

## ПОТЕНЦИАЛ ИНТЕГРАЦИИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДВИ В КОМПЛЕКСНЫЕ МРТ ИССЛЕДОВАНИЯ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Левандовский Е. В.<sup>1</sup>, Улезко Е. А.<sup>1</sup>, Гольцев М. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

### Контактная информация:

Левандовский Евгений Валерьевич,  
ГУ РНПЦ «Мать и дитя»,  
ул. Орловская, д. 66, Минск, Республика  
Беларусь, 220053.  
E-mail: lewandowski10mg@gmail.com

Статья поступила в редакцию 22.04.2024  
и принята к печати 17.06.2024.

### Резюме

В клинической практике активно применяется метод диффузионно-взвешенной МРТ, с помощью которой можно получить диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), представляющие собой методы визуализации броуновского движения молекул воды в биологических тканях. Согласно общеизвестным оценкам, организм человека примерно на 60–85 % состоит из воды, а в цитоплазме клетки, являющейся структурной и функциональной единицей живой биоткани, содержится 75–85 % воды, которая является растворителем для органических и неорганических веществ и участвует в метаболизме и терморегуляции. Диффузионно-взвешенные изображения позволяют качественно и количественно оценить информацию об особенностях движения протонов водорода в зоне интереса. Целью данного литературного обзора стояло более углубленное изучение не только спектра клинического применения последовательности ДВИ, но также ее физических основ для оптимизации протоколов сканирования путем корректирования настроек аппаратуры для получения более информативных результатов.

**Ключевые слова:** ДВИ, МРТ, физические аспекты.

Для цитирования: Левандовский Е.В., Улезко Е.А., Гольцев М.В. Потенциал интеграции последовательности ДВИ в комплексные МРТ исследования. Литературный обзор. Трансляционная медицина. 2024; 11(3): 253-263. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-3-253-263. EDN: INLNYN

## THE POTENTIAL OF INTEGRATING MOTION SEQUENCES INTO COMPREHENSIVE MRT STUDIES. LITERATURE REVIEW

Yevgeni V. Levandouski<sup>1</sup>, Elena A. Ulezka<sup>1</sup>, Mikhail V. Goltsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican scientific and practical center “Mother and child”, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian state medical university, Minsk, Belarus

Corresponding author:

Yevgeni V. Levandouski,  
Republican scientific and practical center  
“Mother and child”,  
Orlovskaya str., 66, Minsk, Belarus, 220053.  
E-mail: lewandowski10mg@gmail.com

Received 22 April 2024; accepted 17 June 2024.

### Abstract

The diffusion-weighted MRI method has been actively used in clinical practice to obtain diffusion-weighted images (DWI), which are methods of visualizing the Brownian motion of water molecules in biological tissues. According to well-known estimates, the human body consists of about 60–85 % water, and the cytoplasm of the cell, which is a structural and functional unit of living tissues, contains 75–85 % water, which is a solvent for organic and inorganic substances, and is involved in metabolism and thermoregulation. Diffusion-weighted imaging allows qualitative and quantitative assessment of information about hydrogen proton motion patterns in the zone of interest. The aim of this literature review was to further explore not only the spectrum of clinical applications of DWI sequence, but also its physical basis for the possibility of optimizing scanning protocols by adjusting instrument settings to obtain more informative results.

**Key words:** DWI, MRI, physics.

*For citation: Levandouski YV, Ulezka EA, Goltsev MV. The potential of integrating motion sequences into comprehensive MRT studies. Literature review. Translational Medicine. 2024; 11(3): 253-263. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-3-253-263. EDN: INLNYN*

**Список сокращений:** ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения, ИКД — измеряемый коэффициент диффузии, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

### Введение

Методы визуализации на основе ядерно-физических методов исследования, применяемые в современной медицинской практике, дают широкие возможности для своевременной диагностики заболеваний, а новейшее программное обеспечение для анализа биологических изображений (Biological Image Analysis, BIA) имеет множество применений в количественных измерениях, особенно нацеленных на понимание различных осо-

бенностей клеточной биологии, молекулярной биологии и нейробиологии.

Вместе с тем, ряд патологических изменений, как метаболических, так и функциональных, не всегда определяются при помощи рентгеновской компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии, а также при использовании других современных методов визуализации: позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), в том числе с помощью мультисканеров ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ [1].

В последние годы в клинической практике начинает активно применяться метод диффузионно-взвешенной МРТ, с помощью которой можно получить диффузионно-взвешенные изображения

(ДВИ), представляющие собой методы визуализации броуновского движения молекул воды в биологических тканях [2, 3].

Диффузия — это перемещение молекул одного вещества в промежутках между молекулами другого вещества. В идеальной однородной среде диффузия носит случайный и изотропный характер, то есть с одинаковой вероятностью молекулы перемещаются во всех направлениях. Данный феномен и получил название «броуновское движение».

Диффузия молекул воды в биологической ткани, в отличие от свободной диффузии молекул воды в лабораторных условиях, всегда ограничена клеточными мембранами и представляет собой комбинацию диффузии внутриклеточной жидкости, а также диффузии внеклеточной жидкости, и, наконец, диффузии между внутри- и внеклеточными пространствами, а вклад пространства зависит от вида ткани и патологии [4].

Согласно общеизвестным оценкам, организм человека примерно на 60–85 % состоит из воды, а в цитоплазме клетки, являющейся структурной и функциональной единицей живой биоткани, воды содержится 75–85 %. Вода является растворителем для органических и неорганических веществ и участвует в метаболизме и терморегуляции. Совокупность важнейших процессов в клетке, таких как обмен веществ, поддержание постоянного ионного состава, возбуждение, связана с процессами диффузии и переносом веществ через клеточную мембрану.

