

Количественная оценка проницаемости гематомиокардиального барьера для полиацетатных комплексов Gd при ишемической и воспалительной патологии миокарда

Усов В.Ю.^{1, 4*}, Бахметьева М.И.², Савелло Н.В.³, Коваленко А.Ю.¹, Ярошевский С.П.¹, Мочула О.В.¹, Белянин М.Л.⁴, Лишманов Ю.Б.^{1, 4}, Беличенко О.И.⁵

¹ НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

² Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

³ Компания Р-Фарм, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

⁵ НИИ спортивной медицины Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма, Москва, Россия

Quantification of haematomyocardial barrier permeability for polyacetate complexes of Gd in ischaemic and inflammatory myocardial damage

Ussov W.Yu.^{1, 4*}, Bakhmetyeva M.I.², Savello N.V.³, Kovalenko A.Yu.¹, Yaroshevsky S.P.¹, Mochula O.V.¹, Belyanin M.L.⁴, Lishmanov Yu.B.^{1, 4}, Belichenko O.I.⁵

¹ Cardiology research institute of the Tomsk National medical research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Mechanics and mathematical faculty of the M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ R-Pharm Co., Saint-Petersburg, Russia

⁴ National research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

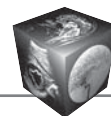
⁵ Research Institute of Sport Medicine of the Russian National State University of fitness, sport, youth and tourism, Moscow, Russia

Цель исследования: разработать и апробировать в клинике методику количественного расчета сосудистой проницаемости гистогематического барьера миокарда для контраста-парамагнетика на основе математической модели Гьедде-Рутланда-Патлака (ГРП) с оценкой роста содержания контраста в миокарде и его клиренса из крови по данным динамической МРТ.

Материал и методы. В основе модели накопления парамагнетика в поврежденном миокарде – принцип Гьедде-Рутланд-Патлака (1977). Если $C_{\text{миок}}$ – содержание контраста в миокарде, $C_{\text{кровь}}$ – содержание в крови, а $k_{\text{кровь-миокард}}$ – показатель скорости диффузии “кровь-миокард”, считая транспорт парамагнетика односторонним в течение первых минут после инъекции, то откладывая $\{(C_{\text{кровь}}(t)/dt) / C_{\text{кровь}}\}$ по оси X, а $\{C_{\text{миок}} / C_{\text{кровь}}\}$ –

по оси Y, $k_{\text{кровь-миокард}}$ получается тогда как линейный наклон такого графика.

Были обследованы пациенты с острым инфарктом миокарда с успешным тромболизисом ($n = 21$) и впервые выявленной воспалительной патологией ($n = 9$). МРТ с парамагнитным контрастным усилением проводилась с помощью динамического протокола FFE1.7.ssfp330k МР-томографа Toshiba Titan Vantage. Динамика поглощения парамагнетика миокардом в ишемических регионах фиксировалась при введении 2 мл 0,5 М раствора гадоверсетамида на 10 кг массы тела с помощью быстрого протокола в матрицу 256×256 элементов изображения, с показателями: время повторения TR = 3,4 мс, время эхо TE = 1,7 мс, время инверсии 176,0 мс, угол отклонения 40° , область скани-



рования 38×38 см, толщина среза 8–10 мм, матрица записи 192×192 или 256×256 , при однократном усреднении, показателе длины эхо (echo train length) равном 1, собственно длительность записи группы из 4 срезов в средней трети левого желудочка 210–300 мс. Запись данных велась на протяжении до 12 мин с частотой 1 кадр в 30 с и затем обрабатывалась с помощью программы RadiAnt (Medixant, Познань, Польша), а также оригинальной программы динамического анализа на MATLAB и SCILAB с построением зависимостей содержания контраста в крови и миокарде от времени, графика ГРП и расчетом показателя $k_{\text{кровь-миокард}}$.

Результаты. Физиологический смысл показателя $k_{\text{кровь-миокард}}$ в том, что эта величина представляет собой клиренс крови по Gd-ДТПА в миокард, т.е. количество крови, очищаемое от парамагнетика за минуту единицей объема ткани миокарда. Показатель $k_{\text{кровь-миокард}}$ составил в зависимости от характера патологии: у пациентов с острым инфарктом миокарда с успешным тромболизисом и ЧКВ ($n = 21$) $3,09 \pm 1,32$ (2,36–11,9) мл/мин/100 г ткани, тогда как у пациентов с воспалительными поражениями – хроническим миокардитом в стадии обострения или впервые выявленным острым миокардитом ($n = 9$) $1,78 \pm 0,67$ (0,50–2,42) мл/мин/100 г ткани. В норме $k_{\text{кровь-миокард}}$ слабо отличался от нулевых величин и составлял $0,09 \pm 0,06$ ($<0,2$) (мл/мин/100 г ткани). Использование динамического протокола позволило высокодостоверно дифференцировать ишемическое и воспалительное поражение.

Заключение. Динамическое МРТ-исследование сердца с парамагнитным контрастным усилением может быть успешно выполнено с помощью как высокопольного, так и среднепольного МР-томографа. Получаемые при математическом моделировании показатели диффузии парамагнетика в ткань ишемического повреждения и воспалительного некоронарогенного очага значительно различаются в зависимости от характера процесса и позволяют получить дополнительную объективную характеристику сосудистой проницаемости пораженного гематомиокардиального барьера.

Ключевые слова: динамическая МРТ сердца, парамагнитное контрастное усиление, диффузия, метод Гjedde–Rutland–Patlak, гематомиокардиальный барьер, инфаркт миокарда, воспалительные повреждения миокарда.

Ссылка для цитирования: Усов В.Ю., Бахметьева М.И., Савелло Н.В., Коваленко А.Ю., Ярошевский С.П., Мочула О.В., Белянин М.Л., Лишманов Ю.Б., Беличенко О.И. Количественная оценка проницаемости гематомиокардиального барьера для полицетатных комплексов Gd при ишемической и воспалительной патологии миокарда. *Медицинская визуализация*. 2019; 23 (1): 72–86. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-1-72-86.

Purpose. We developed and applied for quantification of microvascular permeability in damaged myocardium a model – based approach employing the dynamic acquisition of magnetic resonance imaging of paramagnetic diffusion to damaged myocardium and kinetic Gjedde–Rutland–Patlak (GRP) analysis of blood clearance of the contrast concomitantly with it's rise in the damaged tissue, in ischemic or inflamed tissue.

Material and methods. The model is based on the passive gradient-driven diffusion, unidirectional for first minutes after injection of the contrast, used as Gjedde–Rutland–Patlak technique. If the C_{myoc} – depicts the concentration of the paramagnetic in the blood, and the C_{blood} – means the blood level of the contrast agent, whereas the $k_{\text{blood-myocardium}}$ – is the index of diffusion of the contrast from blood to myocardium, then assuming the diffusion unidirectional for first minutes post injection we can plot the ratio $\{(C_{\text{blood}}(t)dt) / C_{\text{blood}}\}$ – as abscissa X, and $\{C_{\text{myoc}} / C_{\text{blood}}\}$ – as ordinata Y, $k_{\text{blood-myocardium}}$ can be obtained then from such linear plot as it's slope. We substituted the concentrations themselves with the values of intensities of the echo-planar ECG-synchronized scans of the heart and validated this approach with comparison of MRI intensity data over LV cavity to Gd content in blood samples.

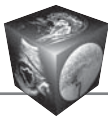
MRI of the heart with contrast enhancement was carried out using dynamic scanning, after bolus injection of 2 ml of 0.5 M of paramagnetic contrast (Gadoversetamide – TMOptimark) per 10 Kg of BW. TR = 3.4 ms, TE = 1.7 ms, inversion time 176.0 ms, deviation angle = 40 deg, scanning field 38×38 cm, slice thickness = 8–10 мм, acquisition matrix 256×256 , or 192×192 , echo train length = 1. The groups of patients comprised twenty one persons with acute myocardial infarction treated clinically successfully with intravenous thrombolysis and coronary stenting and also nine persons with firstly revealed inflammatory myocarditis. Uptake kinetics to the myocardium was imaged using protocols with fat suppression for up to 12 minutes after bolus injection and then processed using RadiAnt software (Medixant, Poznan, Polska), and also original software for dynamic data analysis written using MATLAB 6.1 (SCILAB also), with output of plots of MRI signal intensities over time for various myocardial regions and also of GRP plots and calculation of $k_{\text{blood-myocardium}}$ values.

Results. The physiological sense of the $k_{\text{blood-myocardium}}$ diffusion coefficient means this value depicts the clearance of paramagnetic to myocardium, i.e. the amount of blood cleared from the paramagnetic due to paramagnetic' diffusion to damaged myocardium, per minute, per unit of myocardial volume. The value of the $k_{\text{blood-myocardium}}$ diffusion coefficient was, respectively, as high as 3.09 ± 1.32 (2.36–11.9) ml/min/100 g of tissue, in myocardial infarction although treated successfully with thrombolysis and stenting ($n = 21$) and 1.78 ± 0.67 (0.50–2.42) ml/min/100 g of tissue – in inflammatory myocarditis damage of myocardium ($n = 9$); In normal controls $k_{\text{blood-myocardium}}$ was close to zero values and namely as low as 0.09 ± 0.06 (<0.2) (ml/min/100 g of tissue). Use of this dynamic protocol provided highly significant separation of ischemic and inflammatory conditions.

Conclusion. Dynamic MRI echo-planar ECG-synchronised contrast-enhanced echo-planar study of the heart can be successfully carried out using both high- and middle-field MRI scanner. The model-based indexes of diffusion of paramagnetic to the infarction or inflammation are significantly different and deliver additional object-based characteristics of the vascular permeability of the damaged haematomyocardial barrier.

Key words: dynamic MRI of the heart, paramagnetic contrast enhancement, diffusion, Gjedde–Rutland–Patlak technique, haematomyocardial barrier, myocardial infarction, myocardial inflammation.

Recommended citation: Ussov W.Yu., Bakhmet'yeva M.I., Savello N.V., Kovalenko A.Yu., Yaroshevsky S.P., Mochula O.V., Belyanin M.L., Lishmanov Yu.B.,



Belichenko O.I. Quantification of haematomyocardial barrier permeability for polyacetate complexes of Gd in ischaemic and inflammatory myocardial damage. *Medical Visualization*. 2019; 23 (1): 72–86.
DOI: 10.24835/1607-0763-2019-1-72-86.

