROC-кривые статистически значимо отличались от ROC-кривых для характера сигнала солидных опухолей в динамические фазы и в ГБФ ( $p < 0,0001$ ). Последние в свою очередь также статистически значимо различались между собой ( $p = 0,0189$ ). Чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая значимость, отрицательная прогностическая значимость для характера сигнала солидной опухоли на ИКД-карте составили 71,8%,

87,8%, 77,7%, 91%, 64,4%; для характера сигнала в динамические фазы 93,1%, 91,8%, 92,7%, 95,9%, 86,7%; для характера сигнала в ГБФ 98,9%, 94,1%, 97,3%, 97,2%, 97,6%, соответственно.

Далее мы сравнили диагностические возможности количественных и качественных параметров для солидных опухолей размером  $\leq 2$  см и  $> 2$  см. По данным ROC-анализа было установлено, что для солидных опухолей печени размером  $\leq 2$  см и  $> 2$  см нет статистически значимых различий между ROC-кривыми для ИКД, рИКД, оИКД, характера сигнала солидных образований в динамические фазы и в ГБФ. Статистически значимые различия ROC-кривых определялись для характера сигнала опухолей на ИКД-карте: качество модели для солидных образований печени  $> 2$  см было "очень хорошее", для очагов  $\leq 2$  см - "хорошее".

Было установлено, что при дифференциальной диагностике гиперваскулярных солидных образований с персистирующим типом контрастирования, характер сигнала солидной опухоли в ГБФ имеет более высокие диагностические показатели (чувствительность 91,7%, специфичность 100 %), по сравнению с характером сигнала опухоли на ИКД-карте (чувствительность 44,4%, специфичность 78,3%) и ИКД опухоли (чувствительность 50% , специфичность 89,6%).

При анализе II исследуемой группы после введения ГСКВ были выявлены статистически значимые изменения в SNR, CNR ФНГ и SNR паренхимы печени. Так, SNR ФНГ в среднем уменьшилось после контрастирования на 33,8%, 49%, 41,5%, 44,2%, 40,4%, CNR ФНГ в среднем уменьшилось на 37,6%, 59,1%, 41,5%, 44,22%, 40,4%, SNR паренхимы печени в среднем уменьшилось на 22,6%, 36,7%, 17,2%, 31,2%, 20,9% при b факторах 0, 300, 600, 800, 1000 с/мм<sup>2</sup>, соответственно.

Статистически значимых изменений SNR и CNR ГЦА, ГЦР, ХЦР, метастазов до и после контрастирования при всех значениях b фактора выявлено не было.

При визуальной оценке степени контрастности солидных образований печени на ДВИ до и после контрастирования, были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,014$ ). При этом все изменения в контрастности солидных опухолей печени были выявлены для ФНГ: до введения гадоксетовой кислоты контрастность ФНГ была выше, чем после введения ГСКВ. При визуальной оценке интенсивности сигнала других солидных опухолей, изменений выявлено не было.

Статистически достоверных различий в ИКД очаговых образований печени до и после введения ГСКВ выявлено не было. При этом средние значения ИКД доброкачественных солидных образований печени статистически значимо были выше, чем средние значения ИКД злокачественных солидных образований печени как до, так и после введения ГСКВ на ИКД картах с  $b = 0, 600 \text{ с/м}^2$ ;  $0, 800 \text{ с/м}^2$ ;  $0, 1000 \text{ с/м}^2$  ( $p < 0,05$ ).

В результате проведенного ROC-анализа было выявлено, что площадь под кривой для ИКД очага при всех значениях  $b$  факторов была выше до контрастирования ( $AUC (b=600) - 0,797$ ,  $AUC (b=800) - 0,730$ ,  $AUC (b=1000) - 0,746$ ), чем после контрастирования ( $AUC (b=600) - 0,724$ ,  $AUC (b=800) - 0,690$ ,  $AUC (b=1000) - 0,720$ ). Тем не менее, статистически значимых различий между ROC-кривыми до и после контрастирования выявлено не было. Таким образом, возможности количественного анализа ДВИ до и после введения гадоксетовой кислоты одинаковы.

В III исследуемой группе средние значения SNR и CNR солидных образований печени были статистически достоверно выше на ДВИ с  $b=600 \text{ с/м}^2$ , чем на ДВИ с  $b=800$  и  $b=1000 \text{ с/м}^2$ . При визуальной оценке степени контрастности солидных опухолей печени на ДВИ при  $b$  факторах  $600 \text{ с/м}^2$ ,  $800 \text{ с/м}^2$ ,  $1000 \text{ с/м}^2$  не было выявлено статистически значимых различий для  $b = 600 \text{ с/м}^2$  и  $800 \text{ с/м}^2$  ( $p = 0,157$ ), в то же время контрастность солидных опухолей печени при  $b = 1000 \text{ с/м}^2$  была ниже, чем при  $b = 600 \text{ с/м}^2$  и  $800 \text{ с/м}^2$ , со статистической значимостью ( $p = 0,011$  и  $0,034$ ).

Также как и в предыдущих исследуемых группах среднее значение ИКД доброкачественных солидных образований было статистически значимо выше, чем среднее значения ИКД злокачественных солидных образований при всех значениях  $b$  факторов ( $p < 0,001$ ).

С целью определения диагностических возможностей количественного метода ДВИ при различных  $b$  факторах был проведен ROC анализ, в который также включили предварительно вычисленные рИКД и оИКД. Качество модели для рИКД и оИКД при всех значения  $b$  факторов было ниже, чем качество модели для ИКД очага. При  $b = 0,800 \text{ с/мм}^2$  и  $b = 0,1000 \text{ с/мм}^2$  различия были статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). В то же время статистически значимых различий между ROC кривыми для ИКД очага при различных  $b$  факторах выявлено не было ( $p > 0,05$ ), что означает, что количественный метод ДВИ при  $b = 0,600 \text{ с/мм}^2$  не уступает таковому при  $b = 0,800 \text{ с/мм}^2$  и  $b = 0,1000 \text{ с/мм}^2$  в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных солидных образований печени.

Было проведено сравнение средних значений рИКД и оИКД между исследованиями с  $b = 0,600 \text{ с/мм}^2$ ,  $b = 0,800 \text{ с/мм}^2$  и  $b = 0,1000 \text{ с/мм}^2$ . Были выявлены статистически значимые различия между всеми парами, кроме оИКД(800) и оИКД(1000).

