

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Сударкина Анна Владимировна

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

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Александр Петрович Дергилев

Новосибирск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Этиологическая структура внутригрудной лимфаденопатии.....	13
1.2 Клинико-анатомическая классификация внутригрудных лимфатических узлов.....	16
1.3 Размеры внутригрудных лимфатических узлов в норме.....	20
1.4 Роль методов лучевой диагностики при внутригрудной лимфаденопатии.....	22
1.4.1 Традиционное рентгенологическое исследование.....	22
1.4.2 Ультразвуковое исследование.....	23
1.4.3 Компьютерная томография.....	24
1.4.4 Радионуклидные методы исследования.....	37
1.4.5 Традиционная магнитно-резонансная томография.....	41
1.4.6 Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография.....	43
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1 Дизайн исследования.....	48
2.2 Характеристика пациентов.....	51
2.3 Протокол магнитно-резонансной томографии.....	53
2.4 Методика оценки измеряемого коэффициента диффузии.....	57
2.5 Методика оценки внутриоператорской и межоператорской согласованности измерений коэффициента диффузии.....	59
2.6 Методы статистической обработки данных.....	59
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
3.1. Результаты сравнения поло-возрастного состава групп пациентов со злокачественной и доброкачественной лимфаденопатией.....	62
3.2 Результаты оценки согласованности измерений коэффициента диффузии внутригрудных лимфатических узлов.....	64
3.3 Результаты измерений коэффициента диффузии и размеров	

лимфатических узлов при злокачественной и доброкачественной лимфаденопатии.....	65
3.4 Результаты сравнения значений измеряемого коэффициента диффузии и размеров лимфатических узлов при злокачественной и доброкачественной лимфаденопатии.....	67
3.5 Результаты оценки корреляции значений измеряемого коэффициента диффузии и размеров лимфатических узлов.....	73
3.6 Результаты оценки диагностической эффективности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике злокачественной и доброкачественной лимфаденопатии.....	74
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	88
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Под термином «лимфаденопатия» подразумевают увеличение лимфатических узлов любой анатомической области [68], а также изменение структуры и количества лимфатических узлов [118]. Лимфаденопатия является неспецифическим симптомом широкого круга заболеваний, отличающихся по этиологии, клинической картине, лечебно-диагностической тактике и прогнозу [15]. 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 [24; 25; 41; 53]. 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 [82; 167]. 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 [8; 133; 144] и не всегда позволяют получить адекватный материал для установления морфологического диагноза [8; 25; 91].

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 [139]. Распространенность инцидентальной лимфаденопатии в 11 скрининговых исследованиях с 10952 участниками варьировала от 1 до 6 % [161]. 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) [91; 141]. Роль ПЭТ при указанном этиологическом спектре лимфаденопатии сомнительна [139]. 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 [141]. 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 [2; 27; 96; 113; 132; 162]. 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 [101; 119].

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 оптимальное 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

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Разработка и совершенствование методов профилактики, раннего выявления и хирургического лечения повреждений и заболеваний органов грудной и брюшной

полости, органов головы, шеи и опорно-двигательного аппарата», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910167-4.

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол № 119 от 26 сентября 2019 г.)

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 1,5 Тл 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, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение), 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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиологическая структура внутригрудной лимфаденопатии

Внутригрудная лимфаденопатия – клинико-рентгенологический синдром, сопровождающий широкий спектр опухолевых и неопухолевых заболеваний, включая как заболевания органов грудной клетки, так и системные процессы.

Злокачественные формы медиастинальной лимфаденопатии представлены лимфомой и метастатическим поражением [4; 31; 77; 154].

Среди всех опухолей, сопровождающихся метастатическим поражением внутригрудных лимфоузлов, наибольшее медико-социальное значение имеет рак легкого, сохраняющий лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний как в России, так и во всем мире [21; 121]. Общепринятым является разделение рака легкого на немелкоклеточный (80–85 %) и мелкоклеточный (15–20 %), кардинально отличающиеся по своему течению и чувствительности к химио- и лучевой терапии [3; 62]. Определение N–стадии у пациентов с раком легкого при отсутствии отдаленных метастазов является ключевым фактором, определяющим лечебную тактику [3; 62; 83], а у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) – главным предиктором, определяющим выживаемость [34; 54; 84].

Наряду с раком легкого, внутригрудная лимфаденопатия может быть обусловлена метастазированием других внутригрудных злокачественных опухолей, включая рак пищевода и мезотелиому плевры, а также опухолей внегрудной локализации, из которых наиболее частыми являются рак молочной железы, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, почек, предстательной железы, мочевого пузыря, щитовидной железы, гортани, опухоли яичек и меланома [31; 128; 129; 139; 143]. В диагностике метастатического характера поражения лимфоузлов помогает наличие уже установленной первичной опухоли, реже увеличение медиастинальных лимфоузлов является первым проявлением опухолевого процесса, что существенно затрудняет

установление метастатического их поражения на этапе первичной диагностики. Еще более редкой ситуацией является метастатическое поражение лимфоузлов средостения без выявленного первичного очага [20; 92; 149]. В структуре онкологической заболеваемости пациенты с метастазами рака без выявленного первичного очага составляют 3–5 % [30], среди них на долю метастатического поражения органов грудной полости (легкие, лимфоузлы средостения, плевра) приходится до 10–12 %, и лишь пятая часть из этих пациентов имеет изолированное поражение медиастинальных лимфоузлов [20]. На любом этапе обследования пациентов с верифицированным онкологическим процессом, включая первичное стадирование, наблюдение в процессе лечения и диагностика рецидива заболевания, выявление метастатического поражения регионарных и отдаленных лимфоузлов имеет большое клиническое значение, определяя стадию заболевания и тактику лечения [42; 52; 62–64].

Еще одной причиной злокачественной медиастинальной лимфаденопатии являются лимфомы. Поражение лимфоузлов средостения наблюдается более чем у 80 % пациентов с лимфомой Ходжкина на стадии манифестации процесса [76; 154]. Первичная лимфома Ходжкина, возникающая из лимфоузлов средостения или тимуса – наиболее частая опухоль средостения [7; 16; 52], в отличие от других медиастинальных новообразований поддающаяся системному лечению с высокой курабельностью при своевременной постановке диагноза [16]. При злокачественных неходжкинских лимфомах поражение медиастинальных лимфоузлов наблюдается у 45 % пациентов [154], у 75 % пациентов заболевание начинается с поражения лимфоузлов других анатомических областей с последующим вовлечением лимфоузлов грудной полости [76]. Оценка внутригрудных лимфоузлов у пациентов с лимфомами является одним из этапов в определении стадии процесса, которая наряду с патоморфологическим диагнозом играет ключевую роль в выборе оптимальной схемы терапии, прогнозировании течения и исхода заболевания [16; 100].

Доброкачественная внутригрудная лимфаденопатия различной степени выраженности может наблюдаться при широчайшем спектре заболеваний,

включая гранулематозные процессы (саркоидоз, туберкулез, экзогенный аллергический альвеолит), бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, хроническую обструктивную болезнь легких, идиопатические интерстициальные пневмонии, хроническую легочную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность, системные заболевания соединительной ткани, пневмокониозы, амилоидоз, болезнь Кастлемана, гиперчувствительность к лекарственным препаратам и др. [28; 70; 123; 160; 181]. Показано, что у пациентов с хроническим бронхитом и эмфиземой легких без онкологического анамнеза и признаков активного воспалительного процесса, увеличенные медиастинальные лимфоузлы встречаются у курящих пациентов значительно чаще, чем у некурящих (52 % и 9 % соответственно) [160].

Среди всех доброкачественных лимфаденопатий наибольшее клиническое значение имеют саркоидоз и туберкулез.

Саркоидоз является наиболее частой причиной изолированной внутригрудной лимфаденопатии [24; 25; 41; 53] и встречается преимущественно у лиц в возрасте 20–40 лет [77; 181]. Клиническая картина саркоидоза крайне вариабельна от бессимптомного (20–50 %) до тяжелого инвалидизирующего течения с поражением различных органов и систем, в связи с чем его называют «великим имитатором», а неправильная первичная диагностика заболевания, особенно на амбулаторном этапе, может достигать 60 %. Наибольшие трудности возникают в дифференциальной диагностике саркоидоза с лимфомами и туберкулезом [17; 69].

Туберкулез внутригрудных лимфоузлов чаще развивается при первичном заражении микобактериями туберкулеза у детей и подростков и гораздо реже – у взрослых при реактивации туберкулезного воспаления в ранее инфицированных лимфоузлах [77; 125]. Во всем мире туберкулез входит в десятку ведущих причин смертности, а в структуре смертности от инфекционных заболеваний занимает лидирующие позиции [122]. Как и злокачественные новообразования, туберкулез отнесен к социально-значимым заболеваниям [72] и всегда должен включаться в дифференциальный ряд при выявлении лимфаденопатии средостения.

При морфологическом исследовании все доброкачественные лимфаденопатии подразделяются на лимфадениты, при которых в лимфоузле присутствует острое, хроническое (продуктивное) или гранулематозное воспаление, и реактивные изменения лимфоузлов. При этом лишь в 20–40 % случаев патоморфологическое исследование позволяет установить этиологический фактор лимфаденопатии, а в остальных случаях – только исключает опухолевый процесс [29]. Это объясняет важнейшую роль методов лучевой диагностики в предположении доброкачественного характера изменений и предотвращении ненужных и технически сложных в такой анатомической области, как средостение, инвазивных диагностических процедур.

1.2 Клинико-анатомическая классификация внутригрудных лимфатических узлов

Согласно анатомической классификации, в грудной полости выделяют париетальные (лимфоузлы грудной стенки) и висцеральные (находящиеся внутри грудной полости на путях лимфооттока от расположенных в ней органов) лимфатические узлы. Как и в других анатомических областях, лимфоузлы, первыми оказывающиеся на пути лимфатических сосудов, отводящих лимфу из определенного органа или области тела, считаются регионарными. Знание путей лимфооттока играет важнейшую роль в диагностике метастатического поражения лимфоузлов [1; 58; 95; 154].

Лимфоузлы грудной стенки подразделяются на следующие группы:

1) окологрудинные (парастернальные / внутренние маммарные / внутренние грудные) лимфатические узлы, лежащие на внутренней поверхности грудной стенки на уровне передних отделов межреберных промежутков по ходу внутренних грудных артерий и вен;

2) задние межреберные лимфатические узлы, лежащие в межреберных промежутках на уровне головок и шеек ребер;

3) околопозвоночные, или юкставертебральные, лимфатические узлы, лежащие вдоль передних (превертебральные) и латеральных (паравертебральные) поверхностей тел позвонков;

4) диафрагмальные, или верхние диафрагмальные, лимфатические узлы, лежащие непосредственно над верхней поверхностью диафрагмы, подразделяющиеся на передние (предперикардальные и кардиодиафрагмальные, лежащие по передней поверхности перикарда на уровне мечевидного отростка и в кардиодиафрагмальных углах), средние (латеральные перикардальные или околодиафрагмальные) и задние (позадиперикардальные, или ретрокруральные, лежащие позади ножек диафрагмы кпереди от позвоночника).

Наиболее современной и детальной клинико-анатомической классификацией, используемой при оценке висцеральных внутригрудных лимфоузлов, является опубликованная в 2009 году международной ассоциацией по изучению рака легкого (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) новая карта регионарных лимфатических узлов, согласующаяся с 7-м изданием TNM-классификации рака легкого, вытеснившая ранее используемые классификации (Naruke и Mountain-Dressler), устранив существовавшие между ними противоречия [127]. Карта разработана для стандартизации и достижения воспроизводимости обозначения лимфатических узлов разными клиническими специалистами, включая, в первую очередь, специалистов лучевой диагностики, торакальных хирургов, онкологов, пульмонологов, патоморфологов и др. В данной карте регионарные лимфатические узлы названы соответственно основным анатомическим областям или анатомическим структурам, к которым они наиболее близко расположены. Согласно данной классификации выделено 14 основных групп (сайтов) лимфатических узлов, которые сгруппированы в 7 зон. Объединенное обозначение лимфоузлов по зонам (вместо обозначения отдельных групп) может быть использовано в описании лимфаденопатии, вовлекающей множественные лимфоузлы соседних сайтов. Представленные в данной классификации сайты лимфатических узлов (ЛУ), а также границы сайтов приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Классификация лимфоузлов согласно карте IASLC (2009)

Сайт	Наименование ЛУ	Границы сайтов
Надключичная зона		
1R/L	Правые/левые нижние шейные, надключичные ЛУ, ЛУ вырезки грудины	Верхняя граница – нижний край перстневидного хряща. Нижняя граница – ключицы билатерально и верхний край рукоятки грудины. Средняя линия трахеи является границей между сайтами 1R и 1L.
Верхняя зона (верхние медиастинальные ЛУ)		
2R/L	Правые/левые верхние паратрахеальные ЛУ	Верхняя граница – верхушка правого легкого и плевральная полость и, по средней линии, верхний край рукоятки грудины. Нижняя граница – пересечение нижнего края плечеголовной вены с трахеей (R); верхний край дуги аорты (L). Левая боковая стенка трахеи является границей между сайтами 2R и 2L.
3A	Превазкулярные ЛУ	Верхняя граница – верхняя апертура грудной клетки. Нижняя граница – уровень карины. Передняя граница – задняя поверхность грудины. Задняя граница – передняя поверхность верхней полой вены справа и левой сонной артерии слева.
3P	Ретротрахеальные ЛУ	ЛУ, расположенные кзади от трахеи. Верхняя граница – верхняя апертура грудной клетки. Нижняя граница – уровень карины.
4R	Правые нижние паратрахеальные ЛУ	Верхняя граница – пересечение нижнего края плечеголовной вены с трахеей. Нижняя граница – нижний край непарной вены. Левая боковая стенка трахеи является границей между сайтами 4R и 4L, таким образом, сайт 4R включает правые паратрахеальные и претрахеальные ЛУ.
4L	Левые нижние паратрахеальные ЛУ	Верхняя граница – верхний край дуги аорты. Нижняя граница – верхний контур левой легочной артерии. Левая боковая стенка трахеи является границей между сайтами 4R и 4L, таким образом, сайт включает ЛУ, расположенные у левой стенки трахеи медиальнее артериальной связки.
Аортопульмональная зона		
5	Субаортальные/ аортопульмональные ЛУ	ЛУ, локализованные латеральнее артериальной связки. Верхняя граница – нижний край дуги аорты. Нижняя граница – верхний контур левой легочной артерии.
6	Парааортальные ЛУ	ЛУ, локализованные кпереди и латеральнее восходящего отдела и дуги аорты. Верхняя граница – касательная к верхнему краю дуги аорты. Нижняя граница – нижний край дуги аорты.

Сайт	Наименование ЛУ	Границы сайтов
Субкаринальная зона		
7	Субкаринальные ЛУ	Верхняя граница – карина. Нижняя граница – верхний край нижнедолевого бронха слева и нижний край промежуточного бронха справа.
Нижняя зона (нижние медиастинальные ЛУ)		
8	Параэзофагеальные ЛУ	Лимфоузлы, прилежащие к стенкам пищевода, исключая субкаринальные ЛУ. Верхняя граница – верхний край нижнедолевого бронха слева и нижний край промежуточного бронха справа. Нижняя граница – диафрагма.
9	ЛУ легочной связки	ЛУ, располагающиеся в легочной связке. Верхняя граница – нижняя легочная вена. Нижняя граница – диафрагма.
Зона корней легких и междолевая зона (легочные ЛУ)		
10	ЛУ корней легких	ЛУ, непосредственно прилежащие к главным бронхам и сосудам корня легкого (включая проксимальные отделы легочных вен и легочных артерий). Верхняя граница – нижний контур непарной вены справа и верхний контур легочной артерии слева. Нижняя граница – междолевые области билатерально.
11	Междолевые ЛУ	ЛУ, локализованные между начальными отделами долевых бронхов. Сайт 11R подразделяется на 11Rs (ЛУ между правым верхнедолевым и промежуточным бронхами) и 11Ri (ЛУ между правыми средне- и нижнедолевыми бронхами).
Периферическая зона (легочные ЛУ)		
12	Долевые ЛУ	ЛУ, прилежащие к долевым бронхам.
13	Сегментарные ЛУ	ЛУ, прилежащие к сегментарным бронхам.
14	Субсегментарные ЛУ	ЛУ, прилежащие к субсегментарным бронхам.

С анатомической точки зрения лимфоузлы надключичной зоны (1R/L) не относятся к внутригрудным, но с клинической – должны оцениваться в неразрывной связи с внутригрудными лимфоузлами в определении N-стадии рака легкого.

1.3 Размеры внутригрудных лимфатических узлов в норме

При оценке размеров лимфатических узлов возможными вариантами являются измерение максимального и минимального аксиального диаметра лимфоузла, а также вычисление отношения указанных диаметров, которое для большинства нормальных лимфоузлов ≥ 2 . Минимальный аксиальный диаметр характеризуется более низкой вариабельностью, более высокой воспроизводимостью измерений и лучшей корреляцией с объемом лимфатического узла по сравнению с максимальным, поэтому при выборе лимфоузлов в качестве целевых очагов при оценке ответа солидных опухолей на лечение, согласно критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), разработанным мировым онкологическим сообществом, включающим Европейскую организацию по исследованию и лечению рака (EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer), Национальный институт злокачественных образований США (NCI, National Cancer Institute) и Национальный онкологический институт Канады (NCIC, National Cancer Institute of Canada), принято оценивать наименьший аксиальный диаметр лимфоузла [60; 116; 176].

Общепринятым размерным критерием, разграничивающим нормальные и патологически измененные лимфоузлы, является 10 мм по наименьшему диаметру [4; 31; 60; 77; 87; 154; 170], однако существуют различия в размерах нормальных лимфоузлов, приводимых разными авторами.

По данным секционных исследований, наименьший аксиальный диаметр неизмененных лимфатических узлов отличается в разных сайтах и составляет до 12 мм в 7-м сайте, до 10 мм в 4-м и 10R сайтах и до 8 мм – в других сайтах. Наибольший аксиальный диаметр нормальных лимфоузлов находится в пределах 10–25 мм [176].

По данным Прокоп М., наименьший аксиальный диаметр лимфоузлов 10–14-го сайтов в норме не превышает 3–5 мм, тогда как верхняя граница нормы для 4-го и 7-го сайтов – 15 мм [60].

В исследовании Шевчук Ю. А. и соавт. по результатам анализа размеров 2120 неизмененных лимфоузлов при проведении КТ 240 пациентам без патологических изменений в легких показана сильная прямая корреляция размеров лимфоузлов (измерялся наименьший аксиальный диаметр) с возрастом пациентов в сайтах 2R/L, 4R/L, 5-м, 7-м и 10R/L и умеренная корреляция – в 6-м сайте. У пациентов в возрасте до 20 лет наблюдались наименьшие размеры лимфоузлов указанных сайтов (до 4–6 мм). У пациентов старше 20 лет максимальные размеры лимфоузлов в перечисленных сайтах находились в диапазоне 6–10 мм, за исключением 7-го сайта, в котором у пациентов старше 50 лет максимальный размер лимфоузлов в норме составлял 11 мм [88]. Такую зависимость можно объяснить тем, что лимфатические узлы претерпевают изменения в течение всей жизни, с возрастом происходит утолщение капсулы и трабекул лимфатических узлов (преимущественно соматических), срастание лежащих рядом узлов, в результате чего у людей старшего возраста преобладают более крупные лимфатические узлы [58].

По данным Летьгина А. Ю., основанным на многолетнем изучении возможностей низкопольной и высокопольной МРТ при лимфаденопатиях различных локализаций, максимальные размеры лимфоузлов средостения в норме не должны превышать 7–8 мм [10; 35–37].

Данные о размерах пристеночных лимфатических узлов в литературе крайне ограничены. Диафрагмальные лимфоузлы считаются увеличенными, если их размер превышает 5 мм по короткой оси. Выявление ретрокруральных, межреберных, внутренних маммарных лимфоузлов любых размеров должно считаться патологией [154].

Различия размеров неизмененных лимфоузлов в разных сайтах и возрастных группах, колебания максимальных допустимых размеров по данным разных авторов, возможность наличия опухолевых депозитов в неувеличенных лимфоузлах, большое количество неопухолевых причин увеличения лимфоузлов указывает на несовершенство размерного критерия в разграничении доброкачественных и злокачественных форм внутригрудной лимфаденопатии и

необходимость поиска дополнительных дифференциально-диагностических критериев.

1.4 Роль методов лучевой диагностики при внутригрудной лимфаденопатии

1.4.1 Традиционное рентгенологическое исследование

Первоочередными методами лучевой диагностики и скрининга патологии органов дыхания являются рентгенография и флюорография, на долю которых в нашей стране традиционно приходится более половины всех выполняемых лучевых исследований органов грудной клетки в год [78].

Внутригрудные лимфатические узлы не участвуют в формировании теневой картины корней легких и средостения в норме и только при значительном их увеличении и выходе в краеобразующее положение могут быть визуализированы на рентгенограммах, что проявляется такими рентгенологическими симптомами, как расширение корней легких с полициклическими контурами (при увеличении лимфоузлов 10–14-го сайтов), а также расширение и изменение конфигурации срединной тени, которое может быть обусловлено как увеличением медиастинальных лимфатических узлов, так и новообразованиями органов средостения, патологией сердца и крупных сосудов [66; 134].

Поэтому глубокое понимание нормальной рентгенологической картины грудной клетки является залогом раннего выявления патологических изменений структур средостения по рентгеновским изображениям и своевременного направления пациента на уточняющие диагностические исследования. Линейная томография, ранее широко используемая в качестве уточняющей методики, с повышением доступности компьютерной томографии утратила свою ценность и используется только в случае невозможности проведения компьютерной томографии [79].

1.4.2 Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование, широко используемое для оценки поверхностных лимфоузлов, так же может применяться и при внутригрудной лимфаденопатии.

При традиционном ультразвуковом исследовании из яремного (над вырезкой грудины), надключичного и парастернального (через межреберья) доступов могут быть визуализированы лимфатические узлы 2-го, 3а, 4R сайтов, иногда 4L, 5-го, 7-го сайтов, а также парастернальные и перикардальные лимфоузлы [87; 183; 184].

В настоящее время перспективным и активно развивающимся методом ультразвукового исследования при патологии органов грудной клетки является эндосонография из трансбронхиального и чреспищеводного доступов [79]. Для трансбронхиального ультразвукового исследования доступны лимфоузлы 2R/L, 3-го, 4R/L, 7-го, 10–11R/L сайтов, а иногда и 9-го сайта, для чреспищеводного – лимфоузлы 2L, 3P, 4L, 7–9-го и, значительно реже, 2R и 4R сайтов. Лимфатические узлы 12–14-го сайтов могут быть визуализированы только при трансбронхиальном УЗИ с использованием радиальных минидатчиков [183; 184].

Таким образом, каждый из доступов применим в визуализации лимфатических узлов определенных сайтов и не позволяет провести одномоментную оценку всех внутригрудных лимфоузлов. В настоящее время эндосонография все шире используется в качестве навигационной методики при выполнении малоинвазивных диагностических процедур (биопсия лимфатических лимфоузлов при трансбронхиальном и чреспищеводном доступе) [183; 184], но в первичной диагностике внутригрудной лимфаденопатии не играет самостоятельной роли.

Критериями злокачественного поражения лимфоузлов при ультразвуковом исследовании в В-режиме являются размер более 10 мм по короткой оси, округлая форма, четкие контуры, гетерогенная структура, визуализация гипоэхогенных зон некроза, отсутствие дифференцировки лимфоузлов на области коры и ворот,

признаки некроза в структуре [115; 184]. При наличии более 4-х из указанных критериев вероятность злокачественного поражения достигает 96 % [184]. Такие дополнительные методики ультразвукового исследования, как энергетическая и цветовая доплерография, эластография, эхоконтрастирование позволяют получить дополнительные данные об архитектонике, васкуляризации, резистентности, эластичности и перфузии лимфатических узлов, которые при совмещении их с серошкальными изображениями позволяют выбирать наиболее подозрительные лимфатические узлы и отдельные зоны в структуре лимфоузлов для выполнения прицельной биопсии, однако не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы заменить морфологическое исследование [103; 115; 184].

1.4.3 Компьютерная томография

Компьютерная томография (КТ) характеризуется высокой точностью в диагностике патологических изменений органов и тканей грудной клетки, позволяет визуализировать все группы пристеночных и висцеральных внутригрудных лимфатических узлов, является основным методом уточняющей диагностики распространенности внутригрудной лимфаденопатии и определения маршрутизации пациентов по результатам оценки совокупности выявленных изменений в грудной клетке.

В большинстве случаев лимфатические узлы средостения хорошо дифференцируются при нативной КТ на фоне окружающей их жировой клетчатки. При слабом развитии медиастинальной клетчатки, для разграничения лимфоузлов от кровеносных сосудов (что особенно важно при оценке лимфоузлов корней легких) следует применять внутривенное контрастирование.

Нормальные лимфатические узлы обычно имеют овальную или бобовидную форму, однородную структуру, плотность лимфатических узлов при нативном исследовании эквивалентна другим мягким тканям, размер не превышает 1 см по короткой оси [4; 31; 60; 77; 102; 170].

КТ в диагностике метастатического поражения лимфоузлов

Основным признаком метастатического поражения считается увеличение лимфатических узлов более 10 мм по наименьшему аксиальному диаметру [4; 31; 60; 77; 102; 170].

Оценке диагностической эффективности размерного критерия в выявлении метастазов в лимфоузлах посвящено большое количество исследований, главным образом направленных на изучение возможностей КТ в определении N-стадии НМРЛ. По данным разных авторов чувствительность КТ в диагностике метастазов находится в диапазоне 57–81 %, специфичность – 40–81 %, точность – 50–72 % [4; 5; 31; 60; 77; 80; 137]. Низкие показатели объясняются как возможностью наличия микрометастазов в неувеличенных лимфатических узлах, так и высокой частотой реактивной гиперплазии лимфоузлов, особенно у пациентов с центральным раком легкого, осложненным ателектазом или ретрообструктивной пневмонией [4; 31; 77].

По данным Prenzel R. L. и соавт., исследовавших 2891 лимфоузел у 256 пациентов с НМРЛ, частота обнаружения метастазов в неувеличенных (≤ 10 мм) лимфоузлах составила 44 %. Только у 12 % пациентов с верифицированными метастазами в лимфоузлах размер всех пораженных лимфоузлов превышал 10 мм, в то время как 77 % пациентов с подтвержденным отсутствием метастазов имели как минимум один увеличенный (> 10 мм) лимфатический узел [137]. По данным других авторов, частота обнаружения «скрытых» метастазов в лимфатических узлах нормального размера составляет 5–24 % [4; 31; 77].

Однако ряд авторов указывает на прямую зависимость частоты метастатического поражения и размера лимфоузлов у пациентов с НМРЛ [31; 178]. По результатам мета-анализа 14 исследований, проведенного A. J. de Langen и соавт., частота метастатического поражения лимфоузлов размером в пределах 1–1,5 см по наименьшему диаметру составила 9–42 %, в пределах 1,6–2 см – 19–75 %, а при размере лимфоузлов более 2 см – 27–100 % [178]. По данным Чойнозонова Е. Л. и соавт., диаметр лимфоузла более 1,5 см в 88 % случаев свидетельствует о возможных метастазах [31].

В исследовании Schorder W. и соавт. при раке пищевода не установлено значимой корреляции между размерами лимфатических узлов и частотой их метастатического поражения [154]. В исследовании было проанализировано 1196 лимфатических узлов, 129 из которых (10,8 %) содержали опухолевые клетки по результатам морфологического исследования. Средний размер не содержащих метастазы лимфатических узлов составил 5 мм, в то время как средний размер пораженных метастазами лимфоузлов составил 6,7 мм и только 12 % пораженных метастазами лимфатических узлов превышали 10 мм. Однако в исследовании Dhar D. K. и соавт. показано, что выживаемость прооперированных по поводу рака пищевода пациентов значимо выше в группе, где размеры пораженных метастазами лимфоузлов не превышали 1 см, по сравнению с группой пациентов, у которых пораженные метастазами лимфоузлы были более 1 см [154].

Хотя пороговый размер лимфоузлов, равный 1 см, принят для всех диагностических методов, в исследовании Udoji T. N. и соавт. показана слабая корреляция между размерами одних и тех же лимфоузлов, измеренными по аксиальным компьютерным томограммам и эндобронхиальным сонограммам у пациентов с увеличением лимфоузлов различного характера. По данным авторов, доброкачественно измененные лимфоузлы имели большие размеры при УЗИ, а пораженные злокачественным процессом – при КТ. Кроме того, 65 % лимфоузлов, которые при первоначальной оценке по аксиальным КТ-изображениям были расценены как неизмененные (не превышали 1 см), по реконструированным коронарным изображениям превышали принятый пороговый размер, а 24 % из этих лимфоузлов содержали злокачественные клетки по данным гистологического исследования. В выводах авторы еще раз подчеркнули несовершенство размерного критерия и целесообразность его уточнения при определении лимфоузлов, требующих проведения биопсии [140].

Дополнительным признаком, позволяющим заподозрить метастатическое поражение, является изменение формы лимфоузлов. Пораженные метастазами лимфоузлы чаще имеют округлую форму. Кроме того, уровень предсказания злокачественного поражения лимфатических узлов у пациентов с раком легкого

при выпуклом контуре лимфоузла в направлении легочной паренхимы составляет 95 %, в то время как при вогнутом или выпрямленном контуре лимфоузла точность исключения метастатического поражения так же составляет 95 % [60; 102; 170].

Наличие кальцинатов в структуре лимфоузлов, хотя и более типично для доброкачественных процессов (саркоидоз, туберкулез, пневмокониозы), также может встречаться при метастазах остеосаркомы, хондросаркомы, карциноидных и слизеобразующих опухолей, поэтому не имеет существенного значения в дифференциальной диагностике [77; 98; 102]. Диффузное же повышение плотности лимфатических узлов (> 60 HU) по результатам исследования Kim Y. и соавт. является высокоспецифичным признаком доброкачественных изменений лимфоузлов [131]. Плотность лимфатических узлов при метастатическом поражении и доброкачественных изменениях в данном исследовании составила $40,4 \pm 9,3$ HU и $59,4 \pm 19,5$ HU соответственно, пороговое значение плотности, равное 60 HU, позволило дифференцировать доброкачественные изменения от метастатического поражения с чувствительностью 46 % и специфичностью 99 %, площадь под кривой составила 0,8.

