

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1554>

Визуальная оценка изображений, взвешенных по амидному протонному переносу, как критерий оценки злокачественности опухоли глиального ряда

© Ключев Е.А.^{1*}, Сухова М.Б.^{1,2}, Растеряева М.В.¹, Кухнина Л.С.¹,
Зинатуллин Р.Д.¹, Гришин А.С.¹, Остапюк М.В.¹, Медяник И.А.¹, Яшин К.С.¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; 603022 Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23, Российская Федерация

Цель исследования: определение возможностей визуальной оценки изображений, взвешенных по амидному протонному переносу (АПП-ВИ), в оценке степени злокачественности глиальных опухолей головного мозга.

Материал и методы. В исследование включено 47 пациентов с гистологически подтвержденными супратенториальными глиомами, прошедших оперативное лечение в университетской клинике ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России с 2023 по 2024 г. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Philips Ingenia Elition X 3T (Нидерланды). Протокол исследования состоял из стандартного протокола и изображений, взвешенных по АПП. Проводилась визуальная оценка АПП-ВИ в программе просмотра Vidar Viewer 3.3 (Россия).

Результаты. При визуальной оценке изображений, взвешенных по АПП, было выделено 3 параметра оценки: интенсивность сигнала, неоднородность, соответствие объема измененного сигнала и T2-FLAIR-позитивной области. Характеристики сигнала у каждой изученной опухоли оценивались по шкале от 1 до 3 баллов для интенсивности сигнала, от 1 до 2 баллов для неоднородности и от 1 до 3 баллов для соответствия протяженности. Для глиом низкой степени злокачественности (100%) был характерен слабый однородный и неоднородный тип. Глиомы высокой степени злокачественности характеризовались преимущественно высоким неоднородным типом – в 28 (70%) случаях из 40. Объем измененного сигнала на АПП-ВИ был меньше по сравнению с T2-FLAIR-изображениями в большинстве глиом низкой степени злокачественности (71%), у глиом высокой степени злокачественности в 45% всех случаев отмечалось равенство объемов и в 37,5% размеры опухоли на АПП-ВИ превышали размеры на T2-FLAIR. По сумме баллов было выполнено сравнение между группами опухолей по степени злокачественности. Статистически значимые различия были выявлены между глиомами низкой и высокой степеней злокачественности – 3 [3; 4] и 7 [6,25; 7,75] соответственно ($p = 0,001$, критерий Манна–Уитни). Глиомы grade 4 имели большую сумму баллов (7 [7; 8]), по сравнению с grade 3 (5 [3; 7]), $p = 0,006$, критерий Манна–Уитни и grade 2 (3 [3; 4]), $p = 0,001$, критерий Манна–Уитни.

Заключение. Применение методики визуальной оценки изображений, взвешенных по амидному протонному переносу, повышает эффективность дооперационной МР-диагностики при дифференциальном анализе глиальных опухолей.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; головной мозг; визуальная оценка; амидный протонный перенос; нейровизуализация; глиомы; степень злокачественности

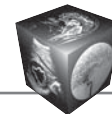
Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Ключев Е.А., Сухова М.Б., Растеряева М.В., Кухнина Л.С., Зинатуллин Р.Д., Гришин А.С., Остапюк М.В., Медяник И.А., Яшин К.С. Визуальная оценка изображений, взвешенных по амидному протонному переносу, как критерий оценки злокачественности опухоли глиального ряда. *Медицинская визуализация*. 2025; 29 (4): 36–47. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1554>

Поступила в редакцию: 21.04.2025.

Принята к печати: 21.06.2025.

Опубликована online: 13.10.2025.



Visual evaluation of amide proton transfer weighted images as an assessment criterion of the malignancy of a glial tumors

© Evgenii A. Kliuev^{1*}, Marina B. Sukhova^{1, 2}, Marina V. Rasteryaeva¹,
Liudmila S. Kukhnina¹, Radik D. Zinatullin¹, Artyom S. Grishin¹,
Mikhail V. Ostapiuk¹, Igor A. Medyanik¹, Konstantin S. Yashin¹

¹ Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10/1, Minin & Pozharsky str., Nizhny Novgorod 603005, Russian Federation

² National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23, Gagarina prosp., Nizhny Novgorod 603022, Russian Federation

Aim. To determine the possibilities of visual evaluation of images weighted by amide proton transfer in evaluation of malignancy of glial brain tumors.

Methods. The study included 47 patients with histologically confirmed supratentorial gliomas who underwent surgical treatment at the university clinic of the FSBEI HE PRMU MOH from 2023 to 2024. The study was performed on a Philips Ingenia Elite X 3T magnetic resonance imaging machine (the Netherlands). The study protocol consisted of a standard protocol and images weighted by amide proton transfer (APT-WI). A visual assessment of APT-weighted images was performed in the Vidar Viewer 3.3 (Russia).

Results. When visually evaluating images weighted by amide proton transfer, three evaluation parameters were identified: signal intensity, heterogeneity, correspondence of the volume of the modified signal and the T2-FLAIR-positive region. The signal characteristics of each tumor studied were evaluated on a scale from 1 to 3 points for signal intensity, from 1 to 2 points for heterogeneity, and from 1 to 3 points for length. Low grade gliomas (100%) were characterized by a weak homogeneous and heterogeneous type. Gliomas with a high degree of malignancy were characterized mainly by a high heterogeneous type – in 28 cases out of 40 (70%). The volume of the altered signal on APT-WI was smaller than in T2-FLAIR images in most gliomas of low malignancy (71%), in gliomas of high malignancy, 45% of all cases showed volume equality, and in 37.5% the tumor size on APT-WI exceeded the size on T2-FLAIR. According to the total score, a comparison was made between the groups of tumors according to the degree of malignancy. Statistically significant differences were found between low and high grade gliomas and 3[3;4] and 7 [6.25; 7.75] respectively ($p = 0.001$, Mann–Whitney test). Grade 4 gliomas had a higher score (7 [7; 8]) compared to grade 3 (5 [3; 7]), $p = 0.006$, Mann–Whitney test and grade 2 (3 [3; 4]), $p = 0.001$, Mann–Whitney test.

Conclusion. The use of the technique of visual assessment of images weighted by amide proton transfer increases the effectiveness of preoperative MR diagnostics in the differential analysis of glial tumors.

Keywords: magnetic resonance imaging; brain; visual assessment; amide proton transfer; neuroimaging; gliomas; grade of malignancy

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Kliuev E.A., Sukhova M.B., Rasteryaeva M.V., Kukhnina L.S., Zinatullin R.D., Grishin A.S., Ostapiuk M.V., Medyanik I.A., Yashin K.S. Visual evaluation of amide proton transfer weighted images as an assessment criterion of the malignancy of a glial tumors. *Medical Visualization*. 2025; 29 (4): 36–47. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1554>

Received: 21.04.2025.

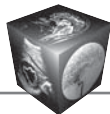
Accepted for publication: 21.06.2025.