В IV исследуемой группе, проведя корреляционный анализ Пирсона ( $r = -0,468$ ;  $p = 0,009$ ), было установлено, между ИКД и клеточной плотностью опухоли имеется обратная корреляционная связь умеренной силы: чем меньше количество клеток на единицу площади опухоли, тем больше ИКД, и наоборот. Доброкачественные солидные опухоли (ФНГ и ГЦА) характеризовались меньшей клеточной плотностью и большим значением ИКД по сравнению с теми же показателями злокачественных солидных опухолей (ГЦР и МКР). Выявленные изменения были статистически значимыми (для клеточности  $p < 0,001$ ; для ИКД  $p = 0,018$ ).

## ВЫВОДЫ

- 1) МРТ с гадооксетовой кислотой является высокоинформативным методом в дифференциальной диагностике образований печени солидной структуры. Анализ ГБФ повышает диагностическую ценность метода. Чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая значимость, отрицательная прогностическая значимость характера контрастирования солидной опухоли в динамические фазы составили 93,1%, 91,8%, 92,7%, 95,9%, 86,7%, соответственно; характера сигнала солидной опухоли в ГБФ: 98,9%, 94,1%, 97,3%, 97,2%, 97,6%, соответственно. ДВИ является дополнением к другим импульсным последовательностям МРТ и не может заменить контрастное усиление при дифференциальной диагностике образований печени солидной структуры. Чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая значимость количественного анализа ДВИ составили 88,4%, 56,4%, 72,5%, 67,2%, 82,8%, соответственно; визуального анализа ИКД-карт: 71,8%, 87,8%, 77,7%, 91%, 64,4%, соответственно.
- 2) Отсутствуют преимущества применения количественных параметров рИКД и оИКД по сравнению с ИКД опухоли при дифференциальной диагностике солидных образований печени.
- 3) Гадооксетовая кислота снижает на ДВИ SNR и CNR образований, которые её накопили, и не влияет на ИКД опухолей.
- 4) Диагностические возможности количественного анализа ДВИ с  $b = 600$  с/мм<sup>2</sup>,  $b = 800$  с/мм<sup>2</sup>,  $b = 1000$  с/мм<sup>2</sup> в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных солидных опухолей печени равнозначны.
- 5) Между ИКД и клеточной плотностью солидных опухолей печени имеется обратная корреляционная связь умеренной силы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) При отсутствии нарушения функции печени выполнение ГБФ на 10 минуте после введения КВ является достаточным для дифференциальной диагностики образований печени солидной структуры.
- 2) ДВИ можно включать в протокол исследования контрастной МРТ после введения ГСКВ с целью сокращения времени исследования. Однако стоит помнить, что интенсивность сигнала тканей, накопивших КВ, может снижаться на ДВИ после контрастирования. Диагностические возможности количественного анализа ДВИ до и после контрастирования статистически значимо не отличаются.
- 3) В рутинной практике необходимо визуально оценивать характер сигнала солидной опухоли на ИКД-карте. Возможности визуального анализа ИКД-карт и количественного анализа ДВИ при дифференциальной диагностике образований печени солидной структуры равнозначны.
- 4) Применение  $b = 1000 \text{ с/мм}^2$  в качестве максимального  $b$  фактора при ДВИ печени нецелесообразно. При  $b = 1000 \text{ с/мм}^2$  статистически значимо снижается степень контрастности солидных опухолей печени при визуальной оценке изображений, снижается CNR и SNR опухолей.
- 5) При дифференциальной диагностике гипervasкулярных солидных опухолей печени использование гадоксетовой кислоты, как уточняющего метода диагностики после проведенной МРТ с внеклеточными парамагнетиками, или контрастной МСКТ:
  - целесообразно при дифференциальной диагностике ФНГ от других гипervasкулярных солидных опухолей с персистирующим характером контрастирования в динамические фазы (злокачественных: метастазы ГИСО, почечно-клеточного рака, ангиосаркома; доброкачественных: ГЦА, ангиомиолипома);
  - нецелесообразно при дифференциальной диагностике ГЦА (характеризующейся вымыванием КВ в портальную фазу) от других

злокачественных солидных опухолей с аналогичным характером контрастирования в динамические фазы (ГЦР, метастазы НЭО и др.)

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АК ПЖ – аденокарцинома поджелудочной железы
- АМЛ – ангиомиолипома
- АС – ангиосаркома
- ГБФ – гепатобилиарная фаза
- ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль
- ГСКВ – гепатоспецифическое контрастное вещество
- ГХЦР – гепатохолангиоцеллюлярный рак
- ГЦА – гепатоцеллюлярная аденома
- ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
- ГЭ – гемангиоэндотелиома
- ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
- ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
- КВ – контрастное вещество
- МКР – метастаз колоректального рака
- МР-исследование – магнитно-резонансное исследование
- МРКС – магнитно-резонансное контрастное средство
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- НСФ – нефрогенный системный фиброз
- НЭО – нейроэндокринная опухоль
- ПЖ – поджелудочная железа
- РМЖ – рак молочной железы
- РЧА – радиочастотная абляция
- Т1 ВИ – Т1 взвешенные изображения
- Т2 ВИ – Т2 взвешенные изображения
- ФНГ – фокальная нодулярная гиперплазия
- ХЦР – холангиоцеллюлярный рак
- AASLD – Американская ассоциация по изучению болезней печени

AUC (area under a curve) – площадь под кривой

CNR (contras-to-noise ratio) – отношение-контраст-шум

EASL-EORTC – Европейская ассоциация по изучению печени совместно с Европейской организацией исследования и лечения рака

Gd-DTPA (gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid) – гадопентетат димеглумина

Gd-EOB-DTPA (gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid) – гадоксетовая кислота

LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) – система описания и обработки данных исследований печени

MRP (multidrug resistance-associated protein) – белок множественной лекарственной устойчивости