Понижение плотности лимфатических узлов при нативном исследовании (от -20 HU до $+20$ HU, т.е. выше плотности жировой ткани, но меньше плотности мышечной ткани) является признаком некроза в структуре лимфатических узлов, что может встречаться как при метастатическом поражении, так и при доброкачественных процессах (туберкулез, атипичный микобактериоз, болезнь Уиппла, абсцессы). Таким образом, данный признак не может быть использован в качестве надежного дифференциально-диагностического критерия метастатического поражения [102; 171].

Современные возможности аппаратуры и программного обеспечения позволяют проводить детальный комплексный количественный анализ структуры и формы медиастинальных лимфоузлов по нативным компьютерным томограммам. Текстурный анализ томографических изображений – это активно развивающаяся в последнее время компьютер-ассоциированная методика оценки

тканевой гетерогенности, недоступной для визуализации человеческим зрением, не подверженная влиянию субъективизма и опыта исследователя. Методика позволяет количественно оценивать гетерогенность ткани (обусловленную такими проявлениями злокачественного процесса, как неоангиогенез, клеточная инфильтрация, некроз, миксоидная дегенерация) по распределению серой шкалы на цифровых изображениях. Вауанати Н. и соавт. исследовали возможности текстурного анализа в сочетании с количественной оценкой формы лимфатических узлов в диагностике метастазов рака легкого. При оценке формы лимфоузлов учитывались соотношения периметра, площади и радиуса лимфоузлов, количественно отражающие изменение формы пораженных метастазами лимфоузлов с утратой нормальной овоидной и приобретением округлой формы. Чувствительность и специфичность комплексного количественного анализа текстуры и формы лимфатических узлов в диагностике метастазов составили 81 % и 80 % соответственно. Кроме того, методика позволила диагностировать метастазы в неувеличенных лимфатических узлах в 86 % (12 из 14 лимфатических узлов) случаев [165].

Дополнительную информацию в диагностике метастатического поражения лимфоузлов в ряде случаев позволяет получить внутривенное контрастирование. Так, для метастазов некоторых гипervasкулярных опухолей, таких как меланома, опухоли щитовидной и паращитовидных желез, карциноид, почечноклеточный рак, гемангиома, лейомиосаркома, типичным признаком является интенсивное накопление контрастного препарата в структуре лимфатических узлов, которое, однако, может наблюдаться и при доброкачественной ангиофолликулярной гиперплазии лимфатических узлов (болезнь Кастлемана) [76; 97; 102]. Кроме того, использование внутривенного контрастирования позволяет с большей уверенностью, по сравнению с нативным исследованием, диагностировать зоны некроза в структуре лимфатических узлов в виде аваскулярных участков пониженной плотности с периферическим ободком контрастного усиления.

В исследовании Kim Y. и соавт. показано, что прирост плотности медиастинальных лимфатических узлов без признаков некроза в структуре при

внутривеном контрастировании по сравнению с нативным исследованием в случае метастатического поражения лимфоузлов (у пациентов с раком легкого, молочной железы, почки, кишки, языка, мягкого неба, тимуса) статистически значимо выше, чем при доброкачественных изменениях (главным образом, при реактивной гиперплазии, ставшей причиной увеличения 95 % включенных в исследование доброкачественно измененных лимфоузлов) – $36,6 \pm 22,3$ HU и $27,3 \pm 19,6$ HU соответственно [131].

Однако следует принимать во внимание, что возможности измерения плотности как при нативном исследовании, так и при проведении внутривеном контрастирования, ограничены при небольших размерах лимфатических узлов вследствие эффекта объемного усреднения, а также зависят от настройки оборудования и позиционирования области интереса при выполнении измерений, что не позволяет с уверенностью опираться на значения плотности лимфатических узлов при проведении дифференциальной диагностики.

Новые возможности количественной оценки накопления и распределения йода при внутривеном контрастировании открылись с внедрением в практику двухэнергетической компьютерной томографии, позволяющей получать два набора коэффициентов ослабления при использовании в процессе сканирования разных энергий излучения с последующим синтезом йодных, водных и виртуальных нативных изображений. В исследовании Rizzo S. и соавт. обнаружено менее интенсивное накопление йода (оцениваемое в $\text{мг}/\text{см}^3$) в пораженных метастазами рака легкого лимфатических узлах по сравнению с нормальными. Кроме того, в нормальных лимфоузлах определялось более интенсивное накопление йода в центральной части лимфоузлов (где в норме располагаются сосуды ворот) по сравнению с периферическими отделами (где находятся лимфоциты), при этом градиент плотности достигал 20–30 %. В то же время при метастатическом поражении отмечалось равномерное распределение йода в структуре лимфоузлов, объясняемое тем, что опухолевая инфильтрация приводит к сдавлению сосудов ворот и индуцирует неоангиогенез с формированием в структуре лимфоузла диффузной аберрантной сосудистой сети

[148]. В данном исследовании не оценивались размеры лимфоузлов, а нормальными считались лимфатические узлы с подтвержденным отсутствием метастазов без указаний на наличие в лимфоузлах других (например, реактивных) изменений. Однако, полученные данные тесно коррелировали с результатами морфологического исследования, что указывает на перспективность методики и целесообразность более глубокого изучения ее возможностей.

Помимо вышеперечисленных дифференциально-диагностических признаков (изменение размеров, формы и структуры лимфатических узлов), характерной чертой метастатического поражения является локализация увеличенных лимфоузлов в соответствии с путями лимфооттока от первичной опухоли с последовательным их вовлечением в патологический процесс [77; 154]. Оцениваемая при КТ распространенность поражения внутригрудных лимфатических узлов при опухолях внутригрудной локализации, а также при раке молочной железы, определяет N-стадию опухолевого процесса, влияющую на выбор лечебной тактики [42; 52; 62–64; 154].

Показано, что при раке легкого последовательность метастатического поражения регионарных лимфоузлов зависит от локализации опухоли. Периферические опухоли в большинстве случаев метастазируют в лимфоузлы корней легких, а затем – в лимфоузлы средостения. При этом опухоли верхней доли правого легкого метастазируют преимущественно в правые паратрахеальные лимфоузлы и узлы переднего средостения, а опухоли средней и нижней долей правого легкого – вначале в бифуркационные лимфатические узлы, а затем в лимфоузлы правой паратрахеальной группы и переднего средостения. Опухоли верхней доли левого легкого метастазируют в субаортальные и парааортальные лимфоузлы, а опухоли нижней доли левого легкого – в бифуркационные и субаортальные лимфоузлы. Иногда возможно метастатическое поражение лимфатических лимфоузлов средостения в обход лимфоузлов корней легких, что чаще встречается при опухолях верхних долей легких. Еще более редкая ситуация – прямое распространение метастазов в системный кровоток при отсутствии метастатического поражения лимфоузлов средостения и корней легких,

обусловленное наличием сообщения сегментарной лимфатической сети с грудным протоком [154]. Детальная характеристика критериев установления N1–3 стадий рака легкого, основанных на выявлении признаков метастатического поражения лимфатических узлов различных сайтов [62; 127], приведена в таблице 2.

Таблица 2 – N-дескрипторы рака легкого

Сторона поражения	N-стадия	Соответствующие сайты
Правое легкое	N1	10–14R
	N2	2R, 3A ¹ , 3P, 4R, 7, 8 ² , 9R
	N3	1R/L, 2L, 3A ³ , 4L, 5, 6, 8 ⁴ , 9–14L
Левое легкое	N1	10–14L
	N2	2L, 3A ³ , 4L, 5, 6, 7, 8 ⁴ , 9L
	N3	1R/L, 2R, 3A ¹ , 3P, 4R, 8 ³ , 9–14R
Примечания: ¹ расположенные справа от средней линии трахеи; ² расположенные справа от средней линии пищевода; ³ расположенные слева от средней линии трахеи; ⁴ расположенные слева от средней линии пищевода.		

Лимфатическая система пищевода представлена густой непрерывной подслизистой сетью лимфатических сосудов, широко сообщающейся с расположенным рядом грудным протоком, что объясняет распространенность «прыгающих» метастазов. Для опухолей грудного отдела пищевода регионарными являются околопищеводные, паратрахеальные, бифуркационные лимфатические узлы, узлы корней легких, задние медиастинальные и диафрагмальные лимфоузлы [64; 154]. Решающим в определении N-стадии рака пищевода является количество пораженных регионарных лимфоузлов – N1-стадия устанавливается при поражении 1–2, N2-стадия – 3–6, N3-стадия – 7 и более регионарных лимфоузлов [64].

При мезотелиоме плевры N1-стадии соответствует поражение ипсилатеральных лимфоузлов 10–14-го сайтов, N2-стадии – бифуркационных, а

также ипсилатеральных медиастинальных лимфоузлов, N3-стадии – ипсилатеральных внутренних маммарных, а также контрлатеральных медиастинальных и внутренних маммарных лимфоузлов [42; 154].

Обнаружение при КТ признаков метастатического поражения ипсилатеральных внутренних маммарных лимфоузлов при раке молочной железы соответствует N2 или N3 (при сочетанном поражении внутренних маммарных и аксиллярных лимфоузлов на стороне поражения) стадии [63; 154].

Комплексный анализ размеров, формы и структуры лимфатических узлов в сочетании со знанием путей лимфооттока помогает повысить точность выявления метастатического поражения лимфоузлов, однако недостаточная специфичность вышеописанных КТ-признаков требует проведения морфологического исследования для верификации диагноза.

КТ в дифференциальной диагностике других наиболее распространенных форм внутригрудной лимфаденопатии

В литературе широко освещены паттерны внутригрудной лимфаденопатии при таких заболеваниях, как саркоидоз [31; 71; 75; 77; 89; 124; 164], лимфома [32; 73; 74; 77; 154] и туберкулез [9; 77; 125; 181; 182], являющихся наиболее частыми причинами увеличения внутригрудных лимфоузлов наряду с метастатическим поражением. Дифференциальная диагностика перечисленных заболеваний при отсутствии сопутствующих изменений в легочной ткани основывается в основном на локализации пораженных лимфатических узлов в грудной полости с преимущественным вовлечением тех или иных сайтов.

Для саркоидоза наиболее типичным является двустороннее симметричное поражение лимфоузлов корней легких в сочетании с увеличением правых паратрахеальных лимфоузлов, встречающееся в 95 % случаев. У 50 % пациентов вышеописанная картина сочетается с увеличением левых паратрахеальных, бифуркационных и аортопульмональных лимфоузлов. Иногда наблюдается несимметричное поражение лимфоузлов, а также вовлечение лимфоузлов нетипичной локализации (внутренних маммарных, паравертебральных и ретрокруральных групп, лимфоузлов переднего средостения). Изолированное

одностороннее (чаще, правостороннее) увеличение лимфоузлов корней легких встречается менее чем у 5 % пациентов. Еще более редким является поражение лимфоузлов средостения без вовлечения лимфоузлов корней легких. Нетипичные формы поражения наблюдается в основном у пациентов старше 50 лет.

Увеличенные лимфатические узлы при саркоидозе, как правило, множественные, имеют однородную структуру, ровные и четкие контуры без признаков инфильтрации окружающей клетчатки и прилежащих анатомических структур. При тесном расположении лимфатические узлы формируют конгломераты с полициклическими контурами. Обызвествления в структуре лимфоузлов, как и при других хронических гранулематозных процессах, могут встречаться при длительном течении заболевания (частота обызвествления при давности процесса более 5 лет составляет 3 %, а при течении заболевания более 10 лет – 20 %).

Для лимфомы Ходжкина наиболее характерно поражение лимфатических узлов переднего средостения, или преваскулярного пространства, и паратрахеальных областей. Лимфоузлы могут располагаться изолированно, но чаще сливаются в конгломераты с неровными контурами или солитарное новообразование мягкотканной плотности. Бифуркационные, диафрагмальные, околопищеводные и внутренние маммарные лимфоузлы вовлекаются в патологический процесс с убывающей частотой.

Для неходжкинских лимфом более характерно поражение лимфатических узлов различных сайтов, в том числе и без вовлечения лимфоузлов переднего средостения и паратрахеальных областей, однако частота поражения последних двух групп лимфоузлов остается наиболее высокой. Бифуркационные лимфоузлы, узлы корней легких, заднего средостения (парааортальные, паравертебральные и ретрокруральные) и перикардальной группы могут быть вовлечены в патологический процесс с убывающей частотой.

Изолированное вовлечение лимфоузлов корней легких при лимфомах встречается крайне редко.

В структуре лимфатических узлов при лимфомах могут встречаться зоны некроза, более отчетливо визуализирующиеся при внутривенном контрастировании. Также возможна инфильтрация окружающих лимфатические узлы жировой клетчатки с типичными для злокачественного процесса признаками инвазии окружающих структур (медиастинальной плевры, легочной ткани и кровеносных сосудов, перикарда, эмплевральной клетчатки). Обычные изменения в структуре лимфоузлов до лечения встречаются менее чем в 1 % случаев и ассоциируются с агрессивными формами заболевания.

Для туберкулеза характерным является одностороннее поражение бронхопульмональных лимфоузлов, сочетающееся в порядке убывания с вовлечением смежных групп лимфоузлов (бифуркационных, трахеобронхиальных и паратрахеальных) на стороне поражения, хотя такие варианты, как двустороннее поражение лимфоузлов корней легких и изолированное поражение медиастинальных лимфоузлов, тоже описаны.

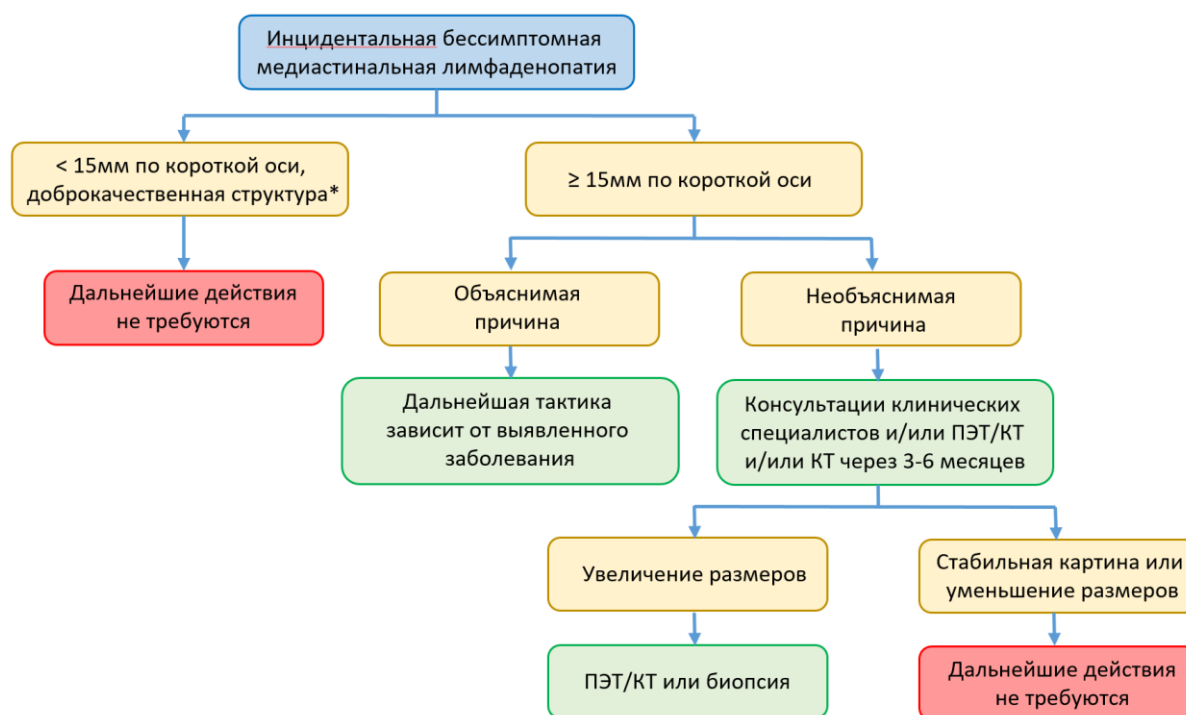
Дополнительную информацию для дифференциальной диагностики дает внутривенное контрастирование. Так, для саркоидоза характерно умеренное равномерное накопление контрастного препарата в структуре лимфатических узлов. Наличие некроза в лимфоузлах с периферическим ободком контрастного усиления различной толщины является более типичным для туберкулеза по сравнению с лимфомами. В исследовании Tang S. S. и соавт. при туберкулезе периферическое контрастное усиление с наличием некроза в лимфоузлах было обнаружено у 78 % пациентов, в то время как гомогенное накопление контрастного препарата – только у 8 % пациентов. У оставшихся 14 % пациентов с туберкулезом наблюдались как лимфатические узлы с некрозом, так и без него. В этом же исследовании у пациентов с лимфомой в большинстве случаев (63 % пациентов как при лимфоме Ходжкина, так и при неходжкинских лимфомах) отмечалось равномерное накопление контрастного препарата в лимфоузлах; периферическое контрастирование лимфоузлов с наличием некроза в центре наблюдалось у 6 % пациентов с лимфомой Ходжкина и 3 % пациентов с неходжкинскими лимфомами, у остальных пациентов определялись как

лимфоузлы с некрозом, так и без него [108]. Таким образом, как локализация увеличенных лимфоузлов в средостении, так и характер контрастирования не позволяют с уверенностью дифференцировать перечисленные заболевания.

КТ при инцидентальной медиастиальной лимфаденопатии

Американским колледжем радиологии разработан и опубликован в 2018 году проект рекомендаций, определяющий алгоритм действий при случайно выявленной во время проведения компьютерной томографии медиастиальной лимфаденопатии [139]. Факторами, определяющими диагностическую тактику, являются размер лимфоузлов, наличие сопутствующих изменений в легочной ткани, а также клиничко-анамнестические данные. Проект рекомендаций предполагает разделение выявленных при КТ грудной клетки изменений на «вероятно доброкачественные», не требующие дальнейших действий и «неопределенные», предполагающие комплексное клиническое обследование и/или проведение ПЭТ/КТ и/или проведение КТ в динамике через 3–6 месяцев. Согласно этим рекомендациям, случайно выявленные единичные лимфатические узлы до 15 мм с типичной для доброкачественных изменений структурой при отсутствии других изменений и клиничко-анамнестических данных, указывающих на возможность опухолевого процесса, не требуют дальнейших действий. При выявлении лимфоузлов, превышающих 15 мм по короткой оси, в случае объяснимой причины лимфаденопатии (например, такие заболевания, как эмфизема, интерстициальные пневмонии, сердечно-сосудистые заболевания, саркоидоз) предполагается дальнейшее ведение пациентов в соответствии с общепринятой для выявленной патологии тактикой. В случае необъяснимой причины лимфаденопатии (подозрение на лимфому, недиагностированное метастатическое поражение, включая метастазы рака яичка у молодых мужчин, а также инфекционный процесс) предполагается проведение консультаций клинических специалистов, комплексное обследование с решением вопроса о проведении ПЭТ/КТ и/или динамическое КТ-наблюдение. При дальнейшем увеличении лимфатических узлов рекомендуется проведение ПЭТ/КТ или биопсии. При стабильных размерах или уменьшении лимфатических узлов в

динамике дальнейшие действия не требуются. Схема последовательности действий, предложенная в вышеуказанном проекте рекомендаций, представлена на рисунке 1. В данной схеме желтым цветом промаркированы этапы сбора и анализа клинических данных, зеленым – рекомендации к дальнейшим действиям, красным – указания на завершение дальнейшего диагностического поиска, когда предполагается доброкачественный генез лимфаденопатии.



Примечание – * дальнейшие действия могут потребоваться при наличии многочисленных мелких лимфоузлов

Рисунок 1 – Алгоритм действий при инцидентальной медиастинальной лимфаденопатии

Таким образом, компьютерная томография является методом выбора в первичной оценке внутригрудных лимфатических узлов, позволяющим, опираясь на полученную информации о размерах, структуре и локализации лимфоузлов в грудной клетке, а также о сопутствующих изменениях в легких, в совокупности с клиническими и анамнестическими данными, выбрать оптимальную дальнейшую

диагностическую тактику и маршрутизацию пациентов с внутригрудной лимфаденопатией.

1.4.4 Радионуклидные методы исследования

Диагностика метастатического поражения лимфатических узлов

Диагностика метастатического поражения внутригрудных лимфоузлов с помощью методов ядерной медицины основана на способности последних визуализировать и оценивать метаболическую активность опухолевой ткани благодаря оценке накопления в ней туморотропных РФП. Точная пространственная локализация опухолевых очагов стала возможной благодаря развитию гибридных технологий, сочетающих в одном исследовании радионуклидные методы и компьютерную томографию, таких как позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Такая новейшая гибридная методика, как ПЭТ, совмещенная с магнитно-резонансной томографией, значительно менее распространена.

Наибольшее распространение в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов получила ПЭТ/КТ с меченой ^{18}F -флуоро-2-дезоксид-глюкозой (^{18}F -ФДГ). Аккумуляция этого индикатора в клетках прямо пропорциональна интенсивности гликолиза, активность которого повышается как при злокачественных опухолях, так и при воспалительных процессах [48; 61]. Вероятность метастатического поражения лимфатических узлов возрастает с увеличением интенсивности поглощения РФП, которая обычно оценивается количественно с измерением значения стандартизованного уровня захвата (SUV, standardized uptake value) [106]. Наиболее часто для разграничения доброкачественных и злокачественных процессов используется пороговое значение ($\text{SUV}_{\max} \geq 2,5$) [48; 61; 106].

Исследованию диагностической эффективности ПЭТ/КТ в выявлении метастазов НМРЛ в лимфатических узлах средостения и корней легких

посвящено большое количество работ. По результатам мета-анализа 14 исследований суммарная чувствительность ПЭТ/КТ в диагностике метастатического поражения медиастинальных лимфоузлов составила 68 % (95 % доверительный интервал (ДИ): 56–78), специфичность – 95 % (95 % ДИ: 91–97) [107].

В более позднем мета-анализе суммарные чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ при использовании в качестве критерия метастатического поражения более высокой метаболической активности лимфоузлов по сравнению с фоном по результатам анализа 18 исследований составили 77,4 % (95 % ДИ: 65,3–86,1) и 90,1 % (95 % ДИ: 85,3–93,5) соответственно. В случае использования в качестве дифференциально-диагностического критерия метастатического поражения уровня $SUV \geq 2,5$ суммарные чувствительность и специфичность методики по результатам анализа 12 исследований составили 81,3 % (95 % ДИ: 70,2–88,9) и 79,4 % (95 % ДИ: 70–86,5) соответственно. Авторы отмечают значительную гетерогенность исследований, влияние на точность исследований таких факторов, как страна проведения исследования, процент пациентов с аденокарциномой от общего количества включенных в исследование пациентов, общий объем выборки, доза ^{18}F -ФДГ и тип сканера [158].

Ложноположительные результаты ПЭТ/КТ связаны с повышенной фиксацией ^{18}F -ФДГ ($SUV \geq 2,5$) при реактивной гиперплазии лимфоузлов, воспалительных и гранулематозных процессах, ложноотрицательные результаты с отсутствием или едва различимым накоплением ^{18}F -ФДГ возможны при медленно растущих (например, нейроэндокринных) и слизеобразующих опухолях легких, а также при небольших размерах пораженных метастазами лимфатических узлов [48; 61; 106; 133; 144; 158]. Однако в случае гиперфиксации РФП в неувеличенных лимфоузлах (≤ 1 см) специфичность ПЭТ/КТ достигает 98 % [138].

Для повышения точности ПЭТ/КТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов ряд исследователей предлагает комбинированный анализ SUV лимфатических узлов с КТ-данными

(минимальный и максимальный размер лимфоузла и их соотношение, плотность лимфатических узлов), вычисление соотношения SUV_{max} лимфоузла и первичной опухоли, а также расчет индекса SUV (SUV_{max} лимфоузла / SUV_{max} первичной опухоли \times максимальный диаметр опухоли) [49; 156; 166; 175]. Предварительные результаты данных исследований показывают перспективность комбинированного анализа вышеуказанных критериев и целесообразность уточнения возможностей такого подхода в диагностике метастатического поражения лимфоузлов в более масштабных исследованиях.

В настоящее время общепризнанным фактом является необходимость морфологической верификации подозрительных на метастатическое поражение лимфатических узлов, обусловленная высокой частотой ложноположительных результатов при воспалительных процессах и реактивной гиперплазии лимфоузлов, а также возможностью ложноотрицательных результатов при ПЭТ-негативных увеличенных лимфоузлах [133; 144].

В ряде исследований, посвященных изучению возможностей ОФЭКТ с различными РФП (^{99m}Tc -тетрофосмин, ^{99m}Tc -технетрил, ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрил) в диагностике метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при НМРЛ, так же получены более высокие показатели точности по сравнению с КТ [5; 47; 65; 67; 142; 179]. Чувствительность и специфичность ОФЭКТ в выявлении метастазов в работах разных авторов варьируют в диапазоне 58–100 % и 66–100 % соответственно, что дает возможность рассматривать методику как более дешевую и доступную альтернативу ПЭТ/КТ, однако требуется обобщение и систематизация имеющихся данных в крупных мета-анализах.

В выявлении метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке пищевода по результатам нескольких мета-анализов [146; 169; 172] общая чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ находится в диапазоне 57–66 %, специфичность – 85–96 %, в то время как общие чувствительность и специфичность КТ по результатам анализа 17 исследований составили 50 % и 83 % соответственно [169]. Авторы указывают на ограниченные возможности

ПЭТ/КТ в выявлении метастазов в лимфатических узлах диаметром менее 1 см, сложности в оценке расположенных рядом с первичной опухолью лимфатических узлов, а также ложноположительные результаты при воспалительных и гранулематозных процессах в лимфоузлах.

Литературные данные о точности ПЭТ/КТ в выявлении регионарных метастазов при мезотелиоме плевры разноречивы, чувствительность варьирует в диапазоне 11–78 %, специфичность – 93–100 % [152; 159].

Диагностика других наиболее распространенных форм внутригрудной лимфаденопатии (саркоидоз, лимфома, туберкулез)

Гиперфиксация РФП как при опухолевых, так и при активных гранулематозных процессах, лежит в основе использования методов ядерной медицины для стадирования и мониторинга лимфом [13; 22; 23; 50; 51; 57; 85; 100], а также для оценки распространенности и активности воспалительного процесса при саркоидозе [19; 23; 55; 124; 180] и туберкулезе [155; 157; 185], и не дает возможности применять радионуклидные методы для дифференциальной диагностики перечисленных заболеваний.

Роль ПЭТ/КТ при инцидентальной лимфаденопатии в настоящее время до конца не определена [139]. Это объясняется этиологической структурой инцидентальной лимфаденопатии, в которой преобладают доброкачественные формы, такие как реактивная гиперплазия и саркоидоз [91; 141]. Так, например, при использовании ПЭТ/КТ в качестве дополнительной диагностической опции у пациентов с инцидентальной лимфаденопатией симулирующая злокачественный процесс гиперфиксация РФП наблюдалась у 25 из 29 пациентов с гранулематозными процессами и реактивной гиперплазией [141]. В проекте рекомендаций Американского колледжа радиологии при инцидентальной медиастинальной лимфаденопатии предложено использовать ПЭТ/КТ при высокой вероятности недиагностированного метастатического поражения и лимфомы, а также в случае увеличения размеров лимфоузлов при динамическом наблюдении [139].

Развивающимся направлением повышения точности ПЭТ/КТ в диагностике доброкачественных и злокачественных форм внутригрудной лимфаденопатии является поиск РФП, позволяющих оценивать другие, отличные от метаболической активности, процессы в тканях. Одним из таких препаратов является маркер клеточной пролиферации ^{18}F -фтортимидин. Однако первые результаты использования этого препарата при медиастиальной лимфаденопатии (включая саркоидоз, туберкулез, лимфомы, метастазы рака легкого) у 70 пациентов не показали преимуществ по сравнению с ^{18}F -ФДГ – значения SUV_{\max} доброкачественных и злокачественных форм лимфаденопатии значимо не отличались при использовании обоих препаратов [90].

1.4.5 Традиционная магнитно-резонансная томография

МРТ грудной клетки длительное время оставалась сложной задачей из-за присущей легочной ткани низкой плотности протонов, двигательных артефактов и артефактов магнитной восприимчивости. В нашей стране первые исследования, посвященные изучению возможностей МРТ в стадировании рака легкого и диагностике лимфом грудной клетки, проводились на низкопольных МР-системах Гамовой Е. В., Котляровым П. М., Ловягиным Е. В., Митрофановым Н. А., Нудновым Н. В., Фроловой И. Г., Харченко В. П. и др. [14; 33; 38; 39; 40; 43; 81].

Совершенствование технологии МРТ, включая создание мощных систем градиентов, многоканальных катушек с фазовой решеткой, разработку «быстрых» импульсных последовательностей, методик параллельного сканирования и радиального заполнения k-пространства, создание эхо-планарной визуализации, привело к расширению применения МРТ грудной клетки в клинической практике и росту научного интереса к возможностям метода, в том числе, в оценке внутригрудных лимфатических узлов [130].

В работах Летягина А. Ю., посвященных использованию высокопольной МРТ при лимфаденопатиях различной этиологии и локализации, указывается, что МРТ позволяет дифференцировать в составе лимфатических узлов такие

компоненты, как свободная вода, лимфоидная и соединительная ткань, а в некоторых случаях – опухолевая (метастатическая) ткань. В соответствие с этим автор выделяет следующие типы лимфаденопатии: отечный, гипертрофический, гиперпластический, отечно-гипертрофический, отечно-гиперпластический, склеротический, отечно-склеротический и липидно-склеротический. Однако, автор указывает на отсутствие стандартизации программного обеспечения разных МР-сканеров, что не позволяет проводить детальную количественную оценку МР-сигнала и ограничивает возможности оценки сигнала лишь указанием на его повышение или понижение относительно нормы [35; 36].

В выявлении и оценке размеров внутригрудных лимфоузлов традиционные МР-изображения (T1-, T2-взвешенные, STIR) не уступают компьютерной томографии. Более того, присущий МРТ высокий естественный тканевой контраст позволяет определить кистозные и некротические включения в мягкотканых структурах, отчетливо не определяющиеся по КТ-изображениям, а благодаря возможности бесконтрастной визуализации кровеносных сосудов, МРТ превосходит нативную КТ в визуализации лимфоузлов корней легких, что особенно важно при наличии противопоказаний к КТ с контрастированием [40; 81; 102; 130]. Ограничением МРТ является низкая дифференцировка кальцинатов, обусловленная физическими особенностями метода.

