

На правах рукописи

Сударкина Анна Владимировна

**ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ
ТОМОГРАФИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
ВНУТРИГРУДНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск

2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Дергилев Александр Петрович**

Официальные оппоненты:

Летягин Андрей Юрьевич доктор медицинских наук, профессор, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», руководитель филиала

Семенов Станислав Евгеньевич доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», лаборатория лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:


Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

 Гракова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Под термином «лимфаденопатия» подразумевают увеличение лимфатических узлов любой анатомической области (Воробьев А.И., 2003), а также изменение структуры и количества лимфатических узлов (Ferrer R., 1998). Лимфаденопатия является неспецифическим симптомом широкого круга заболеваний, отличающихся по этиологии, клинической картине, лечебно-диагностической тактике и прогнозу (Дворецкий Л.И., 2014). В отличие от генерализованных и поверхностных локализованных форм лимфаденопатии, доступных для оценки физикальными методами обследования, первичная диагностика внутригрудной лимфаденопатии возможна только с помощью лучевых методов исследования.

Увеличение внутригрудных лимфоузлов может быть обусловлено опухолевыми и неопухолевыми процессами. По результатам последних исследований, наиболее частой причиной изолированной медиастинальной лимфаденопатии является характеризующийся доброкачественным течением саркоидоз (от 60 до 77%), реже – злокачественное поражение (лимфома, метастазы), а также реактивная гиперплазия и, в эндемичных регионах, туберкулез (Кудряшов Г.Г., 2017; Потанин А.В., 2011; Самородов Н.А., 2019; Федунь А.М., 2018). Недостаточная специфичность современных методов лучевой диагностики, включая наиболее широко используемую компьютерную томографию (КТ) и более информативную, но гораздо менее доступную, позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ), в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных форм внутригрудной лимфаденопатии требует морфологической верификации характера процесса с привлечением малоинвазивных и инвазивных вмешательств для установления точного диагноза, определяющего тактику лечения и прогноз заболевания (Мотус И.Я., 2017; De Langen A.J., 2006). Однако инвазивные методики имеют ряд противопоказаний, сопряжены с риском осложнений, таких как механическое повреждение структур средостения (сосудов, нервов, пищевода, бронхов) с развитием кровотечения, пареза гортани, воздушной эмболии, пневмоторакса, воспалительного процесса и, в редких случаях, смерть пациента (Скорород А.А., 2019; Kramer H., 2003; Walker C.M., 2012) и не всегда позволяют получить адекватный материал для установления морфологического диагноза (Кудряшов Г.Г., 2017; Скорород А.А., 2019; Evison M., 2014).

Возрастающее в последнее время использование компьютерной томографии для скрининга рака легкого и коронарного атеросклероза привело к возникновению перед рентгенологами и клиницистами проблемы инцидентальной (случайно выявленной у бессимптомных пациентов) медиастинальной лимфаденопатии из-за ограниченных литературных данных о ее клинической значимости и отсутствия четкого алгоритма дальнейшего диагностического поиска (Munden R.F., 2018). Распространенность инцидентальной лимфаденопатии в 11 скрининговых исследованиях с 10952 участниками варьировала от 1 до 6% (Jacobs P.C., 2008). Ряд исследователей отмечает, что в подавляющем большинстве случаев инцидентальная медиастинальная лимфаденопатия имеет доброкачественный характер, наиболее частой ее причиной являются реактивные изменения лимфоузлов (48-66%), затем следует саркоидоз (20-22%), значительно реже встречаются туберкулез и злокачественные поражения (метастазы и лимфома) (Evison M., 2014; Stigt J.A., 2011). Роль ПЭТ при указанном этиологическом спектре лимфаденопатии сомнительна (Munden R.F., 2018). Так, например, при использовании совмещенной ПЭТ/КТ в качестве дополнительной диагностической опции у пациентов с инцидентальной лимфаденопатией повышенное поглощение радиофармпрепарата (РФП), симулирующее злокачественный процесс, наблюдалось у 25 из 29 пациентов с гранулематозными процессами и реактивной гиперплазией (Stigt J.A., 2011). Кроме того, учитывая высокую частоту реактивной гиперплазии, необходима тщательная оценка соотношения «риск-польза» при решении вопроса о целесообразности проведения биопсии.

Вышеперечисленное объясняет необходимость совершенствования неинвазивной оценки внутригрудных лимфоузлов с поиском новых инструментов дифференциальной диагностики, определяющих маршрутизацию пациентов с сокращением сроков диагностического поиска, позволяющих снизить частоту чреватых осложнениями инвазивных диагностических вмешательств у пациентов с доброкачественными формами лимфаденопатии, а при подозрении на злокачественный процесс – выбирать целевые поражения для прицельной биопсии и оптимальные методы инвазивной/малоинвазивной диагностики для установления точного диагноза и стадии процесса, определяющих лечебную стратегию и прогноз заболевания. Таким инструментом может стать диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВ-МРТ), возможности которой в выявлении и мониторинге опухолевых заболеваний, дифференциальной диагностике

доброкачественных и злокачественных процессов непрерывно изучаются и активно используются в различных областях лучевой диагностики за пределами грудной клетки (Бахтиозин Р.Ф., 2010; Карельская Н.А., 2010; Bonekamp S. 2012; Nedayati V., 2014; Koh D.M., 2007; Malayeri A.A, 2011). В торакальной радиологии МРТ традиционно используется крайне редко, ее применение в большинстве случаев ограничивается научными исследованиями, а возможности ДВ-МРТ при патологии органов грудной клетки наименее изучены.

Вопрос неинвазивной дифференциальной диагностики внутригрудной лимфаденопатии с помощью рентгенологических и радионуклидных методов в настоящее время остается открытым. Имеющиеся данные о высокой информативности ДВ-МРТ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных процессов, а также несомненные преимущества ДВ-МРТ, такие как отсутствие лучевой нагрузки и необходимости введения контрастных веществ и РФП, возможность получения дополнительной функциональной информации наряду с широкой доступностью и более низкой стоимостью по сравнению с ПЭТ/КТ, предопределили суть нашего исследования, направленного на изучение возможностей ДВ-МРТ при внутригрудной лимфаденопатии.