OATP (organic-anion-transporting polypeptide) – транспортёр органических анионов

ROI (region of interest) – зона интереса

SD – стандартное отклонение

Se – чувствительность

SI (signal intensity) – интенсивность сигнала

SNR (signal-to-noise ratio) – отношение-сигнал-шум

Sp – специфичность

SPIO (superparamagnetic iron oxide) – суперпарамагнитные частицы оксида железа

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акчурина Э.Д. Диффузионно-взвешенные изображения в комплексной лучевой диагностике очаговых поражений печени: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Акчурина Эльвира Дамировна. – М., 2011. – 113 с.
2. Багненко С.С. Комплексное магнитно-резонансное исследование в выявлении и дифференциальной диагностике очаговых поражений печени: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.13 / Багненко Сергей Сергеевич. – СПб, 2014. – 267 с.
3. Бахмутова Е.Е. Роль болюсного контрастного усиления томографических изображений в дифференциальной диагностике гиперваскулярных очаговых образований печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Бахмутова Екатерина Евгеньевна. – М., 2010. – 25 с.
4. Бахтиозин Р.Ф. Магнитно-резонансная томография в диагностическом алгоритме при очаговых поражениях печени: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.19/ Бахтиозин Рустам Фаридович. – Казань, 1996. – 30 с.
5. Ильясов К. А. Принципы получения изображений в магнитно-резонансной томографии: Учеб.-метод. пособие / К. А. Ильясов ; Казанский (Приволжский) ун-т, Ин-т физики, Каф. общей физики. – Казань: Изд-во Казанского (Приволжского) ун-та, 2014. – 32 с.
6. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петров // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — 250 с.
7. Кармазановский Г.Г. Контрастно усиленные МРТ изображения опухолей печени как компонент предоперационного планирования и послеоперационного мониторинга / Г.Г. Кармазановский // Высокотехнологическая медицина. – 2017. – №2. – С. 15-24.
8. Кармазановский Г.Г. Применение гадоксетовой кислоты (Примовист®) для диагностики очаговых заболеваний печени: имеющиеся достижения и возможности дальнейшего улучшения протокола полного обследования

печени с помощью МРТ / Г.Г. Кармазановский, Н.Л. Шимановский // Медицинская визуализация. – 2011. – №5. – С. 133-142.

9. Кармазановский Г.Г. Томографические исследования с контрастным усилением как реальный инструмент получения объективной информации в условиях строжайшей экономии / Г.Г. Кармазановский // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – №1(7). – С. 5-12.

10. Котляров П.М. Магнитно-резонансная томография печени с гепатотропными парамагнетиками в выявлении очаговой патологии печени и определении ее природы / П.М. Котляров, Н.И. Сергеев, В. А. Солодкий [и др.] // Медицинская визуализация. – 2011. – №2. – С. 26-33.

11. Лукьянченко А.Б. Современные возможности лучевой диагностики гепатоцеллюлярных аденом (обзор литературы и собственные наблюдения) / А.Б. Лукьянченко, Б.М. Медведева // Медицинская визуализация. – 2013. – №1. – С. 33-43.

12. Майстренко Н.А. Холангиоцеллюлярный рак (особенности диагностики и лечения) / Н.А. Майстренко, С.Б. Шейко, А.В. Алентьев [и др.] // Практическая онкология. – 2008 – Т. 9, № 4 – С. 229-236.

13. Медведева Б.М. Нозологическая стратегия лучевой диагностики опухолей печени: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.12, 14.01.13 / Медведева Бэла Михайловна. – М, 2015. – 253 с.

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

15. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине. Основной учебник Европейского Форума по магнитному резонансу / П.А.Ринк. – М.: 1993. – 228 с.

16. Романова К.А. Современная тактика МРТ диагностики новообразований печени: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12, 14.01.13 / Романова Ксения Александровна. – М., 2015. – 130 с.

17. Руководство Европейского Общества Урогенитальной Радиологии (ESUR) по Безопасности Контрастных Средств / перевод, науч. ред. В.Е. Сеницын. – М., 2015. – 48 с.
18. Савченков Ю.Н. Современное состояние и проблемы лучевой диагностики метастатического поражения печени / Ю.Н. Савченков, С.С. Багненко, Г.Е. Труфанов [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2013 – №3 (43) – С.1-7.
19. Сеницын В.Е. Магнитно-резонансная томография: учеб. пособие / В.Е.Сеницын, Д.В. Устюжанин // под ред. С.К. Тернового. – М.: ГЭОТАР-Медиа – 2008. – 208 с.
20. Сурков А.Н. Случай множественных аденом печени у подростка с тяжёлым течением гликогеновой болезни типа Ib / А.Н. Сурков, Л.С. Намазова-Баранова, А.С. Потапов [и др.] // Вестник РАМН. – 2014. – №11-12. – С. 54-59.
21. Терновой С.К. Лучевая диагностика и терапия: учебное пособие/ С.К.Терновой, В.Е.Сеницын. – 2010. – 304 с.
22. Терновой С.К. Основы лучевой диагностики и терапии . Национальное руководство / С.К. Терновой. – М.: Гэотар-Медиа, 2012. – 992 с.
23. Шелкопляс Э.Н. Некоторые аспекты диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при очаговых поражениях печени / Э.Н. Шелкопляс // Радиология-практика. – 2013. –№ 1 – С. 46-53.
24. Шимановский Н.Л. Контрастные средства: руководство по рациональному применению / Н.Л. Шимановский. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 464 с.
25. Agarwal S. Inflammatory hepatocellular adenomas can mimic focal nodular hyperplasia on gadoteric acid-enhanced MRI / S. Agarwal, J.M. Fuentes-Orrego, T. Arnason [et al] // Am. J. Roentgenol. – 2014. – V. 203 (4). – P. 408-414.
26. Agnello F. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis / F. Agnello, M. Ronot, D.C. Valla [et al] // Radiology. – 2012. – V. 262(2). – P. 511-519.

