Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

На правах рукописи

Чабан Артем Сергеевич

# ОЦЕНКА ДАННЫХ ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ОЧАГОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

> Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Синицын Валентин Евгеньевич

Москва - 2020

# оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОЧАГОВОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ И СОВРЕМЕННЫЕ П О ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ (ОВ	РЕДСТАВЛЕНИЯ 530Р
ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Вступление	15
1.2. Распространенность очаговых образований печени	
1.3. Классификация очагов в печени	
1.4. Лучевая диагностика очагового поражения печени	
1.4.1. Ультразвуковое исследование	19
1.4.2. Компьютерная томография	24
1.4.3 Магнитно-резонансная томография	
1.4.4. Радионуклидные методы	
1.4.5. Морфологическое исследование	41
1.5. Основные принципы ДЭКТ	42
1.6. Разные методы ДЭКТ	46
1.6.1. Последовательная ДЭКТ	47
1.6.2. ДЭКТ с двумя источниками излучения	47
1.6.3. ДЭКТ-сканеры с одним источником излучения с быстрым пе напряжения	реключением 48
1.7. Алгоритмы разделения веществ при ДЭКТ	49
1.7.1. Алгоритмы двухкомпонентного разделения	49
1.7.2. Алгоритм трехкомпонентного разделения	49
1.7.3. Новые алгоритмы разделения компонентов	
1.8. Методы постобработки	51
1.8.1. Не-материалспецифические методы (изображения, не относя специфическим)	щиеся к материал 51
1.8.2. Материалспецифический метод. Йодные карты	
1.8.3. Энергетически-специфический метод	53
1.9. ДЭКТ в диагностике заболеваний печени	55
1.10. Ограничение разделения веществ при ДЭКТ	60
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	63
2.1. Материалы	63
2.1.1. Материалы исследования на фантоме	63
2.1.2. Материалы исследования групп пациентов	

2.1.3. Материалы исследования для сравнения мультифазной КТ с ДЭКТ и станлартной мультифазной КТ	66
2.2 Метолы	66
2.2.1 Метолы исспелования на фантоме	66
2.2.2. Метолы исследования на группах пациентах	67
2.2.3. Методы исследования для сравнения многофазной КТ с ДЭКТ и стандартном многофазной КТ	ой 70
2.3. Статистический анализ	71
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОЧАГОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ	Í 72
3.1 Результаты исследования фантома	72
3.2 Результаты исследования групп пациентов	73
3.2.1 Значения концентрации йода в очагах	73
3.2.2 Значения нормализованной концентрации йода (по аорте)	74
3.2.3 Значения нормализованной концентрации йода (по паренхиме печени)	76
3.2.4 Значения аппроксимации виртуальных спектральных кривых (ВСК)	77
3.2.5 Зависимость типа очага от возраста пациента	78
3.2.6 Зависимость типа очагов от их размеров	78
3.2.7 Зависимость типа наклона кривой от вида очага	78
3.2.8 Оценка чувствительности и специфичности с помощью ROC-кривых	81
3.3 Сравнение многофазной КТ с ДЭКТ и стандартной многофазной КТ	86
3.3.1 Время для интерпретации данных	86
3.3.2 Диагностическая уверенность	87
3.3.3 Количество очагов	88
3.3.4 Сравнение операционной характеристики данных КТ с данными КТ+ДЭКТ	88
3.4. Клинические случаи	88
Клинический случай 1	88
Клинический случай 2	90
Клинический случай 3	92
Клинический случай 4	93
Клинический случай 5	97
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	99
4.1 Результаты исследования на фантоме	99
4.2 Результаты исследования ДЭКТ на группах пациентов	99
1.2.1. ДЭКТ показатели кист в печени	100
4.2.2 ДЭКТ показатели гемангиом печени	101

4.2.3 ДЭКТ показатели группы злокачественных очагов в печени	102
4.2.4 Зависимость типа очага от возраста пациента	103
4.2.5 Зависимость типа очага от размеров очагов	103
4.3 Сравнение многофазной КТ с данными ДЭКТ и стандартной многофазной КТ	103
4.3.1 Время на интерпретацию исследований	103
4.3.2 Диагностическая уверенность	104
4.3.3 Количество очагов	104
4.3.4 Операционная характеристика данных КТ и КТ+ДЭКТ	104
4.4 Сопоставление результатов с данными литературы	105
4.5 Недостатки и ограничения исследования	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	118

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GE	General Electric
HU	Единицы Хаунсфилда
MMD	Multimaterial decomposition,
	алгоритм многофакторного
	разделения компонентов
ВБИ	Виртуальные бесконтрастные
	изображения
ВМИ	Виртуальные монохромные
	изображения
ВИ	Взвешенные изображения
BO3	Всемирная организация
	здравоохранения
ВСК	Виртуальные Спектральные Кривые
ГЦР	Гепатоцеллюлярный рак
ДВИ	Диффузионно-взвешенные
	изображения
ДЭКТ	Двухэнергетическая компьютерная
	томография
ИКД	Измеряемый коэффициент диффузии
ИО	Истинно отрицательный
ИП	Истинно положительный
КВ	Контрастное вещество
КТ	Компьютерная томография
КУ	Контрастное усиление
ЛО	Ложно отрицательный
ЛП	Ложно положительный
MPT	Магнитно-резонансная томография
ОЭКТ	Одноэнергетическая компьютерная

	томография
ППК	Площадь под кривой
ПЭТ-КТ	Совмещенная позитронно-
	эмиссионная и компьютерная
	томография
СРПВ	Скорость распространения
	поперечной волны
ФНГ	Фокальная Нодулярная Гиперплазия

### введение

#### Актуальность темы

На сегодняшний день остается актуальной ранняя и точная диагностика очаговых образований печени. Особенно важно дифференцировать доброкачественные образования печени, такие как гемангиома, фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ), аденома, киста со злокачественными опухолями, в том числе с метастазами. При циррозе печени наиболее важное значение имеет ранняя диагностика гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [92], занимающее шестое место в структуре онкологической заболеваемости [108].

Особое значение имеет дифференциальная диагностика доброкачественных образований печени и метастазов у онкологических больных, так как наличие или отсутствие вторичного поражения печени влияет на тактику лечения и выживаемость [172]. Неинвазивные методы исследования имеют наибольшую важность, так как в случае потенциально резектабельной опухоли пункционная биопсия нежелательна

Так, отдаленные результаты у пациентов с метастатическим поражением печени от колоректального рака после резекции составили: 5-летняя выживаемость -  $37,1 \pm 4,3\%$ , 10-летняя -  $24,6 \pm 5,2\%$  и 15-летняя -  $16,4 \pm 7,5\%$ . Медиана - 47 мес. У пациентов с первичным гепатоцеллюлярным раком 5-летняя выживаемость после резекции печени составила  $53,9 \pm 5,8\%$ , 10-летняя -  $37,4 \pm 6,8\%$  и 20-летняя -  $28,5 \pm 7,6\%$ . Медиана - 65 мес. Без оперативного лечения злокачественных образований печени 5-летняя выживаемость приближается к 0% [142, 173].

В то же время известно, что около 50% мелких (размером менее 15 мм) очагов в печени у пациентов, имеющих в анамнезе злокачественное новообразование, имеют доброкачественную природу и не требуют оперативного вмешательства [91]. Поэтому требуется точный И дифференцировки предпочтительно неинвазивный метод ДЛЯ злокачественных и доброкачественных образований печени. Более того, требуется доступный, надежный экономичный диагностический И

инструмент для обнаружения и динамического наблюдения очаговых образований печени у онкологических больных.

Неинвазивные методы исследования имеют наибольшую важность, так как в случае потенциально резектабельной опухоли пункционная биопсия нежелательна. Имеется множество примеров обсеменения опухолевыми клетками и роста опухоли по ходу пункционного канала [121], поэтому верификацию онкологических заболеваний цитологическую следует производить только В случае неоперабельности. Если планируется радикальное оперативное вмешательство, необходимо стремиться получить максимальный объем информации без биопсии.

В настоящее время компьютерная томография (КТ) широко используется как метод визуализации в диагностике очагового поражения печени [88]. Ключевую роль в оценке образований печени с помощью КТ играет визуальный анализ и характер накопления контрастного препарата [70].

Кроме традиционной контрастной мультифазной КТ, в диагностике очаговых образований печени нашли свое место другие методы лучевой диагностики.

Так, в исследовании Акчуриной Э.Д. и др. было показано, что магнитнорезонансная томография (МРТ) печени с получением диффузионновзвешенных изображений (ДВИ) повышает выявляемость мелких очагов, играет дополнительную роль в дифференциальной диагностике очаговых поражений печени, обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может использоваться как качественный метод оценки очаговых образований печени [142].

При проведении МРТ печени можно использовать гепатотропный контрастный препарат, на основе гадоксетовой кислоты — Примовист, способный накапливаться в гепатоцитах в отсроченную фазу контрастирования. Примовист помогает в дифференциальной диагностике многих образований печени, в том числе позволяет дифференцировать ФНГ,

аденому от узла ГЦР, что особенно важно, так как все эти образования демонстрируют интенсивное накопление контрастного препарата в раннюю артериальную фазу контрастирования [159].

Кроме проведения КТ и МРТ с контрастным усилением (КУ), в диагностику очаговых заболеваний печени вносит свой вклад совмещенная позитронно-эмиссионная И компьютерная томография (ПЭТ-КТ) С радиофармпрепаратом 18F-фтордезоксиглюкозой. Данный метод позволяет не только визуализировать метастатическое поражение печени, но также с высокой чувствительностью определить первичный очаг при его внепеченочном расположении [174].

В настоящее время также проводится КТ-перфузия. Так, была показана чувствительность и специфичность количественной высокая оценки перфузионных показателей доброкачественных И злокачественных печени. В отечественном исследовании КТ-перфузии образований в образований печени были показаны достоверно разные количественные перфузионные показатели метастазов, ГЦР и внутрипеченочной формы холангиокарциномы [171].

Несмотря на достижение методов визуализации В диагностике образований печени, основой дифференциальной диагностики очаговых образований печени остается характер накопления контрастного препарата в MPT очагах динамическом контрастировании. диффузия при И контрастирование с гепатотропным контрастным препаратом повышают чувствительность специфичность И исследования, но не являются самостоятельным методом исследования [144].

Двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ) является новым перспективным методом диагностики очаговых поражений печени. Возможность проведения не только визуального, но и количественного анализа облегчает диагностику очаговых образований печени, способствуя повышению чувствительности и специфичности метода по сравнению с традиционной КТ [113]. В зарубежной и отечественной литературе имеется

9

ряд публикаций, посвященных преимуществам ДЭКТ в диагностике образований печени [160]. Авторы данных работ утверждают, что ДЭКТ облегчает обнаружение очагов в печени [88, 103], позволяет улучшить качество изображений [74], снизить артефакты [34], а также заменить нативные изображения виртуальными бесконтрастными [113]. Йодные карты, виртуальные бесконтрастные и монохромные изображения способны улучшить диагностику образований в печени, что в дальнейшем может повлиять на оценку эффективности лечения онкологических заболеваний [114].

Серии монохромных изображений могут быть созданы при обработке данных, полученных в режиме двухэнергетического сканирования [113]. Данная методика позволяет оценить размеры поражения и анализировать химический состав измененных и неизмененных тканей с помощью двухэнергетического индекса, отражающего спектральное поведение веществ [31].

Данные ДЭКТ также могут быть представлены в виде виртуальных спектральных кривых (ВСК) с последующим расчётом коэффициента поглощения тканями рентгеновского излучения на разных энергетических уровнях (от 40 до 140 keV). При этом наблюдается различное поглощение рентгеновских лучей одной и той же тканью. Зависимость поглощения излучения тканью рентгеновских лучей на разных энергетических уровнях выражается в виде отношения единиц Хаунсфилда (HU) к энергетическому уровню [10]. Таким образом, ВСК позволяют оценить и охарактеризовать спектральную плотность ткани и очагов в печени [20].

Принцип работы ДЭКТ-сканеров основан на том, что определенные материалы обладают уникальным коэффициентом поглощения излучения, характерным только для данного материала (кальций, йод, золото, гадолиний) или ткани (жир, кровь, муцин), что позволяет получить изображения, отражающие плотности материала. Именно этот принцип лежит в основе построения йодных карт и виртуальных бесконтрастных изображений, которые могут быть получены путем вычитания основных материалов: вода (-йод), тем самым получая бесконтрастные изображения, и йод (-вода), получая йодные карты. С помощью данного программного обеспечения стала возможной оценка концентрации вещества (йода) в области интереса на изображениях, отражающих плотности материала, т.е. на йодных картах, что может предоставить дополнительную информацию о очагах в печени [87].

На сегодняшний момент ни в российской, ни в зарубежной литературе нет данных о больших клинических исследованиях результатов ДЭКТ очагов в печени. Не разработаны практические рекомендации по интерпретации данных ДЭКТ. Несмотря на это, лидирующие производители компьютерных томографов делают доступными ДЭКТ-сканеры и продвигают их на медицинском рынке, что требует тщательного изучения возможностей таких сканеров в разных областях лучевой диагностики.

## Степень разработанности темы

Основанием для диссертационной работы служат исследования отечественных и зарубежных авторов [127, 160]. Однако, данные иностранных работ основаны в основном на ДЭКТ с двумя источниками излучения, а данные отечественных работ основаны на малой выборке пациентов.

Анализ литературы показал, что в настоящее время не разработаны протоколы проведения ДЭКТ органов брюшной полости и не объяснены преимущества и недостатки способов оценки ДЭКТ данных.

#### Цель исследования

Оценка значимости проведения ДЭКТ, а также диагностической эффективности ДЭКТ в сравнении с мультифазной контрастной КТ с одним источником излучения при очаговом поражении печени (кисты, гемангиомы, метастазы, ГЦР).

#### Задачи исследования

- 1. Выявить возможность определения истинной концентрации йода в растворах с помощью ДЭКТ.
- 2. Провести анализ методов обработки полученных данных ДЭКТ при очаговых поражениях печени.
- 3. Определить чувствительность, специфичность и диагностическую точность ДЭКТ при различных очаговых поражениях печени.
- 4. Сравнить диагностическую эффективность ДЭКТ в оценке очаговых образований в печени с результатами многофазной контрастной КТ.

#### Научная новизна

На основании полученного материала показано, что ДЭКТ дает точную информацию о концентрации йода в растворах.

ДЭКТ способна дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования в печени на основании количественных показателей йода.

Установлены и предложены оптимальные методы обработки данных ДЭКТ при диагностике доброкачественных и злокачественных очагов в печени.

## Практическая значимость полученных результатов

Описаны методы обработки данных при ДЭКТ печени.

Разработана стандартизация методики обработки данных ДЭКТ, предложены наилучшие способы оценки данных ДЭКТ печени.

Доказано, что ДЭКТ с высокой чувствительностью дифференцирует злокачественные и доброкачественные образования в печени между собой.

ДЭКТ позволяет получить дополнительную информацию, которая облегчает визуализацию очаговых образований печени, что делает диагностику образований более точной.

#### Основные положения, выносимые на защиту:

- 1. ДЭКТ является высокоинформативной и перспективной методикой в оценке очаговых поражений печени.
- ДЭКТ позволяет дифференцировать кисты и гемангиомы от злокачественных образований печени. Однако методика ДЭКТ не позволяет с высокой точностью проводить дифференциальную диагностику первичного или вторичного характера злокачественного поражения печени (ГЦР или метастаз).
- Включение ДЭКТ в традиционные протоколы многофазной КТ увеличивает чувствительность диагностики очаговых образований в печени, сокращая время на оценку полученных данных и интерпретацию исследования.

## Внедрение результатов исследования

Результаты выполненного научного исследования внедрены в клиническую практику, используются в учебном процессе на кафедре многопрофильной клинической подготовки с курсом лучевой диагностики Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

#### Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на Европейском конгрессе радиологов (Вена, 2017) и на конгрессе Российского Общества Рентгенологов и Радиологов (Москва, 2017).

Апробация работы состоялась 1 октября 2019 года на кафедре лучевой диагностики Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова.

### Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых российских журналах, рекомендуемых ВАК.

# Объем и структура работы

Диссертация изложена на 133 страницах печатного текста, состоит из обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка исследованной литературы.

Работа иллюстрирована 11 таблицами, 30 рисунками и 9 графиками. Список литературы включает 181 источника, из них 42 отечественных и 139 зарубежных.

# ГЛАВА 1. ОЧАГОВОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

#### 1.1. Вступление

КТ играет важную роль в современной практической медицине, обеспечивая надежное понимание анатомии и патофизиологии [105]. Обычные КТ-изображения, отображающиеся в шкале серого, представляют собой карту плотности или поглощения излучения тканью для каждого воксела, выраженного В HU. Поглощение ДЛЯ каждого воксела рассчитывается по линейной экстраполяции характеристик воды и пустого пространства [52, 128]. Однако, некоторые вещества co схожими коэффициентами затухания (например, кальций и йод) могут иметь сходные значения HU, даже если у них разные массовые коэффициенты ослабления и КΤ элементарный состав. Поэтому одноэнергетические (ОЭКТ) предоставляют ограниченную информацию о составе исследуемых тканей, в то время как данные, полученные с помощью КТ с разной энергией предоставляет большую информацию о составе тканей, чем ОЭКТ.

ДЭКТ представляет собой сканирование С ДВУМЯ разными энергетическими уровнями рентгеновского излучения [30, 41]. ДЭКТ материала, позволяет охарактеризовать состав основываясь на его элементном составе [9, 24, 30, 40, 41, 58]. Несмотря на то, что про возможность разложения материалов на элементный состав с помощью двухэнергетического метода известно с конца 1970-х годов, клиническое применение данной методики было ограниченным на первых КТ-сканерах за счет необходимости проведения двух последовательных сканирований[43, 54]. При данном способе сканирования значительно возрастает эффективная лучевая нагрузка на пациента и снижается временное и пространственное разрешение при наложении двух серий изображений [43, 54]. В 2006 году впервые в мире были представлены двухэнергетические томографы с двумя источниками излучения, позволяющие проводить одновременное сканирование на двух разных рентгеновских спектрах [43, 54]. С тех пор производители сканеров приложили много усилий для разработки новых ДЭКТ-сканеров и создания более совершенного программного обеспечения для обработки ДЭКТ-изображений [17, 18, 32, 38, 46, 49, 56, 84, 113, 125, 126]. Доступность и информативность метода привели к увеличению количества научных работ по ДЭКТ в разных областях лучевой диагностике [17, 18, 32, 38, 46, 49, 84, 113, 125, 126].

Несмотря на большое количество научных работ, ДЭКТ долгое время не внедрялось в клиническую практику. Вероятнее всего, причиной этого послужило противоречие во мнении относительно области применения ДЭКТ, ложное представление о радиационной нагрузке на пациента и недостаточная обоснованность метода.

## 1.2. Распространенность очаговых образований печени

Очаги в печени – одна из самых частых диагностических задач для рентгенолога в рутинной клинической практике. Так, в паренхиме печени простые кисты имеются у 5% населения, частота визуализации гемангиом достигает 20% от всех пациентов, также ФНГ составляет около 8% от всех первичных опухолей [142].

По данным за 2012 г., заболеваемость ГЦР в России составляет 1,77 на 100 тысяч населения. Возникновение ГЦР среди больных алкоголизмом в 4 раза выше, чем в общей популяции. При циррозе печени частота возникновения ГЦР значительно выше и достигает 3-5% в год.[168].

Метастазы в печени не являются самостоятельным заболеванием, поэтому, сложно определить их истинную частоту возникновения. Однако, при наличии первичного висцерального злокачественного образования, метастазы встречаются до 1/3 онкологических пациентов. В печени наиболее часто определяются гематогенные метастазы при: колоректальном раке (40%), раке желудке (>20%), поджелудочной железы (20%), молочной железы (около 10%), легких (около 10%), пищевода и др. Стоит отметить, что около половины очагов в печени менее 15 мм у онкологических больных являются доброкачественными [141].

# 1.3. Классификация очагов в печени

Очаговые изменения печени представляют собой гетерогенную группу, включающую в себя доброкачественные образования, первичную опухоль и метастазы [151]. На основе характеристик при лучевой визуализации, а также их васкуляризации выделяют 3 основные группы:

- 1. Кистозные поражения печени [122]:
  - 1.1. Простые
    - 1.1.1. Простая киста печени
    - 1.1.2. Билиарная гамартома
    - 1.1.3. Болезнь Кароли
    - 1.1.4. Поликистоз печени и др.
  - 1.2. Инфекционные: воспалительные изменения
    - 1.2.1. Абсцесс печени
    - 1.2.2. Эхинококковая киста печени
  - 1.3.Новообразования печени:
    - 1.3.1. Билиарная цистаденома
    - 1.3.2. Билиарная цистаденокарцинома
    - 1.3.3. Кистозные метастазы печени
    - 1.3.4. Кистозная кавернозная гемангиома
    - 1.3.5. Лимфангиома печени
    - 1.3.6. Эмбриональная саркома и др.
- 2. Гиперваскулярные образования печени[71]:
  - 2.1.Первичные опухоли
    - 2.1.1. ГЦР
    - 2.1.2. Гемангиома

2.1.3. ΦΗΓ

2.1.4. Аденома печени

2.1.5. Узлы регенерации и др.

2.2.Гиперваскулярные метастазы

3. Другие первичные опухоли.

Также применяется гистологическая классификация опухолей печени всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2010г. Она предусматривает следующие варианты:

- I. Эпителиальные:
- доброкачественные: печеночноклеточная аденома, ФНГ, аденома внутрипеченочных желчных протоков, цистаденома внутрипеченочных желчных протоков, билиарный папилломатоз.
- злокачественные: гепатоцеллюлярный рак, внутрипеченочная холангиокарцинома, цистаденокарцинома желчных протоков, смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак, гепатобластома, недифференцированный рак.
- II. Неэпителиальные:
- 1. доброкачественные: ангиомиолипома, лимфангиома и лимфангиоматоз, гемангиома, инфантильная гемангиоэндотелиома.
- злокачественные: эпителиоидная гемангиоэндотелиома, ангиосаркома, недифференцированная саркома, рабдомиосаркома и др.
- III. Другие типы опухолей: тератома, карциносаркома, саркома Капоши и др.
- IV. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей.
- V. Метастатические опухоли.

#### 1.4. Лучевая диагностика очагового поражения печени

Дифференциальная диагностика очагового поражения печени является одной из самых актуальных задач на сегодняшний день. Оптимальное комбинирование различных методов диагностики позволяет определить количество, размеры, локализацию, а также природу очаговых образований в печени, что в совокупности с клинико-лабораторными и анамнестическими данными помогает врачу-клиницисту адекватно планировать тактику ведения пациента. Особенно актуальным вопрос диагностики очагов становится у онкологических пациентов, так как около 50% мелкоочаговых образований в печени (диаметром до 1,0–1,5 см) у пациентов со злокачественными опухолями являются доброкачественными (гемангиомы, кисты и др.)[23].

В клинической практике на современном этапе применяются различные методы лучевой диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ, МРТ, ПЭТ, информативность и эффективность которых повышается с каждым годом. Данные методы позволяют выявлять очаги в паренхиме печени размерами менее 10 мм, а также дифференцировать их между собой.

#### 1.4.1. Ультразвуковое исследование

Преимущества, такие, как низкая стоимость, неинвазивность и широкая доступность, в настоящее время, делают УЗИ первым методом диагностики паренхимы печени [143]. УЗИ позволяет визуализировать очаговые образования в печени как у лиц без онкологического анамнеза, так и у онкологических пациентов при их динамическом наблюдении. У пациентов с факторами рисками развития ГЦР методом выбора для скрининга является УЗИ в силу своей дешевизны и относительно высокой диагностической ценности.