В сложной среде человеческого организма вода распределена либо в клетках, либо в межклеточном пространстве. Во внеклеточном пространстве диффузию молекул воды можно считать относительно свободной, в то время как внутриклеточная диффузия этих же молекул относительно ограничена. Гистология органов человеческого организма достаточно хорошо изучена и имеет определенную клеточную архитектуру, что подразумевает определенное соотношение внутриклеточных и внеклеточных физических пространств для диффузии молекул, и, как следствие, имеет характерные диффузионные свойства.

Соотношения гистологического строения биоткани и скорости диффузии достаточно сложны, но определено, что плотность расположения клеток и уменьшение объема внеклеточного пространства ведут к уменьшению скорости диффузии.

Диффузионно-взвешенные изображения позволяют качественно и количественно оценить информацию об особенностях движения протонов водорода в зоне интереса (ROI — англ. region of interest). Таким образом, применение методики ДВИ позволяет расширить традиционные взгляды

на анатомический аспект сущности МРТ и оценить функциональную составляющую области интереса того или иного органа или системы.

### Историческая справка

Целью любых методов медицинской визуализации является получение изображений с максимальным контрастным и пространственным разрешением. Изначально вся медицинская визуализация основывалась на плотностных характеристиках ткани, благодаря которым определялась их экзогенность в случаях ультразвуковой диагностики или денсивность — в случаях КТ. В 1970-х годах, благодаря работам P. Lauterbur, P. Mansfield и R. Ernst, получена новая методика визуализации — МРТ [5]. МРТ обеспечила превосходное пространственное разрешение не только за счет протонной плотности тканей, но и за счет их релаксационных свойств. Именно релаксационные свойства протонов водорода обеспечивают достаточное контрастное разрешение тканей человеческого организма. После определенных успехов в разработке первоначальных T1-взвешенных и T2-взвешенных изображений (ВИ), исследователи сконцентрировались на создании других методов получения информации о состоянии тканей, путем использования иных свойств протонов водорода.

Диффузионно-взвешенная визуализация (DWI — англ. diffusion weighted imaging) изобретена E. Stejskal и J. Tanner и модернизирована D. Le Bihan [6]. В 1984 году, еще до эпохи использования контрастных препаратов при проведении МРТ, D. Le Bihan пытался дифференцировать опухоли и ангиомы печени. Он предположил, что скорость диффузии молекул в солидных образованиях будет ниже, чем в жидкостных, из-за большего скопления клеточного материала и ограничения диффузии молекул структурными компонентами клеток. Опираясь на пилотные разработки E. Stejskal и J. Tanner 1960-х годов, он выдвинул гипотезу, что скорость диффузии протонов водорода может быть определена с помощью специфических градиентных импульсных последовательностей. Интеграция градиентных последовательностей с анализом диффузии в систему кодирования протоколов МРТ являлась достаточно сложной задачей. Первые разработки продемонстрировали весьма неутешительный результат: скорость сканирования на томографах 0,5Т была крайне низкой, а множественные артефакты от дыхания при исследовании печени и вовсе валировали практически всю зону сканирования [6].

Только появление эхо-планарной визуализации (EPI — англ. echo-planar imaging) в начале

1990-х позволило воплотить идеи использования ДВИ-последовательности в жизнь [6, 7]. Применение градиентных импульсов позволяет маркировать каждую молекулу воды в системе и ее положение по отношению к используемому градиенту. Диффузионные последовательности, основанные на EPI, были достаточно быстрыми для своего времени и определяли относительную скорость диффузии протонов водорода в исследуемых тканях. Ранние работы М. Moseley и S. Warach доказали, что ДВИ-последовательность является краеугольным камнем в ранней диагностике ишемического процесса в головном мозге [8, 9]. Существенную роль в получении ДВИ играет принцип диффузионной контрастности, в основе которого лежит снижение МР-сигнала диффузии протонов водорода вдоль градиента поля.

При использовании последовательности DWI градиенты определения изменений диффузии применяются ко всем из  $180^\circ$ -фокусных импульсов. Параметр «значение  $b$ » определяет как начальную точку фокуса молекул, так и конечную, и выражается в  $\text{с}/\text{мм}^2$ . Он пропорционален квадрату амплитуды и длительности применяемого градиента. Качественная оценка диффузии производится по моделированным картам измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), измеряемого в  $\text{мм}^2/\text{с}$ . Ткани с признаками ограничения диффузии имеют гиперинтенсивный сигнал на исходном изображении, полученном с применением градиентов любой направленности, и гипоинтенсивный сигнал на карте ИКД. Сигнал от ДВИ зависит одновременно от скорости релаксации T2 и от скорости диффузии в тканях.

М. Moseley отмечал, что контрастность белого вещества головного мозга на ДВИ изменяется в зависимости от пространственного направления градиентов диффузионного кодирования [8]. Р. Douek и соавторы предположили, что это связано с тем, что диффузия воды в волокнах белого вещества происходит быстрее вдоль направления аксонов и медленнее в перпендикулярном к ним направлении — это явление известно как анизотропия [10]. Р. J. Basser с соавторами предложили использовать алгоритм трехмерной реконструкции пучков нервных волокон, что дало рождение новой последовательности, известной как диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) [11]. Первые клинические испытания последовательности ДТИ были применимы лишь для центральной нервной системы, однако быстрый прогресс в области МРТ сделал возможным ее применение для оценки периферической нервной системы [12].

### Физические основы и математическое описание последовательности ДВИ

Исходя из того, что в основе получения ДВИ лежит T2-взвешенная импульсная последовательность в режиме спинового эха с регистрацией эхо-сигнала, как правило, с помощью технологий EPI (Echo Planar Imaging), для формирования ДВИ в импульсную последовательность включаются дополнительные диффузионные градиентные импульсы, которые подаются вдоль определенных направлений ( $x$ ,  $y$ ,  $z$  или промежуточные). Регистрируемый сигнал зависит от степени подвижности молекул воды в исследуемых объектах и параметров градиентных импульсов. Максимальная интенсивность сигнала на ДВИ будет наблюдаться для молекул с низкой подвижностью, то есть низким коэффициентом диффузии [13].