Published online: 13.10.2025.

Введение

Глиальные опухоли являются самой распространенной и достаточно разнородной группой злокачественных объемных образований головного мозга. В соответствии с классификацией ВОЗ 2021 г. выделяют 4 группы глиом: диффузные глиомы взрослых, педиатрические диффузные глиомы низкой степени злокачественности, педиатрические диффузные глиомы высокой степени злокачественности и ограниченные астроцитар-

ные глиомы [1]. В основе деления лежат как гистологические различия, так и молекулярно-генетические. Гистологические критерии злокачественности включают в себя степень клеточной атипии, наличие митозов, тенденцию к палисадообразованию клеток, пролиферацию эндотелия сосудов, некрозы. Эти параметры необходимы для стадирования опухолей высокой степени злокачественности и являются универсальными для всех типов опухолей в классификации [2].



Молекулярно-генетические критерии представляют собой набор мутаций, приводящих к нарушению синтеза различных категорий белков. Часть мутаций характерна для конкретных подтипов опухоли, определяя основные звенья патогенеза, которые в итоге являются целью для подбора препарата или лучевой терапии. Ключевыми мутациями, исследуемыми в опухолях головного мозга, являются мутация изоцитратдегидрогеназы (IDH), 1p/19q-коделеция, метилирование промотора O 6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы, ATRX-мутация, BRAF и ряд других.

Определение IDH-мутации является принципиальным для диффузных глиом взрослого типа, которые разделены соответственно на мутантные глиомы: астроцитомы и олигодендроглиомы и немутантные, или “дикого типа”, – глиобластомы. Отсутствие мутации характеризует худший прогноз и по классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021 г. [1] определяет самую высокую, 4-ю, степень злокачественности у диффузной глиомы взрослого типа независимо от изменения гистологических критериев. В то время как наличие мутации является целью для таргетной терапии воразиденибом.

Разделение IDH-мутантных глиом на олигодендроглиомы и астроцитомы определяется 1p/19q-коделецией. Наличие данной мутации напрямую коррелирует с эффективностью лучевой терапии.

Метилирование промотора O 6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), как ключевой мутации, встречается у всех подтипов диффузных глиом взрослого типа и определяет восприимчивость опухоли к темозоламиду.

Таким образом, определение молекулярно-генетического профиля у пациентов с глиальными опухолями, возможное лишь при проведении ин-

вазивных методик – резекции или биопсии, является наиболее важным звеном диагностики, определяющим тактику ведения и выбор терапии [3]. Это обуславливает интерес к современным возможностям неинвазивной диагностики [4], в том числе позволяющим оценивать метаболические особенности опухоли на дооперационном этапе, наиболее перспективной среди которых является МР-методика амидного протонного переноса (АПП) [5].

Цель исследования: определение возможностей дифференцировки различных гистологических подтипов глиальных опухолей головного мозга МР-методикой АПП на дооперационном этапе.

Материал и методы

Пациенты

Исследование проводилось с разрешения локального этического комитета ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России протокол №12 от 03.11.2023.

В исследование включено 47 пациентов: 26 женщин в возрасте от 23 до 75 (54 ± 21) лет и 21 мужчина в возрасте от 23 до 80 (52 ± 29) лет. Всем пациентам выполнено оперативное лечение по поводу гистологически подтвержденных супратенториальных диффузных глиом взрослого типа за период с 2023 по 2024 г.

Распределение пациентов по гистологическим подтипам проводилось в соответствии с классификацией опухолей центральной нервной системы ВОЗ пересмотра 2021 г. [1] (табл. 1).

Всем пациентам на дооперационном этапе выполнено МРТ-исследование головного мозга на томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл (Ingenia X, Philips Healthcare, Best, Нидерланды) с использованием 32-канальной катушки для головы. МРТ-протокол включал стандартные после-

Таблица 1. Гистологическая характеристика пациентов
Table 1. Histological characteristics of the included patients

Гистологический подтип Histological subtype	Количество пациентов Number of patients n = 47
Глиобластома IDHwt / Glioblastoma IDHwt (grade 4)	23 (45%)
Астроцитома IDHm / Astrocytoma IDHm (grade 4)	8 (19%)
Астроцитома IDHm / Astrocytoma IDHm (grade 3)	4 (9.5%)
Олигодендроглиома IDHm / Oligodendroglioma IDHm (grade 3)	5 (11%)
Астроцитома IDHm / Astrocytoma IDHm (grade 2)	2 (4.5%)
Олигодендроглиома IDHm / Oligodendroglioma IDHm (grade 2)	5 (11%)

IDHwt – опухоль “дикого типа” по мутации изоцитратдегидрогеназы, IDHm – опухоль с наличием мутации изоцитратдегидрогеназы.

IDHwt – “wild-type” tumor without mutation in isocitrate dehydrogenase, IDHm – tumor with mutation in isocitrate dehydrogenase.

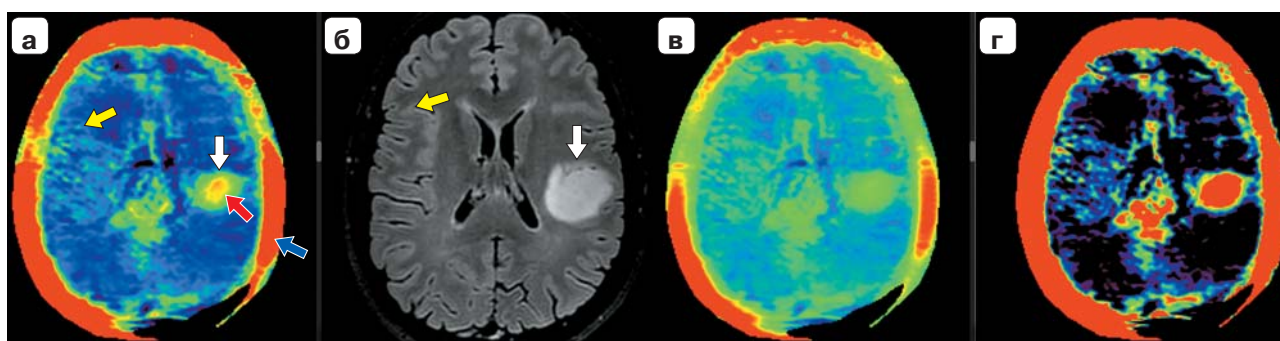
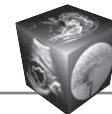


Рис. 1. Глиобластома на изображениях головного мозга, взвешенных по АПП, с разным уровнем контрастности и последовательности стандартного протокола (T2-FLAIR).