Применение цветового доплеровского исследования позволяет оценить сосуды органов брюшной полости и васкуляризацию патологических структур и новообразований. О злокачественности очага позволяет судить увеличение диаметра общей печеночной артерии и объемной скорости кровотока по ней [149].

# 1.4.1.1 УЗИ в диагностике очаговых образований печени

Диагностическая точность в выявлении и дифференцировке очагов печени по данным литературы разнится. Часто очаги ГЦР могут иметь различную эхоструктуру (гипо-, гиперэхогенные или мишеневидные образования), иногда напоминая регенеративные узлы при циррозе или гемангиомы.

Чаще всего при УЗИ печени ГЦР размером менее 3 см представлена хорошо ограниченным гипоэхогенным образованием; очаги более 3 см отличаются наличием стеатоза, кальцификации, некротических изменений и кровоизлияний и лоцируются как гиперэхогенные [162].

По данным Бондаревского И.Я. чувствительность УЗИ при диагностике ГЦР составляет 95%, метастатического поражения – 86%, гемангиом печени – 98%, аденом печени – 94% (рис. 1, рис. 2) [149].

В другом исследовании чувствительность УЗИ при обнаружении доброкачественных очаговых образований составляет 80,6%, а специфичность метода зависит от объема и размера очага печени, и составляет 54,7% для образований менее 5 см, 66,6% – при многоочаговом поражении печени и 22,2% при размеров образований более 5 см в диаметре, что связано с их неоднородной эхоструктурой [155].

В другом источнике указано, что чувствительность УЗИ в обнаружении очагов ГЦР составляет 63% [110].



*Рис.* 1. Эхограммы очаговых образований печени доброкачественной природы: А – гиперэхогенное образование (1) с разряжением в центре – кавернозная гемангиома, Б – гипоэхогенное образование (2) с четкими ровными контурами – аденома, В – анэхогенное округлое образование с четкими контурами (3), акустическое усиление сигнала (4) за образованием («хвост кометы») – киста [149].



*Рис.* 2. Эхограммы очаговых образований печени злокачественной природы: А – крупный изоэхогенный очаг (1) с полостью распада в центре – ГЦР, Б – сгруппированные гиперэхогенные очаги (2) с гипоэхогенными ободками – метастазы рака толстой кишки [149].

# 1.4.1.2 УЗИ с контрастным усилением

Последние несколько лет в зарубежной и отечественной литературе появилось большое число сообщений о высокоэффективном применении УЗИ с контрастом для выявления опухолевых заболеваний различной локализации. УЗИ с применением контрастных средств позволяет провести не только качественный, но и количественный анализ гемодинамики образования [13]. Кроме того, УЗИ с контрастным усилением (КУ) можно проводить у пациентов, имеющих аллергические реакции на контрастирующий агент при проведении КТ и МРТ, с хронической болезнью почек [15].

Ультразвуковые контрасты принципиально отличаются от контрастных веществ, используемых в других отраслях лучевой диагностики. Основной принцип формирования контрастного УЗ изображения основан на разности ультразвукового импеданса частиц контрастного вещества и среды, где этот контраст находится. Возникающее при этом усиление обратного рассеивания сигнала, изменение степени затухания УЗ сигнала или изменение частоты отраженного УЗ сигнала являются причиной феномена «контрастирования» [170]. Сосудистые фазы при ультраз, вуковом контрастном исследовании печени схожи с КТ и МРТ, прогрессируют от артериальной до портовенозной фазы и заканчиваются отсроченной фазой.

Основным достоинством УЗИ с КУ является возможность оценить архитектонику опухолевого сосуда, чувствительность ЧТО повышает обнаружения очаговых образований печени, также точность a доброкачественных дифференцировки злокачественных И очаговых образований [116]. Так, было показано, что чувствительность обнаружения метастазов печени с помощью УЗИ с КУ (рис. 3) аналогична КТ и составила 80-90% [68], а специфичность для гиперваскулярных узлов при ГЦР выше, в сравнении с КТ или МРТ, особенно при небольших размерах (<2 см) узла [129].



*Рис. 3.* УЗИ печени с КУ. Метастаз колоректального рака в печени (стрелка). В серошкальном изображении визуализируется как гипоэхогенный участок с нечеткими неровными контурам. После введения контраста в венозную фазу выглядит гипотенсивным. Контраст вымывается, сохраняется четкая демаркация по контуру очага [170].

УЗИ с КУ позволило повысить диагностическую точность УЗИ и снизило частоту последующего использования других методов визуализации и биопсии печени с целью окончательной верификации диагноза ГЦР. Однако чувствительность метода при обнаружении узлов малого размера

такая же, как и у обычного УЗИ, в связи с чем УЗИ с КУ не рассматривается в качестве метода скрининга на ГЦР в большинстве стран Евросоюза и США [53–56].

1.4.1.3 Эластография и эластометрия

Также одним из инструментов УЗИ является эластография и эластометрия печени, оценивающие консистенцию очаговых образований и позволяющие с высокой точностью дифференцировать гиперэхогенные образования между собой.

Применение эластографии у пациентов с объемными поражениями печени позволяет произвести измерение скорости сдвиговой волны, пропорциональной жесткости ткани исследуемого органа, и определить максимальные и минимальные ее показатели, как в патологическом очаге, так и в «интактной» паренхиме печени вне очага. Большой разброс этих значений может указывать на наличие злокачественного процесса [181].

Так, в исследовании Агаевой З.А. было продемонстрировано, что применение эластографии позволило выявить изоэхогенные паренхиме печени очаги, которые не визуализировались при традиционном УЗИ, а также улучшило информативность тонкоигольной пункционной биопсии за счет лучшей визуализации патологического очага [139].



*Рис.4.* А) Эластометрия гемангиомы (стрелка) в правой доле печени. Показатель скорости распространения поперечной волны (СРПВ) в центральных отделах гемангиомы был до 0,63 м/с Б) Эластометрия метастаза колоректального рака в правой доле печени. Показатель СРПВ в периферических отделах опухоли был до 4,18 м/с[147].

В работе Бердникова С.Н. применение импульсно-волновой эластографии и эластометрии позволило дифференцировать метастазы колоректального рака в печени от гемангиом с чувствительностью и специфичностью 100%, в том числе мелкие очаги размером от 0,5 см до 1,0 см [147] (рис 4).

# <u>1.4.1.4 Сравнение диагностической точности УЗИ с другими методами</u> <u>лучевой диагностики</u>

По мнению некоторых исследователей, УЗИ с КУ не уступает в точности КТ и МРТ с КУ [22, 30]. Согласно ряду публикаций, применение внутривенного контрастирования при УЗИ позволяет добиться большей чувствительности и специфичности, сопоставимой с КТ или с МРТ с КУ [77, 117, 140]. В частности, при использовании эхоконтрастных препаратов точность диагностики ГЦР у пациентов с циррозом достигает 89,3% при размерах опухоли менее 2 см и 100% при размерах более 2 см [165].

Несмотря на то, что УЗ-метод полезен при начальном обследовании больных, 50% результатов являются ложноотрицательными при дифференцировке злокачественного и доброкачественного процессов в паренхиме печени [150].

Хотя осуществляется перспективное развитие УЗИ, данный метод является операторо-и аппаратозависимым методом, трудно повторяемым. Так, при динамическом УЗИ сложно вывести одинаковые срезы для сравнения размеров очага, что не позволяет оценить результат лечения по системе RESICT.

### 1.4.2. Компьютерная томография

### <u>1.4.2.1 Одноэнергетическая КТ</u>

КТ применяется для выявления патологии печени при помощи компьютерной обработки данных рентгеновского облучения организма.

По данным Franco A. чувствительность КТ с контрастированием при диагностике очагов печени составляет 66% [39].

С введением в практику КТ стало возможным проводить более полную дифференциальную диагностику очаговых образований в печени, а также фиксировать особенности строения и вовлечение в патологический процесс сосудов печени, что имеет большое значение при стадировании заболевания и планировании хирургического лечения [143].

При нативной КΤ хорошо визуализируются гиподенсные И гиперденсные образования, которые могут содержать отложения кальция (холангиокарцинома, метастазы, В основном колоректального рака, фиброламеллярная карцинома, гемангиома), кистозный компонент, жир ГЦР, (аденома, ангиомиолипома, метастазы липосаркомы) ИЛИ кровоизлияние (аденома, ГЦР).

Однако, дифференциальная диагностика небольших гиповаскулярных образований, например, метастазов малых размеров, простых кист печени или небольших гемангиом часто затруднительна [16].

При использовании внутривенного контрастирования анализируются томограммы, полученные в артериальную, венозную и отсроченную фазы КУ. При этом, гиперваскулярными образованиями считаются те, плотность которых на 10 ед. НU выше плотности паренхимы печени в артериальную или венозную фазы контрастирования [25].

Кровоснабжение паренхимы печени осуществляется двумя путями: артериальное за счет ветвей печеночной артерии (около 30% общего кровотока) и венозное за счет портальной вены (примерно 70% общего кровотока).

Гиперваскулярность образований может быть обусловлена артериовенозной мальформацией с развитием гиперваскулярного дольчатого солидного образования, например ФНГ [20, 136] (рис.5).

В злокачественных образованиях гиперваскулярность обусловлена патологическим неоангиогенезом, необходимым для дальнейшего роста опухолевого узла [175].



*Рис.5.* Компьютерные томограммы при ФНГ: А – появление гиперденсного участка звездчатой формы в венозную фазу контрастирования (стрелка), Б – однородное контрастирование образования в отсроченную фазу [145].

# 1.4.2.2 КТ-характеристики очаговых образований печени

1) В зависимости от структуры гемангиомы выделяют капиллярную и кавернозную гемангиомы. Капиллярная гемангиома часто визуализируется как локальное расширение вены, пониженной плотности около 24-54HU, однородной структурой, с четкими контурами. Кавернозная гемангиома также неоднородной структуры, в некоторых случаях в гемангиоме могут определяться кальцинаты.

Патогномоничным признаком любого типа гемангиомы является неравномерное накопление контрастного препарата в периферических отделах опухоли в артериальную фазу с последующим распространением области контрастирования к центру, а также соответствие плотности гемангиомы плотности аорты во все фазы контрастирования [179].

2) Вторым по распространенности образованием печени является аденома. На бесконтрастных компьютерных томограммах аденома изо- или незначительно гиподенсивна паренхиме печени, однородной структуры с четкими ровными или волнистыми контурами. В отличие от гемангиом, аденома не имеет связи с внутрипеченочными венами [163]. Благодаря артериальному кровоснабжению, аденомы быстро накапливают контрастные вещества, гиперваскулярны в артериальную фазу, а затем медленно

«вымывают» контраст, в то время как для ГЦР характерно быстрое «вымывание» контрастного вещества.

3) ФНГ на КТ визуализируется как гиподенсная зона с четкими контурами, при КУ – в артериальную фазу определяется сильное, но непродолжительное накопление контрастного вещества, в центре очага может определяться более низкая плотность (за счет центрального рубца), в ранней артериальной фазе могут быть видны сосуды по периферии. В портальную фазу ФНГ становится изо- или гиподенсивным к паренхиме печени и едва визуализируется в отсроченную фазу контрастирования. В 80% случаев в позднюю отсроченную фазу КУ центральный рубец в структуре ФНГ становится гиперденсивным[12].

4) Узлы ГЦР на изображениях КТ чаще всего имеют нечеткие неровные контуры, за счет инфильтративного роста, плотность очага на 15-20HU ниже, чем у неизмененной паренхимы печени.

Большинство ГЦР накапливают контрастное вещество и лучше визуализируются в артериальную фазу, позже «вымывая» контраст в портальную фазу.

В работе Тумановой У.Н. продемонстрированы особенности кровоснабжения гепатоцеллюлярной опухоли при сравнении данных дооперационной КТ с КУ и результатом морфологического исследования операционного материала. Наиболее васкуляризованным образованием является высокодифференцированный рак, а наименее васкуляризованным низкодифференцированный рак. Определение истинного компьютерного показателя общей васкуляризации опухоли необходимо проводить с учетом коэффициента разности концентрации притоков[178].

5) Гиповаскулярные опухоли, а именно холангиокарциномы, лучше визуализируются в портальную фазу в виде гиподенсного очага. В отсроченную фазу скорость вымывания контрастного вещества медленная вследствие задержки контраста за счет фиброзной стромы холангиокарциномы [21, 90].

27

6) Метастазы в печени чаще всего определяются как множественные округлые образования неоднородной плотности, с нечеткими неровными контурами, могут определяться участки некроза, плотность 10-45HU; при некоторых типах опухолей плотность метастазов может быть выше плотности паренхимы и достигать 65-8HU. По другим наблюдениям метастазы могут быть окружены ободком пониженной плотности, что улучшает их визуализацию. При наличии кальцинатов в очагах поражения, можно заподозрить у больного наличие колоректального рака ИЛИ остеосаркомы. При КУ метастазы могут визуализироваться как гипо- или гиперденсивные образования, в зависимости от природы первичной опухоли. Часто определяется гиперденсивный ободок, так называемый «симптом венчика», за счет отека паренхимы печени вокруг быстро растущего новообразования. Точность КТ в диагностике метастазов печени составляет 86% [163].

#### <u>1.4.2.3 КТ-перфузия</u>

По данным литературы[134] известно, что различные гистологические типы опухолей печени характеризуются индивидуальными особенностями кровоснабжения. Одной количественной ИЗ методик оценки гемодинамических свойств тканей является перфузия. Она позволяет диагностировать морфологические изменения, определять функциональные параметры органов и тканей, а также более эффективно обнаруживать изоваскулярные опухоли [181]. Оценка перфузии с помощью динамической КТ осуществляется путем регистрации изменений денситометрических характеристик ткани по мере прохождения йодорастворимого контрастного сосудистой сети [10]. Метод КТ-перфузии помогает препарата по количественно оценить гемодинамические свойства тканей различных опухолей печени, что может быть применяться не только в первичной диагностике, но и при оценке эффективности проводимого лечения [153].

Так, средние значения артериального кровотока печени повышены в злокачественных образованиях, включая метастатические, но наиболее

28

выраженное повышение отмечается в паренхиме узлов гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного рака. Для этой же группы первичных опухолей печени характерно выраженное повышение значений печеночного кровотока, в отличие от метастатических очагов (рис.6) [153].



*Рис. 6.* КТ-перфузионные томограммы метастаза рака толстой кишки в левой доле печени (А, стрелка). Перфузионные карты: печеночного кровотока (Б), объема крови в общей массе опухоли (В), артериального печеночного кровотока (Г) [153].

# 1.4.2.4 Двухэнергетическая компьютерная томография

Еще одним методом лучевой диагностики является ДЭКТ, при выполнении которой осуществляется анализ поглощения не одного, а двух спектров рентгеновского излучения, что позволяет получить дополнительную информацию о химическом составе тканей.

В отечественной литературе есть данные, демонстрирующие статистически достоверную разницу показателей, вычисляемых при ДЭКТ (индекс наклона виртуальной спектральной кривой, абсолютная и нормализованные по аорте и паренхиме печени концентрации йода), между гемангиомами и злокачественными образованиями (первичными и метастатическими) печени [160].

#### 1.4.3 Магнитно-резонансная томография

Высокая контрастность мягких тканей, использование режима ДВИ, внутривенное контрастирование, в том числе и использование гепатотропных препаратов, позволяет успешно применять МРТ для дифференциальной диагностики очаговых образований печени.

#### 1.4.3.1 Особенности МР-последовательностей

При анализе МР-исследований очагового поражения печени необходимо оценивать совокупность проявлений патологического процесса в Т1-, Т2-взвешенных последовательностях, а также на постконтрастных Т1-последовательностях после введения гадолиний-содержащего контрастного средства.

Первым и единственным разрешенным к применению в России гепатоспецифическим магнитно-резонансным контрастным средством (динатрия гадолинийявляется гадоксетовая кислота этоксибензилдиэтилентриаминуксусной кислоты — Gd-EOB-DTPA) Примовист. После болюсной инъекции гадоксетовой кислоты наблюдается линамическое контрастирование В артериальную, портовенозную И равновесную фазы, что позволяет, как и при использовании внеклеточных магнитно-резонансных контрастных средств, получить общую информацию о контрастировании образований печени [35, 63].

Накопление гадоксетовой кислоты в гепатобилиарную фазу (через 10— 20 мин после введения) происходит в неповрежденных гепатоцитах, у которых мембране имеется специфический транспортер ОАТР-8 [120]. При этом гепатоциты со сниженной функцией, а также образования, такие как кисты, гемангиомы, злокачественные опухоли, не накапливают контрастный препарат, что дает возможность дифференцировать доброкачественные образования от злокачественных, первичные опухоли от вторичных, отчетливо выявлять границы морфологических структур [115]. Режим ДВИ основан на регистрации изменений характера броуновского движения молекул воды при различных патологических процессах. При этом, степень ограничения диффузии в тканях коррелирует с целостностью клеточных мембран и клеточностью тканей [98].

Одним из методов диагностики очаговых образований печени является также использование ДВИ, основанного на «беспорядочном» движении молекул воды в тканях, ограниченного вследствие их взаимодействия с клеточными мембранами и макромолекулами.

Степень диффузии воды в биологических тканях обратно пропорциональна плотности клеток в единице объема и целостности клеточных мембран. Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) — параметр, зависящий от степени диффузии молекул воды за единицу времени. В солидных опухолях количество и плотность расположения молекул воды выше, чем в неизмененных тканях, что приводит к снижению диффузии и повышению ИКД.

Преимущество ДВИ заключается в том, что этот метод не требует введения контрастных препаратов и может применяться у больных со сниженной почечной функцией [159]. ДВИ позволяет: 1) дифференцировать доброкачественные образования от злокачественных, 2) определять степень дифференцировки опухолевых клеток, 3) оценивать ответ опухоли на различные методы лечения (такие как химиотерапия, химиоэмболизация и радиочастотная аблация) [50, 59, 119].

# 1.4.3.2 Характеристики очаговых образований на МР-изображениях

1) Билиарные кисты, однородно гипоинтенсивны в Т1- и однородно гиперинтенсивны в Т2-режимах [167].

2) Наиболее характерной особенностью гемангиом при внутривенном контрастировании является глыбчатое усиление сигнала по периферии очага, медленно нарастающее со временем, и полное или почти полное контрастирование всего очага в течение 10 мин [167].

31

3) ФНГ отображается в виде объемного образования, слабо гипоинтенсивного паренхиме печени в Т1-ВИ слабо гиперинтенсивного в Т2-ВИ, или изоинтенсивного и в Т1- и в Т2-ВИ. В его центральных отделах в 10–49% наблюдений выявляется звездчатый рубец (гипоинтенсивный в Т1- и гиперинтенсивный в Т2-режиме) [123].

В нативную фазу сигнал от ФНГ отличается от сигнала окружающей паренхимы незначительно. В артериальную фазу ФНГ гомогенно накапливает контрастный препарат и сигнал становится гиперинтенсивным, в венозную и отсроченную фазы образование медленно теряет контрастное вещество и становится незначительно гипер- или изоинтенсивным по сравнению с окружающей паренхимой печени (рис. 7). Центральный рубец состоит из фиброзной ткани и накапливает контрастный препарат лишь в отсроченную фазу, при этом в артериальную фазу хорошо контрастируется питающий сосуд [159].

Фиброламеллярный ГЦР также имеет центральный рубец, но при этом отсутствует питающий сосуд. И в том и в другом случае на 3-й минуте динамического сканирования происходит накопление контрастного вещества соединительной тканью рубца, поэтому в дифференциальной диагностике фиброламеллярного рака и ФНГ исследование в отсроченную фазу неспецифично, необходимо ориентироваться на артериальную фазу.

Внутривенное введение гадоксетовой кислоты позволяет повысить точность дифференциальной ΦΗΓ В диагностики И аденомы. гепатобилиарную фазу  $\Phi H\Gamma$ узлы накапливают контрастный гепатобиллиарный препарат гомогенно, в некоторых случаях имеют в центре зоны пониженной интенсивности. Для этих образований характерно гиперинтенсивного ободка, наличие ЧТО соответствует накоплению контрастного препарата в небольших желчных протоках по периферии образования. Чем больше размер ΦΗΓ, тем менее выражено гиперинтенсивное более выраженным кольцо И становится

32

гипоинтенсивный центральный звездчатый рубец в гепатобилиарную фазу (рис.7).

Аденомы, напротив, в гепатобилиарную фазу имеют гипоинтенсивный сигнал [159] (рис.8), также у них отсутствует гиперинтенсивный ободок накопления контрастного препарата, что позволяет дифференцировать аденому от ФНГ.



**Рис.** 7. МРТ органов брюшной полости с гадоксетовой кислотой при ФНГ (указано стрелкой): А – накопление контрастного препарата в артериальную фазу, контрастирование в венозную (Б) и отсроченную (В) фазы, слабо гиперили изоинтенсивный окружающей паренхиме сигнал в гепатобилиарную фазу (Г)[14].

4) В MPT настояшее время предоставляет возможности лля дифференциальной диагностики различных типов печеночно-клеточных аденом без проведения цитогенетической верификации, что очень важно в определении прогноза лечения конкретного больного. И тактики Воспалительная Т1ВИ имеет аденома на умеренно гипоили изоинтенсивный сигнал, на Т2ВИ — гетерогенное изображение с зонами умеренной гиперинтенсивности, но преимущественно однородным сигналом. На DWI и на картах ИКД воспалительная аденома представляет собой очаг с умеренно интенсивным сигналом. При контрастном усилении, как правило, наблюдается неоднородное контрастирование, нарастающее во время исследования и сохраняющееся в гепатобилиарную фазу (рис. 8).



**Рис. 8.** МРТ органов брюшной полости с гадоксетовой кислотой при аденоме (указана стрелкой): А – умеренное накопление контрастного препарата в артериальную фазу, контрастирование не усиливается в венозную (Б), и отсроченную (В) фазы контрастирования. На ДВИ (Г) - умеренно интенсивный сигнал[14].

На Т2-ВИ по периферии очагового образования визуализируются так называемый «симптом Атолла», вызванный расширенными синусоидами в структуре аденомы.

Стеатотическая аденома может быть как гипо-, так и гиперинтенсивной на Т2-ВИ. При динамическом сканировании отмечается умеренное контрастное усиление в артериальную фазу, которое не усиливается ни в портальную, ни в отсроченную фазу. Важным критерием является «вымывание» контрастного вещества в печеночно-специфическую фазу [23].

5) ГЦР наиболее часто проявляется как гипоинтенсивное на T1- и умеренно гиперинтенсивное на T2-изображениях образование с рестрикцией диффузии, диффузно неоднородно накапливающее контрастный препарат.

Однако возможны и другие варианты: интенсивность сигнала зависит от наличия в узлах в разной пропорции жира, меди, железа, белка и гликогена [2].

Большую значимость для диагностики ГЦР имеют динамические фазы контрастирования, ведь ГЦР — гиперваскулярное образование, интенсивно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу исследования.

Паренхима печени накапливает контрастный препарат постепенно, сигнал становится наиболее интенсивным к отсроченной фазе. В эту фазу происходит «вымывание» контрастного препарата из узла ГЦР, и он становится гипоинтенсивным по сравнению с окружающей паренхимой печени (рис. 9).

Следует иметь в виду, что до 20% ГЦР гиповаскулярны, обычно это высокодифференцированные узлы диаметром менее 20 мм [21].

При введении примовиста высокодифференцированный ГЦР (с функционирующими гепатоцитами) дает изо- или гиперинтенсивный сигнал в гепатобилиарную фазу, низкодифференцированный рак выглядит гипоинтенсивным по сравнению с окружающей паренхимой [76].