27. Agostini A. Magnetic Resonance Imaging of the Liver (Including Biliary Contrast Agents) Part 1: Technical Considerations and Contrast Materials / A. Agostini, M.F. Kircher, R. Do [et al] // *Semin. Roentgenol.* – 2016. – V.51 (4). – P. 308-316.
28. Albiin N. MRI of Focal Liver Lesions / N. Albiin // *Curr. Med. Imaging Rev.* – 2012. – V. 8(2). – P.107–116.
29. Ananthakrishnan A. Epidemiology of primary and secondary liver cancers / A. Ananthakrishnan, V. Gogineni, K. Saeian // *Semin Intervent Radiol.* – 2006. – V. 23(1). – P. 47-63.
30. Aslan K. Can a b value of 500 be substituted for a b value of 1000 in the characterization of focal liver lesions? / K. Aslan, M. Danaci, A.V. Polat [et al] // *Abdom. Imaging.* – 2014. – V. 39(2). – P. 300-309.
31. Bannas P. Combined gadoxetic acid and gadofosveset enhanced liver MRI: A feasibility and parameter optimization study / P. Bannas, U. Motosugi, D. Hernando [et al] // *Magn. Reson. Med.* – 2016. – V.75 (1). – P. 318-328.
32. Becker-Weidman D.J. Transient washout of hepatic hemangiomas: Potential pitfall mimicking malignancy / D.J. Becker-Weidman, T.A. Hope, P.H. Doshi [et al] // *Radiol. Case Rep.* – 2016. – V. 11 (2). – P. 62-66.
33. Benndorf M. Diffusion weighted imaging of liver lesions suspect for metastases: Apparent diffusion coefficient (ADC) values and lesion contrast are independent from Gd-EOB-DTPA administration / M. Benndorf, J.Schelhorn, M. Dietzel [et al] // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – V. 81(8). –P.849-853.
34. Bioulac-Sage P. Subtype classification of hepatocellular adenoma / P. Bioulac-Sage, C. Balabaud, J. Zucman-Rossi // *Digest. Surg.* – 2010. – V. 27(1). – P. 39-45.
35. Bruegel M. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique / M. Bruegel, K. Holzapfel, J. Gaa [et al] // *Eur. Radiol.* – 2008. – V.18 (3). – P. 477-85.

36. Bruegel M. Diagnosis of hepatic metastasis: comparison of respiration-triggered diffusion-weighted echo-planar MRI and five t2-weighted turbo spin-echo sequences / M. Bruegel, J. Gaa, S. Waldt [et al] // *Am. J. Roentgenol.* – 2008. – V.191(5). – P. 1421-1429.
37. Bruix J. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update / J. Bruix, M. Sherman // *Hepatology.* – 2011. – V.53(3). – P. 1020-1022.
38. Burrel M. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation / M. Burrel, J.M. Llovet, C. Ayuso [et al] // *Hepatology.* – 2003. – V. 38 (4). – P. 1034-1042.
39. Chandarana H. Diffusion and perfusion imaging of the liver / H. Chandarana, B. Taouli // *Eur. J. Radiol.* – 2010. – V.76(3). – P. 348-358.
40. Chen L. Relationship between apparent diffusion coefficient and tumour cellularity in lung cancer / L. Chen, J. Zhang, Y. Chen [et al] // *PLoS One.* – 2014. – V. 9(6). – P.1-7.
41. Chiu F.Y. Effect of intravenous gadolinium-DTPA on diffusion-weighted magnetic resonance images for evaluation of focal hepatic lesions / F.Y. Chiu, J.C. Jao, C.Y. Chen [et al] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2005. – V. 29(2). – P. 176-180.
42. Choi J.S. Diffusion-weighted MR imaging of liver on 3.0-Tesla system: effect of intravenous administration of gadoxetic acid disodium / J.S. Choi, M.J. Kim, J.Y. Choi [et al] // *Eur. Radiol.* – 2010. – V. 20(5). – P. 1052-1060.
43. Choi J.W. Hepatocellular carcinoma: imaging patterns on gadoxetic acid-enhanced MR Images and their value as an imaging biomarker / J.W. Choi, J.M. Lee, S.J. Kim [et al] // *Radiology.* – 2013. – V. 267 (3). – P. 776-786.
44. Chung J.C. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to predict response of hepatocellular carcinoma to chemoembolization / J.C. Chung, N.K. Naik, R.J. Lewandowski [et al] // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – V. 16(25). – P. 3161-3167.

45. de Haën C. Conception of the first magnetic resonance imaging contrast agents: a brief history / C. de Haën // *Top Magn. Reson. Imaging.* – 2001. – V.12(4). – P. 221-230.
46. Demir O.I Contribution of diffusion-weighted MRI to the differential diagnosis of hepatic masses / O.I. Demir, F. Obuz, O. Sağol [et al] // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2007. – V. 13(2). – P. 81-86.
47. Ding Y. Preoperative evaluation of colorectal liver metastases: comparison of gadopentetate dimeglumine and gadoxetic-acid-enhanced 1.5-T MRI / Y. Ding, S.X. Rao, T. Meng [et al] // *Clin. Imaging.* – 2014. – V. 38(3). – P. 273-278.
48. Dokmak S. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas / S. Dokmak, V. Paradis, V. Vilgrain [et al] // *Gastroenterology.* – 2009. – V. 137 (5). – P. 1698–1705.
49. Eiber M. Detection and classification of focal liver lesions in patients with colorectal cancer: retrospective comparison of diffusion-weighted MR imaging and multi-slice CT/ M. Eiber, A.A. Fingerle, M. Brügel [et al] // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – V. 81(4). – P. 683-91.
50. Elsayes K.M. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update / K.M. Elsayes, J.C. Hooker, M.M. Agrons [et al] // *Radiographics.* – 2017. – V. 37 (7). – P. 1994-2017.
51. 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 [et al] // *Invest Radiol.* – 2014. – V.49 (10). – P. 685-690.
52. European Association For The Study Of The Liver; European Organization For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* – 2012. – V. 56(4). – P. 908-943.

53. Fukusato T. Preserved or enhanced OATP1B3 expression in hepatocellular adenoma subtypes with nuclear accumulation of  $\beta$ -catenin / T. Fukusato, Y. Soejima, F. Kondo [et al] // *Hepatol. Res.* – 2015. – V. 45 (10). – P. 32-42.
54. Girometti R. Accuracy of visual analysis vs. apparent diffusion coefficient quantification in differentiating solid benign and malignant focal liver lesions with diffusion-weighted imaging / R. Girometti, M. Del Pin, S. Pullini [et al] // *Radiol. Med.* – 2013. – V.118(3). – P. 343-355.
55. Golfieri R. Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small ( $\leq 2$  cm) HCC in cirrhosis / R. Golfieri, M. Renzulli, V. Lucidi [et al] // *Eur. Radiol.* – 2011. – V. 21 (6). – P. 1233-1242.
56. Golfieri R. Which is the best MRI marker of malignancy for atypical cirrhotic nodules: hypointensity in hepatobiliary phase alone or combined with other features? Classification after Gd-EOB-DTPA administration / R. Golfieri, L. Grazioli, E. Orlando [et al] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2012. – V. 36(3). – P. 648-657.
57. Goodwin M.D. Diagnostic challenges and pitfalls in MR imaging with hepatocyte-specific contrast agents / M.D. Goodwin, J.E. Dobson, C.B. Sirlin [et al] // *Radiographics.* – 2011. – V. 31 (6). – P.1547-1568.
58. Goshima S. Diffusion-weighted imaging of the liver: optimizing b value for the detection and characterization of benign and malignant hepatic lesions / S. Goshima, M. Kanematsu, H. Kondo [et al] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2008. – V. 28(3). – P. 691-697.
59. Gourtsoyianni S. Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions / S. Gourtsoyianni, N. Papanikolaou, S. Yarmenitis [et al] // *Eur. Radiol.* – 2008. – V. 18(3). – P. 486-92.