а – МР-изображение, взвешенное по АПП, с оптимальным уровнем контрастности – опухоль в левой лобной доле (белая стрелка) дифференцируется отчетливо на фоне неизменной ткани мозга. Структура опухоли представляется неоднородной, центральная зона (красная стрелка) характеризуется уровнем сигнала, близким к костным структурам (синяя стрелка), то есть высокой интенсивностью; сигнал от вещества головного мозга неоднородный: на фоне низкого сигнала от белого вещества определяются участки слабоповышенного сигнала (желтая стрелка), соответствующие серому веществу;

б – МР-изображение, взвешенное по T2ВИ с подавлением сигнала от свободной жидкости – T2-FLAIR (белая стрелка – опухоль, желтая стрелка – кора);

в – МР-изображение, взвешенное по АПП, с низким уровнем контрастности – структура неизмененного вещества мозга дифференцируется менее отчетливо, сигнальные характеристики от опухоли гомогенно низкие;

г – МР-изображение, взвешенное по АПП, с высоким уровнем контрастности – структура неизмененного вещества мозга дифференцируется неотчетливо за счет значительной разности по уровню сигнала, опухоль характеризуется высокой интенсивностью, но внутренняя структура неразличима.

Fig. 1. Glioblastoma in brain images weighted by amide proton transfer, with different levels of contrast and the sequence of the standard protocol (T2-FLAIR).

a – MR-images weighted by amide proton transfer with an optimal contrast level – the tumor in the left frontal lobe (white arrow) is clearly differentiated against the background of unchanged brain tissue. The structure of the tumor appears to be heterogeneous, the central zone (red arrow) is characterized by a signal level close to bone structures (blue arrow) – that is, high intensity; the signal from the brain substance is heterogeneous: against the background of a low signal from the white substance, areas of slightly elevated signal (yellow arrow) corresponding to gray matter are determined;

б – MR images weighted by T2 AND with suppression of the signal from the free liquid – T2-FLAIR (white arrow – tumor, yellow arrow – cortex);

в – MR images weighted by amide proton transfer with a low contrast level – the structure of the unchanged brain matter is less clearly differentiated, the signaling characteristics from the tumor are homogeneously low;

г – MR images weighted by amide proton transfer with a high contrast level – the structure of the unchanged brain matter is indistinctly differentiated due to a significant difference in signal level, the tumor is characterized by high intensity, but the internal structure is indistinguishable.

довательности: T1, T2, T2ВИ с подавлением сигнала от свободной жидкости (T2-FLAIR), диффузионно-взвешенные изображения с расчетом ИКД-карты и изображения, взвешенные по амидному протонному переносу (АПП-ВИ).

Использовались следующие параметры АПП-ВИ: 3D Turbo Spin Echo (TSE), время повторения (TR) 6306 мс; время эхосигнала (TE) 8,3 мс, угол поворота (FA) 90°, поле обзора 230 × 180 мм, размер вокселя сбора данных 1,8 мм × 1,8 мм × 6 мм, количество срезов 10, коэффициент параллельного ускорения (SENSE) 1,6, время сбора данных 3 мин 53 с. Сбор данных АПП-ВИ проводился до введения контрастного препарата.

Контрастное усиление выполнялось путем внутривенного введения 1 ммоль/мл гадобутрола в дозировке 0,1 мл/кг.

Анализ МР-изображений проводился с помощью программного обеспечения Vidar Dicom Viewer 3.3 (Россия); анализ МР-изображений, взвешенных по АПП, оценивался визуально с применением стандартной цветовой палитры “perfusion”, где интенсивность сигнала кодируется цветом от синего (минимальный) до красного (максимальный). Характеристики яркости и контрастности подбирались вручную для каждого пациента по следующим критериям: теменные кости должны быть максимально и гомогенно яркими (однородно красный цвет в представленной палитре), белое вещество и кора должны дифференцироваться и характеризоваться умеренной яркостью (оттенки синего и зеленого соответственно) (рис. 1). При перечисленных настройках окна структура опухоли на АПП-ВИ дифференцируется наиболее отчетливо.

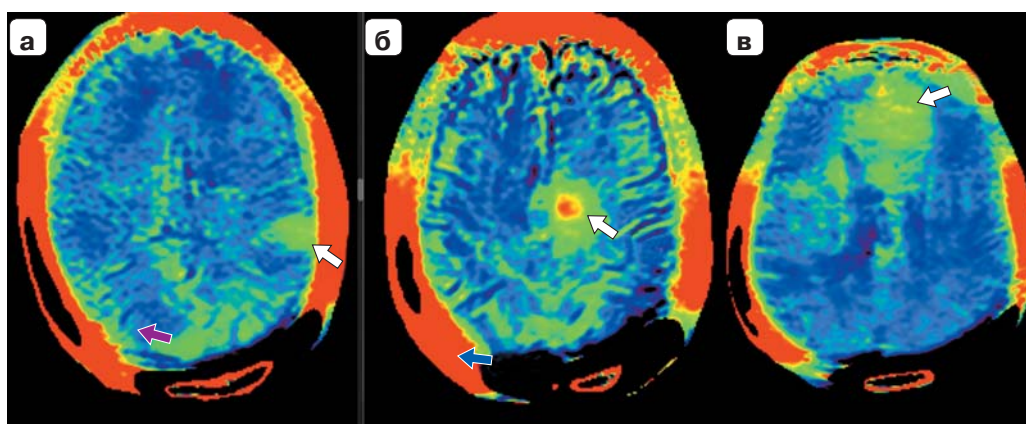
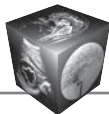


Рис. 2. Типы интенсивности и однородности сигнала от опухоли на АПП-ВИ головного мозга.

а – низкий тип: сигнал от опухоли (белая стрелка) сравним с сигналом от серого вещества (фиолетовая стрелка); распределение сигнала однородное – опухоль представлена сигналом одного типа;

б – высокий тип: сигнал от опухоли (белая стрелка) сравним с сигналом от теменной кости (синяя стрелка); распределение сигнала неоднородное – опухоль можно разделить на две зоны – центральную с высоким сигналом и периферическую – с низким;

в – промежуточный тип: в структуре опухоли (белая стрелка) определяются участки сигнала выше окружающего неизмененного вещества, но ниже сигнала от кости; распределение сигнала неоднородное.

Fig. 2. Types of intensity and uniformity of the tumor signal on APT-weighted images of the brain.

а – low type: the signal from the tumor (white arrow) is comparable to the signal from the gray matter (purple arrow); the signal distribution is uniform – the tumor is represented by a signal of the same type;

б – high type: the signal from the tumor (white arrow) is comparable to the signal from the parietal bone (blue arrow); the signal distribution is heterogeneous – the tumor can be divided into two zones – the central one with a high signal and the peripheral one with a low one;

в – is an intermediate type: in the tumor structure (white arrow), areas of the signal are determined above the surrounding unchanged substance, but below the signal from the bone; the signal distribution is heterogeneous.

При анализе АПП-ВИ глиом нами было выделено 3 МР-критерия, позволяющих разделить опухоли на несколько групп.