ДВИ в исследовании очагов, подозрительных на ГЦР, позволяет не только дифференцировать доброкачественные образования от злокачественных, но и оценивать ответ ГЦР на различные методы лечения.

Имеются данные, что на разных этапах лечения меняются диффузионные характеристики тканей, что позволяет судить о степени злокачественности этих образований [50].

Однако на фоне цирроза, при котором коэффициент диффузии в паренхиме печени снижен, диагностика узлов ГЦР снижается [11].



Рис. 9. Магнитно-резонансные томограммы органов брюшной полости с гадоксетовой кислотой при ГЦР (стрелка). а — артериальная фаза; б портовенозная фаза; в — отсроченная фаза; г — гепатобилиарная фаза контрастирования. При динамическом сканировании ГЦР выраженно накапливает контрастный препарат в артериальную фазу (a), затем постепенное контрастного препарата. происходит «вымывание» В гепатобилиарную фазу (г) образование выглядит гипоинтенсивным по отношению к окружающей паренхиме печени (низкодифференцированный рак) [159].

6) Метастатические очаги обычно несколько гипоинтенсивны в Т1- и слегка гиперинтенсивны в Т2-режиме. Некоторые метастазы (например, некротические, опухолей поджелудочной железы, феохромоцитомы, рака почки) имеют высокий сигнал в режиме Т2, что может напоминать картину гемангиом. На постконтрастных изображениях метастатические очаги характеризуются кольцевидным усилением сигнала по периферии очага (симптом «ободка») [167].
<u>1.4.3.3 Сравнение диагностической ценности МРТ с другими методами</u> лучевой диагностики

Согласно результатам недавних исследований продемонстрирована тенденция к повышению диагностической точности МРТ с использованием гадоксетовой кислоты по сравнению с КТ при выявлении ГЦР у больных циррозом печени, в частности, при размерах опухоли менее 2 см [176].

По данным исследований, оценивающих возможность сочетанного применения таких методов диагностики, как КТ и МРТ, при выявлении очагов злокачественной природы, гемангиомах, кистозных изменениях чувствительность как МСКТ, так и МРТ была одинаковой. МРТ с гадоксетовой кислотой в гепатобилиарную фазу, в отличие от КТ, помогло уточнить злокачественную природу изменений печени и позволила выявить мелкие (4- 6 мм), метастатические очаги. МРТ имела преимущества перед КТ при выявлении холангиокарциномы, осложнённых кист (на Т2изображениях взвешенных позволила определить ИХ наличие И характер). В неоднородный жидкостной случаях эхинококкоза, при «молодых» кистах преимущество в диагностике было на стороне МРТ, при обызвествлении – на стороне КТ [154].

Отдельного внимания заслуживает диагностика гемангиом на фоне жировой дистрофии печени. При этом более высокой чувствительностью обладает МРТ с внутривенным контрастированием, в сравнении с КТ или УЗИ, как в случае выявления одиночных, так и множественных гемангиом [169].

В работе Бахшиева Б. А. показана сравнительная оценка методов визуализации опухолей печени. Диагноз опухоли печени был подтвержден морфологически. При УЗИ специфичность метода составила 74%, чувствительность - 70%. При КТ специфичность метода составила 92%, чувствительность - 89%. При МРТ исследовании специфичность и чувствительность составили 86% и 82% соответственно [146].

По результатам обзора литературы МРТ с применением ДВИ и примовистом имеет более высокую специфичность и чувствительность в обнаружении очаговых поражений печени чем КТ и составляла 94 и 82-89%, соответственно[166].

Тем не менее, несмотря на высокую информативность МРТ, у КТ брюшной полости остается ряд существенных преимуществ: более высокое пространственное разрешение КТ и скорость сканирования, хорошая визуализация плотных структур (инородные тела, дренажные трубки, обызвествления), отсутствие специальных требований к инструментарию и артефактов, связанных с наличием металла в теле пациента.

КТ является методом выбора при оценке взаимоотношения сосудов и очага в печени, что важно в предоперационной подготовке пациента. К тому же, информативность изображения МРТ брюшной полости сильно зависит от качества выполнения команд пациентом во время сканирования [144].

#### 1.4.4. Радионуклидные методы

Радионуклидное исследование основано на регистрации сцинтилляций изотопов, концентрирующихся в печени. По скорости накопления изотопа и выведению его из печени можно судить о функциональной активности гепатоцитов [143].

#### 1.4.4.1 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Одним ИЗ радионуклидных методов является однофотонная томография (ОФЭКТ) \_ эмиссионная компьютерная разновидность эмиссионной томографии, позволяющая создавать томографическое изображение распределения радионуклидов. При ОФЭКТ печени используют гепатотропные радиофармпрепараты, меченные 99mTc с энергией гаммаквантов 140 кэВ, что является оптимальным для их регистрации гаммакамерой при низкой лучевой нагрузке на пациента. ОФЭКТ дает возможность получить послойную картину распределения радиоиндикатора в органе с последующей реконструкцией его трехмерного изображения. Важно отметить, что ОФЭКТ дает возможность вычисления объема функционирующей ткани органа путем суммирования объемных элементов, формирующих изображения срезов органа [164].

В отечественных работах показана оценка возможностей сцинтиграфии печени с мечеными 99mTc-аутоэритроцитами в выявлении очаговых изменений с позиции функциональной диагностики: в зависимости от характера распределения меченых радиоактивной меткой аутоэритроцитов в очагах, были выявлены горячие очаги (с повышенным локальным распределением меченых эритроцитов), что говорит о их сосудистой природе; холодные очаги (гипо- и аваскулярные образования), которые могут быть как доброкачественные, так и злокачественные) [148].

Одну из ключевых ролей в повышении резектабельности больных с метастатическим поражением печени играет внедрение В практику добиться интервенционных технологий, позволяющих викарной гипертрофии одной из долей печени (эмболизация ветви воротной вены) за счет пролиферации и гипертрофии функционально активных гепатоцитов [65].

Так как применение неоадъювантной химиотерапии снижает функциональную активность остающейся после резекции паренхимы печени (future liver remnant – FLR).  $O\Phi\Im KT$  прекрасно помогает определить, как анатомический объем каждой ИЗ долей печени, так И объем функционирующей паренхимы преимущественное печени, И ee расположение по долям печени (рис. 10) [180].



*Рис.* 10. ОФЭКТ/КТ-изображение органов брюшной полости: А – функционирующая паренхима печени преимущественно локализуется в левой доле печени, Б – в левой доле функционирующая паренхима практически отсутствует[180].

#### 1.4.4.2 Позитронная эмиссионная томография

ПЭТ относится к методам радионуклидной визуализации. Метод совмещённой ПЭТ-КТ позволяет не только выявить очаговое образование и определить его локализацию в паренхиме печени, но и определить метаболизм на молекулярном и клеточном уровнях в нем. ПЭТ-КТ проводится не только пациентам с верифицированным онкологическим заболеванием с целью определения распространенности процесса, но и для дифференциальной диагностики очаговых образований печени. При этом выявление первичного очага при метастазах в печень составляет около 40 %, что зависит от гистологического типа первичной опухоли, размеров первичного очага и множественности вторичного поражения различных органов и систем[177].

При диагностике объёмных образований печени наиболее часто применяется ПЭТ и ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой, меченой радиоактивным изотопом Фтор-18 (18F-ФДГ) в режиме «Whole body». При исследовании метастатического поражения печени чувствительность этого метода достигает 94 %, а специфичность 100 % [156].

Однако другие поражения также могут проявлять повышенную метаболическую активность, а невозможность их дифференцировки с метастазами может привести к неправильному лечению.[118] Динамическая ценность ПЭТ более очевидна в выявлении метастазов по брюшине, однако, с учетом оснащенности ряда клиник, не всегда доступна для ранней диагностики патологического процесса [15, 152].

Если говорить о ГЦР, то возможности ПЭТ в диагностике данного заболевания еще недостаточно изучены. По данным мировой литературы чувствительность метода (в зависимости от применения различных радиофармпрепаратов) составляет от 47 до 87%. При этом выраженный захват глюкозы происходит именно в высокодифференцированных ГЦР, в то время как визуализация ее низкодифференцированных форм крайне затруднена или невозможна [165].

#### 1.4.5. Морфологическое исследование

Для верификации очагового образования применяют пункционную биопсию печени с последующим гистологическим И иммуногистохимическим анализом полученного биоптата. Манипуляция К осуществляется под контролем ультразвукового исследования. противопоказаниям относят: тяжелое состояние пациента, тромбогеморрагический синдром, асцит, билиарный блок и др. [143].

При исследовании биопсийного материала возникают сложности дифференциальной диагностики первичных и вторичных опухолей печени. Комбинирование морфологических, иммуногистохимических методов, а также их сопоставление с клинико-лабораторными данными позволяет обеспечить достоверную диагностику первичных опухолей и метастатических очагов печени. На светооптическом уровне низко- и недифференцированные первичные карциномы печени в большинстве случаев обладают выраженным сходством. Следовательно, возникает необходимость определения иммуногенотипа образования.

Согласно работе Ишенко P.B.. ланным. полученным В ЛЛЯ гепатоцеллюлярного рака характерна экспрессия гепатоцитарного антигена Hep Par1. Для холангиоцеллюлярного рака патогномоничным является выявление выраженной положительной иммунореактивности с антителами к виллину. Таким образом, иммуногистохимическое типирование с применением относительно небольшого арсенала моноклональных антител позволяет достоверно объективно установить диагноз первичной опухоли, уточнить ее гистогенетическую принадлежность или исключить наличие первичной опухоли в печени [157].

Необходимо также помнить, что не всегда стоит подтверждать диагноз пункционной биопсией. В литературе имеется множество примеров обсеменения опухолевыми клетками и роста опухоли по ходу пункционного канала [4, 19, 32], поэтому цитологическую верификацию онкологических заболеваний следует производить только в случае неоперабельности. Если

планируется радикальное оперативное вмешательство, необходимо стремиться получить максимальный объем информации без биопсии.

#### 1.5. Основные принципы ДЭКТ

Визуализация методом КТ основывается на прохождении фотонов, образованных рентгеновской трубкой через тело человека [66, 100]. В лучевой диагностике этот эффект основан на двух принципах взаимодействия фотонов: Комптоновском рассеянии и фотоэлектрическом поглощении [66, 100].

При Комптоновском рассеянии фотоны рентгеновского излучения вытесняют слабо связанные электроны внешней оболочки атома. Фотоэлектрическое поглощение основано на том, что фотон рентгеновской трубки взаимодействуют с прочно связанными электронами внутренней оболочки атома (К-оболочки). Это взаимодействие приводит к полному поглощению фотона и вытеснению электрона из К-оболочки атома. При этом не происходит рассеяния радиации. Хотя вероятность Комптоновского взаимодействия зависит исключительно от электронной плотности материи, тем самым обеспечивая некоторую информацию о контрастности различных тканей, фотоэлектрическое поглощение в большей степени зависит от атомного номера абсорбирующего атома. Фотоэлектрическое поглощение представляет собой основной способ взаимодействия рентгеновских лучей в веществах с высоким атомным номером (йод, барий, ксенон и, в меньшей степени, кальций) [66, 100].

Резкое усиление затухания, называемое К-краем, наблюдается при энергии фотонов выше, чем энергия К-оболочки, т.к. эти фотоны будут поглощены с большей вероятностью, чем фотоны с энергией ниже, чем у Коболочки. Основываясь на комбинации этих эффектов, ткани с небольшой разницей атомных чисел приводят к большим различиям вероятных фотоэлектрических взаимодействий. Это, в свою очередь, приводит к

разному поглощению рентгеновских фотонов, что приводит к большему контрасту ткани [66, 85, 100, 106, 107, 128].

Дифференцировка различных материалов при ОЭКТ основывается на способности материалов поглощать рентгеновские лучи, что выражается в КТ числах в единицах Хаунсфилда. Это произвольные единицы поглощения рентгеновского излучения, калиброванные по отношению к воде. В связи с этим, КТ числа являются неоднозначными для дифференцировки материалов из-за значительного перекрытия способности разных материалов поглощать рентгеновское излучение. ДЭКТ может улучшить дифференцировку тканей основываясь на высчитывании КТ чисел на разных энергетических уровнях [54].

К-края основных химических элементов из которых состоит человеческое тело – такие как О, С, Н, N – очень низкий (около 0,01 – 0,53 кЭ вольт). Эти значения существенно ниже по сравнению с К-краями других клинически значимых материалов при медицинской визуализации, таких как кальций (4,0 кэВ) и йод (33,2кэВ) [49] [37]. Поэтому ДЭКТ способна различать кальций и йод от мягких тканей на основании их различных Ккраев и поглощения на разных энергетических уровнях [18, 32, 37, 43, 49, 54].

Разница между КТ-индексами для любых двух материалов определяется различием между спектрами низких и высоких энергий и эффективными атомными номерами оцениваемых материалов [43, 49, 54, 97]. Чем больше спектральное различие веществ, тем проще различить два материала, особенно для веществ со схожими эффективными атомными номерами [97].

Спектральный анализ предоставляет возможность дифференцировать клинически значимые вещества с различным элементарным составом на основе характерных к-края и различий в поглощении излучения при разных энергиях (рис. 11) [30, 32, 41, 43, 54, 100, 112].

Элементы, входящие в состав мягких тканей (в основном, водород, кислород, углерод и азот), имеют более низкие атомные числа, чем кальций и

элементы, присутствующие в следовых количествах (такие как железо, медь, цинк, йод и марганец), а также входящие в состав вводимых веществ (барий, йодсодержащие контрастные препараты и гадолиний) (таблица 1).

Спектральный анализ также позволяет характеризовать сложные вещества, такие как мочевая кислота, жир и различные составляющие конкрементов в почках.

К сожалению, существует высокая степень перекрытия между спектрами энергии рентгеновских лучей, генерируемыми при низких (80 кВ) и высоких (140 кВ) пиковых потенциалов рентгеновской трубки. Этот эффект приводит к снижению эффективности дифференцировки материала с помощью ДЭКТ, что усугубляется значительным увеличением шума на восстановленных наборах данных от ДЭКТ [97].

Таблица 1

## Рентгенологическая значимость некоторых химических элементов, используемых в диагностической визуализации.

Рентгенологическая значимость	Химические элементы (атомный
	номер, Z)
Первичные составляющие тела	Водород (1), углерод (6), кислород
(мягкие ткани)	(8), a30T(7)
Первичные составляющие тела	Кальций (20)
(минерализация костей), аномальное	
осаждение в мягких тканях	
Рассеянные элементы, нарушение	Железо (26), медь (29), цинк (30),
метаболизма/болезни накопления	йод (53)*, марганец (25)
(болезнь Вильсона, гемосидероз)	
Контрастные препараты	Барий (56), йод (53)*, гадолиний
	(64), ксенон (54)**
Молекулярная визуализация при КТ:	Золото (79)

контрастный	преп	арат	на	основе				
наночастиц (9	98)							
Примечание.	ДЭКТ	позвол	яет	определит	ь состав	тканей,	оценить	накопление
контрастного препарата на основе различных атомных чисел и затухании составляющих								
веществ.								

\*Йод относится к двум категориям значимости: как микроэлемент, необходимый для нормального функционирования организма, и элемент, участвующий в нарушениях метаболизма и болезней накопления, так в составе контрастных препаратов.

\*\*Ксенон, инертный газ, используется в качестве ингаляционного контрастного препарата для оценки дыхательных путей и паренхимы легких.



Puc. *11*. Материал-специфические кривые поглощения излучения В зависимости от энергетического уровня излучения. На схеме показаны номера различных веществ (вода, гидроксиапатит, йод и кальций) для различных энергий рентгеновских лучей (keV). Индивидуальный для различных веществ профиль затухания является основой разделения ДЭКТ. Обращает внимание различие в большем затухании при низких энергиях, так как энергия фотонов приближается к характерной для каждого вещества энергии связи. Затухание дистиллированной воды равно нулю при всех энергиях рентгеновских лучей. Наблюдается значительное увеличение затухания йода при более низких энергиях, чем с другими материалами с более низкими атомными числами.



*Рис.* 12. Схема 140кВ рентгеновского спектра без (а) и с фильтром с оловом (Sn140) (b). Отмечается существенное увеличение средней энергии рентгеновского спектра на b из-за преимущественного поглощения фотонов низкой энергии с использованием оловянного фильтра.

Для увеличения спектрального различия при ДЭКТ могут быть использованы разные методы.

Первый метод основан на увеличении дозы облучения для достижения более высокого отношения контраст-шум, и, таким образом, увеличить качество материал-специфических ДЭКТ изображений.

Другой метод ДЭКТ применим на ДЭКТ-сканере с двумя источниками излучения заключается в увеличении фильтрации для трубки с высокой энергией (Рис. 12). [58, 97, 99]

#### 1.6. Разные методы ДЭКТ

Существуют разные методы проведения ДЭКТ. На сегодняшний день основными методами являются: последовательное сканирование при разном напряжении трубки, ДЭКТ с двумя источниками излучения состоящая из двух систем рентгеновская трубка – детектор, с разными настройками пикового напряжения рентгеновских трубок, ДЭКТ с одним источником излучения способный к быстрому переключению между низким и высоким напряжениями и ДЭКТ с одним источником излучения и с детектором способный к разложению энергий [32, 38, 43, 46, 56, 113] (рис. 13).



*Рис.* 13. (а) ДЭКТ с двумя источниками излучения состоящая из двух систем рентгеновская трубка – детектор, с разными настройками пикового напряжения рентгеновских трубок, (b) ДЭКТ с одним источником излучения способный к быстрому переключению между низким и высоким напряжениями и (c) ДЭКТ с одним источником излучения и с детектором способный к разложению энергий.

#### 1.6.1. Последовательная ДЭКТ

При методе последовательной ДЭКТ (Volume Dual Energy; GE Healthcare, Milwaukee, Wis) происходит два сканирования при напряжении 140 кВ и 80 кВ на одном анатомическом уровне [78]. Главное ограничение последовательной ДЭКТ это длительное относительно долгая отсрочка между сканированиями 80 и 140 кВ и долгим общим временем сканирования. Долгое время сканирования и, следовательно, выраженные артефакты от движения, негативно влияют на точность постобработки ДЭКТ. В следствии этого, данный метод не получил широкого распространения в клинической практике.

#### 1.6.2. ДЭКТ с двумя источниками излучения

Идея КТ систем с несколькими наборами КТ «трубка-детектор» была предложена впервые через несколько лет после введения КТ в клиническую практику [101, 102] Однако, первые томографы такого типа стали доступны только в 2006 году (Somatom Definition; Siemens Healthcare). Оснащенные двумя системами «трубка-детектор» направленные перпендикулярно относительно друг друга (рис. 14).



*Рис.* 14. ДЭКТ сканер с двумя источниками излучения; а – меньшая рентгеновская трубка; b – большая рентгеновская трубка.

При работе двух систем «рентгеновская трубка – детектор» при разном напряжении, происходит двухэнергетическое сканирование с очень близкими пространственными и временными параметрами разно энергетических серий изображений [43, 54].

ДЭКТ система позволяет независимо настраивать напряжения для каждой рентгеновской трубки, обеспечивая одинаковый выход фотонов при обоих напряжениях тока [43, 54, 55, 96, 97, 99]. Данный эффект может увеличить тканевую контрастность между двумя веществами и улучшить ДЭКТ-алгоритмы такие как автоматическое удаление кальция для лучшей визуализации просвета сосудов при ДЭКТ-ангиографии [96, 97, 99].

# 1.6.3. ДЭКТ-сканеры с одним источником излучения с быстрым переключением напряжения

При другом методе ДЭКТ используется КТ-сканер с одним источником излучения, способный к быстрому переключению пикового напряжения трубки. Данная методика основана на двух последних технических достижениях: высокочастотный генератор и новый сцинтилляторный материал с химической реплицированной кристаллической структурой (Gemstone detector; GE Healthcare) [38, 46, 56]. Эти два достижения значительно увеличивают скорость выборки данных, что позволяет

чередовать низко- и высокоэнергетические фотоны, исходящие из одного источника излучения, который быстро переключает напряжение во время ротации Гентри. Практически одновременное сканирование (временное разрешение 0,5 мс) двух наборов данных на разном энергетическом уровне минимизирует появление артефактов движения и не ограничивает поле обзора (50 см) [38, 46, 56] Кроме того, данная методика приводит к уменьшению артефактов жесткости пучка.

#### 1.7. Алгоритмы разделения веществ при ДЭКТ

#### 1.7.1. Алгоритмы двухкомпонентного разделения

Данные алгоритмы предполагают, что весь объем состоит только из двух предварительно выбранных веществ. Количество этих веществ в вокселе рассчитывается на основе свойств затухания при двух разных энергиях. Данное действие становится возможным, т.к. зависящее от энергии затухание предварительно вычисляется на основе массового коэффициента ослабления и атомного номера [1].

Вода и йод составляют основную пару веществ, преимущественно используемую клинической В практике. Водные карты являются отображением свойств веществ, которые сходны с водой и аналогичны обычным КТ-изображениям тканей, состоящих из элементов с низким атомным номером, т.е. мягкие ткани и связанные с ними заболевания (например, гипер- и гиподенсные поражения). Йодные карты показывают свойства веществ, похожих на йод (т.е. с высоким атомным номером), поэтому могут демонстрировать степень накопления йодсодержащего контрастного препарата. Таким образом, вещества, которые имеют атомный номер между йодом и водой (например, кальций), будут частично отображаться на водных картах, частично на йодных.

#### 1.7.2. Алгоритм трехкомпонентного разделения

Может показаться парадоксальным, что сочетание трех неизвестных веществ (например, не содержащая жира мягкая ткань, жир и йод – триплет,

применяемый в абдоминальной диагностике) выявляется с использованием двух разных спектров. Фактически, без использования дополнительной информации, выполнение данной задачи математически затруднительно.

Ограничение, которое позволяет решить данную задачу, - сохранение массы, в частности, масса внутри воксела должна равняться сумме отдельных относительных масс трех веществ, составляющих базовый набор (допущение о полноте) [72].

Данное допущение позволяет произвести трехкомпонентное разделение, предварительно вычислив относительную массы двух веществ с использованием обычных двухкомпонентных методов ДЭКТ и применяя недостающую часть к третьему веществу.

Трехкомпонентный алгоритм разделения предоставляет информацию о степени затухания и концентрации йода.

#### 1.7.3. Новые алгоритмы разделения компонентов

Хотя карты веществ из описанных выше алгоритмов успешно предпочтительно используются решения задач, для клинических характеризовать многокомпонентные составы тканей. Алгоритм разделения компонентов (Multimaterial decomposition многофакторного (MMD)) был предложен в качестве решения вопроса о разделении нескольких компонентов из данных ДЭКТ [81]. Данный алгоритм содержит наборы из трех компонентов (кровь-воздух-жир, жир-кровь-контрастный препарат, жир-железо-кровь). Исходные данные ДЭКТ обрабатываются с помощью триплетов, чтобы найти из них наиболее подходящий, который выделит компоненты. Например, MMD из данных ДЭКТ выделяет 80% крови, 19% жира и 1% контрастного препарата, что может применяться при формировании карт жира и железа для диагностики жирового гепатоза и гемохроматоза, для чего триплет жир-кровь-контрастный препарат лучше всего подходит. Таким образом, жировая карта будет показывать содержание 19% жира, карта железа – 0% железа (для любого другого вещества, не также 0%). входящего в триплет жир-кровь-контрастный препарат,

Используя данный подход, MMD-алгоритм может достаточно точно разделять данные ДЭКТ на несколько карт и совместно с виртуальными бесконтрастными (нативными) изображениями (В) применяться в диагностике жирового гепатоза и гемохроматоза [67, 81].