Вместе с тем, несмотря на достаточное количество публикаций и расширяющееся применение ДВИ МРТ, пока нет единого стандарта сканирования в режиме ДВИ. У разных производителей оборудования измеряемый коэффициент диффузии (ИКД — англ. Apparent Diffusion Coefficient) как количественная характеристика и интенсивность сигнала на ДВИ (качественная характеристика) могут существенно различаться [14, 15].

В ряде работ представлены математические модели, описывающие зависимость ИКД от величины отношения сигнал/шум и других технических характеристик МР-томографа, показано, что используемый для диагностики показатель ИКД имеет разные значения в зависимости от параметров сканирования [16].

Одним из вариантов математического описания физических принципов, лежащих в основе ДВИ, может быть использование следующих уравнений. Первыми уравнениями являются законы Фика, которые описывают диффузию и могут применяться для нахождения коэффициента диффузии  $D$ .

Первый закон Фика отображен в формуле 1:

$$N(x, t) = -D \frac{dc}{dx} \quad (1)$$

где  $x$  — линейное перемещение,  $t$  — время,  $N$  — количество частиц, проходящих мимо координаты  $x$  в момент времени  $t$ ,  $D$  — коэффициент диффузии (экспериментальная константа, зависящая от среды, свойств вещества в среде, давления и температуры),  $c(x, t)$  — концентрация частиц в положении  $x$  на момент времени  $t$  в локальном объеме. Эта формула элементарно демонстрирует, что поток диффузии пропорционален градиенту концентрации.

Из этого уравнения следует второй закон Фика, который отображен в формуле 2:

$$\frac{dc}{dt} = D \frac{d^2c}{dx^2}, \quad (2)$$

Это уравнение демонстрирует, как изменяется локальная концентрация диффундирующих частиц с течением времени.

Существуют различные методы оценки коэффициента диффузии  $D$ , но особый интерес представляет формула Стокса-Эйнштейна, применимая для потоков с малыми значениями числа Рейнольдса, которые характерны для биологических систем. Уравнение Стокса-Эйнштейна отображено в формуле 3:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r}, \quad (3)$$

где  $D$  — коэффициент диффузии,  $k_B$  — постоянная Больцмана (определяющая связь между температурой и энергией),  $T$  — абсолютная температура,  $\eta$  — подвижность частиц,  $r$  — радиус частиц.

Формула Эйнштейна-Смолуховского (независимо открытая А. Эйнштейном в 1905 г. и М. Смолуховским в 1906 г. в ходе работ по изучению броуновского движения) может быть использована, чтобы вывести зависимость между средним квадратичным смещением диффундирующих частиц и коэффициентом диффузии, однако использование коэффициента диффузии, полученного путем подстановки среднего квадратичного смещения в законы Фика, для моделирования ДВИ не подходит [17].

В 1991 году Р. Callaghan смоделировал МР-сигнал от молекул, ограниченных в 1-, 2- и 3-мерных твердых сферах с помощью функции распространения (пропагатора), полученной из формулы диффузии. Пропагатор представляет собой решение уравнения диффузии с заданными граничными условиями в случае, когда неоднородным членом является дельта-функция Дирака (обобщенная функция, позволяющая записать точечное воздействие, а также пространственную плотность физических величин). Она является функцией времени диффузии и пространственного положения в моменты времени  $t = 0$  и  $t$  и представлена в формуле 4:

$$P_s(r | r', t), \quad (4)$$

где  $P_s$  — условная вероятность,  $r$  и  $r'$  — положения в моменты времени  $t = 0$  и  $t$  соответственно.

Пропагатор — это условная вероятность, что молекула, существующая в точке  $r$  в момент  $t = 0$ , существует и в точке  $r'$  в момент  $t$ . Другими слова-

ми, пропагатор демонстрирует, как изменяет свое пространственное расположение элементарная частица через время диффузии  $t$ .

Таким образом, Р. Callaghan смоделировал МР-сигнал  $S(q, t)$ , используя импульсно-градиентное спин-эхо (PGSE — англ. pulsed gradient spin-echo) с длительностью градиента  $\delta \rightarrow 0$  и временем диффузии  $t$ , формулой 5:

$$S(q, t) = \iint \rho(r, 0) P_s(r | r', t) \exp[i2\pi q(r' - r)] dr dr', \quad (5)$$

где  $q$  —  $q$ -вектор, равный  $(2\pi)^{-1} \gamma g \delta$ ,  $\gamma$  — гиромагнитное отношение,  $g$  — вектор диффузионного градиента,  $d$  — длительность диффузионного градиента,  $t$  — момент времени,  $\rho(r, 0)$  — распределение при  $t = 0$ ,  $P_s$  — условная вероятность,  $i2\pi q(r' - r)$  — остаточный фазовый сдвиг, экспонента — разность фаз, обусловленная диффузионным градиентом в момент времени  $t = 0$  и  $t$ , задаваемым  $q$ -вектором.

Таким образом, этот интеграл демонстрирует ожидаемое значение намагниченности с разбросом фаз, определенных условной вероятностью, которая представляет собой чистый МР-сигнал.

Ожидаемое значение среднего квадрата смещения может быть рассчитано с помощью формулы 6:

$$\langle (r' - r)^2 \rangle = \iint \rho(r, 0) P_s(r | r', t) (r' - r)^2 dr dr', \quad (6)$$

Самый важный момент применения последовательности ДВИ — это анализ и интерпретация результатов, которые уникально зависят от того, какие параметры заданы в настройках последовательности. Степень взвешенности по скорости диффузии задается значением параметра протокола импульсной последовательности —  $b$ .