Степень разработанности темы

Возможность использования ДВ-МРТ при патологии грудной клетки доказана большим количеством исследований у пациентов с очаговыми образованиями легких. Мета-анализы результатов проведенных исследований показывают, что диагностическая эффективность ДВ-МРТ не уступает ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных легочных очагов и определении N-стадии рака легкого (Basso Dias A., 2019; Shen G., 2017). В то время как изучению возможностей ДВ-МРТ в диагностике метастатического поражения регионарных лимфоузлов при раке легкого посвящено большое количество работ, на изучение возможностей данной методики в дифференциальной диагностике других форм внутригрудной лимфаденопатии направлены единичные исследования с небольшим количеством пациентов и ограниченным числом нозологий, а результаты этих исследований (значения измеряемого коэффициента диффузии при разных формах лимфаденопатии, пороговые значения коэффициента диффузии для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных процессов) разноречивы.

Цель исследования

Повысить информативность неинвазивной дифференциальной диагностики внутригрудной лимфаденопатии с помощью использования ДВ-МРТ с оценкой измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Задачи исследования

1. Оценить внутри- и межоператорскую согласованность измерений ИКД внутригрудных лимфатических узлов.
2. Определить значения ИКД внутригрудных лимфатических узлов при лимфаденопатиях различного генеза.
3. Оценить наличие корреляционной связи ИКД и размера лимфатических узлов.
4. Определить пороговое значение ИКД для проведения дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных форм внутригрудной лимфаденопатии с помощью ДВ-МРТ.
5. Сравнить диагностическую эффективность использования ИКД и размера лимфоузлов в дифференциальной диагностике генеза лимфаденопатии.

Научная новизна исследования

Впервые использована методика ДВ-МРТ для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных форм внутригрудной лимфаденопатии на большом количестве пациентов с разнообразной патологией. В рамках одного исследования проведено детальное сравнение значений ИКД лимфоузлов при лимфаденопатии различного генеза, а также показана высокая воспроизводимость значений ИКД. С использованием статистических методов доказана высокая диагностическая эффективность ДВ-МРТ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных форм лимфаденопатии (в том числе, в дифференциальной диагностике саркоидоза и лимфомы; реактивной гиперплазии и метастатического поражения лимфоузлов).

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложенный способ количественного анализа результатов ДВ-МРТ с измерением значений ИКД лимфатических узлов позволил объективизировать оценку результатов МРТ, определить характерные для различных форм лимфаденопатии пределы и средние показатели ИКД, установить оптимальное значение ИКД для разграничения доброкачественных и злокачественных процессов, что, в свою очередь, позволило повысить эффективность неинвазивной

дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных форм внутригрудной лимфаденопатии без повышения лучевой нагрузки и применения контрастных препаратов.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проведено в несколько этапов:

На первом этапе было проанализировано 89 отечественных и 97 зарубежных источников литературы, касающихся современного состояния проблемы диагностики и дифференциальной диагностики внутригрудной лимфаденопатии.

На втором этапе проводился отбор пациентов с выявленной при КТ внутригрудной лимфаденопатией с последующим проведением им МРТ на томографе с индукцией магнитного поля 1,5Тл с включением в стандартный протокол сканирования синхронизированных с дыханием диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ). Значения ИКД лимфоузлов оценены у 51 пациента со злокачественной и 54 пациентов с доброкачественной лимфаденопатией, установленной на основании результатов морфологического исследования, клинико-лабораторных данных и динамического наблюдения.

На третьем этапе проводился анализ согласованности измерений ИКД при внутри- и межоператорской оценке, сравнительный анализ значений ИКД внутригрудных лимфоузлов у пациентов с разными формами лимфаденопатии и оценка диагностической эффективности методики с использованием статистических методов обработки результатов.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. ДВИ грудной клетки, синхронизированные с дыханием, характеризуются высокой внутри- и межоператорской согласованностью измерений ИКД, что доказывает надежность методики, возможность ее использования в рутинной клинической практике.

2. Средние значения ИКД лимфатических узлов отличаются при внутригрудной лимфаденопатии доброкачественного и злокачественного характера.

3. ДВ-МРТ грудной клетки с количественным анализом ИКД лимфатических узлов может быть использована в качестве уточняющего метода дифференциальной диагностики внутригрудной лимфаденопатии.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования достигнута, благодаря достаточному количеству включенных в исследование пациентов, соответствующему решению поставленных задач, тщательной трактовке результатов использованных методов лучевой диагностики и сопоставления их с результатами морфологических исследований, а также обработке результатов проведенного исследования корректными статистическими методами с использованием компьютерной программы.

Апробация работы

Основные положения исследования представлены и обсуждены на конгрессах и конференциях областного, всероссийского и международного уровня: Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2017, 2019); Европейский конгресс радиологов (Вена, 2018); V Юбилейный международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология» (Москва, 2018); X Международный конгресс «Невский радиологический форум» (Санкт-Петербург, 2018); V Съезд специалистов по лучевой диагностике СФО (Иркутск, 2018); Конгресс молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 2018); Областная школа врачей лучевой диагностики «Актуальные вопросы лучевой диагностики» (Новосибирск, 2018); Научно-практическая конференция «Современные подходы к диагностике патологии легких и средостения (Новосибирск, 2019); XIV Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2020» (Москва, 2020); Центральноазиатский онкологический конгресс «CARO – 2020» (Ташкент, 2020).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы хирургических методов лечения заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 45 от 10.11.2020 г.)

Внедрение результатов в практику

Результаты научного исследования внедрены в практическую работу в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск», ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» и ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза», а также в педагогический процесс на кафедре лучевой диагностики ФГБОУ ВО

«Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России на до- и постдипломном этапах обучения.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержит 31 рисунок и 14 таблиц. Список литературы состоит из 186 источников, из них 89 отечественных и 97 иностранных.

Личный вклад автора в выполнение исследования

Автором разработаны основная концепция и дизайн исследования, сформулированы тема и план диссертации, определен протокол проведения МРТ. Автором лично выполнена МРТ с получением ДВИ всем включенным в исследование пациентам, проведен анализ результатов МРТ и их сопоставление с компьютерными томограммами, клинико-лабораторными данными, результатами морфологических исследований. Автором предложена методика анализа ДВИ с выбором целевых лимфоузлов для измерения ИКД, проведены измерения ИКД у всех пациентов, выполнена статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу исследования легли результаты МРТ грудной клетки пациентов, проходивших амбулаторное обследование или находившихся на стационарном обследовании и лечении в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск», а также направленных на МРТ грудной клетки перед проведением диагностических вмешательств и/или оперативного лечения из ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» и ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза».