В диагностике метастатического поражения лимфатических узлов средостения и корней легких в исследовании Ohno Y. и соавт. показана более высокая информативность МРТ с использованием синхронизированных с дыханием STIR-изображений по сравнению с КТ. Чувствительность и специфичность МРТ в данном исследовании составили 93 % и 87 % соответственно, эти же показатели для КТ составили 53 % и 83 % соответственно. Интенсивность сигнала пораженных метастазами лимфоузлов была значимо выше интенсивности сигнала лимфоузлов без метастазов как в увеличенных узлах, так и в узлах нормальных размеров [147].

В исследованиях возможностей внутривенного контрастирования в диагностике метастатического поражения лимфоузлов разными авторами

получены различные результаты. Hasegawa I. и соавт. не выявили значимых отличий в контрастировании метастатической и воспалительной лимфаденопатии при использовании методики динамического контрастного усиления гадолиний-содержащим препаратом [163]. Лукьяненко П. И. и соавт. при проведении количественного анализа нативных и постконтрастных изображений, полученных на 12–15-й минуте после введения парамагнетика, обнаружили, что интенсивность аккумуляции контрастного препарата в пораженных метастазами рака легкого лимфоузлах корней легких значительно превышала таковую в контрольной группе [12]. В исследовании Rannu H. K. и соавт. при использовании контрастного препарата на основе ультрамелких суперпарамагнитных частиц оксида железа в группе из 12 пациентов чувствительность методики составила 100 %, а специфичность – лишь 37,5 % из-за ложноположительных результатов при воспалительной лимфаденопатии [150].

1.4.6 Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография

Принципиально новые возможности МРТ в оценке лимфатических узлов открылись с интеграцией в протокол исследования грудной клетки диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), позволяющих оценивать микроскопическое хаотичное тепловое движение (Броуновское движение) молекул воды в исследуемых тканях [110; 111; 120; 132; 135].

Для получения ДВИ обычно используется модификация спин-эхо последовательности (T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани) за счет наложения двух дополнительных градиентных импульсов (диффузионных градиентов) до и после 180° рефокусирующего радиочастотного импульса. Если между включением диффузионных градиентов отсутствует движение протонов, первый градиент дефазировывает спины, а второй – рефазировывает, следовательно, в областях с ограничением диффузии будет зарегистрирован яркий сигнал. Подвижные протоны испытывают воздействие только одного импульса и не

могут быть полностью рефазированы, что приводит к наблюдаемому эффекту «потери» сигнала на ДВИ [111; 135; 151].

Степень «взвешенности» изображения по диффузии коррелирует с величиной b -фактора – параметра ДВИ, характеризующего амплитуду и продолжительность диффузионных градиентов, а также временной интервал между ними. Так, ДВИ, полученные при b -факторе 0 с/мм^2 , по существу являются T2-ВИ с подавлением сигнала от жира и низким пространственным разрешением, диффузия не вносит вклад в контраст изображения. На ДВИ с высоким b -фактором ($800\text{--}1000 \text{ с/мм}^2$) зоны с ограниченной диффузией выглядят яркими на фоне «потери» сигнала от зон со свободной диффузией [111; 135; 151].

Величина диффузии в тканях может быть подвергнута количественному анализу посредством вычисления измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), оцениваемого в $\text{мм}^2/\text{с}$ (площадь, в которой может перемещаться молекула воды в единицу времени), по картам ИКД. Карты ИКД могут быть синтезированы при условии получения ДВИ как минимум с двумя b -факторами. Интенсивность сигнала на ИКД-картах прямо пропорциональна величине диффузии – чем выше величина диффузии в субстрате, тем более яркий сигнал он имеет, и наоборот – зоны с ограниченной диффузией характеризуются темным сигналом на ИКД картах [110; 111; 120; 132; 135].

В злокачественных опухолях происходит выраженное ограничение диффузии как во внеклеточных, так и во внутриклеточных пространствах (вследствие высокой пролиферативной активности клеток с сужением межклеточных пространств, увеличения ядерно-цитоплазматического отношения, накопления макромолекул с повышением вязкости жидких сред), что проявляется повышенным сигналом от опухолевых очагов на ДВИ с высоким b -фактором по сравнению с фоновыми тканями и количественно отражается более низкими значениями ИКД по сравнению с доброкачественными процессами [110; 111; 120; 132; 135; 174]. Для ряда опухолей, включая рак легкого и лимфомы, показана обратная корреляционная связь значений ИКД с маркером пролиферативной

активности Ki-67 [94; 104]. Это создает предпосылки для использования ИКД в качестве суррогатного биомаркера опухолевого процесса [111].

В выявлении метастатического поражения медиастинальных лимфоузлов у пациентов с НМРЛ по результатам проведенного в 2017 г. мета-анализа 43 исследований возможности ДВИ сопоставимы с ПЭТ/КТ. Общие чувствительность и специфичность ДВИ составили 72 % (95 % ДИ: 68–76 %) и 97 % (95 % ДИ: 96–98 %) соответственно, в то время как для ПЭТ/КТ эти показатели оказались ниже (без достижения статистически значимого уровня различий) и составили 65 % (95 % ДИ: 63–67 %) и 93 % (95 % ДИ: 93–94 %) соответственно [101]. В ряде исследований отмечена более низкая частота ложноположительных результатов при ДВИ по сравнению с ПЭТ/КТ при воспалительных процессах. Так, в исследовании Nomori Н. и соавт. при ПЭТ/КТ ложноположительные результаты получены в классификации 18 лимфоузлов (15 – неспецифический лимфаденит, 3 – туберкулез), тогда как по ДВИ все 15 лимфоузлов с лимфаденитом были классифицированы верно, а при туберкулезе так же были получены ложноположительные результаты [112].

При изучении возможностей совмещенной ПЭТ/МРТ в оценке пораженных метастазами лимфоузлов на небольшой группе пациентов с НМРЛ выявлена значимая корреляция между значениями SUV и ИКД, таким образом, оба метода в отдельности характеризуются сопоставимыми возможностями в оценке функциональной активности опухолевой ткани [105].

В то время как возможности ДВ-МРТ в N-стадировании рака легкого оценены в большом количестве научных работ, дифференциальной диагностике других форм медиастинальной лимфаденопатии посвящены единичные исследования [93; 99; 109; 114; 117; 145; 168], обобщенные результаты которых приведены в таблице 3. Разные исследователи использовали различные параметры ДВИ, включая время повторения, время эхо, количество и величина используемых b-факторов, пространственное разрешение (определяемое такими параметрами, как матрица и поле обзора), толщина среза и способ сбора данных.

Таблица 3 – Исследования возможностей ДВИ при медиастиальной лимфаденопатии

Автор, год	ИКД _{ср} ЗЛАП, × 10 ⁻³ мм ² /с	ИКД _{ср} ДЛАП, × 10 ⁻³ мм ² /с	ИКД cut-off, × 10 ⁻³ мм ² /с	Чув, %	Сп %	Количество пациентов, вошедшие нозологии
Коşucu P., 2009 [145]	1,01 ± 0,03	1,51 ± 0,08	—	—	—	35 пациентов. Метастазы рака легкого, саркоидоз, реактивная лимфоидная гиперплазия, некротизирующий гранулематозный лимфаденит
Abdel Razek A.A., 2010 [99]	1,06 ± 0,30	2,39 ± 0,70	1,85	96	71	35 пациентов. Метастазы рака легкого и отдаленных опухолей, лимфома, саркоидоз, туберкулез
Gümüştaş S., 2013 [109]	1,13 ± 0,54	2,07 ± 0,52	1,27	100	81	27 пациентов. Лимфома, саркоидоз
Abdel Razek A.A., 2015 [114]	0,99 ± 0,18	1,35 ± 0,26	1,22	100	78	29 пациентов (дети). Лимфома, лейкемия, метастазы опухоли Вильмса и герминогенной опухоли яичка, туберкулез, саркоидоз, Лангергансоклеточный гистиоцитоз, гистоплазмоз
Ustabasioglu F.E., 2017 [93]	1,03 ± 0,25	1,57 ± 0,56	1,33	66	86	63 пациента. Метастазы рака легкого, рака кишки, лимфома, саркоидоз, туберкулез, реактивная гиперплазия
Sabri. Y.Y. 2017 [168]	Метастазы 1,07 ± 0,33, Лимфома 1,22 ± 0,23	1,90 ± 0,28	—	—	—	23 пациента. Метастазы рака легкого, лимфома, саркоидоз
Abou Youssef H.A. 2019 [117]	1,02 ± 0,32	1,43 ± 0,34	1,15	77	92	30 пациентов. Метастазы рака легкого, лимфома, саркоидоз, туберкулез
<p>Примечания: ЗЛАП – злокачественная лимфаденопатия; ДЛАП – доброкачественная лимфаденопатия; ИКД cut-off – пороговое значение ИКД для разграничения ЗЛАП и ДЛАП; Чув. – чувствительность метода при использовании расчетного порогового ИКД; Сп. – специфичность метода при использовании расчетного порогового ИКД.</p>						

Как видно из таблицы 3, большинство исследований выполнено на небольших группах пациентов с ограниченным количеством нозологий, а полученные средние значения ИКД при доброкачественной лимфаденопатии (а также различных ее формах) и пороговые значения ИКД для разграничения доброкачественных и злокачественных форм лимфаденопатии существенно отличаются по данным разных авторов.

Таким образом, на сегодняшний день вопрос неинвазивной дифференциальной диагностики генеза изменений внутригрудных лимфатических узлов остается открытым. Учитывая имеющиеся данные о возможностях ДВ-МРТ в оценке внутригрудных лимфоузлов у пациентов с раком легкого, а также в диагностике, дифференциальной диагностике и мониторинге онкологических заболеваний в других анатомических областях, представляется перспективным углубленное изучение возможностей ДВ-МРТ для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных форм внутригрудной лимфаденопатии.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн 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».

МРТ выполнялась на томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл с получением традиционных (T1-, T2-взвешенных, в том числе с подавлением сигнала от жировой ткани) и синхронизированных с дыханием диффузионно-взвешенных изображений.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) наличие одного и более увеличенных больше 10 мм по наименьшему диаметру внутригрудных лимфатических узлов при проведении компьютерной томографии 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 – 10 мм);
- 3) отсутствие предшествующей химиотерапии/лучевой терапии по поводу установленного онкологического заболевания;
- 4) отсутствие абсолютных противопоказаний к магнитно-резонансной томографии (наличие кардиостимулятора, ферромагнитных сосудистых клипс).

Критерии исключения:

- 1) неудовлетворительное качество диффузионно-взвешенных изображений;
- 2) не верифицирована этиология лимфаденопатии.

После установления этиологии лимфаденопатии пациенты разделялись на две группы – с доброкачественной лимфаденопатией (ДЛАП) и злокачественной лимфаденопатией (ЗЛАП).

В группе ЗЛАП выделялись 2 подгруппы:

- 1) метастатическое поражение лимфоузлов;
- 2) лимфома.

В группе ДЛАП выделялись следующие подгруппы:

- 1) саркоидоз;
- 2) туберкулез;
- 3) реактивная гиперплазия лимфоузлов.

Верификация этиологии лимфаденопатии осуществлялась следующим образом:

1. Метастатическое поражение лимфатических узлов верифицировалось с помощью биопсии внутригрудных лимфоузлов (при проведении медиастиноскопии / видеоторакоскопии / диагностической торакотомии), лимфодиссекции во время радикальных оперативных вмешательств, биопсии шейного лимфоузла (у пациентки с мелкоклеточным раком легкого), аутопсии с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

2. Морфологическая верификация лимфом осуществлялась при проведении медиастиноскопии в случае локализованных медиастинальных поражений либо с помощью открытой биопсии лимфоузла в шейно-надключичной / аксиллярной области.

3. Саркоидоз верифицировался при морфологическом исследовании биоптатов, полученных с помощью медиастиноскопии.

4. Туберкулез подтверждался клинико-лабораторными данными, при туберкуломах – морфологическим исследованием операционного материала.

5. Реактивная гиперплазия лимфатических узлов подтверждалась гистологически у пациентов, радикально оперированных по поводу периферических образований легких. У пациентов с пневмонией, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), интерстициальными заболеваниями

легких, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) реактивная гиперплазия лимфатических узлов установлена 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-летнего последующего наблюдения.

Оценка диагностической эффективности ДВ-МРТ в дифференциальной диагностике ЗЛАП и ДЛАП проводилась путем сравнения значений ИКД лимфатических узлов при различных формах злокачественной и доброкачественной лимфаденопатии.

Дизайн исследования схематически представлен на рисунке 2.

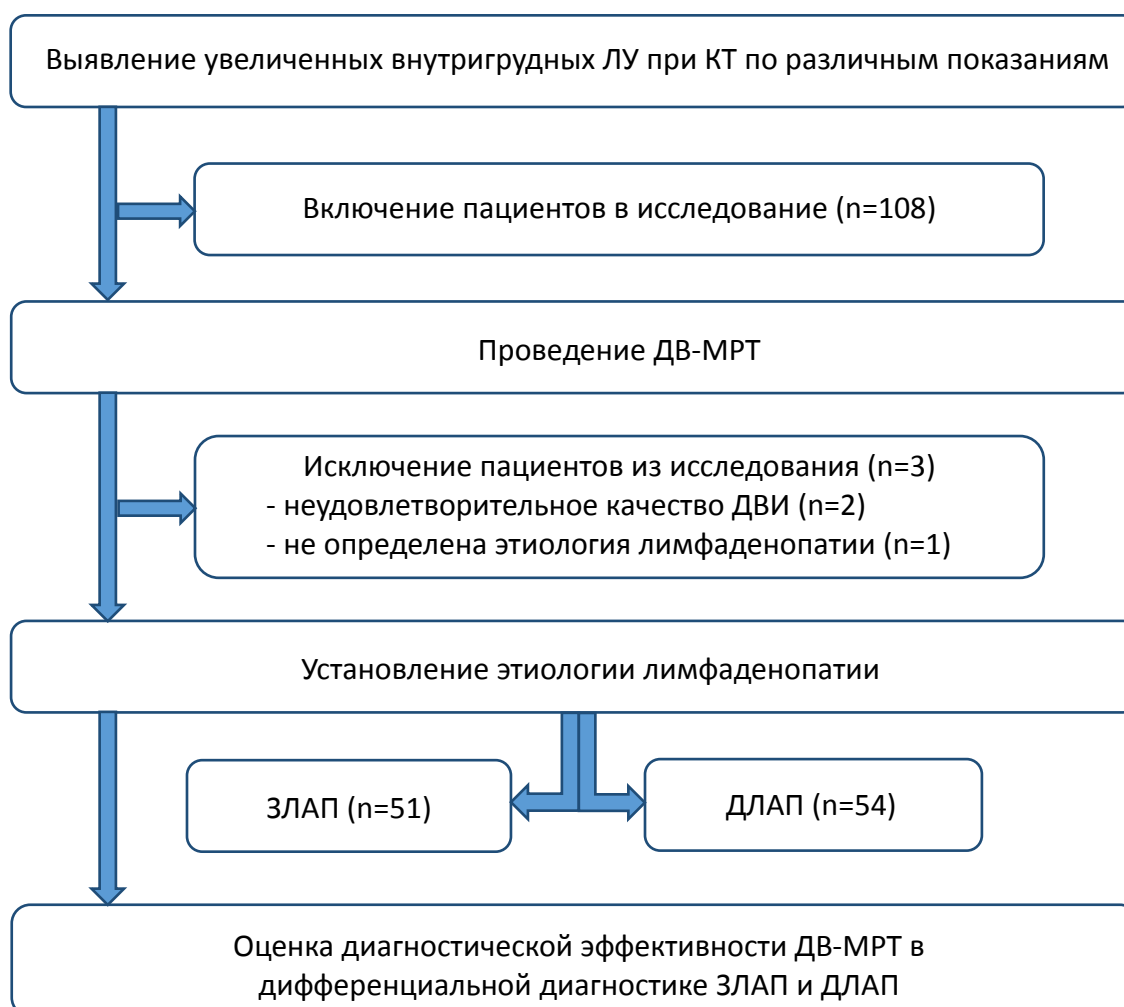


Рисунок 2 – Дизайн исследования

2.2 Характеристика пациентов

За период с сентября 2016 г. по февраль 2020 г. в проспективное исследование включено 108 пациентов (68 мужчин, 40 женщин) в возрасте от 24 до 80 лет (средний возраст составил 54 ± 14 лет).

Два пациента исключено из исследования по причине получения МР-томограмм низкого качества. В первом случае, причиной неудовлетворительного качества ДВИ послужили двигательные артефакты, обусловленные невозможностью сохранять неподвижное положение во время сканирования, у пациентки с выраженным кифозом грудного отдела позвоночника; во втором случае у пациента с массивным односторонним гидротораксом получены ДВИ неудовлетворительного качества с нечеткостью контуров анатомических структур вследствие флюктуации жидкости в плевральной полости.

Один пациент, проходивший стационарное лечение по поводу обострения хронической обструктивной болезни легких, был исключен вследствие отсутствия результатов КТ в динамике, подтверждающих уменьшение/стабильность размеров лимфатических узлов (на амбулаторном этапе пациенту выполнялось рентгенографическое исследование, КТ в динамике лечащим врачом не назначалась).

После установления 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 3.

В таблицах 4 и 5 приведена характеристика пациентов в отдельных подгруппах при ЗЛАП и ДЛАП соответственно с указанием возраста (среднее значение \pm среднеквадратичное отклонение), пола и характеристик вошедшей в исследование патологии.

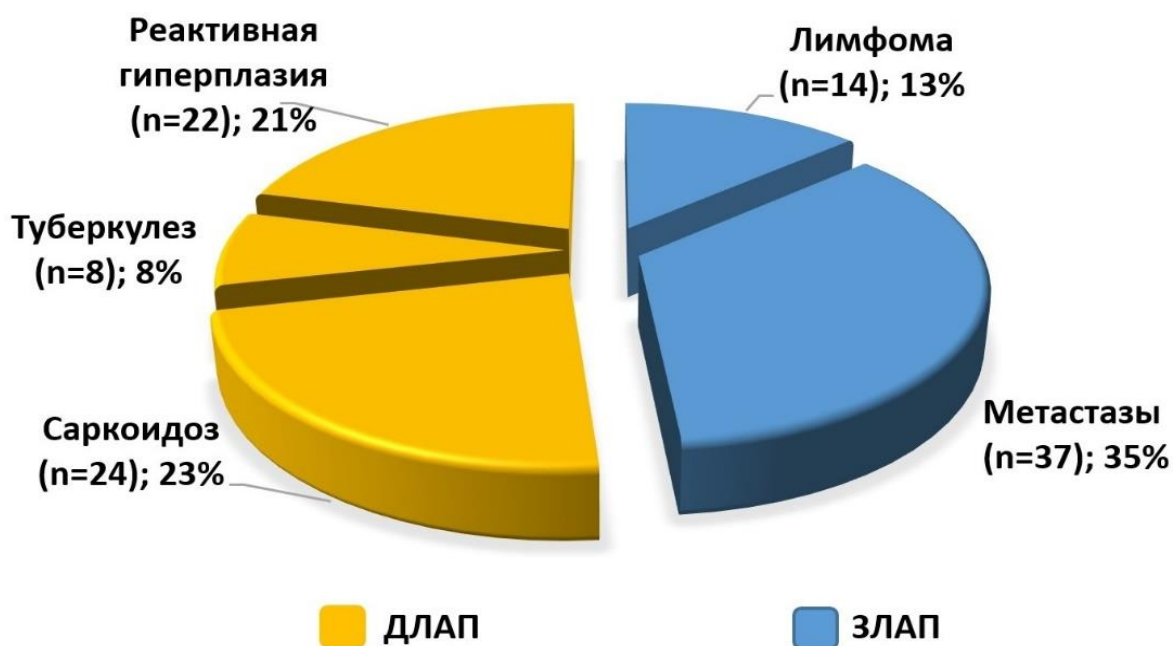


Рисунок 3 – Процентное соотношение пациентов с ЗЛАП и ДЛАП

Таблица 4 – Характеристика пациентов в группе ЗЛАП

Характеристика	ЗЛАП (n = 51)	
	Лимфома (n = 14)	Метастазы (n = 37)
Возраст	57 ± 17 лет (от 29 до 79 лет)	63 ± 8 лет (от 43 до 80 лет)
	62 ± 11 лет (от 29 до 80 лет)	
Пол	8 мужчин (57 %), 6 женщин (43 %)	32 мужчины (86 %), 5 женщин (14 %)
	40 мужчин (78 %), 11 женщин (22 %)	
Характеристика исследованной патологии	Лимфома Ходжкина – 6; Неходжкинские лимфомы – 8.	Метастазы рака легкого (n = 30): плоскоклеточный рак – 12, аденокарцинома – 8, мелкоклеточный рак – 7, крупноклеточный рак – 3; метастазы рака молочной железы – 3; метастазы рака пищевода (n = 2): аденокарцинома – 1, плоскоклеточный рак – 1; метастазы мезотелиомы плевры – 1; метастазы недифференцированного рака – 1.

Таблица 5 – Характеристика пациентов в группе ДЛАП

Характеристика	ДЛАП (n = 54)		
	Саркоидоз (n = 24)	Туберкулез (n = 8)	Реактивная гиперплазия (n = 22)
Возраст	44 ± 11 лет (от 28 до 70 лет)	33 ± 6 лет (от 24 до 40 лет)	60 ± 13лет (от 30 до 79 лет)
	49 ± 15 лет (от 24 до 79 лет)		
Пол	10 мужчин (42 %), 14 женщин (58 %)	5 мужчин (63 %), 3 женщины (37 %)	11 мужчин (50 %), 11 женщин (50 %)
	26 мужчин (48 %), 28 женщин (52 %)		
Характеристика исследованной патологии	Впервые выявленное заболевание – 23; Длительность заболевания 8 лет (без терапии) – 1.	Инфильтративный туберкулез – 2, туберкуломы – 5, сочетание туберкулезного плеврита, множественных туберкулом и лимфаденопатии – 1.	Морфологически верифицированная у пациентов с периферическими образованиями в легких – 10; при центральном раке с ретрообструктивным пневмонитом – 1. Установленная по результатам динамического наблюдения – 11 (при ХОБЛ – 3, внебольничной пневмонии – 1, интерстициальной пневмонии – 3, склеродермии – 1, ревматоидном артрите – 1, ХСН – 1, гранулематозе Вегенера – 1).

2.3 Протокол магнитно-резонансной томографии

МРТ выполнялась на сверхпроводящем магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Espree (Erlangen, Germany) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. На протяжении исследования выполнялось регулярное техническое обслуживание МР-системы, подтверждающее соответствие ее технических параметров установленным требованиям завода изготовителя.

При подготовке к обследованию осуществлялся тщательный инструктаж пациентов (с объяснением хода исследования, необходимости сохранения неподвижного положения тела в процессе сканирования, постоянных ритма и глубины дыхания), проводились обучающие дыхательные циклы, что, по нашему опыту, помогает уменьшить частоту возникновения артефактов и сократить время сканирования синхронизированных с дыханием серий изображений и исследования в целом.

Обследование проводилось в положении пациента лежа на спине с расположением рук вдоль тела. Сбор данных осуществлялся с использованием комбинации 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 грудной клетки включал традиционные T1-, T2-взвешенные изображения (ВИ), изображения в режиме T2-TIRM (Turbo Inversion-Recovery Magnitude), необходимые для оценки сигнальных характеристик выявленных изменений в зоне сканирования, и диффузионно-взвешенные изображения. Внутривенное контрастирование не входило в базовый протокол сканирования грудной клетки и проводилось преимущественно у пациентов с очаговыми образованиями в легких.

После получения прицельных изображений в трех взаимно перпендикулярных плоскостях планировался блок T2-ВИ в коронарной плоскости с полным охватом грудной клетки, смежных отделов шеи и брюшной полости. По полученным изображениям ориентировались блоки T1-ВИ, T2-ВИ, TIRM-изображений и ДВИ в аксиальной плоскости с идентичной геометрией срезов, охватом грудной клетки от верхушек легких до диафрагмальных синусов. Общее время исследования зависело от частоты дыхания пациента и обычно не превышало 15–20 минут.

Сканирование синхронизированных с дыханием серий изображений (в том числе, диффузионно-взвешенных изображений) осуществлялось в фазе выдоха с

использованием диафрагмального триггера, представляющего собой тонкий субсекундный предварительный скан (навигаторное эхо), интегрированный в импульсную последовательность, позиционируемый перпендикулярно наивысшей точке правого купола диафрагмы с охватом смежных отделов легкого и печени, позволяющий получать информацию об акте дыхания непосредственно во время сканирования.

Для получения диффузионно-взвешенных изображений выбрана импульсная последовательность *epse* (Echo Planar imaging Spin Echo – эхо-планарная визуализация на основе спинового эхо) из базового протокола сканирования брюшной полости, установленного заводом изготовителем. С целью проверки точности значений ИКД, получаемых при использовании выбранных технических параметров импульсной последовательности, был изготовлен тест-объект (фантом), представляющий собой пластиковую емкость цилиндрической формы объемом 250 мл, заполненную дистиллированной водой. Перед проведением сканирования фантом выдерживался в течение нескольких часов в процедурной кабинета МРТ для достижения им стандартной температуры (20°C). Предварительное и регулярно выполняемое с периодичностью один раз в месяц сканирование фантома показало соответствие значений ИКД фантома установленным значениям для МР-систем с индукцией магнитного поля 1,5 Тл при использовании выбранных технических параметров импульсной последовательности (среднее значение ИКД дистиллированной воды при температуре 20°C, измеренное с использованием МР-спектрометра с индукцией поля 4,7 Тл и МР-томографа с индукцией поля 1,5 Тл в исследовании тестовых жидкостей для количественной оценки диффузии при МРТ, выполненном Tofts P. S. и соавт., составило $2,02 \times 10^{-3}$ мм²/с с вариабельностью показателей, не превышающей 2,1 % [173]).

Основные технические параметры импульсных последовательностей базового протокола сканирования грудной клетки, использованного при проведении исследования, представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Параметры сканирования базового протокола МРТ грудной клетки

Параметр	Фронтальные T2-ВИ	Аксиальные T2-ВИ	Аксиальные T2-TIRM-изображения	Аксиальные T1-ВИ	Аксиальные ДВИ
Pulse sequence	haste	haste	hir	fl	epse
Acquisition Mode	Navigator-triggered	Navigator-triggered	Navigator-triggered	Breath-hold	Navigator-triggered
TR/TE/TI, ms	1500*/90/-	1500*/90/-	1400*/82/160	3,35/1,2/-	2500-9000*/88/-
FOV, mm	350×350	380×310	380×310	380×310	380×310
Base resolution / Phase resolution	320/75 %	320/95 %	256/85 %	224/100 %	192/80 %
Voxel size, mm	1,5×1,1×6	1,3×1,2×6	1,7×1,5×6	2×2×2	2,5×2×6
Slice thickness, mm	6	6	6	2	6
Averages	1	1	1	1	2
Phase oversampling, %	70	0	0	0	0
Phase encoding direction	Feet-Head	Anterior-Posterior	Anterior-Posterior	Anterior-Posterior	Anterior-Posterior
PAT (GRAPPA)	2	2	2	2	2
Fat saturation Technique	—	—	—	—	SPAIR
Diffusion mode	—	—	—	—	3-Scan Trace
Diff. weightings	—	—	—	—	2
b-values, s/mm ²	—	—	—	—	50, 900
Diff. directions	—	—	—	—	3
EPI factor	—	—	—	—	125
Acquisition time, s	90–120*	120–150*	120–150*	15–17	150–240*

Примечания:
 *величина регулировалась МР-системой в зависимости от частоты дыхания пациента;
 Pulse sequence – импульсная последовательность (ИП);
 TIRM – Turbo Inversion Recovery Magnitude (ИП инверсия-восстановление на основе турбо спин-эхо);
 haste – half Fourier single shot turbo spin echo (турбо спин-эхо ИП с неполным заполнением k-пространства);
 hir – haste with inversion recovery (сочетание haste с ИП инверсия-восстановление);
 fl – FLASH, fast low angle shot (ИП градиентное эхо с низким углом переворота);

epse – EPI (echo planar imaging) spin echo (эхо-планарная визуализация на основе ИП спин-эхо);
 Acquisition mode – способ сбора данных;
 Navigator-triggered – синхронизированный с дыханием с использованием навигаторного эхо;
 Breath-hold – с задержкой дыхания;
 TR – Repetition Time (время повторения);
 TE – Echo Time (время эхо);
 TI – Inversion Time (время инверсии);
 FOV – Field of View (поле обзора);
 Base resolution / phase resolution – пространственное разрешение в плоскости среза (матрица изображения);
 Voxel size – размеры воксела;
 Slice thickness – толщина среза;
 Averages – количество усреднений;
 Phase oversampling – избыточное сканирование в направлении фазового кодирования для подавления артефакта циклического заворота фазы;
 Phase encoding direction – направление фазового кодирования;
 PAT – Parallel Acquisition Technique (технология параллельного сканирования);
 GRAPPA – Generalized Auto calibrating Partial Parallel Acquisition (способ формирования изображения совмещением линий k-пространства каждого канала);
 Fat saturation technique – способ подавления сигнала жира;
 SPAIR – Spectral Attenuated Inversion Recovery (спектрально ослабленная инверсия-восстановление);
 Diffusion mode – метод оценки диффузии;
 Diffusion weightings – количество факторов диффузионного взвешивания (b-values);
 Diffusion directions – количество направлений диффузионных градиентов;
 Acquisition time – время сбора данных.