60. Grieser C. Gadoteric acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA: a single centre experience / C. Grieser, I.G. Steffen, I.B. Kramme [et al] // *Eur. Radiol.* – 2014. – V. 24 (6). – P. 1339-1348.
61. Gulani V. Effect of Contrast Media on Single Shot EPI: Implications for Abdominal Diffusion Imaging / V. Gulani, J.M. Willatt, M. Blaimer [et al] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2009. – V. 30(5). – P.1203–1208.
62. Ha S. Paradoxical uptake of Gd-EOB-DTPA on the hepatobiliary phase in the evaluation of hepatic metastasis from breast cancer: is the "target sign" a common finding? / S. Ha, C.H. Lee, B.H. Kim [et al] // *Magn. Reson. Imaging.* – 2012. – V. 30(8). – P. 1083-1090.
63. Haimerl M. Assessment of clinical signs of liver cirrhosis using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced 3T MRI / M. Haimerl, N. Verloh, F. Zeman [et al] // *PLoS One.* – 2013. – V. 8(12):e85658.
64. Han N.Y. Chemotherapy-induced focal hepatopathy in patients with gastrointestinal malignancy: gadoteric acid--enhanced and diffusion-weighted MR imaging with clinical-pathologic correlation / N.Y. Han, B.J. Park, D.J. Sung [et al] // *Radiology.* – 2014. – V. 271(2). – P. 416-25.
65. Holzapfel K. Characterization of small ( $\leq 10$  mm) focal liver lesions: value of respiratory-triggered echo-planar diffusion-weighted MR imaging / K. Holzapfel, M. Bruegel, M. Eiber [et al] // *Eur. J. Radiol.* – 2010. – V.76(1). – P.89-95.
66. Holzapfel K. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and multidetector-row CT in the detection of liver metastases in patients operated for pancreatic cancer / K. Holzapfel, C. Reiser-Erkan, A.A. Fingerle [et al] // *Abdom. Imaging.* –2011. – V. 36(2). – P.179-184.
67. Hope T.A. Hepatobiliary agents and their role in LI-RADS / T.A. Hope, K.J. Fowler, C.B. Sirlin [et al] // *Abdom. Imaging.* – 2015. – V.40 (3). – P.613-625.
68. Hwang J. Small ( $\leq 2$  cm) hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of gadoteric acid-enhanced 3.0 T MRI and multiphase

- 64-multirow detector CT / J. Hwang, S.H. Kim, M.W. Lee [et al] // *Br. J. Radiol.* – 2012. – V. 85 (1015). – P. 314-322.
69. Hwang J. Gadoteric acid-enhanced MRI versus multiphase multidetector row computed tomography for evaluating the viable tumor of hepatocellular carcinomas treated with image-guided tumor therapy / J. Hwang, S.H. Kim, Y.S. Kim [et al] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2010. – V.32(3). – P. 629-638.
70. Ishimaru H. Local recurrence after chemoembolization of hepatocellular carcinoma: uptake of gadoteric acid as a new prognostic factor / H. Ishimaru, K. Nakashima, T. Sakugawa [et al] // *Am. J. Roentgenol.* – 2014. – V. 202 (4). – P. 744-751.
71. Jenkinson M.D. Cellularity and apparent diffusion coefficient in oligodendroglial tumours characterized by genotype / M.D. Jenkinson, D.G. du Plessis, T.S. Smith [et al] // *J. Neurooncol.* – 2010. – V.96(3). – P. 385-392.
72. Jeong H.T. Gadoteric disodium-enhanced MRI of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinomas: imaging-histologic correlation / H.T. Jeong, M.J. Kim, Y.E. Chung [et al] // *Am. J. Roentgenol.* – 2013. – V.201(4). – P.603-611.
73. Kanda T. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material / T. Kanda, K. Ishii, H. Kawaguchi [et al] // *Radiology* – 2014. – V.270 (3). – P. 834-841.
74. Kanda T. High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelate Administration / T. Kanda, M. Osawa, H. Oba [et al] // *Radiology.* – 2015. – V.275 (3). – P. 803-809.
75. Kang Y. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: enhancement patterns on gadoteric acid-enhanced MR images / Y. Kang, J.M. Lee, S.H. Kim [et al] // *Radiology.* – 2012. – V.264(3). – P.751-760.

76. Kenis C. Diagnosis of liver metastases: can diffusion-weighted imaging (DWI) be used as a stand alone sequence? / C. Kenis, F. Deckers, B. De Foer [et al] // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – V. 81(5). – P.1016-1023.
77. Kim H.D. Evaluation of early-stage hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging with gadoxetic acid detects additional lesions and increases overall survival / H.D. Kim, Y.S. Lim, S. Han [et al] // *J. Gastroenterol.* – 2015. – V. 148 (7). – P. 1371-1382.
78. Kim K.A. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: usefulness of peritumoral hypointensity seen on gadoxetate disodium-enhanced hepatobiliary phase images / K.A. Kim, M.J. Kim, H.M. Jeon [et al] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2012. – V. 35(3). – P. 629-634.
79. Kim S.Y. Comparison of hepatocellular carcinoma conspicuity on hepatobiliary phase images with gadoxetate disodium vs. delayed phase images with extracellular contrast agent / S.Y. Kim, E.H. Wu, S.H. Park [et al] // *Abdom. Radiol. (NY).* – 2016. – V. 41(8). – P.1522-1531.
80. Kim T. Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease / T. Kim, T. Murakami, S. Takahashi [et al] // *Am. J. Roentgenol.* – 1999. – V. 173(2). – P. 393-398.
81. Kim Y.K. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI for the detection and characterisation of liver metastases: comparison with multidetector-row CT / Y.K. Kim, G. Park, C.S. Kim [et al] // *Br. J. Radiol.* – 2012. – V. 85(1013). – P.539-547.
82. Kim Y.K. Three-dimensional dynamic liver MR imaging using sensitivity encoding for detection of hepatocellular carcinomas: comparison with superparamagnetic iron oxide-enhancedmr imaging / Y.K. Kim, C.S. Kim, H.S. Kwak [et al] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2004. – V.20 (5). – P. 826-837.
83. Kim A. Gadoxetic acid-enhanced 3.0T MRI for the evaluation of hepatic metastasis from colorectal cancer: metastasis is not always seen as a "defect" on the hepatobiliary phase / A. Kim, C.H. Lee, B.H. Kim [et al] // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – V. 81(12). – P.3998-4004.