За период с сентября 2016 г. по февраль 2020 г. в проспективное исследование включено 108 пациентов (68 мужчин, 39 женщин) в возрасте от 24 до 80 лет (средний возраст составил 54 ± 14 лет).

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет; наличие одного и более увеличенных >10 мм по наименьшему диаметру внутригрудных лимфатических узлов при КТ грудной клетки по различным показаниям (у пациентов с запланированным радикальным оперативным лечением по поводу периферических новообразований легких и рака пищевода с лимфодиссекцией критерием включения был пограничный размер лимфатических узлов – 10мм), отсутствие предшествующей химиотерапии / лучевой терапии по поводу установленного онкологического заболевания и отсутствие абсолютных противопоказаний к МРТ (кардиостимулятор, ферромагнитные сосудистые клипсы).

Критерии исключения: неудовлетворительное качество ДВИ, не верифицирована этиология лимфаденопатии (2 пациента исключено из исследования по причине низкого качества ДВИ, 1 – из-за отсутствия верификации этиологии лимфаденопатии).

МРТ выполнялась на сверхпроводящем магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Espree (Erlangen, Germany) с индукцией магнитного поля 1,5Тл. Обследование проводилось в положении пациента лежа на спине с расположением рук вдоль тела. Сбор данных осуществлялся с помощью поверхностных многоканальных матричных катушек (располагающейся над областью грудной клетки гибкой катушки для тела и встроенной в стол спинальной катушки), поддерживающих технологию параллельного сбора данных (iPAT – integrated Parallel Acquisition Techniques). Протокол сканирования включал традиционные T1-, T2-взвешенные изображения, изображения в режиме T2-TIRM и синхронизированные с дыханием ДВИ.

Параметры ДВИ: импульсная последовательность ерсе (эхо-планарная визуализация на основе последовательности спин-эхо), время повторения – 2500–9000мс (регулируется МР-системой в зависимости от частоты дыхания пациента), время эхо – 88мс, размеры воксела – $2,5 \times 2 \times 6$ см (матрица – 192×154 , поле обзора – 380×310 мм, толщина среза – 6мм), количество направлений диффузионных градиентов – 3, количество b-факторов диффузионного взвешивания – 2 (50, 900 $\text{с}/\text{мм}^2$), количество усреднений – 2, методика подавления сигнала от жира – SPAIR

(Spectral Attenuated Inversion Recovery), фактор ускорения в направлении фазового кодирования – 2. Общее время исследования в большинстве случаев не превышало 15-20 минут.

После установления этиологии лимфаденопатии пациенты разделялись на две группы – с доброкачественной лимфаденопатией (ДЛАП), включающей саркоидоз, туберкулез и реактивную гиперплазию лимфоузлов, и злокачественной лимфаденопатией (ЗЛАП), включающей метастатическое поражение лимфоузлов и лимфомы.

Верификация этиологии лимфаденопатии осуществлялась по результатам морфологического исследования при ЗЛАП и саркоидозе. Туберкулез подтверждался клинико-лабораторными данными (при туберкуломах – морфологическим исследованием), реактивная гиперплазия лимфоузлов устанавливалась морфологически либо на основании клинико-лабораторных данных, уменьшения/стабильности размеров лимфатических узлов при проведении КТ в динамике, отсутствия онкологических заболеваний в анамнезе и на протяжении 1-2-х летнего последующего наблюдения.

После определения этиологии лимфаденопатии в группу ЗЛАП вошел 51 пациент, в группу ДЛАП – 54 пациента, что составило 49% и 51% от общего числа пациентов соответственно. Процентное соотношение пациентов в отдельных подгруппах при ЗЛАП и ДЛАП отображено на рисунке 1.