I. Первый критерий – степень интенсивности сигнала на АПП-ВИ, включал 3 типа (рис. 2):

- низкий – оттенки зеленого в представленной палитре; сигнал изображения опухоли сравним с сигналом от серого вещества;

- высокий – оттенки красного; в опухоли отчетливо определяются зоны, по сигналу сравнимые с костями свода;

- промежуточный – оттенки желтого; в опухоли сигнал отчетливо выше, чем в окружающих неизмененных тканях, но ниже, чем сигнал от костей.

II. Второй критерий – однородность распределения сигнала в опухоли на АПП-ВИ, включал 2 характеристики (см. рис. 2):

- однородный, когда опухоль представлена участками сигнала одной интенсивности;

- неоднородный – распределение сигнала в опухоли разной интенсивности.

III. Третий критерий – соответствие размеров опухоли на АПП-ВИ и Т2ВИ с подавлением сигнала от свободной жидкости на идентичных срезах (рис. 3):

- недостигающий – на изображениях, взвешенных по АПП, опухоль имеет меньшие размеры;

- соответствующий – размеры опухоли одинаковые на обоих типах изображений;

- превышающий – опухоль имеет большие размеры на АПП-ВИ, чем на Т2-FLAIR.

Для количественной оценки изменения сигнальных характеристик на МР-изображениях, взвешенных по АПП, каждый тип оценивался по шкале от 1 до 3 баллов для интенсивности сигнала (слабый – 1 балл, умеренный – 2 балла, высокий – 3 балла), от 1 до 2 баллов для однородности (однородный – 1 балл, неоднородный – 2 балла) и от 1 до 3 баллов для соответствия протяженности (недостигающий – 1 балл, соответствующий – 2 балла, превышающий – 3 балла). Затем каждому пациенту рассчитывалась сумма баллов.

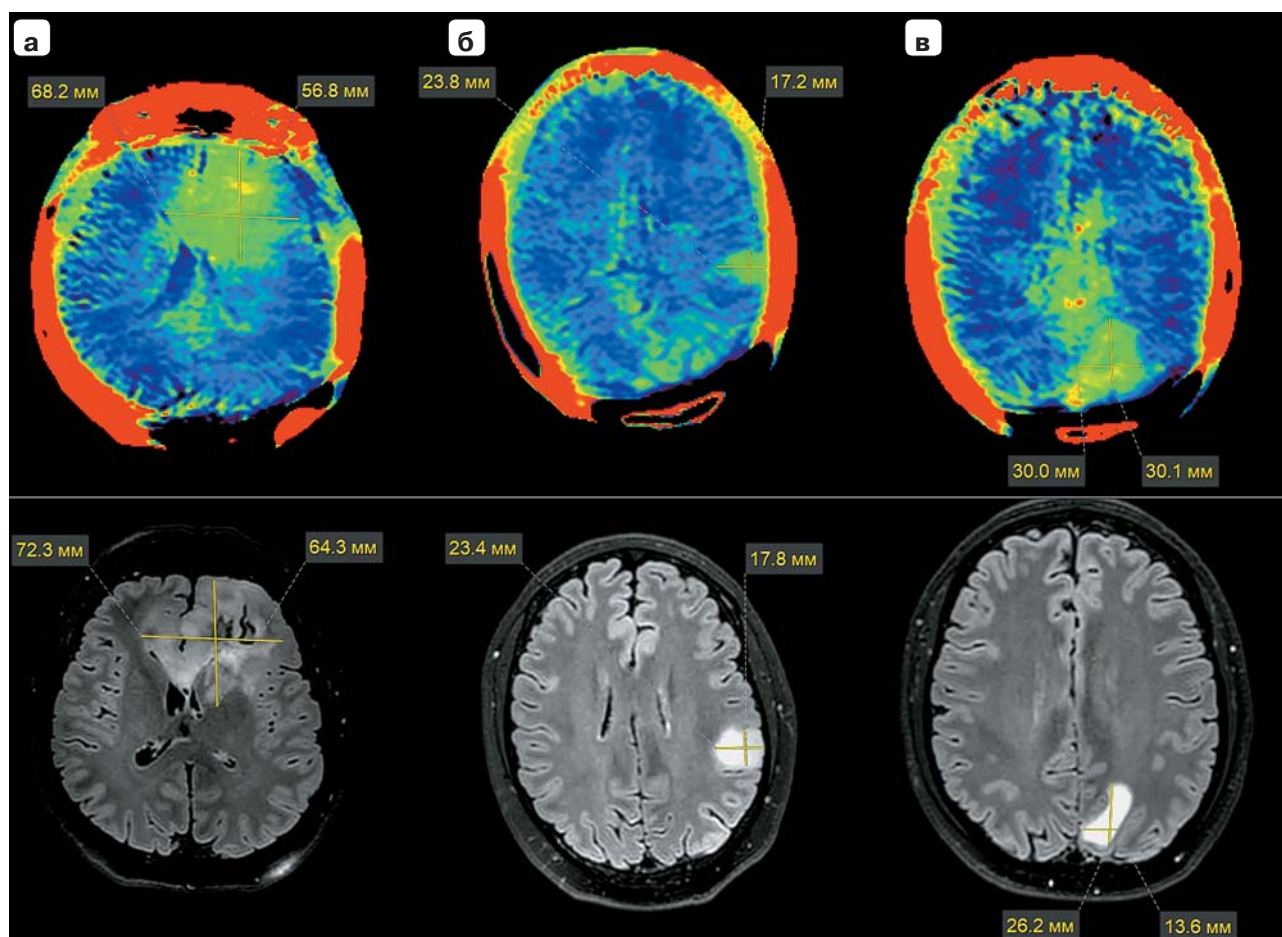
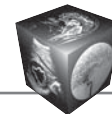


Рис. 3. Три типа критерия соответствия размеров опухоли на АПП-ВИ (верхний ряд) и Т2ВИ с подавлением сигнала от свободной воды (нижний ряд). **а** – недостигающий тип; **б** – соответствующий тип; **в** – превышающий тип.

Fig. 3. Three types of criteria for matching tumor sizes on APT-WI (top row) and T2-weighted images, with suppression of the signal from free water (bottom row). **a** – non-reaching type; **b** – corresponding type; **v** – exceeding type.

Результаты исследования

Были проанализированы изображения 47 пациентов. Сравнивалось распределение типов АПП-ВИ между опухолями 2, 3 и 4-й степеней злокачественности.

1-й критерий – интенсивность сигнала: глиомы grade 2 в 100% случаев имели низкий тип, grade 3 характеризовались достаточно равномерным распределением с незначительным преобладанием умеренного типа (44%) и grade 4 преимущественно были представлены высоким типом (84%);

2-й критерий – распределение сигнала в опухолях низкой степени злокачественности во всех случаях было однородным (100%). Опухоли grade 3 в основном (67%) имели неоднородный тип; grade 4 в 100% случаев характеризовались неоднородным типом;

3-й критерий – у глиом grade 2 зона измененного сигнала, зарегистрированная на АПП-ВИ,

была меньше, чем зона повышенного сигнала на Т2-FLAIR, в 71% случаев. Распределение типов в группе глиом grade 3 было более равномерным с незначительным преобладанием соответствующего типа в 40% случаев. Среди опухолей grade 4 в половине случаев встречался соответствующий тип.