2.4 Методика оценки измеряемого коэффициента диффузии

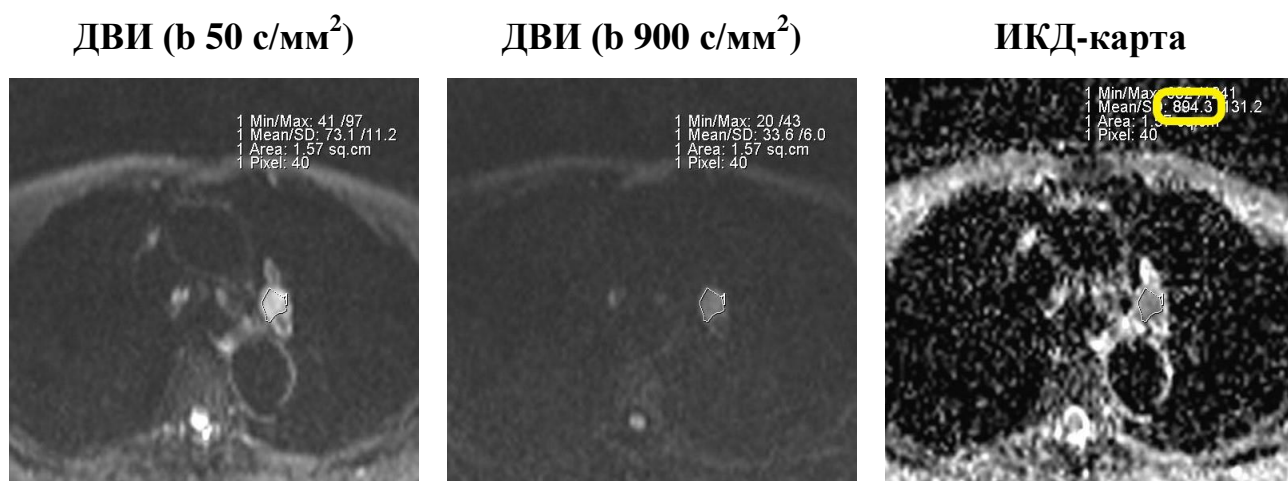
Для измерения ИКД у каждого пациента при анализе результатов КТ и традиционной МРТ определялся «целевой» лимфоузел – наиболее крупный (с максимальной вероятностью вовлечения в патологический процесс) из свободно лежащих лимфатических узлов, предпочтительно – с однородной структурой без отчетливо визуализируемых зон некроза и крупных кальцинатов (наличие последних уточнялось по компьютерным томограммам). Отмечался сайт и размер (наименьший аксиальный диаметр) выбранного целевого лимфатического узла.

С целью исключения эффекта T2-«затемнения» с искусственным занижением значений ИКД, симулирующим ограничение диффузии при изолированной трактовке ИКД-карт (не сопровождающееся характерным для истинного ограничения диффузии повышением сигнала на ДВИ с высоким

b-фактором), лимфатические узлы с низким сигналом на T2-ВИ не выбирались в качестве целевых.

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 4.



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

Рисунок 4 – Пример измерения ИКД лимфатического узла

2.5 Методика оценки внутриоператорской и межоператорской согласованности измерений коэффициента диффузии

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).

Наборы числовых значений ИКД, полученные при первичном и повторном измерении исследователем А, обозначены как А1 и А2. Набор числовых значений ИКД, полученный исследователем В, обозначен как В1.

Полученные наборы значений ИКД целевых лимфатических узлов (А1, А2, В1) подвергнуты статистическому анализу для оценки воспроизводимости значений ИКД.

2.6 Методы статистической обработки данных

Нормальность распределения количественных данных в группах (доброкачественная/злокачественная лимфаденопатия) оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, в отдельных подгруппах внутри групп – с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Для сравнения групп по количественным признакам (возраст пациентов, размер лимфатических узлов, значения ИКД) использовались параметрический

t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна-Уитни в зависимости от характера распределения данных. Для межподгруппных сравнений при сравнении более двух подгрупп использовались однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с попарным сравнением подгрупп с помощью апостериорного критерия Шеффе или непараметрический критерий Краскела-Уоллиса в зависимости от характера распределения данных.

Результаты сравнения исследуемых групп/подгрупп описывались с указанием средних значений оцениваемых признаков, среднеквадратичного отклонения (СО), 95 % доверительного интервала (ДИ) и уровня значимости (р).

Оценка взаимосвязи количественных признаков (ИКД и размеры лимфатических узлов) осуществлялась с помощью вычисления коэффициента корреляции Пирсона или коэффициента ранговой корреляции Спирмена в зависимости от характера распределения данных. Сила корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока (при величине коэффициента корреляции от 0,10 до 0,30 – слабая; от 0,30 до 0,50 – умеренная; от 0,50 до 0,70 – заметная; от 0,70 до 0,90 – высокая; от 0,90 до 0,99 – очень высокая).

Для расчета порогового значения ИКД для дифференциальной диагностики доброкачественной и злокачественной лимфаденопатии, чувствительности, специфичности, точности методики, положительного и отрицательного прогностического значения проводился ROC-анализ (ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника) с расчетом площади под кривой (area under ROC-curve, AUC) и индекса Юдена (соответствующего точке на кривой с максимальной суммой чувствительности и специфичности). Качество изучаемой модели (диагностическая эффективность методики) оценивалось по количественному значению AUC согласно шкале: 0,90–1,00 – отличное; 0,80–0,90 – очень хорошее; 0,70–0,80 – хорошее; 0,60–0,70 – среднее; 0,50–0,60 – неудовлетворительное.

Для анализа внутри- и межоператорской согласованности измерений ИКД строились диаграммы Блэнда-Алтмана с построением линий средних различий значений ИКД при повторных измерениях и 95 % доверительных интервалов. Для

оценки внутриоператорской и межоператорской согласованности (воспроизводимости) измерений рассчитывались коэффициент варибельности повторных измерений (within-subject coefficient of variation, WCV) и внутриклассовый коэффициент корреляции (intra class correlation coefficient, ICC). Значения ICC оценивались по шкале: $\leq 0,69$ – низкая воспроизводимость; 0,70–0,79 – средняя воспроизводимость; 0,80–0,89 – хорошая воспроизводимость; 0,90–0,99 – высокая воспроизводимость.

Статистический анализ проводился с помощью программы MedCalc 14.8.1. для Windows. Результаты считались статистически достоверными при уровне значимости ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты сравнения поло-возрастного состава групп пациентов со злокачественной и доброкачественной лимфаденопатией

При сравнительном анализе возраста и пола пациентов со злокачественными и доброкачественными формами лимфаденопатии выявлена значимая гетерогенность исследуемых групп по указанным признакам.

Группы пациентов с ДЛАП и ЗЛАП статистически значимо отличались по гендерному составу ($p < 0,05$). В группе ЗЛАП резко преобладали мужчины (78 %), в то время как в группе ДЛАП соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым с незначительным преобладанием женщин (52 %).

Средний возраст пациентов в группе ЗЛАП (62 ± 11 лет) статистически значимо превышал средний возраст пациентов в группе ДЛАП (49 ± 15 лет), ($p < 0,0001$). Различия групп ЗЛАП и ДЛАП по возрасту отображены на рисунке 5.

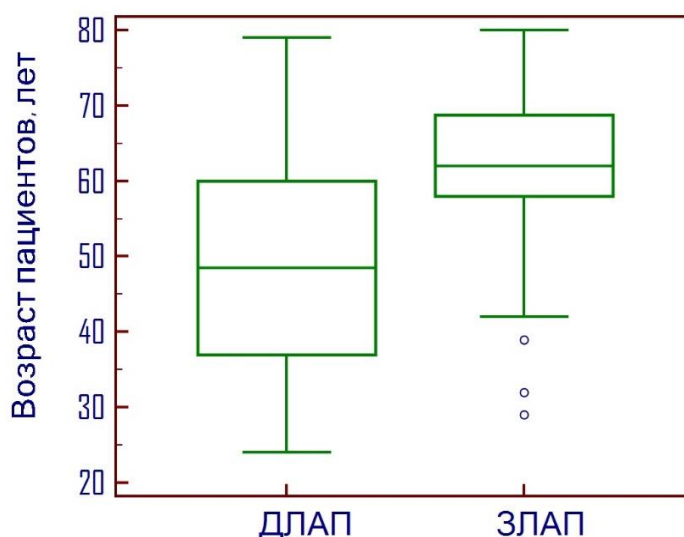


Рисунок 5 – Диаграмма размаха возраста пациентов в группах ЗЛАП и ДЛАП

При внутригрупповом сравнении пациентов с ЗЛАП средний возраст пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов (63 ± 8 лет) и лимфомами (57 ± 17 лет) значимо не отличался ($p = 0,09$). Различия подгрупп пациентов с

ДЛАП по возрасту статистически значимы ($p < 0,0001$), средний возраст пациентов с реактивными изменениями лимфоузлов (60 ± 12 лет) значительно превышал возраст пациентов с саркоидозом (44 ± 11 лет) и туберкулезом (33 ± 6 лет). Различия подгрупп пациентов с ЗЛАП и ДЛАП по возрасту отражены на рисунках 6 и 7 соответственно.

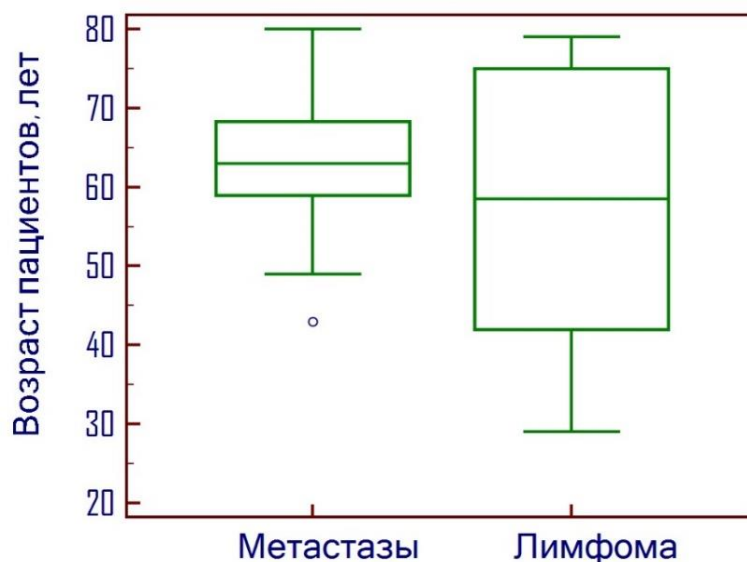


Рисунок 6 – Диаграмма размаха возраста пациентов в разных подгруппах (метастазы, лимфома) при ЗЛАП

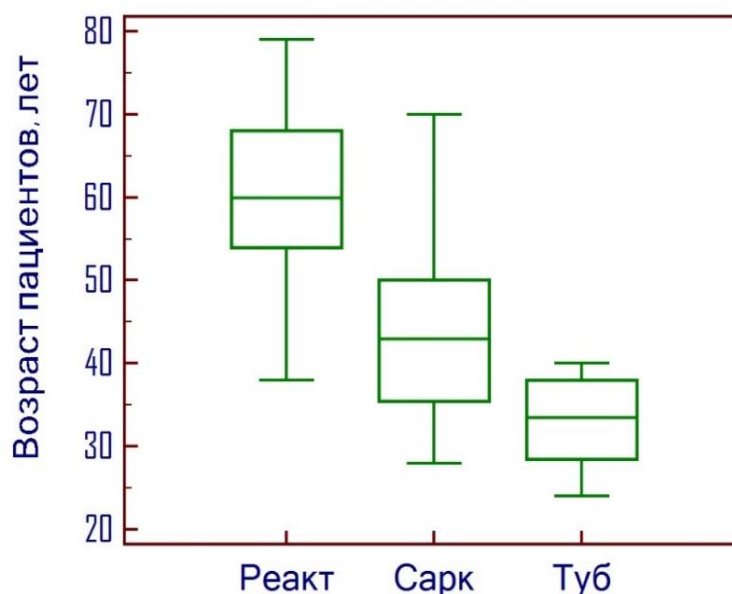


Рисунок 7 – Диаграмма размаха возраста пациентов в разных подгруппах (реактивная гиперплазия, саркоидоз, туберкулез) при ДЛАП

3.2 Результаты оценки согласованности измерений коэффициента диффузии внутригрудных лимфатических узлов

Среднее значение ИКД для 22 измерений в группе А1 составило $1,32 \pm 0,44 \times 10^{-3}$ мм²/с (95 % ДИ: 1,12; 1,51), в группе А2 – $1,32 \pm 0,45 \times 10^{-3}$ мм²/с (95 % ДИ: 1,12; 1,52), в группе В1 – $1,30 \pm 0,47 \times 10^{-3}$ мм²/с (95 % ДИ: 1,09; 1,51), различия в группах статистически недостоверны ($p = 0,992$).

Коэффициент вариации повторных измерений для внутриоператорской воспроизводимости составил – 3,7 %, для межоператорской – 5,1 %. Внутриоператорские и межоператорские различия измерений ИКД проиллюстрированы на рисунке 8.

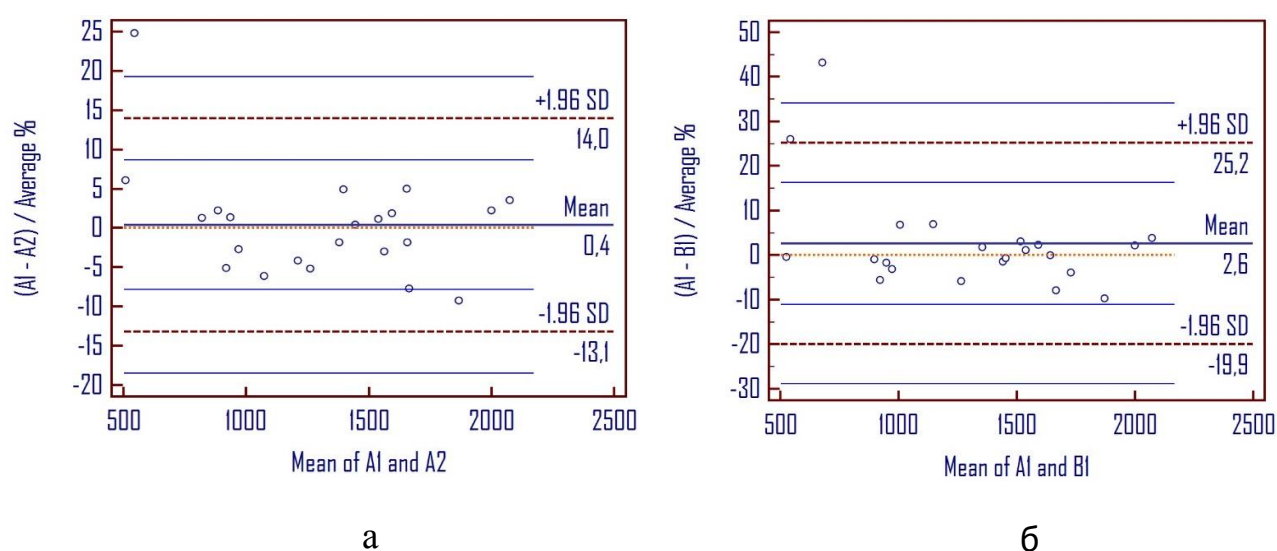


Рисунок 8 – Диаграммы Блэнда-Алтмана внутриоператорской (а) и межоператорской (б) воспроизводимости значений ИКД

Внутриклассовый 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 измерений.

3.3 Результаты измерений коэффициента диффузии и размеров лимфатических узлов при злокачественной и доброкачественной лимфаденопатии

Полученные в результате измерений значения ИКД целевых лимфатических узлов при ЗЛАП и ДЛАП с указанием средних (ИКД_{ср}), минимальных (ИКД_{мин}) и максимальных (ИКД_{макс}) показателей, среднеквадратичных отклонений (СО) и 95 % доверительных интервалов (ДИ) для ИКД_{ср} представлены в таблице 7. Эти же показатели в отдельных подгруппах при ЗЛАП и ДЛАП обобщены в таблице 8.

Таблица 7 – Значения ИКД целевых лимфоузлов 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
ЗЛАП (n = 51)	1,04 ± 0,31 (0,95; 1,13)	0,47	1,92
ДЛАП (n = 54)	1,59 ± 0,30 (1,51; 1,67)	0,89	2,54

Таблица 8 – Значения ИКД целевых 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 целевых лимфатических узлов при различных гистологических формах метастатического поражения и лимфом приведены в таблице 9.

Таблица 9 – 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

Полученные в результате измерений размеры целевых лимфатических узлов при ЗЛАП и ДЛАП с указанием средних, минимальных и максимальных значений, среднеквадратичных отклонений (СО) и 95 % доверительных интервалов (ДИ) для средних размеров лимфатических узлов представлены в таблице 10. Эти же показатели в отдельных подгруппах при ЗЛАП и ДЛАП обобщены в таблице 11.

Таблица 10 – Размеры целевых лимфоузлов при ЗЛАП и ДЛАП

Вид патологии	Ср. размер \pm СО (95 % ДИ), мм	Мин. размер, мм	Макс. размер, мм
ЗЛАП (n = 51)	22 \pm 9 (19; 24)	10	65
ДЛАП (n = 54)	15 \pm 4 (14; 16)	10	24

Таблица 11 – Размеры целевых лимфоузлов в разных подгруппах при ЗЛАП и ДЛАП

Вид патологии	Ср. размер \pm СО (95 % ДИ), мм	Мин. размер, мм	Макс. размер, мм
Метастазы (n = 37)	20 \pm 6 (18; 23)	10	33
Лимфома (n = 14)	24 \pm 13 (17; 32)	15	65
Саркоидоз (n = 24)	18 \pm 3 (17; 19)	12	24
Туберкулез (n = 8)	12 \pm 1 (11; 13)	11	15
Реактивная гиперплазия (n = 22)	12 \pm 2 (11; 13)	10	19

3.4 Результаты сравнения значений измеряемого коэффициента диффузии и размеров лимфатических узлов при злокачественной и доброкачественной лимфаденопатии

При проведении статистической обработки результатов измерений выявлены статистически значимые различия средних значений ИКД и размеров целевых лимфатических узлов при злокачественных и доброкачественных формах лимфаденопатии. Детальные статистические данные, подтверждающие различия групп ЗЛАП и ДЛАП по вышеуказанным признакам, приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнение ИКД и размеров целевых ЛУ при ЗЛАП и ДЛАП

Статистический показатель	Сравнение ИКД	Сравнение размера
U-критерий Манна-Уитни	295	576
Скорректированная Z-оценка	6,94	5,15
Уровень значимости	P < 0,0001	P < 0,0001

Среднее значение ИКД лимфоузлов при ЗЛАП ($1,04 \pm 0,31 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) значительно ниже, чем при ДЛАП ($1,59 \pm 0,30 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), $p < 0,0001$. Отличия значений ИКД лимфоузлов при ЗЛАП и ДЛАП проиллюстрированы на рисунке 9.

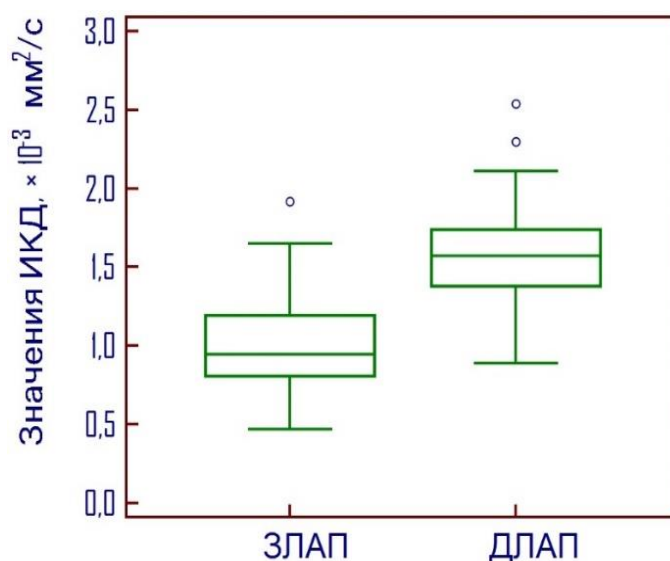


Рисунок 9 – Диаграмма размаха ИКД лимфоузлов при ЗЛАП и ДЛАП

Различия средних значений ИКД лимфоузлов между отдельными подгруппами статистически не значимы как при ЗЛАП (между подгруппами пациентов с лимфомой и метастазами – $p = 0,98$), так и при ДЛАП (среди пациентов с реактивными изменениями лимфоузлов, саркоидозом и туберкулезом – $p = 0,07$), что проиллюстрировано на рисунках 10 и 11 соответственно.

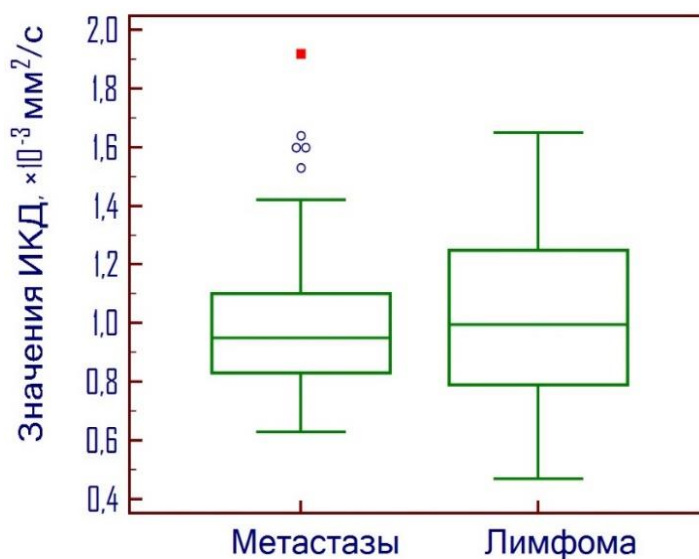


Рисунок 10 – Диаграмма размаха ИКД лимфоузлов в разных подгруппах (метастазы, лимфома) при ЗЛАП

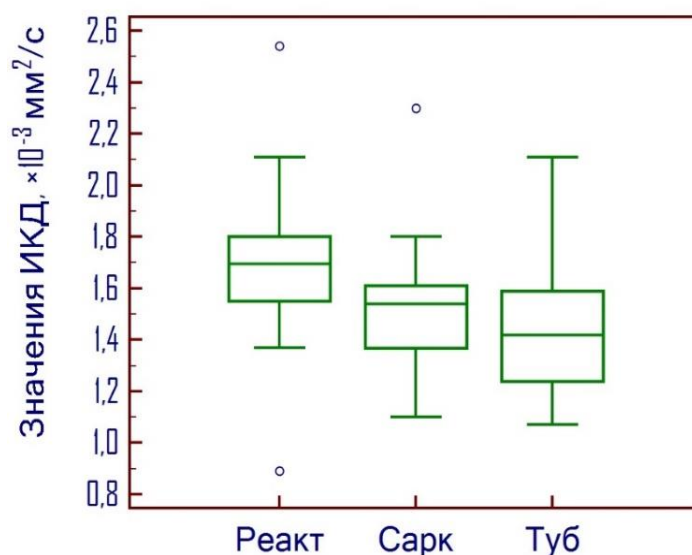


Рисунок 11 – Диаграмма размаха ИКД лимфоузлов в разных подгруппах (реактивная гиперплазия, саркоидоз, туберкулез) при ДЛАП

Значимых различий значений ИКД целевых лимфоузлов между отдельными гистологическими вариантами лимфом не выявлено ($p = 0,67$), что проиллюстрировано на рисунке 12. Однако среднее, минимальное и максимальное значения ИКД при лимфоме Ходжкина были несколько выше, чем при неходжкинских лимфомах.

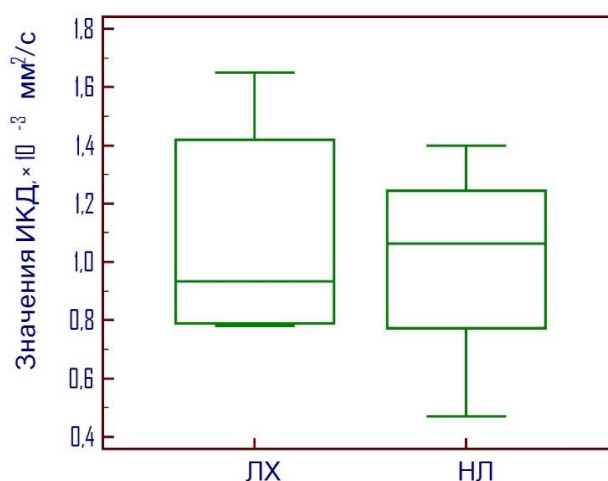


Рисунок 12 – Диаграмма размаха ИКД лимфоузлов при лимфомах (ЛХ – лимфома Ходжкина, НЛ – Неходжкинские лимфомы)

Сравнение ИКД лимфоузлов при метастатическом поражении показало значимые отличия средних значений ИКД при метастазах разных гистологических видов рака легкого с наиболее высокими значениями ИКД при метастазах аденокарциномы по сравнению с другими гистологическими формами (плоскоклеточным, мелкоклеточным, крупноклеточным) рака легкого, $p = 0,001$. Различия ИКД между метастазами плоскоклеточного, мелкоклеточного и крупноклеточного рака легкого статистически не значимы ($p = 0,82$). Различия значений ИКД при метастазах разных гистологических форм рака легкого проиллюстрированы на рисунке 13.

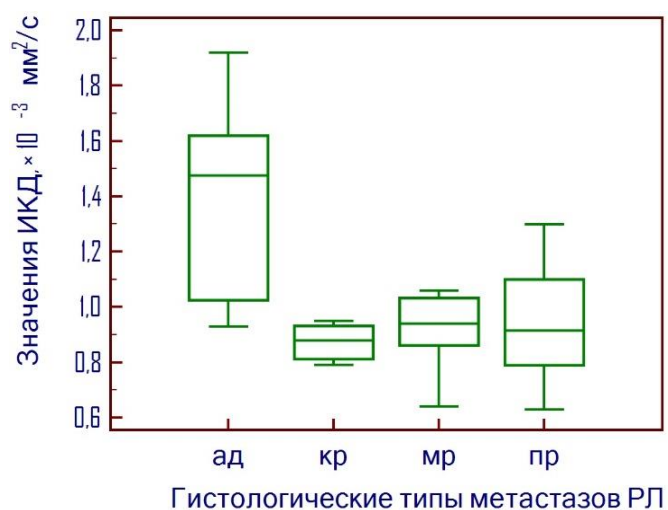


Рисунок 13 – Диаграмма размаха ИКД лимфоузлов при метастазах рака легкого (ад – аденокарцинома, кр – крупноклеточный рак, мр – мелкоклеточный рак, пр – плоскоклеточный рак)

Сравнения ИКД лимфоузлов при метастазах других опухолей недостоверны из-за небольшого количества наблюдений.

При анализе размеров лимфатических узлов средний размер при ЗЛАП (22 ± 9 мм) значимо превысил таковой при ДЛАП (15 ± 4 мм), $p < 0,0001$, что проиллюстрировано на рисунке 14.

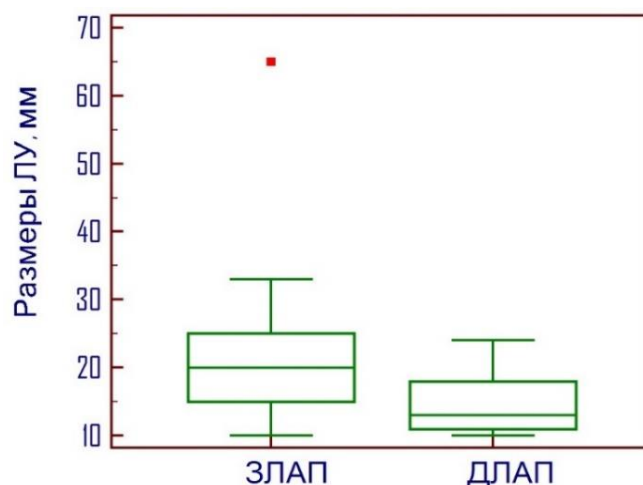


Рисунок 14 – Диаграмма размаха размера лимфоузлов при ЗЛАП и ДЛАП

В группе ЗЛАП средние размеры лимфоузлов при метастатическом поражении (20 ± 6 мм) и лимфоме (24 ± 13 мм) значимо не отличались ($p = 0,36$), что проиллюстрировано на рисунке 15.

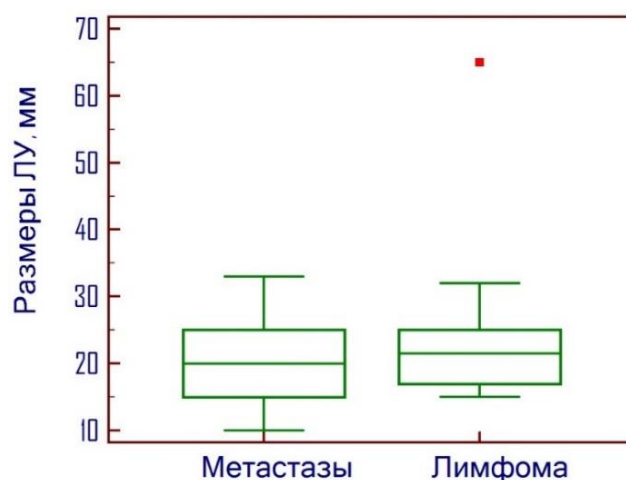


Рисунок 15 – Диаграмма размаха размера лимфоузлов в разных подгруппах (метастазы, лимфома) при ЗЛАП

В группе ДЛАП средний размер лимфоузлов при саркоидозе (18 ± 3 мм) значимо превысил средний размер лимфоузлов при реактивной гиперплазии (12 ± 2 мм) и туберкулезе (12 ± 1 мм), $p < 0,000001$, что показано на рисунке 16.

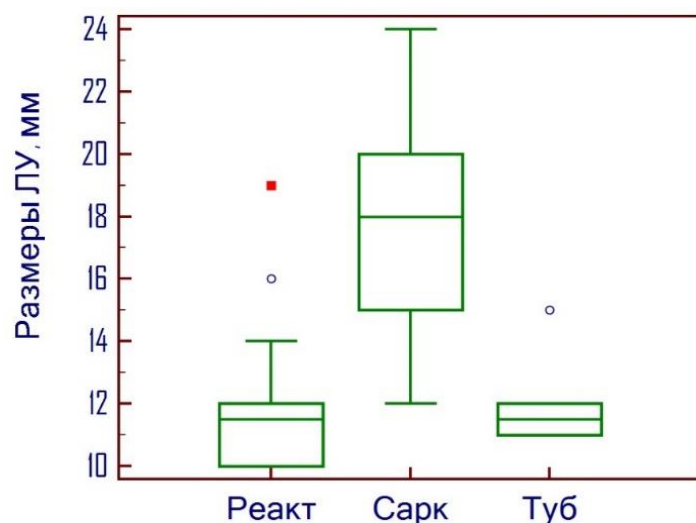


Рисунок 16 – Диаграмма размаха размера целевых лимфоузлов в разных подгруппах (реактивная гиперплазия, саркоидоз, туберкулез) при ДЛАП

Таким образом, средний размер лимфатических узлов при саркоидозе оказался близок к средним размерам лимфоузлов при ЗЛАП. Различия средних размеров лимфатических узлов при саркоидозе, лимфомах и метастатическом поражении статистически не значимы ($p = 0,09$), что проиллюстрировано на рисунке 17.