#### 1.8. Методы постобработки

Существует множество методов постобработки изображений ДЭКТ от просматривания изображений на двух различных энергетических уровнях до сложной количественной оценки. Некоторые методы требуют специального программного обеспечения для постобработки на специализированной рабочей станции.

В целом, существует 3 основных метода постобработки ДЭКТ: нематериалспецифический, материалспецифический и энергетическиспецифический методы [38, 46, 126]

## 1.8.1. Не-материалспецифические методы (изображения, не относящиеся к материал специфическим)

Для внедрения ДЭКТ в клиническую практику необходима генерация единого набора стандартизированных не-материалспецифических изображений полученной ДЭКТ-информации ИЗ для осуществления рутинной диагностической интерпретации. Несмотря на TO, ЧТО низкоэнергетические и высокоэнергетические наборы изображений могут независимо использоваться для рутинных диагностических целей, качество изображений каждого набора данных ниже в сравнении с качеством одноэнергетического (полихромного) сканирования. Генерация нематериалспецифических изображений, в которых объединена информация от низко- и высокоэнергетических наборов изображений в единый набор данных, способна устранить данную проблему.

Не-материалспецифические изображения генерируются без специального сложного анализа пост-обработки.

Преимущество не-материалспецифических изображений заключается в том, что они используют всю дозу излучения, получаемую при сканировании

на ДЭКТ, тем самым минимизируя квантовый шум. В клинической практике двухэнергетические не-материалспецифические изображения получаются в ходе линейного соотношения смешивания в отношении 70% информации от 140кВ набора данных и 30% от 80кВ набора данных. Нелинейный метод смешивания использует информацию от низкоэнергетического набора данных для высокоплотных областей изображений с высоким накоплением контрастного препарата. В свою очередь используется информация от высокоэнергетического набора данных для низкоплотных областей изображений, тем самым уменьшая уровень шума [5]. Предварительные данные показывают, что использование нелинейных методов смешивания улучшает субъективное восприятие качества изображения по сравнению с обычным методом линейного смешивания [2, 5, 36, 51]. Ограничением смешивания изображений является метода возможная неточность количественной оценки измерения поглощения излучения тканью.

## 1.8.2. Материалспецифический метод. Йодные карты

При анализе разложения на три компонента состав йода в изображении селективно определяется из трех веществ, например, мягкая ткань, жир и йод для исследования брюшной полости; мягкая ткань, йод и воздух для исследования органов грудной клетки; мягкая ткань, йод и кальций для исследования сосудов [5–7, 44, 45, 82]. При вычитании йода из изображений могут быть получены виртуальные бесконтрастные изображения (ВБИ) [4, 6, 7, 44, 45, 82]. При алгоритме разложения ткани на два компонента, характеристики поглощения излучения двух основных материалов, имеющих разные эффективные атомные номера (т.е. йод и кальций, или йод и вода) используются для получения двух наборов изображений, обычно называемые как изображения плотности материалов [38, 46, 56, 126].

Использование алгоритма разложения на три компонента в области изображения пространства обеспечивает как информацию о поглощении излучения в Хаунсфилдах, так и концентрацию йода мг/мл [4–7, 44, 45, 82]. В то время как, метод разложения на два компонента в проекционном

пространстве предоставляет информацию только о концентрации йода [46, 56].

Хотя ВБИ уровень шума на ниже. чем на традиционных бесконтрастных изображениях, существует определенная склонность к артефактам восприимчивости. Данные артефакты связанны с процессом постобработки, вычитанием кальция из нативного изображения. Результаты последних исследований показывают, что качество ВБИ сопоставимо с традиционными бесконтрастными изображениями. Таким образом. возможно проводить мультифазные сканирования органов брюшной полости без нативной фазы, что может приводить к уменьшению дозы облучения до 50% в сравнении с традиционной ОЭКТ [54, 56, 57].

Так как ВБИ получаются из серии ДЭКТ изображений после КУ, эти изображения лишены артефактов движения или дыхания, которые могут возникнуть между сканированиями [8, 27, 45].

#### 1.8.3. Энергетически-специфический метод

ДЭКТ позволяет проводить построение виртуальных монохромных изображений (ВМИ). Эти изображения имеют множество способов клинического применения, включая устранение артефактов жесткости пучка, оптимизацию качества изображений и устранение артефактов от металла.

#### 1.8.3.1. Устранение артефактов жесткости пучка

Артефакты жесткости пучка возникают при преимущественном низкоэнергетических фотонов общего поглощении ИЗ полихромного рентгеновского луча, проходящего через объект. Тем самым, после прохождения объекта исследования, отфильтрованный пучок получается более содержащий большее «жестким», количество непоглощенных высокоэнергетических фотонов, тем самым увеличивая среднюю энергию пучка [22, 135]. В результате, жесткий пучок приводит к появлению на изображениях артефактов в виде полосок и темных пучков (часто в области черепа, ребер, или таза) [22, 135].

Существует множество способов для устранения или уменьшения артефактов жесткости пучка [62]. Первый метод заключается в фильтрации высокоэнергетического пучка за счет уменьшения низкоэнергетической части спектра пучка. Другой метод заключается в применении алгоритмов корректировки. Так как эти алгоритмы оптимизированы для корректировки артефактов жесткости пучка от костных структур, они не подходят для устранения артефактов жесткости пучка от других материалов с высоким атомным номером (йод, барий, металлы) [62].

ДЭКТ может синтезировать ВМИ, основываясь на способности разложения материалов В области проекции [1, 42]. 3a счет перпендикулярного расположения систем «рентгеновская трубка –детектор», реконструкция ВМИ в области проекции затруднительна. Несмотря на то, что итеративная реконструкция способна исправить разницу между углами сканирования, ВМИ могут быть получены только из области изображений, используя ДЭКТ с двумя источниками излучения.

#### 1.8.3.2. Оптимизация качества и шума

В дополнение к исправленным артефактам жесткости пучка, ВМИ могут также быть использованы для увеличения отношения сигнал – шум йода [131, 133]. Возможно построение набор изображений на определенным энергетическом уровне от ДЭКТ для наилучшего качества постконтрастных изображений. Как правило, наилучшая серия изображений генерируется на уровне 60-70 кЭв при ДЭКТ как с одним, так и с двумя источниками излучения [131, 133].

Так как по мере того, как энергетический уровень отклоняется от значений 60-70 кЭв (выше 70 и ниже 60 кЭв), уровень шума увеличивается со скоростью, которая обратно пропорциональна энергетическому разделению между спектрами низких и высоких энергий [132, 137].

В недавнем исследовании на фантоме, Yu и др. [133] продемонстрировали, что оптимальный энергетический уровень увеличивается с увеличением размера фантома. Авторы этого исследования

также показали, что при малых размерах фантома соотношение йодный контраст–шум можно улучшить, выбирая ВМИ на более низком энергетическом уровне, из-за увеличения поглощения йодом фотонов посредством фотоэлектрических взаимодействий.

Полученные данные исследований предполагают, что ВМИ могут улучшить качество изображений в сравнении с традиционной одноэнергетической 120 кВп томографии при той же полученной эффективной радиационной дозе [80, 131, 133].

#### 1.9. ДЭКТ в диагностике заболеваний печени

Визуализация гиперваскулярных метастазов печени (при почечноклеточной карциноме, меланоме, нейроэндокринных опухолях, раке щитовидной железы И дp.) ИЛИ скрининг и определение стадии печеночноклеточной карциномы – очень важные задачи. Высокий контраст изображений паренхимой печени между поражением И является необходимым условием для наилучшего обнаружения гиперваскулярных опухолей печени [78]. Использование настроек с низким напряжением рентгеновской трубки приводит к более близкому перекрытию между значением эффективной энергии спектра рентгеновских лучей (в диапазоне от 47 до 56 кэВ при напряжении 80 кВ для малых и больших фильтров в частности) и К-края для йода (33,2 кэВ) [32, 43, 49, 54]. Этот феномен увеличивает вероятность поглощения рентгеновских лучей йодом за счет фотоэлектрических взаимодействий И уменьшения Комптоновского рассеяния, что приводит к усилению контраста йод-содержащих сосудистых и паренхиматозных органов [17, 18, 32, 37, 43, 49, 54, 56, 66, 84, 85, 100, 106, 107, 125, 126, 128].

Клинические исследования и исследования на фантоме продемонстрировали значительное увеличение контраста между поражением и паренхимой печени для гиперваскулярных сосудистых образований в позднюю печеночную артериальную фазу контрастирования. Для этого

использовались собранные данные при 80 кВ [78, 111]. Кроме этого, доказано, что использование виртуальных монохроматических изображений на низких энергетических уровнях (от 40 до 70 кэВ) может значительно улучшить чувствительность диагностики малых гиперваскулярных образований печени [75].

Двухэнергетическая КТ может улучшить характеристику образований печени. Используя ДЭКТ с системой быстрого переключения напряжения тока Lv P. и соавт. [73] продемонстрировали, что гемангиомы печени могут быть дифференцированы от ГЦР, основываясь на концентрации йода в образовании, рассчитанной по йодным картам [61]. Небольшие гемангиомы печени при циррозе печени часто визуализируются атипично, что затрудняет дифференцировку от ГЦР. Кроме этого, обнаружение и расчет их концентрации йода на йодных картах может быть использовано как надежный И воспроизводимый метод определения опухолевой васкуляризации и может предсказать вероятность опухолевого ответа на антисосудистую (антиангиогенную) терапию [28].

Предварительные данные клинических исследований предполагают, что замена бесконтрастной фазы сканирования на ВБИ позволяет значительно уменьшить дозу облучения для пациентов без ущерба в качестве изображений при визуализации органов брюшной полости [26, 60].

Особенности быстрого «вымывания» небольших очагов, таких как ГЦР, лучше оценивать на картах, специфичных для конкретного вещества, чем при ОЭКТ [61, 79, 124]. Аналогично, более высокое поглощение йода во время артериальной и портальной фаз может быть использовано для дифференцировки гемангиом от ГЦР [73].

Милето и др. [83] обнаружили более высокое поглощение йода в здоровой клетке, чем в папиллярных подтипах почечно-клеточной карциномы.

Последние исследования подтверждают ценность йодных карт в диагностике опухолей, оценке инвазии опухоли, оценке отдаленных

метастазов за счет повышения контрастности новообразований и окружающей ткани [29, 93].

В частности, использование йодных карт позволяет выявить перитонеальный карциноматоз и дифференцировать доброкачественные и злокачественные лимфатические узлы [93].

Йодные карты могут применяться в сочетании с критериями структурной визуализации (например, критериями ответа солидных опухолей на терапию (RECIST) или ВОЗ) для более достоверной оценки ответа на противоопухолевую терапию [3].

В России были опубликована работа, где исследовалась возможность ДЭКТ сканера с одним источником излучения. Была исследована небольшая группа пациентов с различными очагами в печени. Пациентам выполнялась ДЭКТ в портовенозную фазу контрастирования и далее осуществлялся анализ ДЭКТ с помощью программного пакета GSI Volume Viewer.

Алгоритм анализа включал синтез серий виртуальных монохроматических изображений, построение виртуальных спектральных кривых, построение йодной карты с количественной оценкой содержания йода в образованиях.

Во всех очаговых образованиях и в паренхиме печени независимо от гистологического строения спектральная кривая имела вид гиперболы и характеризовалась более высокими значениями плотности и резким изгибом вверх при низких значениях энергии (80-40 кэВ), была относительно плоской при высоких значениях энергии (140-120 кэВ), но отмечалась зависимость индекса наклона кривой от вида исследуемой ткани или опухоли: кривые злокачественных новообразований всегда были ниже, а кривые гемангиом выше спектральных кривых паренхимы печени [160].

Структурные изменения, возникающие при хронических заболеваниях печени, в том числе циррозе, вовлекают в процесс сосуды печени [47, 53].

Недавние исследования показали, что йод-содержащий контрастный препарат накапливается в фиброзной ткани печени [104].

Lamb и др. выявили корреляцию между концентрацией йода в паренхиме печени в отсроченную фазу контрастного усиления и гистологической степенью фиброза печени (рис. 15) [67, 81].

Данное исследование предполагает, что ДЭКТ может расширить возможности диагностики хронических заболеваний печени и стадирования фиброза в сравнении с ОЭКТ.

ДЭКТ можно комбинировать с другими доступными методами визуализации (УЗИ, МР-эластография) в качестве дополнительных маркеров тяжести фиброза печени [109]. По-видимому, данный подход может применяться для оценки фиброза в других органах, таких как легкие, почки и кишечник.

В ряде исследований была показана эффективность различных методов препроцессинга ДЭКТ для количественной оценки стеатоза печени с неоднозначными результатами [69, 94, 138].

Было выявлено, что изображения, полученные при ДЭКТ с контрастным усилением, помогают достоверно выявить и классифицировать стеатоз печени в сравнении с МРТ органов брюшной полости.

Карты жира, полученные при ДЭКТ, позволяют проводить количественную оценку стеатоза печени, показывая процентную долю жира (рис. 16).



**Рис. 15.** Изображения пациентов с различной степенью фиброза печени, подтвержденной при гистологическом исследовании. А-С: стандартные изображения ДЭКТ, полученные в отсроченную фазу контрастного усиления, D-F: цветные карты контрастного препарата. А, D – нет фиброза (Ishak 0); B, E – умеренный фиброз (Ishak 3-4); C, F – тяжелый фиброз (Ishak 5-6). При традиционной КТ существует сложность в определении тяжести фиброза печени. Карты контрастного препарата позволяют характеризовать степень фиброза, с помощью определения концентрации йода в паренхиме печени в отношении к концентрации йода в аорте (нормализованная концентрация йода [NIC] = [Inечени]/[Iаорты], цветная шкала) на 5 минуте от введения контрастного препарата. NIC на отсроченных изображениях повышается с увеличением тяжести фиброза печени. Обращает на себя внимание количество контрастного препарата в сосудах паренхимы. На вставках показаны соответствующие гистологические степени фиброза. (Окрашивание гематоксилин-эозином, увеличение x40 в A, x100 в B и C) [95].



*Рис.* 16. Оценка жирового гепатоза с помощью карт жира у двух пациентов с различными показателями жирового гепатоза. А, В – аксиальные ОЭКТ-изображения с контрастным усилением. С, D – цветные карты жира, полученные с помощью MMD-алгоритма, позволяющие визуализировать процентное содержание жира в каждом вокселе (цветная шкала). Обратите внимание на различие изображений нормальной печени и жирового гепатоза [95].

#### 1.10. Ограничение разделения веществ при ДЭКТ

Несмотря на то, что разделение веществ при ДЭКТ открывает новые возможности в области абдоминальной визуализации, в клинической практике в настоящее время применяется лишь для диагностики заболеваний почек.

Применение других методов и использование характеристик новых веществ интенсивно изучаются и требуют проведение дополнительных клинических исследований. На точность разделения веществ может влиять артефакты изображений, полученных при низкой энергии рентгеновского пучка, особенно у пациентов с ожирением. Однако развитие методов реконструкции и алгоритмов разделения веществ может преодолеть это ограничение.

Кроме того, формирование специфичных карт может удлинять рабочий процесс вследствие обработки дополнительной серии изображений, времени реконструкции, множества набора данных, требующих интерпретации [4, 26, 44, 82].

Реализация ДЭКТ в рутинной практике может повлечь за собой необходимость дополнительной подготовки врачей и рентгенолаборантов.

Таким образом, для современной онкологии необходимо развитие технологий визуализации, которые достаточно специфичны и чувствительны для раннего и точного обнаружения опухолей и ответа на терапию.

По сравнению с традиционной одноэнергетической КТ, ДЭКТ предлагает новые возможности для визуализации новообразований. Техники отображения йода обеспечивают прямую количественную оценку содержания йода, преодолевая неоднозначную природу КТ чисел (в единицах Хаунсфилда) из-за разниц в технологии сканера, сканирования и техники реконструкции, а также размеров пациента.

Проведенные исследования подтвердили, что показатели концентрации йода, полученные при ДЭКТ могут быть заменой количественной оценки при КТ-перфузии (определения опухолевого объема крови и др.) Определение концентрации йода может улучшить мониторинг опухолевого ответа на терапию, что было показано на пациентах с ГЦР [33, 64].

Другой способ применения ДЭКТ важен при введении И дифференциации контрастных сред с различными двухэнергетическими индексами [86]. Это необходимо при КТ исследованиях, для которых оральный необходимо применять И внутрисосудистый контрастный препарат, например, КТ-энтерографии.

Двойной контраст при ДЭКТ может быть также использован для получения информации о распределении контрастного препарата во времени при последовательном введении контрастных препаратов с разными ДЭКТ индексами или для исследования разных отделов тела при применении контрастных препаратов с разным направлением биораспределения (во внеклеточное пространство или в сосудистое русло).

ДЭКТ с двойным контрастом может обеспечить полноценными данными без необходимости использования многофазного КТ сканирования, уменьшая таким образом чувствительность к артефактам движения и снижая лучевую нагрузку на пациента. Клиническая реализация ДЭКТ требует использования контрастных сред с разными двухэнергетическими индексами и низкой токсичностью (йод-гадолиний, йод-вольфрамат или йод-тантал).

#### ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

#### 2.1. Материалы

#### 2.1.1. Материалы исследования на фантоме

Для оценки возможностей программного обеспечения определять истинные значения концентрации йода в веществе была проведена КТ на фантоме (GE Healthcare Discovery CT750 HD) с одним источником излучения в двухэнергетическом режиме (GSI).

Фантом представлял собой набор пробирок с разным титром йодсодержащего контрастного препарата (Сканлюкс 370 (Йопамидол)).

Контрастный препарат титровался физиологическим раствором в соотношениях (контрастный препарат : физиологический раствор): 1:4; 1:8; 1:16; 1:32; 1:64. Соответственно концентрация вещества в пробирках равнялась 191, 371, 674, 1592, 2324 мг/мл соответственно.

#### 2.1.2. Материалы исследования групп пациентов

В период с октября 2015г. по февраль 2017 г. было обследовано 62 пациента (30 мужчин, 32 женщины) в возрасте от 36 до 87 лет (средний возраст 59±9,4 года). Все пациенты были обследованы на ДЭКТ с одним источником излучения, при этом, исследование органов брюшной полости было выполнено в нативную, артериальную, отсроченную фазы контрастирования в «одноэнергетическом» (традиционном) режиме, а в порто-венозную фазу контрастирования была проведена ДЭКТ при помощи метода быстрого переключения напряжения на рентгеновской трубке.

Средняя эффективная доза облучения для 4-х фазного сканирования составляла 38,25±5,3 мЗв, из них средняя эффективная доза в одноэнергетическом режиме равнялась 8,65±2,1 мЗв, а средняя эффективная доза двухэнергетической фазы – 12,3±3,6 мЗв. Характеристика пациентов и эффективной дозы облучения представлена в таблице 2.

Пациенты включались в исследование в случае наличия гистологического заключения очагового поражения печени, в случаях

динамического наблюдения очагов или в тех случаях, когда КТ-признаков достаточно для уверенного суждения о генезе очагов.

Таблица 2

# Характеристика пациентов, включенных в исследование, и показатели лучевой нагрузки.

Показатель	ГЦР	Метастазы	Кисты	Гемангиомы
			печени	
Средний возраст (лет)	66±13,3	73±9,7	39±8,5	42±8,4
Отношение полов	3/9	20/41	7/7	4/8
(муж/жен)				
Средняя эффективная доза	45,1±8,9	41,1±7,2	36,05±6,1	31±5,5
для 4 фазного				
сканирования (мЗв)				
Средняя эффективная доза	12,3±2,8	10,2±2,3	8,7±1,7	7,05±1,6
одноэнергетического				
сканирования (мЗв)				
Средняя эффективная доза	14,7±4,1	13,6±3,8	10,9±2,8	10±2,2
двухэнергетического				
сканирования (мЗв)				

Из 62 пациентов, включенных в исследование: у 14 пациентов, определялись кисты печени, у 49 пациентов были диагностированы метастазы печени, 12 пациентов были с верифицированным диагнозом ГЦР, у 12 пациентов определялась гемангиома печени. Параметры очагов представлены в таблице 3. При многоочаговом поражении печени не исследовалось более 3х очагов. Всего было исследовано 114 очагов, из них 14 кист, 12 узлов ГЦР, 12 гемангиом и 76 метастазов.

Критериями исключения являлись наличие очагов другой этиологии, размеры образования менее 1 см, выраженные артефакты от движения

Таблица 3

### Характеристика очагов в печени согласно их морфологической

#### принадлежности.

Показатель	ГЦР	Метастазы	Кисты	Гемангиомы
			печени	
Средний	2,1±0,6	3.5±0,8	1.2±0,3	1,4±0,3
размер				
очагов (см)				
Критерий	Морфологич	Морфологическа	Плотность на	типичные
постановки	еская	я верификация нативных		признаки
диагноза	верификация	основной	томограммах	гемангиом
очагов		опухоли,	0-12 НU и	печени при
		типичные	отсутствие	многофазной
		признаки	накопления	КТ
		метастатическог	контрастного	
		о поражения	препарата	
		печени при	при	
		многофазной КТ	многофазной	
			КТ	

Два пациента были исключены из исследования. При этом у одного пациента на КТ-изображениях отмечались выраженные артефакты от движения в портальную фазу контрастирования. Другой пациент был исключен из исследования в связи с отсутствием очагового поражения печени по данным мультифазовой компьютерной томографии. Все пациенты с метастатическим поражением печени имели верифицированную первичную опухоль.

## 2.1.3. Материалы исследования для сравнения мультифазной КТ с ДЭКТ и стандартной мультифазной КТ

Для сравнения мультифазной КТ с ДЭКТ и стандартной мультифазной КТ из общей группы пациентов, ретроспективно, было отобрано 40 пациентов. Из них: 10 – с кистами, 10 пациентов – с гемангиомами, 10 – с ГЦР и 10 – с метастатическим поражением печени.

Критерии постановки диагноза очагов были аналогичными: кисты печени - плотность на нативных томограммах 0-12 HU и отсутствие накопления контрастного препарата при многофазной КТ; гемангиомы печени - типичные рентгенологические признаки гемангиомы при многофазной КТ; ГЦР - морфологическая верификация; метастазы печени – морфологическая верификация основной опухоли, типичные признаки метастатического поражения печени при многофазной КТ.

#### 2.2. Методы

#### 2.2.1. Методы исследования на фантоме

Проводилось сканирование фантома на аппарате GE Healthcare Discovery CT750 HD с одним источником излучения в двухэнергетическом режиме (GSI).

В рабочую станцию GE загружались изображения фантома с дальнейшим построением изображений плотности материала (йодных карт).

Далее, на полученных йодных картах в каждой пробирке был обрисован контур в пределах титрованного контрастного препарата с построением объема и его дальнейшей конвертации в область интереса.

Для каждой области интереса была измерена концентрация йода.

Полученные результаты были сопоставлены с истинной концентрации йода в растворе.

#### 2.2.2. Методы исследования на группах пациентах

2.2.2.1 КТ протокол

Исследование проводилось на аппарате GE Healthcare Discovery CT750 HD. При выполнении КТ, пациент находился в положении лежа на спине с заведенными и скрещенными за головой руками.

В периферическую вену устанавливался катетер с диаметром иглы G18, 20 и внутривенно болюсно вводился контрастный препарат в объеме 80-120 мл из расчета 1,2мл/кг массы тела со скоростью 3-4 мл/сек посредством автоматических инжекторов Stellant (Medrad) и OptiVantage (Covidien).