Введение

Сегодня в диагностической кардиологии стало общим справедливое убеждение в высокой эффективности использования парамагнитных контрастных препаратов при исследованиях миокарда [1, 2], в частности в выявлении острого инфаркта миокарда, поражений сердца воспалительного генеза, повреждения миокарда при гипертрофической кардиомиопатии, при избыточной гипертрофии вследствие перегрузки давлением при аортальных пороках сердца и гипертонической болезни, других, более редких заболеваниях. Однако до сих пор различие между заболеваниями миокарда даже в самом лучшем случае осуществляется по их визуальной семиотике, то есть характерным особенностям расположения очагов накопления контраста относительно эндокарда, их форме, протяженности, без учета биофизических характеристик накопления контраста-парамагнетика в патологическом очаге [3, 4].

Безусловно, значительным шагом вперед в объективизации картины накопления контраста-парамагнетика в миокарде явилась возможность расчета времен релаксации T1 и T2, характеризующих физические свойства ткани, исходно или после введения контраста-парамагнетика [5]. Но сами по себе эти показатели, будучи рассчитаны по данным МРТ, достаточно далеки от биофизических процессов кровотока и транспорта, проницаемости и диффузии, происходящих в миокарде [6].

Кинетические параметры скорости накопления контраста-парамагнетика в миокарде обычно в рутинной клинике не определяются. Это обусловлено в первую очередь тем, что изменения интенсивности как T1, так и T2- взвешенного изображения при парамагнитном контрастном усилении зависят от локальной концентрации парамагнитных препаратов далеко не линейно, будь то препараты гадолиниевых комплексов [7] или же соединения марганца [8]. Для МРТ пока в общем виде еще не решена задача линеаризации зависимости характеристик изображения от концентрации парамагнетика в исследуемом органе или ткани по образцу пропорциональности между локальным накоплением радиофармпрепарата и скоростью счета сцинтилляций при однофотонной эмиссионной или позитронной эмиссионной томографии [7, 9] или же оценки содержания рентгеновского

контраста по локальной интенсивности СРКТ-скана в единицах Хаунсфилда [10], хотя в онкологии для этого приложены наибольшие усилия [7]. В кардиологии визуально весьма важные для выявления участков сниженного кровотока и повреждения миокарда динамические перфузионные МРТ-исследования сердца с парамагнитным контрастным усилением оцениваются качественно, с расчетом лишь анатомической протяженности чисто визуально определяемых “зон гипоперфузии”.

Однако такое положение не отменяет попыток подбора для частных диагностических и биофизических задач таких режимов сканирования при МРТ, при которых изменения интенсивности изображения крови и миокарда все же отражали бы изменения концентрации парамагнетика в ткани линейно, пусть и не во всем мыслимом диапазоне концентраций препарата в крови и тканях, а лишь при безопасных и достаточно низких дозах вводимого контраста. В первую очередь такая эмпирика имеет смысл для оценки проницаемости тканевых барьеров, для случая повреждения миокарда – гематомиокардиального, поскольку повреждение тканей определяется в первую очередь и наиболее рано утратой целостности соответствующего гистогематического барьера [11].

Поэтому мы попытались разработать и апробировать в клинике методику количественного расчета сосудистой проницаемости гистогематического барьера миокарда для контраста-парамагнетика на основе математической модели Гьедде–Рутланда–Патлака [12–15] с оценкой роста содержания контраста в миокарде и его клиренса из крови по данным динамической МРТ.

Материал и методы

Теория метода – кинетическая модель накопления парамагнетика в миокарде. В рамках исследования предполагалось, что из крови в миокард, как сохраненный, так и поврежденный тем или иным патологическим процессом, контраст-парамагнетик поступает только из крови, диффузионно по градиенту концентрации через гематомиокардиальный капиллярно-эндотелиальный барьер. Предполагалось, что кинетика диффузии парамагнитных контрастов как для нормального неповрежденного миокарда, так и в области повреждения миокарда ишемического или воспалительного характера линейна, то есть пропорциональна концентрации в крови, не сопровождается никаким облегченным транспортом. Это справедливо, поскольку полиацетатные комплексы Gd в организме млекопитающих никакого переносчика не имеют и в норме вообще в средах тела человека никак не представлены. Тогда изменение концентрации па-

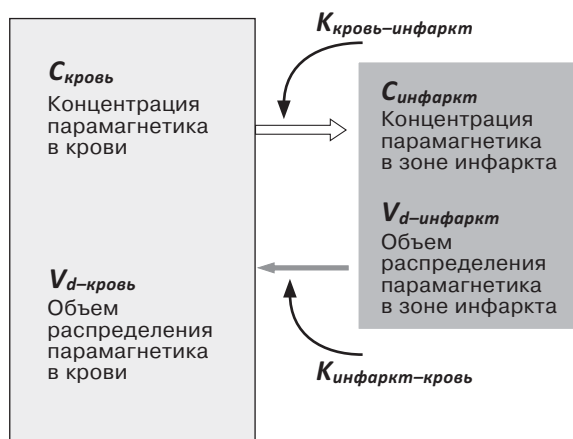
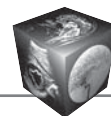


Рис. 1. Двухчастевая кинетическая модель диффузии контраста-парамагнетика из крови в область инфарктного повреждения миокарда по градиенту концентрации, без облегченного переноса. Концентрация препарата в крови, очевидно, связана с объемом распределения $V_{d-кровь}$ и введенной дозой контраста-парамагнетика как $C_{кровь}(T=0) = \text{доза} / V_{d-кровь}$.

Fig. 1. Two-compartment kinetic model of passive diffusion of paramagnetic contrast agent from blood to the myocardial infarction damage area, without facilitated transport. Initial concentration of the contrast agent in the blood is related to the distribution volume $V_{d-blood}$ ($V_{d-кровь}$) and injected dose of the contrast as $C_{blood}(T=0) = \text{Dose} / V_{d-blood}$.

парамагнетика в миокарде со временем описывается в таком случае линейным дифференциальным уравнением вида

$$\frac{dC_{миокард}}{dt} = k_{кровь-миокард} \times C_{кровь}(t) - k_{миокард-кровь} \times C_{миокард}(t) \quad (1)$$

где $C_{миокард}$ – концентрация препарата в зоне инфаркта, а $C_{кровь}$ – в крови, $k_{кровь-миокард}$ и $k_{миокард-кровь}$ – константы диффузии из крови в область миокарда и из миокарда – в кровь соответственно, как представлено на соответствующей фармакокинетической модели на рис. 1.

Для представленного случая уравнения фармакокинетики парамагнетика в области инфарктированного миокарда, очевидно, существует решение, имеющее вид

$$C_{миокард}(T) = k_{кровь-миокард} \times \int_0^T C_{кровь}(t) \times e^{-k_{миокард-кровь} \times (T-t)} dt \quad (2)$$

Это уравнение оценивает содержание препарата именно в ткани миокарда, а в общем случае для протяженных зон со значительным кровенаполнением оно также должно быть учтено. Определив по данным динамической МРТ зависимость от времени концентраций $C_{миокард}(t)$ и $C_{кровь}(t)$, возможно численно методом наименьших квадратов [16] определить константы скорости прямой и обратной диффузии комплекса Gd в области

миокарда, в частности инфаркта, и обратно в кровь. Однако для корректной оценки обратного выхода контрастного препарата в кровь из очага повреждения необходима более длительная запись исследования, вплоть до часов [17]. Для малых времен, меньших среднего времени прохождения молекулы контраста через область инфаркта, то есть в первые секунды и десятки секунд, обратный выход в кровь контрастного препарата не наблюдается, поскольку обратная диффузия из поврежденного миокарда в кровь просто не успела начаться в заметной степени [17]. В эти первые десятки секунд вкладом обратной диффузии и соответствующим членом в уравнении (1) можно пренебречь. Тогда решение уравнения (2) может быть сведено к следующему весьма простому и удобному для графического представления виду:

$$\frac{C_{миокард}(T)}{C_{кровь}(T)} = k_{кровь-миокард} \times \left\{ \frac{\int_0^T C_{кровь}(t) dt}{C_{кровь}(T)} \right\} + V_0 \quad (3)$$

Очевидно, что представив решение (1) в такой форме и откладывая по оси абсцисс величины $\left\{ \frac{\int_0^T C_{кровь}(t) dt}{C_{кровь}(T)} \right\}$, а по оси ординат – $\frac{C_{миокард}(T)}{C_{кровь}(T)}$, константу

скорости диффузии контраста из крови в ткань миокарда $k_{кровь-миокард}$ получаем тогда просто как наклон такого линейного графика.

Если интенсивности соответствующих изображений МРТ при исследовании с парамагнитным контрастным усилением оказываются одинаково пропорциональны концентрациям контраста в ткани и крови, то без ущерба для расчета показателей $k_{кровь-миокард}$ и V_0 в представленном выше методе расчета значения концентраций $C_{миокард}$ и $C_{кровь}$ могут быть заменены на интенсивности МРТ-изображения в этих регионах – миокарде и крови (рис. 2). Это так, поскольку при расчете $k_{кровь-миокард}$ и V_0 используются отношения концентраций (формула 3), а не их абсолютные величины. Поэтому вместо концентраций контраста в соответствующих компартментах модели (см. рис. 1) допустимо использовать величины интенсивности МРТ-изображения, обозначая как $ИнтМРТ$, и получить константу диффузии контраста из крови в ткань миокарда $k_{кровь-миокард}$ как наклон графика

в координатах $\left\{ \frac{\int_0^T ИнтМРТ_{кровь}(t) dt}{ИнтМРТ_{кровь}(T)} \right\}$ по абсциссе

и соответственно $\{ИнтМРТ_{миокард} / ИнтМРТ_{кровь}\}$ по ординате, а V_0 – как интерсепт такого графика по оси ординат.