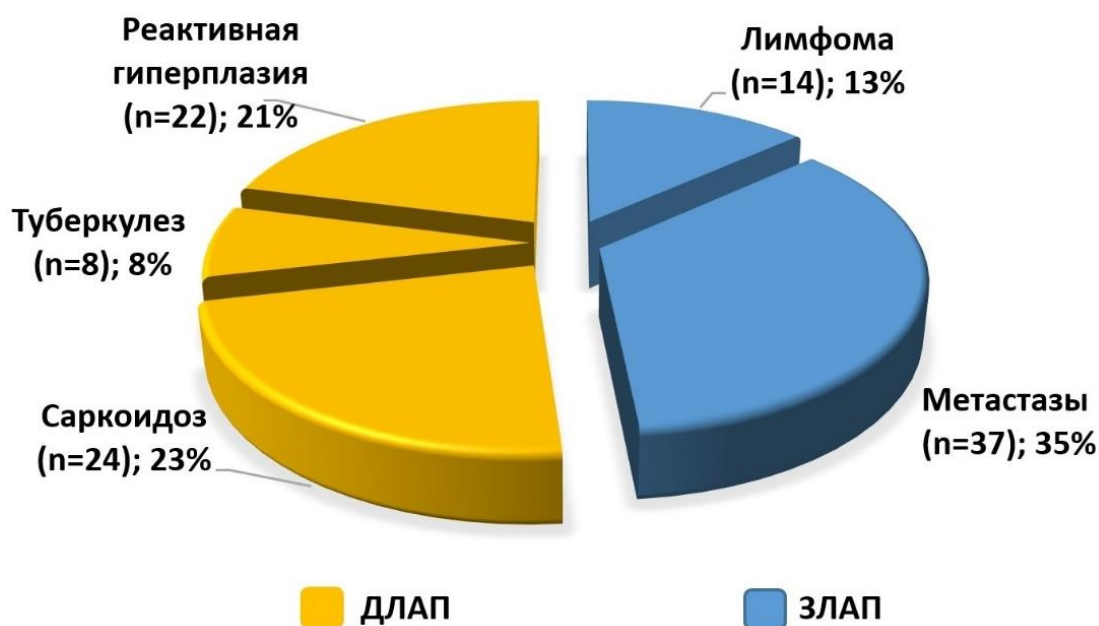
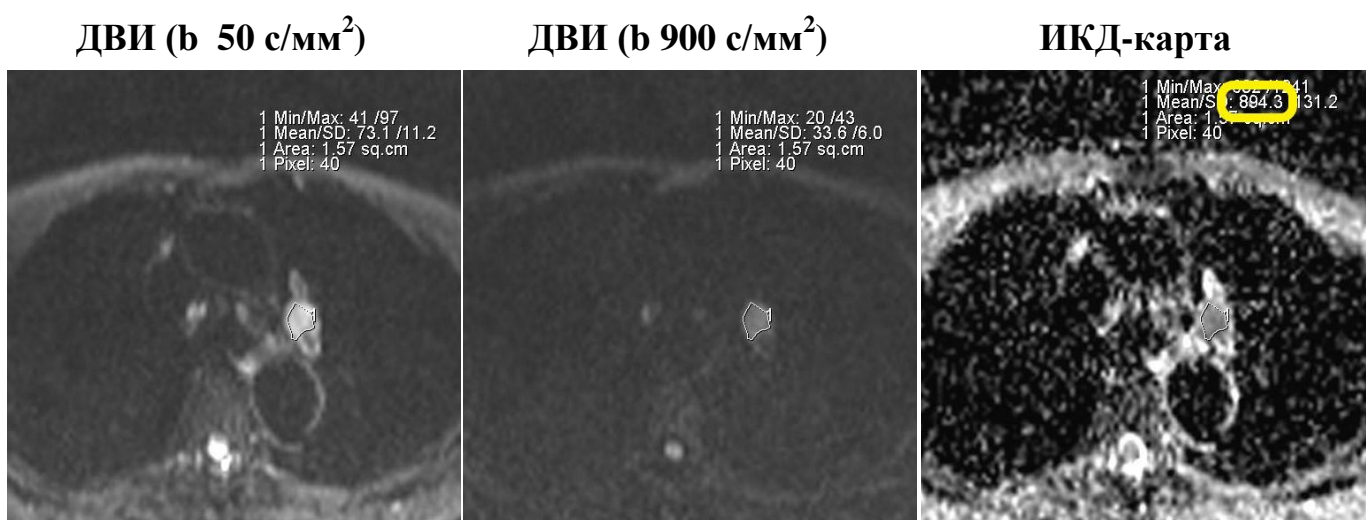


Рисунок 1 – Процентное соотношение пациентов с ЗЛАП и ДЛАП

Для измерения ИКД у каждого пациента определялся «целевой» лимфоузел – наиболее крупный (с максимальной вероятностью вовлечения в патологический процесс) из свободно лежащих лимфоузлов, предпочтительно – с однородной структурой без отчетливо визуализируемых зон некроза и крупных кальцинатов (наличие последних уточнялось по данным КТ). Отмечался сайт и размер (наименьший аксиальный диаметр) выбранного целевого лимфатического узла. На ДВИ с низким b-фактором (50 с/мм^2) определялся срез с наибольшей площадью целевого лимфатического узла, на котором производилось оконтуривание узла с выбором зоны интереса произвольной формы, максимально охватывающей лимфоузел за исключением краев (для устранения влияния эффекта объемного усреднения, исключения попадания в область интереса воздушных просветов мелких бронхов при выборе бронхопульмональных лимфатических узлов в качестве целевых) и отчетливо определяемых зон некроза. Локализация области интереса проверялась по T2-ВИ и ДВИ с высоким b-фактором (900 с/мм^2), затем проводилось копирование области интереса на карту ИКД, автоматически рассчитываемую аппаратом на основе ДВИ с разными b-факторами. Для дальнейшего статистического анализа отмечалось среднее значение ИКД лимфатического узла. Пример оконтуривания лимфатического узла с оценкой значения ИКД приведен на рисунке 2.



Примечание: ИКД целевого аортопульмонального лимфоузла – $0,89 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$

Рисунок 2 – Пример измерения ИКД лимфатического узла

Для оценки внутри- и межоператорской согласованности измерений ИКД случайным образом отобрано 22 пациента из общей группы включенных в

исследование пациентов. Исследователь А дважды производил измерения ИКД лимфоузлов в отобранной группе пациентов по вышеописанной методике с интервалом не менее 2 недель. У каждого пациента при первом измерении исследователь А отмечал помимо значений ИКД также номер среза (на котором производились оконтуривание целевых лимфоузлов и измерение ИКД) на ДВИ и ИКД-картах, сайт и размеры целевых лимфатических узлов. Повторные измерения, выполненные исследователем А, и измерения, выполненные исследователем В, осуществлялись с учетом информации о целевых лимфатических узлах (срез, сайт, размеры). Полученные исследователями наборы значений ИКД целевых лимфоузлов подвергнуты статистическому анализу для оценки воспроизводимости значений ИКД.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке согласованности измерений ИКД коэффициент вариации повторных измерений для внутриоператорской согласованности составил 3,7%, для межоператорской – 5,1%. Внутрикласовый коэффициент корреляции (ИСС) для внутриоператорской согласованности измерений ИКД составил 0,987 (95% ДИ: 0,970; 0,995), для межоператорской – 0,978 (95% ДИ: 0,948; 0,991), что указывает на высокую воспроизводимость значений ИКД, возможность широкого использования методики в рутинной клинической практике.