Кроме того, были проанализированы различия между опухолями 4-й степени злокачественности с наличием мутации изоцитратдегидрогеназы (IDHmut) и отсутствием (IDHwt). Распределение типов изображений по 1-му и 2-му критерию – интенсивности и однородности было одинаковым, в обеих группах значительно преобладали высокий и неоднородный типы соответственно.

Распределение типов по 3-му критерию было различным: соответствующий тип в группе с мутантными глиомами (IDHmut) встречался чаще, чем среди глиобластом (IDHwt), в 62 и 48% соот-

**Таблица 2.** Распределение типов АПТ-ВИ в глиомах с разной степенью злокачественности и разным статусом по мутации изоцитратдегидрогеназы**Table 2.** Distribution of types of APT-weighted images in gliomas with different degrees of malignancy and different status by isocitrate dehydrogenase mutation

Тип изображения Type of image	Глиомы Gliomas grade 2 n = 7 (100%)	Глиомы Gliomas grade 3 n = 9 (100%)	Глиомы Gliomas grade 4 n = 31 (100%)	IDHmut grade 4 n = 8 (100%)	IDHwt grade 4 n=23 (100%)
Низкий / Low	7 (100%)	2 (22%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (5%)
Промежуточный / Intermediate	0 (0%)	4 (44%)	5 (16%)	0 (0%)	5 (22%)
Высокий / High	0 (0%)	3 (33%)	26 (84%)	8 (100%)	18 (78%)
Однородный / Homogeneous	7 (100%)	3 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Неоднородный / Heterogeneous	0 (0%)	6 (67%)	31 (100%)	8 (100%)	100 (95%)
Недостигающий / Non-reaching	5 (71%)	3 (33%)	3 (10%)	1 (13%)	2 (9%)
Соответствующий / Corresponding	2 (29%)	3 (33%)	16 (51%)	5 (62%)	11 (48%)
Превышающий / Exceeding	0(0%)	3 (33%)	12 (39%)	2 (25%)	10 (43%)
Сумма баллов (медиана [25;75]) Score (median [25;75])	3 [3; 4]	5 [3; 7]	7 [7; 8]	7 [7; 7,75]	7 [7; 8]

ветственно. Преобладающий же тип чаще (в 43%) наблюдался у глиобластом, чем у астроцитом (25%).

Результаты анализа представлены в табл. 2.

По сумме баллов было выполнено сравнение между группами опухолей разных степеней злокачественности. Опухоли высокой степени злокачественности (high grade) имели большие значения по сравнению с опухолями низкой степени злокачественности (low grade) – 7 [6,25; 7,75] и 3 [3; 4] соответственно ($p = 0,001$, критерий Манна–Уитни). Сумма баллов у глиом grade 4 (7 [7; 8]) была достоверно выше ($p = 0,006$, критерий Манна–Уитни) по сравнению с глиомами grade 3 (5 [3; 7]) и глиомами grade 2 (3 [3; 4]) ($p = 0,001$, критерий Манна–Уитни). Различий между глиомами grade 2 и 3 достоверно выявлено не было ($p = 0,113$, критерий Манна–Уитни).

Выявленные закономерности представлены в клинических наблюдениях.

Клиническое наблюдение 1

Женщина 55 лет, жалобы на периодические головные боли. В мае 2024 г. развился генерализованный судорожный приступ, обратилась к нейрохирургу.

10.08.2024 – МРТ головного мозга, включающая стандартный протокол, с контрастным усилением и изображения, взвешенные по АПП: в левой лобной доле выявлено объемное образование, более вероятно, глиома низкой степени злокачественности (рис. 4).

23.09.2024 – операция – микрохирургическое удаление опухоли: опухоль преимущественно мягкоэластичная, более плотная в центре, с умеренным количеством

новообразованных сосудов по периферии, преимущественно белесоватого цвета.

04.10.2024 – гистологическое исследование: атипия выражена слабо, пролиферации эндотелия нет, некрозы не выявляются, митозы единичные. Иммуногистохимическое исследование: обнаружены антитела к IDH1 (R 132H). Индекс пролиферации Ki-67 4%. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выявлено наличие делеции 1p/19q. Олигодендроглиома IDH-mutant с делецией 1p/19q. ICD-O code 9450/3, WHO grade 2.

Клиническое наблюдение 2

Мужчина 39 лет. В анамнезе эпизод плохого самочувствия в ноябре 2023 г. – онемение пальцев левой руки. Консультирован нейрохирургом, рекомендована МРТ головного мозга.

09.12.2023 – МРТ головного мозга, включающая стандартный протокол, с контрастным усилением и изображения, взвешенные по АПП: в левых височной и островковой долях выявлено объемное образование, более вероятно, глиома высокой степени злокачественности (рис. 5).

18.01.2024 – операция – субтотальное удаление объемного образования. При операции выявлен опухолевый узел сероватого цвета, мягкой консистенции.

26.01.2024 – гистологическое исследование: атипия выражена умеренно, пролиферации эндотелия в единичных сосудах, некрозы не выявляются, митозы единичные. Иммуногистохимическое исследование: обнаружены антитела к IDH1 (R 132H). Индекс пролиферации Ki-67 до 12%. Астроцитомы IDH-mutant, ICD-O code 9445/3, WHO grade 4.

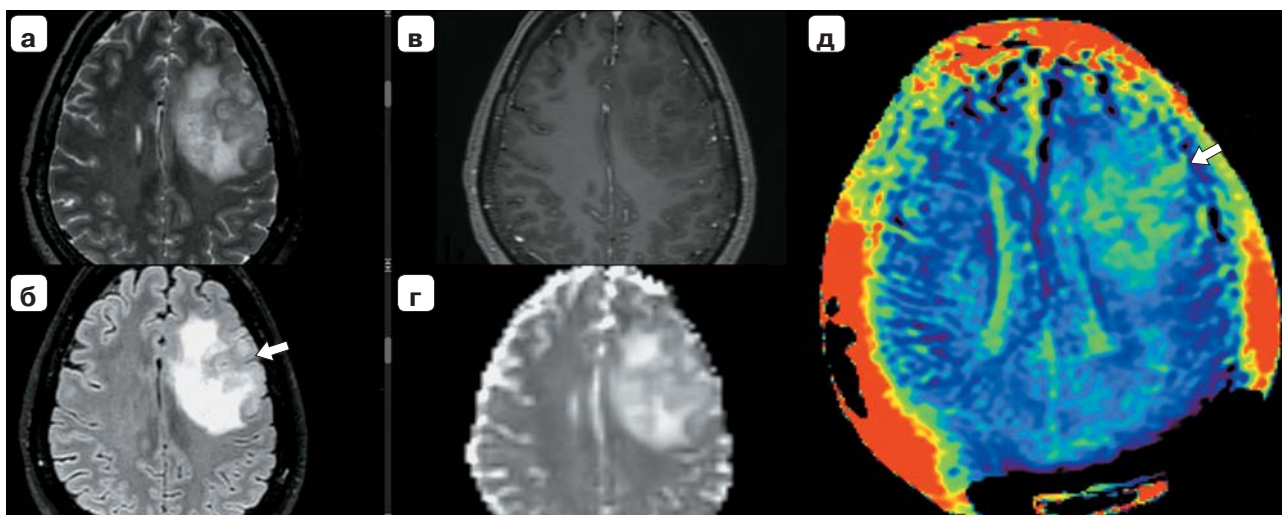
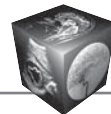