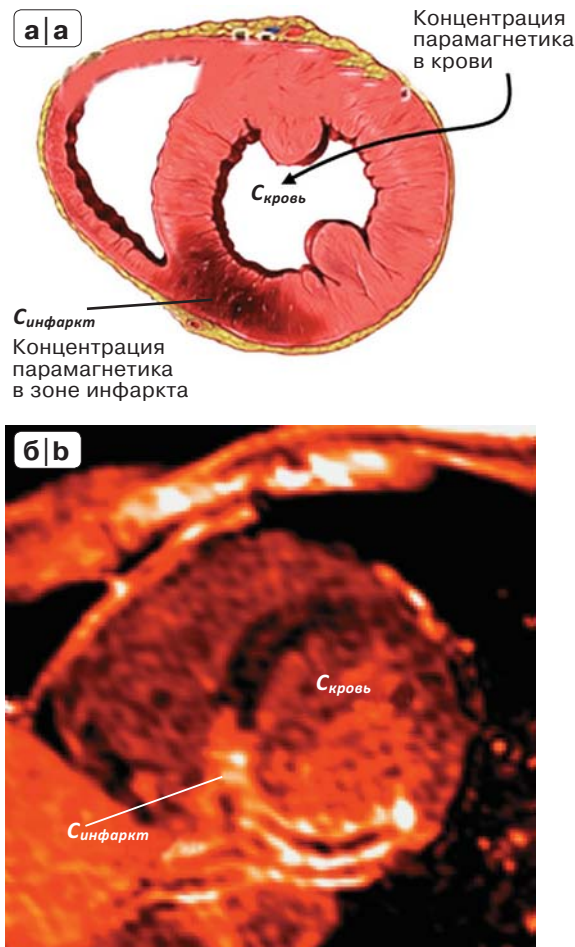
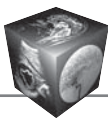


Рис. 2. Области оценки интенсивности изображения МРТ при динамическом исследовании миокарда с парамагнитным контрастным усилением, отражающие концентрацию парамагнетика в крови и зоне инфаркта. а – анатомическая схема; б – МРТ-исследование – томосрез по короткой оси с визуализацией накопления контрастного препарата в зоне базальной и заднеперегородочной стенок левого желудочка и в просвете левого желудочка, срез на уровне середины левого желудочка.

Fig. 2. Regions from which the intensity of dynamic contrast-enhanced MRI scans was taken from, representing the content of paramagnetic contrast in the blood and in the infarction area. a – Anatomic schema. b – MRI tomographic slice through short axis of the heart, visualizing uptake of the contrast to the basal and postero-septal walls of the left ventricle and the residue in the lumen of the left ventricle, the tomographic slice is through the mid of the left ventricle.

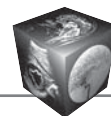
По своему физиологическому смыслу коэффициент $k_{\text{кровь-миокард}}$ представляет собой произведение тканевого кровотока миокарда и фракции экстракции данного контраста миокардом [11, 17] и имеет размерность удельного клиренса мл/мин/100 см³ ткани, проще говоря, какой объем крови очищает-

ся от контраста сотней см³ ткани за минуту за счет поглощения. Присутствующий в формуле *интерсепт по оси ординат* V_0 (значение в точке на оси ординат при нулевом значении на оси абсцисс) имеет физиологический смысл удельного объема распределения контраста в данном участке миокарда в момент $T = 0$ и его размерность соответственно мл/100 см³ ткани (т.е. фактически – *удельный объем распределения контраста – кровенаполнения исследуемого участка*, с учетом допущения, что разведение контраста в нем происходит практически мгновенно, как бы до начала диффузии в ткань, что для полиацетатных комплексов Gd практически так и есть [8]). Однако прямого морфологического аналога показатель V_0 не имеет, это внутрисосудистый объем плюс некоторая часть внесосудистого, с которым из-за повреждения гистогематического барьера равновесие устанавливается весьма быстро.

При расчетах в зависимости от характера анализируемой ткани мы использовали обозначение $k_{\text{кровь-миокард}}$ для неповрежденного миокарда, тогда как для зоны инфаркта соответствующий коэффициент диффузии из крови в ткань обозначался как $k_{\text{кровь-инфаркт}}$, а для зоны воспалительного повреждения $k_{\text{кровь-воспаление}}$ соответственно.

Пациенты. Были обследованы пациенты ($n = 21$, средний возраст 56 ± 7 лет) с впервые выявленным острым инфарктом миокарда (ОИМ), которым МРТ-исследование выполнялось на 2-й день после поступления по скорой помощи для верификации диагноза и оценки анатомической протяженности повреждения сердечной мышцы. Всем им был выполнен догоспитальный внутривенный тромболизис (Метализе, либо Фортелизин, либо Стрептокиназа) с последующим чрескожным вмешательством (ЧКВ) и постановкой 1–3 коронарных внутриартериальных стентов. У 9 отмечалось нормальное артериальное давление, а у 12 имела место ранее выявленная артериальная гипертония с медикаментозно достигнутым контрольным уровнем артериального давления менее 140/90 мм рт.ст. Ни у кого из них не было выявлено предшествующего системного васкулита, почечных нарушений, сахарного диабета или токсических поражений, влияющих на гистогематические барьеры. Тяжесть недостаточности кровообращения составляла I–IIA. Сопутствующей патологии легких, дыхательной недостаточности выявлено не было.

Другую группу составили пациенты с впервые выявленной воспалительной патологией миокарда ($n = 9$), первоначально поступившие с подозрением на острое коронарное нарушение кровообращения, которое затем было отвергнуто, а по



результатам эндокардиальной биопсии впоследствии было выявлено воспалительное вирусное (у 7) или постлучевое (у 2 женщин 49 и 53 лет, проходивших лучевую терапию после удаления левосторонней молочной железы по поводу рака молочной железы). Пациенты этой второй группы также были обследованы в течение первых трех дней после поступления. Ни у кого из пациентов той и другой группы не было явлений почечной недостаточности и снижения показателей скорости клубочковой фильтрации (СКФ у всех более 45 мл/мин/1,73 м²). Тяжесть недостаточности кровообращения не превышала IIA, острого отека легких, нарушений мозговой гемодинамики, кардиогенного шока не было ни у кого.

В качестве контрольной группы послужили пациенты (n = 11), которым исследование грудной клетки проводилось по тому же протоколу, что и у лиц с кардиологической патологией, но которые были направлены для проведения МРТ с контрастным усилением по поводу дегенеративно-дистрофической патологии позвоночника в обострении и у которых ишемическая и воспалительная патология какой бы то ни было локализации была отвергнута. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН.

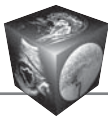
Протокол динамического МРТ-исследования с парамагнитным контрастным усилением и обработка данных

Динамика поглощения парамагнетика миокардом в поврежденных ишемических регионах у всех пациентов фиксировалась в матрицу 256 × 256 элементов изображения с показателями: время повторения TR = 3,4 мс, время эхо TE = 1,7 мс, время инверсии 176,0 мс, угол отклонения 40°, область сканирования 38 × 38 см, толщина среза 8–10 мм, матрица записи 192 × 192 или 256 × 256 при однократном усреднении, показатель длины эхо (echo train length) = 1, собственно длительность записи группы из 4 срезов в средней трети левого желудочка 210–300 мс. Протокол FFE1.7.ssfp330k МР-томографа Toshiba Titan Vantage. Запись динамики накопления в миокарде составляла до 12 мин после болюсной инъекции парамагнетика (в дозировке 2 мл 0,5 М раствора парамагнитного контрастного препарата – гадоверсетамида (™Оптимарк, Р-Фарм) – на 10 кг массы тела пациента). Запись данных велась с частотой 1 кадр в 30 с и затем обрабатывалась с помощью программы RadiAnt (Medixant, Познань, Польша). Начало записи на 3–4 кадра предшествовало началу введения для последующего вычитания фоновых значений кривых.

Скорость периферического внутривенного введения парамагнитного контрастного препарата составляла в нашем случае 1/2–1 мл в секунду, но не больше, так что разведение контрастного препарата-парамагнетика происходило по ходу прохождения вен и в малом круге, и в левый желудочек он попадал уже сравнительно разведенным. Пиковых запредельных концентраций в крови в таком случае не бывает. Это было сделано также и потому, что при болюсных со скоростью больше 2 мл/с введениях парамагнетика инфарктным больным с повышенной вероятностью острых желудочковых нарушений ритма за счет коротких, но реальных эпизодов высокой концентрации парамагнетика в тканях, осмоляльности и электрофизиологических эффектов хелатов в составе парамагнитных контрастов мы ранее у пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдали экстрасистолы, вплоть до весьма опасных индукторов фибрилляции R/T. При более медленных – как в нашем случае – режимах введения мы никогда ничего связанного с риском развития аритмий не наблюдали.

Синхронизация записи изображений сердца осуществлялась по сигналу ЭКГ и одновременно по датчику дыхания, так, что сканирование осуществлялось в конечно-диастолическую фазу на выдохе. Все исследования выполнялись с сочетанным использованием гибкой катушки для исследования грудной клетки и жесткой катушки для исследований спины с полным всесторонним охватом груди, с записью по восьми каналам с помощью томографа Тошиба Титан Вантаж с индукцией поля 1,5 Тл либо Магнетом Опен (Сименс Медикал) с индукцией поля 0,22 Тл. Продолжительность обычного полноценного клинического исследования сердца с парамагнитным контрастным усилением за счет добавления представленного здесь протокола увеличивалась на практике на 12–15 мин и составляла вместо обычных 35–45 мин – 45–60 мин.