Для контрастного усиления использовались неионные контрастные препараты с концентрацией йода 370 мг/мл (Сканлюкс).

При сканировании применяли следующие технические параметры: напряжение 120 кВ, сила тока 200-400 мА, толщина среза 1,25 мм, питч 1.

Исследование производили при задержке дыхания на высоте вдоха, длительность задержки составляла 9-12 секунд.

Изображения получали в нативную фазу (до введения контрастного вещества (КВ)), в артериальную фазу (на 20-25 секунде от начала введения КВ), в венозную (на 60-70 секунде) и в отсроченную фазы (через 5 минут). При этом, венозную фазу контрастирования проводили с использованием режима двухэнергетического сканирования (Gemstone Spectral Imaging (GSI)).

В изображений порто-венозной фазы качестве стандартных контрастирования использовались виртуальные монохромные изображения keV 78 энергетическом уровне, которые, В большей степени, на соответствуют «традиционным» полихромным КТ-изображениям на 120 kVp и смешанная серия КТ содержащая информацию о поглощении излучения на разных энергетических уровнях (генерируется автоматически) [80].

Параметры КТ представлены в таблице 4.

Параметры протоколов КТ сканирования в одноэнергетическом и двухэнергетическом режимах

Параметр	Одноэнергетический	Двухэнергетический	
	режим	режим	
Методика	Стандартная работа	Быстрое переключение	
	системы	напряжение на системе	
	«рентгеновская трубка	«рентгеновская трубка	
	-детектор»	-детектор». Gemstone	
		Spectral Imaging (GSI)).	
Количество	1	1	
рентгеновских трубок			
Напряжение тока на	120 кВп	80-140 кВ	
рентгеновской трубке			
Питч	0,98	1,375	
Толщина срезов	1,25 мм	1,25 мм	
Сила тока Ма	200-400	200-400	
Алгоритм	Мягкий (В30)	Мягкий (В30)	
реконструкции			
(кернель конволюции)			

## 2.2.2.2. Количественный анализ ДЭКТ изображений

Обработка данных ДЭКТ осуществлялась на рабочей станции «Advantage WorkstationVolumeshare 5» с построением йодных карт, серий виртуальных монохромных кривых для очаговых образований печени.

## 2.2.2.1. Йодные карты пациентов

Каждому пациенту была измерена концентрация йода в областях интереса в паренхиме печени, в очагах поражения и в аорте (рис. 17).

Циркулярная область интереса ставилась на весь участок локального поражения, не заходя за край поражения.

Для каждого пациента значения концентрации йода (выраженные в мг/мл) очагов и паренхимы печени были разделены на концентрацию йода в аорте данного пациента. Это позволяет усреднить полученные показатели, устраняя выраженный разброс показателей связанный с частотой и силой сердечных сокращений, весом пациента, состоянием сосудов, различными дозами контрастного препарата и другими факторами [130].



**Рис. 17.** Компьютерная томограмма. Продемонстрировано измерение концентрации йода в различных тканях.

2.2.2.2. Виртуальные спектральные кривые (ВСК)

Для паренхимы и для очагов печени, в тех же областях интереса что и на йодных картах, были построены ВСК от 40 до 140 keV (рис. 8). Все значения плотности в областях интереса на энергетических уровнях от 40 до 120 keV были записаны в лист Excel с последующим построением графиков.

Для каждой кривой высчитывалась количественная оценка аппроксимации по формуле (значение поглощения рентгеновского излучения в области интереса на 40keV – значение поглощения рентгеновского излучения в области интереса на 120 keV)/80; где 80 – разница между 120 и 40.

Стоит отметить, что значения выше 120 keV не учитывались в связи с минимальной разностью между КТ значениями на высоких энергетических уровнях.



*Рис.* 18. На компьютерной томограмме продемонстрированы области интереса, выставленные в различных тканях для построения спектральных кривых. Справа представлены спектральные кривые для данных областей интереса.

## 2.2.3. Методы исследования для сравнения многофазной КТ с

## ДЭКТ и стандартной многофазной КТ

Два исследователя с опытом работы 1 и 2 года проводили сравнительный анализ данных КТ и ДЭКТ пациентов, без данных анамнеза. Каждую группу пациентов с очаговым поражением печени, состоящей из 10 пациентов, делили поровну. Первый исследователь анализировал первые половины групп пациентов с помощью ДЭКТ и многофазной КТ и вторые половины с данными многофазной КТ. Второй исследователь наоборот, анализировал первые половины групп пациентов с помощью многофазной КΤ половины с данными ДЭКТ И многофазной KT. И вторые Анализировались следующие данные: время, потраченное на исследование;

диагностическая уверенность, выраженная в 3х баллах (1-не уверен, 2уверен не полностью, 3 – уверен); количество выявленных очагов; вид очага. Полученные суждения о виде очага сравнивались с референсным значением (заключение опытного специалиста по данным КТ и ДЭКТ с данными анамнеза).

#### 2.3. Статистический анализ

Статистический анализ был проведен используя программу IBM SPSS Statistics 22. Значение Р менее чем 0,05 было принято статистически значимым.

Для выявления зависимости между истинной концентрацией йода в пробирках фантома и измеряемой концентрацией йода с помощью ДЭКТ был проведен расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Сравнение количественных показателей очагов в печени проводилось с помощью критерия Краскела–Уоллиса (Н-тест по методу Краскела и Уоллиса). ROC-кривые были использованы для вычисления пороговых значений необходимых для достоверного различия очагов и для выявления их диагностической чувствительности и специфичности.

Для сравнения методов показателей эффективности при сравнении КТ и КТ+ДЭКТ использовался критерий Хи-квадрат.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОЧАГОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

В работе были проанализированы результаты исследования на фантоме и результаты обследования групп пациентов с различными очаговыми образованиями печени.

#### 3.1 Результаты исследования фантома

При исследовании концентрации йода в фантоме были получены результаты, представленные в таблице 5.

Таблица 5

Раствор	Объем	Измеренная	Истинная	Плотность
йодсодержащего	измеряемого	концентрация	концентрация	раствора
контрастного	раствора	йода в	йода в	(HU)
препарата в	(мл)	растворе	растворе	
титре.		(мг/мл)	(мг/мл)	
1:64	6,6	5	5,7	191
1:32	4,5	10	11,2	371
1:16	4,9	18	21,7	674
1:8	5,4	43	41,1	1592
1:4	5,8	57	74	2324

#### Результаты измерения йода в растворах

Как видно из таблицы, полученные результаты, при измерении йода в пробирках с раствором контрастного препарата в разных титрах, сопоставимы со значениями истинной концентрации контрастного препарата в пробирках.

Был проведен расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена, где подтвердилась сильная корреляция между измеренной концентрацией йода в растворе и истинной концентрацией (r=0, 98; p <0,01).
Средняя разница между измеренной концентрации йода не превышала 8% по всем разведениям.

# 3.2 Результаты исследования групп пациентов

# 3.2.1 Значения концентрации йода в очагах

Результаты измерения концентрации йода в очагах печени у пациентов представлены в таблице 6 и на графике 1.

Таблица 6

Тип образования в	Среднее значение ± SD	Медиана (минимальные
печени		и максимальные
		значения)
Кисты	1,18±0,65	1,0 (0,4-2,3)
Гемангиомы	22,09±9,37	20,4 (10,2-40,2)
Метастазы	9,61±3,06	9,4 (3,6-19)
ГЦР	9,96±4,1	9,35 (4,6-19,6)

Значения концентрации йода в очагах печени



График 1. Значение концентрации йода в очаге в зависимости от типа образования. 1 – киста, 2 – гемангиома, 3- метастаз, 4 – ГЦР.

С помощью Н-теста по методу Краскела и Уоллиса было доказано, что по значению концентрации йода в очагах, возможно отличить кисты и гемангиомы между собой, и данные доброкачественные образования можно отличить от злокачественных образований (метастазы и узлы ГЦР). Однако, нельзя отличить узлы ГЦР и метастазы между собой. Уровень достоверности p<0,05.

# 3.2.2 Значения нормализованной концентрации йода (по аорте)

С помощью Н-теста по методу Краскела и Уоллиса доказано, что по значению нормализованной концентрации йода в очагах (по аорте), возможно отличить кисты от гемангиомы и от злокачественных образований (метастазы и узлы ГЦР).

Полученные в работе результаты показали, что возможно отличить гемангиомы от кист и от злокачественных образований (метастазы и узлы ГЦР) (р <0,05). Однако нельзя отличить узлы ГЦР и метастазы между собой.

Значения нормализованной концентрации йода по аорте представлены в таблице 7 и отражены на графике 2.

Таблица 7

Значения нормализованной концентрации йода в очагах печени по аорте

Тип образования в	Среднее значение ±SD	Медиана (минимальные	
печени		и максимальные	
		значения)	
Кисты	0,03±0,02	0,04 (0,01-0,06)	
Гемангиомы	0,65±0,32	0,68 (0,26-1,3)	
Метастазы	$0,25\pm0,08$	0,25 (0,09-0,4)	
ГЦР	0,23±0,05	0,23 (0,1-0,3)	



*График 2.* Зависимость нормализованной концентрации йода в очаге (по аорте) от типа образования. 1 - киста 2 - гемангиома 3- метастаз 4 – ГЦР.

3.2.3 Значения нормализованной концентрации йода (по паренхиме печени).

С помощью Н-теста по методу Краскела и Уоллиса доказано, что по значению нормализованной концентрации йода в очагах (по печени), возможно отличить кисты от гемангиомы и от злокачественных образований (метастазы и узлы ГЦР).

Полученные результаты показали, что возможно отличить гемангиомы от кист и от злокачественных образований (метастазы и узлы ГЦР) (p<0,05). Однако нельзя отличить узлы ГЦР и метастазы между собой.

Значения нормализованной концентрации йода по паренхиме печени представлены в таблице 8 и отражены в графике 3.

Таблица 8

Значения нормализованной концентрации йода в очагах печени по паренхиме печени.

Тип	образования	В	Среднее значение и Медиана (минимал	
печени		стандартное отклонение	и максимальные	
				значения)
Кисть	I		0,06±0,03	0,065 (0,02-0,06)
Геман	ГИОМЫ		1,24±0,7	1,29 (0,38-2,8)
Метас	тазы		0,51±0,18	0,46 (0,18-0,98)
ГЦР			0,57±0,30	0,48 (0,23-1,27)



График 3. Зависимость нормализованной концентрации йода в очаге (по печени) от типа образования. 1 - киста 2 - гемангиома 3- метастаз 4 – ГЦР.

# **3.2.4** Значения аппроксимации виртуальных спектральных кривых (ВСК)

С помощью Н-теста по методу Краскела и Уоллиса было получено, что по значениям аппроксимации виртуальных спектральных кривых, возможно отличить кисты от гемангиомы и от злокачественных образований (метастазы и узлы гепатоцеллюлярного рака) (р <0,05).

Полученные в работе данные показали, что возможно отличить гемангиомы от кист и от злокачественных образований (метастазы и узлы ГЦР). Однако нельзя отличить узлы ГЦР и метастазы между собой.

Значения аппроксимации ВСК различных очагов в печени представлены в таблице 9 и отражены на графике 4.

Тип образования в	Среднее значение ±SD	Медиана (минимальные
печени		и максимальные
		значения)
Кисты	0,09±0,08	0,055 (0,01-0,2)
Гемангиомы	2,57±0,38	2,7 (1,7-3)
Метастазы	0,93±0,29	0,94 (0,27-1,7)
ГЦР	1±0,67	1 (0,6-1,6)

Значения аппроксимации ВСК различных очагов в печени.

# 3.2.5 Зависимость типа очага от возраста пациента

Выявлена статистическая значимая зависимость возраста пациента и типа очага (доброкачественный или злокачественный) в печени.

Средний возраст пациентов с кистами составлял  $40,7\pm1,9$  лет, с гемангиомами  $48,7\pm6,8$ лет, с метастазами  $73,1 \pm 9,5$  лет, с печеночно-клеточным раком  $74,4\pm7,9$  лет. Данные отображены на графике 5.

Таким образом, доброкачественные образования чаще встречались у пациентов молодого и среднего возраста, а злокачественные поражения печени – в более старшем возрасте.

# 3.2.6 Зависимость типа очагов от их размеров

Была выявлена следующая зависимость – статистически различались метастазы за счет больших размеров (медиана = 2,7см) от остальных типов очагов в печени. Однако кисты, гемангиомы и узлы ГЦР не отличались друг от друга по размерам. Данные отображены в графике 6.

# 3.2.7 Зависимость типа наклона кривой от вида очага

Все кисты имели горизонтальный вид кривой, все гемангиомы, метастазы и узлы ГЦР имели косонисходящий вид кривой.



*График 4*. Зависимость аппроксимации ВСК от типа образования. 1 - киста 2 - гемангиома 3- метастаз 4 – ГЦР.



График 5. Зависимость типа образования в печени от возраста пациентов.



График 6. Зависимость типа очага от размеров очага.

# 3.2.8.1 Сравнение метастазов и ГЦР

При значении концентрации йода ≤9,2 чувствительность для ГЦР достигает 50%; специфичность 50,4%; площадь под кривой (ППК) = 0,5 (p=0,9);

При значении нормализованной концентрации йода по печени >0.47 чувствительность для ГЦР составляет 57.14%; специфичность 51.95%; ППК = 0.530 (p=0,7);

При значении нормализованной концентрации йода по аорте ≤0.24 чувствительность для ГЦР 71,4%; специфичность 57,1%; ППК = 0.624 (р <0.065).

При значении аппроксимации ВСК >1.09 чувствительность для ГЦР 50%; специфичность 77,9%; ППК = 0,59 (р <0.3).

Данные представлены в графике 7.

Как видно из графика, по результатам ROC-анализа, диагностическая эффективность методов обработки ДЭКТ-данных была низкой и составляла от 50% до 62%.

Таким образом, ни один из параметров ДЭКТ-обработки не способен отличить метастаз от узла ГЦР. Поэтому, для дальнейшего анализа группы метастаз и узлы ГЦР были объединены в одну общую группу - "злокачественные образования".

# 3.2.8.2. Сравнение кист и группы злокачественных образований печени

При значении концентрации йода ≤2,3 чувствительность и специфичность для кист равняется 100%, ППК =1 (р <0.001).

При значении нормализованной концентрации йода по печени ≤0,11 чувствительность и специфичность для кист равняется 100%, ППК =1 (р <0.001).

При значении нормализованной концентрации йода по аорте ≤0.06 чувствительность и специфичность для кист равняется 100%, ППК =1 (p<0.001).

При значении аппроксимации ВСК ≤0,2 чувствительность и специфичность для кист равняется 100%, ППК =1(p<0.001).

Данные представлены в графике 8.



**График** 7. ROC-анализ разных методов ДЭКТ для оценки различия между ГЦР и метастазами. Оценка диагностической эффективности дифференцировки метастазов и ГЦР между собой по следующим параметрам ДЭКТ: 1) iod\_conc\_5 – по концентрации йода в очаге печени; 2) iod\_conc\_liver\_5 – по нормализованной концентрации йода в очаге по паренхиме печени ; 3) iod\_conc\_aorta\_5 – по нормализованной концентрации йода в очаге печени йода в очаге печени ; 5 – по значении аппроксимации ВСК очага печени.



График 8. ROC-анализ разных методов ДЭКТ для оценки различия злокачественными образованиями. между кистами И Оценка диагностической эффективности дифференцировки кист и злокачественных образований между собой по следующим параметрам ДЭКТ: 1) iod\_conc\_2 печени; iod conc liver 2по концентрации йода В очаге 2) ПО нормализованной концентрации йода в очаге по паренхиме печени; 3) iod conc aorta 2 – по нормализованной концентрации йода в очаге печени по аорте; 4) арргох \_2 – по значении аппроксимации ВСК очага печени.

## 3.2.8.3. Сравнение гемангиом с группой злокачественных образований

При значении концентрации йода >15 чувствительность и специфичность для гемангиом равняется 76,9% и 95,6%, ППК =0,921(р <0.001).

При значении нормализованной концентрации йода по печени >1.13 чувствительность и специфичность для гемангиом равняется 61,5% и 98,9%, ППК =0,87 (р <0.001). При значении нормализованной концентрации йода по аорте >0.39 чувствительность и специфичность для гемангиом равняется 76,9% и 97,8%, ППК =0,912 (р <0.001).

При значении аппроксимации ВСК>1.64 чувствительность и специфичность для гемангиом равняется 100% и 94,5%, ППК =0,98 (р <0.001).

Данные представлены в графике 9.



График 9. ROC-анализ разных методов ДЭКТ для оценки различия злокачественными образованиями. между гемангиомами И Оценка эффективности дифференцировки диагностической гемангиомами И злокачественных образований между собой по следующим параметрам ДЭКТ: 1) iod conc 3 – по концентрации йода в очаге печени; 2) iod\_conc\_liver\_3 – по нормализованной концентрации йода в очаге по паренхиме печени; 3) iod\_conc\_aorta\_3 – по нормализованной концентрации йода в очаге печени по аорте; 4) approx \_3 – по значении аппроксимации BCK очага печени.

# <u>3.2.8.4. Количественная оценка злокачественных очагов печени с помощью</u> методов <u>ДЭКТ</u>

Основываясь на ROC анализе, возможно сделать заключение чувствительности и специфичности злокачественной группы:

Зная пороговые значения, полученные при ROC-анализе ДЭКТпоказателей для злокачественной группы при сравнении с ДЭКТпоказателями кист и гемангиом, возможно рассчитать чувствительность и специфичность каждого метода обработки данных ДЭКТ для злокачественной группы.

Данные об истинно-положительных (ИП), истинно отрицательных (ИО), ложно положительных (ЛП) и ложно отрицательных (ЛО) результатах приведены в таблице 10.

Таблица 10

	ИП	ИО	ЛП	ЛО
по концентрации йода в очаге	87	19	4	4
по нормализованной концентрации йода в очаге по печени	90	22	5	1
по нормализованной концентрации йода в очаге по аорте	89	21	3	2
расчет по аппроксимации	86	18	0	5

Показатели диагностической информативности (ИП, ИО, ЛП и ЛО результаты) ДЭКТ в диагностике образований печени

ВСК		

Далее расчет чувствительности и специфичности производится по формуле:

Чувствительность  $=\frac{И\Pi}{И\Pi+Л0} \times 100$ Специфичность  $=\frac{И0}{И0+Л\Pi} \times 100$ 

При значении концентрации йода в диапазоне >2,3 и ≤15 чувствительность и специфичность для злокачественных образований равняется 95,6 % и 82,6% соответственно.

При значении нормализованной концентрации йода по печени в диапазоне >0,11 и ≤1,13 чувствительность и специфичность для злокачественных образований равняется 98,9% и 81,5% соответственно.

При значении нормализованной концентрации йода по аорте в диапазоне >0,06 и ≤1,13 чувствительность и специфичность для злокачественных образований равняется 97,8% и 87,5% соответственно.

При значении аппроксимации ВСК в диапазоне >0,2 и ≤1,64 чувствительность и специфичность для злокачественных образований равняется 94,54% и 100% соответственно.

# 3.3 Сравнение многофазной КТ с ДЭКТ и стандартной многофазной КТ 3.3.1 Время для интерпретации данных

Количество времени, потраченное на интерпретацию изображений исследователями, отображено в таблице 11.

Как видно из данных таблицы, время, потраченное на интерпретацию данных с ДЭКТ и КТ меньше, чем необходимое время для интерпретации данных КТ без ДЭКТ.

Медиана разницы во времени между исследованием, затраченным на ДЭКТ с КТ и ОЭКТ для первого исследователя составляла 9,5 минут (минимальное и максимальное значения 5 и 14 минут соответственно), для

86

второго исследователя 6,5 минут (минимальное и максимальное значения 5 и 10 минут соответственно).

Пациенты у обоих исследователей были разделены на 2 группы: первая группа состояла из тех, чья интерпретация занимала более 16 минут, вторая группа - менее 16 минут.

Далее, с помощью анализа четырехпольной таблицы с использованием непараметрических статистических критериев было доказано, что интерпретация ДЭКТ+КТ данных занимает меньше времени, чем интерпретация отдельных КТ данных: критерий χ2 = 55.314 (p <0,001).

Таблица 11

Количество времени, потраченное на интерпретацию данных КТ и ДЭКТ

	Медиана (минимальное	Среднее значение ±	
	и максимальное	SD, мин	
	значения), мин		
Первый исследователь	12,5 (10;15)	11,9±4,0	
ДЭКТ + КТ			
Первый исследователь КТ	18,5 (15,7;20)	17,6±4,8	
Второй исследователь	9 (5,75;13,25)	9,4±4,3	
ДЭКТ + КТ			
Второй исследователь КТ	21,5 (18,75;24,25)	21,25±3,3	

# исследователями.

#### 3.3.2 Диагностическая уверенность

К каждому заключению исследователь проставлял балл, отражающий степень его уверенности: 1 – не уверен, 2 – уверен не полностью, 3 – не уверен.

С помощью произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат было доказано, что исследователи были более уверены в

диагнозе при наличии данных ДЭКТ и КТ (число степеней свободы =2; χ2 =17.577 (p<0,001).

#### 3.3.3 Количество очагов

При исследовании ДЭКТ с КТ в сумме оба исследователя выявили 95 очагов, в то время как при ОЭКТ выявлено 84 очага. В основном при ОЭКТ были пропущены небольшие метастазы.

# 3.3.4 Сравнение операционной характеристики данных КТ с данными КТ+ДЭКТ

Относительно референсных данных (заключения специалистов на основании данных КТ, ДЭКТ и клинических данных) была выявлена итоговая чувствительность оценки данных КТ и данных КТ+ДЭКТ исследователями. Чувствительность у двух исследователей на основании данных ДЭКТ + КТ составляла 97,5%, в то время как чувствительность КТ в данном исследовании составила 77,5%.

## 3.4. Клинические случаи

#### Клинический случай 1.

Пациент А. 68 лет. Основное заболевание - рак головки поджелудочной железы. Состояние на фоне химиотерапии.

При КТ были выявлены множественные гиподенсные очаги с достоверным накоплением контрастного препарата, учитывая основное заболевание, КТ-картина соответствует билобарному метастатическому поражению печени.

Была проведена ДЭКТ в венозную фазу контрастирования с последующей постобработкой данных - создания йодных карт и построения ВКИ.

Концентрация йода в паренхиме печени равнялась 27,7 \*100мкг/см3. В очаге печени концентрация йода равнялась 5,3\*100мкг/см3, а в аорте 42,3\*100мкг/см3.

Данные показатели демонстрируют, что наибольшее количество йода после внутривенного введения контрастного препарата определяется в аорте.

В метастазе определяется небольшое количество йода, что говорит о его плохой васкуляризации относительно паренхимы печени.

В паренхиме печени определяется высокая концентрация йода, что говорит о хорошей васкуляризации неизмененной паренхимы печени.

Нормализованная концентрация йода в метастазе равнялась 0,13 (рис.19).

Кроме йодных карт, при постобработке данных ДЭКТ, были построены ВСК для очага метастаза и паренхимы печени в тех же зонах интереса, где была измерена концентрация йода (рис. 20).

ВСК паренхимы печени и метастаза имели косонисходящий вид, при этом ВСК метастаза находилась ниже ВСК паренхимы печени. Значение ВСК метастаза было ниже (0,66) значения ВСК паренхимы печени (2,6).

Стоит отметить, что у данного пациента на йодных картах визуализировались большее количество метастазов, чем на монохромных изображениях в венозную фазу контрастирования рис. 21.