При постоянном значении коэффициента диффузии МР-сигнал уменьшается, в то время как значение  $b$  увеличивается. С другой стороны, МР-сигнал, рассчитанный по методу Р. Callaghan, при определенных условиях (после однократного уменьшения) имеет тенденцию к увеличению при более высоких значениях  $b$  [18]. А. Bar-Shir получил аналогичные результаты в экспериментах с использованием тонких стеклянных трубок. Наблюдаемая тенденция обусловлена дисперсией фазы в ограниченном пространстве. Локальные минимумы МР-сигнала возникают тогда, когда произведение размера системы и  $q$  является интегралом, а дисперсия фазы имеет наибольшую

эффективность. В случаях, когда коэффициент диффузии является константой, предсказать эти значения невозможно. Ключевой момент в том, что диффузию можно наблюдать только с помощью МР-измерений [19].

Во-первых, фактор диффузии  $b$  играет очень большую роль в изменениях контрастности тканей и количественных показателей ИКД. Однако одно и то же значение коэффициента  $b$  вовсе не всегда демонстрирует одинаковую контрастность и количественные показатели. Эта проблема связана с определением «собственно значения  $b$ » и не является следствием различий между производителями и сканерами разных поколений.

Величина фактора  $b$  зависит от длительности градиентов диффузии и времени задержки между ними, что отображено в формуле 7:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right), \quad (7)$$

где  $\gamma$  — гиромагнитное отношение,  $G$  — амплитуда диффузионного градиента,  $\delta$  — длительность диффузионного градиента,  $\Delta$  — интервал между двумя диффузионными градиентами.

$G$  определяется аппаратным обеспечением каждого магнитно-резонансного томографа. Поэтому для достижения одного и того же значения  $b$  может быть использовано разное время диффузии.

Во-вторых, количественные значения, полученные из диффузионно-взвешенного изображения, и их анализ определяются на основе значений измеряемого коэффициента диффузии.

В большинстве клинических статей время диффузии практически не упоминается. Однако при интерпретации ДВИ и их количественных показателей время диффузии играет значительно большую роль, чем  $b$ -значение. Один из новых методов диффузионной МР-томографии используется для исследования структуры ткани путем изменения времени диффузии  $t$  — интервала, в течение которого происходит спиновое смещение. Коэффициент диффузии зависит от  $t$  за исключением случаев свободной диффузии (характеризующихся отсутствием каких-либо барьеров и имеющих Гауссово распределение) [20]. С увеличением  $t$  увеличивается и коэффициент диффузии  $D$ . При достаточно большом  $t$ ,  $D$  становится практически константой, а распределение становится Гауссовым. При достаточно большом показателе  $t$  каждый компартмент можно рассматривать как абсолютно однородную среду с коэффициентом диффузии  $D_\infty$ , при этом происходит усреднение всех микроструктурных особенностей, что делает исследование неинформативным [17].

Для системы, состоящей из множества компартментов, зависимость от  $t$  является сигнатурой микроскопических характеристик (таких как размер и плотность расположения клеток), поэтому поддается количественной оценке с помощью МРТ [21].

На данном этапе стоит отметить, что эти формулы необходимы для теоретического понимания процесса диффузии в ключе использования МРТ, но не для применения в рутинной клинической практике. Особенности структуры различных тканей по умолчанию имеют ту или иную степень ограничения диффузии молекул, а «идеальные условия», предполагаемые теорией, могут оказаться недостижимыми.

Следует также понимать, что последовательность ДВИ отображает расстояние, пройденное молекулой воды в вокселе и среднее направление ее траектории. Она не демонстрирует точную траекторию движения молекулы, а демонстрирует результат этого движения — положение этой молекулы на момент сканирования. Несмотря на то, что среднее значение рассчитывается всего лишь в одном вокселе, оно несет информацию о частицах, которые значительно меньше измеряемого вокселя — данное свойство позволяет оценить структуру ткани. Именно этот аспект является уникальным для последовательности ДВИ и представляет собой существенное отличие от других МР-последовательностей.

### Способы сокращения времени сканирования

Важным моментом при проведении МРТ является время, затраченное на исследование, а относительно последовательности ДВИ — время получения информации. Перспективным шагом на пути к минимизации времени сканирования при ДВИ стала методика одновременного получения нескольких срезов [22]. Эта методика успешно применяется при исследованиях головного мозга, печени, а также сердечно-сосудистой системы и демонстрирует очень высокие результаты [23–25]. Однако пути сокращения времени сканирования стандартной ДВИ без потери клинически важной информации до сих пор находятся в стадии разработки.

### Области применения последовательности ДВИ в клинической практике

**Ишемические процессы в головном мозге.** Применение ДВИ для диагностики острых нарушений мозгового кровоснабжения обрело крайне широкую популярность с момента своего появления, а на сегодняшний день является золотым стан-

дартом в диагностике ишемии головного мозга. Использование ДВИ в сочетании с перфузионной МРТ, а также с МР-ангиографией играет огромную роль в диагностике, а как следствие — и лечении нарушений мозгового кровоснабжения. Стандартным для нейровизуализации является применение значения  $b$ -фактора, равного  $1000 \text{ с/мм}^2$ . Интерпретация характера движения молекул, лежащего в основе механизмов ограничения диффузии, изучена недостаточно. Взаимосвязь ограничения диффузии с тяжестью ишемии и клиническим исходом остается невыясненной [26].

**Опухоли мозга.** Определено, что значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) снижены в опухолях, содержащих большое количество клеток, таких как лимфома центральной нервной системы, медуллобластома и глиома высокой степени злокачественности. Низкие значения ИКД характерны для крайне злокачественных опухолей. Количественные показатели ИКД также позволяют оценить ответ на проведенное лечение и/или выявить прогрессирование опухолевого процесса [27].