МРТ-изображения затем обрабатывались с помощью программных средств обработки изображений пакета прикладных программ для лучевой диагностики RadiAnt (производства Medixant, Познань, Польша) с оценкой локальной интенсивности сигнала для анатомических областей поврежденного и нормального миокарда и для пула крови в просвете левого желудочка и строились кривые “интенсивность–время”. Для последующих расчетов проводилась коррекция на фон – из всех значений точек кривой после момента введения контраста-парамагнетика вычитался средний уровень сигнала в соответствующих регионах, определенный по 3–4 кадрам, записанным до ве-



дения контраста. Затем с помощью оригинальной программы динамического анализа на основе MATLAB 6.1 и SCILAB по данным этих кривых зависимости содержания контраста в крови и миокарде от времени, по данным поглощения в течение первых 3 мин после введения парамагнитного контрастного препарата строились графики Гьедде–Рутланда–Патлака и рассчитывались показатели констант диффузии парамагнетика из крови в пораженную область $k_{\text{кровь-миокард}}$, $k_{\text{кровь-инфаркт}}$, $k_{\text{кровь-воспаление}}$, как детально описано выше. Здесь следует отметить, что представленная выше в деталях техника расчета требует для практической реализации построения по данным динамической МРТ двух графиков “интенсивность–время”: для исследуемой области миокарда и для пула крови – с расчетом интеграла по времени и отношения этих двух кривых, так что реализация расчетов величин $k_{\text{кровь-миокард}}$ возможна не только на современных компьютерах, но и с помощью программируемого графического калькулятора (один из авторов постоянно проверял вычислительные расчеты вручную с помощью обычного графического научного калькулятора Casio FX-9860GII SD).

У 7 пациентов для верификации корректности оценки клиренса контраста-парамагнетика из крови по данным динамической МРТ при динамическом МРТ-исследовании через предварительно установленный внутривенный катетер отбирались пробы венозной крови по 1 мл на 1, 3, 5 и 15-й минуте после введения контраста-парамагнетика и масс-спектрометрически определялось содержание гадолиния, которое отражает содержание контраста-парамагнетика, поскольку в норме гадолиний как таковой в организме в обнаруживаемых количествах не присутствует. Зависимость концентрации контраста – комплекса [Gd] в крови от времени аппроксимировалась моноэкспонентой вида $[Gd] = [Gd]_0 \times \exp(-t/t_{Gd})$, здесь $[Gd]_0$ – постоянная, характеризующая содержание контраста в момент времени $t = 0$ (в момент введения препарата при условии его мгновенно быстрого по сравнению со скоростью диффузии разведения в крови), а t_{Gd} – параметр времени, характеризующий скорость снижения экспоненты. Такая же по виду экспоненциальная аппроксимация использовалась и для зависимости интенсивности изображения МРТ в области полости левого желудочка:

$$[\text{ИнтЛЖ}] = \text{ИнтЛЖ}_0 \times \exp(-t/t_{\text{ЛЖ}}).$$

Тогда, в случае соблюдения условия пропорциональности концентрации парамагнетика в крови и интенсивности изображения МРТ просвета ле-

вого желудочка величины t_{Gd} и $t_{\text{ЛЖ}}$ должны в идеале быть идентичны или – в практических условиях – высокодостоверно коррелировать. Как раз это мы и проверяли.

Статистические расчеты исследованных показателей в группах обследованных пациентов получены с помощью пакета Origin 6.1 (Origin Labs) и приведены как среднее $\pm$ ошибка среднего, а в скобках также представлены границы наблюдаемых значений в группе.

Результаты

Проверка достоверности оценки клиренса комплекса [Gd] из крови по данным эхопланарной МРТ левого желудочка. При проверке корреляции времен t_{Gd} и $t_{\text{ЛЖ}}$ оказалось, что они тесно и достоверно коррелировали между собой (рис. 3). Это позволило считать предложенный

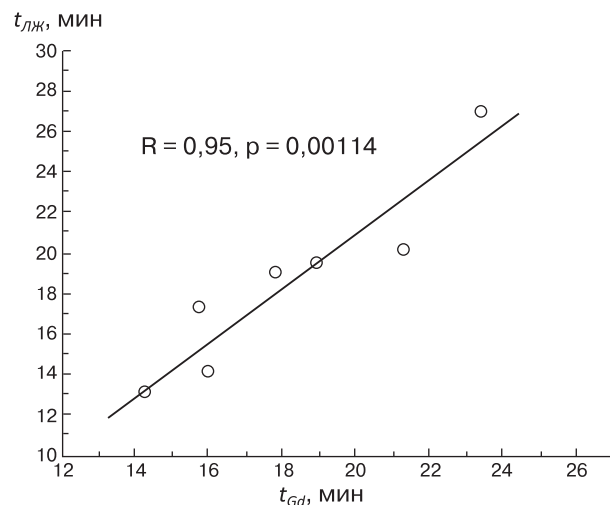


Рис. 3. Корреляция временных показателей клиренса контраста-парамагнетика из крови, определяемых при прямой спектрометрической оценке содержания гадолиния в крови (по оси абсцисс) и при расчете по интенсивности изображения МР-томограммы в области просвета левого желудочка (по оси ординат). Временные показатели определяются из экспоненциальных аппроксимаций $[Gd] = [Gd]_0 \times \exp(-t/t_{Gd})$ и $[\text{ИнтЛЖ}] = \text{ИнтЛЖ}_0 \times \exp(-t/t_{\text{ЛЖ}})$ соответственно, как детально описано в разделе “Материал и методы”.

Fig. 3. Correlation of two time indexes of the contrast paramagnetic clearance from the blood? One determined from spectrometric quantification of gadolinium content in blood (as abscissa) and another quantified from intensity of MRI scan over the lumen of the left ventricle (as ordinate). Time indexes t_{Gd} and t_{LJ} (t_{LV}) have been calculated from exponential approximations $[Gd] = [Gd]_0 \times \exp(-t/t_{Gd})$ and $[\text{ИнтЛЖ}] = \text{ИнтЛЖ}_0 \times \exp(-t/t_{\text{ЛЖ}})$, respectively, as shown in details in the “Material and methods” section.

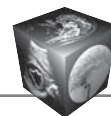


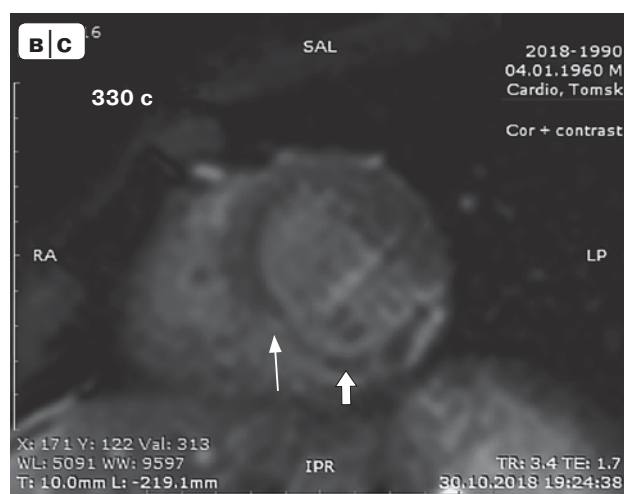
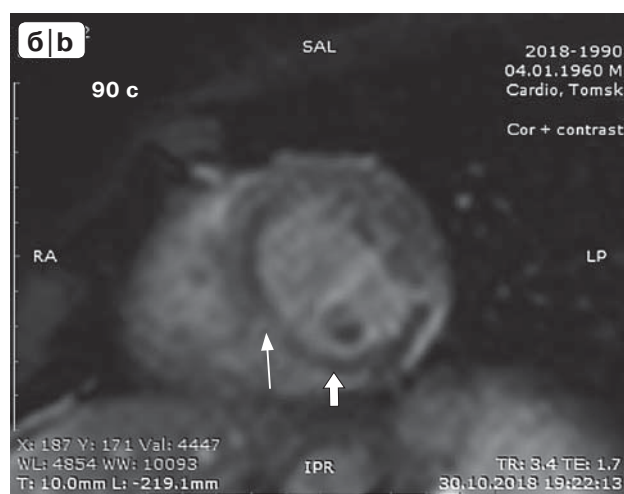
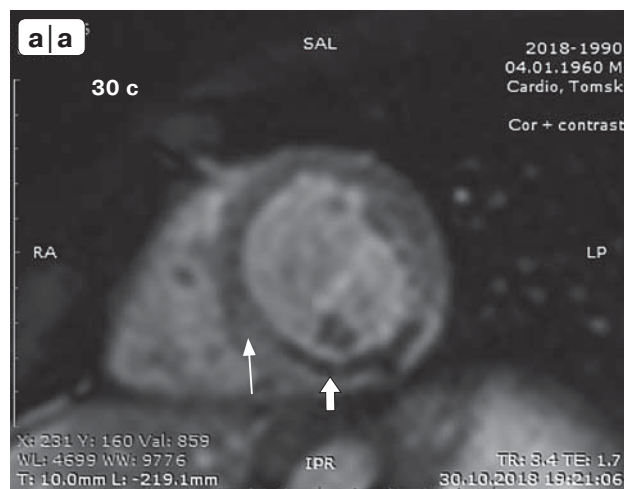
Рис. 4. Динамические МР-томограммы сердца с парамагнитным контрастным усилением пациента Т-ва с обширным ОИМ задней стенки левого желудочка вследствие острой окклюзии правой коронарной артерии с успешным догоспитальным тромболизисом, осуществленным спустя 2 ч 40 мин после начала приступа ангинозных болей и последующим ЧКВ и стентированием. Томосрезы по короткой оси сердца ("двухкамерный срез") на уровне середины левого желудочка спустя 30 с (а), 90 с (б) и 5 мин 30 с (в) после введения контраста-парамагнетика. Стрелкой отмечена зона выраженной субэндокардиальной гипоперфузии по задней стенке, в которой, однако, затем происходит заметное накопление парамагнетика, очевидно при сравнении рис. 4, в и рис. 4, а. Тонкой стрелкой указан участок задней части перегородки и прилежащей к ней базальной стенки, где гипоперфузии нет, но повреждение имеет место и контраст-парамагнетик накапливается.

Рис. 4. Dynamic contrast-enhanced MRI scans of the heart in a patient T., with extensive acute myocardial infarction of posterior wall of the left ventricle, due to acute occlusion of the right coronary artery, with successive out-hospital intravenous thrombolytic therapy carried out in 2 h 40 min after onset of anginous pain, and also with subsequent transluminal angioplasty and stenting. MRI tomoslices through short axis of the heart (two-chamber slices), over the middle third of the left ventricle, in 30 s (a), 150 s (b), and in 5 min 30 s (c) after injection of paramagnetic contrast. Thick arrow depicts the area of prominent subendocardial hypoperfusin in the posterior wall, in which later on an accumulation of the paramagntic occurs, obvious from comparison of figures 4c and 4a. Thin arrow depicts a site in posterior part of the septum where no hypoperfusion is seen, but there exists tissue damage and the paramagnetic agent is being accumulated.