**Рис. 19.** Йодная карта. Зоны интереса: красный - метастаз, желтый - неизмененная паренхима печени, синий - аорта.



**Рис. 20.** Построение зоны интереса для создания ВСК: желтый (1) - метастаз, красный (2) - нормальная паренхима печени.



**Рис. 21.** Слева – йодная карта, стрелка: в S2 печени очаг с снижением концентрации йода. Справа – монохромное изображение в венозную фазу контрастирования, стрелка: очаг в S2 печени достоверно не определяется.

#### Клинический случай 2.

Пациент Е. 39 лет. Был направлен на КТ с контрастированием после ультразвукового исследования с заключением - очаговое образование печени неясной этиологии.

При КТ определялась гиподенсная структура, плотностью около 0 HU, не накапливающая контрастный препарат. На основании отсутствия накопления

90

контрастного препарата во все фазы контрастирования было сделано заключение киста печени.

Концентрация йода в паренхиме печени равнялась 20,7 \*100мкг/см3. В кисте печени концентрация йода равнялась 0,3\*100мкг/см3, а в аорте 45,2\*100мкг/см3.

Практически нулевое значение концентрации йода в кисте показывает, что контрастный препарат не проник внутрь очага, что показывает отсутствие васкуляризации очага. Нормализованная концентрация йода в кисте соответственно равнялась 0,13 (рис. 22).

ВСК паренхимы печени имела косонисходящий вид, а ВСК кисты имела вид практически горизонтальной прямой (рис. 23).

При этом ВСК кисты находилась ниже ВСК паренхимы печени. Значение ВСК кисты было ниже (0,01) значения ВСК паренхимы печени (1,9).



**Рис. 21.** Йодная карта. Зоны интереса: красный - киста, желтый - неизмененная паренхима печени, зеленый - аорта.



Рис. 22. ВСК: красный - киста, желтый - паренхима печени.

#### Клинический случай 3.

Пациент С. 45 лет. Был направлен на КТ с контрастированием после ультразвукового исследования с заключением - очаговое образование печени с признаками васкуляризации.

При мультифазном КТ определялось структура с активным накоплением контрастного препарата от периферии к центру - характерно для гемангиомы.

Концентрация йода в паренхиме печени равнялась 21,98 \*100мкг/см3. В гемангиоме печени концентрация йода равнялась 27,5\*100мкг/см3, а в аорте 21,9\*100мкг/см3.

В данном примере очаг демонстрирует наибольшую концентрацию, за счет того, что в венозную фазу контрастирования гемангиома полностью залилась контрастным препаратом с током крови.

Нормализованная концентрация йода в гемангиоме равнялась 1,25 (рис. 24).

ВСК паренхимы печени и гемангиомы имели косонисходящий вид. При этом ВСК гемангиомы находилась выше ВСК паренхимы печени. Значение ВСК гемангиомы было выше (2,5) значения ВСК паренхимы печени (1,8).



**Рис.23.** Йодная карта. Зоны интереса: красный - гемангиома, желтый - неизмененная паренхима печени, зеленый - аорта.

#### Клинический случай 4.

Пациент Р., в анамнезе цирроз печени. Поступил в клинику в связи с ухудшением состояния, с нарастанием отеков нижних конечностей и нарастанием желтухи.

Из анамнеза было известно о верифицированном печеночно-клеточном раке.

При КТ были выявлен асцит, признаки цирроза печени, и два очага в печени, активно накапливающие контрастный препарат в артериальную фазу контрастирования и признаками вымывания в венозную фазу.

Было выполнено ДЭКТ в артериальную и венозную фазы контрастирования.

На йодных картах в артериальную фазу определялась повышенная концентрация йода в очагах (24,2 \*100мкг/см3 и 21,5 \*100мкг/см3) что соответствует высокой васкуляризации очагов печеночно-клеточного рака из системы печеночной артерии (рис. 25).

Нормализованная концентрация йода в очагах составляла 0,3 и 0,25 соответственно.

ВСК узлов печеночно-клеточного рака в артериальную фазу имели косонисходящий вид, располагались выше ВСК паренхимы печени. Значения ВСК для очагов равнялись 1,6 и 2. (рис. 26).

На йодных картах в венозную фазу контрастирования определялась низкая концентрация йода в очагах (19,6\*100мкг/см3 и 17,4\*100мкг/см3) что соответствует свойству узлов печеночно-клеточного рака "вымывать" контрастный препарат в венозную фазу контрастирования (рис. 28).

При этом, данные значения стали ниже концентрации йода в паренхиме печени (22,7\*100мкг/см3). Нормализованная концентрация йода в очагах составляла 0,3 и 0,25 соответственно (рис. 27).

ВСК узлов печеночно-клеточного рака в венозную фазу имели косонисходящий вид, располагались ниже ВСК паренхимы печени. Значения ВСК для очагов равнялись 0,7 и 0,8 (рис. 28).



**Рис. 24.** Йодная карта. Зоны интереса: красный - первый узел печеночно-клеточного рака, желтый - второй узел печеночно-клеточного рака, зеленый - паренхима печени.



**Рис. 25.** ВСК. Зоны интереса: красный- паренхима печени, желтые - узлы печеночно-клеточного рака.



**Рис. 26.** Йодная карта. Зоны интереса: красный- паренхима печени, желтые - узлы печеночно-клеточного рака.



**Рис.27.** ВСК. Зоны интереса: синяя и красная - узлы ГЦР, желтая - паренхима печени.

В клинических случаях 1-4 очаговые образования в печени имели типичную картину и соответствующее значение количественных показателей.

Однако, существуют очаги в печени, демонстрирующие нетипичные для своей группы паттерны накопления. Так, в клинической практике укоренился термин "атипичная гемангиома" [124].

Данный термин используют при визуализации гигантский гемангиом печени, гемангиом с быстрым и медленным накоплением контрастного препарата (flash filling hepatic haemangioma, slow fill hepatic haemangioma), кальцинированной гемангиомы, гиалинизированной гемангиомы и других.

Кроме этого, есть ряд первичных опухолей, метастазы которых гиперваскулярны (почечно-клеточный рак, нейроэндокринные опухоли, рак щитовидной железы, меланома, лейомиосаркома, печеночно-клеточный рак и другие) [89].

Соответственно показатели ДЭКТ для нетипичных гемангиом и гиперваскулярных метастазов могут отличаться от типичных гемангиом и более распространенных гиповаскулярных метастазов.

#### Клинический случай 5

Пациент М, 35 лет, поступила на КТ с контрастированием с диагнозом - очаги в печени неясной этиологии.

При мультифазном КТ определялись гиподенсные очаги с накоплением контрастного препарата от периферии к центру, однако в венозную фазу контрастирования очаги заполнились контрастным препаратом лишь по периферии.

Соответственно при постановке зоны интереса на йодных картах очаги имели низкие показатели концентрации йода (10,4 \*100мкг/см3 и 8,8 \*100мкг/см3) и спектральные кривые находились ниже спектральных кривых паренхимы печени (рис. 29 и 30).

Таким образом, данные ДЭКТ позволили сделать однозначный вывод о метастатической природе образований, в то время как ОЭКТ дает лишь дифференциальный ряд, включающий в себя гемангиомы и метастазы.



**Рис. 28.** Йодная карта. Зоны интереса: красная и розовая - атипичные гемангиомы, бирюзовая - неизмененная паренхима печени.



**Рис. 30.** ВСК: бирюзовая - неизмененная паренхима печени, красная и розовая - атипичные гемангиомы.

# ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

#### 4.1 Результаты исследования на фантоме

В нашем исследовании была продемонстрирована возможность ДЭКТ с одним источником излучения измерять концентрацию йода в веществе. Была выявлена сильная корреляция между значениями концентрации йода, высчитанными на основе ДЭКТ и истинными концентрациями йода в фантоме. Результаты данного исследования позволяют проводить дальнейшие исследования in vivo.

Однако, измерение концентрации вещества в тканях живого человека может быть затруднено за счет артефактов движения. Данная проблема особенно актуальна, ведь в настоящее время ДЭКТ начинают активно применять в кардиологии.

Кроме того, в нашем исследовании йодсодержащий препарат был растворен в воде, в клинической же практике ткани организма имеют сложный химический состав, и такие вещества, как кальций и протеины могут влиять на точное измерение концентрации йода.

# 4.2 Результаты исследования ДЭКТ на группах пациентов

В нашем исследовании было показано, что по результатам ДЭКТ, используя не только визуальную, но и количественную оценку очаговых образований, возможно дифференцировать гемангиомы и кисты между собой, а также доброкачественные образования (гемангиомы и кисты) от злокачественных образований (метастазы и узлы ГЦР).

Хотя все методы количественного анализа ДЭКТ (расчет концентрации йода в очагах, расчет нормализованной концентрации йода в очагах по аорте и по печени и расчет аппроксимации ВСК очагов) показывают высокую чувствительность и специфичность в определении вида очагового поражения печени, методы ДЭКТ не позволяют дифференцировать узлы ГЦР и метастазы между собой.

### 1.2.1. ДЭКТ показатели кист в печени

Несмотря на то, что ДЭКТ не может дифференцировать злокачественные группы между собой в данном исследовании, ДЭКТ способна с 100% чувствительностью и специфичностью отличать метастазы от кист.

В традиционной ОЭКТ применяют 3-4 фазы сканирования при визуализации органов брюшной полости. На основании накопления контрастного препарата в разные фазы контрастирования делается суждение о генезе очага.

Так, простые печеночные кисты демонстрируют отсутствие накопления контрастного препарата во все фазы контрастирования. Диагностика кист печени в большинстве случаев не составляет проблем.

Однако при визуализации онкологических больных, гиподенсные мелкие (менее 5 мм) структуры в печени могут быть ошибочно интерпретироваться как метастаз или киста. При измерении плотности мелких структур, накопление контрастного препарата (более или около 10 HU) может имитировать артефакты жесткости пучка от контрастного препарата в рядом проходящих сосудах печени или в паренхиме. В этих случаях простая киста печени может быть ошибочно интерпретирована как метастаз, ЧТО привести К неправильной тактике лечения может онкологического пациента.

Кроме этого, существует ряд кистозных злокачественных образований в печени. Так, например, некоторые виды первичных злокачественных опухолей (нейроэндокринные опухоли, желудочно-кишечная стромальная опухоль (GIST), аденокарцинома легких, колоректальная карцинома, аденоидная кистозная карцинома, карцинома яичника, хориокарцинома и др.) иногда вызывают кистозные метастазы в печени. Данные кистозные злокачественные образования могут быть ошибочно интерпретированы как простые кисты.

Однако, по капсуле кистозного метастаза часто можно увидеть опухолевый имплант и, также, возможно наблюдать гиперваскулярный образования вокруг артериальную фазы венчик В И венозную контрастирования [19]. Однако при малых размерах очага данная диагностическая задача трудна.

Если стоит диагностическая задача в дифференцировке злокачественного образования от кисты печени, ДЭКТ имеет ряд преимуществ.

Во-первых, ДЭКТ уменьшает артефакты от жесткости пучка. Тем самым возможно увеличить точность измерения единиц Хаунсфилдов в очаге, даже при наличии контрастного усиления.

Также, ДЭКТ не требует проводить все 3-4 фазы сканирования. Расчет показателей ДЭКТ возможен при сборе данных от одной контрастной серии сканирования (в нашем исследовании - венозная фаза) и не требует нативной (бесконтрастной) серии.

При построении йодных карт, врач получает изображения, содержащие информацию о наличии контрастного препарата в очаге. Соответственно, на йодных картах очевидно полное отсутствие контрастного препарата (в случаях кист) и его (даже незначительное) наличие в кистозных злокачественных структурах.

#### 4.2.2 ДЭКТ показатели гемангиом печени

Как было сказано выше, ДЭКТ позволяет отличить гемангиомы от злокачественных поражений, используя все методы обработки данных ДЭКТ. Это возможно за счет того, что типичные гемангиомы демонстрируют максимальное накопление контрастного препарата в венозную фазу контрастирования, а все методы обработки ДЭКТ очень сильно зависят от концентрации йода в очаге.

В группу метастазов входили в основном гиповаскулярные очаги – структуры, гиподенсные во все фазы контрастирования, с достоверным небольшим накоплением контрастного препарата, и узлы ГЦР – образования, гиперваскулярные в артериальную фазу, но склонные к "вымыванию" контрастного препарата в венозную фазу, что делает их гиподенсными структурами в венозную фазу контрастирования. Поэтому, все показатели ДЭКТ в гемангиомах имеют сравнительно высокие значения и отличимы от других групп.

# 4.2.3 ДЭКТ показатели группы злокачественных очагов в печени

В нашем исследовании было показано, что с помощью ДЭКТ нельзя отличить метастазы от узлов ГЦР между собой.

Однако, как метастазы, так и узлы ГЦР можно достоверно различить от группы доброкачественных образований, а именно, кист и гемангиом, с помощью ДЭКТ.

Для статистического анализа было принято решение объединить группы метастазов и ГЦР в одну "злокачественную" группу и была показана высокая чувствительность и специфичность всех методов оценки данных ДЭКТ.

Стоит отметить, что были получены высокие чувствительность и специфичность с помощью всех методов оценки данных ДЭКТ (при измерении концентрации йода чувствительность и специфичность составляют 95,6 % и 82,6%, при измерении нормализованной концентрации йода по печени 98,9% и 81,5%, при измерении значении нормализованной концентрации йода по аорте 97,8% и 87,5% и при измерении аппроксимации ВСК 94,54% и 100%).

Однако, проводить измерение концентрации йода в очаге без нормализации его значения - самый быстрый и простой метод. В то время как построение BCK и расчет аппроксимации кривых занимает значительное количество времени и, вероятнее, за счет этого не войдет в клиническую практику.

Аналогично, нормализованные показатели йода в очагах, которые демонстрируют схожую чувствительность и специфичность, требуют дополнительных действий и времени для расчета.

#### 4.2.4 Зависимость типа очага от возраста пациента

Была выявлена статистическая значимая зависимость возраста пациента и типа очага между доброкачественными и злокачественными очагами в печени. Группы пациентов с кистами и гемангиомами были более молодыми в сравнении с пациентами из групп злокачественных образований печени.

Более вероятно, это связанно с тем, что частота возникновения злокачественных опухолей выше у пожилых людей (в возрастной группе 60 лет и старше диагностируются 68,6% случаев заболевания в мужской и 64,1% в женской популяциях [158]), а часть пациентов с доброкачественными образованиями приходили на КТ с контрастированием после УЗИ брюшной полости при диспансеризации.

# 4.2.5 Зависимость типа очага от размеров очагов

При измерении размеров очагов, была выявлена статистическая значимая зависимость между метастазами и другими видами образований в печени. Вероятнее всего, это связано с тем, что гемангиомы и кисты очень редко достигают больших размеров, а метастазы при прогрессировании заболевания часто увеличиваются в размерах. Здесь не стоит проводить суждения о размерах узлов ГЦР в виду небольшого количества пациентов в данной группе.

# 4.3 Сравнение многофазной КТ с данными ДЭКТ и стандартной многофазной КТ.

### 4.3.1 Время на интерпретацию исследований

Несмотря на то, что при исследовании КТ с проведением ДЭКТ получается намного больше данных, время, необходимое на интерпретацию изображений нужно меньше.

ДЭКТ дает ясную и точную информацию о концентрации йода в очаге. При нулевой концентрации йода в очаге, диагноз соответствует кисте. При многофазной КТ для подтверждения данного диагноза необходимо построить область интереса на всех фазах контрастирования. Отсутствие прироста плотности в очаге будет подтверждать данное суждение. Однако измерить концентрацию йода на йодной карте легче и быстрее.

# 4.3.2 Диагностическая уверенность

Уверенность в диагнозе была выше при интерпретации КТ и ДЭКТ данных. ДЭКТ дает много дополнительной информации. Йодные карты оказались очень удобными для исследователей в дифференциальной диагностике кист и метастазов, что увеличило общую уверенность в диагнозе. Стоит отметить, что исследователи были уверены в постановке диагноза ГЦР и в дифференциальной диагностике ГЦР от метастазов, в основном, за счет данных многофазной КТ.

# 4.3.3 Количество очагов

С помощью ДЭКТ и КТ данных было выявлено большее количество очагов в сравнении с ОЭКТ. Просмотр изображений на любом подходящем энергетическом уровне увеличивает контрастность очага, что облегчает его поиск.

Кроме этого, цветные йодные карты также значительно облегчают поиск очагов. При интерпретации данных исследования было выявлено, что при ОЭКТ были пропущены некоторые мелкие очаги, чья плотность приближалась к плотности паренхимы печени.

# 4.3.4 Операционная характеристика данных КТ и КТ+ДЭКТ.

Чувствительность ДЭКТ+КТ оказалась выше, чем ОЭКТ. Ложноотрицательный результат у исследователей при визуализации ДЭКТ+КТ данных был всего один, в то время как при ОЭКТ было 9 ложноотрицательных результатов.

Стоит отметить, что при ОЭКТ в основном была допущена ошибка при дифференциальной диагностике кист и гиподенсных метастазов печени. В то время как ДЭКТ прекрасно справилось с дифференциальной диагностикой кист и гиподенсных метастазов.

#### 4.4 Сопоставление результатов с данными литературы

В литературе появляются данные исследований ДЭКТ печени. Так, в исследовании Qi Wang et. al [127], изучали аналогичные группы пациентов на ДЭКТ-сканере с двумя наборами трубка-детектор (Somatom Definition Flash, Siemens Medical Systems, Forchheim, Germany). Исследования проводили в венозную фазу контрастирования и измеряли только показатель аппроксимации ВСК в разных очагах. В результатах он получил данные аппроксимации ВСК для гемангиом, ГЦР, метастазов и кист:  $3,81\pm1,19$ ;  $1,49\pm0.57$ ;  $1,06\pm0.76$  и  $0,13\pm0.17$  соответственно.

В нашем исследовании были получены схожие результаты аппроксимации BCK:  $2,57\pm0,38$ ;  $1,16\pm0,51$ ;  $0,93\pm0,29$  и  $0,09\pm0,08$ . Выявленные результаты в абсолютных показателях несколько расходятся, вероятнее, за счет того, что наше исследование было выполнено на томографе с одним источником излучения с быстрым переключением напряжения.

Данных о корреляции значений между ДЭКТ с одним и двумя источниками излучения в литературе пока нет. Однако были представлены схожие результаты, что возможно отличить гемангиомы от кист и от злокачественных образований, однако, нельзя отличить узлы печеночноклеточного рака и метастазы между собой.

Были представлены данные о чувствительности и специфичности метода, однако, для создания пороговых значений между ГЦР и метастазами, авторы смешали группы с низкими значениями (кисты и метастазы) и группы с высокими значениями (ГЦР и гемангиомы). Формально авторы признавали, что отличить по показателям ВСК метастазы и ГЦР нельзя. Соответственно, пороговые значения между метастазами и ГЦР были получены на основании результатов ВСК кист и гемангиом. Из этого следует что расчет специфичности и чувствительности для метастазов и ГЦР в их исследовании неточен. Кроме этого, в отечественной литературе появились данные о схожем исследовании Е. А. Карловой и соавторов [160], где исследовались 38 пациентов на ДЭКТ- сканере с двумя источниками излучения (Discovery 750 HD фирмы GE Healthcare). Были исследованы аналогичные показатели ДЭКТ - аппроксимация ВСК, концентрации йода в очагах и нормализованная концентрация йода по печени и аорте. Однако, по предварительным результатам, Е. А. Карлова и соавторы утверждали, что данные ДЭКТ способны отличать вторичные от первичных образований в печени, что противоречит результатам данной работы и исследованию Qi Wang et. al. Поэтому, для выявления пороговых значений ДЭКТ между первичными и вторичными образованиями в печени и выявления чувствительности и специфичности для каждого метода обработки ДЭКТ необходимы более крупные клинические исследования.

#### 4.5 Недостатки и ограничения исследования

В данной работе было исследовано только 4 типа очагов в печени. В клинической практике это наиболее частые образования, однако, такие очаговые образования в печени как ФНГ и аденомы, также, часто встречаются.

Аденома и ФНГ состоят из функционирующих гепатоцитов, в то время как опухоли, метастазы и доброкачественные образования, такие как кисты и гемангиомы, не имеют в своей структуре гепатоцеллюлярных элементов. Это позволяет с высокой точностью дифференцировать аденому и ФНГ от остальных вышеописанных образований при помощи проведения МРТ печени с гепатоспецифическим контрастным препаратом Примовист[161].

В виду, невозможности провести пациентам, с предполагаемым наличием ФНГ или аденом в печени, морфологическую верификацию или МРТ печени с введением Примовиста, данные виды образований не были включены в наше исследование.

106

Кроме этого, исследование было проведено только в венозную фазу контрастирования. Такие образования как ГЦР демонстрирует интенсивное накопление контрастного препарата в артериальную фазу контрастирования. Следовательно, ДЭКТ показатели между узлами ГЦР и метастазами в артериальную фазу, скорее всего, будут различаться. Однако, ДЭКТ увеличивает лучевую нагрузку на каждую фазу контрастирования, а сам метод стремится к тому, чтобы заменить мультифазное контрастное сканирование одной фазой сканирования, тем самым, возможно, уменьшить лучевую нагрузку. Следовательно, проведение исследования ДЭКТ во все фазы сканирования является нелогичным.

В настоящее время проводятся исследования однофазного сканирования ДЭКТ с поэтапным введением контрастного препарата, что будет имитировать многофазное контрастное сканирование.

В данном исследовании, в группу с метастазами включались все пациенты с метастатическим поражением печени, независимо от вида первичной опухоли и независимо от проведенного лечения.

Стоит отметить, что V ДЭКТ имеется потенциал В оценке эффективности химиотерапии на примере изменения показателей ДЭКТ метастазов в печени. В настоящий момент в литературе существует много статей о недостатках RECIST 1.1. Например, было доказано, что критерии RECIST не подходят для оценки динамики метастазов в печени от GIST, и создали отдельные критерии оценки химиотерапии Choi. Также, по критерии RECIST не подходят для оценки динамики размеров кистозных метастазов размерами менее 10мм [48].

Существует вероятность, что данные ДЭКТ будут эффективны в ранней оценке химиотерапии метастазов в печень, особенно при лечении антиангиогенными препаратами некоторых видов метастазов.

107

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день остается актуальной ранняя и точная диагностика очаговых образований печени. Особое значение имеет дифференциальная диагностика доброкачественных образований печени и метастазов у онкологических больных, так как наличие или отсутствие вторичного поражения печени влияет на тактику лечения и выживаемость.

В то же время известно, что около 50% мелких очагов в печени у пациентов, имеющих в анамнезе злокачественное новообразование, имеют доброкачественную природу и не требуют оперативного вмешательства. Поэтому требуется точный и предпочтительно неинвазивный метод для дифференцировки злокачественных и доброкачественных образований печени.

Двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ) является новым перспективным методом диагностики очаговых поражений печени, способствуя повышению чувствительности и специфичности выявления очагов печени по сравнению с традиционной КТ.

ДЭКТ облегчает обнаружение очагов в печени, позволяет улучшить качество изображений, снизить артефакты, а также заменить нативные изображения виртуальными бесконтрастными.

На сегодняшний момент ни в российской, ни в зарубежной литературе нет данных о больших клинических исследованиях результатов ДЭКТ очагов
в печени. Не разработаны практические рекомендации по интерпретации данных ДЭКТ.

Несмотря на это, лидирующие производители компьютерных томографов делают доступными ДЭКТ-сканеры и продвигают их на медицинском рынке, что требует тщательного изучения возможностей таких сканеров в разных областях лучевой диагностики.