**Патологические состояния белого вещества головного мозга.** Высокие показатели чувствительности ДВИ к структурным изменениям позволяют диагностировать патологический процесс гораздо раньше, чем при применении других последовательностей. В белом веществе большого мозга любые изменения ориентации тканевых структур внутри вокселя приводят к изменению степени анизотропии. В литературных данных встречаются доказательства, что последовательность ДВИ позволяет выявить рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, лейкоэнцефалопатию, Валлеровскую дегенерацию, церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, а также ВИЧ-опосредованные лейкоэнцефалопатии [28–31]. Изменение анизотропии может быть следствием очень мелких аномалий в организации проводящих путей белого вещества, которые невозможно дифференцировать при стандартной визуализации. Это свойство определяет последовательность ДВИ как единственную на сегодняшний день, способную диагностировать подобные изменения [26].

**Оценка возрастных особенностей головного мозга.** Головной мозг не является статичной системой: тракты белого вещества, созревающие в раннем возрасте, подвергаются характерным изменениям по мере развития и старения организма [32]. Последовательность ДВИ имеет огромный потенциал для оценки степени зрелости вещества мозга в педиатрической практике. Степень анизотропии

волокон белого вещества увеличивается в процессе миелинизации, и, следовательно, диффузионные свойства молекул в белом веществе головного мозга изменяются в процессе роста и развития. В коре головного мозга взрослого человека метрические характеристики нейронов относительно изотропны, но все же обладают коротким временным интервалом анизотропии. Этот преходящий эффект анизотропии, вероятно, отражает процесс миграции и организации клеток кортикального слоя [26]. ДТИ также может быть использована для мониторинга процесса миелинизации на различных этапах развития головного мозга плода, новорожденного, у детей раннего возраста [33]. Аналогичным образом ДТИ может также применяться для определения нарушений процесса миграции серого вещества у детей [34].

### Онкологические процессы

Последовательность ДВИ проста в применении и занимает мало времени при проведении стандартного МР-исследования. Для злокачественных новообразований характерны более низкие значения ИКД по сравнению с окружающими нормальными тканями, отеком и доброкачественными образованиями. Злокачественные опухоли различаются по клеточному составу и агрессивности, что может быть количественно оценено по значениям ИКД [35]. В настоящее время широко применяется ДВИ всего тела — диффузионно-взвешенная визуализация с подавлением сигнала фона (DWIBS — англ. diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression). Принцип DWIBS заключается в том, что на контрастность изображения влияет только некогерентное движение молекул воды в вокселе, которое является следствием процесса диффузии, значит, когерентное движение молекул вследствие одномоментного перемещения вокселей исследуемого объекта (дыхания, перистальтики) мало влияет на контрастность ДВИ. DWIBS предполагает многократное усреднение сигнала для увеличения соотношения сигнал/шум. Качество изображений позволяет провести в дальнейшем объемный анализ данных (мультипланарное реформирование, реконструкция проекций максимальной интенсивности и объемная реконструкция) [36]. На DWIBS сигналы от большинства здоровых тканей подавляются, за исключением простаты, селезенки, яичников и семенников, спинного мозга и эндометрия. Так же отчетливо определяются области с ограниченной диффузией, такие как лимфатические узлы с высоким содержанием клеток. Небольшие опухоли в брюшной полости или за-

брюшинном пространстве также могут быть диагностированы с помощью этого метода [35].

**Злокачественные новообразования головы и шеи.** Отмечается значительная разница в показателях ИКД в случаях карцином, лимфом, доброкачественных опухолей слюнных желез и доброкачественных кист. J. Wang и соавторы определили, что значения ИКД менее  $1,22 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с имеют 86 % положительную прогностическую точность определения злокачественности с чувствительностью 84 % и специфичностью 91 % [37]. ДВИ позволяет проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных опухолей, лимфомы и плоскоклеточного рака, а также доброкачественных и метастатических лимфаденопатий. ДВИ также позволяет дифференцировать некротические процессы в опухолях от абсцессов. Н. Kato и коллеги определили, что низкие значения ИКД более характерны для гнойного лимфаденита ( $0,89 \pm 0,21 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с), чем для злокачественных новообразований ( $1,46 \pm 0,46 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с) [38].

**Злокачественные новообразования грудной полости.** ДВИ может использоваться для дифференциальной диагностики злокачественных, доброкачественных и воспалительных процессов в легких, а также для диагностики мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого. В метаанализе, проведенном G. Shen с соавторами, сообщается, что злокачественные образования легких имеют значительно более низкие показатели ИКД, чем доброкачественные; кроме того, существует значительная разница между показателями ИКД для мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого. Определено, что интенсивность ДВИ сигнала и его гетерогенность отражают агрессивность немелкоклеточного рака легкого и обладают высокой специфичностью при его стадировании [39].

**Рак молочной железы.** Используя *b*-значения ниже 400 с/мм<sup>2</sup>, определили, что в злокачественных опухолях молочной железы значения ИКД значительно ниже ( $1,36 \pm 0,36 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с), чем в доброкачественных ( $2,01 \pm 0,46 \times 10^3$  мм<sup>2</sup>/с). Количественные измерения ИКД используются в качестве дополнения к динамическому контрастному усилению. Также определено, что использование ИКД вместе с динамическим контрастированием позволяет проводить дифференциальную диагностику между протоковой карциномой *in situ* и инвазивным раком молочной железы. Установлено, что ДВИ имеет высокую чувствительность для выявления рака молочной железы, особенно в плотных молочных железах [40].