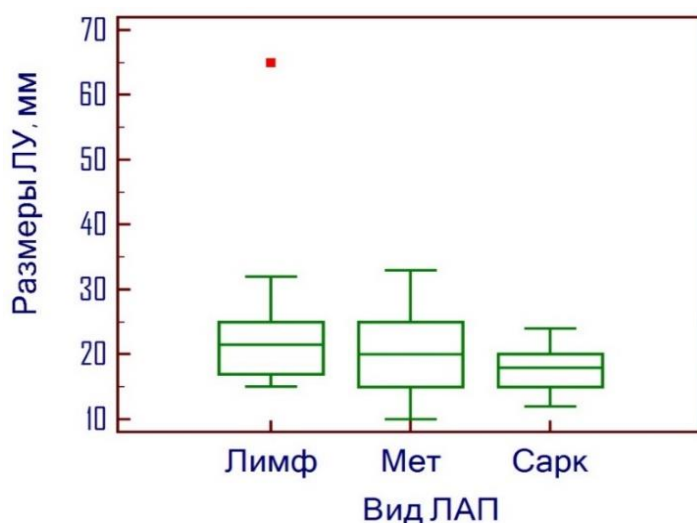


Рисунок 17 – Диаграмма размаха размера лимфоузлов при лимфомах, метастатическом поражении и саркоидозе

При сопоставимых размерах лимфатических узлов перечисленных групп, среднее значение ИКД лимфатических узлов при саркоидозе оказалось значительно выше, чем при метастатическом поражении лимфоузлов и лимфомах ($p = 0,000001$), что показано на рисунке 18.

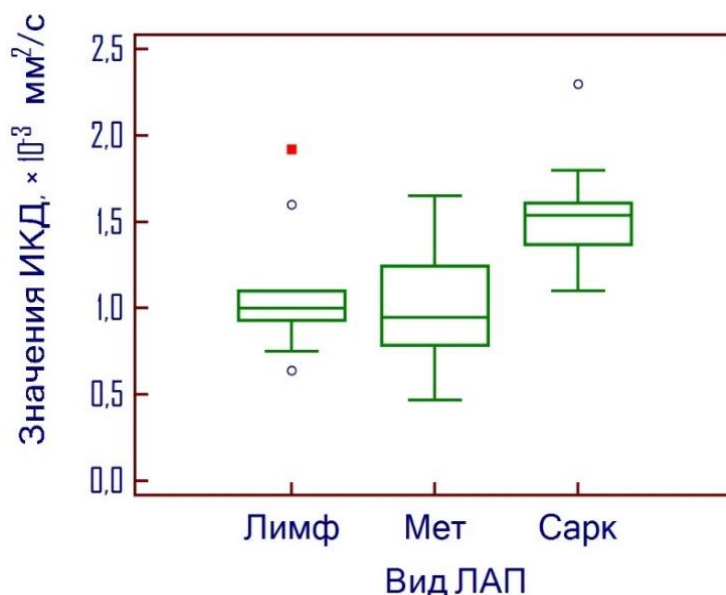


Рисунок 18 – Диаграмма размаха ИКД лимфоузлов при лимфомах, метастатическом поражении и саркоидозе

3.5 Результаты оценки корреляции значений измеряемого коэффициента диффузии и размеров лимфатических узлов

При оценке корреляции значений ИКД и размеров лимфатических узлов в отдельных подгруппах статистически значимой связи оцениваемых признаков не выявлено, результаты оценки с указанием значений коэффициента корреляции и уровней значимости в отдельных подгруппах приведены в таблице 13.

При оценке корреляции ИКД и размеров всех оцененных лимфатических узлов выявлена умеренная обратная статистически значимая корреляционная связь, проиллюстрированная на рисунке 19. Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена r_{xy} составило $-0,46$ (95 % ДИ: $-0,60$; $-0,30$), $p < 0,0001$.

Таблица 13 – Оценка корреляции ИКД и размера лимфоузлов в подгруппах

Статистический показатель	Метастазы (n = 37)	Лимфома (n = 14)	Саркоидоз (n = 24)	Туберкулез (n = 8)	Реактивная гиперплазия (n = 22)
Значение коэффициента корреляции r_{xy}	-0,20	-0,43	0,23	0,20	-0,15
95 % ДИ для r_{xy}	-0,49; 0,13	-0,78; 0,13	-0,19; 0,58	-0,59; 0,79	-0,54; 0,29
Уровень значимости, p	0,23	0,13	0,28	0,64	0,51

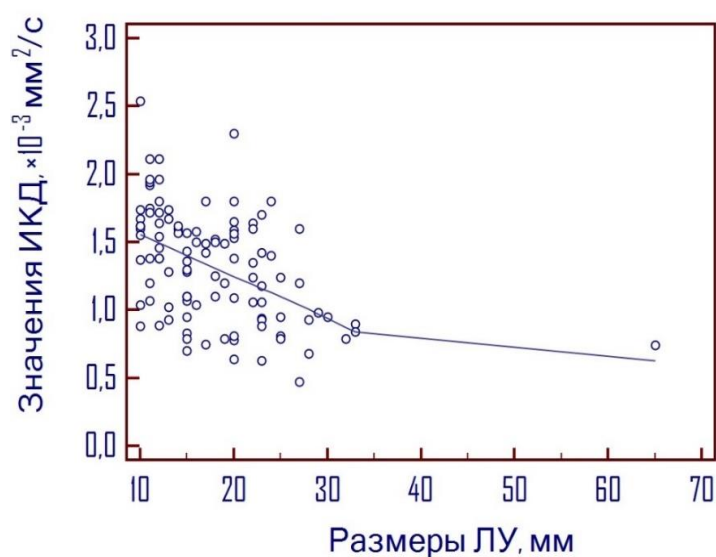


Рисунок 19 – Диаграмма рассеяния, отражающая корреляционную связь ИКД и размера лимфоузлов

3.6 Результаты оценки диагностической эффективности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике злокачественной и доброкачественной лимфаденопатии

Проведенный ROC-анализ показал высокую диагностическую эффективность ДВ-МРТ с количественной оценкой ИКД в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных форм внутригрудной лимфаденопатии, площадь под ROC-кривой составила 0,893 (95 % ДИ: 0,817–0,945), $p < 0,0001$. ROC-кривая для значений ИКД представлена на рисунке 20.

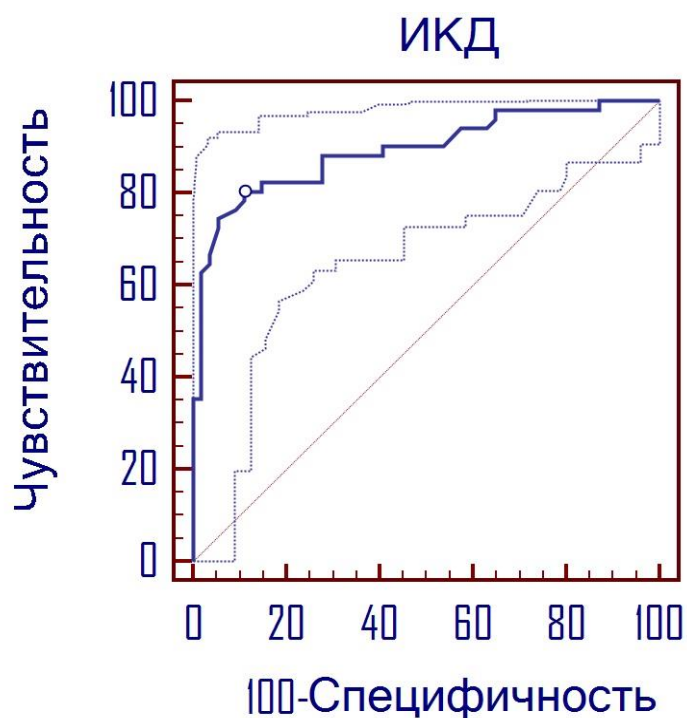


Рисунок 20 – ROC-кривая значений ИКД лимфоузлов при ЗЛАП и ДЛАП

При использовании порогового значения ИКД $\leq 1,25 \times 10^{-3}$ мм²/с (95 % ДИ: 1,10–1,42), соответствующего индексу Юдена J (0,69; 95 % ДИ: 0,52–0,79) чувствительность ДВ-МРТ в дифференциальной диагностике ЗЛАП и ДЛАП составила 80,4 % (95 % ДИ: 66,9–90,2), специфичность 88,89 % (95 % ДИ: 77,4–95,8), положительное прогностическое значение 87,2 % (95 % ДИ: 74,3–95,2), отрицательное прогностическое значение 82,8 % (95 % ДИ: 70,6–91,4).

При использовании расчетного оптимального порогового значения ИКД $\leq 1,18 \times 10^{-3}$ мм²/с (95 % ДИ: 1,04–1,30) 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).

Расчетные показатели чувствительности методики при фиксированной специфичности и специфичности при фиксированной чувствительности с соответствующими пороговыми значениями ИКД представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Показатели чувствительности и специфичности ДВ-МРТ в дифференциальной диагностике ЗЛАП и ДЛАП

Расчетная специфичность при фиксированной чувствительности			
Чувствительность	Специфичность	95 % ДИ	Значение ИКД
80,00	88,89	59,26–98,15	$\leq 1,248$
90,00	59,26	27,79–88,89	$\leq 1,529$
95,00	36,20	3,70–51,26	$\leq 1,629$
97,50	35,19	7,41–67,61	$\leq 1,6473$
Расчетная чувствительность при фиксированной специфичности			
Специфичность	Чувствительность	95 % ДИ	Значение ИКД
80,00	82,35	70,59–92,16	$\leq 1,368$
90,00	77,25	60,11–88,24	$\leq 1,216$
95,00	70,78	29,41–84,31	$\leq 1,097$
97,50	63,43	24,50–80,39	$\leq 1,0635$

Сравнение ROC-кривых значений ИКД и размеров одних и тех же лимфоузлов показало, что диагностическая эффективность измерений ИКД статистически значимо превосходит эффективность оценки размера лимфатических узлов в дифференциальной диагностике злокачественного и доброкачественного генеза лимфаденопатии, $p = 0,04$. Площадь под кривой для размера лимфоузлов составила 0,791 (95 % ДИ: 0,701–0,864), тогда как для значений ИКД, как было указано ранее, 0,893 (95 % ДИ: 0,817–0,945). Оптимальный расчетный пороговый размер лимфоузлов > 14 мм позволил дифференцировать ЗЛАП и ДЛАП с чувствительностью 88 % и специфичностью 57 %.

ROC-кривые ИКД и размеров лимфоузлов представлены на рисунке 21.

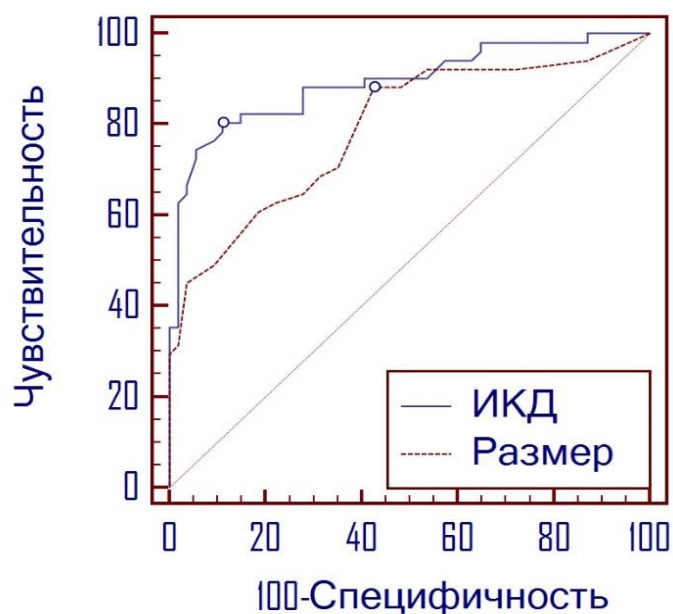


Рисунок 21 – ROC-кривые значений ИКД и размеров лимфоузлов при ЗЛАП и ДЛАП

При использовании порогового значения ИКД $\leq 1,18 \times 10^{-3}$ мм²/с частота истинно-положительных результатов в проведенном исследовании составила 36,19 % (38/105), истинно-отрицательных – 48,57 % (51/105), ложноположительных – 2,86 % (3/105: 1 – саркоидоз, 1 – туберкулез, 1 – реактивная гиперплазия), ложноотрицательных – 12,38 % (13/105: 6 – метастазы аденокарциномы, 2 – метастазы плоскоклеточного рака легкого, 5 – лимфомы), точность метода – 84,76 % (89/105).

При использовании порогового значения ИКД $\leq 1,25 \times 10^{-3}$ мм²/с частота истинно-положительных результатов составила 39,05 % (41/105), истинно-отрицательных – 45,71 % (48/105), ложноположительных – 5,71 % (6/105: 3 – саркоидоз, 2 – туберкулез, 1 – реактивная гиперплазия), ложноотрицательных – 9,52 % (10/105: 6 – метастазы аденокарциномы, 1 – метастаз плоскоклеточного рака легкого, 3 – лимфомы), точность метода – 84,76 % (89/105).

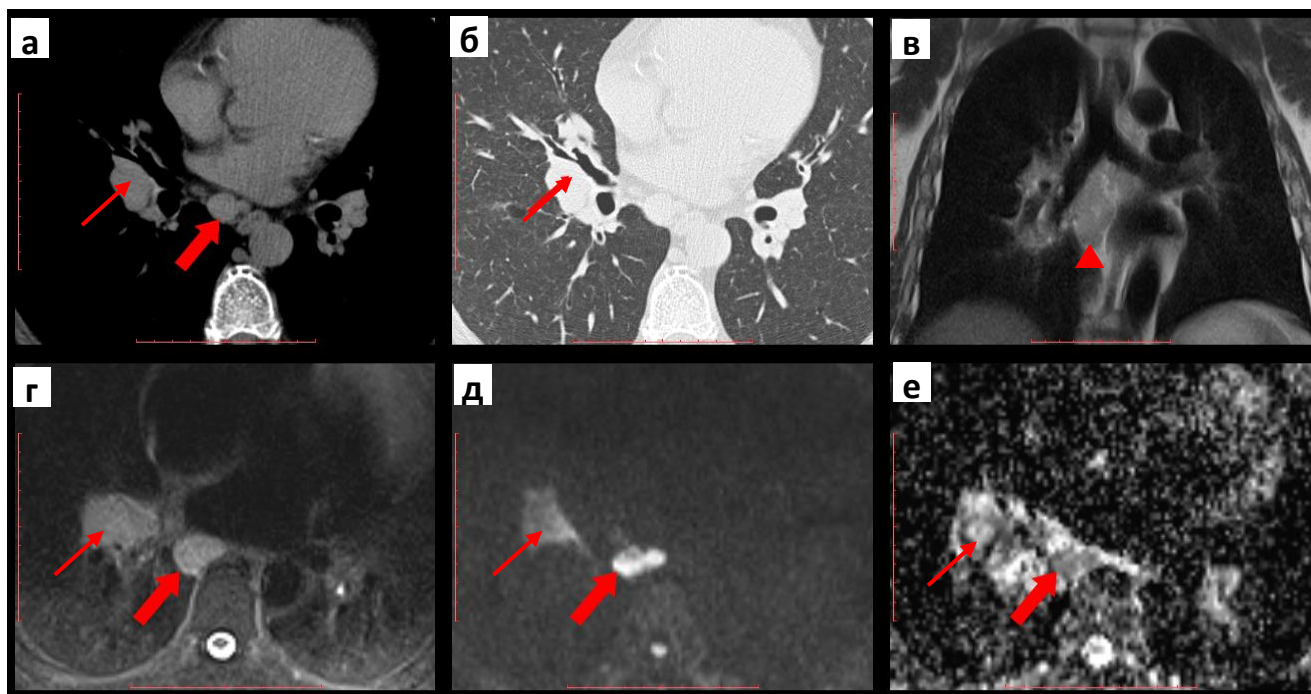
Примеры истинно-положительных результатов при ЗЛАП

1. Пациент Н., 49 лет. При КТ и МРТ в прикорневом отделе средней доли правого легкого визуализируется узловое образование (рис. 22, тонкая стрелка) с

сужением бронхов (рис. 22б, тонкая стрелка), гиперплазией бифуркационных лимфоузлов (рис. 22в, головка стрелки). В структуре целевого лимфоузла бифуркационной группы (рис. 22а, 22г–22е, жирная стрелка) определяются признаки ограничения диффузии (рис. 22д – высокий сигнал на ДВИ, рис. 22е – низкий сигнал на карте ИКД), ИКД целевого лимфоузла составил $0,79 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

При проведении бронхоскопии выявлены признаки перибронхиальной инфильтрации, сужение устьев сегментарных бронхов. По результатам браш-биопсии признаков неопластического процесса не получено. С целью морфологической верификации выполнена диагностическая торакотомия справа, биопсия бифуркационных лимфоузлов. Гистологическое исследование операционного материала – метастаз нейроэндокринной карциномы в лимфатический узел (крупноклеточный рак).

Диагноз: Центральный рак средней доли правого легкого T2aN2M0 IIIA стадия (крупноклеточный).



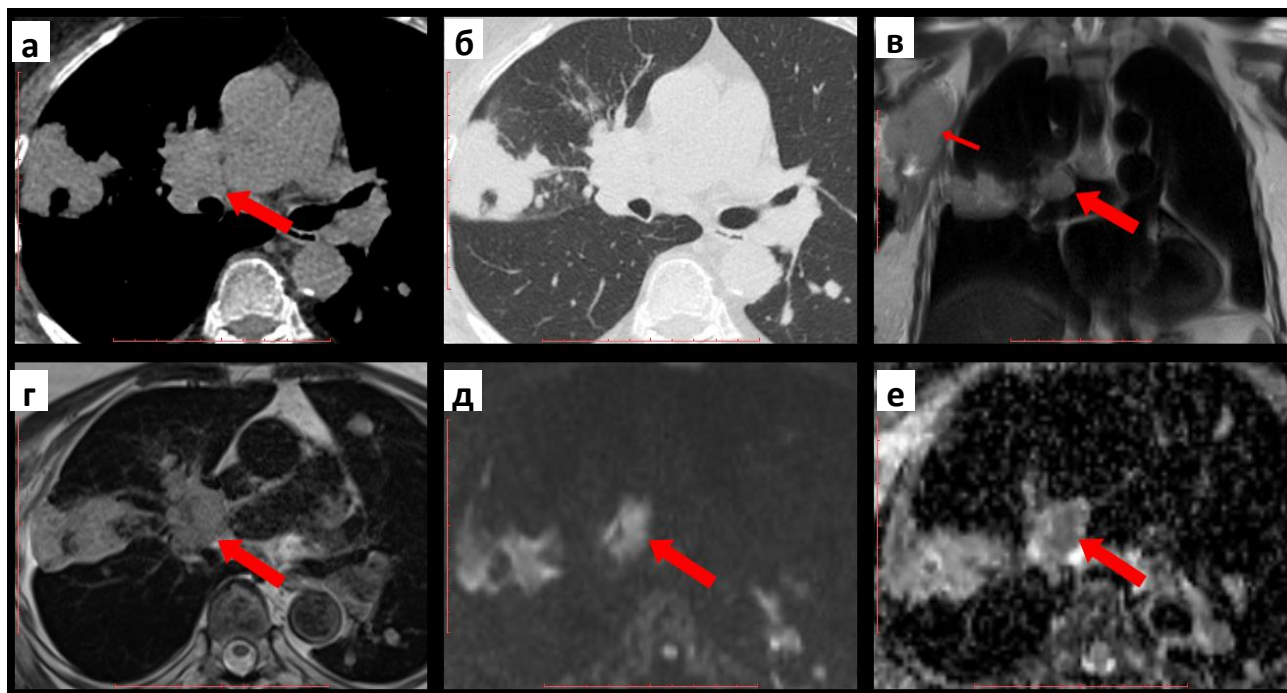
Примечание: а, б – КТ грудной клетки, аксиальная плоскость, мягкотканное (а) и легочное (б) окна; в-е – МРТ грудной клетки, коронарная (в) и аксиальная (г–е) плоскость, T2-ВИ (в), T2-TIRM (г), ДВИ b-900 с/мм² (д), карта ИКД (е).

Рисунок 22 – Метастатическое поражение лимфоузла

2. Пациентка А., 77 лет. В течение месяца беспокоит лихорадка 38°C, ночные профузные поты, увеличение правых аксиллярных лимфоузлов. При КТ и МРТ визуализируются увеличенные бронхопульмональные лимфоузлы, инфильтраты в легких, правосторонняя аксиллярная лимфаденопатия (рис. 23). В структуре целевого лимфоузла правой бронхопульмональной группы (рис. 23а, 23в–23е, жирная стрелка) определяются признаки ограничения диффузии (рис. 23д – высокий сигнал на ДВИ, рис. 23е – низкий сигнал на карте ИКД), ИКД целевого лимфатического узла составил $1,02 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Для морфологической верификации диагноза выполнена биопсия наиболее крупного правого аксиллярного лимфатического узла (рис. 23в, тонкая стрелка).

Диагноз: Диффузная В-крупноклеточная лимфома IIВ стадия.



Примечание: а, б – КТ грудной клетки, аксиальная плоскость, мягкотканное (а) и легочное (б) окна; в–е – МРТ грудной клетки, коронарная (в) и аксиальная (г–е) плоскость, T2-ВИ (в, г), ДВИ b-900 с/мм² (д), карта ИКД (е).

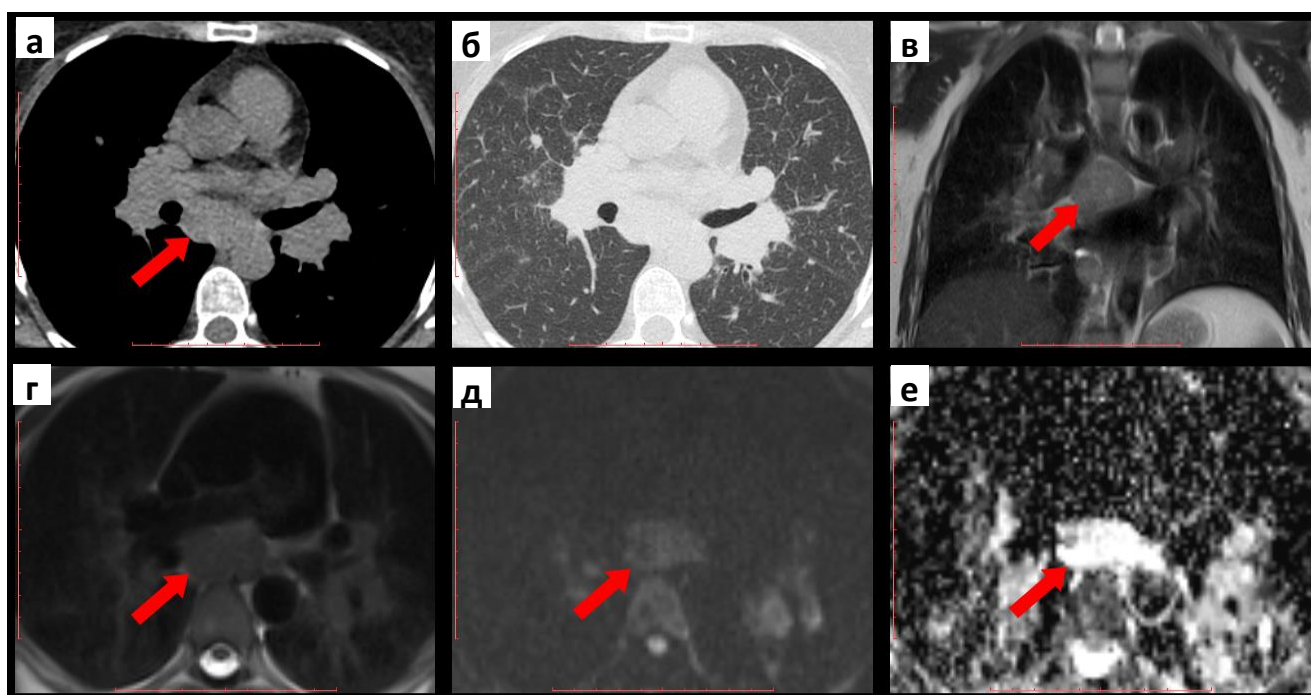
Рисунок 23 – Лимфома

Примеры истинно-отрицательных результатов при ДЛАП

1. Пациентка Б., 54 года. Беспокоит сухой кашель, снижение массы тела на 8 кг за 3 месяца. При КТ и МРТ выявлена гиперплазия внутригрудных лимфоузлов (рис. 24), утолщение междольковых перегородок и

перилимфатические очаги в легких (рис. 24б). В структуре целевого лимфоузла бифуркационной группы (рис. 24а, 24в–24е, жирная стрелка) отмечается слабое повышение сигнала на ДВИ (рис. 24д) и высокий сигнал на карте ИКД (рис. 24е), не характерный для ограничения диффузии. ИКД целевого лимфатического узла составил $1,7 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. Для морфологической верификации диагноза выполнена медиастиноскопия, биопсия.

Диагноз: Саркоидоз II ст. легких и внутригрудных лимфоузлов.



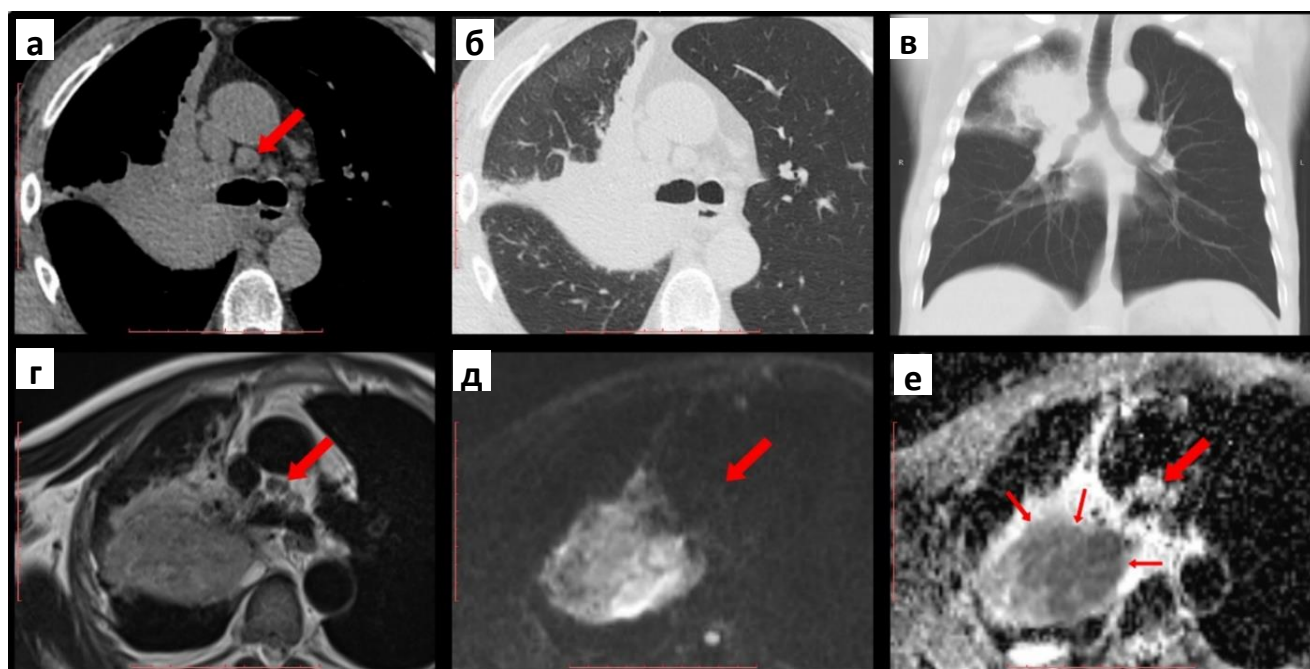
Примечание: а, б – КТ грудной клетки, аксиальная плоскость, мягкотканное (а) и легочное (б) окна; в–е – МРТ грудной клетки, коронарная (в) и аксиальная (г–е) плоскость, T2-ВИ (в, г), ДВИ b-900 с/мм² (д), карта ИКД (е).

Рисунок 24 – Саркоидоз

2. Пациент П., 64 года. При КТ и МРТ выявлены признаки центрального новообразования верхней доли правого легкого с сужением бронхов, перифокальной инфильтрацией, увеличением лимфоузлов, подозрительным на метастатическое поражение (рис. 25). В структуре образования определяются признаки ограничения диффузии (рис. 25д – высокий сигнал от образования на ДВИ, рис. 25е – низкий сигнал на карте ИКД); на карте ИКД видны границы опухолевого узла (рис. 25е, тонкие стрелки) с низкой интенсивностью сигнала на фоне высокоинтенсивной зоны перифокальной инфильтрации. Признаков

ограничения диффузии в целевом лимфоузле правой трахеобронхиальной группы (рис. 25а, 25г–25е, жирная стрелка) не выявлено, лимфоузел не визуализируется на ДВИ (рис. 25д) и имеет высокий сигнал на карте ИКД (рис. 25е). ИКД целевого лимфатического узла составил $1,96 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. При морфологическом исследовании полученного при бронхоскопии материала установлен плоскоклеточный рак. Для стадирования процесса выполнена торакоскопия – выявлена инвазия медиастинальной плевры, бронхопульмональных лимфоузлов; в трахеобронхиальном лимфоузле – гиперплазия лимфоидной ткани.

Диагноз: Центральный рак верхней доли правого легкого Т3N1M0 IIIА стадия (плоскоклеточный).