Поэтому целью настоящего исследования стала оценка значимости проведения ДЭКТ, а также диагностической эффективности ДЭКТ в сравнении с мультифазной контрастной КТ с одним источником излучения при очаговом поражении печени (кисты, гемангиомы, метастазы, ГЦР),

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи исследования: выявить возможность определения истинной концентрации йода в растворах с помощью ДЭКТ; провести анализ полученных данных ДЭКТ при очаговых поражениях печени; определить чувствительность, специфичность и диагностическую точность ДЭКТ при различных очаговых поражениях печени; сравнить диагностическую эффективность ДЭКТ в оценке очаговых образований в печени с результатами многофазной контрастной КТ.

Для оценки возможностей программного обеспечения определять истинные значения концентрации йода в веществе была проведена КТ на фантоме (GE Healthcare Discovery CT750 HD) с одним источником излучения в двухэнергетическом режиме (GSI). Фантом представлял собой набор пробирок с разным титром йодсодержащего контрастного препарата (Сканлюкс 370 (Йопамидол)).

Контрастный препарат титровался физиологическим раствором в соотношениях (контрастный препарат : физиологический раствор): 1:4; 1:8; 1:16; 1:32; 1:64. Соответственно концентрация вещества в пробирках равнялась 191, 371, 674, 1592, 2324 мг/мл соответственно.

На основе полученных изображения фантома строили изображения плотности материала (йодные карты).

Для каждой области интереса была измерена концентрация йода, которую сопоставляли с истинной концентрации йода в растворе.

Кроме того, для решения поставленных задач в исследование было включено 62 пациента с наличием гистологического заключения очагового поражения печени. Всего было исследовано 114 очагов, из них 14 кист, 12 узлов ГЦР, 12 гемангиом и 76 метастазов.

Сканирование проводилось на аппарате GE Healthcare Discovery CT750 HD с одним источником излучения в двухэнергетическом режиме (GSI).

КТ органов брюшной полости была выполнена всем пациентам в нативную, артериальную, отсроченную фазы контрастирования в «одноэнергетическом» (традиционном) режиме, а в порто-венозную фазу контрастирования была проведена ДЭКТ при помощи метода быстрого переключения напряжения на рентгеновской трубке.

Для сравнения мультифазной КТ с ДЭКТ и стандартной мультифазной КТ из общей группы пациентов, ретроспективно, было отобрано 40 пациентов. Из них: 10 – с кистами, 10 пациентов – с гемангиомами, 10 – с ГЦР и 10 – с метастатическим поражением печени.

На основе полученных изображений каждого пациента на рабочей станции строились йодные карты и ВСК.

На йодных картах каждому пациенту была измерена концентрация йода в областях интереса в паренхиме печени, в очагах поражения и в аорте. Для каждой кривой высчитывалась количественная оценка аппроксимации.

Два исследователя проводили сравнительный анализ данных КТ и ДЭКТ пациентов, без данных анамнеза. Анализировались следующие данные: время, потраченное на исследование; диагностическая уверенность, выраженная в 3х баллах (1-не уверен, 2- уверен не полностью, 3 – уверен); количество выявленных очагов; вид очага.

Полученные суждения о виде очага сравнивались с референсным значением (заключение опытного специалиста по данным КТ и ДЭКТ с данными анамнеза). Статистический анализ был проведен используя программу IBM SPSS Statistics 22. Значение Р менее чем 0,05 было принято статистически значимым.

ROC-кривые были использованы для вычисления пороговых значений необходимых для достоверного различия очагов и для выявления их диагностической чувствительности и специфичности.

Был проведен расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена, где подтвердилась сильная корреляция между измеренной концентрацией йода в растворе и истинной концентрацией (r=0, 98; p <0,01).

Средняя разница между измеренной концентрации йода не превышала 8% по всем разведениям.

С помощью Н-теста по методу Краскела и Уоллиса было выявлено, что по значению концентрации йода в очагах, по значениям аппроксимации виртуальных спектральных кривых возможно отличить кисты и гемангиомы между собой, и данные доброкачественные образования можно отличить от злокачественных образований (метастазы и узлы ГЦР). Однако, нельзя отличить узлы ГЦР и метастазы между собой, уровень достоверности p<0,05.

Была также выявлена следующая зависимость – статистически различались метастазы за счет больших размеров (медиана = 2,7см) от остальных типов очагов в печени. Однако кисты, гемангиомы и узлы ГЦР не отличались друг от друга по размерам.

Все кисты имели горизонтальный вид кривой, все гемангиомы, метастазы и узлы ГЦР имели косонисходящий вид кривой.

По результатам ROC-анализа, диагностическая эффективность ДЭКТ в дифференциальной диагностике узлов ГЦР с метастазами была низкой и составляла от 50% до 62%.

Таким образом, ни один из параметров ДЭКТ-обработки не способен отличить метастаз от узла ГЦР. Поэтому, для дальнейшего анализа группы метастаз и узлы ГЦР были объединены в одну общую группу - "злокачественные образования".

Показатели чувствительности и специфичности данных ДЭКТ в диагностике кист составили 100 %, ППК =1 (р <0.001) при значении концентрации йода  $\leq 2,3$ , при значении нормализованной концентрации йода по печени  $\leq 0,11$ , при значении нормализованной концентрации йода по аорте  $\leq 0.06$ , а также при значении аппроксимации ВСК  $\leq 0,2$ .

Чувствительность и специфичность ДЭКТ в диагностике гемангиом печени составила:

- при значении концентрации йода >15 - 76,9% и 95,6% соответственно, ППК =0,921(р <0.001).

- при значении нормализованной концентрации йода по печени >1.13 - 61,5% и 98,9% соответственно, ППК =0,87 (р <0.001).

- при значении нормализованной концентрации йода по аорте >0.39 76,9% и 97,8% соответственно, ППК =0,912 (р <0.001).

- при значении аппроксимации ВСК>1.64 - 100% и 94,5% соответственно, ППК =0,98 (р <0.001).

Чувствительность и специфичность методики в диагностике злокачественных образований по данным ДЭКТ составила:

при значении концентрации йода в очаге печени в диапазоне >2,3 и
 15 - 95,6 % и 82,6% соответственно;

- при значении нормализованной концентрации йода в очаге печени по печени в диапазоне >0,11 и 1,13 - 98,9% и 81,5% соответственно;

- при значении нормализованной концентрации йода по аорте в диапазоне >0,06 и 1,13 - 97,8% и 87,5% соответственно;

- при значении аппроксимации ВСК в диапазоне >0,2 и 1,64 - 94,54% и 100% соответственно.

Время, потраченное на интерпретацию данных с ДЭКТ и КТ меньше, чем необходимое время для интерпретации данных КТ без ДЭКТ.

При исследовании ДЭКТ с КТ в сумме оба исследователя выявили 95 очагов, в то время как при ОЭКТ выявлено 84 очага. В основном при ОЭКТ были пропущены небольшие метастазы. Чувствительность у двух исследователей, используя ДЭКТ + КТ данные, составляла 97,5%, в то время как чувствительность КТ в данном исследовании составила 77,5%.

Таким образом, в исследовании была продемонстрирована возможность ДЭКТ с одним источником излучения измерять концентрацию йода в растворе, что позволяет проводить дальнейшие исследования in vivo.

Однако, измерение концентрации вещества в тканях живого человека может быть затруднено за счет артефактов движения, а кальций и протеины могут влиять на точное измерение концентрации йода.

Было показано, что по результатам ДЭКТ, используя не только визуальную, но и количественную оценку очаговых образований, возможно дифференцировать гемангиомы и кисты между собой, а также доброкачественные образования (гемангиомы и кисты) от злокачественных образований (метастазы и узлы ГЦР), но методы ДЭКТ не позволяют дифференцировать узлы ГЦР и метастазы между собой.

ДЭКТ способна с 100% чувствительностью и специфичностью отличать метастазы от кист, в то время как при стандартной КТ можно ошибочно принять мелкий метастаз за кисту.

ДЭКТ позволяет отличить гемангиомы от злокачественных поражений, за счет того, что типичные гемангиомы демонстрируют максимальное накопление контрастного препарата в венозную фазу контрастирования, а все методы обработки ДЭКТ очень сильно зависят от концентрации йода в очаге.

Несмотря на то, что при исследовании КТ с проведением ДЭКТ получается намного больше данных, время, необходимое на интерпретацию изображений нужно меньше.

С помощью ДЭКТ и КТ данных было выявлено большее количество очагов в сравнении с ОЭКТ. Просмотр изображений на любом подходящем энергетическом уровне увеличивает контрастность очага, что облегчает его поиск. Полученные в работе данные согласовываются с данными других исследователей, которые показали статистически достоверную разницу вычисляемых при ДЭКТ показателей (индекс наклона виртуальной спектральной кривой, абсолютная и нормализованная по аорте и печени концентрации йода) между гемангиомами и злокачественными образованиями печени [127, 160].

Таким образом, результаты проведенного исследования показали:

Во-первых, доказано, что ДЭКТ дает точную информацию о концентрации йода в растворах.

Во-вторых, ДЭКТ способна дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования в печени на основании количественных показателей йода. Охарактеризованы и предложены оптимальные методы обработки данных ДЭКТ при диагностике доброкачественных и злокачественных очагов в печени.

В-третьих, ДЭКТ способна дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования в печени на основании количественных показателей йода с высокой точностью. Однако не способна точно дифференцировать злокачественные образования печени между собой (узлы ГЦР и метастазы).

В-четвертых, включение ДЭКТ в стандартный протокол КТ обследования пациентов приводит к уменьшению времени интерпретации данных, упрощению выявления очагов и одновременному увеличению диагностической информативности методики.

Следует отметить, что в данной работе было исследовано только 4 типа очагов в печени. В клинической практике это наиболее частые образования. Однако, такие очаговые образования в печени как ФНГ и аденомы, также, часто встречаются.

В виду, невозможности провести пациентам, с предполагаемым наличием ФНГ или аденом в печени, морфологическую верификацию или МРТ печени с введением Примовиста, данные виды образований не были включены в наше исследование.

Кроме этого, исследование было проведено только в венозную фазу контрастирования. Такие образования как ГЦР демонстрирует интенсивное накопление контрастного препарата в артериальную фазу контрастирования. Следовательно, ДЭКТ показатели между узлами ГЦР и метастазами в артериальную фазу, скорее всего, будут различаться.

Однако, ДЭКТ увеличивает лучевую нагрузку на каждую фазу контрастирования, а сам метод стремится к тому, чтобы заменить мультифазное контрастное сканирование одной фазой сканирования, тем самым, возможно, уменьшить лучевую нагрузку. Следовательно, проведение исследования ДЭКТ во все фазы сканирования является нелогичным.

Стоит отметить, что у ДЭКТ имеется потенциал в оценке эффективности химиотерапии на примере изменения показателей ДЭКТ метастазов в печени.

Существует вероятность, что данные ДЭКТ будут эффективны в ранней оценке химиотерапии метастазов в печень, особенно при лечении антиангиогенными препаратами некоторых видов метастазов.

Итак, выполненное исследование оценки данных ДЭКТ очаговых поражений печени (кисты, гемангиомы, метастазы и ГЦР) позволило заключить, что ДЭКТ является перспективной методикой оценки очаговых образований печени.

Включение ДЭКТ в традиционные протоколы многофазной КТ позволяет с высокой точностью проводить дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных образований печени, а также сокращает время, потраченное на оценку полученных данных и интерпретацию исследования.

## выводы

- 1. ДЭКТ позволяет оценить концентрацию йода в растворе (r=0, 98; p <0,01).
- ВСК, концентрации 2. Проведена оценка значений йода, a также нормализованной концентрации йода (по печени и по аорте) в очагах печени у пациентов со злокачественными и доброкачественными образованиями. По результатам анализа данных параметров в очагах печени дифференциальную можно проводить диагностику доброкачественных И злокачественных образований С высокой чувствительностью (до 100 %) и специфичностью (до 100%).
- 3. Bce метолы оценки очагов печени на ДЭКТ имеют высокую чувствительность и специфичность при дифференциальной диагностике: кист от злокачественных образований – 100 и 100 % соответственно; гемангиом от злокачественных образований – 61,5-100% и 94,5-98,9 % соответственно; злокачественных образований с доброкачественными -94,54-98,9 и 81,5-100 % соответственно. Однако судить о первичном или вторичном генезе злокачественного поражения печени с высокой точностью не представляется возможным.
- 4. Совместный анализ результатов КТ и ДЭКТ приводит к уменьшению времени интерпретации данных, повышению диагностической уверенности исследователей, упрощению выявления очагов в печени и увеличению чувствительности методики с 77,5 до 97,5 % в сравнении с многофазной контрастной КТ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендовано использовать метод ДЭКТ в венозную фазу контрастирования.

Самым быстрым и удобным способом оценки значений ДЭКТ является измерение концентрации йода в очагах. При получении значения концентрации йода в очаге ≤2,3 (среднее значение 1,18±0,65) и горизонтального типа ВСК, следует расценивать очаг как кисту.

При концентрации йода в очаге >15 (среднее значение 22,09±9,37), следует думать о гемангиоме.

При получении промежуточных значений концентрации йода (в диапазоне >2,3 и <15), очаг соответствует злокачественному поражению.

Не рекомендовано использовать данные ДЭКТ для дифференциальной диагностики то между разными типами злокачественного поражения печени.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Alvarez R.E., Macovski A. Energy-selective reconstructions in X-ray computerised tomography // Physics in Medicine and Biology. - 1976. - № 5 (21).
 - P. 002.

2. Apel A. [и др.]. Pilot multi-reader study demonstrating potential for dose reduction in dual energy hepatic CT using non-linear blending of mixed kV image datasets // European Radiology. - 2011. -  $N_{2}$  3 (21). - P. 644–652.

3. Apfaltrer P. [и др.]. Contrast-enhanced dual-energy CT of gastrointestinal stromal tumors: is iodine-related attenuation a potential indicator of tumor response? // Investigative radiology. - 2012. -  $N_{2}$  1 (47). - P. 65–70.

4. Ascenti G. [и др.]. Dual-energy CT for detection of endoleaks after endovascular abdominal aneurysm repair: Usefulness of colored iodine overlay // American Journal of Roentgenology. - 2011. - № 6 (196). - Р. 1408–1414.

5. Ascenti G. [и др.]. Dual-energy Computed Tomography (DECT) in Renal Masses. Nonlinear versus Linear Blending // Academic Radiology. - 2012. - № 10 (19). - P. 1186–1193.

6. Ascenti G. [и др.]. Dual-source dual-energy CT evaluation of complex cystic renal masses // American Journal of Roentgenology. - 2012. - № 5 (199). - P. 1026–1034.

7. Ascenti G. [и др.]. Single-phase dual-energy CT urography in the evaluation of haematuria // Clinical Radiology. - 2013. - № 2 (68).

8. Ascenti G. [и др.]. Distinguishing enhancing from nonenhancing renal masses with dual-source dual-energy CT: Iodine quantification versus standard enhancement measurements // European Radiology. - 2013. - № 8 (23). - Р. 2288–2295.

9. Avrin D.E., Macovski A., Zatz L.E. Clinical application of Compton and

photo-electric reconstruction in computed tomography: preliminary results // Invest Radiol. - 1978. - № 3 (13). - P. 217–222.

10. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis // Radiology. - 1980. - № 3 (137). - P. 679–686.

11. Ayyappan A.P., Jhaveri K.S. CT and MRI of hepatocellular carcinoma: An update // Expert Review of Anticancer Therapy. - 2010.

12. Bartolozzi C. [и др.]. Focal liver lesions: MR imaging-pathologic correlation // European Radiology. - 2001.

13. Battaglia V., Cervelli R. Liver investigations: Updating on US technique and contrast-enhanced ultrasound (CEUS). // European journal of radiology. - 2017. - Vol. (96). - P. 65–73.

14. Belousova E.L. [и др.]. Opportunities of magnetic resonance imaging in differential diagnosis of focal liver masses // Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. - 2015. - № 7. - Р. 78.

15. Bo X.W. [и др.]. 2D shear-wave ultrasound elastography (SWE) evaluation of ablation zone following radiofrequency ablation of liver lesions: Is it more accurate? // British Journal of Radiology. - 2016.

16. Boas F.E. [и др.]. Classification of Hypervascular Liver Lesions Based on Hepatic Artery and Portal Vein Blood Supply Coefficients Calculated from Triphasic CT Scans // Journal of Digital Imaging. - 2015.

17. Boll D.T. [и др.]. Calcified vascular plaque specimens: assessment with cardiac dual-energy multidetector CT in anthropomorphically moving heart phantom. // Radiology. - 2008. - № 1 (249). - Р. 119–126.

18. Boll D.T. [и др.]. Focal cystic high-attenuation lesions: characterization in renal phantom by using photon-counting spectral CT--improved differentiation of lesion composition // Radiology. - 2010. - № 1 (254). - Р. 270–276.

19. Borhani A.A., Wiant A., Heller M.T. Cystic hepatic lesions: a review and an algorithmic approach // American Journal of Roentgenology. - 2014. - Vol. 203. - № 6. - P. 1192–1204.

20. Braga H.J. V. [и др.]. Liver Lesions: Manganese-enhanced MR and

Dual-Phase Helical CT for Preoperative Detection and Characterization—
Comparison with Receiver Operating Characteristic Analysis // Radiology. - 2002.
- № 2 (223). - P. 525–531.

21. Brancatelli G. [и др.]. Helical CT screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Frequency and causes of false-positive interpretation // American Journal of Roentgenology. - 2003.

22. Brooks R.A., Talbert A.J. Beam Hardening in X-ray Reconstructive Tomography // Physics in Medicine and Biology. - 1976. - № 3 (21). - P. 390–398.

23. Brown M. A. S.R.C. MRI: basic principles and application // Wiley-Liss. - 1999. - P. 156–178.

24. Cann C.E. [и др.]. Quantification of calcium in solitary pulmonary nodules using single- and dual-energy CT // Radiology. - 1982. - № 2 (145). - Р. 493–6.

25. Caturelli E. [и др.]. Hemangioma-like Lesions in Chronic Liver Disease: Diagnostic Evaluation in Patients // Radiology. - 2001. - № 2 (220). - P. 337–342.

26. Cecco C.N. De [и др.]. Dual energy CT (DECT) of the liver: Conventional versus virtual unenhanced images // European Radiology. - 2010. -  $N_{2}$  12 (20). - P. 2870–2875.

27. Chandarana H. [и др.]. Iodine quantification with dual-energy CT: Phantom study and preliminary experience with renal masses // American Journal of Roentgenology. - 2011. - № 6 (196).

28. Chen B. [и др.]. Precision of iodine quantification in hepatic CT: Effects of iterative reconstruction with various imaging parameters // American Journal of Roentgenology. - 2013. - № 5 (200).

29. Chen C.Y. [и др.]. Utility of the iodine overlay technique and virtual nonenhanced images for the preoperative T staging of colorectal cancer by dualenergy CT with tin filter technology // PLoS ONE. - 2014. -  $N_{2}$  12 (9).

30. Chiro G.D. [и др.]. Tissue signatures with dual-energy computed tomography // Radiology. 1979. № 2 (131). С. 521–523.

31. Choi B.I. Advances of imaging for hepatocellular carcinoma. //

Oncology. - 2010. - Vol. 78 (1). - P. 46–52.

32. Coursey C. a [и др.]. Dual-energy multidetector CT: how does it work, what can it tell us, and when can we use it in abdominopelvic imaging? // Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. - 2010. - № 4 (30). - P. 1037–1055.

33. Dai X. [и др.]. Quantitative therapy response assessment by volumetric iodine-uptake measurement: Initial experience in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib // European Journal of Radiology. - 2013. -  $N_{2}$  2 (82). - P. 327–334.

34. Delesalle M.-A. [и др.]. Spectral optimization of chest CT angiography with reduced iodine load: experience in 80 patients evaluated with dual-source, dual-energy CT // Radiology. - 2013. - № 1 (267). - Р. 256–66.

35. Dhingra S., Fiel M.I. Update on the new classification of hepatic adenomas: Clinical, molecular, and pathologic characteristics // Archives of Pathology and Laboratory Medicine. - 2014.

36. Eusemann C. [и др.]. Dual energy CT: How to best blend both energies in one fused image? // Proceedings of SPIE. - 2008. - № 1 (6918). - P. 691803-691803-8.

37. Feuerlein S. [и др.]. Iodine quantification using dual-energy multidetector computed tomography imaging: phantom study assessing the impact of iterative reconstruction schemes and patient habitus on accuracy // Investigative radiology. - 2012. -  $N_{2}$  11 (47). - P. 656–661.

38. Fornaro J. [и др.]. Dual- and multi-energy CT: approach to functional imaging // Insights into Imaging. - 2011. - № 2 (2). - Р. 149–159.

39. Franco A. De [и др.]. [Integrated diagnosis of liver angioma: comparison of Doppler color ultrasonography, computerized tomography, and magnetic resonance] // La Radiologia medica. - 1997. - № 1–2 (93). - Р. 87–94.

40. Fraser R.G. [и др.]. Potential Value of Digital Radiography: Preliminary Observations on the Use of Dual-Energy Subtraction in the Evaluation of Pulmonary Nodules // Chest. - 1986. -  $N_{2}$  4 (89). - P. 249S–252S.

41. Genant H.K., Boyd D. Quantitative bone mineral analysis using dual energy computed tomography // Investigative radiology. - 1977. - Vol. 12. - P. 545–551.

42. Goodsitt M.M., Christodoulou E.G., Larson S.C. Accuracies of the synthesized monochromatic CT numbers and effective atomic numbers obtained with a rapid kVp switching dual energy CT scanner // Medical Physics. - 2011. -  $N_{2} 4$  (38). - P. 2222–2232.

43. Graser A. [и др.]. Dual energy CT: Preliminary observations and potential clinical applications in the abdomen // European Radiology. - 2009. - № 1 (19). - P. 13–23.

44. Graser A. [и др.]. Dual-Energy CT in Patients Suspected of Having Renal Masses: Can Virtual Nonenhanced Images Replace True Nonenhanced Images? // Radiology. - 2009. - № 2 (252). - P. 433–440.

45. Graser A. [и др.]. Single-Phase Dual-Energy CT Allows for Characterization of Renal Masses as Benign or Malignant // Investigative Radiology. - 2010. - P. 1.

46. Hartman R. [и др.]. Applications of Dual-Energy CT in Urologic Imaging: An Update // Radiologic Clinics of North America. - 2012. - Vol. 50. -№ 2. - P. 191–205.

47. Hashimoto K. [и др.]. Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: The usefulness of hepatic CT perfusion imaging // Oncology Reports. - 2006. -  $N_{2}$  4 (16). - P. 677–683.

48. Henze J., Maintz D., Persigehl T. RECIST 1.1, irRECIST 1.1, and mRECIST: How to Do // Current Radiology Reports. - 2016.

49. HeyE T. Dual-Energy CT Applications in the Abdomen // American journal of roentgenology. - 2012. - № 199. - P.64–70.

50. Hoffmann R. [и др.]. Diffusion-weighted imaging during MR-guided radiofrequency ablation of hepatic malignancies: Analysis of immediate pre-and post-ablative diffusion characteristics // Acta Radiologica. - 2015.

51. Holmes D.R. [и др.]. Evaluation of non-linear blending in dual-energy

computed tomography // European Journal of Radiology. - 2008. - № 3 (68). - P. 409–413.

52. Hounsfield G.N. Computerized transverse axial scanning (tomography): I. Description of system // British Journal of Radiology. - 1973. - № 552 (46). - P. 1016–1022.

53. Huet P.M. [и др.]. Intrahepatic circulation in liver disease // Semin.Liver Dis. - 1986. - Vol. 6. - № 0272–8087 SB–IM. - P. 277–286.

