



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **24904** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
**A61B 5/055**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПАТОЛОГІЇ НИРОК**

1

2

(21) u200612128

(22) 20.11.2006

(24) 25.07.2007

(46) 25.07.2007, Бюл. №11, 2007р.

(72) Рожкова Зінаїда Залманівна, Рогожин Володимир Олексійович

(73) НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ПРОМЕНЕВОЇ ДІАГНОСТИКИ АМН УКРАЇНИ

(57) Спосіб диференційної діагностики патології нирок, який включає магніторезонансну томографію (МРТ) і магніторезонансну спектроскопію (МРС) дослідження тканини нирок із застосуванням контрастної речовини, який **відрізняється**

тим, що як контрастну речовину застосовують Gadovist 1.0, причому зміну часу релаксації  $T_2$  протонів води в об'ємному утворенні у паренхімі нирок після введення контрастної речовини приймають за кількісний індикатор і при значенні  $T_2 - 114,3 \pm 9,6$  мс до введення контрастної речовини і  $92,4 \pm 3,5$  мс після введення - діагностують норму, при значенні  $T_2 - 83,2 \pm 4,7$  мс до введення контрастної речовини і  $61,7 \pm 5,2$  мс після введення - діагностують злоякісну пухлину, яка містить некроз, при значенні  $T_2 - 7,6 \pm 4,3$  мс до введення і  $53,7 \pm 4,2$  мс після введення контрастної речовини - діагностують ангіоміоліому.

Корисна модель стосується медицини, а саме променевої діагностики в урології нефрології, і може бути застосована у медицині з метою діагностики патології нирок.

Принцип дослідження базується на методі магніторезонансної томографії (МРТ), що дозволяє вивчати морфологічну будову нирок, і методу *in vivo*  $^1\text{H}$  магніторезонансної спектроскопії (МРС), що дозволяє отримувати дані про метаболічний склад тканини нирок, і сприяє виявленню патології нирок, проводити її диференційну діагностику.

У світовій практиці відомі такі дослідження [Rapoport M., et al. „Ядерний магнітний резонанс (ЯМР) для дослідження біологічних тканин і рідин.“ Патент США №5072732, і Yang D., Wallance S. „Висока ефективність похідних тамоксифену при дослідженні патології нирок“, патент США № 5192525], в яких для діагностики патології нирок застосовують контрастні речовини на основі солей гадолінію. Ці речовини скорочують час релаксації  $T_1$  і  $T_2$ , і підвищують інформативність магніторезонансних (МР) зображень, зважених по  $T_2$ . Однак ці зміни в контрастності МР зображень лише відрізняють нормальні тканини від патологічно змінених і не дозволяють провести диференційну діагностику виявленої патології.

Найбільш близьким до запропонованого способу і обраного нами за прототип є [патент США №5322628 спосіб Bartzokis G., Phelan C. "Метод кількісного визначення і картування накопичення

заліза в біологічних тканинах"], в якому для діагностики патології нирок використовуються контрастні речовини на основі солей гадолінію. Діагностика проводиться на підставі аналізу швидкості розподілу контрастної речовини у нормальній і ушкодженій тканині нирок. Недоліком цього способу є те, що контрастна речовина виводиться з організму вдвічі повільніше, ніж Gadovist 1.0 нирок і крові, що веде до незворотних помилок у діагностиці.

Завданням корисної моделі є створення нового способу диференційної діагностики патології нирок шляхом аналізу МР зображень, спектрів ЯМР *in vivo*, часів релаксації ( $T_1$ ,  $T_2$ ) води і основних метаболітів тканини нирок.

Спосіб здійснюється наступними етапами. На першому етапі - етап орієнтації - по МР зображенням, що зважені по  $T_1$ , визначають області анатомічного дефекту тканини нирок. Для отримання зображень використано імпульсну послідовність градієнтного еха FLASH (ГЕ FLASH) з такими параметрами збору даних: тривалість інтервалу між імпульсами в послідовності (TR): 20-30мс; час формування сигналу еха (TE): 10-15мс; товщина зрізу 6мм; кут нахилу (FA): 40°-70°. Такі параметри імпульсної послідовності є оптимальними для отримання 10-16  $T_1$ -зважених зображень і дозволяють за короткий час провести дослідження в режимі затримки дихання. Другий етап дослідження - етап додаткової діагностики - що дозволяє характеризувати визначений анатомічний дефект, проводять