Рис. 4. МР-изображения головного мозга пациентки с олигодендроглиомой IDH-мутантной, grade 2. В левой лобной доле определяется достаточно крупное объемное образование (белая стрелка) неоднородного сигнала на T2ВИ (а) и T2-FLAIR (б), не накапливающее контрастный препарат (в), с неоднородным распределением измеряемого коэффициента диффузии (г). На АПП-ВИ изображениях (д) образование характеризуется слабым сигналом с неоднородным распределением, не достигающим по размерам зону повышенного на T2-FLAIR сигнала.

Fig. 4. MR images of the brain of a patient with IDH-mutant oligodendroglioma, grade 2. In the left frontal lobe, a rather large mass (white arrow) was detected, with an inhomogeneous signal on T2-WI (a) and T2-FLAIR (б), which did not accumulate contrast agent (в), with an inhomogeneous distribution of the measured diffusion coefficient (г). On APT-weighted images (д), the formation is characterized by a weak signal, with an inhomogeneous distribution that does not match the size of the zone of the increased T2-FLAIR signal.

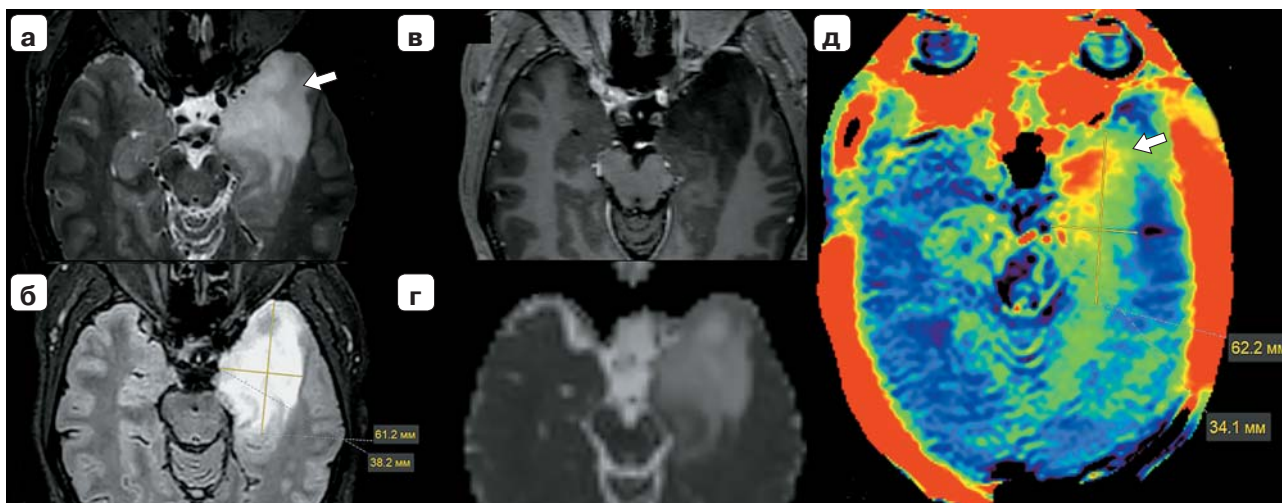
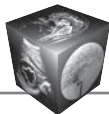


Рис. 5. МР-изображения головного мозга пациента с астроцитомой IDH-мутантной, grade 4. В левых височной и островковой долях визуализируется объемное образование (белая стрелка) умеренно неоднородного гиперинтенсивного сигнала на T2ВИ (а) и T2-FLAIR (б), не накапливающее контрастный препарат (в), с умеренно неоднородным распределением измеряемого коэффициента диффузии (г). На изображениях, взвешенных по АПП (д), образование характеризуется выраженным неоднородным типом повышения сигнальных характеристик, размеры зоны измененного сигнала на АПП-ВИ и T2-FLAIR соответствуют друг другу.

Fig. 5. MR images of the brain of a patient with IDH-mutant astrocytoma, grade 4. In the left temporal and insular lobes, a mass (white arrow) with a moderately heterogeneous hyperintense signal on T2-WI (a) and T2-FLAIR (б) was visualized, which did not enhance after intravenous injection of a contrast agent (в), with a moderately heterogeneous distribution of the measured diffusion coefficient (г). In the images weighted by amide proton transfer (д), the formation is characterized by a pronounced, heterogeneous type of signal enhancement, the sizes of the altered signal zone on the APT-WI and T2-FLAIR correspond to each other.



Обсуждение

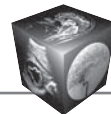
Возможности АПП, как нового направления МР-диагностики в нейрохирургии и неврологии, отражены рядом исследователей [5]. Общим наблюдением является то, что значения сигнала АПП-ВИ, или относительная концентрация свободных амидных групп, коррелируют с повышением степени злокачественности глиом [6]. Данная тенденция отмечалась и в нашей работе: при визуальном сравнении сигнальных характеристик в глиомах опухоли с высокой степенью злокачественности характеризовались более высокой контрастностью по сравнению с окружающим неизмененным веществом мозга. Причины повышения МР-сигнала на изображениях, взвешенных по АПП, с большой вероятностью могут быть объяснены в соответствии с процессами, происходящими в опухолевой ткани и являющимися гистологическими критериями злокачественности: клеточная атипия, митозы, эндотелиальная пролиферация и некрозы [7].

Клеточная атипия связана с изменением метаболизма, например, косвенно в результате мутации изоцитратдегидрогеназы, которая приводит к изменению работы цикла Кребса и повышенному синтезу Д-2-гидроксиглутарата и снижению синтеза глутамата [8]. В результате в структуре опухоли запускаются компенсаторные механизмы, приводящие к многочисленным биохимическим реакциям, а значит, и большему количеству участвующих в них свободных амидных групп, являющихся субстратом для повышения АПП-сигнала [9]. Так, глиомы низкой степени злокачественности, которые на клеточном уровне отличаются от нормальной ткани только атипией, по данным нашего исследования, на изображениях характеризовались слабым паттерном изменения сигнала – то есть незначительным отличием от неизменной ткани в 100% случаев.