способ оценки скорости поглощения парамагнетика миокардом правомерным.

У пациентов контрольной группы – без повреждения миокарда – визуальных признаков накопления контраста в сердечной мышце не было, а расчетный показатель $k_{\text{кровь-миокард}}$ был фактически нулевым (см. таблицу).

При визуальном анализе картины динамики поглощения контраста-парамагнетика в области инфаркта миокарда в первые 30 с исследования отмечалась перфузионно-зависимая картина, хорошо визуализировавшая обширную зону субэндокардиальной или трансмуральной гипоперфузии в области кровоснабжения инфаркт-связанной артерии, окруженную протяженным участком относительной гиперперфузии при одновременном усилении в нем кровенаполнения (рис. 4, а). Затем за счет повышенного кровенаполнения и поврежденного в этих участках гематомиокардиального барьера уже через минуту–несколько минут (рис. 4, б–в) происходит накопление контраста-парамагнетика в миокарде и заметное умень-



шение зоны гипоинтенсивного изображения по ходу субэндокардиальных отделов. Часть зоны гипоперфузии так и не накапливает контраст и представляет собой, очевидно, области невосстановленного, несмотря на тромболизис и ЧКВ, кровотока, так называемые no-reflow зоны (рис. 4, в).

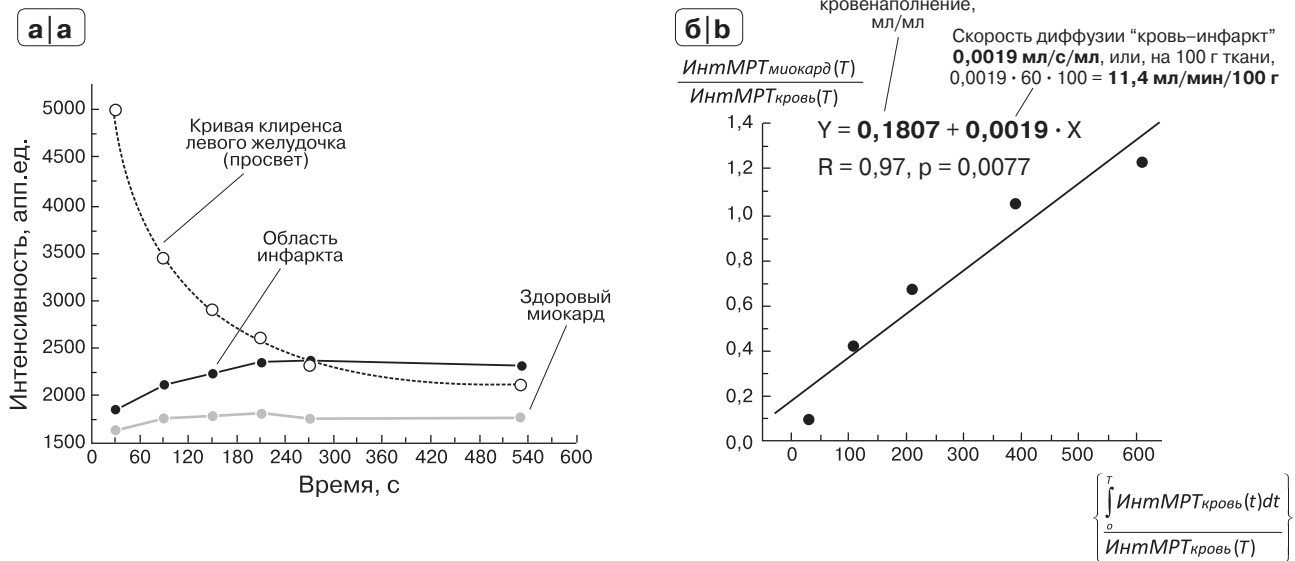
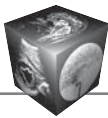


Рис.5. Кривые “интенсивность–время”, полученные по данным динамического исследования с парамагнитным контрастным усилением у того же пациента, что и на рис.4, а, для областей объема крови в просвете левого желудочка, сохранного и инфарктированного миокарда (а) и построенный на их основе график ГРП для диффузии контраста в область инфарктирования по представленному выше способу (б). Показан график ГРП для области инфаркта, в области неповрежденного миокарда $k_{\text{кровь-миокард}}$ неотличима от нуля.

Fig.5. “Time intensity” curves drawn from data of the dynamic contrast-enhanced study in the same patient as shown in the figure 4a, for the regions of blood volume in the lumen of left ventricle, of intact and infarcted myocardium (figure 5a) and Gjedde-Rutland-Patlak plot calculated from these data for the contrast diffusion to the infarction area using the technique described here (figure 5b). Gjedde-Rutland-Patlak plot is shown here for the infarction region, whereas in intact myocardium the passive transport constant $k_{\text{кровь-миокард}}$ ($k_{\text{blood-myocardium}}$ ml/min/100 g) did not differ significantly from zero values.

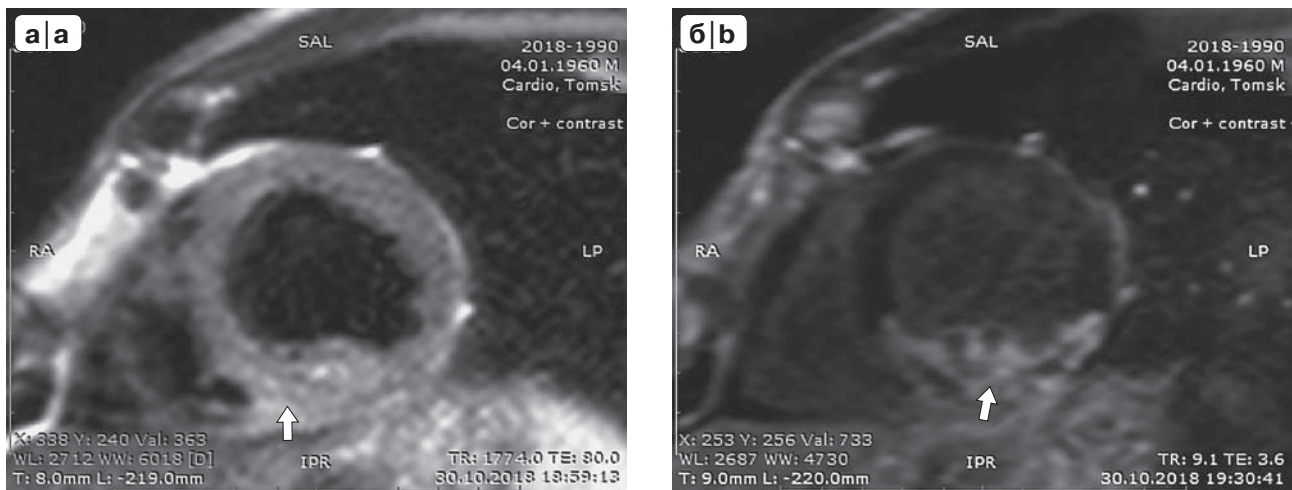


Рис. 6. T2-взвешенное спин-эхо (а) и отсроченное инверсия–восстановление (б) изображение миокарда по короткой оси у того же пациента, что и на рис. 4. Отмечаются выраженная отечность задней стенки левого желудочка на T2-взвешенной МР-томограмме (а) и массивное накопление в ней контраста-парамагнетика (б) – отмечены стрелками.

Fig. 6. T2-weighted spin-echo (a) and delayed postcontrast inversion-recovery (b) short-axis images of myocardium in the same patient as in the figure 4. Obvious are the pronounced oedema of the posterior wall of left ventricle seen on T2-w. MRI (figure 6a) and extensive uptake of contrast-paramagnetic to it (figure 6b) – marked with thick arrows.

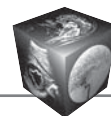


Рис. 7. Динамические МР-томограммы сердца с парамагнитным контрастным усилением пациентки Ш-вой с миокардитом, осложнившим течение послеоперационной комплексной химиолучевой адъювантной терапии левостороннего рака молочной железы после радикального удаления. Томосрезы по короткой оси сердца (“двухкамерный срез”) на уровне проксимальной трети левого желудочка спустя 30 с (а), 150 с (б) и 4 мин 30 с (в) после введения контраста-парамагнетика. Множественными стрелками отмечена зона мультиочагового, преимущественно интрамурального и субэпикардального накопления парамагнетика – сравните рис. 7, в и рис. 7, а. Визуально также обращает на себя внимание слабоинтенсивная диффузная аккумуляция в миокарде левого желудочка в целом.