84. Kinner S. Diffusion weighted MR imaging in patients with HCC and liver cirrhosis after administration of different gadolinium contrast agents: is it still reliable? / S. Kinner, L. Umutlu, S. Blex [et al] // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – V.81(4). –P.625-628.
85. Kitao A. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR Imaging – correlation with molecular transporters and histopathologic features / A. Kitao , Y. Zen, O. Matsui [et al] // *Radiology.* – 2010. – V. 256 (3). – P. 817-826.
86. Koh D.M. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology / D.M. Koh, D.J. Collins // *Am. J. Roentgenol.* – 2007. –V. 188(6). – P.1622-1635.
87. Koh D.M. Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients / D.M. Koh, E. Scurr, D.J. Collins [et al] // *Am. J. Roentgenol.* – 2007. – V.188(4). – P.1001-1008.
88. Koh J. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: prognostic value of preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI / J. Koh, Y.E. Chung, J.H. Nahm [et al] // *Eur Radiol.* – 2016. – V. 26(2). – P. 407-416.
89. Kopetz S. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy / S. Kopetz, G.J. Chang, M.J. Overman [et al] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – V.27(22). – P. 3677-3683.
90. Krinsky G.A. Transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis: sensitivity of magnetic resonance imaging / G.A. Krinsky, V.S. Lee, N.D. Theise [et al] // *Liver Transpl.* – 2002. – V. 8 (12). – P. 1156-1164.
91. Kudo M. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan / M. Kudo, O. Matsui, N. Izumi [et al] // *Liver Cancer.* – 2014. – V. 3(3-4). – P. 458-68.
92. Laniado M. First use of GdDTPA/dimeglumine in man / M. Laniado, H.J. Weinmann, W. Schörner [et al] // *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR.* – 1984. – V.16. – P. 157-165.

93. Latif M.A. The role of MR diffusion in differentiation of malignant and benign hepatic focal lesions / M.A. Latif, G.E. Hawary, A.E. Badrawy [et al] // *The Egypt J. of Radiol. and Nuclear Medicine.* – 2014. – V. 45(2). – P. 299–308.
94. Lauenstein T. Nephrogenic systemic fibrosis risk after liver magnetic resonance imaging with gadoxetate disodium in patients with moderate to severe renal impairment: results of a prospective, open-label, multicenter study / T. Lauenstein, F. Ramirez-Garrido, Y.H. Kim [et al] // *Invest. Radiol.* – 2015. – V. 50 (6). – P. 416-422.
95. Laumonier H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification / H. Laumonier, P. Bioulac-Sage, C. Laurent [et al] // *Hepatology.* – 2008. – V. 48 (3). – P. 808-818.
96. Le Bihan D. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders / D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand [et al] // *Radiology.* – 1986. – V.161(2). – P. 401-407.
97. Lee S.A. Paradoxical high signal intensity of hepatocellular carcinoma in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: initial experience / S.A. Lee, C.H. Lee, W.Y. Jung [et al] // *Magn. Reson. Imaging.* – 2011. – V. 29 (1). – P. 83-90.
98. Lohrke J. 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives / J. Lohrke, T. Frenzel, J. Endrikat [et al] // *Adv. Ther.* – 2016. – V.33(1). – P. 1-28.
199. Macera A. Staging of colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy. Diffusion-weighted imaging in combination with Gd-EOB-DTPA MRI sequences increases sensitivity and diagnostic accuracy / A. Macera, C. Lario, M. Petracchini [et al] // *Eur. Radiol.* – 2013. – V. 23(3). – P. 739-747.
100. Matos A. P. Focal liver lesions: Practical magnetic resonance imaging approach / A. P. Matos, F. Velloni, M. Ramalho [et al] // *World J. Hepatol.* – 2015. – V. 7(16). – P.1987–2008.
101. McInnes M.D. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma: Accuracy of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging – A Systematic Review /

- M.D. McInnes, R.M. Hibbert, J.R. Inácio [et al] // *Radiology* – 2015. – V. 277 (2). – P. 413-423.
102. Miller F.H. Utility of diffusion-weighted MRI in distinguishing benign and malignant hepatic lesions / F.H. Miller, N. Hammond, A.J. Siddiqi [et al] // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2010. – V. 32(1). – P.138-147.
103. Motosugi U. Delay before the hepatocyte phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: is it possible to shorten the examination time? / U. Motosugi, T. Ichikawa, L. Tominaga [et al] // *Eur Radiol*. – 2009. – V.19(11). – P.2623-2629.
104. Motosugi U. Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoxetic acid-enhanced MR imaging / U. Motosugi, T. Ichikawa, H. Sou [et al] // *Radiology*. – 2010. – V. 256(1). – P.151-158.
105. Motosugi U. Hepatobiliary MR contrast agents in hypovascular hepatocellular carcinoma / U. Motosugi, P. Bannas, K. Sano [et al] // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2015. – V. 41 (2). – P. 251-265.
106. Muhi A. Diffusion- and T<sub>2</sub>-weighted MR imaging of the liver: effect of intravenous administration of gadoxetic acid disodium / A. Muhi, T. Ichikawa, U. Motosugi [et al] // *Magn. Reson. Med. Sci*. – 2012. – V.11(3). – P.185-191.
107. Muller M.F. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system / M.F. Muller, P. Prasad, B. Siewert [et al] // *Radiology* – 1994. – V.190. – P. 475–483.
108. Nam S.J. Hepatic cavernous hemangiomas: relationship between speed of intratumoral enhancement during dynamic MRI and apparent diffusion coefficient on diffusion-weighted imaging / S.J. Nam, K.Y. Park, J.S. Yu [et al] // *Korean J. Radiol*. – 2012. – V.13(6). – P. 728-735.
109. Nasu K. Hepatic metastases: diffusion-weighted sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR imaging / K. Nasu, Y. Kuroki, S. Nawano [et al] // *Radiology*. – 2006. – V.239 (1). – P. 122-130.