Наличие митозов связано с увеличением количества клеток на единицу объема, а значит, и количества белка. Таким образом, опухоли с большей клеточной плотностью должны характеризоваться более высоким сигналом [10]. Наличие клеточной атипии и митозов в одной опухоли является критерием 3-й степени злокачественности. Закономерно предположить, что на изображениях, взвешенных по АПП, эффект от обоих процессов должен суммироваться и проявляться в более высоком уровне сигнала. В нашей работе это частично подтверждается – глиомы grade 3 в 44% случаев характеризовались умеренным типом сигнала, то есть более высоким, чем у grade 2. Клеточная плотность в опухолях глиального ряда доступна к оценке и другими методами, например диффузионно-

взвешенными изображениями [11], в нашем исследовании сравнение с этим методом не проводилось. Микроваскулярная пролиферация также вносит свой вклад в повышение интенсивности сигнала на АПП-ВИ, но, вероятно, за счет содержащейся в сосудах крови, которая всегда характеризуется высоким сигналом вне зависимости от природы патологии [12]. Некроз, то есть разрушение клеточных структур, связан с большим количеством освободившихся белковых молекул и, соответственно, повышением сигнала на АПП-ВИ, достигающим максимальных значений в макроскопических зонах распада опухоли, визуализируемых на МР-изображениях [13]. Таким образом, каждый отдельный гистологический критерий стадирования патофизиологически связан с повышением АПП-сигнала, а их сочетание, встречающееся у более злокачественных опухолей, очевидно, приводит к суммации эффекта. Вероятно, именно с этим связано то, что глиомы наиболее высокой степени злокачественности (grade 4), для которых гистологически характерны в разных сочетаниях внутриопухолевые некрозы, микроваскулярная пролиферация и высокая клеточность, в нашем исследовании характеризовались высоким типом интенсивности сигнала в большинстве случаев (84%).

Другой, использованный нами в работе МР-критерий – однородность распределения сигнала в опухоли, также можно рассматривать как патофизиологически обусловленный. Гистологически доказано, что при повышении степени злокачественности глиальных опухолей увеличивается количество участков опухоли с разным уровнем клеточной атипии и, соответственно, выраженностью изменения метаболизма [14]. В нашей работе опухоли с низкой (grade 2) и высокой (grade 4) степенью злокачественности отчетливо отличались друг от друга по критерию неоднородности ($p < 0,001$, критерий Манна–Уитни): первые в 100% случаев имели однородный тип сигнала, вторые, наоборот, неоднородный, также в 100%. Визуализация гетерогенности глиальных опухолей не является, впрочем, уникальной для изображений, взвешенных по АПП, и проявляется и на других типах изображений, например, в разнородности контрастного усиления разных компонентов опухоли, распределении МР-перфузионных и других визуализационных характеристик [15]. АПП-ВИ, в свою очередь, могут дополнить уже применяемые на практике МР-методики за счет возможности оценки уровня метаболизма, характеризующую внутриопухолевую гетерогенность без необходимости введения контрастного препарата и в случаях, когда его введение не дает дополнительной



информации [16]. Данное свойство было продемонстрировано в приведенных нами клинических примерах. В обоих наблюдениях изменения, выявленные посредством стандартного протокола, в большей степени соответствовали низкой степени злокачественности. Однако характеристики опухолей на АПП-ВИ, в том числе и неоднородность распределения сигнала, отличались кардинально, что позволило успешно дифференцировать высокозлокачественную астроцитому grade 4 от олигодендроглиомы grade 2.

Знание о метаболической неоднородности, косвенно свидетельствующее и о гистологической гетерогенности опухоли, может являться крайне полезным при планировании нейрохирургической операции, позволяя определить наиболее агрессивные участки опухоли с целью их первостепенного удаления, и/или при планировании биопсии для получения образца опухоли наиболее измененной ткани [17].

Еще одним важным наблюдением и 3-м критерием оценки МР-изображений в нашем исследовании стало соответствие зон измененного на АПП-ВИ сигнала областям повышенного сигнала на T2-FLAIR. Сравнимую протяженность зоны имели в большинстве случаев во всех исследованных группах опухолей, за исключением grade 2, где преобладал недостигающий тип. Стоит отметить также, что при сравнении между группами частота встречаемости преобладающего типа, то есть большей протяженности метаболических изменений, по сравнению с размерами опухоли на T2-FLAIR-изображениях была наибольшей у глиобластом – наиболее агрессивных опухолей. Оценка соответствия зон измененного на АПП-ВИ сигнала областям повышенного сигнала на T2-FLAIR пока еще имеет элемент субъективизма и носит лишь ориентировочный характер, тем не менее выявленная тенденция требует дальнейшего изучения и, по нашему мнению, может иметь перспективы в оценке истинной распространенности глиом, определении протяженности перитуморальной зоны, а также прогнозировании эффективности лечения. Сравнение протяженности изменений на АПП-ВИ и на стандартных изображениях требует дальнейшего изучения с применением оператор-независимых технологий.

Заключение

Применение методики визуальной оценки изображений, взвешенных по амидному протонному переносу, повышает эффективность дооперационной МР-диагностики при дифференциальном анализе глиальных опухолей.

Финансирование. Работа выполнена за счет гранта РФФИ № 23-75-10068.

Участие авторов

Клюев Е.А. – концепция и дизайн исследования; проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных, сбор и обработка данных, написание текста.

Сухова М.Б. – концепция и дизайн исследования; анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи, подготовка, создание опубликованной работы.

Растеряева М.В. – анализ и интерпретация полученных данных, участие в научном дизайне.

Кухнина Л.С. – сбор и обработка данных.

Зинатуллин Р.Д. – сбор и обработка данных.

Гришин А.С. – проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных, сбор и обработка данных, написание текста.

Остапчук М.В. – сбор и обработка данных.

Медяник И.А. – анализ и интерпретация полученных данных, участие в научном дизайне.

Яшин К.С. – анализ и интерпретация полученных данных, участие в научном дизайне.

Authors' participation

Klyuev E.A. – concept and design of the study, conducting research, analysis and interpretation of the obtained data, collection and analysis of data, writing text.

Sukhova M.B. – concept and design of the study, analysis and interpretation of the obtained data, writing text, approval of the final version of the article, preparation and creation of the published work.

Rasteryaeva M.V. – analysis and interpretation of the obtained data, participation in scientific design.

Kukhnina L.S. – collection and analysis of data.

Zinatullin R.D. – collection and analysis of data.

Grishin A.S. – conducting research, analysis and interpretation of the obtained data, collection and analysis of data, writing text.

Ostapchuk M.V. – collection and analysis of data.

Medyanik I.A. – analysis and interpretation of the obtained data, participation in scientific design.

Yashin K.S. – analysis and interpretation of the obtained data, participation in scientific design.