**Онкологические заболевания гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.** После-

довательность ДВИ позволяет диагностировать и локализовать очаговые образования печени и может быть использована в качестве альтернативы контрастному усилению у пациентов с нарушением функции почек. МРТ с контрастированием имеет чувствительность 73,5 %, а ДВИ — 66,3 %, что является достаточно приближенным результатом [24]. ДВИ также применяется при оценке диффузных изменений печени, таких как липодистрофия и фиброз. Однако ее клиническая значимость по отношению к этим изменениям сомнительна, поскольку количественная оценка фиброза печени с помощью ИКД затруднена. Чувствительность и специфичность ДВИ в дифференцировке злокачественных и доброкачественных образований поджелудочной железы составляют 0,83 % и 0,77 % соответственно [41].

**Заболевания кишечника.** ДВИ используется для диагностики колоректального рака, метастазов, прогнозирования ответа после радиохимиотерапии и лечения рака прямой кишки. Помимо применения при злокачественных опухолях брюшной полости, ДВИ всего тела позволяет диагностировать воспалительные заболевания кишечника. ДВИ в сочетании с МР-энтерографией имеет более высокую чувствительность (92 %), чем МР-энтерография без ДВИ (79 %) в определении активности и распространенности воспалительного процесса [42].

**Патология мочеполовой системы.** С помощью ДВИ можно легко дифференцировать доброкачественные кисты почек от солидных новообразований. У пациентов с уротелиальной карциномой агрессивность процесса достаточно высоко коррелирует с показателями ИКД. ДВИ позволяет диагностировать карциномы в переходной зоне, опухоли шейки матки и эндометрия (с определением глубины инвазии), рак яичников. ДВИ всего тела используется для выявления метастазов в кости, обладает высокой чувствительностью к выявлению перитонеальной диссеминации. Определено, что измерения ИКД могут использоваться для предоперационной дифференциальной диагностики между лейомиомой матки и лейомиосаркомой, а также для прогнозирования ответа на лечение лейомиомы матки эмболизацией маточных артерий [43].

**Визуализация периферических нервов.** Развитие технологии ДТИ расширило ее применение на периферическую нервную систему и позволяет оценить целостность аксонов и миелиновой оболочки. ДТИ количественно оценивает ирритацию спинномозговых нервов при фораминальном стенозе. Однако из-за сложности использования ши-

рокого применения в клинической практике последовательность ДТИ не обрела [8].

#### **Патология опорно-двигательной системы.**

ДВИ повышает диагностическую точность МРТ в дифференциальной диагностике патологических переломов, а также позволяет более точно оценить структурную целостность спинного мозга. Количественный анализ при ИКД выявляет микроскопические изменения в спинном мозге, которые не определяются на T2-ВИ и T1-ВИ. Использование ДВИ позволяет также проводить дифференциальную диагностику травм, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, миелита и опухолей спинного мозга [44].

#### **Ограничения использования последовательности ДВИ**

Алгоритмы, используемые при получении ДВИ, предполагают соблюдение нескольких условий, таких как идеальная однородность поля, бесконечно быстрое изменение градиента, идеальная форма радиочастотных импульсов и т. д. Однако при существующих технологиях градиентные катушки могут генерировать величину градиента и скорость его переключения в достаточно широком диапазоне. Такой разброс снижает точность ДВИ, приводит к ухудшению качества изображения и появлению артефактов. В ДВИ используется T2-SE последовательность, а интенсивность сигнала ткани зависит как от сигнала T2, так и от степени затухания сигнала после применения импульсов градиента. Поэтому в тканях с очень длинными временами релаксации T2 интенсивный сигнал T2 можно ошибочно принять за ограниченную диффузию — явление, известное как эффект T2-просвечивания. Артефакты восприимчивости возникают вследствие неоднородности магнитного поля, обусловленной сторонними предметами вблизи поля сканирования. Артефакты движения являются основным источником снижения качества изображения при ДВИ. Такого рода артефакты более выражены вдоль направления фазового кодирования, где создают дополнительные несуществующие изображения, потому что сгенерированный сигнал не ограничивается исходным вокселем и распространяется по всему изображению, создавая потенциальную ошибку в ИКД [45].

#### **Текущие проблемы, методы их решения и перспективы**

Большинство проблем, возникающих при проведении ДВИ, можно минимизировать путем оптимизации протокола сканирования. В настоящее время этому уделяется большое внимание, вне-

дряются новые разработки для повышения эффективности ДВИ. Последовательности без EPI (turbo-FLASH, HASTE, SSFP) или ДВИ с параллельным возбуждением из двух источников являются новыми технологиями, позволяющими преодолеть недостатки систем ЗТ. TRON (англ. tracking only navigator echo) — новая методика получения изображений ДВИ, позволяющая устранить артефакты, связанные с движением. Она непрерывно отслеживает срезы и корректирует их положение в реальном времени без использования каких-либо дополнительных устройств. Биполярная последовательность EPI — новый подход к минимизации артефактов, связанных с вихревыми токами (Фуко). Внутривоксельное некогерентное движение с биекспоненциальной диффузией является методом использования перфузионной информации из диффузионных изображений. В обычных ДВИ предполагается, что вода в биологической среде подчиняется Гауссовым законам (нормальному распределению), что является чрезмерным упрощением системы. На самом деле молекулы воды в таких средах обладают негауссовыми свойствами, которые можно количественно оценить с помощью диффузионного эксцесса (диффузионно-куртозисные изображения — ДКИ). ДКИ позволяет оценить гетерогенность ткани и дает дополнительную информацию к той, которую получают при традиционной ДВИ. До недавнего времени для измерения активности мозга использовались позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и функциональная BOLD-MPT. Доказано, что свойства диффузии воды модулируются активностью мозга. Изменения на диффузионной функциональной МРТ определяются быстрее, чем изменения на функциональной BOLD-MPT. Внедрение диффузионно-функциональной МРТ открыло новую парадигму. Она обладает огромным потенциалом для решения сложных загадок нейрофизиологии [46].