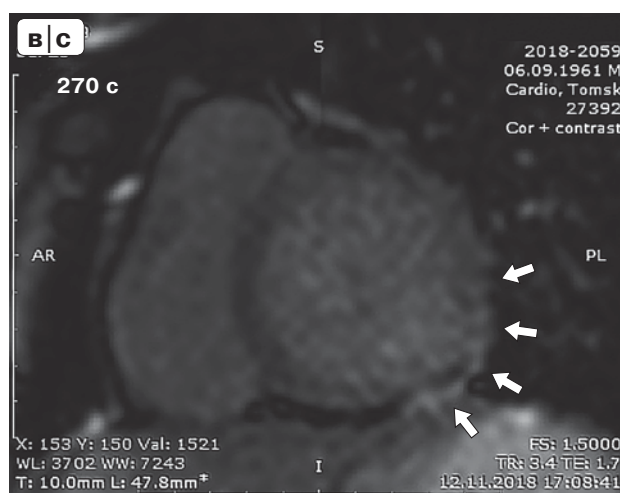
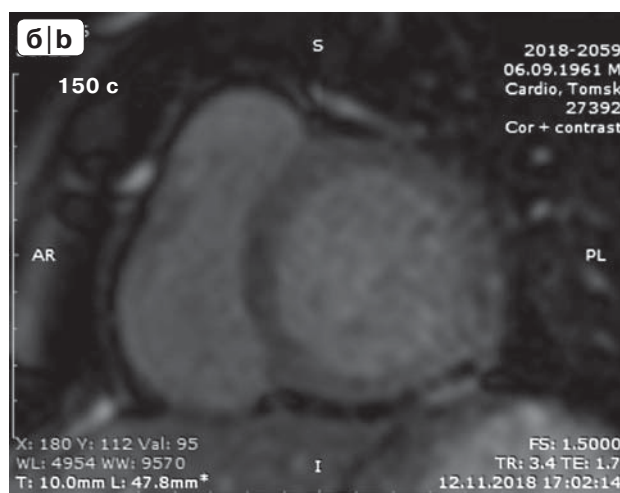
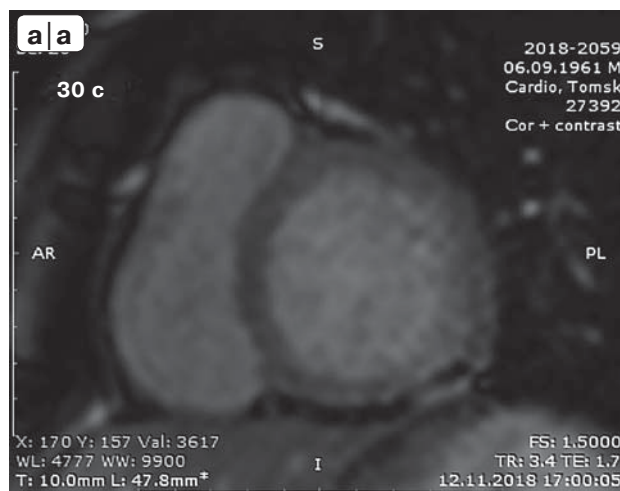
Fig. 7. Dynamic MRI scans of heart with paramagnetic contrast enhancement, in a patient Sh-va, with myocarditis, complicated the postoperation complex irradiation-and chemotherapy adjuvant treatment of the left-side breast cancer, after mastectomy. MRI tomoslices through short axis of the heart (two-chamber slices), over the proximal third of the left ventricle, in 30 s (a), 150 s (b), and in 4 min 30 s (c) after injection of paramagnetic contrast. Multiple arrows depicts the area of multifocal essentially intramural and subepicardial uptake of contrast – please compare fig. 7c and fig. 7a. Also is noticeable diffuse low-intensive uptake of contrast to the left ventricle as a whole.



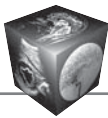
Количественный расчет показателей константы диффузии $k_{\text{кровь-миокард}}$ и удельного кровенаполнения V_0 , выполненный по данным локальных кривых “интенсивность–время”, объективизировал визуальную картину при остром инфаркте миокарда, как показано на примере на рис. 5. При этом весьма высок был показатель удельного кровенаполнения ишемизированной ткани с восстановленным кровотоком (см. таблицу).

Выраженная отечность ткани миокарда в области инфарктирования была хорошо видна и в T2-взвешенном спин-эхо режиме (рис. 6, а), а проникновение контраста-парамагнетика в миокард и его накопление там делало зону повреждения ярко видимой при исследовании в отсроченный период – спустя 12–20 мин – в режиме “инверсия–восстановление” с обнуленной интенсивностью от здорового миокарда (рис. 6, б).

Картина накопления контраста-парамагнетика в миокарде при воспалительной некоронарогенной патологии была менее интенсивной визуально, чем при ОИМ, как можно видеть на рис. 7, а распределение парамагнетика носило с самого начала нетрансмуральный “пятнистый” характер, преимущественно в субэпикардальных и средних отделах стенки левого желудочка (см. рис. 7, в).



Количественные индексы скорости диффузии из крови в поврежденный миокард $k_{\text{кровь-воспаление}}$ также были меньшими, чем при ишемическом инфаркте, величины исследуемых показателей в среднем по группам пациентов представлены в таблице.



Показатели скорости диффузии контраста-парамагнетика из крови в миокард $k_{\text{кровь-миокард}}$ (мл/мин/100 см³ ткани), удельное кровенаполнение миокарда V_0 (мл/100 см³ ткани) в группах обследованных пациентов как среднее $\pm$ ошибка среднего, в скобках — границы полученных значений в группе

Diffusion velocity coefficient $k_{\text{blood-myocardium}}$ ($k_{\text{кровь-миокард}}$) and specific myocardial tissue blood volume V_0 (as ml/100 cm³ of tissue), calculated from Gjedde–Rutland–Patlak plots of paramagnetic contrast uptake from blood to myocardium, in the groups of patients with myocardial infarction and myocarditis, as mean $\pm$ s.e.m., in brackets – the lower and upper border values in the groups

Группа обследованных	$k_{\text{кровь-миокард}}$ мл/мин/100 см ³ ткани	V_0 мл/100 см ³ ткани
Контрольная группа (n = 11)	0,09 $\pm$ 0,06 (<0,2)	2,9 $\pm$ 0,8 (1,4–5,0)
Острый инфаркт миокарда + тромболизис и ЧКВ (n = 21):		
зона инфаркта с восстановленным при ЧКВ и ТЛТ кровотоком	3,09 $\pm$ 1,32 (2,36–11,9)**	12,5 $\pm$ 4,6 (7,1–23,2)**
зона “no-reflow”	≈ 0	≈ 0
сохранный неповрежденный миокард	0,17 $\pm$ 0,10 (<0,3)	3,8 $\pm$ 0,7 (1,5–6,4)
Острый миокардит (n = 9):		
зона воспалительного повреждения	1,78 $\pm$ 0,67 (0,50–2,42)**	14,12 $\pm$ 5,27 (4–27)**
сохранный неповрежденный миокард	0,29 $\pm$ 0,12 (<0,44)*	4,1 $\pm$ 0,8 (2,3–7,1)*

Звездочками отмечена достоверность различий соответствующих показателей по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,005$. В скобках — нижние и верхние границы полученных значений в группе.

Для зоны отсутствующего кровотока в инфарктном очаге, так называемой no-reflow зоне, определить значения, отличающиеся от нулевых, нам так и не удалось, поскольку от времени они практически не зависели, оставаясь на неизменных и близких к нулевым фоновым значениям.

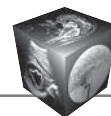
Но в остальном динамическая МРТ позволила вполне адекватно оценить показатели диффузии из крови в нормальный и поврежденный миокард, показатель удельного кровенаполнения миокарда для этих же регионов.

Обсуждение

Механизмы диффузии по градиенту концентрации и активного транспорта через различные гистогематические барьеры вызывают постоянный интерес как патофизиологов, так и клиницистов еще с момента, когда само понятие гистогематического барьера было сформулировано великим советским физиологом и патофизиологом академиком Л.С. Штерн [18]. В частности, при визуализационных исследованиях опухолевых и других поражений головного мозга с контрастированием различными парамагнитными препаратами концепция проникновения парамагнетика в толщу регионов мозга, гематоэнцефалический барьер которых поврежден, является базовой

и лежит в основе всех частных методик и разработок [19]. Кинетика диффузии контрастов через поврежденный гематоэнцефалический барьер также оценивается при исследованиях головного мозга [20], легких [21] и позволяет получить принципиально новую, недоступную при обычной качественной оценке факта поглощения контраста патофизиологическую и клиническую информацию. В том же направлении развиваются МРТ-исследования поджелудочной железы [22, 23], в которой динамическая МРТ эффективно выявляет узелковые новообразования с усиленной диффузией парамагнетика, в таком случае риск злокачественности оказывается заметно повышен. Основным математическим подходом для оценки патологических процессов диффузии через поврежденные физиологические барьеры является методика, первоначально предложенная А. Гьедде для экспериментальных исследований транспорта метаболитов в клетку [12] и затем также реализованная для сцинтиграфических расчетов почечной фильтрации и кровотока [13], а вслед за этим – и для расчета поглощения глюкозы по данным ПЭТ [14, 15], справедливо именуемая как метод Гьедде–Рутланда–Патлака (ГРП) [12, 13].

Однако вопрос о рутинном использовании количественных расчетов характеристик кинетики



поглощения – диффузии парамагнетиков в миокард – при МРТ-исследованиях пока далек от повседневной практики, а основные интересы, напротив, сосредоточены на расчете показателей кровотока [24, 25]. Вероятно, это в первую очередь обусловлено тем, что из-за необходимости ЭКГ- и дыхательной синхронизации точный расчет времен релаксации T1 до и после контрастирования занимает заметно больше времени, чем развиваются процессы диффузии [6], и поэтому такой полностью корректный физиологический подход попросту “не успевает”. Однако при использовании методик расчета транспорта парамагнетиков в ткани достаточным условием их применимости является не точное определение концентрации препарата в ткани, а лишь пропорциональность аппаратной интенсивности изображения такой концентрации в исследуемом месте. Очень широко, намного больше, чем в кардиологической МРТ, все эти методики применяются в онкологии и нейроонкологии [19, 20, 23, 26]. В изотопной диагностике подход на основе метода ГРП является традиционным и надежно используется при расчетах физиологических показателей, в частности почечной фильтрации [9], других процессов фильтрации и проницаемости в организме [12], тканевого кровотока [27].

Оказалось, что реальный клиренс парамагнетиков из крови при МРТ может быть оценен по интенсивности динамических быстрых ЭКГ-синхронизированных изображений полости левого желудочка с использованными нами параметрами (см. раздел “Материал и методы”) вполне адекватно (см. рис. 3). Затем мы попытались практически реализовать возможность количественной оценки диффузии парамагнитного контрастного препарата в миокард при его ишемическом и воспалительном повреждении на основе этих протоколов. Получаемые при патологии показатели диффузии и объема распределения для поврежденных при ишемии или воспалении участков достоверно отличались от нормальных, а коэффициент диффузии при инфаркте был в свою очередь достоверно выше, чем в случае миокардита (см. таблицу). Это позволяет предполагать использование методики в дальнейшем как для дифференциальной диагностики, так и для проспективного контроля.