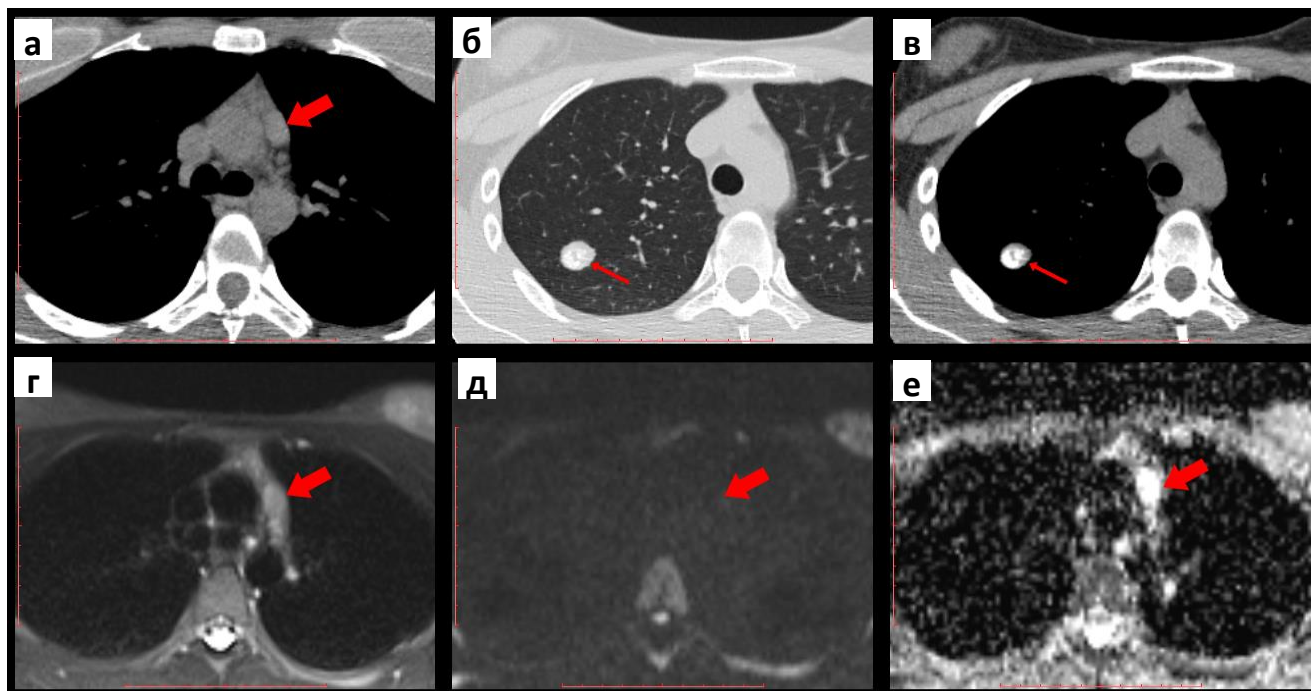
Примечание: а, б, в – КТ грудной клетки, аксиальная (а, б) и коронарная (в) плоскость, мягкотканное (а) и легочное (б, в) окна; г–е – МРТ грудной клетки, аксиальная плоскость, T2-ВИ (г), ДВИ b-900 с/мм² (д), карта ИКД (е).

Рисунок 25 – Реактивная гиперплазия лимфоузла

3. Пациентка С., 24 года. При КТ в верхней доле правого легкого выявлено образование с признаками туберкуломы (рис. 26б–26в, тонкая стрелка). Ограничения диффузии в целевом лимфоузле парааортальной группы (рис. 26а, 26г–26е, жирная стрелка) не выявлено, лимфоузел не визуализируется на ДВИ (рис. 26д) и имеет высокий сигнал на карте ИКД (рис. 26е). ИКД целевого

лимфатического узла составил $2,11 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. При морфологическом исследовании удаленного образования правого легкого верифицирована туберкулома.

При КТ в динамике размеры целевого лимфоузла уменьшились, что свидетельствует о доброкачественном генезе лимфаденопатии.



Примечание: а, б, в – КТ грудной клетки, аксиальная плоскость, мягкотканное (а, в) и легочное (б) окна; г–е – МРТ грудной клетки, аксиальная плоскость, T2-TIRM-ВИ (г), ДВИ $b=900 \text{ с/мм}^2$ (д), карта ИКД (е).

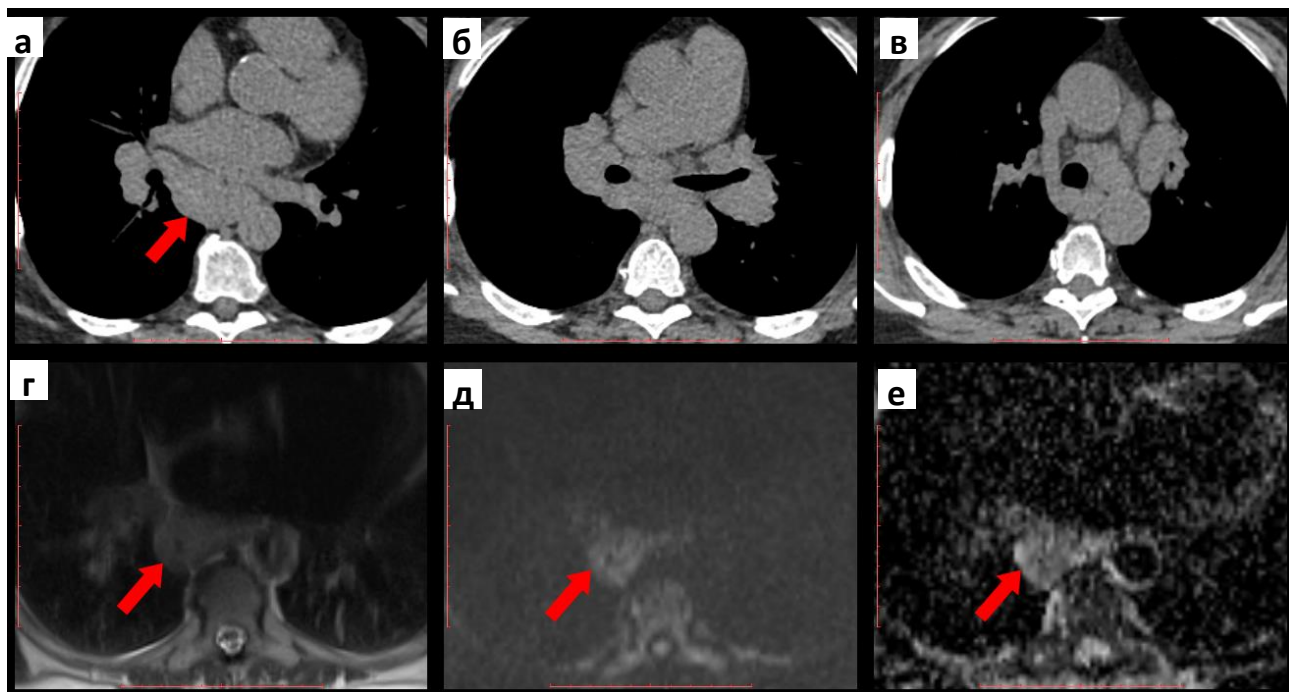
Рисунок 26 – Туберкулез

Примеры ложноположительных результатов при ДЛАП

1. Пациентка Ш., 62 года. Саркоидоз морфологически верифицирован в 2008 г., глюкокортикостероиды не получала, принимает альфа-токоферол курсами, жалоб не предъявляет. При КТ и МРТ (2017 г.) определяются признаки внутригрудной лимфаденопатии (рис. 27). Целевой лимфоузел бифуркационной группы (рис. 27а, 27г–27е, жирная стрелка) имеет повышенный сигнал на ДВИ (рис. 27д), низкий сигнал на ИКД картах (рис. 27е), характерный для ограничения диффузии. ИКД целевого лимфатического узла составил $1,1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Динамики количества и размеров внутригрудных лимфоузлов по результатам КТ за 2014–2018 гг. нет, что свидетельствует о доброкачественном генезе лимфаденопатии.

Диагноз: Саркоидоз II ст.



Примечание: а, б, в – КТ грудной клетки, аксиальная плоскость, мягкотканное окно (а-в), г-е – МРТ грудной клетки, аксиальная плоскость, Т2-ВИ (г), ДВИ b-900 с/мм² (д), карта ИКД (е).

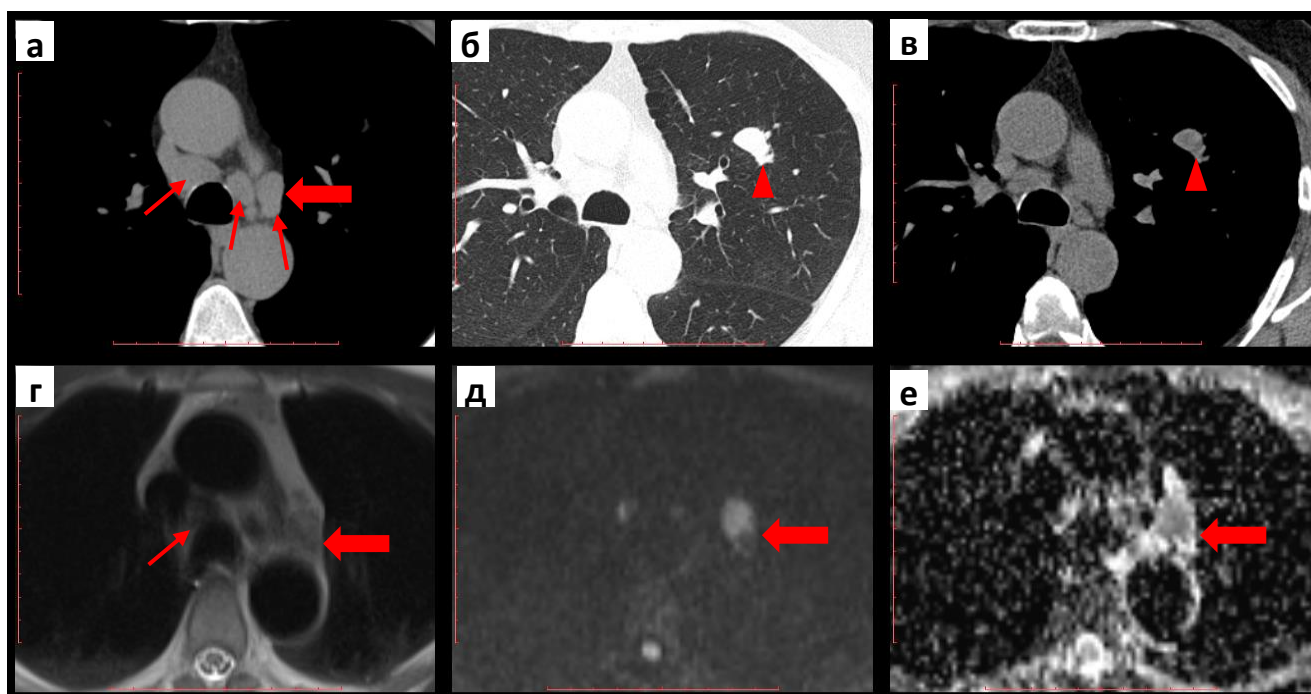
Рисунок 27 – Саркоидоз

2. Пациент Г., 57 лет. При КТ в верхней доле левого легкого выявлено очаговое образование (рис. 28б, 28в, головка стрелки), увеличение лимфоузлов средостения (рис. 28а, тонкие стрелки). При МРТ наиболее крупный (правый нижний паратрахеальный лимфоузел) имеет гипоинтенсивный сигнал на Т2-ВИ (рис. 28г, тонкая стрелка); для исключения эффекта Т2-затемнения ИКД указанного лимфоузла не оценивался. В структуре целевого лимфоузла аортопульмональной группы (рис. 28а, 28г–28е, жирная стрелка) определяются признаки ограничения диффузии (рис. 28д – высокий сигнал на ДВИ, рис. 28е – низкий сигнал на карте ИКД). ИКД целевого лимфатического узла составил $0,89 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Пациент поступил в онкологический стационар с диагнозом периферический рак верхней доли левого легкого T1bNxM0, подозрение на метастатическое поражение контрлатеральных лимфоузлов средостения.

Выполнена торакоскопия, биопсия лимфоузлов; по результатам гистологического исследования установлена реактивная гиперплазия лимфоидной ткани. При морфологическом и иммуногистохимическом исследовании удаленного образования левого легкого установлена воспалительная псевдоопухоль.

Диагноз: Воспалительная псевдоопухоль верхней доли левого легкого, реактивная гиперплазия лимфоузлов средостения.

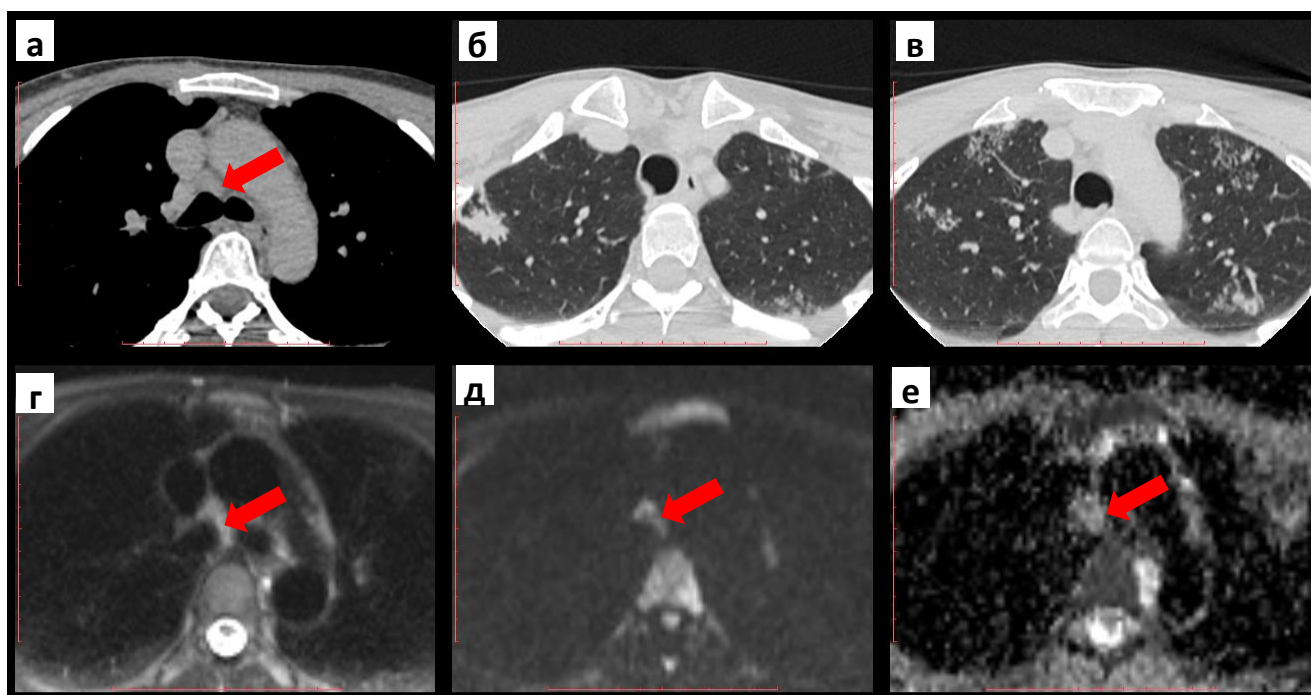


Примечания: а, б, в – КТ грудной клетки, аксиальная плоскость, мягкотканное (а, в) и легочное (б) окна, г–е – МРТ грудной клетки, аксиальная плоскость, T2-ВИ (г), ДВИ b-900 с/мм² (д), карта ИКД (е).

Рисунок 28 – Реактивная гиперплазия лимфоузла

3. Пациентка Г., 40 лет. При КТ выявлены очаговые изменения легочной ткани с тенденцией к слиянию с формированием инфильтратов (рис. 29б–29в). В структуре целевого лимфоузла правой трахеобронхиальной группы (рис. 29а, 29г-29е, жирная стрелка) определяются признаки ограничения диффузии (рис. 29д

– высокий сигнал на ДВИ, рис. 29е – неоднородный, преимущественно низкий сигнал на карте ИКД). ИКД целевого лимфатического узла составил $1,07 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. На основании клинико-лабораторных данных установлен диагноз инфильтративный туберкулез. При КТ в динамике наряду с рассасыванием инфильтратов в легких с формированием фиброза выявлено уменьшение размеров, уплотнение структуры лимфоузла, что свидетельствует о доброкачественном генезе лимфаденопатии.



Примечания: а, б, в – КТ грудной клетки, аксиальная плоскость, мягкотканное (а) и легочное (б, в) окна, г–е – МРТ грудной клетки, аксиальная плоскость, T2-TIRM-ВИ (г), ДВИ $b=900 \text{ с/мм}^2$ (д), карта ИКД (е).

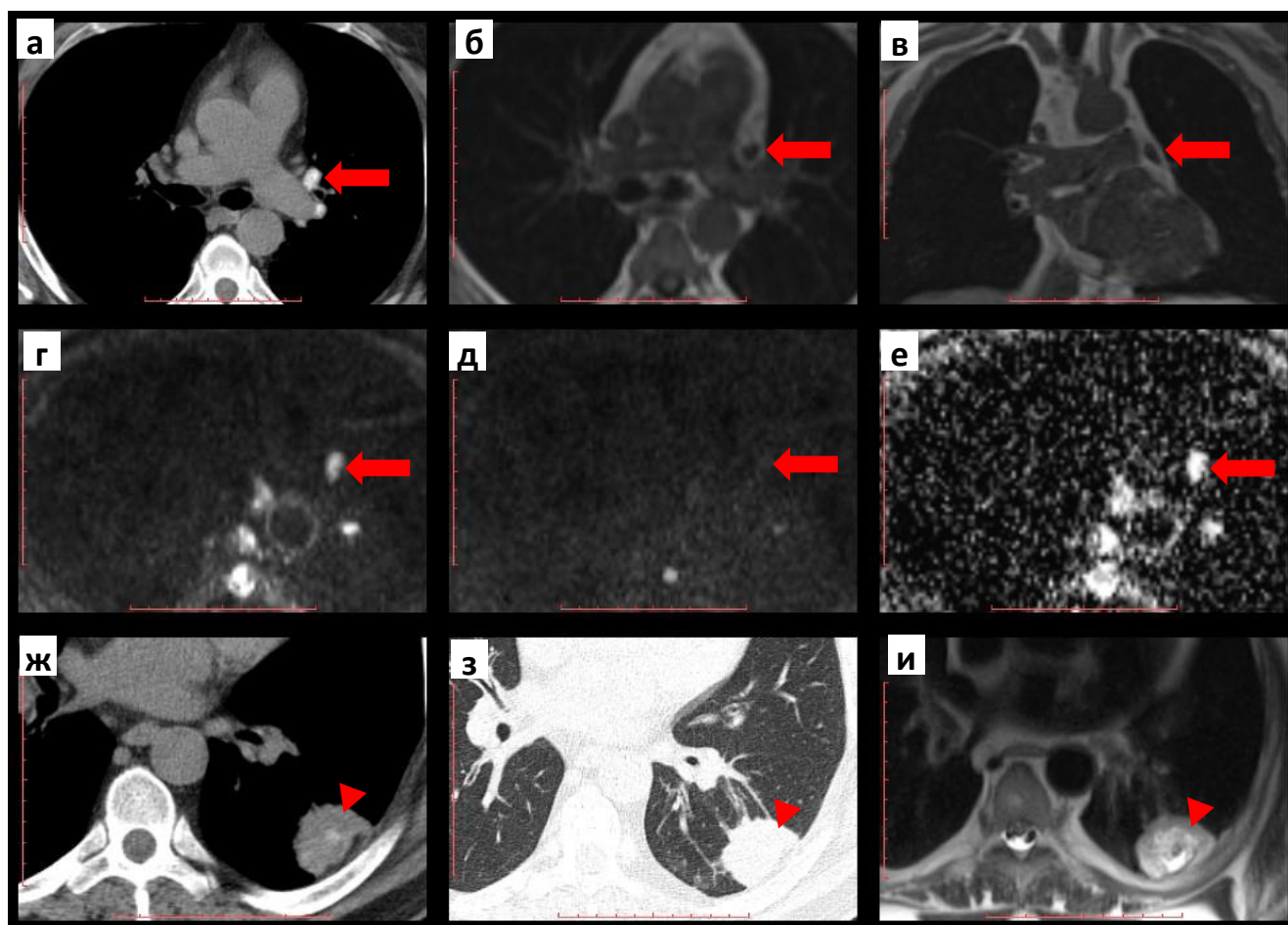
Рисунок 29 – Туберкулез

Примеры ложноотрицательных результатов при ЗЛАП

1. Пациент Ч., 58 лет. При КТ и МРТ визуализируется периферическое образование нижней доли левого легкого (рис. 30ж-30и, головка стрелки); на T2-взвешенных МР-томограммах (рис. 30и) в образовании определяется зона некроза в виде участка с характерным для жидкости сигналом в структуре, не визуализируемая при КТ. Целевой бронхопульмональный лимфоузел (рис. 30а-30е, жирная стрелка) при КТ имеет высокую плотность, более

характерную для обызвествления. Однако при МРТ лимфоузел имеет гипоинтенсивный на T1-ВИ, гиперинтенсивный на ДВИ с $b=50$ с/мм² (соответствует T2-ВИ с подавлением сигнала от жира) сигнал; ИКД целевого лимфоузла составил $1,92 \times 10^{-3}$ мм²/с, что с учетом структуры образования (наличие некроза) может соответствовать реактивной гиперплазии/некрозу в лимфоузле. Гистологическое исследование операционного материала – слизеобразующая аденокарцинома нижней доли левого легкого, метастазы в бронхопульмональных лимфоузлах.

Диагноз: Периферический рак нижней доли левого легкого. T2aN1M0 IIa стадия (аденокарцинома).



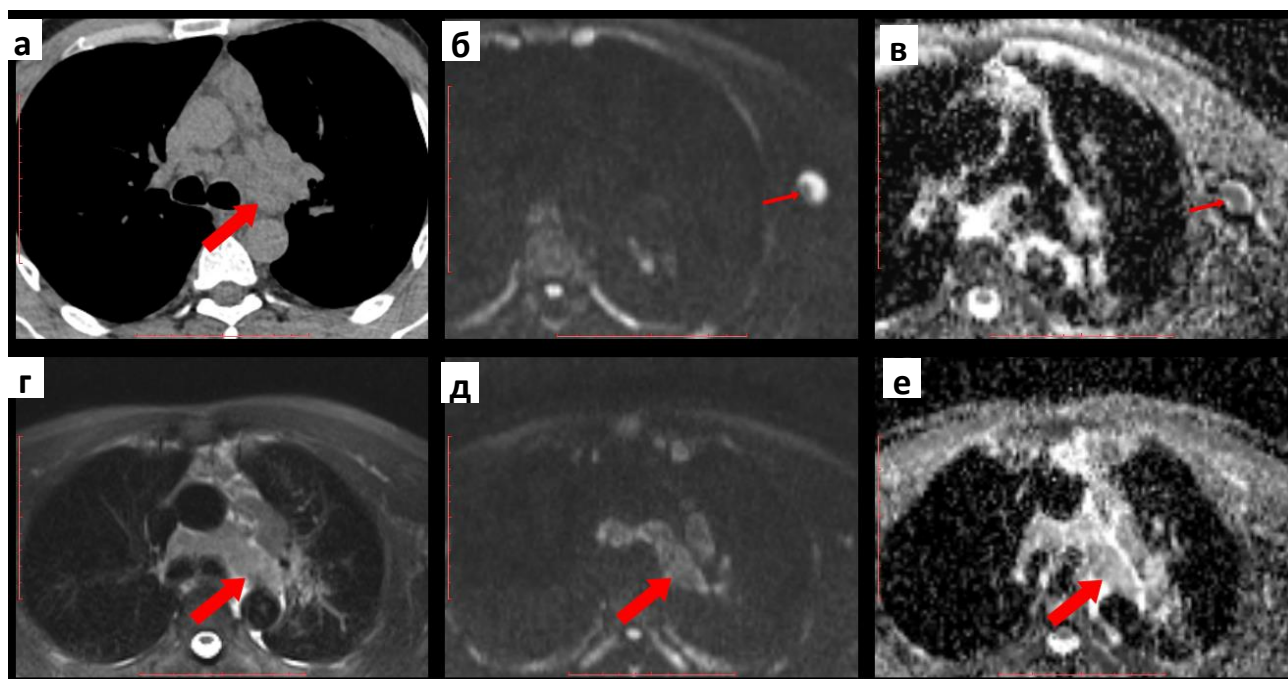
Примечание: а, ж, з – КТ грудной клетки, аксиальная плоскость, мягкотканное (а, ж) и легочное (з) окна, б–е, и – МРТ грудной клетки, аксиальная (б, г–е, и) и коронарная (в) плоскость, T1-ВИ (б, в), ДВИ $b=50$ с/мм² (г), ДВИ $b=900$ с/мм² (д), карта ИКД (е). (а–е – уровень целевого лимфоузла, ж–и – уровень образования в легком).

Рисунок 30 – Метастатическое поражение лимфоузла

2. Пациент 3., 56 лет. В течение месяца беспокоит лихорадка 38°C , ночные профузные поты. При КТ и МРТ определяются признаки внутригрудной лимфаденопатии (рис. 31а, 31г–31е). При МРТ также определяются признаки отека медиастинальной клетчатки с повышением сигнала от прослоек клетчатки между лимфоузлами на T2-TIRM-ВИ и картах ИКД (рис. 31г, 31е). Целевой лимфоузел (рис. 31а, 31г–31е, жирная стрелка) имеет высокий сигнал на ДВИ (рис. 31д) и низкий сигнал на карте ИКД (рис. 31е), характерный для ограничения диффузии. Однако ИКД целевого лимфатического узла составил $1,42 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Для морфологической верификации диагноза выполнена биопсия левого аксиллярного лимфатического узла (рис. 31б, 31в, тонкая стрелка).

Диагноз: Фолликулярная лимфома IIВ стадия



Примечание: а – КТ грудной клетки, аксиальная плоскость, мягкотканное окно, б–е – МРТ грудной клетки, аксиальная плоскость, T2-TIRM-ВИ (г), ДВИ $b=900 \text{ с/мм}^2$ (б, д), карта ИКД (в, е); а, г–е – уровень целевого лимфоузла; б, в – уровень аксиллярного лимфоузла.

Рисунок 31 – Лимфома

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диффузионно-взвешенные изображения прочно вошли в рутинные протоколы МРТ брюшной полости и таза при обследовании пациентов с подозрением на онкологические заболевания и характеризуются наибольшей эффективностью в диагностике рака предстательной железы, метастатического поражения печени и перитонеального канцероматоза [96; 113; 132; 162]. При подозрении на онкологические заболевания органов грудной клетки ДВИ и МРТ в целом в рутинной клинической практике используются редко, однако в мета-анализах, обобщающих большое количество научных исследований, показано, что диагностическая эффективность ДВ-МРТ не уступает ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике очаговых образований легких и N-стадировании рака легкого [101; 119]. Несмотря на показанную в этих исследованиях перспективность использования ДВИ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных процессов в грудной клетке, исследования, посвященные изучению возможностей ДВИ при внутригрудной лимфаденопатии, немногочисленны.

Проведенное исследование, как и аналогичные работы других авторов [93; 99; 109; 114; 117; 145; 168], выполненные на меньших выборках, показало высокую информативность ДВИ с оценкой ИКД в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных форм внутригрудной лимфаденопатии. При проведении ROC-анализа площадь под кривой для значений ИКД в нашем исследовании составила 0,893, что согласно статистическим критериям соответствует очень хорошему качеству изучаемой диагностической модели.

Полученное нами среднее значение ИКД при лимфаденопатии злокачественного генеза составило $1,04 \pm 0,31 \times 10^{-3}$ мм²/с, что соответствует результатам других исследований, в большинстве которых средние значения ИКД при ЗЛАП находились в диапазоне $1-1,1 \times 10^{-3}$ мм²/с и лишь в одном исследовании [168] среднее значение ИКД составило $1,22 \times 10^{-3}$ мм²/с при

лимфомах, в то время как при метастатическом поражении ($1,07 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) было сопоставимо с остальными аналогичными исследованиями.

Полученное нами среднее значение ИКД при доброкачественных формах лимфаденопатии ($1,59 \pm 0,30 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) было наиболее близко к результатам, полученным Kosucu P. с соавт. ($1,51 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) [145] и Ustabasioglu F. E. с соавт. ($1,57 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) [93], в то время как другими исследователями получены как более низкие ($1,35\text{--}1,43 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) [114; 117], так и более высокие ($1,9\text{--}2,39 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) [99; 109; 168] значения.

Одной из возможных причин, объясняющих расхождения полученных разными исследователями средних значений ИКД, является отсутствие единого протокола сканирования ДВИ с использованием разными исследователями различных параметров ДВИ, в том числе, способа сбора данных, количества и величины b-факторов и др.

Abdel Razek A. A. и соавт. [99; 114] осуществляли сбор данных ДВИ при свободном дыхании пациентов, Gümüştaş S. и соавт. [109] – при задержках дыхания. В других исследованиях [93; 117; 168] способ сбора данных не указан. В нашем исследовании и в исследовании Kosucu P. и соавт. [145] для получения ДВИ использовалась синхронизированная с дыханием импульсная последовательность, как рекомендованная к использованию для уменьшения вероятности возникновения артефактов от дыхания при ДВ-МРТ грудной клетки и брюшной полости в исследованиях информативности значений ИКД в качестве биомаркера опухолевого процесса [111] и характеризующаяся наименьшей вариабельностью значений ИКД при повторных измерениях в оценке очаговых образований легких по сравнению с другими способами сбора данных (на свободном дыхании и при задержке дыхания) [126]. Кардиосинхронизация при сканировании ДВИ не использовалась, поскольку как показано другими исследованиями, при существенном увеличении времени сбора данных она не приводит к значимому улучшению качества изображений грудной клетки и целесообразна при исследованиях сердца [135].

При сборе данных ДВИ в разных исследованиях получались изображения с двумя или тремя значениями b-фактора. В нашем исследовании сканировались ДВИ с двумя значениями b-фактора, что способствовало сокращению времени сканирования ДВИ (что также уменьшает частоту возникновения двигательных артефактов) при сохранении возможности автоматического построения ИКД-карт, необходимых для проведения количественного анализа ИКД.

Кроме того, в течение исследования регулярно контролировалось техническое состояние МР-системы и проводилось сканирование фантома (для контроля соответствия получаемых значений ИКД установленным показателям), что позволяет сделать вывод о достоверности полученных в проведенном исследовании количественных данных при использовании выбранных технических параметров ДВИ.