#### **Выводы**

Последовательность ДВИ является перспективным методом оценки функционального состояния тканей, потенциал которого полностью не раскрыт. Рекомендованные настройки параметров сканирования имеют достаточно широкую вариабельность. Протокол применения ДВИ при проведении МРТ плода и плаценты достаточно длительный и требует максимально возможного сокращения времени исследования, обеспечивающего получение полезной диагностической информации, возможности его сокращения без потери полезной информации не разработаны.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

**Список литературы / References**

1. Townsend DW. Multimodality imaging of structure and function. *Phys. Med. Biol.* 2008 Feb 21;53(4):1–39. DOI: 10.1088/0031-9155/53/4/R01.
2. Vilanova J, Barcelio J. Diffusion-weighted whole-body MR screening. *Eur Radiol* 2008; 67: 440–447. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.02.040.
3. Bashir U. Diffusion-weighted imaging | Radiology Reference Article / Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/diffusion-weighted-imaging-2?lang=us>
4. Qayyum A. Diffusion-weighted Imaging in the Abdomen and Pelvis: Concepts and Applications. *RadioGraphics*. 2009 Oct;29(6):1797–1810. DOI: 10.1148/rg.296095521.
5. Geva T. Magnetic Resonance Imaging: Historical Perspective. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2006 Aug;8(4):573–580. DOI: 10.1080/10976640600755302.
6. Le Bihan D. Diffusion MRI: what water tells us about the brain. *EMBO Mol Med*. 2014 May;6(5):569–573. DOI: 10.1002/emmm.201404055.
7. Turner R, Le Bihan D, Maier J, et al. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology*. 1990 Nov;177(2):407–414. DOI: 10.1148/radiology.177.2.2217777.
8. Moseley M, Butts K, Yenari M, et al. Clinical Aspects of DWI. *NMR in Biomedicine*. 1995 Nov;8(7):387–396. DOI: 10.1002/nbm.1940080712.
9. Warach S, Chien D, Li W, et al. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology*. 1992 Sep;42(9):1717–1718. DOI: 10.1212/wnl.42.9.1717.
10. Douek P, Turner R, Pekar J, et al. MR color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr*. 1991 Nov-Dec;15(6):923–929. DOI: 10.1097/00004728-199111000-00003.
11. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal* [Internet]. 1994 Jan 1 [cited 2024 Jan 30];66(1):259–267. DOI: 10.1016/S0006-3495(94)80775-1.
12. Naraghi A, Awdeh H, Wadhwa V, et al. Diffusion Tensor Imaging of Peripheral Nerves. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2015 Mar 12;19(2):191–200. DOI: 10.1055/s-0035-1546824.
13. Sergunova KA, Petraikin AV, Akhmad ES, et al. Modeling Diffusion Processes in Magnetic Resonance Imaging. *Radiology — Practice*. 2019;(2):50–68. In Russian [Сергунова К.А., Петрайкин А.В., Ахмад Е.С. и др. Моделирование процессов диффузии в магнитно-резонансной томографии. *Радиология — практика*. 2019;(2):50–68].
14. Moraru L, Dimitrievici L. Apparent diffusion coefficient of the normal human brain for various experimental conditions. *AIP Conf. Proc.* 4 January 2017; 1796 (1): 040005. DOI:10.1063/1.4972383.
15. Гележе П.Б., Трофименко И.А., Морозов С.П. Основы интерпретации диффузионно-взвешенной томографии всего тела. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2015;5(3):65–73.
16. Nguyen HT, Grebenkov D, Van Nguyen D, et al. Parameter estimation using macroscopic diffusion MRI signal models. *Phys Med Biol*. 2015 Apr 21;60(8):3389–3413. DOI: 10.1088/0031-9155/60/8/3389.
17. Hori M, Kamiya K, Murata K. Technical Basics of Diffusion-Weighted Imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2021 May;29(2):129–136. DOI: 10.1016/j.mric.2021.01.001.
18. Callaghan PT, Coy A, MacGowan D, et al. Diffraction-like effects in NMR diffusion studies of fluids in porous solids. *Nature*. 1991 Jun;351(6326):467–469.
19. Bar-Shir A, Avram L, Özarslan E, et al. The effect of the diffusion time and pulse gradient duration ratio on the diffraction pattern and the structural information estimated from q-space diffusion MR: Experiments and simulations. *Journal of Magnetic Resonance*. 2008 Oct;194(2):230–236. DOI: 10.1016/j.jmr.2008.07.009.
20. Gomolka RS, Hablitz LM, Mestre H, et al. Loss of aquaporin-4 results in glymphatic system dysfunction via brain-wide interstitial fluid stagnation. *eLife*. 2023 Feb 9;12:1229–1233. DOI:10.7554/eLife.82232.
21. Novikov DS, Fieremans E, Jespersen SN, Kiselev VG. Quantifying brain microstructure with diffusion MRI: Theory and parameter estimation. *NMR in Biomedicine*. 2019 Apr;32(4):3998. DOI: 10.1002/nbm.3998.
22. Feinberg DA, Moeller S, Smith SM, et al. Multiplexed Echo Planar Imaging for Sub-Second Whole Brain fMRI and Fast Diffusion Imaging. *PLoS ONE*. 2010 Dec 20;5(12):e15710. DOI: 10.1371/journal.pone.0015710.
23. Obele CC, Glielmi C, Ream J, et al. Simultaneous Multislice Accelerated Free-Breathing Diffusion-Weighted Imaging of the Liver at 3T. *Abdom Imaging*. 2015 Oct;40(7):2323–2330. DOI: 10.1007/s00261-015-0447-3.
24. Taron J, Martirosian P, Erb M, et al. Simultaneous multislice diffusion-weighted MRI of the liver: Analysis of different breathing schemes in comparison to standard sequences. *Magnetic Resonance Imaging*. 2016 Oct;44(4):865–879. DOI: 10.1002/jmri.25204.
25. Lau AZ, Tunnicliffe EM, Frost R, et al. Accelerated human cardiac diffusion tensor imaging using simultaneous multislice imaging. *Magn Reson Med*. 2015 Mar;73(3):995–1004. DOI: 10.1002/mrm.25200.
26. Le Bihan D, Johansen-Berg H. Diffusion MRI at 25: Exploring brain tissue structure and function. *NeuroImage*. 2012 Jun;61(2):324–341. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.006.