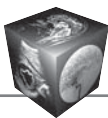
Пока наше исследование целиком было сосредоточено на собственно методике и ее первичной клинической апробации. Ее место в спектре клинических кардиологических исследований сейчас как раз и выясняется на более широком и структурированном клиническом материале. Однако уже теперь обращает на себя внимание факт относи-

тельного повышения при остром инфаркте и миокардите показателей диффузии и кровенаполнения не только в видимом очаге повреждения, но и в условно здоровом миокарде, хотя и в меньшей, чем в основном очаге, степени (см. таблицу). Это соответствует патофизиологическим представлениям об атеросклеротических и воспалительных поражениях миокарда как в первую очередь проявлениях системных иммунологических механизмов [28, 29]. Исходя из представленных здесь данных, нельзя исключать использования представленной здесь методики динамического МРТ-исследования для их выявления и контроля.

В нашем исследовании оценка показателей $k_{\text{кровь-миокард}}$ и V_0 осуществлялась для патофизиологически и клинически обособленных, но достаточно протяженных регионов условно нормальных и пораженных тканей. Однако при развитии и адекватном применении алгоритмов совмещения изображений для последовательных по времени томосрезов одного и того же анатомического уровня левого желудочка, вероятно, удастся получить новый вид диагностических изображений – карты распределения $k_{\text{кровь-миокард}}$ и V_0 для миокарда, как это уже осуществляется для статичных неподвижных паренхиматозных органов [22, 23, 26]. Это, безусловно, потребует намного более серьезных программных и вычислительных решений. Кроме того, и в дальнейшем обоснованно рекомендовать использованную нами скорость введения парамагнетика у инфарктных пациентов 1/2–1 мл/с или чуть менее. Так, при использовании стандартных дозировок парамагнетика и такой же или чуть замедленной скорости введения и без ЭКГ- и дыхательной синхронизации N. Hackstein и соавт. [30] доказали возможность количественного определения при этом показателей почечной фильтрации, процесса, при котором тканевая концентрация парамагнетика в почечной паренхиме и соответственно возможность ошибки – занижения определяемого показателя – значительно выше. Возможно, в дальнейшем удастся устойчиво определять истинные значения времени T1 в ткани миокарда менее чем за 10 с и рассчитывать содержание парамагнетика с известной релаксативностью точно, а не полуэмпирически, и определять показатели кинетики на основе реальных концентраций.

Заключение

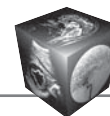
Уже теперь обоснованно считать, что динамическое МРТ-исследование с парамагнитным контрастным усилением может быть успешно выполнено как компонент рутинных МРТ-исследований сердца с контрастным усилением для количест-



венной оценки транспорта парамагнетиков в миокард. Получаемые при математическом моделировании показатели транспорта парамагнетика в ткань ишемического повреждения и воспалительного некоронарогенного очага значительно различаются и позволяют получить дополнительную объективную характеристику сосудистой проницаемости пораженного при ишемии или воспалении гематомиокардиального барьера.

Список литературы

1. Першина Е.С., Синицын В.Е., Мершина Е.А., Комарова М.А., Чабан А.С. Оценка диагностической значимости статической перфузии в ангиографическую фазу (КТА) и отсроченного контрастирования миокарда (DECT) при двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) в визуализации рубцовых изменений миокарда. Сравнение с отсроченным контрастированием при МРТ. *Медицинская визуализация*. 2017; 4: 10–18. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-4-10-18>.
2. Терновой С.К. Лучевые методы в неотложной медицине. *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2017; 6 (1): 8–12.
3. Юрпольская Л.А., Макаренко В.Н., Бокерия Л.А. МРТ сердца с контрастированием: альтернативный или необходимый диагностический модуль в кардиологической и кардиохирургической практике. *Лучевая диагностика и терапия*. 2015; 3 (6): 5–14.
4. Труфанов Г.Е., Железняк И.С., Рудь С.Д., Меньков И.А. МРТ в диагностике ишемической болезни сердца. СПб.: ВМА, 2012. 115 с.
5. Guo R., Chen Z., Herzka D.A., Luo J., Ding H. A three-dimensional free-breathing sequence for simultaneous myocardial T1 and T2 mapping. *Magn. Reson. Med*. 2019; 81 (2): 1031–1043.
6. Tessa C., Del Meglio J., Lilli A., Diciotti S., Salvatori L., Giannelli M., Greiser A., Vignali C., Casolo G. T1 and T2 mapping in the identification of acute myocardial injury in patients with NSTEMI. *Radiol. Med*. 2018; 123 (12): 926–934. <https://doi.org/10.1007/s11547-018-0931-2>.
7. Yankeelov Th.E., Gore J.C. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Theory, Data Acquisition, Analysis, and Examples. *Curr. Med. Imaging Rev*. 2009; 3 (2): 91–107. <https://doi.org/10.2174/157340507780619179>.
8. Усов В.Ю., Беянин М.Л., Бородин О.Ю., Безлепин А.И., Сорокина К.Н., Бахметьева Т.А., Карпова Г.В., Првулович М., Филимонов В.Д. Применение Мп-диэтилентриаминпентаацетата (ДТПА) для парамагнитного контрастирования при магнитно-резонансной томографии – результаты доклинических исследований и сравнения с Gd-ДТПА. *Медицинская визуализация*. 2007; 4: 134–142.
9. Национальное руководство по радионуклидной диагностике: Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Т. 1. Томск: STT, 2010. 417 с.
10. Федотенков И.С., Терновой С.К. Скрининг кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии. *Медицинская визуализация*. 2017; 21 (4): 19–32. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-4-19-32>
11. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика. М.: ФАИР-ПРЕСС, 1999. 720 с.
12. Gjedde A. Rapid steady-state analysis of blood-brain glucose transfer in rat. *Acta Physiol. Scand*. 1980; 108 (4): 331–339.
13. Rutland M.D. A single injection technique for subtraction of blood background in ^{131}I -hippuran renograms. *Br. J. Radiol*. 1979; 52 (614): 134–137.
14. Fenstermacher J.D., Blasberg R.G., Patlak C.S. Methods for quantifying the transport of drugs across brain barrier systems. *Pharmacol. Ther*. 1981; 14 (2): 217–248.
15. Patlak C.S., Blasberg R.G. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J. Cereb. Blood Flow. Metab*. 1985; 5 (4): 584–590.
16. Батунер Л.М., Позин М.Е. Математические методы в химической технике. Л.: Химия, 1971. 824 с.
17. Peters A.M. Graphical analysis of dynamic data: the Patlak-Rutland plot. *Nucl. Med. Commun*. 1994; 15 (9): 669–672.
18. Штерн Л.С. Непосредственная питательная среда органов и тканей, физиологические механизмы, определяющие ее состав и свойства. М.: Наука, 1960. 397 с.
19. Нечипай Э.А., Долгушин М.Б., Пронин И.Н., Бекашев А.Х., Кобякова Е.А., Фадеева Л.М., Шульц Е.И. Возможности МР-динамического контрастирования в дифференциальной диагностике первичных и вторичных опухолей головного мозга. *Медицинская визуализация*. 2015; 4: 18–30.
20. Bae J., Zhang J., Wadghiri Y.Z., Minhas A.S., Poptani H., Ge Y., Kim S.G. Measurement of blood-brain barrier permeability using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with reduced scan time. *Magn. Reson. Med*. 2018; 80 (4): 1686–1696. <https://doi.org/10.1002/mrm.27145>.
21. Ye Q., Wu J., Lu Y., Naganawa M., Gallezot J.D., Ma T., Liu Y., Tanoue L., Detterbeck F., Blasberg J., Chen M.K., Casey M., Carson R.E., Liu C. Improved discrimination between benign and malignant LDCT screening-detected lung nodules with dynamic over static ^{18}F -FDG PET as a function of injected dose. *Phys. Med. Biol*. 2018; 63 (17): 175015. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aad97f>
22. Кармазановский Г.Г. Опухоли поджелудочной железы солидной структуры: протоколы лучевых исследований, дифференциальная диагностика (лекция, часть 1). *Медицинская визуализация*. 2016; 4: 54–63.
23. Кармазановский Г.Г. Опухоли поджелудочной железы солидной структуры: стадирование и резектабельность, критерии оценки прогрессирования опухолевого процесса после хирургического лечения (лекция, часть 2). *Медицинская визуализация*. 2016; 5: 43–49.
24. Pack N.A., DiBella E.V. Comparison of myocardial perfusion estimates from dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with four quantitative analysis methods. *Magn. Reson. Med*. 2010; 64 (1): 125–137. <https://doi.org/10.1002/mrm.22282>.
25. Ishida M., Ichihara T., Nagata M., Ishida N., Takase S., Kurita T., Ito M., Takeda K., Sakuma H. Quantification of myocardial blood flow using model based analysis of first-pass perfusion MRI: extraction fraction of Gd-DTPA varies with myocardial blood flow in human myocardium. *Magn. Reson. Med*. 2011; 66 (5): 1391–1399. <https://doi.org/10.1002/mrm.22936>.