Полученные в результате измерений значения ИКД целевых лимфатических узлов при различных формах ЗЛАП и ДЛАП представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Значения ИКД лимфоузлов в разных подгруппах при ЗЛАП и ДЛАП

Вид патологии	ИКД _{ср} ± СО (95 % ДИ), × 10 ⁻³ мм ² /с	ИКД _{мин} , × 10 ⁻³ мм ² /с	ИКД _{макс} , × 10 ⁻³ мм ² /с
Метастазы (n = 37)	1,04 ± 0,30 (0,94; 1,14)	0,63	1,92
Лимфома (n = 14)	1,04 ± 0,33 (0,85; 1,23)	0,47	1,65
Саркоидоз (n = 24)	1,53 ± 0,25 (1,43; 1,64)	1,10	2,30
Туберкулез (n = 8)	1,46 ± 0,32 (1,19; 1,73)	1,07	2,11
Реактивная гиперплазия (n = 22)	1,69 ± 0,32 (1,56; 1,84)	0,89	2,54

Значения ИКД лимфатических узлов при различных гистологических формах метастатического поражения и лимфом приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Значения ИКД лимфоузлов при различных гистологических вариантах метастатического поражения и лимфом

Вид патологии	ИКД _{ср} ± СО (95 % ДИ), × 10 ⁻³ мм ² /с	ИКД _{мин} , × 10 ⁻³ мм ² /с	ИКД _{макс} , × 10 ⁻³ мм ² /с
Метастатическое поражение			
<i>Рак легкого</i> (n = 30):	1,05 ± 0,31 (0,93; 1,16)	0,63	1,92
плоскоклеточный рак – 12	0,95 ± 0,21 (0,81; 1,08)	0,63	1,30
аденокарцинома – 8	1,39 ± 0,36 (1,09; 1,68)	0,93	1,92
мелкоклеточный рак – 7	0,92 ± 0,14 (0,78; 1,05)	0,64	1,06
крупноклеточный рак – 3	0,87 ± 0,08 (0,67; 1,07)	0,79	0,95
<i>Рак пищевода</i> (n = 2):	1,32 ± 0,40	1,04	1,60
плоскоклеточный рак – 1	1,04	—	—
аденокарцинома – 1	1,60	—	—
<i>Рак молочной железы</i> (n = 3)	0,96 ± 0,18 (0,50; 1,41)	0,75	1,10
<i>Мезотелиома плевры</i> (n = 1)	0,88	—	—
<i>Недифференцированн. рак</i> (n = 1)	0,68	—	—
Лимфомы			
Лимфома Ходжкина – 6	1,09 ± 0,37 (0,70; 1,47)	0,78	1,65
Неходжкинские лимфомы – 8	1,01 ± 0,32 (0,74; 1,27)	0,47	1,40

Среднее значение ИКД лимфоузлов при ЗЛАП ($1,04 \pm 0,31 \times 10^{-3}$ мм²/с) значительно ниже, чем при ДЛАП ($1,59 \pm 0,30 \times 10^{-3}$ мм²/с), p < 0,0001 (рисунок 3).

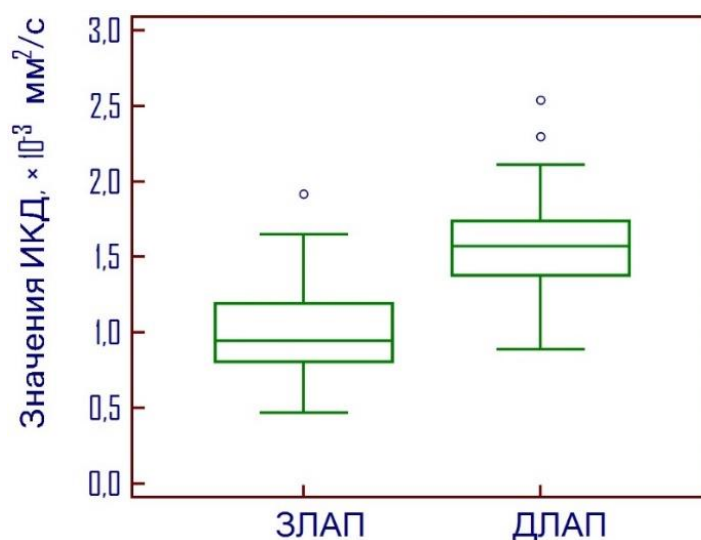


Рисунок 3 – Диаграмма размаха ИКД лимфоузлов при ЗЛАП и ДЛАП

При оценке корреляции ИКД и размеров лимфоузлов выявлена умеренная обратная статистически значимая корреляционная связь. Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена r_{xy} составило $-0,46$ (95% ДИ: $-0,60$; $-0,30$), $p < 0,0001$. Таким образом, для крупных лимфоузлов характерны более низкие значения ИКД (типичные для злокачественных изменений) и наоборот – для лимфоузлов меньшего размера характерны более высокие значения ИКД (типичные для доброкачественных процессов). Эти данные согласуются с результатами исследований, показывающих возрастание вероятности метастатического / злокачественного поражения лимфатических узлов с увеличением их размера.

ROC-анализ показал высокую диагностическую эффективность ДВ-МРТ с количественной оценкой ИКД в дифференциальной диагностике ЗЛАП и ДЛАП, площадь под ROC-кривой составила $0,893$ (95% ДИ: $0,817-0,945$), $p < 0,0001$. При использовании расчетного оптимального порогового значения ИКД $\leq 1,18 \times 10^{-3}$ мм²/с (95% ДИ: $1,04-1,3$) чувствительность ДВ-МРТ в дифференциальной диагностике ЗЛАП и ДЛАП составила $74,5\%$ (95% ДИ: $60,4-85,7$), специфичность – $94,4\%$ (95% ДИ: $84,6-98,8$), положительное прогностическое значение – $92,7\%$ (95% ДИ: $80,1-98,5$), отрицательное прогностическое значение – $79,7\%$ (95% ДИ: $67,8-88,7$).

Сравнение ROC-кривых значений ИКД и размеров лимфоузлов показало, что диагностическая эффективность измерений ИКД статистически значимо превосходит эффективность оценки размера лимфоузлов в дифференциальной

диагностике ЗЛАП и ДЛАП, $p=0,04$. Площадь под кривой для размера лимфоузлов составила 0,791 (95% ДИ: 0,701–0,864), тогда как для значений ИКД – 0,893 (95% ДИ: 0,817–0,945), что еще раз указывает на несовершенство размерного критерия в определении генеза лимфаденопатии. ROC-кривые ИКД и размеров лимфоузлов представлены на рисунке 4.