Другая возможная причина расхождений средних значений ИКД – разнородность обследованных пациентов, в первую очередь, по возрасту и вошедшей в исследование патологии. В пользу этого свидетельствует получение в исследованиях Abdel Razek A. A. и соавт. различных средних значений ИКД при доброкачественных формах лимфаденопатии у взрослых ($2,39 \pm 0,7 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) и детей ($1,35 \pm 0,26 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) при использовании одного и того же протокола сканирования ДВИ [99; 114]. Sabri Y. Y. и соавт. [168] и Abou Yuossef H. A. и соавт. [117] так же использовали аналогичные параметры ДВИ, но получили различные средние значения ИКД при доброкачественных формах лимфаденопатии – $1,9 \pm 0,28 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ в исследовании Sabri Y. Y. и соавт. (в подгруппу ДЛАП вошли пациенты с саркоидозом) и $1,43 \pm 0,34 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ в исследовании Abou Yuossef H. A. и соавт. (в подгруппу ДЛАП вошли пациенты с саркоидозом и туберкулезом).

В проведенное нами исследование включено наибольшее по сравнению с аналогичными исследованиями [93; 99; 109; 114; 117; 145; 168] количество нозологических форм, включая пациентов с саркоидозом, реактивной гиперплазией лимфоузлов при различных заболеваниях органов дыхания (включая острые и хронические воспалительные процессы, системные

заболевания с поражением легких) и хронической сердечной недостаточности, туберкулезом, лимфомами (в том числе, лимфомой Ходжкина и разными гистологическими вариантами неходжкинских лимфом) и метастазами различных опухолей (наиболее распространенных видов рака легкого, а также рака молочной железы, пищевода и мезотелиомы плевры) во внутригрудные лимфатические узлы.

Результаты исследования показали статистически значимые различия средних значений ИКД при злокачественных и доброкачественных формах внутригрудной лимфаденопатии на большом количестве пациентов с широким спектром заболеваний. Среднее значение ИКД при злокачественной лимфаденопатии ($1,04 \pm 0,31 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) ожидаемо оказалось значительно ниже, чем при доброкачественной ($1,59 \pm 0,30 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$). Эти различия объясняются ограничением диффузии молекул воды в структуре злокачественных опухолей (обусловленным высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток с сужением межклеточных пространств, увеличением ядерно-цитоплазматического отношения и накоплением макромолекул с повышением вязкости внутри- и внеклеточной жидкости) и указывают на потенциальную возможность использования значений ИКД в качестве количественного биомаркера опухолевого процесса, что соответствует современному направлению развития лучевой диагностики, объединяющему исследователей, клинических специалистов и производителей оборудования в продвижении и стандартизации использования количественных биомаркеров в лучевой диагностике, основные положения которого разработаны и развиваются созданным в 2007 году Альянсом по количественным биомаркерам в лучевой диагностике (QIBA – quantitative imaging biomarker alliance) при инициативе Радиологического общества Северной Америки (<https://www.rsna.org/en/research/quantitative-imaging-biomarkers-alliance>).

При оценке корреляции значений ИКД и наиболее распространенного количественного критерия, используемого на первом этапе неинвазивной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных причин увеличения лимфоузлов – их размера, выявлена умеренная обратная

корреляционная связь указанных показателей. 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 [31; 137; 178]. Отсутствие тесной связи ИКД и размера лимфоузлов объясняется более высокой специфичностью ИКД в случаях злокачественного поражения (с низкими значениями ИКД) мелких лимфоузлов и при доброкачественных формах лимфаденопатии (с высокими значениями ИКД) с выраженным увеличением размеров лимфоузлов.

При сравнении диагностической эффективности ИКД и размера лимфоузлов в разграничении доброкачественных и злокачественных форм лимфаденопатии площадь под ROC-кривой (AUC) для ИКД (0,893) статистически значимо превысила таковую для размера лимфоузлов (0,791), что еще раз указывает на несовершенство размерного критерия в определении генеза лимфаденопатии. Полученный в исследовании оптимальный расчетный пороговый размер лимфоузлов в разграничении лимфаденопатии злокачественного и доброкачественного характера составил > 14 мм, что согласуется с проектом рекомендаций Американского колледжа радиологии по диагностической тактике при инцидентальной лимфаденопатии, в котором ключевым фактором, определяющим алгоритм действий, является размер лимфоузлов ≥ 15 мм.

При детальном сравнительном анализе значений ИКД при отдельных формах лимфаденопатии злокачественного характера значимых различий средних значений ИКД при лимфомах ($1,04 \pm 0,33 \times 10^{-3}$ мм²/с) и метастатическом поражении ($1,04 \pm 0,30 \times 10^{-3}$ мм²/с) в проведенном нами исследовании не выявлено, $p = 0,98$.

Abdel Razek A. A. и соавт. так же не выявили значимых различий средних значений ИКД при метастатическом поражении лимфоузлов

($0,96 \pm 0,32 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$ при метастазах рака щитовидной железы и почечноклеточного рака; $1,15 \pm 0,39 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$ при метастазах рака легкого) и лимфомах ($1,02 \pm 0,19 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$) у взрослых, $p = 0,32$ [99], в то время как у детей среднее значение ИКД при неходжкинских лимфомах ($0,85 \pm 0,11 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$) было значимо ниже, чем при метастазах рака яичка и опухоли Вильмса ($1,19 \pm 0,14 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$), $p = 0,04$, однако, в группу пациентов с метастатическим поражением вошло только 3 пациента [114]. В исследованиях других авторов либо не были включены пациенты с метастатическим поражением или лимфомами, либо детальное сравнение между данными подгруппами не проводилось.

Среднее значение ИКД при лимфоме Ходжкина ($1,09 \pm 0,37 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$) в нашем исследовании оказалось несколько выше, чем при неходжкинских лимфомах ($1,01 \pm 0,32 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$), однако без достижения статистически значимого уровня различий, $p = 0,67$. В ряде аналогичных исследований [99; 109; 114] так же указывается на отсутствие значимых различий между разными гистологическими вариантами лимфом с более высокими значениями ИКД при лимфоме Ходжкина. Однако приводимые Abdel Razek A. A. и соавт. максимальные значения ИКД при лимфомах находятся в диапазоне $0,99-1,27 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$ [99; 114], а остальные авторы указывают только полученные ими средние значения ИКД при лимфомах (находящиеся в диапазоне $1,04-1,22 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$), в то время как в нашем исследовании 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) оказались значительно выше и в ряде наблюдений послужили причиной ложноположительных результатов.

В исследованиях, посвященных изучению возможностей ДВ-МРТ всего тела в стадировании и мониторинге лимфом, на большом количестве наблюдений так же показаны более высокие средние значения ИКД при лимфоме Ходжкина по сравнению с неходжкинскими лимфомами, полученные авторами средние значения ИКД при указанных гистологических вариантах лимфом находятся в диапазоне $0,95-1,16 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$ и $0,76-0,84 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно, а

максимальные значения ИКД достигают $1,86 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и $2,2 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно и превышают полученные нами максимальные значения ИКД [86; 94]. В данных исследованиях не указано, какие именно значения ИКД были получены при оценке внутригрудных лимфоузлов, а приведены обобщенные значения ИКД для всех использованных целевых очагов, что не позволяет достоверно оценить различия полученных нами результатов с приводимыми в указанных работах данными. Однако Sun M. и соавт. выявили обратную корреляцию значений ИКД и Ki-67 при лимфомах [94]. Таким образом, полученные нами в ряде наблюдений высокие значения ИКД при лимфомах могли быть связаны с низкой пролиферативной активностью опухоли, что и послужило причиной ложноотрицательных результатов.

Сравнение ИКД при метастазах различных гистологических вариантов рака легкого в нашем исследовании показало 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 ($0,95 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), крупноклеточного ($0,87 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) и мелкоклеточного ($0,92 \pm 0,14 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) рака значимо не отличались, $p = 0,82$. Наиболее высокие максимальные значения ИКД получены при аденокарциномах ($1,92 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) и плоскоклеточном раке ($1,3 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), что в ряде случаев привело к ложноотрицательным результатам.

Abdel Razek A. A. и соавт. приводят более высокие значения ИКД при метастазах мелкоклеточного рака по сравнению с немелкоклеточным, однако без статистически значимых различий ($p = 0,4$); средние значения ИКД при указанных вариантах рака составили $1,02 \pm 0,44 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и $1,23 \pm 0,38 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно, а максимальные значения ИКД, так же послужившие причиной ложноотрицательных результатов – $1,61 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и $2,1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно [99]. В других аналогичных исследованиях детальный статистический анализ с указанием ИКД при разных гистологических вариантах рака легкого не проводился.

В исследовании Matoba M. и соавт. [136] при оценке значений ИКД первичных опухолей легких среднее значение ИКД при аденокарциномах ($2,12 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) значительно превышало средние значения ИКД при плоскоклеточном ($1,63 \pm 0,5 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) и крупноклеточном ($1,3 \pm 0,4 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) раке и существенно не отличалось от ИКД при мелкоклеточном раке ($2,09 \pm 0,3 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$). В этом же исследовании значения ИКД при высокодифференцированных и низкодифференцированных аденокарциномах составили $2,52 \pm 0,4 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и $1,44 \pm 0,3 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно. Таким образом, в данной работе в целом представлены более высокие значения ИКД при метастазах различных видов рака легкого по сравнению с нашим исследованием (необходимо также учитывать, что в исследовании оценивались первичные новообразования, а не пораженные метастазами лимфоузлы; кроме того, авторами использовался другой протокол сканирования ДВИ), однако также указываются более высокие значения ИКД при аденокарциномах по сравнению с другими гистологическими вариантами рака легкого. В другом исследовании, посвященном оценке первичного НМРЛ с помощью ДВИ, так же получены более высокие значения ИКД при аденокарциномах по сравнению с плоскоклеточным раком (авторами оценивались минимальные значения ИКД, а не средние, как в нашем исследовании); кроме того, авторы выявили значимую обратную корреляцию значений ИКД и индекса пролиферации Ki-67 [104]. Приведенные в перечисленных исследованиях [104; 136] результаты позволяют предположить, что полученные нами в ряде наблюдений ложноотрицательные результаты при метастазах рака легкого с высокими значениями ИКД могли быть обусловлены высокой степенью дифференцировки с низкой пролиферативной активностью опухолей. Кроме того, для метастазов муцинозных аденокарцином (как и для первичных опухолей) характерно наличие некрозов и высокое содержание жидкости в структуре опухоли, что также объясняет высокие значения ИКД при указанном гистологическом варианте рака [120; 135] и могло послужить причиной наиболее высокого значения ИКД ($1,92 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) при метастазе слизеобразующей аденокарциномы.

Значимых различий средних значений ИКД при разных видах лимфаденопатии доброкачественного характера (саркоидоз – $1,53 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, туберкулез – $1,46 \pm 0,32 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, реактивная гиперплазия лимфоузлов – $1,69 \pm 0,32 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) в проведенном нами исследовании не выявлено ($p = 0,07$).

Хотя у обследованных нами пациентов средний размер наиболее крупных лимфоузлов при злокачественной лимфаденопатии значимо превышал таковой при доброкачественной лимфаденопатии, средний размер лимфоузлов при саркоидозе оказался сопоставим с размерами лимфоузлов при метастатическом поражении и лимфомах без статистически значимых различий между тремя перечисленными подгруппами. При сопоставимых размерах лимфатических узлов перечисленных подгрупп, среднее значение ИКД лимфатических узлов при саркоидозе ($1,53 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) оказалось значительно выше, чем при метастатическом поражении лимфоузлов ($1,04 \pm 0,30 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) и лимфомах ($1,04 \pm 0,33 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), $p = 0,000001$. При использовании расчетного оптимального порогового значения ИКД $\leq 1,18 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ при саркоидозе нами получен один ложноположительный результат у пациентки с длительным течением заболевания (8 лет на момент включения в исследование), не получающей глюкокортикостероидной терапии. Низкое значение ИКД ($1,1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), полученное у данной пациентки, симулирующее злокачественный процесс, вероятнее всего, объясняется хроническим течением воспалительного процесса, сопровождающимся умеренным повышением пролиферативной активности клеток (выраженным в меньшей степени по сравнению со злокачественными опухолями) и, в конечном итоге, приводящим к формированию 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 [120].

Некоторые исследователи так же указывают на статистически значимые различия средних значений ИКД при лимфоме и саркоидозе [109; 168]. Учитывая, что ключевым моментом в диагностике метастатического поражения лимфоузлов

является наличие установленного первичного опухолевого очага 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.

Полученные разными авторами значения ИКД при туберкулезе наиболее противоречивы. В работах других авторов в отличие от полученных нами результатов приводятся более высокие средние значения ИКД при туберкулезе по сравнению с саркоидозом – в исследовании Abdel Razek A. A. и соавт. средние значения ИКД при туберкулезе и саркоидозе у взрослых составили $3,01 \pm 0,58 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и $1,94 \pm 0,51 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно [99], в исследовании этих же авторов аналогичные показатели у детей составили $1,5 \pm 0,04 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и $1,44 \pm 0,09 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно [114], приводимые авторами минимальные и максимальные значения ИКД при туберкулезе у взрослых составили $2,33 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и $3,35 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно [99], эти же показатели у детей – $1,45 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и $1,56 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно [114], кроме того, минимальные значения ИКД при туберкулезе были выше максимальных значений ИКД при злокачественной лимфаденопатии в обоих исследованиях. В исследовании Ustabasioglu F. E. и соавт. среднее значение ИКД при туберкулезе ($2,34 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) оказалось выше, чем при саркоидозе ($1,48 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) и реактивной гиперплазии ($1,82 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), диапазон значений ИКД при отдельных видах лимфаденопатии не приводится [93]. В исследовании Abou Youssef H. A. и соавт. средние значения ИКД при туберкулезе ($1,45 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) и саркоидозе ($1,42 \pm 0,37 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) значимо не отличались, минимальные и максимальные значения ИКД не указаны [117].

В нашем исследовании среди доброкачественных форм лимфаденопатии туберкулез характеризовался наименьшими значениями ИКД ($1,46 \pm 0,32 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), а реактивная гиперплазия – наиболее высокими ($1,69 \pm 0,32 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$).

При использовании оптимального порогового значения ИКД $\leq 1,18 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ получен ложноположительный результат у пациентки с активной формой туберкулеза, очагами и инфильтратами в легких; ИКД целевого лимфоузла составил $1,07 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. У пациента с инфильтративным туберкулезом ИКД целевого лимфоузла составил $1,2 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. У остальных пациентов с туберкулезом значения ИКД были близки к таковым при саркоидозе и реактивной гиперплазии и находились в диапазоне $1,28\text{--}2,11 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

При реактивной гиперплазии лимфоузлов из 22 случаев только в одном получен ложноположительный результат со значением ИКД целевого лимфоузла $0,89 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ у пациента с воспалительной псевдоопухолью в легком и гиперплазией медиастинальных лимфоузлов, что вероятнее всего, как и в случае с саркоидозом обусловлено пролиферативной формой хронического воспаления с повышением плотности клеточных элементов лимфоузла. В остальных случаях при реактивной гиперплазии получены наиболее высокие значения ИКД ($1,37\text{--}2,54 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) 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.

В нашем исследовании верификация туберкулеза осуществлялась с помощью клиничко-лабораторных данных и динамического наблюдения, морфологическая верификация в данной группе не проводилась. В проводимом нами исследовании значений ИКД при доброкачественных и злокачественных образованиях легких при туберкуломах без обызвествления в 7 из 8 случаев выявлены признаки ограничения диффузии с высоким сигналом на ДВИ и низким сигналом на ИКД картах, что при изолированной оценке ИКД могло быть трактовано как злокачественный процесс, но при учете характера внутривенного контрастирования (тонкий ободок периферического контрастного усиления с аваскулярной центральной зоной), было расценено как казеозный некроз (густой некротический детрит с клеточными элементами, так же характеризующийся

ограничением диффузии), в последующем верифицированный морфологически [11]. Опираясь на полученные в указанном пилотном исследовании данные, учитывая большой разброс значений ИКД лимфоузлов при туберкулезе как в нашем исследовании, так и в работах других авторов, можно предположить, что низкие значения ИКД лимфоузлов у пациентов с туберкулезом могут быть обусловлены казеозным некрозом (как и при туберкуломах), наиболее высокие – реактивной гиперплазией с отеком лимфоузлов или формированием жидкостных участков некроза (максимальное значения ИКД при туберкулезе, полученное в исследовании Abdel Razek A. A. и соавт., составившее $3,35 \times 10^{-3}$ мм²/с [99], наиболее соответствует жидкости, а не солидной структуре), а промежуточные показатели – формированию неказеозных гранулем.

Перечисленные выше причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов отразились на полученных в исследовании показателях чувствительности и специфичности ДВ-МРТ в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных форм внутригрудной лимфаденопатии, которые составили 74,5 % и 94,4 % соответственно при использовании оптимального порогового значения ИКД $\leq 1,18 \times 10^{-3}$ мм²/с и 80,4 % и 88,89 % соответственно при использовании порогового значения ИКД $\leq 1,25 \times 10^{-3}$ мм²/с, соответствующего индексу Юдена с максимальной суммой чувствительности и специфичности метода. Точность ДВ-МРТ с количественной оценкой значений ИКД в дифференциальной диагностике доброкачественной и злокачественной внутригрудной лимфаденопатии составила 84,6 %.

Важным результатом исследования является установленная перспективность использования ДВИ при таких клинических проблемах, как разграничение саркоидоза и злокачественных форм лимфаденопатии (в первую очередь – лимфом), а также дифференциальная диагностика реактивной гиперплазии лимфоузлов и метастатического поражения, в которых возможности других неинвазивных методов диагностики, включая высокоинформативные радионуклидные методы, ограничены.

Достоверность различий средних значений ИКД при злокачественных и доброкачественных формах внутригрудной лимфаденопатии в проведенном нами исследовании подкреплена высокой внутри- и межоператорской согласованностью измерений, что доказывает надежность и простоту методики, возможность широкого ее использования в рутинной клинической практике.

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

Во-первых, в нашем исследовании анализировались (с количественной оценкой значений ИКД) только самые крупные лимфатические узлы, 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 злокачественных процессах (в том числе, при метастазах аденокарциномы, которые характеризовались наибольшим количеством ложноотрицательных результатов при изолированной оценке значений ИКД) 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, по-видимому, вследствие эффекта T2-«просвечивания». Вышеперечисленное объясняет необходимость уточнения алгоритма анализа ДВИ и методики выбора целевых поражений для анализа ИКД, а также изучение информативности комплексной количественной оценки сигнала оцениваемых изменений на ДВИ и значений ИКД.

Во-вторых, требует уточнения диагностическая эффективность ДВ-МРТ в дифференциальной диагностике туберкулеза на большем количестве пациентов. Перспективным представляется анализ гистограмм/проведение текстурного анализа карт ИКД, поскольку по нашему опыту лимфоузлы при туберкулезе с признаками ограничения диффузии в структуре (высокий сигнал на ДВИ, низкие значения ИКД), как и туберкуломы, чаще имели неоднородный сигнал на картах ИКД с высоко- и низкоинтенсивными участками (что, вероятно, обусловлено казеозным некрозом), 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 количественным анализом ИКД в мониторинге динамики лимфаденопатии у пациентов с саркоидозом, что может иметь клиническую и научную значимость в аспекте диагностики такого состояния, как синдром «саркоидоз-лимфома». Лимфоме и саркоидоз принято рассматривать как два взаимоисключающих заболевания, требующих проведения дифференциальной диагностики у пациентов с лимфаденопатией средостения и корней легких. Однако показано, что частота развития лимфомы у пациентов с саркоидозом в 11 раз выше, чем в общей популяции, и могут встречаться клинические ситуации, получившие название синдрома «саркоидоз-лимфома», когда одно из указанных заболеваний развивается на фоне другого, что представляет сложнейшую диагностическую проблему, поскольку клинические проявления, результаты лучевых и даже патоморфологических исследований могут быть нехарактерными для каждой из болезней в отдельности [6; 153; 177]. Использованию ДВ-МРТ всего тела (в том числе, грудной клетки) в качестве альтернативы ПЭТ при лимфомах посвящено достаточно большое количество исследований [18; 26; 44; 45; 46; 186], 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 доброкачественными формами лимфаденопатии, 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 – 2500–9000 мс (автоматически регулируется МР-системой в зависимости от частоты дыхания пациента), время эхо – 88 мс, размеры воксела – 2,5×2×6 см (матрица – 192×154, поле обзора – 380×310 мм, толщина среза – 6 мм), 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

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
ЛУ	лимфатический узел
МРТ	магнитно-резонансная томография
НМРЛ	немелкоклеточный рак легкого
ОФЭКТ	одnofотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ	позитронная эмиссионная томография
РФП	радиофармпрепарат
СО	среднеквадратичное отклонение
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ANOVA	analysis of variance
AUC	area under ROC-curve, площадь под ROC-кривой
ROC	receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника
SUV	standardized uptake value, стандартизованный уровень захвата

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анатомия человека. В 2 т. Т. 2 / М. Р. Сапин, В. Я. Бочаров, Д. Б. Никитюк [и др.] ; под. ред. М. Р. Сапина. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – Москва: Медицина, 2001. – С. 143–147.
2. Бахтиозин, Р. Ф. Диффузионно-взвешенное изображение всего тела в диагностике онкологических заболеваний / Р. Ф. Бахтиозин, Р. Р. Сафиуллин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 6. – С. 16–20.
3. Бычков, М. Б. Мелкоклеточный рак легкого: состояние проблемы к 2013 году и изменения за последние 40 лет / М. Б. Бычков // Злокачественные опухоли. – 2013. – № 1. – С. 28–34.
4. Величко, С. А. Компьютерная томография рака легких и заболеваний органов средостения : атлас / С. А. Величко, Б. Н. Зырянов, И. Г. Фролова. – Томск : STT, 1999. – 136 с.
5. Величко, С. А. Оценка распространенности рака легкого при КТ и сцинтиграфии с технетрилом / С. А. Величко, И. Г. Фролова, Т. Е. Рудык // Компьютерная томография в современной онкологии : материалы Рос. науч.-практ. конф. (Томск, 23–24 июня 2011 г.) // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № S2. – С. 18–19.
6. Визель, А. А. Саркоидоз: что мы знаем и что мы можем / А. А. Визель, И. Ю. Визель // Практическая пульмонология. – 2018. – № 1. – С. 65–68.
7. Власов, П. В. Комплексная лучевая диагностика объемных образований средостения. Часть 2 / П. В. Власов // Медицинская визуализация. – 2005. – № 4. – С. 90–104.
8. Возможности инвазивных методов в оценке N-стадии немелкоклеточного рака легкого / А. А. Скороход, А. Р. Козак, А. О. Нефедов, П. К. Яблонский // Медицинский альянс. – 2019. – № 11. – С. 52–58.
9. Возможности лучевых методов исследования в визуализации внутригрудных лимфатических узлов при туберкулезе органов дыхания /

П. В. Гаврилов, Л. А. Скворцова, В. Е. Савелло, Д. Ю. Алексеев // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2009. – Вып. 3. – С. 216–222.

10. Возможности магнитно-резонансной томографии в визуализации лимфаденопатий / А. Ю. Летягин, М. В. Автаева, А. А. Тулупов, А. А. Савелов // Сибирский консилиум. – 2005. – № 5. – С. 4–7.

11. Возможности магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике очагов в легких / А. В. Сударкина, А. П. Дергилев, Н. А. Горбунов [и др.] // Кардиоторакальная радиология : сб. тез. 7-го междунаро. конгр. и школы для врачей. – Москва, 2000. – С. 54–56.

12. Возможности магнитно-резонансной томографии с контрастированием в диагностике рака легкого / П. И. Лукьяненок, В. Ю. Усов, С. А. Коломиец [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 11. – С. 455–459.

13. Возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в диагностике и стадировании лимфом / Н. Г. Чанчикова, Е. А. Дудникова, Е. А. Карлова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 147–153.

14. Гамова, Е. В. Магнитно-резонансная томография в диагностике центрального рака легкого / Е. В. Гамова, Н. В. Нуднов // Медицинская визуализация. – 2005. – № 5. – С. 74–82.

15. Дворецкий, Л. И. Лимфаденопатия: от синдрома к диагнозу / Л. И. Дворецкий // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 310–314.

16. Дифференциальная диагностика лимфом средостения: взгляд онколога и патолога / Е. В. Харченко, А. С. Артемьева, Т. Ю. Семиглазова [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 6. – С. 124–131.

17. Дифференциальная диагностика саркоидоза органов дыхания в поликлинических условиях / О. П. Баранова, М. М. Илькович, А. А. Сперанская, В. П. Молодцова // Врач. – 2011. – № 3. – С. 73–77.

18. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела и позитронная эмиссионная томография, комбинированная с компьютерной томографией, при стадировании лимфом / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид,

А. В. Дзюбан [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т. 100, № 6. – С. 321–334.

19. Зайцев, А. А. Практические возможности ПЭТ/КТ в оценке активности и распространенности саркоидоза / А. А. Зайцев, Д. Н. Антипушина, И. В. Сивокозов // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 119–122.

20. Зинченко, С. В. Метастазы злокачественных опухолей в органы грудной полости. Перспективы диагностики и лечения / С. В. Зинченко, Р. Ш. Хасанов // Практическая медицина. – 2007. – № 2. – С. 20–22.

21. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой ; МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – Москва, 2019. – 250 с.

22. Иванов, А. Э. Возможности ОФЭКТ с цитратом Ga-67 и ПЭТ/КТ с 18-ФДГ в оценке распространенности лимфомы Ходжкина / А. Э. Иванов, В. И. Амосов, В. П. Золотницкая // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 1. – С. 98–103.

23. Иванов, А. Э. Комплексное рентгено-радиологическое томографическое исследование в диагностике и дифференциальной диагностике внутригрудных лимфаденопатий : специальность 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Иванов Александр Эмильевич. – Санкт-Петербург, 2017. – 24 с.

24. Инвазивная диагностика при синдромах внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации / А. В. Потанин, И. Ю. Визель, В. П. Потанин, А. А. Визель // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – № 4. – С. 56–60.

25. Использование трансбронхиальной аспирации лимфатических узлов средостения под контролем ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике туберкулезного лимфаденита у больных с лимфаденопатией средостения / Г. Г. Кудряшов, И. В. Васильев, И. А. Зайцев [и др.] // Медицинский альянс. – 2017. – № 2. – С. 35–42.

26. Исследование внутриоператорской и межоператорской воспроизводимости измеряемого коэффициента диффузии при лимфомах / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, А. В. Карман [и др.] // Онкологический журнал. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 77–85.
27. Карельская, Н. А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела / Н. А. Карельская, Г. Г. Кармазановский // Хирургия. – 2010. – № 8. – С. 57–60.
28. Клинические и морфологические особенности лимфаденопатии средостения при гранулематозных заболеваниях легких / А. Х. Семенова, Н. Н. Макарьянц, Л. Н. Лепеха [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 6. – С. 685–694.
29. Ковригина, А. М. Морфологическая характеристика реактивных изменений лимфоузлов / А. М. Ковригина // Клиническая онкогематология. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 297–305.
30. Комаров, И. Г. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага / И. Г. Комаров, С. Ю. Слетина // Онкогинекология. – 2015. – № 2. – С. 50–58.
31. Компьютерная томография в дифференциальной диагностике заболеваний средостения. Атлас / Е. Л. Чойнозовов, С. А. Величко, И. Г. Фролова, Е. Н. Самцов. – Томск : Экспо-сервис, 2009. – 100 с.
32. Компьютерно-томографическая картина первичного лимфопролиферативного поражения лимфатических узлов грудной полости / В. В. Ипатов, И. В. Бойков, Н. И. Татарский [и др.] // Практическая пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 46–51.
33. Котляров, П. М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике периферического рака легких / П. М. Котляров, Е. В. Гамова, Н. В. Нуднов // Медицинская визуализация. – 2002. – № 4. – С. 35–39.
34. Курчин, В. П. Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов как прогностический фактор у радикально оперированных пациентов с

немелкоклеточным раком легкого / В. П. Курчин, В. В. Гапеенко // Онкологический журнал. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 47–57.

35. Летагин, А. Ю. Высокопольная магнитно-резонансная томография лимфаденопатических изменений / А. Ю. Летагин // Лучевая диагностика и терапия. – 2011. – № 4. – С. 59–72.

36. Летагин, А. Ю. Магнитно-резонансная томография в онколимфологии: TNM-стадирование онкологического процесса и анализ теории «сторожевого» лимфатического узла / А. Ю. Летагин // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – № 2. – С. 8–19.

37. Летагин, А. Ю. Размеры и количество интактных лимфатических узлов различной регионарной локализации, выявляемые при МРТ-исследованиях / А. Ю. Летагин // Лучевая диагностика и терапия. – 2011. – № 3. – С. 85–93.

38. Ловягин, Е. В. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в стадировании рака легкого / Е. В. Ловягин, Н. А. Митрофанов // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 656–660.

39. Магнитно-резонансная томография в диагностике злокачественных лимфом грудной клетки / В. П. Харченко, П. М. Котляров, Е. В. Гамова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2000. – № 2. – С. 29–33.

40. Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография в определении резектабельности рака легкого / И. Г. Фролова, М. А. Цесарский, И. В. Федорова, Д. Г. Бухарин // Из будущего в настоящее : материалы Невского радиологического форума. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 143–144.

41. Медиастиноскопия: в стадировании рака легкого и дифференциальной диагностике лимфаденопатий / А. М. Федунь, О. В. Дюкова, Е. Н. Богуш-Вишневская [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2018. – Т. 9, № 3. – С. 7–10.

42. Мезотелиома плевры. Клинические рекомендации : утв. 2018 г. / Ассоциация онкологов России. – Москва, 2018. – 19 с. – URL: <https://nop2030.ru/dokumenty/klinicheskie-rekomendatsii-mezotelioma-plevry/> (дата обращения: 21.09.2020). – Текст : электронный.

43. Митрофанов, Н. А. Роль низкопольной магнитно-резонансной томографии в оценке распространенности рака легкого : специальность 14.00.19 «Лучевая диагностика» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Митрофанов Николай Алексеевич. – Санкт-Петербург, 1996. – 19 с.

44. Михайлов, А. И. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела с оценкой измеряемого коэффициента диффузии при лимфоме Ходжкина / А. И. Михайлов, В. О. Панов, И. Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 2. – С. 28–34.