27. Mabray MC, Barajas RF, Cha S. Modern Brain Tumor Imaging. *Brain Tumor Res Treat.* 2015;3(1):8–23. DOI: 10.14791/btrt.2015.3.1.8.
28. Chabriat H, Pappata S, Poupon C, et al. Clinical Severity in CADASIL Related to Ultrastructural Damage in White Matter. *Stroke.* 1999 Dec;30(12):2637–2643. DOI: 10.1161/01.STR.30.12.2637.
29. Eichler FS, Itoh R, Barker PB, et al. Proton MR Spectroscopic and Diffusion Tensor Brain MR Imaging in X-linked Adrenoleukodystrophy: Initial Experience. *Radiology.* 2002 Oct;225(1):245–252. DOI: 10.1148/radiol.2251011040.
30. Hanyu H, Sakurai H, Iwamoto T, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the hippocampus and temporal white matter in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences.* 1998 Apr;156(2):195–200. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00043-4
31. Werring D, Clark C, Barker G, et al. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology.* 1999 May;52(8):1626–1932. DOI: 10.1212/wnl.52.8.1626.
32. Moseley M. Diffusion tensor imaging and aging — a review. *NMR in Biomedicine.* 2002 Nov;15(7-8):553–560. DOI: 10.1002/nbm.785.
33. Dubois J, Hertz-Pannier L, Dehaene-Lambertz G, et al. Assessment of the early organization and maturation of infants' cerebral white matter fiber bundles: A feasibility study using quantitative diffusion tensor imaging and tractography. *NeuroImage.* 2006 May;30(4):1121–1132. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.11.022.
34. Engelbrecht V, Scherer A, Rassek M, et al. Diffusion-weighted MR Imaging in the Brain in Children: Findings in the Normal Brain and in the Brain with White Matter Diseases. *Radiology.* 2002 Feb;222(2):410–418. DOI: 10.1148/radiol.2222010492.
35. Charles-Edwards EM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer. *Cancer Imaging.* 2006;6(1):135–143. DOI: 10.1102/1470-7330.2006.0021.
36. Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела. *Хирургия.* 2010(8):57–60.
37. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and cellularity is different in several tumors: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Aug 29;8(35):92–94. DOI: 10.18632/oncotarget.17752.
38. Kato H, Kanematsu M, Kato Z, et al. Necrotic cervical nodes: Usefulness of diffusion-weighted MR imaging in the differentiation of suppurative lymphadenitis from malignancy. *European Journal of Radiology.* 2013 Jan;82(1):e28–35. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.08.014.
39. Shen G, Jia Z, Deng H. Apparent diffusion coefficient values of diffusion-weighted imaging for distinguishing focal pulmonary lesions and characterizing the subtype of lung cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2016 Feb;26(2):556–566. DOI: 10.1007/s00330-015-3840-y.
40. Wang Y, Zhang X, Cao K, et al. Diffusion-tensor imaging as an adjunct to dynamic contrast-enhanced MRI for improved accuracy of differential diagnosis between breast ductal carcinoma in situ and invasive breast carcinoma. *PubMed.* 2015 Apr 1;27(2):209–217. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.03.04.
41. Hong B. Differential diagnosis of pancreatic cancer by single-shot echo-planar imaging diffusion-weighted imaging. *WJG.* 2015;21(20):6374–6380. DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6374.
42. Morani AC, Smith EA, Ganeshan D, Dillman JR. Diffusion-Weighted MRI in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Roentgenology.* 2015 Jun;204(6):1269–1277. DOI: 10.2214/AJR.14.13359.
43. Baliyan V, Das C, Sharma S, Gupta A. Diffusion-weighted imaging in urinary tract lesions. *Clinical Radiology.* 2014 Aug;69(8):773–782. DOI: 10.1016/j.crad.2014.01.011.
44. Sung JK, Jee W, Jung J, et al. Differentiation of Acute Osteoporotic and Malignant Compression Fractures of the Spine: Use of Additive Qualitative and Quantitative Axial Diffusion-weighted MR Imaging to Conventional MR Imaging at 3.0 T. *Radiology.* 2014 May;271(2):488–498. DOI: 10.1148/radiol.13130399.
45. Chilla GS, Tan CH, Xu C, Poh CL. Diffusion weighted magnetic resonance imaging and its recent trend-a survey. *Quant Imaging Med Surg.* 2015 Jun;5(3):407–422. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.03.01.
46. Baliyan V, Das CJ, Sharma R, Gupta AK. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World J Radiol.* 2016 Sep 28;8(9):785–798. DOI: 10.4329/wjrv.v8.i9.785.

#### Информация об авторах:

Левандовский Евгений Валерьевич, к.м.н., врач-рентгенолог кабинета рентгеновской компьютерной диагностики отделения лучевой диагностики ГУ РНПЦ «Мать и дитя»;

Улезко Елена Альбертовна, д.м.н., профессор, заместитель директора по педиатрии ГУ РНПЦ «Мать и дитя»;

Гольцев Михаил Всеволодович, к.ф.-м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской и биологической физики УО «БГМУ».

#### Authors information:

Yevgeni V. Levandouski, PhD, Radiologist, Radiological dept., RSPC “Mother and child”;

Elena A. Ulezka, MD, Professor, Assistant director of pediatrics, RSPC “Mother and child”;

Mikhail V. Goltsev, PhD, Associate Professor, Head of Dept of Medical and Biological Physics, BSMU.