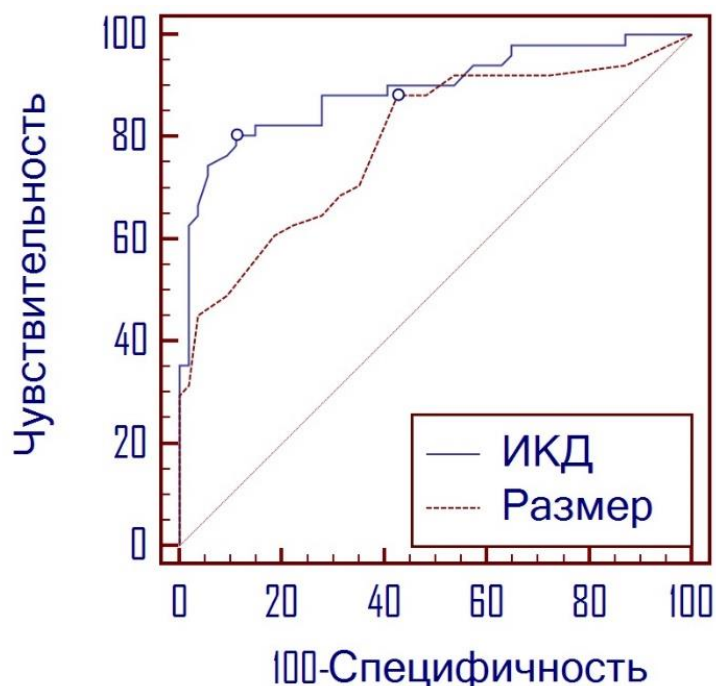


Рисунок 4 – ROC-кривые значений ИКД и размеров лимфоузлов при ЗЛАП и ДЛАП

При детальном сравнении значений ИКД при отдельных формах ЗЛАП значимых различий средних значений ИКД при лимфомах ($1,04 \pm 0,33 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) и метастатическом поражении ($1,04 \pm 0,30 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) в проведенном нами исследовании не выявлено, $p=0,98$.

Среднее значение ИКД при лимфоме Ходжкина ($1,09 \pm 0,37 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) оказалось незначимо выше, чем при неходжкинских лимфомах ($1,01 \pm 0,32 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), $p=0,67$. Максимальные значения ИКД при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах ($1,65 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и $1,40 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно) в ряде наблюдений послужили причиной ложноположительных результатов.

При метастазах различных гистологических вариантов рака легкого в нашем исследовании выявлены значимо более высокие значения ИКД при метастазах аденокарциномы ($1,39 \pm 0,36 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) по сравнению с другими видами рака ($p=0,001$). Средние значения ИКД при метастазах плоскоклеточного ($0,95 \pm 0,21 \times$

10^{-3} мм²/с), крупноклеточного ($0,87 \pm 0,08 \times 10^{-3}$ мм²/с) и мелкоклеточного ($0,92 \pm 0,14 \times 10^{-3}$ мм²/с) рака значимо не отличались, $p=0,82$. Наиболее высокие максимальные значения ИКД получены при аденокарциномах ($1,92 \times 10^{-3}$ мм²/с) и плоскоклеточном раке ($1,3 \times 10^{-3}$ мм²/с), что в ряде случаев привело к ложноотрицательным результатам.

Учитывая выявленную в работах Karaman A. с соавт. (2015) и Sun M. с соавт. (2018) обратную корреляцию значений ИКД и Ki-67 при лимфомах и немелкоклеточном раке легкого, полученные нами в ряде наблюдений ложноположительные результаты при ЗЛАП могли быть обусловлены низкой пролиферативной активностью опухолей. Наиболее высокое значение ИКД при метастазе слизеобразующей аденокарциномы ($1,92 \times 10^{-3}$ мм²/с) также могло быть обусловлено наличием некроза и высоким содержанием жидкости, характерными для указанного гистологического варианта рака.

Значимых различий средних значений ИКД при разных видах ДЛАП (саркоидоз – $1,53 \pm 0,25 \times 10^{-3}$ мм²/с, туберкулез – $1,46 \pm 0,32 \times 10^{-3}$ мм²/с, реактивная гиперплазия – $1,69 \pm 0,32 \times 10^{-3}$ мм²/с) не выявлено, $p=0,07$

Хотя средний размер наиболее крупных лимфоузлов при ЗЛАП значимо превышал таковой при ДЛАП, средний размер лимфоузлов при саркоидозе оказался сопоставим с размерами лимфоузлов при метастазах и лимфомах, при этом среднее значение ИКД лимфоузлов при саркоидозе ($1,53 \pm 0,25 \times 10^{-3}$ мм²/с) оказалось значительно выше, чем при метастатическом поражении ($1,04 \pm 0,30 \times 10^{-3}$ мм²/с) и лимфомах ($1,04 \pm 0,33 \times 10^{-3}$ мм²/с), $p=0,000001$. Учитывая, что ключевым моментом в диагностике метастатического поражения лимфоузлов является наличие установленной первичной опухоли и соответствие локализации увеличенных лимфоузлов путям лимфооттока от первичной опухоли, представляется перспективным использование ДВИ с оценкой ИКД в дифференциальной диагностике лимфомы и саркоидоза, что наиболее часто вызывает затруднения в клинической практике, особенно при изолированной внутригрудной лимфаденопатии.

При использовании оптимального порогового значения ИКД $\leq 1,18 \times 10^{-3}$ мм²/с при саркоидозе нами получен один ложноположительный результат у пациентки с длительным течением заболевания, не получающей глюкокортикостероидной терапии. Низкое значение ИКД ($1,1 \times 10^{-3}$ мм²/с) у данной пациентки, вероятно, объясняется хроническим воспалительным процессом с

умеренным повышением пролиферативной активности клеток и формированием фиброза, характеризующегося умеренным повышением сигнала на ДВИ с высоким b-фактором и умеренным понижением сигнала на картах ИКД из-за низкого содержания воды в зрелой фиброзной ткани.

Ложноположительный результат получен у пациентки с активной формой туберкулеза, очагами и инфильтратами в легких; ИКД целевого лимфоузла составил $1,07 \times 10^{-3}$ мм²/с. У пациента с инфильтративным туберкулезом ИКД целевого лимфоузла составил $1,2 \times 10^{-3}$ мм²/с. У остальных пациентов с туберкулезом значения ИКД были близки к таковым при саркоидозе и реактивной гиперплазии и находились в диапазоне $1,28 - 2,11 \times 10^{-3}$ мм²/с. В нашем исследовании верификация туберкулеза осуществлялась с помощью клинико-лабораторных данных; морфологическое исследование лимфоузлов не проводилось. Можно предположить, что низкие значения ИКД лимфоузлов у пациентов с туберкулезом обусловлены казеозным некрозом, наиболее высокие – реактивной гиперплазией или формированием жидкостных участков некроза, а промежуточные показатели – формированием неказеозных гранул.