Список литературы [References]

1. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021; 23 (8): 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
2. Whitfield B.T., Huse J.T. Classification of adult type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathology*. 2022; 32 (4): e13062. <https://doi.org/10.1111/bpa.13062>
3. Chai R., Fang S., Pang B. et al. Molecular pathology and clinical implications of diffuse glioma. *Chinese Med. J. Internet*. 2023 cited 2025 Feb 9. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002446>



4. Тюрина А.Н., Вихрова Н.Б., Баталов А.И., Калаева Д.Б., Шульц Е.И., Постнов А.А., Пронин И.Н. Радиологические биомаркеры глиом головного мозга. *Журнал "Вопросы нейрохирургии" имени Н.Н. Бурденко*. 2022; 86 (6): 121–126. <http://doi.org/10.17116/neiro202286061121> Tyurina A.N., Vikhrova N.B., Batalov A.I. et al. Radiological biomarkers of brain gliomas. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal "Voprosy neirokhirurgii" imeni N.N. Burdenko*. 2022; 86 (6): 121–126. <http://doi.org/10.17116/neiro202286061121> (In Russian)
5. Zhou J., Zaiss M., Knutsson L. et al. Review and consensus recommendations on clinical APT-weighted imaging approaches at 3T: Application to brain tumors. *Magn. Reson. Med.* 2022; 88 (2): 546–574. <https://doi.org/10.1002/mrm.29241>
6. Suh C.H., Park J.E., Jung S.C. et al. Amide proton transfer-weighted MRI in distinguishing high- and low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2019; 61 (5): 525–534. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-02152-2>
7. Komori T. Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Laboratory Investigation*. 2022; 102 (2): 126–133. <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00667-6>
8. Han S., Liu Y., Cai S.J. et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *Br. J. Cancer*. 2020; 122 (11): 1580–1589. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0814-x>
9. Koike H., Morikawa M., Ishimaru H. et al. Amide Proton Transfer–Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging of Intracranial Brain Tumors and Tumor-Like Lesions: Our Experience and a Review. *Diagnostics*. 2023; 13 (5): 914. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050914>
10. Joo B., Han K., Ahn S.S. et al. Amide proton transfer imaging might predict survival and IDH mutation status in high-grade glioma. *Eur. Radiol.* 2019; 29 (12): 6643–6652. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06203-x>
11. Скворцова Т.Ю., Савинцева Ж.И., Захс Д.В., Гурчин А.Ф., Холявин А.И., Трофимова Т.Н. Сопоставление диффузионно-взвешенной МРТ и ПЭТ/КТ с [¹¹C]метионином у больных с глиальными опухолями головного мозга. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019; 3: 42–52. <http://doi.org/10.22328/2079-53432019-10-3-42-52> Skvortsova T.Yu., Savintceva Zh.I., Zakhs D.V. et al. Direct comparison between diffusion-weighted MRI and PET/CT with [¹¹C] methionine in patients with cerebral gliomas. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya*. 2019; 3: 42–52. <http://doi.org/10.22328/2079-53432019-10-3-42-52> (In Russian)
12. Kamimura K., Nakajo M., Yoneyama T. et al. Amide proton transfer imaging of tumors: theory, clinical applications, pitfalls, and future directions. *Jpn J. Radiol.* 2019; 37 (2): 109–116. <https://doi.org/10.1007/s11604-018-0787-3>
13. Su C., Liu C., Zhao L. et al. Amide Proton Transfer Imaging Allows Detection of Glioma Grades and Tumor Proliferation: Comparison with Ki-67 Expression and Proton MR Spectroscopy Imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2017; 38 (9): 1702–1709. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5301>
14. Becker A., Sells B., Haque S. et al. Tumor Heterogeneity in Glioblastomas: From Light Microscopy to Molecular Pathology. *Cancers*. 2021; 13 (4): 761. <https://doi.org/10.3390/cancers13040761>
15. Hu L.S., Hawkins-Daarud A., Wang L. et al. Imaging of intratumoral heterogeneity in high-grade glioma. *Cancer Letters*. 2020; 477: 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.025>
16. Togao O., Hiwatashi A., Yamashita K. et al. Grading diffuse gliomas without intense contrast enhancement by amide proton transfer MR imaging: comparisons with diffusion- and perfusion-weighted imaging. *Eur. Radiol.* 2017; 27 (2): 578–588. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4328-0>
17. Jiang S., Eberhart C.G., Zhang Y. et al. Amide proton transfer-weighted magnetic resonance image-guided stereotactic biopsy in patients with newly diagnosed gliomas. *Eur. J. Cancer*. 2017; 83: 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.009>

Для корреспонденции*: Клюев Евгений Александрович – e-mail: eugenekluev@yandex.ru

Клюев Евгений Александрович – врач-рентгенолог ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. <https://orcid.org/0000-0003-2069-1710>

Сухова Марина Борисовна – доктор мед. наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры ядерной и экспериментальной медицины Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород. <https://orcid.org/0000-0002-0504-1421>

Растеряева Марина Вячеславовна – канд. мед. наук, заведующая отделением рентгенологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. <https://orcid.org/0000-0002-8462-3824>

Кухнина Людмила Сергеевна – ординатор ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. <https://orcid.org/0000-0002-4679-7196>

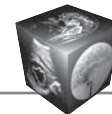
Зинатуллин Радик Дамирович – студент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. <https://orcid.org/0009-0005-2393-8004>

Гришин Артем Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. <https://orcid.org/0000-0001-7885-8662>

Остапюк Михаил Владимирович – врач-нейрохирург ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. <https://orcid.org/0000-0002-0418-5597>

Медяник Игорь Александрович – доктор мед. наук, врач-нейрохирург ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. <https://orcid.org/0000-0002-7519-0959>

Яшин Константин Сергеевич – канд. мед. наук, врач-нейрохирург ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. <https://orcid.org/0000-0002-5723-7389>



Contact*: Evgenii A. Kliuev – e-mail: eugenekliuev@yandex.ru

Evgenii A. Kliuev – radiologist, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod. <https://orcid.org/0000-0003-2069-1710>

Marina B. Sukhova – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Professor of the Department of Nuclear and Experimental Medicine at the Institute of Biology and Biomedicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod. <https://orcid.org/0000-0002-0504-1421>

Marina V. Rasteryaeva – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Radiology Department, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod. <https://orcid.org/0000-0002-8462-3824>

Liudmila S. Kukhnina – resident, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod. <https://orcid.org/0000-0002-4679-7196>

Radik D. Zinatullin – student, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod. <https://orcid.org/0009-0005-2393-8004>

Artyom S. Grishin – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pathological Anatomy, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod. <https://orcid.org/0000-0001-7885-8662>

Mikhail V. Ostapiuk – neurosurgeon, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod. <https://orcid.org/0000-0002-0418-5597>

Igor A. Medyanik – Doct. of Sci. (Med.), neurosurgeon, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod. <https://orcid.org/0000-0002-7519-0959>

Konstantin S. Yashin – Cand. of Sci. (Med.), neurosurgeon, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod. <https://orcid.org/0000-0002-5723-7389>