(13) **U**  
(11) **24904**  
(19) **UA**

по T<sub>2</sub>-зваженим зображенням, для отримання яких використовують імпульсну послідовність спинового еха (CE) з наступними параметрами збору даних: TR: 3000-4000мс; TE: 90-120мс; товщина зрізу 6мм FA: 10°-15°. Зображення, що зважені по T<sub>2</sub>, також отримують в режимі затримки дихання. На цьому етапі проводять візуальну диференційну діагностику об'ємного вогнища, визначають його розміри, оцінюють ступінь порушення нормальної структури ниркової тканини і суміжних тканин. У ряді випадків інформативними є зображення, які отримані за допомогою послідовностей швидкого градієнтного еха з пригніченням сигналу жирової тканини, що дозволяє компенсувати рухові артефакти. На третьому етапі дослідження - етап відбору найбільш інформативних зображень - отримують зображення, з якими, після введення контрастної речовини, проводять порівняння ступеня його накопичення у патологічно зміненій ділянці тканини нирки. Зображення нирок у фронтальній проекції, що зважені по T<sub>1</sub>, у режимі затримки дихання, отримують за допомогою послідовностей градієнтного еха (SPGR, FLASH, FFE). Потім, в області наявних патологічних змін тканини нирки (області інтересу), реєструють спектри <sup>1</sup>H in vivo. Четвертий етап дослідження - нативне МРС дослідження - проводять за допомогою імпульсної послідовності двовірної мультівоксельної спектроскопії (2DCSI): TR/TE=1500/30, 50, 135мс; кількісне накопичення - NS=1. У кожному вокселі, в області інтересу, визначають зміст метаболітів. Вимірювання інтегральних інтенсивностей і ширини спектральних ліній використовують потім для розрахунку вмісту і часів релаксації. Після введення 0,1ммоль/кг Gadovist 1.0 за допомогою імпульсних послідовностей FLASH або FFE отримують T<sub>1</sub>-зважені зображення у фронтальній проекції, що максимально точно фіксують ділянку патологічних змін тканини нирки. Перші зображення отримують одночасно з введенням препарату, на режимі затримки дихання, а потім послідовно через кожні 30с реєструють 10 серій зображень. На наступному етапі проводиться повторне МРС дослідження з контрастним підсиленням. На заключному етапі дослідження - оцінка ефективності введення Gadovist 1.0 - отримують зображення з параметрами, що точно співпадають з використаними на третьому етапі. З аналізу зображень і спектрів визначають такі кількісні і якісні критерії, які використовують для диференційної діагностики. Якісні критерії: зміна структури паренхіми нирок (фіброзні і вогнищеві утворення, гіпертрофія сегментів, зміна поверхневої структури); зміна внутрішніх структурних фрагментів нирки; характеристика областей контрастного підсилення. Кількісні критерії: кількість вогнищ патологічних змін; розміри вогнищ; лінійні розміри патологічних вогнищ; відношення сигнал/шум (S/N) у патологічно змінених ділянках тканини нирки.

З аналізу <sup>1</sup>H in vivo спектрів нами визначено магніторезонансні характеристики сигналів таких метаболітів: Cho - 3.2 м.д., ліпідів -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (δ=1.5-1.6 м.д.), -CH<sub>3</sub> (δ=1.0-1.1 м.д.), CH<sub>2</sub>, α'-протонів

при подвійному зв'язку (CH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>) (δ=2.3м.д.), CH<sub>2</sub>, α'-протонів карбоксильної групи (O=C-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>) (δ=2.5 м.д.), олеофінових протонів H-C=C-H (δ=5.4 м.д.), протонів води 3.8 м.д., а також значення часів релаксації T<sub>1</sub>- і T<sub>2</sub>. Для вимірювання часу релаксації T<sub>1</sub> використовують базові зображення, що отримано за допомогою швидкої послідовності CE при зміні TR=5.4с, 100, 200, 400, 600, 800, 1000 і 1500мс, TE=99 і 22мс, кут відхилення 180°, FOV=380×380мм, товщина зрізу 5-6мм. Для вимірювання T<sub>2</sub> використовують модифіковану імпульсну послідовність Кара-Парсела-Мейбума-Гила: TR=2с, TE=22.5, 45, 67.5,..., 360мс. Величини T<sub>1</sub> розраховують за допомогою функції лінійної підгонки за рівнянням:  $I=A*(1-\exp(-TR/T_1)) + B$  - де B - вільний член, а T<sub>2</sub> - за рівнянням:  $I=A*\exp(-TE/T_2)+B$ . Розрахунки проведено за допомогою оригінальної програми в пакеті Mathematica 5.1. За даними аналізу карт розподілу часів релаксації до і після введення контрастної речовини Gadovist 1.0 нами знайдено, що у нормальній тканині нирки середні значення T<sub>1</sub>=652мс, T<sub>2</sub>=58мс, а у тканині пухлини T<sub>1</sub>=907мс, T<sub>2</sub>=83мс. Після введення Gadovist 1.0 середні значення в тканині пухлини: T<sub>1</sub>=763мс, T<sub>2</sub>=76мс. По значенням інтенсивностей сигналів, що спостерігаються в <sup>1</sup>H спектрах пухлин побудовано гістограми і визначено часові інтервали, що характеризують максимальне накопичення контрастної речовини. Ці значення використано в подальшому аналізі в якості індикаторів для диференціальної діагностики процесу розвитку хвороби, тобто прогнозу ступеня анаплазії пухлини.

В результаті застосування запропонованого способу нами виявлено наступне:

- пік накопичення Gadovist 1.0 в мозковому фрагменті нормальної тканини нирок спостерігається на 2-4 хвилині після введення Gadovist 1.0. Середня величина T<sub>2</sub> у нормальній тканині нирки дорівнює (114.3±9.6)мс до і (92.4±3.5)мс після введення Gadovist 1.0.

- пік накопичення Gadovist 1.0 в злоякісній пухлині настає вже на першій хвилині після введення препарату. Середнє значення T<sub>2</sub> в пухлині, що містить ділянку некрозу, дорівнює (83.2±4.7)мс до і (61.7±5.2)мс після введення Gadovist 1.0.

- для ангіоміоліноми хід залежності більш пологий, з менш чітким максимумом, розташування якого на шкалі часу залежить від типу пухлини, її розмірів, віку пацієнта і тривалості захворювання. Середня величина T<sub>2</sub> в ангіоміоліномі дорівнює (72.6±4.3)мс до і (53.7±4.2)мс після введення Gadovist 1.0. Зміна часів релаксації протонів води в об'ємному утворенні в паренхімі нирки після введення контрастної речовини може використовуватись в якості кількісного індикатора для диференціальної діагностики доброякісних і злоякісних пухлин нирок.

Запропонований спосіб може бути використаний у діагностичних установах медичного профілю.