При реактивной гиперплазии из 22 случаев только в одном получен ложноположительный результат со значением ИКД целевого лимфоузла $0,89 \times 10^{-3}$ мм²/с у пациента с воспалительной псевдоопухолью в легком и гиперплазией медиастинальных лимфоузлов, что вероятно, обусловлено пролиферативным хроническим воспалением с повышением плотности клеточных элементов лимфоузла. В остальных случаях при реактивной гиперплазии получены наиболее высокие значения ИКД ($1,37 - 2,54 \times 10^{-3}$ мм²/с) по сравнению с другими формами лимфаденопатии (объясняемые, по-видимому, преобладанием отека в структуре лимфоузлов на фоне реактивных их изменений), что имеет наибольшую значимость для дифференциальной диагностики метастатического поражения и реактивной гиперплазии лимфоузлов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало высокую диагностическую эффективность ДВ-МРТ при внутригрудной лимфаденопатии и в то же время обозначило ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения.

Во-первых, нами анализировались (с оценкой значений ИКД) только самые крупные лимфоузлы, так как вероятность вовлечения их в патологический процесс

расценивалась как максимальная. При этом, например, у пациентов с саркоидозом могли встречаться лимфоузлы меньшего размера, но с более высокими значениями ИКД по сравнению с целевыми лимфоузлами, в то время как у пациентов с лимфомой или метастатическим поражением встречались мелкие лимфоузлы с более низкими значениями ИКД по сравнению с целевыми лимфоузлами. При визуальной оценке ДВИ большинство лимфоузлов при ЗЛАП отчетливо дифференцировалось на изображениях с высоким b-фактором, а лимфоузлам с наиболее высоким сигналом на ДВИ соответствовали наиболее низкие значения ИКД. В то же время при саркоидозе лимфоузлы в большинстве случаев не визуализировались или слабо дифференцировались на ДВИ с высоким b-фактором, а лимфоузлам с наиболее высоким на ДВИ сигналом чаще соответствовали более высокие значения ИКД. Вышеперечисленное объясняет необходимость уточнения алгоритма анализа ДВИ и методики выбора целевых поражений для анализа ИКД, а также изучение информативности комплексной количественной оценки сигнала лимфоузлов на ДВИ и значений ИКД.

Во-вторых, требует уточнения диагностическая эффективность ДВ-МРТ в дифференциальной диагностике туберкулеза. Перспективным представляется анализ гистограмм / проведение текстурного анализа карт ИКД, поскольку по нашему опыту лимфоузлы при туберкулезе с ограничением диффузии в структуре чаще имели неоднородный сигнал на картах ИКД с высоко- и низкоинтенсивными участками (вероятно, вследствие казеозного некроза), в то время как при других формах лимфаденопатии лимфоузлы в большинстве случаев имели однородный сигнал (за исключением лимфоузлов с отчетливо определяемыми зонами некроза, имеющими характерный для жидкости сигнал).

В-третьих, представляется целесообразным изучение возможностей ДВ-МРТ с анализом ИКД в мониторинге динамики лимфаденопатии у пациентов с саркоидозом, что может иметь клиническую и научную значимость при таком редком состоянии, как синдром «саркоидоз-лимфома». Лимфому и саркоидоз принято рассматривать как два взаимоисключающих заболевания, требующих проведения дифференциальной диагностики у пациентов с лимфаденопатией средостения и корней легких. Однако могут встречаться клинические ситуации, получившие название синдрома «саркоидоз-лимфома», когда одно из указанных заболеваний развивается на фоне другого, что представляет сложнейшую диагностическую проблему. Использованию ДВ-МРТ всего тела при лимфомах

посвящено большое количество исследований, в то время как возможности ДВ-МРТ грудной клетки в мониторинге саркоидоза не оценивались.

Углубленное изучение перечисленных вопросов позволит повысить диагностическую эффективность ДВ-МРТ в неинвазивной дифференциальной диагностике внутригрудной лимфаденопатии, что поможет выбирать оптимальную лечебно-диагностическую тактику, сократить сроки постановки диагноза, снизить частоту чреватых осложнениями инвазивных диагностических вмешательств у пациентов с ДЛАП, а также повысить эффективность инвазивной диагностики у пациентов с подозрением на злокачественный процесс за счет определения целевых поражений и соответствующих оптимальных инвазивных/малоинвазивных методик для проведения биопсии.

Выводы

1. Измерения ИКД внутригрудных лимфоузлов характеризуются высокой внутри- и межоператорской согласованностью с вариабельностью значений ИКД при повторных измерениях, не превышающей 3,7% и 5,1% соответственно.

2. Значения ИКД лимфатических узлов при злокачественных формах лимфаденопатии ниже таковых при доброкачественных формах лимфаденопатии. Различия средних значений ИКД при ЗЛАП ($1,04 \pm 0,31 \times 10^{-3}$ мм²/с) и ДЛАП ($1,59 \pm 0,30 \times 10^{-3}$ мм²/с) статистически достоверны ($p < 0,0001$).

3. Между значениями ИКД и размерами внутригрудных лимфатических узлов при различных формах лимфаденопатии существует статистически значимая умеренная обратная корреляционная связь. Таким образом, для более выраженного увеличения лимфоузлов характерны более низкие значения ИКД (типичные для ЗЛАП), а для менее выраженного увеличения лимфоузлов характерны более высокие значения ИКД (типичные для ДЛАП).

4. Оптимальное пороговое значение ИКД лимфоузлов, позволяющее проводить дифференциальную диагностику ЗЛАП и ДЛАП с чувствительностью 75%, специфичностью 94% и точностью 85%, составило $\leq 1,18 \times 10^{-3}$ мм²/с.

5. Диагностическая эффективность измерения ИКД в дифференциальной диагностике ЗЛАП и ДЛАП значимо превышает таковую для оценки размера лимфоузлов. Площадь под ROC-кривой для ИКД и размера лимфоузлов составила 0,893 и 0,791 соответственно, $p = 0,04$.