26. Heye A.K., Thrippleton M.J., Armitage P.A., Valdés Hernández M.D.C., Makin S.D., Glatz A., Sakka E., Wardlaw J.M. Tracer kinetic modelling for DCE-MRI quantification of subtle blood-brain barrier permeability. *Neuroimage*. 2016; 125: 446–455. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.018>.
27. Усов В.Ю., Питерс А.М., Барышева Е.В., Бородин О.Ю., Майерс М.Д., Тюкалов Ю.И. Количественная оценка кровотока злокачественных опухолей костей и мягких тканей по данным динамической сцинтиграфии с ^{99m}Tc-МИБИ. *Медицинская визуализация*. 2003; 4: 114–123.
28. Арабидзе Г.Г. Иммунология атеросклероза: современные достижения и перспективы. *Терапевт.* 2018; 12: 4–25.
29. Шилиева Н.В., Щукин Ю.В., Лимарева Л.В., Данильченко О.П. Биомаркеры миокардиального стресса и фиброза в определении клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23 (1): 32–36.
30. Hackstein N., Heckrodt J., Rau W.S. Measurement of single-kidney glomerular filtration rate using a contrast-enhanced dynamic gradient-echo sequence and the Rutland-Patlak plot technique. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2003; 18 (6): 714–725.
1. Pershina E.S., Sinitsin V.E., Merzhina E.A., Komarova M.A., Chaban A.S. Static Myocardial Dual-Energy (DE) Perfusion and Delayed Enhancement in Detection of Chronic Myocardial Scar Tissue. Comparison with Late Gadolinium Enhancement MRI. *Medical Visualization*. 2017; 4: 10–18. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-4-10-18>. (In Russian)
2. Ternovoy S.K. Radiologic methods in urgent medicine. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2017; 6 (1): 8–12. (In Russian)
3. Yurpolskaya L.A., Makarenko V.N., Bokeria L.A. Cardiac MRI with contrast enhancement: an alternative or a necessary diagnostic module in cardiology practice. *Lučevaya diagnostika i terapiya*. 2015; 6 (3): 5–14. (In Russian)
4. Trufanov G.E., Zhelesniak I.S., Rud' S.D., Menkov I.A. MRI in diagnosis of the ischaemic heart disease. SPb.: VMA, 2012. 115 p. (In Russian)
5. Guo R., Chen Z., Herzka D.A., Luo J., Ding H. A three-dimensional free-breathing sequence for simultaneous myocardial T1 and T2 mapping. *Magn. Reson. Med*. 2019; 81 (2): 1031–1043.
6. Tessa C., Del Meglio J., Lilli A., Diciotti S., Salvatori L., Giannelli M., Greiser A., Vignali C., Casolo G. T1 and T2 mapping in the identification of acute myocardial injury in patients with NSTEMI. *Radiol. Med*. 2018; 123 (12): 926–934. <https://doi.org/10.1007/s11547-018-0931-2>.
7. Yankeelov Th.E., Gore J.C. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Theory, Data Acquisition, Analysis, and Examples. *Curr. Med. Imaging Rev*. 2009; 3 (2): 91–107. <https://doi.org/10.2174/157340507780619179>.
8. Usov V.Yu., Belyanin M.L., Borodin O.Yu., Bezlepkin A.I., Sorokina K.N., Bahmet'yeva T.A., Karpova G.V., Prvulovic M., Filimonov V.D. Application of Manganese-diethylenetriaminopentaacetate (DTPA) as Paramagnetic Contrast Agent in MRI: Results of Preclinical Testing and Direct Comparison to Gd-DTPA. *Medical Visualization*. 2007; 4: 134–142.
9. The National Handbook on nuclear medicine. Eds by Yu.B. Lishmanov, V.I. Chernov. Tomsk: STT, 2010. 417 p. (In Russian)
10. Fedotenkov I.S., Ternovoy S.K. Coronary Calcium Score Using Multi-Slice Computed Tomography. *Medical Visualization*. 2017; 21(4): 19–32. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-4-19-32>. (In Russian)
11. Varfolomeev S.D., Gurevich K.G. Biokinetics. M.: FAIR-PRESS, 1999. 720 p. (In Russian)
12. Gjedde A. Rapid steady-state analysis of blood-brain glucose transfer in rat. *Acta Physiol. Scand*. 1980; 108 (4): 331–339.
13. Rutland M.D. A single injection technique for subtraction of blood background in ¹³¹I-hippuran renograms. *Br. J. Radiol*. 1979; 52 (614): 134–137.
14. Fenstermacher J.D., Blasberg R.G., Patlak C.S. Methods for quantifying the transport of drugs across brain barrier systems. *Pharmacol. Ther*. 1981; 14 (2): 217–248.
15. Patlak C.S., Blasberg R.G. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J. Cereb. Blood Flow. Metab*. 1985; 5 (4): 584–590.
16. Batuner L.M., Pozin M.E. Mathematical methods in chemical technology. L.: Chimia, 1971. 824 p. (In Russian)
17. Peters A.M. Graphical analysis of dynamic data: the Patlak-Rutland plot. *Nucl. Med. Commun*. 1994; 15 (9): 669–672.
18. Schtern L.S. The immediate nutritional environment of organs and tissues, physiologic mechanisms determining it's content and properties. M.: Science, 1960. 397 p. (In Russian)
19. Nechipay E.A., Dolgushin M.B., Pronin I.N., Bekyashev A.K., Kobayakova E.A., Fadeeva L.M., Shults E.I. DCE MRI in Differential Diagnosis of Primary and Secondary Brain Tumors. *Medical Visualization*. 2015; 4: 18–30. (In Russian)
20. Bae J., Zhang J., Wadghiri Y.Z., Minhas A.S., Poptani H., Ge Y., Kim S.G. Measurement of blood-brain barrier permeability using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with reduced scan time. *Magn. Reson. Med*. 2018; 80 (4): 1686–1696. <https://doi.org/10.1002/mrm.27145>.
21. Ye Q., Wu J., Lu Y., Naganawa M., Gallezot J.D., Ma T., Liu Y., Tanoue L., Detterbeck F., Blasberg J., Chen M.K., Casey M., Carson R.E., Liu C. Improved discrimination between benign and malignant LDCT screening-detected lung nodules with dynamic over static ¹⁸F-FDG PET as a function of injected dose. *Phys. Med. Biol*. 2018; 63 (17): 175015. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aad97f>
22. Karmazanovsky G.G. Solid Pancreatic Tumors: Protocols of Radiological Examinations and Differential Diagnosis (Lecture, Part 1). *Medical Visualization*. 2016; 4: 54–63. (In Russian)
23. Karmazanovsky G.G. Solid Pancreatic Tumors: Staging and Resectability, Criteria for Evaluation of Tumor Progression after Surgical Treatment (Lecture, Part 2). *Medical Visualization*. 2016; 5: 43–49. (In Russian)
24. Pack N.A., DiBella E.V. Comparison of myocardial perfusion estimates from dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with four quantitative



- analysis methods. *Magn. Reson. Med.* 2010; 64 (1): 125–137. <https://doi.org/10.1002/mrm.22282>.
25. Ishida M., Ichihara T., Nagata M., Ishida N., Takase S., Kurita T., Ito M., Takeda K., Sakuma H. Quantification of myocardial blood flow using model based analysis of first-pass perfusion MRI: extraction fraction of Gd-DTPA varies with myocardial blood flow in human myocardium. *Magn. Reson. Med.* 2011; 66 (5): 1391–1399. <https://doi.org/10.1002/mrm.22936>.
 26. Heye A.K., Thrippleton M.J., Armitage P.A., Valdés Hernández M.D.C., Makin S.D., Glatz A., Sakka E, Wardlaw JM. Tracer kinetic modelling for DCE-MRI quantification of subtle blood-brain barrier permeability. *Neuroimage.* 2016; 125: 446–455. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.018>.
 27. Ussov W.Yu., Peters A.M., Barysheva E.V., Borodin O.Yu., Myers M.J., Tyukalov Yu.I. Quantification of Tumor Blood Flow in Musculoskeletal Sarcomas from Dynamic ^{99m}Tc -MIBI Scintigraphy. *Medical Visualization.* 2003; 4: 114–123. (In Russian)
 28. Arabidze G.G. Immunology of atherosclerosis – modern achievements and prospects. *Terapevt.* 2018; 12: 4–25. (In Russian)
 29. Shilyaeva N.V., Shchukin Yu.V., Limareva L.V., Danilchenko O.P. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis for clinical outcomes assessment in post myocardial infarction heart failure patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 23 (1): 32–36. (In Russian)
 30. Hackstein N., Heckrodt J., Rau W.S. Measurement of single-kidney glomerular filtration rate using a contrast-enhanced dynamic gradient-echo sequence and the Rutland-Patlak plot technique. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2003; 18 (6): 714–725.

Для корреспонденции*: Усов Владимир Юрьевич – 634012 Томск, Россия, ул. Киевская, 111. НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН. Тел.: 8-903-951-26-76. E-mail: ussov1962@yandex.ru

Усов Владимир Юрьевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, Томск.

Бахметьева Марина Игоревна – студентка механико-математического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, Москва.

Савелло Наталья Викторовна – заведующая отделом компании Р-Фарм, Санкт-Петербург.

Коваленко Анастасия Юрьевна – студентка медико-биологического факультета Сибирского государственного медицинского университета, Томск.

Ярошевский Сергей Петрович – младший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, Томск.

Мочула Ольга Витальевна – канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, Томск.

Белянин Максим Львович – канд. хим. наук, доцент кафедры органической химии и биотехнологий Национального исследовательского Томского политехнического университета, Томск.

Лишманов Юрий Борисович – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, руководитель научного направления НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, Томск.

Беличенко Олег Игоревич – академик РАЕН, доктор мед. наук, профессор, заместитель директора НИИ спортивной медицины, профессор кафедры Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма, Москва.

Contact*: Wladimir Yu. Ussov – Kievskaya, 111, 634012 Tomsk, Russia. Institute of Cardiology of the Tomsk National medical research Center of the Russian Academy of Sciences. Phone: +7-903-951-26-76. E-mail: ussov1962@yandex.ru

Wladimir Yu. Ussov – doct. of med. sci., Professor, Head of the department of roentgen and tomographic methods of diagnostics, Institute of Cardiology of the Tomsk National medical research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk.

Marina I. Bakhmetyeva – student of the Mechanics and Mathematic faculty of the M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow.

Natalia V. Savello – Head of department of the R-Pharm Co., Saint-Petersburg.

Anastasiya Yu. Kovalenko – student of the Medico-Biological Faculty of the Siberian State medical university, Tomsk.

Sergey P. Yaroshevsky – research fellow of the Department of roentgen and tomographic methods of diagnostics, Institute of Cardiology of the Tomsk National medical research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk.

Olga V. Mochula – cand. of med. sci., research fellow of the Department of roentgen and tomographic methods of diagnostics, Institute of Cardiology of the Tomsk National medical research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk.

Maksim L. Belyanin – cand. of chem. sci., Docent, Associate Professor of the Department of organic chemistry and biotechnology of the National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk.

Yuri B. Lishmanov – correspondent member of the Russian Academy of Sciences, doct. of med. sci., Professor, Head of research direction of the Institute of Cardiology of the Tomsk National medical research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk.

Oleg I. Belichenko – doct. of med. sci., Professor, Deputy Director (Research) of the Research Institute of Sport Medicine of Russian National State University of fitness, sport, youth and tourism, Moscow.

Поступила в редакцию 08.01.2019.

Принята к печати 26.02.2019.

Received on 08.01.2019.

Accepted for publication on 26.02.2019.