45. Михайлов, А. И. Магнитно-резонансная томография в стадировании лимфом / А. И. Михайлов, В. О. Панов, И. Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – № 2. – С. 60–67.

46. Михайлов, А. И. Оптимизация протокола магнитно-резонансной томографии всего тела для стадирования лимфомы Ходжкина / А. И. Михайлов, В. О. Панов, И. Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – № 6. – С. 18–28.

47. Нажмутдинов, Р. А. Роль однофотонной эмиссионной компьютерной томографии – рентгеновской компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) в предоперационном стадировании немелкоклеточного рака легкого : специальность 14.01.12 «Онкология» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Нажмутдинов Рустам Асульдинович. – Санкт-Петербург, 2015. – 24 с.

48. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. В 2 т. Т. 1 / Ю. Б. Лишманов, В. И. Чернов, А. А. Балабанова [и др.]. – Томск: STT, 2004. – 290 с.

49. Огнерубов, Н. А. Медиастинальная лимфаденопатия при немелкоклеточном раке легких: прогностическая ценность ПЭТ/КТ / Н. А. Огнерубов, Т. С. Антипова // Медицинский алфавит. – 2019. – № 17. – С. 23–26.

50. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний / В. И. Чернов,

Е. А. Дудникова, В. Е. Гольдберг [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2019. – Т. 64, № 3. – С. 58–63.

51. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкозой в диагностике и стадировании злокачественных лимфом: первый опыт использования / В. И. Чернов, Е. А. Дудникова, Р. В. Зельчан [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 81–87.

52. Опухоли средостения и сердца. Клинические рекомендации : утв. 2018 г. / Ассоциация онкологов России. – Москва, 2018. – 36 с. – URL : <https://oncology-association.ru/docs/opuxoli-sredosteniya-i-serdca.pdf> (дата обращения: 21.09.2020). – Текст : электронный.

53. Опыт применения трансбронхиальной тонкоигольной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения при заболеваниях, проявляющихся синдромом медиастинальной лимфаденопатии / Н. А. Самородов, В. М. Кибишев, Ж. Х. Сабанчиева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 21–24.

54. Отдаленные результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого при pN0-N1 / П. К. Яблонский, А. С. Петров, И. Ю. Земцова, М. А. Атюков // Вопросы онкологии. – 2017. – № 63(1). – С. 99–103.

55. Оценка активности саркоидоза по данным радиологических методов исследования микроциркуляции и метаболизма / В. И. Амосов, В. П. Золотницкая, А. А. Сперанская [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 53–57.

56. Позитронная эмиссионная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний / В. И. Чернов, Е. А. Дудникова, В. Е. Гольдберг [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 41–50.

57. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ в стадировании и оценке эффективности лечения больных лимфомой Ходжкина /

М. М. Ходжибекова, Л. А. Тютин, Н. А. Костеников [и др.] // Радиология-Практика. – 2015. – № 2. – С. 34–44.

58. Привес, М. Г. Анатомия человека : учебник / М. Г. Привес, Н. К. Лысенков, В. И. Бушкович. – 11-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург : Гиппократ, 2000. – 704 с.

59. Прогностическое значение позитронной эмиссионной томографии с ¹⁸F-ФДГ в ранней оценке эффективности лечения больных неходжкинскими лимфомами / М. М. Ходжибекова, Л. А. Тютин, Н. А. Костеников [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – № 4. – С. 38–41.

60. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография В 2 т. Т. 2 / М. Прокоп, М. Галански. – Москва : МЕДпресс-информ, 2006. – С. 542–559.

61. Радионуклидная диагностика для практических врачей / под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. – Томск: СТТ, 2004. – С. 252–298.

62. Рак легкого. Клинические рекомендации : утв. 2018 г. / Ассоциация онкологов России. – Москва, 2018. – 51 с. – URL : <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-rak-legkogo-utv-minzdravom-rossii/> (дата обращения: 21.09.2020). – Текст : электронный.

63. Рак молочной железы. Клинические рекомендации : утв. 2018 г. / Ассоциация онкологов России. – Москва, 2018. – 57 с. – URL : http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_molochnoy_zhelezy_pr2018.pdf (дата обращения: 21.09.2020). – Текст : электронный.

64. Рак пищевода. Клинические рекомендации : утв. 2018 г. / Ассоциация онкологов России. – Москва, 2018. – 31 с. – URL: <https://oncolog.biz/wp-content/uploads/2020/04/rak-pishhevoda-i-kardii.pdf> (дата обращения: 21.09.2020). – Текст : электронный.

65. Рентгеновская и эмиссионная компьютерная томография в диагностике рака лёгкого / А. И. Арсеньев, Д. С. Бейнусов, А. С. Барчук [и др.] // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 1. – С. 18–24.

66. Розенштраух, Л. С. Дифференциальная диагностика заболеваний органов дыхания и средостения. Руководство для врачей. В 2 т. Т. 2 / Л. С. Розенштраух. – Москва : Медицина, 1991. – 384 с.
67. Роль однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и рентгеновской компьютерной томографии в диагностике метастатического поражения лимфоузлов у больных немелкоклеточным раком легкого / С. В. Канаев, С. Н. Новиков, Д. С. Бейнусов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 476–481.
68. Руководство по гематологии. В 3 т. Т. 2 / под ред. А. И. Воробьева. – Москва : Ньюдиамед, 2003. – 244 с.
69. Саркоидоз / под ред. А. А. Визеля ; Российское респираторное об-во. – Москва : Атмосфера, 2010. – 416 с. – (Серия монографий Российского респираторного общества).
70. Славова, Ю. Е. Внебольничная пневмония: зависимость состояния внутригрудных лимфатических узлов от локализации, длительности течения и исходов заболевания : специальность 14.01.25 «Пульмонология» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Славова Юлия Евгеньевна. – Барнаул, 2010. – 21 с.
71. Соколова, И. А. Различные проявления саркоидоза внутригрудных лимфоузлов и легких при компьютерной томографии высокого разрешения / И. А. Соколова // Практическая пульмонология. – 2016. – № 4. – С. 48–58.
72. Социально значимые заболевания населения России в 2018 году (Статистические материалы). – Москва, 2019. – 73 с. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god> (дата обращения: 19.09.2020). – Текст : электронный.
73. Сташук, Г. А. Дифференциальная диагностика поражения внутригрудных лимфатических узлов при лимфомах / Г. А. Сташук, С. Э. Дуброва, Адель Салем Али Нуман // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2008. – № 4–6. – С. 16–24.

74. Сташук, Г. А. Компьютерная томография в диагностике поражения легких и внутригрудных лимфатических узлов при лимфомах / Г. А. Сташук, С. Э. Дуброва, Адель Салем Али Нуман // Радиология-практика. – 2009. – № 5. – С. 11–29.
75. Терпигорев, С. А. Рентгенологические и компьютерно-томографические проявления саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов и легких / С. А. Терпигорев, Г. А. Сташук, С. Е. Дуброва // Альманах клинической медицины. – 2008. – № 19. – С. 70–77.
76. Тюрин, И. Е. Дифференциальная диагностика новообразований средостения / И. Е. Тюрин, С. Ю. Евграфова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 4. – С. 16–22.
77. Тюрин, И. Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И. Е. Тюрин. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2003. – 371 с.
78. Тюрин, И. Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации в 2016 г. / И. Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2017. – Т. 98, № 4. – С. 219–226.
79. Тюрин, И. Е. Новые горизонты торакальной радиологии / И. Е. Тюрин // Поликлиника. – 2013. – № 5(1). – С. 12–17.
80. Фролова, И. Г. Компьютерная томография в оценке регионарного метастазирования рака легкого / И. Г. Фролова, С. А. Величко, Б. Н. Зырянов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1999. – № 4. – С. 25–29.
81. Фролова, И. Г. Магнитно-резонансная томография в определении резектабельности рака легкого / И. Г. Фролова, С. А. Величко // Сибирский онкологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 25–29.
82. Хирургическая диагностика диффузных поражений легких и внутригрудных лимфаденопатий. Состояние вопроса / И. Я. Мотус, А. В. Баженов, Н. В. Раевская [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 214–217.

83. Хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком легкого III стадии / Б. Е. Полоцкий, М. И. Давыдов, И. С. Стилиди [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2004. – Т. 15, № 4. – С. 33–43.
84. Хирургическое лечение больных резектабельным немелкоклеточным раком легкого / К. И. Колбанов, А. Х. Трахтенберг, О. В. Пикин [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 16–23.
85. Ходжибекова, М. М. Роль позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в определении степени злокачественности неходжкинских лимфом / М. М. Ходжибекова // Радиология-практика. – 2014. – № 1. – С. 31–37.
86. Хоружик, С. А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография с расчетом измеряемого коэффициента диффузии при мониторинге и раннем прогнозировании регрессии опухолевых очагов в процессе химиотерапии лимфом / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко // Медицинская визуализация. – 2015. – № 5. – С. 83–89.
87. Чиссов, В. И. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов в онкологии : практ. рук. / В. И. Чиссов, Е. Ю. Трофимова. – Москва : Фирма СТРОМ, 2003. – 112 с.
88. Шевчук, Ю. А. Оценка размеров внутригрудных лимфатических узлов в норме посредством мультиспиральной компьютерной томографии / Ю. А. Шевчук, В. К. Коновалов, И. П. Бобров // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 1(1). – С. 114–117.
89. Шехтер, А. И. Компьютерно-томографическая характеристика саркоидоза органов дыхания / А. И. Шехтер, И. А. Соколина, В. И. Осипенко // Радиология-практика. – 2006. – № 3. – С. 14–20.
90. $(^{18}\text{F})\text{-FDG}$ and $(^{18}\text{F})\text{-FLT}$ PET/CT imaging in the characterization of mediastinal lymph nodes / S. J. Rayamajhi, B. R. Mittal, V. N. Maturu [et al.] // Ann. Nucl. Med. – 2016. – Vol. 30, № 3. – P. 207–216.
91. A study of patients with isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy undergoing EBUS-TBNA / M. Evison, P. A. Crosbie, J. Morris [et al.]. – DOI : 10.1136/bmjresp-2014-000040. – Text : electronic // BMJ Open Respir. Res. – 2014. –

Vol. 31, № 1(1). – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212715/> (date of access: 17.09.2020).

92. Agca, M. Metastatic squamous cell cancer with unknown primary origin in the mediastinal lymph node / M. Agca, A. Kosif // *Niger. J. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 21, № 10. – P. 1384–1386.

93. Apparent diffusion coefficient measurement in mediastinal lymphadenopathies: differentiation between benign and malignant lesions / F. E. Ustabasioglu, C. Samanci, D. Alis [et al.] // *J. Clin. Imaging Sci.* – 2017. – № 6. – P. 7–12.

94. Application of DWIBS in malignant lymphoma: correlation between ADC values and Ki-67 index / M. Sun, J. Cheng, Y. Zhang [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2018. – Vol. 28, № 4. – P. 1701–1708.

95. Atlas of lymph node anatomy / ed. by M. G. Harisinghani. – New York : Springer-Verlag, 2013. – P. 31–57. – URL : <https://www.springer.com/us> (date of access : 17.09.2020). – Text : electronic.

96. Bonekamp, S. Oncologic applications of diffusion-weighted MRI in the body / S. Bonekamp, P. Corona-Villalobos, I. R. Kamel // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2012. – Vol. 35, № 2. – P. 257–279.

97. Cabral, F. C. Hypervascular mediastinal masses: action points for radiologists / F. C. Cabral, B. Trotman-Dickenson, R. Madan // *Eur. J. Radiol.* – 2015. – Vol. 84, № 3. – P. 489–498.

98. Calcified metastatic mediastinal lymph nodes from mucinous breast adenocarcinoma / L. Preda, S. Rizzo, A. Latronico [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2004. – Vol. 14, № 7. – P. 1318–1319.

99. Characterization of mediastinal lymphadenopathy with diffusion-weighted imaging / A. A. Abdel Razek, S. Elkammary, A. S. Elmorsy [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2011. – Vol. 29, № 2. – P. 167–172.

100. Cheson, B. D. PET/CT in lymphoma: current overview and future directions / B. D. Cheson // *Semin. Nucl. Med.* – 2018. – Vol. 48, № 1. – P. 76–81.

101. Comparison of ^{18}F -FDG PET/CT and DWI for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer: a meta-analysis / G. Shen, Y. Lan, K. Zhang [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0173104 10.1136/bmjresp-2014-000040. – Text : electronic // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28253364/> (date of access: 17.09.2020).
102. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the thoracic lymphatic system / M.L. Mennini, C. Catalano, M. Del Monte, F. Fraioli // *Thorac. Surg. Clin.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 155–160.
103. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between benign and malignant mediastinal and abdominal lymph nodes / M. Hocke, M. Menges, T. Topalidis [et al.] // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 134, № 4. – P. 473–480.
104. Correlation of diffusion MRI with the Ki-67 index in non-small cell lung cancer / A. Karaman, I. Durur-Subasi, F. Alper [et al.] // *Radiol. Oncol.* – 2015. – Vol. 49, № 3. – P. 250–255.
105. Correlation of the apparent diffusion coefficient (ADC) with the standardized uptake value (SUV) in lymph node metastases of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients using hybrid ^{18}F -FDG PET/MRI / B. M. Schaarschmidt, C. Buchbender, F. Nensa [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0116277 – Text : electronic // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 1. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25574968/> (date of access: 17.09.2020).
106. Diagnostic accuracy of FDG PET/CT in mediastinal lymph nodes from lung cancer / V. Ambrosini, S. Fanti, V. U. Chengazi, D. Rubello [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2014. – Vol. 83. – P. 1301–1302.
107. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and meta-analysis / Y. L. Lv, D. M. Yuan, K. Wang [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol. 6, № 8. – P. 1350–1358.

108. Differentiation between tuberculosis and lymphoma in mediastinal lymph nodes: Evaluation with contrast-enhanced MDCT / S. S. Tang, Z. G. Yang, W. Deng [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2012. – Vol. 67, № 9. – P. 877–883.

109. Differentiation of lymphoma versus sarcoidosis in the setting of mediastinal-hilar lymphadenopathy: assessment with diffusion-weighted MR imaging / S. Gümüştas, N. Inan, G. Akansel [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2013. – Vol. 30, № 1. – P. 52–59.

110. Diffusion weighted imaging: lymph nodes / A. M. Herneth, M. Mayerhoefer, R. Schernthaner [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2010. – Vol. 76, № 3. – P. 398–406.

111. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations / A. R. Padhani, G. Liu, D. Mu-Koh [et al.] // *Neoplasia.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 102–125.

112. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging can be used in place of positron emission tomography for N staging of non-small cell lung cancer with fewer false-positive results / H. Nomori, T. Mori, K. Ikeda [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – Vol. 135, № 4. – P. 816–822.

113. Diffusion-weighted MR imaging in oncology / V. Hedayati, N. Tunariu, D. J. Collins, D-M. Koh // *Curr. Radiol. Rep.* – 2014. – Vol. 22, № 2. – P. 44.

114. Diffusion-weighted MR imaging of mediastinal lymphadenopathy in children / A. A. Abdel Razek, G. Gaballa, R. Elashry [et al.] // *Jpn. J. Radiol.* – 2015. – Vol. 33, № 8. – P. 449–454.

115. Endobronchial ultrasound in mediastinal lymphadenopathy / I. V. Sivokozov, O. V. Lovacheva, I. Y. Shabalina [et al.] // *Endoscopic ultrasound from usual to special* / ed. by Charing Chong. – Vienna : Intech Open, 2017. – P. 45–67.

116. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. / L. H. Schwartz, J. Bogaerts, R. Ford [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 261–267.

117. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy by diffusion weighted MRI; correlation with histopathological results / H. A. Abou Youssef, M. A. Elzorkany, S. A. Hussein [et al.] // *Adv. Respir. Med.* – 2019. – Vol. 87, № 3. – P. 175–183.

118. Ferrer, R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation / R. Ferrer // *Am. Fam. Physician.* – 1998. – Vol. 58, № 6. – P. 1313–1320.
119. Fluorine 18-FDG PET/CT and diffusion-weighted MRI for malignant versus benign pulmonary lesions: a meta-analysis / A. Basso Dias, M. Zanon, S. Altmayr [et al.] // *Radiology.* – 2019. – Vol. 290, № 2. – P. 525–534.
120. Functional MR imaging in chest malignancies / J. Broncano, A. Luna, J. Sánchez-González [et al.] // *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* – 2016. – Vol. 24, № 1. – P. 135–155.
121. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA. Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68. – P. 394–424.
122. Global tuberculosis report 2019. – Geneva : World Health Organization, 2019. – 283 p. Text : electronic. – URL : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1> (date of access : 17.09.2020).
123. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients / C. Althoff Souza, N. L. Müller, K. Soo Lee [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2006. – Vol. 186, № 4. – P. 995–999.
124. Imaging features of sarcoidosis on MDCT, FDG PET, and PET/CT / H. B. Prabhakar, C. B. Rabinowitz, F. K. Gibbons [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2008. – Vol. 190, Suppl. 3. – P. S1–S6.
125. Imaging of pulmonary tuberculosis / P. Van Dyck, F. M. Vanhoenacker, P. Van den Brande [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2003. – Vol. 13. – P. 1771–1785.
126. Inter- and intraobserver agreement of ADC measurements of lung cancer in free breathing, breath-hold and respiratory triggered diffusion-weighted MRI / L. Cui, J. B. Yin, C. H. Hu [et al.] // *Clin. Imaging.* – 2016. – Vol. 40, № 5. – P. 892–896.
127. International association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration / A. H. El-Sherief, C. T. Lau, C. C. Wu [et al.] // *Radiographics.* – 2014. – Vol. 34, № 6. – P. 1680–1691.

128. Intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic carcinoma: the place for surgery / M. Riquet, P. Berna, E. Brian [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88, № 1. – P. 200–205.
129. Intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic neoplasms / T. C. McLoud, L. Kalisher, P. Stark, R. Greene // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1978. – Vol. 131, № 3. – P. 403–407.
130. Kauczor, H-U. MRI of the lung / H-U. Kauczor. – Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 2009. – 318 p. – Text : electronic. – URL : <https://www.springer.com/gp/book/9783319426167> (date of access : 17.09.2020). –
131. Kim, Y. Diffuse high-attenuation within mediastinal lymph nodes on non-enhanced CT scan: usefulness in the prediction of benignancy / Y. Kim, S. W. Lee, M. J. Choi. – Text : electronic // Scientific poster ECR 2012. – URL : <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2012/C-1785> (date of access : 17.09.2020).
132. Koh, D. M. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology / D. M. Koh, D. J. Collins // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2007. – Vol. 188, № 6. – P. 1622–1635.
133. Kramer, H. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer / H. Kramer, H. J. Groen // *Ann. Surg.* – 2003. – Vol. 238, № 2. – P. 180–188.
134. Lines and stripes: where did they go? – From conventional radiography to CT / J. M. Gibbs, C. A. Chandrasekhar, E. C. Ferguson, S. A. Oldham // *Radiographics.* – 2007. – Vol. 27, № 1. – P. 33–49.
135. Luna, A. Diffusion-weighted imaging of the chest / A. Luna, J. Sánchez-Gonzalez, P. Caro // *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* – 2011. – Vol. 19, № 1. – P. 69–94.
136. Lung carcinoma: diffusion-weighted MR imaging – preliminary evaluation with apparent diffusion coefficient / M. Matoba, H. Tonami, T. Kondou [et al.] // *Radiology.* – 2007. – Vol. 243, № 2. – P. 570–577.

137. Lymph node size and metastatic infiltration in non-small cell lung cancer / K. L. Prenzel, S. P. Mönig, J. M. Sinning [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 123, № 2. – P. 463–467.

138. Lymph node staging by means of positron emission tomography is less accurate in non-small cell lung cancer patients with enlarged lymph nodes: analysis of 1,145 lymph nodes / N. Al-Sarraf, K. Gately, J. Lucey [et al.] // *Lung Cancer.* – 2008. – Vol. 60, № 1. – P. 62–68.

139. Managing incidental findings on thoracic CT: mediastinal and cardiovascular findings. A white paper of the ACR incidental findings committee / R. F. Munden, B. W. Carter, C. Chiles [et al.] // *J. Am. Coll. Radiol.* – 2018. – Vol. 15, № 8. – P. 1087–1096.

140. Mediastinal and hilar lymph node measurements. Comparison of multidetector-row computed tomography and endobronchial ultrasound / T. N. Udoji, G. S. Phillips, E. A. Berkowitz [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. – Vol. 12, № 6. – P. 914–920.

141. Mediastinal incidentalomas / J. A. Stigt., J. E. Boers, A. H. Oostdijk [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol. 6, № 8. – P. 1345–1349.

142. Mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer : evaluation with ^{99m}TcTetrofosmin SPECT and comparison with CT / O. Schillaci, A. Spanu, F. Scopinaro [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1219–1224.

143. Mediastinal lymph node metastasis of renal cell carcinoma: A case report / K. Miyazaki, S. Sato, T. Kodama [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. 1600–1602.

144. Mediastinal lymph node staging: from noninvasive to surgical / C. M. Walker, J. H. Chung, G. F. Abbot [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2012. – Vol. 199, № 1. – P. W54–W64.

145. Mediastinal lymph nodes: assessment with diffusion-weighted MR imaging / P. Koşucu, C. Tekinbaş, M. Erol [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 292–297.

146. Meta-analysis of 18FDG PET-CT for nodal staging in patients with esophageal cancer / W. Shi, W. Wang, J. Wang [et al.] // *Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 112–116.
147. Metastases in mediastinal and hilar lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer: quantitative and qualitative assessment with STIR turbo spin-echo MR imaging / Y. Ohno, H. Hatabu, D. Takenaka [et al.] // *Radiology.* – 2004. – Vol. 231. – P. 872–879.
148. Metastatic and non-metastatic lymph nodes: quantification and different distribution of iodine uptake assessed by dual-energy CT / S. Rizzo, D. Radice, M. Femia [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 760–769.
149. Metastatic thoracic lymph node carcinoma with unknown primary site / M. Riquet, C. Badoual, B. F. le Pimpec [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 75, № 1. – P. 244–249.
150. MR imaging of mediastinal lymph nodes: evaluation using a superparamagnetic contrast agent / H. K. Pannu, K. P. Wang, T. L. Borman, D. A. Bluemke // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2000. – Vol. 12, № 6. – P. 899–904.
151. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask / R. Bitar, G. Leung, R. Perng [et al.] // *Radiographics.* – 2006. – Vol. 26, № 2. – P. 513–537.
152. Nordic mesothelioma group. Preoperative staging of mesothelioma by ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging and mediastinoscopy compared to pathological findings after extrapleural pneumonectomy / J. B. Sørensen, J. Ravn, A. Loft [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – Vol. 34, № 5. – P. 1090–1096.
153. Papanikolaou, I. C. The relationship between sarcoidosis and lymphoma // I. C. Papanikolaou, O. P. Sharma // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36, № 5. – P. 1207–1209.
154. Patterns of lymphadenopathy in thoracic malignancies / A. Sharma, P. Fidas, L. A. Hayman [et al.] // *Radiographics.* – 2004. – Vol. 24, № 2. – P. 419–434.

155. Patterns of pulmonary tuberculosis on FDG-PET/CT / M. Soussan, P. Y. Brillet, A. Mekinian [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 81, № 10. – P. 2872–2876.
156. PET and CT features differentiating infectious/inflammatory from malignant mediastinal lymphadenopathy: A correlated study with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration / H. Wang, Q. K. Li, M. Auster, G. Gong // *Radiol. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 5. – P. 7–13.
157. PET/CT imaging of mycobacterium tuberculosis infection / A. O. Ankrah, T. S. van der Werf, E. F. de Vries [et al.] // *Clin. Transl. Imaging.* – 2016. – Vol. 4. – P. 131–144.
158. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer / M. Schmidt-Hansen, D. R. Baldwin, E. Hasler [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD009519.pub2. – Text : electronic // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25393718/> (date of access: 17.09.2020).
159. Pilling, J. Integrated positron emission tomography-computed tomography does not accurately stage intrathoracic disease of patients undergoing trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma / J. Pilling, J. A. Dartnell, L. Lang-Lazdunski // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 58, № 4. – P. 215–219.
160. Prevalence of enlarged mediastinal lymph nodes in heavy smokers-a comparative study / J. Kirchner, E. M. Kirchner, J. P. Goltz [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2011. – Vol. 21, № 8. – P. 1594–1599.
161. Prevalence of incidental findings in computed tomographic screening of the chest: a systematic review / P. C. Jacobs, W. P. Mali, D. E. Grobbee, Y. van der Graaf // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2008. – Vol. 32, № 2. – P. 214–221.
162. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up / A. A. Malayeri, R. H. El Khouli, A. Zaheer [et al.] // *Radiographics.* – 2011. – Vol. 4, № 31(6). – P. 1773–1791.

163. Pulmonary hilar lymph nodes in lung cancer: assessment with 3D-dynamic contrast-enhanced MR imaging / I. Hasegawa, K. Eguchi, E. Kohda [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2003. – Vol. 45, № 2. – P. 129–134.
164. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation / E. Criado, M. Sánchez, J. Ramírez [et al.] // *Radiographics.* – 2010. – Vol. 30, № 6. – P. 1567–1586.
165. Quantitative CT texture and shape analysis: can it differentiate benign and malignant mediastinal lymph nodes in patients with primary lung cancer? / H. Bayanati, R. E. Thornhill, C. A. Souza [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2015. – Vol. 25, № 2. – P. 480–487.
166. Ratio of mediastinal lymph node SUV to primary tumor SUV in 18F-FDG PET/CT for nodal staging in non-small-cell lung cancer // J. Cho, J. G. Choe, K. Pakh [et al.] // *Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2017. – Vol. 51. – P. 140–146.
167. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer / P. de Leyn, C. Doooms, J. Kuzdal [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 45, № 5. – P. 787–798.
168. Role of MRI diffusion in assessment of mediastinal lymphadenopathy / Y. Y. Sabri, M. Fayek, M. Khairy [et al.] // *Med. J. Cairo Univ.* – 2017. – Vol. 85, № 3. – P. 925–931.
169. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis / E. P. M. van Vliet, M. H. Heijnenbrok-Kal, M. G. M. Hunink [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 98. – P. 547–557.
170. Suwatanapongched, T. CT of thoracic lymph nodes. Part I: anatomy and drainage / T. Suwatanapongched, D. S. Gierada // *Br. J. Radiol.* – 2006. – Vol. 79, № 947. – P. 922–928.
171. Suwatanapongched, T. CT of thoracic lymph nodes. Part II: diseases and pitfalls / T. Suwatanapongched, D. S. Gierada // *Br. J. Radiol.* – 2006. – Vol. 79, № 948. – P. 999–1000.
172. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of regional lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma

/ C. Jiang, Y. Chen, Y. Zhu, Y. Xu // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – Vol. 10, № 11. – P. 6066–6076.

173. Test liquids for quantitative MRI measurements of self-diffusion coefficient in vivo / P. S. Tofts, D. Lloyd, C. A. Clark [et al.] // *Magn. Reson. Med.* – 2000. – Vol. 43, № 3. – P. 368–374.

174. The correlation between apparent diffusion coefficient and tumor cellularity in patients: a meta-analysis / L. Chen, M. Liu, J. Bao [et al.]. – DOI doi: 10.1371/journal.pone.0079008. – Text : electronic // *PLOS One.* – 2013. – Vol. 8. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24244402/> (date of access: 17.09.2020).

175. The diagnostic ability of 18F-FDG PET/CT for mediastinal lymph node staging using 18F-FDG uptake and volumetric CT histogram analysis in non-small cell lung cancer / J. W. Lee, E. Y. Kim, D. J. Kim [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2016. – Vol. 26. – P. 4515–4523.

176. The number and size of normal mediastinal lymph nodes: a postmortem study / K. Kiyono, S. Sone, F. Sakai [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1988. – Vol. 150, № 4. – P. 771–776.

177. The sarcoid-lymphoma syndrome / T. Goswami, S. Siddique, P. Cohen, B. D. Cheson // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2010. – Vol. 10, № 4. – P. 241–247.

178. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis / A. J. de Langen, P. Raijmakers, I. Riphagen [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 29, № 1. – P. 26–29.

179. The usefulness of 99mTc-tetrofosmin SPECT in the detection of intrathoracic malignant lesions / A. Spanu, F. Ginesu, P. Pirina [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2003. – Vol. 22, № 3. – P. 639–649.

180. The utility of 18F-FDG PET/CT for monitoring response and predicting prognosis after glucocorticoids therapy for sarcoidosis / H. Chen, R. Jin, Y. Wang [et al.]. – DOI: 10.1155/2018/1823710. – Text : electronic // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – URL : <https://www.meta.org/papers/the-utility-of-18-f-fdg-petct-for-monitoring/29686996> (date of access: 22.08.2020).

181. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: a state of the art review / C. S. Nin, V. V. de Souza, R. H. do Amaral [et al.] // *Respir. Med.* – 2016. – Vol. 112. – P. 10–17.

182. Tuberculous adenitis: comparison of CT and MRI findings with histopathological features / A. I. De Backer, K. J. Mortelé, E. Van Den Heuvel [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 1111–1117.

183. Ultrasound techniques in the evaluation of the mediastinum, part I: endoscopic ultrasound (EUS), endobronchial ultrasound (EBUS) and transcutaneous mediastinal ultrasound (TMUS), introduction into ultrasound techniques / C. F. Dietrich, J. T. Annema, P. Clementsen [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – Vol. 7, № 9. – P. E311–E325.

184. Ultrasound techniques in the evaluation of the mediastinum, part 2: mediastinal lymph node anatomy and diagnostic reach of ultrasound techniques, clinical work up of neoplastic and inflammatory mediastinal lymphadenopathy using ultrasound techniques and how to learn mediastinal endosonography / C. Jenssen, J. T. Annema, P. Clementsen [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – Vol. 7, № 10. – P. E439–E458.

185. Usefulness of FDG PET/CT in the management of tuberculosis / A.M. Sánchez-Montalvá, M. Barrios, F. Salvador [et al.] – DOI 10.1371/journal.pone.0221516 – Text : electronic // *PLoS ONE.* – 2019. – Vol. 14, № 8. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6711521/> (date of access: 17.09.2020).

186. Whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) in lymphoma: State of the art / D. Albano, A. Bruno, C. Patti [et al.] // *Hematol. Oncol.* – 2020. – Vol. 38, № 1. – P. 12–21.