110. Oh J.W. Does the Gadoteric Acid-Enhanced Liver MRI Impact on the Treatment of Patients with Colorectal Cancer? Comparison Study with 18F-FDG PET/CT / J.W. Oh, S.N. Oh, Ja.I. Choi [et al] // *Biomed. Res. Int.* –2016:8412071.
111. Onishi H. Hypervascular hepatocellular carcinomas: detection with gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and multiphasic multidetector CT / H. Onishi, T. Kim, Y. Imai [et al] // *Eur. Radiol.* – 2012. – V. 22 (4). – P. 845-54.
112. Onur M.R. The role of ADC measurement in differential diagnosis of focal hepatic lesions / M.R. Onur, M. Çiçekçi, A. Kayalı [et al] // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – V.81(3). – P.171-176.
113. Papanikolaou N. Comparison between two-point and four-point methods for quantification of apparent diffusion coefficient of normal liver parenchyma and focal lesions. Value of normalization with spleen / N. Papanikolaou, S. Gourtsoyianni, S. Yarmenitis [et al] // *Eur. J. Radiol.* – 2010. – V.73(2). – P. 305-309.
114. Parikh T. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging / T. Parikh, S.J. Drew, V.S. Lee [et al] // *Radiology.* – 2008. – V.246(3). – P.812-822.
115. Park G. Diagnostic efficacy of gadoteric acid-enhanced MRI in the detection of hepatocellular carcinomas: comparison with gadopentetate dimeglumine / G. Park, Y.K. Kim, C.S. Kim [et al] // *Br. J. Radiol.* - 2010. - V. 83 (996). - P. 1010-1016.
116. Park H.J. Small intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: target sign on diffusion-weighted imaging for differentiation from hepatocellular carcinoma / H.J. Park, Y.K. Kim, M.J. Park [et al] // *Abdom. Imaging* – 2013. – V.38(4). – P. 793-801.
117. Park M.J. Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoteric acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns / M.J. Park, Y.K. Kim, M.W. Lee [et al] // *Radiology.* – 2012. – V. 264(3). – P. 761-770.

118. Péporté A.R. Imaging features of intrahepatic cholangiocarcinoma in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI / A.R. Péporté, W.H. Sommer, K. Nikolaou [et al] // *Eur J Radiol.* – 2013. – V. 82(3). – P.101-106.
119. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications / A. Qayyum // *Radiographics.* – 2009. – V.29(6). – P.1797-1810.
120. Ronot M. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification / M. Ronot, S. Bahrami, J. Calderaro [et al] // *Hepatology.* – 2011. – V. 53 (4). – P. 1182-1191.
121. Runge V.M. Safety of the Gadolinium-Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging, Focusing in Part on Their Accumulation in the Brain and Especially the Dentate Nucleus / V.M. Runge // *Invest. Radiol.* – 2016. – V.51(5). – P. 273-279.
122. Runge V.M. The developmental history of the gadolinium chelates as intravenous contrast media for magnetic resonance / V.M. Runge, T. Ai, D. Hao, [et al] // *Invest. Radiol.* – 2011. – V.46 (12). – P. 807-816.
123. Saito K. Effect of Gd-EOB-DTPA on T2-weighted and diffusion-weighted images for the diagnosis of hepatocellular carcinoma / K. Saito, Y. Araki, J. Park [et al] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2010. – V.32(1). – P. 229-234.
124. Sandrasegaran K. The value of diffusion-weighted imaging in characterizing focal liver masses / K. Sandrasegaran, F.M. Akisik, C. Lin [et al] // *Acad. Radiol.* – 2009. – V. 16(10). – P. 1208-1214.
125. Schaefer P.W. Diffusion-weighted MR imaging of the brain / P.W. Schaefer, P.E. Grant, R.G. Gonzalez // *Radiology.* – 2000. – V.217(2). – P.331-345.
126. Schmid-Tannwald C. Diffusion-weighted MR imaging of focal liver lesions in the left and right lobes: is there a difference in ADC values? / C. Schmid-Tannwald, Y. Jiang, F. Dahi [et al] // *Acad. Radiol.* – 2013. – V. 20(4). – P.440-445.
127. Schwoppe R.B. Gadoteric acid: pearls and pitfalls / R.B. Schwoppe, L.A. May, M.J. Reiter [et al] // *Abdom. Imaging.* – 2015. – V.40(6). – P. 2012-2029.

128. Song K.D. Detection and characterization of small focal hepatic lesions ( $\leq 2.5$  cm in diameter): a comparison of diffusion-weighted images before and after administration of gadoxetic acid disodium at 3.0T / K.D. Song, Y.K. Kim, W.J. Lee [et al] // *Acta Radiol.* – 2012. – V. 53(5). – P. 485-493.
129. Stoot J.H. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases / J.H. Stoot, R.J. Coelen, M.C. De Jong [et al] // *HPB.* – 2010. – V. 12 (8). – P. 509–522.
130. Suh C.H. The diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for the diagnosis of focal nodular hyperplasia: a systematic review and meta-analysis / C.H. Suh, K.W. Kim, G.Y. Kim [et al] // *Eur. Radiol.* – 2015. – V. 25 (4). – P. 950-960.
131. Suh Y.J. Differentiation of hepatic hyperintense lesions seen on gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MRI / Y.J. Suh, M.J. Kim, J.Y. Choi [et al] // *Am. J. Roentgenol.* – 2011. – V. 197 (1). – P. 44-52.
132. Sutherland T. Solid focal liver lesion characterisation with apparent diffusion coefficient ratios / T. Sutherland, E. Steele, F. van Tonder [et al] // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* – 2014. – V.58(1). – P.32-37.
133. Takayasu K. Clinical implication of hypovascular hepatocellular carcinoma studied in 4,474 patients with solitary tumour equal or less than 3 cm / K. Takayasu, S. Arii, M. Sakamoto [et al] // *Liver Int.* – 2013. – V. 33 (5). – P. 762-770.
134. Tamada T. T2-Weighted Magnetic Resonance Imaging of the Liver: Evaluation of the Effect in Signal Intensity After Gd-EOB-DTPA Enhancement / T. Tamada, K. Ito, K. Yoshida [et al] // *J Comput Assist Tomogr.* – 2010. – V. 34(2). – P. 182-186.
135. Taouli B. Diffusion-weighted MR imaging of the liver / B. Taouli, D.M. Koh // *Radiology.* – 2010. – V. 254(1). – P.47-66.
136. Taouli B. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences:

prospective study in 66 patients / B. Taouli, V. Vilgrain, E. Dumont [et al] // *Radiology*. – 2003. – V. 226(1). – P. 71-78.