Практические рекомендации

1. ДВ-МРТ грудной клетки целесообразно использовать в качестве уточняющей методики у пациентов с выявленным при КТ увеличением внутригрудных лимфатических узлов с целью повышения информативности неинвазивной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных форм внутригрудной лимфаденопатии.

2. Предпочтительно использование синхронизированных с дыханием ДВИ, характеризующихся высокой воспроизводимостью значений ИКД, со следующими основными параметрами: импульсная последовательность ерсе (эхо-планарная визуализация на основе последовательности спин-эхо), время повторения – 2500–9000мс (автоматически регулируется МР-системой в зависимости от частоты дыхания пациента), время эхо – 88мс, размеры воксела – 2,5×2×6см (матрица – 192×154, поле обзора – 380×310мм, толщина среза – 6мм), количество направлений диффузионных градиентов – 3, количество b-факторов диффузионного взвешивания – 2 (50, 900 с/мм²), количество усреднений – 2, методика подавления сигнала от жира – SPAIR (Spectral Attenuated Inversion Recovery).

3. При количественном анализе ДВИ для оценки значений ИКД увеличенных лимфатических узлов следует выбирать свободно лежащие лимфоузлы предпочтительно с однородной структурой, позиционирование области интереса необходимо осуществлять с исключением краевых отделов лимфоузлов и отчетливо определяемых зон некроза, наличие обызвествлений в структуре лимфоузлов (приводящих к искусственному занижению значений ИКД) должно уточняться по компьютерным томограммам.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сударкина, А.В. **Дифференциальная диагностика медиастинальной лимфаденопатии при лимфоме и саркоидозе с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии** / А.В. Сударкина, А.П. Дергилев, В.В. Козлов, Ю.А. Фокина, И.П. Климова, Н.А. Горбунов, К.В. Шалыгин // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2020. – № 3. – С. 56-62.

2. Сударкина, А.В. **Современные возможности томографических методов в диагностике метастатического поражения медиастинальных лимфоузлов при немелкоклеточном раке легкого** / А.В. Сударкина, А.П. Дергилев // **Радиология – практика.** – 2020. – № 4. – С. 52-61.

3. Сударкина, А.В. **Возможности диффузионно-взвешенных изображений в дифференциальной диагностике злокачественной и доброкачественной медиастиальной лимфаденопатии** / А.В. Сударкина, А.П. Дергилев, Н.А. Горбунов, В.В. Козлов, Ю.А. Фокина, И.П. Климова, П.А. Ягубкин // **Сибирский онкологический журнал**. – 2020. – № 4. – С. 33-40.

4. Сударкина, А.В. Возможности магнитно-резонансной томографии с получением диффузионно-взвешенных изображений в визуализации интраторакальных лимфатических узлов / А.В. Сударкина // VIII Конференция молодых ученых РМАНПО с международным участием «Горизонты медицинской науки»: сборник материалов конференции; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – Т. II. – С. 184–185.

5. Сударкина, А.В. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике заболеваний органов грудной клетки / А.В. Сударкина, А.П. Дергилев, Н.А. Горбунов // VI Всероссийский межрегиональный конгресс «Балтийский медицинский форум». Сборник тезисов / под ред. В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова – СПб., 2017. – С. 87–88.

6. Сударкина, А.В. Магнитно-резонансная томография грудной клетки – ограничения и перспективы / А.В. Сударкина, А.П. Дергилев, Н.А. Горбунов, В.В. Козлов, Ю.В. Чикинев // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – СПб., 2017. – С. 175.

7. Сударкина, А.В. Использование диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в характеристике медиастиальной лимфаденопатии / А.В. Сударкина, А.П. Дергилев, В.В. Козлов, Ю.А. Сметанникова, Н.А. Горбунов // Научные работы конгресса «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» 16-17 февраля 2018 г. – М., 2018. – С. 116.

8. Sudarkina, A.V. Quantitative analysis of diffusion weighted magnetic resonance imaging for characterization of mediastinal lymphadenopathy / A.V. Sudarkina, A.P. Dergilev, N.A. Gorbunov // ECR 2018 - Book of abstracts. Insights Imaging. – 2018. – Vol. 9 (Suppl 1). – P. 513.

9. Сударкина, А.В. Количественный анализ диффузионно-взвешенных изображений в характеристике медиастиальной лимфаденопатии – влияние параметров сканирования на значения измеряемого коэффициента диффузии / А.В.

Сударкина, А.П. Дергилев, Н.А. Горбунов // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – №1 (9). – С. 173.

10. Сударкина, А.В. Оценка значений измеряемого коэффициента диффузии при медиастиальной лимфаденопатии доброкачественного и злокачественного генеза / А.В. Сударкина // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины: сборник материалов конгресса молодых ученых, 24–25 мая 2018 г. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2018. – С. 326-328 // [Электронный ресурс]. URL:http://tnimc.ru/upload/publications/proceedings/2018_young.pdf.

11. Сударкина, А.В. Сравнительный анализ абсолютных значений измеряемого коэффициента диффузии, полученных на разных магнитно-резонансных томографах (фантомное исследование) / А.В. Сударкина, А.П. Дергилев, Н.А. Горбунов, В.И. Кочура, Ю.В. Балабанова // Материалы XII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология - 2018». – М., 2018. – С. 183.

12. Сударкина, А.В. Опыт применения диффузионно-взвешенных изображений грудной клетки / А.В. Сударкина, А.П. Дергилев, Н.А. Горбунов, В.И. Кочура, В.В. Козлов // Материалы XII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология - 2018». – М., 2018. – С. 29-30.

13. Сударкина, А.В. Возможности применения диффузионно-взвешенных изображений в торакальной радиологии / А.В. Сударкина, А.П. Дергилев, Н.А. Горбунов, В.В. Козлов, Ю.А. Сметанникова // Материалы V съезда специалистов по лучевой диагностике и лучевой терапии СФО / под ред. П.В. Селиверстова. – Иркутск: ИНЦХТ, 2018. – С. 33.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

ДВ-МРТ	диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография
ДВИ	диффузионно-взвешенные изображения
ДИ	доверительный интервал
ДЛАП	доброкачественная лимфаденопатия
ЗЛАП	злокачественная лимфаденопатия
ИКД	измеряемый коэффициент диффузии
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПЭТ	позитронная эмиссионная томография
РФП	Радиофармпрепарат