54. Johnson T.R.C. [и др.]. Material differentiation by dual energy CT: Initial experience // European Radiology. - 2007. - № 6 (17). - Р. 1510–1517.

55. Johnson T.R.C., Trc J. Dual-energy CT: general principles. // American journal of roentgenology. - 2012. - № 5 (199). - P. 3–8.

56. Kaza R.K. [и др.]. Dual-Energy CT with Single- and Dual-Source Scanners: Current Applications in Evaluating the Genitourinary Tract // RadioGraphics. - 2012. -  $N_{2}$  2 (32). - P. 353–369.

57. Kaza R.K., Platt J.F., Megibow A.J. Dual-energy CT of the urinary tract // Abdominal Imaging. - 2013. - № 1 (38). - P. 167–179.

58. Kelcz F., Joseph P.M., Hilal S.K. Noise considerations in dual energy CT scanning // Medical physics. - 1979. - № 5 (6). - P. 418–25.

59. Kim H. [и др.]. Quantitative perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging of gastrointestinal cancers treated with multikinase inhibitors: A pilot study // Gastrointestinal Cancer Research. - 2014.

60. Kim J.E. [и др.]. Initial assessment of dual-energy CT in patients with gallstones or bile duct stones: Can virtual nonenhanced images replace true nonenhanced images? // American Journal of Roentgenology. - 2012. - № 4 (198). - P. 817–824.

61. Kim T. [ $\mu$  др.]. Discrimination of small hepatic hemangiomas from hypervascular malignant tumors smaller than 3 cm with three-phase helical CT // Radiology. - 2001. - № 3 (219). - P. 699–706.

62. Kitagawa K. [и др.]. Characterization and correction of beam-hardening artifacts during dynamic volume CT assessment of myocardial perfusion //

Radiology. - 2010. - № 1 (256). - P. 111-8.

63. Koea J.B. Hepatic incidentaloma: The rule of tens // HPB. - 2013.

64. Komatsu S. [и др.]. Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma // Cancer. - 2011. - № 21 (117). - Р. 4890–4904.

65. Komori K., Nagino M., Nimura Y. Hepatocyte morphology and kinetics after portal vein embolization // British Journal of Surgery. - 2006. - № 6 (93). - P. 745–751.

66. Kruger R. a. Relative properties of tomography, K-edge imaging, and K-edge tomography // Medical Physics. - 1977. - № 3 (4). - P. 244.

67. Lamb P. [и др.]. Stratification of patients with liver fibrosis using dualenergy CT // IEEE Transactions on Medical Imaging. - 2015. - № 3 (34). - P. 807– 815.

68. Larsen L.P.S. Role of contrast enhanced ultrasonography in the assessment of hepatic metastases: A review // World journal of hepatology. - 2010. - № 1 (2). - P. 8–15.

69. Li J.-H., Tsai C.-Y., Huang H.-M. Assessment of hepatic fatty infiltration using dual-energy computed tomography: a phantom study // Physiological measurement. - 2014. - № 4 (35). - P. 597–606.

70. Lim J.H. [и др.]. Detection of hepatocellular carcinoma: value of adding delayed phase imaging to dual-phase helical CT // American journal of roentgenology. - 2002. -  $N_{2}$  1 (179). - P. 67–73.

71. Lin E, Escott E, Garg K A.G.B. Practical differential diagnosis for CT and MRI / A.G.B. Lin E, Escott E, Garg K, 2008. - P.45-50.

72. Liu X. [и др.]. Quantitative imaging of element composition and mass fraction using dual-energy CT: Three-material decomposition // Medical Physics. - 2009. - № 5 (36). - Р. 1602–1609.

73. Lv P. [и др.]. Differentiation of small hepatic hemangioma from small hepatocellular carcinoma: recently introduced spectral CT method // Radiology. - 2011. - № 3 (259). - P. 720–9.

74. Lv P. [и др.]. Spectral CT in patients with small HCC: investigation of image quality and diagnostic accuracy // European radiology. - 2012. - № 10 (22). - P. 2117–24.

75. Lv P. [и др.]. Spectral CT in patients with small HCC: investigation of image quality and diagnostic accuracy // European radiology. - 2012. - № 10 (22). - P. 2117–2124.

76. М. К. [и др.]. Liver cancer working group report // Japanese Journal of Clinical Oncology., 2010.

77. Mandai M. [и др.]. Assessment of hepatocellular carcinoma by contrastenhanced ultrasound with perfluorobutane microbubbles: Comparison with dynamic CT // British Journal of Radiology. - 2011.

78. Marin D. [и др.]. Hypervascular liver tumors: low tube voltage, high tube current multidetector CT during late hepatic arterial phase for detection---initial clinical experience // Radiology. - 2009. - № 3 (251). - Р. 771–9.

79. Marin D. [и др.]. State of the art: dual-energy CT of the abdomen // Radiology. - 2014. - № 2 (271). - Р. 327–42.

80. Matsumoto K. [и др.]. Virtual monochromatic spectral imaging with fast kilovoltage switching: improved image quality as compared with that obtained with conventional 120-kVp CT // Radiology. - 2011. - № 1 (259). - P. 257–62.

81. Mendonca P.R.S., Lamb P., Sahani D. V. A flexible method for multimaterial decomposition of dual-energy CT images // IEEE Transactions on Medical Imaging.- 2014. - № 1 (33). - P. 99–116.

82. Mileto A. [и др.]. Pancreatic dual-source dual-energy CT: Is it time to discard unenhanced imaging? // Clinical Radiology. - 2012. - № 4 (67). - Р. 334–339.

83. Mileto A. [и др.]. Iodine Quantification to Distinguish Clear Cell from Papillary Renal Cell Carcinoma at Dual-Energy Multidetector CT: A Multireader Diagnostic Performance Study // Radiology. - 2014. - № 3 (273). - P. 813–820.

84. Miller C.M. [и др.]. Effect of organ enhancement and habitus on estimation of unenhanced attenuation at contrast-enhanced dual-energy MDCT:

Concepts for individualized and organ-specific spectral iodine subtraction strategies // American Journal of Roentgenology. - 2011. - № 5 (196).

85. Millner M.R. Extraction of information from CT scans at different energies // Medical Physics. - 1999. - Vol. 6. - P. 70.

86. Mongan J. [и др.]. In Vivo Differentiation of Complementary Contrast Media at Dual-Energy CT // Radiology. - 2012. - № 1 (265). - P. 267–272.

87. Morgan D.E. Dual-energy CT of the abdomen // Abdominal Imaging. -2014. - № 1 (39). - P. 108–134.

88. Murakami T. [и др.]. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma: toward improved treatment decisions // Oncology. - 2011. - Vol. 81 (1). - P. 86–99.

89. Oliver J.H. 3rd [и др.]. Hypervascular liver metastases: Do unenhanced and hepatic arterial phase CT images affect tumor detection? // Radiology. - 1997. - № 3 (205). - P. 709–715.

90. Oliver J.H., Baron R.L. Helical biphasic contrast-enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretation, and pitfalls. // Radiology. - 2014.

91. Palko A. Incidental liver lesions, ESOR,. Sochi. 2009.

92. Palmucci S. Focal liver lesions detection and characterization: The advantages of gadoxetic acid-enhanced liver MRI // World Journal of Hepatology.
2014.

93. Pan Z. [и др.]. Gastric Cancer Staging with Dual Energy Spectral CT Imaging // PLoS ONE. - 2013. - № 2 (8).

94. Patel B.N. [и др.]. Material density hepatic steatosis quantification on intravenous contrast-enhanced rapid kilovolt (peak)-switching single-source dualenergy computed tomography // Journal of computer assisted tomography. - 2013. -  $N_{\odot}$  6 (37). - P. 904–10.

95. Patino M. [и др.]. Material Separation Using Dual-Energy CT: Current and Emerging Applications // RadioGraphics. - 2016. - № 4 (36). - Р. 1087–1105.

96. Petersilka M. [и др.]. Technical principles of dual source CT // European Journal of Radiology. - 2008. - № 3 (68). - Р. 362–368.

97. Primak A.N. [и др.]. Improved dual-energy material discrimination for dual-source CT by means of additional spectral filtration // Medical Physics. - 2009. - № 4 (36). - Р. 1359–1369.

98. Qayyum A. Diffusion-weighted Imaging in the Abdomen and Pelvis: Concepts and Applications1 // RadioGraphics. - 2009. - № 6 (29). - P. 1797–1810.

99. Qu M. [и др.]. Dual-energy dual-source CT with additional spectral filtration can improve the differentiation of non-uric acid renal stones: An ex vivo phantom study // American Journal of Roentgenology. - 2011. - № 6 (196). - P. 1279–1287.

100. Riederer S.J., Mistretta C.A. Selective iodine imaging using K-edge energies in computerized x-ray tomography // Medical Physics. - 1977. - № 6 (4). - P. 474–481.

101. Ritman E.L. [и др.]. Three-dimensional imaging of heart, lungs, and circulation // Science. - 1980. - № 4467 (210). - Р. 273–280.

102. Robb R.A., Ritman E.L. High speed synchronous volume computed tomography of the heart // Radiology. - 1979. - № 3 Pt 1 (133). - P. 655–661.

103. Robinson E. [и др.]. Dual source dual energy MDCT: comparison of 80 kVp and weighted average 120 kVp data for conspicuity of hypo-vascular liver metastases // Investigative radiology. - 2010. -  $N_{2}$  7 (45). - P. 413–418.

104. Ronot M. [и др.]. Liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT // Radiology. - 2010. -  $N_{2}$  1 (256). - P. 135–142.

105. Rubin G.D. Computed Tomography: Revolutionizing the Practice of Medicine for 40 Years // Radiology. - 2014. - № 2S (273). - P.45–74.

106. Rutherford R.A., Pullan B.R., Isherwood I. Measurement of effective atomic number and electron density using an EMI scanner // Neuroradiology. - 1976. № 1 (11). - P. 15–21.

107. Rutherford R.A., Pullan B.R., Isherwood I. X-ray energies for effective atomic number determination // Neuroradiology. - 1976. - № 1 (11). - P. 23–28.

108. S. Jelic G.C.S. Гепатоцеллюлярный рак: клинические

рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению, 2010.

109. Samir A.E. [и др.]. Shear-wave elastography for the estimation of liver fibrosis in chronic liver disease: determining accuracy and ideal site for measurement // Radiology. - 2015. -  $N_{2}$  3 (274). - P. 888–96.

110. Santi V. [и др.]. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival // Journal of hepatology. - 2010. -  $N_{2}$  2 (53). - P. 291–7.

111. Schindera S.T. [и др.]. Hypervascular liver tumors: low tube voltage, high tube current multi-detector row CT for enhanced detection--phantom study // Radiology. - 2008. -  $N_{2}$  1 (246). - P. 125–132.

112. Schlomka J.P. [и др.]. Experimental feasibility of multi-energy photoncounting K-edge imaging in pre-clinical computed tomography // Physics in Medicine and Biology. - 2008. - № 15 (53). - P. 4031–4047.

113. Silva A.C. [и др.]. Dual-Energy (Spectral) CT: Applications in Abdominal Imaging // RadioGraphics. - 2011. - № 4 (31). - Р. 1031–1046.

114. Simons D., Kachelrieß M., Schlemmer H.P. Recent developments of dual-energy CT in oncology // European Radiology. - 2014. - Vol. 24. - № 4. - P. 930–939.

115. Sommer W.H. [и др.]. Contrast agents as a biological marker in magnetic resonance imaging of the liver: Conventional and new approaches // Abdominal Imaging. - 2012.

116. Sporea I. [и др.]. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the evaluation of focal liver lesions - a prospective multicenter study of its usefulness in clinical practice. // Ultraschall in der Medizin. - 2014. - № 3 (35). - P. 259–66.

117. Sugimoto K. [и др.]. Assessment of arterial hypervascularity of hepatocellular carcinoma: Comparison of contrast-enhanced US and gadoxetate disodium-enhanced MR imaging // European Radiology. - 2012.

118. Tan G.J.S. [и др.]. FDG PET/CT in the liver: lesions mimicking malignancies. // Abdominal imaging. - 2014. - № 1 (39). - Р. 187–95.

119. Taouli B., Koh D.-M. Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver //

Radiology. - 2009.

120. Thian Y.L., Riddell A.M., Koh D.M. Liver-specific agents for contrastenhanced MRI: Role in oncological imaging // Cancer Imaging. - 2013.

121. Tyagi R., Dey P. Needle tract seeding: An avoidable complication // Diagnostic Cytopathology. - 2014.

122. Vachha B. [и др.]. Cystic lesions of the liver // American Journal of Roentgenology. - 2011.

123. Vilgrain V. [и др.]. Focal nodular hyperplasia of the liver: MR imaging and pathologic correlation in 37 patients // Radiology. - 1992. - № 3 (184). - Р. 699–703.

124. Vilgrain V. [и др.]. Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation // Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. - 2000. -  $N_{2}$  2 (20). - P. 379–397.

125. Vlahos I. [и др.]. Dual-energy CT: vascular applications. // American journal of roentgenology. - 2012. - № 5 Suppl (199).

126. Vrtiska T.J. [и др.]. Genitourinary applications of dual-energy CT // American Journal of Roentgenology. - 2010. - Vol. 194. - № 6. - Р. 1434–1442.

127. Wang Q. [и др.]. Quantitative analysis of the dual-energy CT virtual spectral curve for focal liver lesions characterization // European journal of radiology. - 2014. - № 10 (83). - Р. 1759–1764.

128. Washburn D.B., Johnston R.E. Christensen??s Physics of Diagnostic Radiology, 4th Edition // Investigative Radiology. - 1991. - № 5 (26). - P. 517–518.

129. Wilson S.R. [и др.]. CEUS LI-RADS: algorithm, implementation, and key differences from CT/MRI // Abdominal radiology (New York). - 2018. - № 1 (43). - P. 127–142.

130. Xiao H. [и др.]. A pilot study using low-dose Spectral CT and ASIR (Adaptive Statistical Iterative Reconstruction) algorithm to diagnose solitary pulmonary nodules // BMC medical imaging. - 2015. - № 1 (15). - P. 54.

131. Yu L. [и др.]. Image quality optimization and evaluation of linearly

mixed images in dual-source, dual-energy CT // Medical Physics. - 2009. - № 3 (36). - P. 1019–1024.

132. Yu L. [и др.]. Virtual monochromatic imaging in dual-source dualenergy CT: Radiation dose and image quality // Medical Physics. - 2011. - № 12 (38). - P. 6371–6379.

133. Yu L., Leng S., McCollough C.H. Dual-energy CT-based monochromatic imaging // American journal of roentgenology. - 2012. - Vol. 199.
- № 5.

134. Zajko A.B. [и др.]. Angiography of liver transplantation patients. // Radiology. - 1985. - № 2 (157). - Р. 305–311.

135. Zatz L.M., Alvarez R.E. An inaccuracy in computed tomography: the energy dependence of CT values // Radiology. - 1977. - № 1 (124). - P. 91–97.

136. Zech C.J. [и др.]. 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 // Investigative Radiology. - 2008. -  $\mathbb{N}$  7 (43). - P. 504–511.

137. Zhang D., Li X., Liu B. Objective characterization of GE Discovery CT750 HD scanner: Gemstone spectral imaging mode // Medical Physics. - 2011. - № 3 (38). -P. 1178–1188.

138. Zheng X. [и др.]. Assessment of hepatic Fatty infiltration using spectral computed tomography imaging: a pilot study // Journal of computer assisted tomography. - 2013. -  $N_{2}$  2 (37). - P. 134–141.

139. Агаева З.А. Дифференциальная диагностика очаговых образований печенис применением иннвационной ультразвуковой методики акустической импульсно-волновой эластографии (ARFI) // Велес. - 2016. - № 38 (8–1). - С. 26–39.

140. Агеев А.С. [и др.]. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике метастатического поражения печени // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2016. - № 2. - С. 9–16.

141. Акчурина Э. Д., Мершина Е.А. Синицын В.Е. Применение

диффузионно-взвешенных изображений в лучевой диагностике очаговых образований печени // Диагностическая и интервенционная радиология. - 2010. - № 3 (4).

142. Акчурина Э.Д., Мершина Е.А., Синицын В.Е. Диффузионновзвешенные изображения при очаговой патологии печени // Медицинская визуализация. - 2011. - № 2. - С.19.

143. Альперович Б.И. Хирургия печени / Б.И. Альперович, Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 352 с.

144. Багненко С.С., Труфанов Г.Е., Железняк И.С. Магнитно - резонансная томография в диагностике очаговых поражений печени // Вестник хирургии. - 2016. - № 3 (175). - С.68–72.

145. Бахмутова Е.Е. Возможна ли достоверная диагностика однородно накапливающих гиперваскулярных образований печени одним из томографических методов (КТ, МРТ) // Медицинская визуализация. - 2010. - № 3. - С. 50–58.

146. Бахшиев Б.А., Асадов А.С. Комплексная лучевая диагностика первичных злокачественных опухолей печени // Хирургическая практика. - 2014. - № 1. - С.63–66.

147. Бердников С.Н. [и др.]. Дифференциальная диагностика очаговых гиперэхогенных образований в печени // Колопроктология. - 2017. - № 60 (2). - С.19–25.

148. Богатенков К.А., Афанасьева Н.Г. Возможности радионуклидной диагностики с мечеными 99мТс-аутоэритроцитами в выявлении очаговых образований печени в зависимости от их размеров // Вестник Челябинской областной клинической больницы. - 2016. - № 4. - С.77–78.

149. Бондаревский И.Я., Бордуновский В.Н., Кинзерский А.Ю. Возможности ультразвуковой диагностики в выявлении очаговых образований печени // Медицинская визуализация. - 2011. - №5. - С.19–24.

150. Борсуков А.В., Морозова Т.Г. Эластография сдвиговой волны в диагностике метастатического поражения печени при проведении

мультипараметрического ультразвукового исследования // Колопроктология. - 2017. - № 60 (2). - С.26–31.

151. Вишневский В.А., Кубышкин В.А. Чжао А.В. И.Р.З. Операции на печени. Руководство для хирургов / И.Р.З. Вишневский В.А., Кубышкин В.А. Чжао А.В., Москва: «МИКЛОШ», 2003.

152. Горбунова В.А. Консервативное лечение первичного и метастатического рака печени / В.А. Горбунова, 2013. - 288 с.

153. Долгушин М.Б. [и др.]. КТ-перфузия в дифференциальной диагностике опухолей печени // Медицинская визуализация. - 2015. - № 5.

154. Дуванов Д. А. К.Д.Ф. Мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в диагностике очаговых поражений печени // Бюллетень медицинской интернет-конференции. - 2014. - № 11 (4). - С.1207.

155. Дударев В.А., Фокин Д.В. Роль лучевых методов диагностики очаговых поражений печени // The Journal of Experimental Education. - 2015. - № 11. - С.74–76.

156. Зыков Е.М., Поздняков А.В., Костенков Н.А. Рациональное использование ПЭТ и ПЭТ-КТ в онкологии // Практическая онкология. - 2014. - № 1 (15). - С. 31–36.

157. Ищенко Р. В., Андреева М. А., Яковлева Е. В. И.К.Б. Иммуногистохимический анализ первичного рака печени // Злокачественные опухоли. - 2016. - № 3 (19). - С.44–53.

158. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные Новообразования В России 2015 (Заболеваемость И Смертность ) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова, 2017. 250 с.

159. Карамзановский Г.Г., Белоусова Е.Л. Возможности магнитнорезонансной томографии в дифференциальной диагностике очаговых образований печени // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2015. - №7. -С.78–84.

160. Карлова Е. А., Савельева А. С., Меркулова Н. А. Н.А.В.

Предварительные результаты использования двухэнергетической компьютерной томографии для дифференциальной диагностики очаговых образований печени // Медицинская визуализация. - 2016. - №1 - С.47.

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

162. Кириенко В.Т. [и др.]. Скрининг и ранняя диагностика
гепатоцеллюлярной карциномы // Актуальная инфектология. - 2018. - № 2
(6). - С.70–76.

163. Колесова Л.А. [и др.]. Мультиспиральная компьютерная томография в дифференциальной диагностике очаговых образований в печени // Медицинская визуализация. - 2016. - № 1. - С.47–53.

164. Косых Н.Э. [и др.]. К вопросу о применении CAD-систем в ядерной медицине // Научный электронный архив.

165. Кыжыров Ж.Н. [и др.]. Диагностика очаговых заболеваний печени // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2016. - №1. - С.395–400.

166. Ломовцева К.Х. Диффузионно-взвешенные изображения при очаговой патологии печени: обзор литературы // Медицинская визуализация.
- 2016. - № 6. - С.50–60.

167. Лукьянченко, А. Б. Медведева Б.М. Магнитно-резонансная томография в диагностике и дифференциальной диагностике очаговых поражений печени // Вестник РОНЦ им. НН Блохина РАМН. - 2004. - №1–2(15). - С.68–72.

168. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н., Чепик О.Ф. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных первичным раком печени на популяционном уровне с учетом стадии заболевания и гистологической структуры // Сибириский онкологический журнал. - 2015. - №4. - С.5–11.

169. Минасян И.С. [и др.]. Комплексная лучевая диагностика гемангиом печени и особенности их визуализации в условиях жировой дистрофии // Медицинская наука Армении. - 2016. - №3(56). - С.86–94.

170. Митина Л.А. [и др.]. УЗИ печени с контрастом при метастазах колоректального рака в печень // Колопроктология. - 2017. - №2(60). - С.32–36.

171. Невзоров Д.И. [и др.]. КТ-перфузия в дифференциальной диагностике опухолей печени // Медицинская визуализация. - 2015. - С.18–31.

172. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г., Поляков А.Н., Чучуев Е.С., Пылев А.Л. Ч.О.В. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении // Анналы хирургической гепатологии. - 2010. - №2(15). - С.9–17.

173. Патютко Ю.И. [и др.]. Десятилетняя выживаемость больных злокачественными опухолями печени после хирургического лечения // Анналы хирургической гепатологии. - 2010. - №3(15). - С.39–47.

174. Рязанов В.В., Труфанов Г.Е. Совмещенная позитронноэмиссионная и компьютерная томография в диагностике и стадирования опухолей толстой кишки // Визуализация в медицине. - 2016. - №1(1). - С.38– 46.

175. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Клишо Е.В. Металлопротеиназы как регуляторы неоангиогенеза в злокачественных новообразованиях // Сибирский онкологический журнал. - 2007. - №1(21). - С.67–71.

176. Трефилов А.А. [и др.]. Лучевая диагностика гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени // Диагностическая и интервенционная радиология. - 2014. - № 2–2(8). - С.70–80.

177. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Фокин В.А. Лучевая диагностика заболеваний печени (МРТ, КТ, УЗИ, ОФЭКТ и ПЭТ) / Г.Е. Труфанов, В.В. Рязанов, В.А. Фокин, Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 264 с.

178. Туманова У.Н. [и др.]. Компьютерная томография в оценке

кровоснабжения гепатоцеллюлярного рака // Анналы хирургической гепатологии. - 2013. - №4(18). - С.53-60.

179. Чардаров Н.К. [и др.]. Гемангиомы печени: взгляд хирурга // Анналы хирургической гепатологии. - 2012. - №1(17). - С.86–93.

180. Шабунин А.В. [и др.]. Гибридные технологии в определении функционирующего объема печени перед обширными резекциями // Медицинская визуализация. - 2015. - № 4. - С.39–45.

181. Щекотуров И.О. [и др.]. Лучевые методы диагностики очаговых образований печени // Russian Electronic Journal of Radiology. - 2018. - №8(4).
- С.194–207.