137. Testa M.L. Is DWI/ADC a useful tool in the characterization of focal hepatic lesions suspected of malignancy? / M.L. Testa, R. Chojniak, L.S. Sene [et al] // *PLoS One*. – 2014. – V. 9(7): e101944.

138. Thomsen H.S. T1 hyperintensity in the brain after multiple intravenous injections of gadolinium-based contrast agents / H.S. Thomsen // *Acta Radiol*. – 2016. – V. 57(4). – P. 389-391.

139. Tsurusaki M. Comparison of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography with histopathological examinations for the identification of hepatocellular carcinoma: a multicenter phase III study / M. Tsurusaki, K. Sofue, H. Isoda [et al] // *J. Gastroenterol*. – 2016. – V. 51 (1). – P. 71-79.

140. van Aalten S.M. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification / S.M. van Aalten, M.G. Thomeer, T. Terkivatan [et al] // *Radiology*. – 2011. – V. 261 (1). – P. 172-181.

141. van Beers B.E. Primovist, Eovist: what to expect? / B.E. Van Beers, C.M. Pastor, H.K. Hussain // *J. Hepatol*. – 2012. – V.57(2). – P. 421-429.

142. van Kessel C. S. et al. MR liver imaging with Gd-EOB-DTPA: a delay time of 10 minutes is sufficient for lesion characterisation / C. S. van Kessel, W. B. Veldhuis, M. A. A. J. van den Bosch [et al] // *Eur. Radiol*. – 2012. – V. 22(10). – P. 2153–2160.

143. van Kessel C.S. Focal nodular hyperplasia: hepatobiliary enhancement patterns on gadoxetic-acid contrast-enhanced MRI / C.S. van Kessel, E. de Boer, F.J. ten Kate [et al] // *Abdom Imaging*. – 2013. – V. 38 (3). – P. 490-501.

144. Vander Borgh S. Diagnostic and pathogenetic implications of the expression of hepatic transporters in focal lesions occurring in normal liver / S. Vander Borgh, L. Libbrecht, H. Blokzijl [et al] // *J. Pathol*. – 2005. – V. 207 (4). – P. 471-482.

145. Vijay A. Hepatocellular adenoma: An update / A.Vijay, A. Elaffandi, H. Khalaf // *Wld J. Hepatol.* – 2015. – V. 7(25). – P. 2603–2609.
146. Vyas M. A practical diagnostic approach to hepatic masses / M. Vyas, D. Jain [et al] // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2018. –V. 61(1). – P. 2-17.
147. Vogl T.J. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA / T.J Vogl, S. Kümmel, R. Hammerstingl [et al] // *Radiology.* – 1996. – V.200(1). – P. 59-67.
148. Wáng Y.X. A comprehensive literatures update of clinical researches of superparamagnetic resonance iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging / Y.X. Wáng, J.M. Idée // *Quant. Imaging Med. Surg.* – 2017. – V.7(1). – P. 88-122.
149. Wang Y.X. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application / Y.X. Wang // *Quant. Imaging Med. Surg.* – 2011. – V. 1(1). – P. 35-40.
150. Watanabe A. Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver: An update / A. Watanabe, M. Ramalho, M. AlObaidy [et al] // *World J. Hepatol.* – 2015. – V. 7 (3). – P. 468-487.
151. Weinmann H.J. A new lipophilic gadolinium chelate as a tissue-specific contrast medium for MRI / H.J. Weinmann, G. Schuhmann-Giampieri, H. Schmitt-Willich [et al] // *Magn. Reson. Med.* – 1991. – V.22 (2). – P. 233-237.
152. *World Cancer Report 2014* / edited by Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild. – Lyon, 2014. – 632 p.
153. Wu J.W. Optimization of hepatobiliary phase delay time of Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging for identification of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis of different degrees of severity / J.W. Wu, Y.C. Yu, X.L. Qu [et al] // *World J Gastroenterol.* – 2018. – V.24(3). – P.415-423.
154. Wu W. Pattern of distant extrahepatic metastases in primary liver cancer: a SEER based study / W. Wu, X. He, D. Andayani [et al] // *J Cancer.* – 2017. – V. 8(12). – P. 2312-2318.

155. Xu P.J. Added value of breathhold diffusion-weighted MRI in detection of small hepatocellular carcinoma lesions compared with dynamic contrast-enhanced MRI alone using receiver operating characteristic curve analysis / P.J. Xu, F.H. Yan, J.H. Wang [et al] // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2009. – V. 29(2). – P.341-349.
156. Yoneda N. Benign Hepatocellular Nodules: Hepatobiliary Phase of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging Based on Molecular Background / N. Yoneda, O. Matsui, A. Kitao [et al] // *Radiographics*. – 2016. – V. 36 (7). – P. 2010-2027.
157. Yoshikawa M.I. Relation between cancer cellularity and apparent diffusion coefficient values using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer / M.I. Yoshikawa, S. Ohsumi, S. Sugata [et al] // *Radiat Med*. – 2008. – V. 26(4). – P.222-226.
158. Zech C.J. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial / C.J. Zech, L. Grazioli, J. Breuer [et al] // *Invest. Radiol*. – 2008. – V.43. – P.504–511.
159. Zech C.J. Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden / C.J. Zech, L. Grazioli, E. Jonas [et al] // *Eur. Radiol*. – 2009. – V. 19 (3). – P.753-763.
160. Zelhof B. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer / B. Zelhof, M. Pickles, G. Liney [et al] // *BJU Int*. – 2009. – V. 103(7). – P. 883-888.